



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA**

Índice plaquetas/linfocitos como marcador pronóstico de mortalidad
en dengue con signos de alarma

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:
Médico Cirujano**

AUTORA:

Salazar Aquino, Grecia Lorenit (orcid.org/0000-0003-0078-870X)

ASESORA:

Dra. Goicochea Rios, Evelyn del Socorro (orcid.org/0000-0001-9994-9184)

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Enfermedades Infecciosas y Transmisibles

LÍNEA DE RESPONSABILIDAD SOCIAL UNIVERSITARIA:

Promoción de la Salud, Nutrición y Salud Alimentaria

TRUJILLO - PERÚ

2023

DEDICATORIA

Este trabajo va dedicado a Dios, por guiarme en mi vida académica y personal, a mis padres y a mi hermano por su esfuerzo y apoyo incondicional.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios,
a mis padres y a mi
hermano.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Dedicatoria	ii
Agradecimiento.....	iii
Índice de Contenidos.....	iv
Índice de tablas.....	v
Resumen.....	vi
Abstract.....	vii
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. MARCO TEÓRICO.....	3
III. METODOLOGÍA.....	7
3.1.Tipo y diseño de investigación:.....	7
3.2.Variables y operacionalización:.....	7
3.3.Población, muestra y muestreo:.....	7
3.4.Técnicas e instrumentos de recolección de datos:.....	7
3.5. Métodos de análisis de datos:.....	8
3.6. Aspectos éticos.....	8
IV. RESULTADOS.....	9
V. DISCUSIÓN.....	15
VI. CONCLUSIONES.....	21
VII. RECOMENDACIONES.....	22
REFERENCIAS	23
ANEXOS:	

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1: Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con DCSA.....	16
TABLA 2: Distribución según procedencia y condición final de los pacientes con DCSA.....	18
TABLA 3: Punto de corte del Índice plaquetas/linfocitos para la predicción de mortalidad en pacientes con DCSA.....	19
TABLA 4: Área bajo la curva para la predicción de mortalidad en pacientes con DCSA.....	20
FIGURA 1: Curva de ROC del índice de plaquetas/linfocitos para la predicción de mortalidad en pacientes con DCSA.....	21

RESUMEN

Objetivo: Determinar si el índice plaquetas/linfocitos es un marcador pronóstico de mortalidad en pacientes con dengue con signos de alarma.

Metodología: Se desarrolló un estudio de pruebas diagnósticas mediante la revisión de historias clínicas de 238 pacientes con dengue con signos de alarma admitidos en un nosocomio nivel III en la ciudad de Trujillo. Fueron excluidas las personas catalogadas como caso sospechoso de dengue que posteriormente dicho diagnóstico se descartó, pacientes con VIH, enfermedades autoinmunes, pacientes con cáncer y aquellos en tratamiento con corticoides de más de tres meses.

Resultados: Predominó el sexo femenino, en cuanto al nivel de instrucción, secundaria fue el más frecuente y el antecedente de infección por dengue fue escaso. El sangrado de mucosas ($p=0,009$) y la estancia hospitalaria (valor $p=0,012$) fueron aspectos relacionados con la mortalidad. El punto de corte de predicción del índice plaquetas/linfocitos fue de 2127,7, siendo la sensibilidad del 100%, la especificidad del 45,34%, el valor predictivo positivo de 1,53% y un valor predictivo negativo del 100%; el AUC fue de 0,691.

Conclusiones: El índice plaquetas/linfocitos no evidenció ser predictor de mortalidad en pacientes con dengue con signos de alarma.

Palabras clave: Índice plaquetas/linfocitos, dengue, prueba de pronóstico, mortalidad.

ABSTRACT

Objective: To determine if the platelet/lymphocyte ratio is a prognostic marker of mortality in dengue patients with warning signs. **Methodology:** A study of diagnostic tests was developed by reviewing the medical records of 238 dengue patients with warning signs admitted to a level III hospital in the city of Trujillo. Excluded were people classified as a suspected case of dengue whose diagnosis was subsequently ruled out, patients with HIV, autoimmune diseases, patients with cancer and those receiving corticosteroid treatment for more than three months. **Results:** The female sex predominated, in terms of educational level, secondary school was the most frequent and the history of dengue infection was scarce. Mucosal bleeding ($p=0.009$) and hospital stay (p value= 0.012) were aspects related to mortality. The cut-off point for predicting the platelet/lymphocyte ratio was 2127.7, with sensitivity being 100%, specificity being 45.34%, positive predictive value being 1.53% and negative predictive value being 100%; the AUC was 0.691. **Conclusions:** The platelet/lymphocyte ratio did not prove to be a predictor of mortality in patients with dengue with warning signs.

Keywords: Platelet/lymphocyte index, dengue, prognostic test, mortality.

I. INTRODUCCIÓN

Actualmente el dengue es el arbovirus de alerta epidemiológica más común en las zonas con climas tropicales del mundo, en el Perú la sala situacional de dengue ha informado para el 2023, 72 163 casos entre probables y confirmados en el transcurso de la semana epidemiológica número 8.¹

Se reporta que, en países de Latinoamérica, hay mayor tasa de mortalidad por dengue, incluyendo el Perú.¹ El Centro Nacional de Epidemiología menciona que el 45,6% de los fallecidos fueron adultos mayores y el 11,4% niños, desde el año 2017 al presente.^{1,2} En nuestro país, transitan 4 serotipos de dengue, asociando el serotipo DENV-2 con severidad, constatándose a niños, ancianos, gestantes y púerperas como población en riesgo.³

En el último decenio, en Asia-Pacífico y las naciones de Latinoamérica, se está reportando que en conjunto estos 4 serotipos, causan aproximadamente por año 20.000 muertes.^{4,5} El incremento de la endemidad se debe a la acelerada urbanización, al crecimiento demográfico y al incremento de los sitios de reproducción de vectores.⁶

Se ha encontrado relación entre los serotipos del virus y el grado de propagación y de severidad.⁴ Las mutaciones en los linajes del virus del dengue, se diferencian por la disposición de aminoácidos y expresión proteica en su configuración molecular, esto daría sustento a la predisposición epidemiológica relacionada a morbilidad y mortalidad en ciertas zonas de América.³

El país atraviesa una emergencia por dengue, por lo que se precisa de nuevos enfoques de prevención, diagnóstico y pronóstico, a manera de brindar atención y manejo oportuno, interrumpiendo el curso de la enfermedad hacia la severidad.^{3,4} La evolución fisiopatológica de la enfermedad es esencial para predecir la mortalidad durante las etapas clínicas, ya que el sistema inmune desata alteraciones en la composición sanguínea, considerándose como herramienta para pronosticar DG y por lo tanto la letalidad.⁵

La importancia de estudiar el pronóstico de mortalidad por dengue se relaciona con el aumento de muertes de esta enfermedad en el Perú ³, asimismo el no haber contado con una herramienta auxiliar predictivo para la intervención precoz, lo que podría disminuir la prolongada estancia hospitalaria, y el gran impacto en la economía, de igual manera evitar el desenlace fatal de la enfermedad. El presente estudio fue viable gracias a que el laboratorio clínico estuvo implementado para el análisis serológico básico, hemograma y las pruebas de inmunodiagnóstico. Se planteó como problema de investigación ¿Es el índice plaquetas/linfocitos un marcador pronóstico de mortalidad en pacientes con dengue con signos de alarma?

El objetivo principal fue determinar si el índice plaquetas/linfocitos es un marcador pronóstico de mortalidad en dengue con signos de alarma, y los objetivos específicos: establecer un punto de corte del índice plaquetas/linfocitos para la predicción de mortalidad en dengue con signos de alarma, determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del índice plaquetas/linfocitos para la predicción de mortalidad en dengue con signos de alarma, caracterizar sociodemográfica y clínicamente a estos pacientes.

La hipótesis de investigación es que el índice plaquetas/linfocitos es un marcador pronóstico de mortalidad en dengue con signos de alarma.

II. MARCO TEÓRICO

El dengue correspondiente al género *Flavivirus* de la familia *Flaviviridae*, virus ARN monocatenario con un tamaño de genoma de 11 kb.⁷ Posee un exclusivo marco de lectura abierto largo, codificando 3 proteínas estructurales y 7 no estructurales. Las estructurales son glicoproteínas de cápside, pre membrana/membrana, envoltura.^{3,8}

Las proteínas no estructurales (NS) participan en el proceso de replicación viral e invasión inmunitaria dentro de la célula infectada.¹ Solo NS1 se presenta en las superficies de las células afectadas, para ser transportadas finalmente a la circulación sistémica, convirtiéndola en una fuente de ayuda diagnóstica adecuada. La detección de NS1 tiene una ventaja sobre la detección de ARN genómico de dengue.^{3,9}

Los monocitos, macrófagos, células dendríticas, queratinocitos y linfocitos CD4+ y CD8+, son las células principalmente afectadas por dengue, aunque se evidencia que infecta a hepatocitos, endotelio, plaquetas fibroblastos y neuronas en las cuales se ha verificado que alcanzan a finalizar su ciclo viral.¹⁰ Los puntos primarios de infección son los queratinocitos y las células dendríticas, desde donde el virus pasa a los ganglios linfáticos, desarrollándose y diseminando la infección, involucrando las células antes mencionadas.¹¹

La clínica va desde un cuadro febril leve indiferenciado, catalogada como dengue sin signos de alarma (DSSA), hasta la forma grave y potencialmente mortal.²⁹ El rasgo distintivo del dengue grave (DG) son la extravasación del plasma y la permeabilidad vascular que pueden provocar shock hemodinámico y fallo orgánico.^{30,31}

En cuanto a la historia natural del dengue cursa de 2 a 7 días, se describen la fase febril, crítica y de recuperación. Las causas más comunes de muerte son cuadros clínicos severos, que incluyen sangrado grave, choque y disfunción orgánica.^{12,19} Las sugerencias de la OMS, consignan que los pacientes con DSSA pueden ser manejados ambulatoriamente, y los pacientes con dengue con signos de alarma (DCSA) requieren hospitalización.^{12,17,19}

La trombocitopenia se presenta en cuadros leves como graves, fisiopatológicamente se debe a la supresión de la médula ósea; explicando la leucopenia; y la respuesta autoinmune por reacción cruzada con los anticuerpos contra la proteína NS1.^{28,29} NS1 posee la facultad de asociarse a la protrombina, reduciendo su acción y desencadenando trastornos de la hemostasia. Asimismo, puede desatar la liberación de transducción de señales en determinadas células, incrementando la liberación de citoquinas y originando un estado proinflamatorio.

17,23,28

El proceso inflamatorio de la infección por dengue incluye la participación de la celularidad en la sangre, cumpliendo un papel esencial en el desenlace de la enfermedad, pues para pronosticar gravedad por dengue, se necesitan indicadores laboratoriales predictores que vayan de acorde con la progresión de la enfermedad.⁸⁻¹⁵ En el transcurso de los tres primeros días de la enfermedad, los marcadores predictivos deben ser el conteo de leucocitos, plaquetas o la albúmina sérica; y del cuarto al sexto día de enfermedad, AST, ALT, albúmina o bilirrubina sérica total.¹²⁻¹⁶

El hemograma, uno de los instrumentos más requeridos, proporciona biomarcadores mostrando ser competentes: la neutrofilia, la linfopenia, la trombocitopenia, el índice neutrófilos/ linfocitos (N/L), el índice plaquetas/linfocitos (IPL), el ancho de distribución de los hematíes y de los monocitos para pronosticar el desenlace de las patologías transmisibles.³¹⁻³³

La respuesta inflamatoria sistémica es necesaria para el progreso de enfermedades infecciosas y oncológicas. Varios estudios mencionan que la relación plaquetas-linfocitos (RPL), sirve como indicador pronóstico ya que refleja la gravedad de la respuesta de la inflamación sistémica, por lo que han considerado que este pueda servir como tal.³²⁻³⁷

Las plaquetas y los linfocitos realizan diferentes acciones en la respuesta inflamatoria, la trombocitosis provoca la progresión de la patogenia del dengue,

promoviendo la neoformación de vasos sanguíneos y la liberación de moléculas de adhesión.³⁴⁻³⁶ Los linfocitos se encargan de liberar citocinas que activan el sistema inmunológico, considerándose una herramienta importante en la inmunidad antitumoral y en la respuesta a enfermedades transmisibles.³⁴⁻³⁷

Estudios que involucran revisiones sistemáticas y metaanálisis recientes reportan que el IPL, puede ser usado como un marcador de predicción potencial, enfatizando que un IPL disminuido podría relacionarse con mayor sobrevivencia.³⁵ Si bien es cierto el IPL no ha sido estudiado específicamente en el curso de la patología por dengue, este marcador serviría como un potencial indicador en el control y el pronóstico de esta enfermedad.³⁷⁻⁴¹

En una investigación se determinaron los predictores clínicos y bioquímicos de mortalidad, utilizando regresión logística univariable. Llegando a la conclusión que el grupo etario de más de 45 años, el incremento de leucocitos y la falla renal aguda, aumentan la posibilidad de mortalidad por dengue al inicio de sus manifestaciones clínicas.⁶

Una investigación sobre la relación entre el conteo de linfocitos atípicos (LA) y la gravedad de la infección por dengue (ID), mencionan que la clínica de la ID grave, tiene un mayor porcentaje de LA en comparación con el DSSA. Los LA pueden servir como factor pronóstico de ID severo, sensible en 95,5% y específico en un 71,5%⁷; asimismo, se valoró al conteo de LA en asociación con el conteo de plaquetas (CP), observándose que el conteo LA puede ser utilizado como predictor de trombocitopenia y dengue severo.⁸

En cuanto a la utilidad del hemograma para establecer el pronóstico de la fiebre por dengue (FD), este puede servir como marcador precoz de predicción de la FD y dentro de este, el total porcentual de linfocitos podría servir como predictor de la duración de internamiento y de la recuperación del dengue en los primeros días de la enfermedad.⁹

Se investigó sobre la tendencia de la fracción de plaquetas inmaduras (FPI) y su asociación con DG en conjunto con el conteo de reticulocitos (CR),

comprobandose que el porcentaje de FPI incrementó entre el tercer y quinto día posterior a la fase febril en pacientes con DG; el CR aumentó significativamente en pacientes con DG al quinto día. Se concluye que la FPI podría usarse como marcador de recuperación precoz de plaquetas en pacientes con dengue y trombocitopenia.¹⁰

Sobre los posibles valores hematológicos predictivos relacionados con DG, entre ellos hematocrito, recuento de glóbulos blancos, neutrófilos y plaquetas, observándose que algunos de estos tienen asociación significativa con la severidad del dengue, evidenciándose su posible uso como predictores tempranos de la evolución de la enfermedad.¹¹

En otro estudio se evalúan indicadores de la gravedad de la ID; la edad > 6 años, hepatomegalia, sangrado, conteo de glóbulos blancos > 5000/ μ L y plaquetas \leq 100000/ μ L, aumentaron el riesgo de dengue hemorrágico. La hepatomegalia, el sangrado, presión de pulso \leq 20 mm Hg, PAS < 90 mm Hg, hematocrito > 40 %, conteo de glóbulos blancos > 5000/ μ L y plaquetas \leq 100000/ μ L, incrementaron el riesgo de shock por dengue. La gravedad de la ID se relaciona significativamente con ciertos parámetros laboratoriales y clínicos, los que podrían utilizarse como pronóstico y seguimiento de la severidad de la ID en los primeros días de la enfermedad.¹⁴

Se observó que el sangrado gastrointestinal fue la manifestación clínica más relacionada con mortalidad, seguido de la hematuria, la trombocitopenia y el grupo etario, enfatizando que el mejor factor pronóstico de mortalidad por DG se basa en estos hallazgos, de manera que este modelo puede ser de utilidad para implementar nuevos parámetros de identificación precoz de DG y mejorar el manejo personalizado.¹⁶

III. METODOLOGÍA

3.1. Tipo y diseño de investigación:

El tipo de investigación es aplicada y el diseño de investigación correspondió a un estudio de pruebas diagnósticas.

3.2. Variables y operacionalización: (Ver en el anexo 1)

3.3. Población, muestra y muestreo:

3.3.1. Población:

La población estuvo compuesta por todos los pacientes con diagnóstico de DCSA admitidos en el servicio de Medicina del Hospital Regional Docente de Trujillo.

- **Criterios de inclusión:** Pacientes entre 18 y 90 años de ambos sexos, diagnosticados con DCSA, hospitalizados en el transcurso de los tres primeros días de inicio de la enfermedad con historia clínica completa.
- **Criterios de exclusión:** Pacientes con sospecha de dengue cuyo diagnóstico ha sido descartado, infección por VIH, patologías autoinmunes, oncológicas y pacientes que reciban corticoides de tres a más meses.

3.3.2. Muestra:

La muestra estuvo constituida por 238 historias clínicas de pacientes diagnosticados con DCSA hospitalizados en el servicio de medicina del Hospital Regional Docente de Trujillo de abril a agosto del año 2023. Este número se determinó mediante la fórmula para estudios de pruebas diagnósticas. (Ver en el Anexo 3)

3.3.3. Muestreo:

El muestreo fue no probabilístico y la unidad de análisis fueron las historias clínicas, y posteriormente se procedió a la revisión de cada una de estas. Las variables del estudio se evidencian en el anexo 01.

3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos:

Se aplicó la técnica de análisis documental para la revisión de cada una de las historias clínicas de pacientes que cumplieron con los criterios de selección. Se usó una ficha de recolección de datos, elaborada por la autora, que se validó por 3 especialistas en el área de Infectología. (Anexo 02)

Se obtuvo la autorización de la dirección del Hospital Regional Docente de Trujillo para tener acceso a las historias clínicas. Después se procedió a la revisión de las fichas de recolección de datos y las historias clínicas, que cumplieron los criterios de selección, los datos fueron recolectados en una base en el programa SPSS 26.0 licenciado para la Universidad César Vallejo, que posteriormente fueron analizados, y se redactó el informe final.

3.5. Métodos de análisis de datos:

Se aplicó la estadística descriptiva, los resultados se presentaron en tablas con número de casos en cifras absolutas y relativas que corresponden a los datos de las variables. Para la estadística analítica, utilizamos la sensibilidad, que nos indicó la proporción de pacientes con el desenlace de la patología que presentaron una prueba positiva⁴³, la especificidad, la proporción de pacientes sin el desenlace de la enfermedad que presentaron una prueba negativa o normal.⁴² El valor predictivo positivo (VPP) estuvo dado por la proporción de pacientes con una prueba positiva que presentaron el desenlace de la enfermedad.⁴³ Y el valor predictivo negativo (VPN) es la proporción de pacientes con una prueba negativa que no presentaron el desenlace de la patología.⁴²

3.6. Aspectos éticos:

El estudio respetó los derechos de los pacientes⁴³⁻⁴⁵, y la integridad e intimidad de la información obtenida porque el fin es hacer investigación. No se modificó ni falsificó el contenido de las historias clínicas.⁴⁷ Además, se mantuvo en todo momento el anonimato de los pacientes.⁴⁶ La investigación promovió el respeto a cada paciente, además ofreció amparo por su salud y sus derechos.^{44,46} Se solicitó la verificación del proyecto por el Comité de Ética de la Escuela de Medicina-UCV.⁴⁸ Se consideró que el estudio se basa en la recolección de datos a través del análisis documental, por lo que el presente estudio cuenta con autorización del Comité de Ética e Investigación del Hospital Regional Docente de Trujillo.⁴⁸

IV. RESULTADOS:

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con DCSA.

		FALLECIDO				NO FALLECIDO		Total		Prueba chi
		N°	%	N°	%	N°	%			
Edad		42,5 ± 23,3		41,0±19,7					T=0.107 P=0.915	
Sexo	Femenino	2	100,0%	125	53,0%	127	53,4%	Chi=1.763 p=0.184		
	Masculino	0	0,0%	111	47,0%	111	46,6%			
Nivel de instrucción	No indica	0	0,0%	7	3,0%	7	2,9%	Chi=1.041 p=0.969		
	Sin instrucción	0	0,0%	23	9,7%	23	9,7%			
	Primaria	0	0,0%	42	17,8%	42	17,6%			
	Secundaria	2	100,0%	155	65,7%	157	66,0%			
	Superior técnica	0	0,0%	5	2,1%	5	2,1%			
	Universitario	0	0,0%	4	1,7%	4	1,7%			
Antecedente de dengue	N	2	100,0%	207	87,7%	209	87,8%	Chi:0.280 p=0.597		
	Si	0	0,0%	29	12,3%	29	12,2%			
Dolor Abdominal intenso Y Continuo	No	0	0,0%	101	42,8%	101	42,4%	Chi=0.251 p=0.616		
	Si	2	100,0%	135	57,2%	137	57,6%			
Sangrado de mucosas	No	0	0,0%	52	22,0%	54	22,7%	Chi=6.873 p=0.009		
	Si	2	100,0%	184	78,0%	184	77,3%			
Vómitos persistentes	No	0	0,0%	62	26,3%	62	26,1%	Chi=0.711 p=0.399		
	Si	2	100,0%	174	73,7%	176	73,9%			
Hipotensión postural	No	2	100,0%	216	91,5%	218	91,6%	Chi=0.185 p=0.667		
	Si	0	0,0%	20	8,5%	20	8,4%			

Estado mental alterado	No	2	100,0%	232	98,3%	234	98,3%	Chi=0.034 p=0.853
	Si	0	0,0%	4	1,7%	4	1,7%	
Derrame seroso	No	2	100,0%	231	97,9%	233	97,9%	Chi=0.043 p=0.835
	Si	0	0,0%	5	2,1%	5	2,1%	
Estancia				9 ± 2.82		4.52±2.49		T=2.530 p=0.012

En la tabla 1 se observa que, predominó el sexo femenino, siendo el nivel de instrucción secundaria el más frecuente, el antecedente de infección por dengue fue escaso. De las características de la población en estudio, el sangrado de mucosas (valor $p=0,009$) y la estancia hospitalaria (valor $p=0,012$) estuvieron relacionados con la mortalidad en los pacientes con DCSA. En cuanto al sangrado de mucosas, en el grupo de los fallecidos se presentó al 100%, mientras que, en el grupo de no fallecidos tuvo una frecuencia del 78%. La estancia hospitalaria fue mayor en los pacientes fallecidos (9 ± 2.82 días), en comparación de aquellos que no fallecieron (4.52 ± 2.49).

Tabla 2. Distribución según procedencia y condición final de los pacientes con DCSA

	Fallecidos		No Fallecido		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
ASCOPE		0,0%	7	2,9%	7	2,9%
CAJABAMBA		0,0%	1	0,4%	1	0,4%
CAJAMARCA		0,0%	2	0,8%	2	0,8%
CHEPÉN		0,0%	6	2,5%	6	2,5%
CHICLAYO		0,0%	1	0,4%	1	0,4%
CONTUMAZA		0,0%	2	0,8%	2	0,8%
GRAN CHIMU	1	0,4%	2	0,8%	3	1,3%
JULCAN		0,0%	1	0,4%	1	0,4%
LAMBAYEQUE		0,0%	1	0,4%	1	0,4%
OTUZCO		0,0%	1	0,4%	1	0,4%
PACASMAYO	1	0,4%	7	2,9%	8	3,4%
PALLASCA		0,0%	1	0,4%	1	0,4%
TRUJILLO		0,0%	204	85,7%	204	85,7%
Total	2	0,8%	236	99,2%	238	100,0%

En la tabla 2 se observó que el distrito de mayor procedencia de pacientes con DCSA fue Trujillo, sin embargo, los pacientes fallecidos, corresponden a los distritos de Gran Chimú y Pacasmayo.

Tabla 3. Punto de corte del Índice plaquetas/linfocitos para la predicción de mortalidad en pacientes con DCSA.

Punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad	Valor predictivo (+)	Valor predictivo (-)	Índice de Youden's	AUC
1860,4	100%	40,68%	1.41%	100%	0,407	0,691
2000	100%	41,53%	1.43%	100%	0,415	0,691
2044,4	100%	43,22%	1.47%	100%	0,432	0,691
2056,6	100%	43,64%	1.48%	100%	0,436	0,691
206..8	100%	44,07%	1.49%	100%	0,441	0,691
2105,3	100%	44,49%	1.5%	100%	0,445	0,691
2121,9	100%	44,92%	1.52%	100%	0,449	0,691
2127,7	100%	45,34%	1.53%	100%	0,453	0,691
7363,6	50%	90,68%	4.35%	99.53%	0,407	0,691
7733,3	50%	91,1%	4.55%	99.54%	0,411	0,691
7850	50%	91,53%	4.76%	99.54%	0,415	0,691
8250	50%	91,95%	5%	99.54%	0,419	0,691
8666,7	50%	92,37%	5.26%	99.54%	0,424	0,691
8937,5	50%	92,8%	5.56%	99.55%	0,428	0,691

La tabla 3 evidencia que en cuanto a la predicción de mortalidad en pacientes con DCSA el punto de corte del índice plaquetas/linfocito fue de 2127,7, siendo la sensibilidad del 100%, la especificidad del 45,34%, el VPP de 1,53% y un VPN del 100%; el AUC fue de 0,691.

Tabla 4. Área bajo la curva para la predicción de mortalidad en pacientes con DCSA.

Variable de resultado de prueba	Área bajo la curva				
	Área	Desv. Error ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
Índice de Plaquetas/Linfocitos	,691	,169	,353	,359	1,000

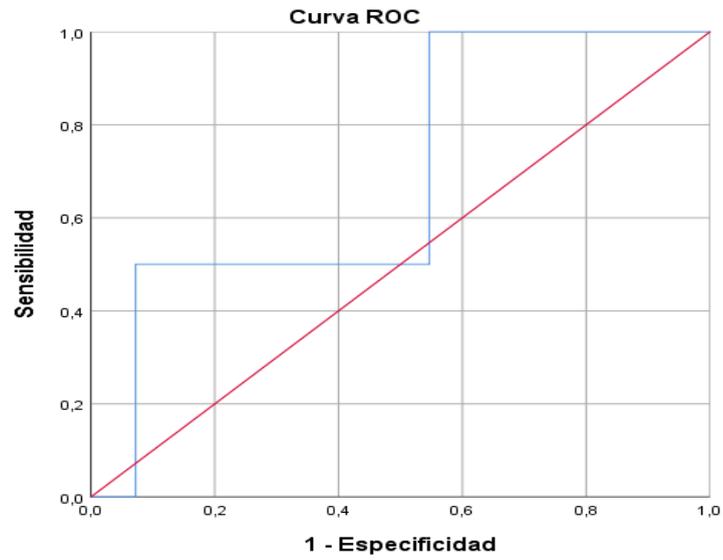
a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Fuente: Ficha de recolección de datos

En la tabla 4 se aprecia que el área bajo la curva es del 69,1% en cuanto a la probabilidad de mortalidad en pacientes con DCSA.

Figura 1: Curva de ROC del índice de plaquetas/linfocitos para la predicción de mortalidad en pacientes con DCSA.



Fuente: Ficha de recolección de datos

La figura 1 muestra la curva ROC para el índice plaquetas/linfocitos en la predicción de mortalidad en pacientes con DCSA.

V. DISCUSIÓN:

En la tabla 1 observamos que el promedio de edad fue mayor en el grupo de fallecidos ($42,5 \pm 23,3$) comparado con aquellos que no fallecieron ($41,0 \pm 19,7$), sin embargo, no hubo diferencia estadística significativa (valor $p=0,915$). En un estudio, Pinto et al¹⁶ menciona que la edad > 55 años fue asociada a mortalidad por dengue (OR: 4,06, IC 95%: 1,91-8,60; ORa: 4,98, IC 95%: 1,78-13,87). En otro estudio se observó una media de edad más joven en pacientes que tuvieron dengue (28,4 años), esta cifra fue mucho menor en aquellos pacientes diagnosticados como dengue grave (< 16 años).⁵¹ Luque et al⁵², al evaluar las características epidemiológicas de los casos de mortalidad por dengue encontraron una edad promedio de 46 años (± 25 años) con un predominio del sexo femenino (67%), resultados muy concordantes al estudio.

En un estudio global sobre la clínica y la distribución geográfica de los tipos de dengue en el Perú, Mostorino et al⁵⁰, informó una edad promedio de los pacientes de $31,06 \pm 16,4$ años, con un predominio entre los 20 y 39 años, siendo el sexo femenino más frecuente (51%). El DEN-2 fue el serotipo más reportado, seguido del DEN-1 y el DEN-3, los pacientes afectados por el DEN-1 fueron los que presentaron más de 4 síntomas o signos y tuvieron una mayor frecuencia de incremento de la permeabilidad vascular en comparación con los otros serotipos.⁵⁰

El presente estudio concuerda con algunos resultados de estudios publicados sobre pacientes con dengue, sin embargo, existen algunas diferencias que se deben a características propias de las poblaciones seleccionadas y otras al comportamiento natural de la enfermedad. En cuanto a la edad, un estudio brasileño sitúa los rangos entre los 15 a 55 años,¹⁶ en Argentina,⁵³ la meseta etaria de mayor frecuencia informada se sitúa desde los 25 a 44 años, nosotros reportamos una media de edad de $42,5 \pm 23,3$ años en fallecidos versus $41 \pm 19,7$ años en no fallecidos, incidiendo en estos rangos la tendencia de edad. Los estudios nacionales evidencian promedios que van desde los 28,4 años hasta los 46 años.⁵¹

Los pacientes fallecidos correspondieron al sexo femenino, además, el nivel de instrucción predominante fue la secundaria (valor $p=0,184$); sin embargo al evaluar la mortalidad en pacientes con dengue severo, encontraron una mayor frecuencia del sexo femenino en personas fallecidas por dengue, el grupo etario predominante fue de los 15 a 55 años.¹⁶ Fiestas et al⁵¹ en Iquitos, reportaron una frecuencia de 65,8% de mujeres al evaluar una corte de pacientes con dengue (69% con signos de alarma y 31% graves).

El género ha sido identificado como otro factor importante en muchos, pero no en todos los estudios epidemiológicos sobre dengue. Si bien es cierto, algunos estudios realizados en América Latina no encontraron evidencia de susceptibilidad modulada por el género,⁵⁴⁻⁵⁶ la presente investigación reporta una mayor afección femenina, así también otros reportes informan resultados similares, siendo inclusive la muerte más frecuente en ellas ^{16,51-53} En la presente investigación encontramos predominio de casos de muerte en el sexo femenino, lo que explica la asociación del sexo femenino con eventos fisiopatológicos severos como el síndrome de shock por dengue que ha sido previamente informado.⁵⁷

La mayoría de los participantes en este estudio no presentaron antecedentes de infección por dengue. De las características clínicas, solo el sangrado de mucosas se asoció significativamente a deceso (valor $p=0,009$), el dolor abdominal intenso y continuo, los vómitos persistentes, la hipotensión postural, la alteración del estado mental y el derrame seroso no lo evidenciaron estadísticamente a pesar de hallarse presentes. Se encontró en un estudio que la hematuria (ORa: 5,07, IC 95%: 2,54-10,09), la hemorragia gastrointestinal (ORa: 10,26, IC 95%: 5,32-19,76) y el recuento de plaquetas < 20000 células / mm³ (ORa: 2,55, IC 95%: 1,33-4,89) se relacionaron a mortalidad.¹⁶ En otras investigaciones se observó que los signos de alarma causales de hospitalización estuvieron dados por el dolor abdominal (75,6%) y los vómitos persistentes (61%), siendo las causas de gravedad: hipotensión, sangrado grave, extravasación del plasma y disnea.⁵¹ En otro estudio se encontró que el total de los fallecidos presentaron disfunciones de tipo neurológica, respiratoria

y cardiovascular; el 58,3% tuvieron disfunción hematológica y el 50% disfunciones gastrointestinales y renales.⁵²

Dentro de los resultados de este estudio el sangrado de mucosas estuvo asociado a muerte, además dentro del cuadro clínico se presentaron dolor abdominal intenso y continuo, vómitos persistentes, hipotensión postural, alteración del estado mental y derrame seroso, pero no evidenciaron asociación significativa con el desenlace deceso. Por otro lado, en cuanto a la estancia hospitalaria se relaciona con la mortalidad. La mayoría de los pacientes con dengue suelen ser asintomáticos o presentan autolimitación de la enfermedad particularmente cuando presentan una primera infección; pero, hasta un 5% puede llegar a presentar formas severas.⁶¹

Los hallazgos de la presente investigación guardan similitud con estudios previos, sin embargo, difieren en algunos aspectos; la estancia hospitalaria tuvo relación significativa con la mortalidad de los pacientes con DCSA (valor $p=0,012$). En otra investigación el tiempo de atención desde la primera fase de la patogenicidad hasta el deceso fue de 7,93 días ($\pm 5,97$ días).⁵²

Gran parte de nuestra población estudiada no tuvo antecedente de infección por dengue, pero es claro establecer que, como en toda infección nueva cabe tener en cuenta que tanto los factores virales como inmunológicos del huésped juegan un rol importante en el curso de la enfermedad, la inmunidad impulsada por la infección brinda defensa determinada contra un serotipo, sin embargo, la coinfección secundaria con otro serotipo podría aumentar el riesgo de dengue grave. El DENV-2, el serotipo con mayor virulencia, podría explicar un aumento de la gravedad de los cuadros y/o la mortalidad; sin embargo, serían requeridos estudios adicionales que podrían permitir corroborar esta afirmación.^{59,60}

En la Tabla 2 se aprecia que el distrito de mayor procedencia de pacientes con DCSA fue Trujillo, sin embargo, los pacientes fallecidos, corresponden a los distritos de Gran Chimú y Pacasmayo. Hay diversos factores como la respuesta inmune, acceso a agua potable 24 horas al día lo que condiciona al almacenamiento de esta en recipientes, la circulación de sus serotipos, el

cambio climático, la abundancia del vector, así como acortamiento del período de incubación extrínseca.⁶⁴⁻⁶⁷ Otro estudio menciona que la tropicalización del clima subsecuente a los cambios ambientales ha traído consigo la concentración del vector del dengue en zonas de mayor temperatura, siendo en Perú, según lo evidenciado, la zona costera norte y la región oriental las áreas geográficas de mayor afección, muy aparte de fenómenos periódicos como el fenómeno del Niño y eventuales como el ciclón Yakú que incrementan la casuística nacional.⁶⁶⁻⁶⁹

La Tabla 3, la Tabla 4 y la Figura 1 evidencian que en la predicción de mortalidad en pacientes con DCSA el punto de corte del índice plaquetas/linfocito fue de 2127,7, siendo la sensibilidad del 100%, la especificidad del 45,34%, el VPP de 1,53% y un VPN del 100%, con un AUC de 0,691; lo que se debe a que solo se encontró dentro de la muestra 2 fallecidos, y al momento de realizar los cálculos estadísticos para estos 4 indicadores, nos encontramos en 2 situaciones matemáticas (cabe recalcar que se realizan multiplicaciones y divisiones), la primera en la que se tiene un numerador pequeño y un denominador grande, por lo que se obtuvieron valores bajos (VPP y especificidad), y un segundo caso, en viceversa se obtuvo un numerado grande para un denominador bajo, por lo cual se obtuvo el otro extremo, valores muy altos (sensibilidad y especificidad); por lo que dicho hallazgo matemático va de acorde a la limitación del presente estudio, catalogando como resultados no concluyentes. El AUC representa la eficacia de una prueba diagnóstica, sin embargo, no resulta ser significativa porque está muy cercana al 50%, por lo que no ayuda a predecir la mortalidad.

En un estudio se encontró que existen algunos índices que se utilizan como predictores de pronóstico o desenlace en algunas enfermedades, dentro de ellos, los más usados son el índice NL, IPL y, el índice de inmunidad e inflamación sistémica (IIS, integra los tres tipos celulares: plaquetas y neutrófilos / linfocitos).³³

Un estudio reciente utilizó el índice plaquetas/linfocito como marcador predictivo en pacientes con COVID-19, reportando que cuando existe un IPL

más alto en los pacientes durante el tratamiento, estos tuvieron un promedio de días de hospitalización más prolongados, presumiendo además que el número de plaquetas y sus cambios dinámicos durante el tratamiento pueden tener una sugerencia sobre la severidad y el pronóstico de la patología, pudiendo esto estar relacionado con la tormenta de citoquinas, pudiendo ser utilizado como un nuevo indicador en el seguimiento de los pacientes afectados por esta enfermedad.³⁸

El hemograma, dentro del contexto del paciente infectado, suministra biomarcadores que demuestran eficiencia como la neutrofilia, la linfopenia, la trombocitopenia, el índice neutrófilos/ linfocitos, el ancho de distribución de los eritrocitos y el ancho de distribución de los monocitos para pronosticar el desenlace de varias enfermedades como el dengue y el COVID-19.⁷⁰

El índice plaquetas/linfocito no ha sido evaluado con anterioridad en la predicción de mortalidad por dengue, sin embargo, en este estudio se fundamentó en la utilidad demostrada de sus componentes y en la combinación de estos con otros biomarcadores sanguíneos. Looi et al¹⁰ encontraron que el porcentaje de fracción de plaquetas inmaduras (FPI) incrementó significativamente en pacientes con dengue grave en contraste con pacientes con dengue no grave en los días 3 a 5 después del comienzo de la fase febril y que el conteo de reticulocitos se incrementó significativamente en pacientes con dengue grave el día 5, concluyendo que la FPI puede utilizarse como marcador de recuperación precoz de plaquetas en pacientes con dengue y trombocitopenia.

Rehman et al¹¹ hallaron que algunos marcadores hematológicos comunes como el hematocrito, la hemoglobina, el conteo de leucocitos, linfocitos, neutrófilos y plaquetas demostraron asociación sustancial con el DG. Huy et al¹² establecieron que para pronosticar el riesgo de DG se deben establecer marcadores laboratoriales pronóstico acorde a la evolución de la enfermedad, concluyendo que, en el transcurso de los 3 primeros días de la enfermedad, los marcadores pronósticos podrían ser el recuento plaquetario o la albúmina

sérica y que, a partir del cuarto al sexto día de la enfermedad, los indicadores pronósticos deben ser AST, ALT, albúmina o bilirrubina total.

El presente estudio no evidenció utilidad pronóstica en cuanto a mortalidad en pacientes con infección por DCSA, sin embargo, estos resultados no son concluyentes, pues existen algunas limitaciones al ser un estudio basado en historias clínicas, por otro lado, a pesar de que la muestra se obtuvo a través de un tamaño muestral estadísticamente calculado, no hubo aleatorización para poder fortalecer la representatividad de la muestra. Aunado a ello sólo hubo dos decesos, lo cual es numéricamente pequeño para poder evaluar el desenlace propuesto.

VI. CONCLUSIONES:

- 1.** Los pacientes con DCSA fallecidos fueron mujeres, el nivel de instrucción más frecuente fue secundaria, el promedio de edad se situó en la cuarta década, la mayoría de los pacientes no presentaron antecedente de infección por dengue, y el sangrado de mucosas y la estancia hospitalaria se asociaron al deceso.
- 2.** La mayoría de los pacientes con DCSA no fallecidos procedieron de Trujillo y los fallecidos de los distritos de Gran Chimú y Pacasmayo.
- 3.** En la predicción de mortalidad en pacientes con DCSA el punto de corte del índice plaquetas/linfocito fue de 2127,7, solo mostró ser sensible mas no específico.
- 4.** El índice plaquetas/linfocito no evidenció ser predictor de mortalidad en la población estudiada.

VII. RECOMENDACIONES

- 1.** Desarrollar estudios de evaluación de índices pronóstico de mortalidad para pacientes con dengue de forma multicéntrica y con un proceso de aleatorización concurrente a fin de poder evaluar cuantitativamente el desenlace.
- 2.** Mejorar los sistemas de registros de las historias clínicas a fin de hallar información detallada y consistente.
- 3.** Promover el uso temprano del hemograma en pacientes con sospecha y/o diagnóstico confirmado de dengue, pues resulta una herramienta útil, de bajo costo, de amplia utilidad para la toma de decisiones oportunas en el manejo y el pronóstico de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Ministerio de Salud. Alerta epidemiológica. Epidemia de dengue en el país. Perú. [Accesado el 22 de Abril del 2023]. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/alertas/alertas_202310_22_084834.pdf
2. Cabezas C, Fiestas V, Mendoza M, Palomino M, Mamani E, Donaires F. Dengue en el Perú: a un cuarto de siglo de su reemergencia. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2015; 32 (1): 146-56.
3. Castañeda J, Barreto F, Martínez R, Galvao J, Joint G, et al. Dengue in Latin America: systematic review of molecular epidemiological Trends. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2017; 11(1): e0005224. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005224>.
4. León C, Betancourt J, Nicolau E, Torres K. Biomarcadores de la gravedad del dengue. *CCM*. 2016; 20(2). [Accesado: el 22 de Abril del 2023]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-4381201600200008
5. Clarice CSH, Abeysuriya V, de Mel S, Uvindu Thilakawardana B, de Mel P, de Mel C, et al. Atypical lymphocyte count correlates with the severity of dengue infection. *PLoS ONE* 2019; 14(5): e0215061. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215061>.
6. Mahmood A, Haq A, Amin S, Rahim F, Noor M, Gul H et al. Predictors of mortality in patients with dengue fever: insights from a comparative analysis. *Cureus* 2023; 15(3): e36040. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.36040>.
7. Clarice CSH, Abeysuriya V, de Mel S, Uvindu B, de Mel P, de Mel C et al. Atypical lymphocyte count correlates with the severity of dengue infection. *PLoS One* 2019; 14(5): e0215061. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215061>.
8. Joshi AA, B.R. G, Kulkarni S. Correlation of thrombocytopenia with degree of atypical lymphocytosis as a prognostic indicator in dengue. *International Journal of Research in Medical Sciences*

- 2017; 5(9): 4041-6. DOI: <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20173979>.
9. Ananda Rao A, U RR, Gosavi S, Menon S. Dengue fever: prognostic insights from a complete blood count. *Cureus*. 2020; 12(11): e11594. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.11594>.
 10. Looi KW, Matsui Y, Kono M, Samudi C, Kojima N, Ong JX, et al. Evaluation of immature platelet fraction as a marker of dengue fever progression. *Int J Infect Dis*. 2021; 110:187-194. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.07.048>.
 11. Rehman AK, Niazi HT, Bahadur L, Khan S, Farooq M, Roghani AS. Hematological indicators assessing severity in dengue patients. *PJMHS* 2022; 16(11): 451-3. DOI: <https://doi.org/10.53350/pjmhs20221611451>.
 12. Huy BV, Toàn NV. Prognostic indicators associated with progresses of severe dengue. *PLoS One*. 2022; 17(1): e0262096. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262096>.
 13. Ishaque N, Siddique MU, Imran A, Malik NA. Utilization of neutrophil to lymphocyte ratio to assess recovery in patients with dengue. *J. Haematol Stem Cell Res*. 2022; 2(2): 77-80.
 14. Pongpan S, Wisitwong A, Tawichasri C, Patumanond J. Prognostic Indicators for Dengue Infection Severity. *International Journal of Clinical Pediatrics* 2013; 2(1): 12-18.
 15. Castilho BM, Silva MT, Freitas ARR, Fulone I, Lopes LC. Factors associated with thrombocytopenia in patients with dengue fever: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2020; 10(9): e035120. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-035120>.
 16. Pinto RC, Castro DB, Albuquerque BC, Sampaio Vde S, Passos RA, Costa CF, et al. Mortality predictors in patients with severe dengue in the State of Amazonas, Brazil. *PLoS One*. 2016; 11(8): e0161884. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161884>.
 17. Yong YK, Wong WF, Vignesh R, Chattopadhyay I, Velu V, Tan HY, et al. Dengue infection – recent advances in disease pathogenesis in the era of COVID-19. *Front. Immunol*. 2022; 13: 889196. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.889196>.

18. Messina JP, Brady OJ, Scott TW, Zou C, Pigott DM, Duda KA, et al. Global spread of dengue virus types: mapping the 70 year history. *Trends Microbiol* 2014; 22(3):138-46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2013.12.011>.
19. World Health Organization. Dengue and severe dengue, fact sheets. Geneva: WHO; 2020. [Accessed April 22, 2023]. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/Dengue-and-severe-Dengue>
20. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature* 2013; 496(7446): 504-7. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature12060>.
21. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global burden of dengue: an analysis from the global burden of disease study 2013. *Lancet Infect Dis* 2016; 16(6):712-23. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00026-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00026-8).
22. Fukusumi M, Arashiro T, Arima Y, Matsui T, Shimada T, Kinoshita H, et al. Dengue sentinel traveler surveillance: monthly and yearly notification trends among Japanese travelers, 2006-2014. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10(8): e0004924. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004924>.
23. Guzman MG, Gubler DJ, Izquierdo A, Martinez E, Halstead SB. Dengue infection. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16055. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.55>.
24. Perera R, Kuhn RJ. Structural Proteomics of Dengue Virus. *Curr Opin Microbiol* 2008; 11(4): 369-77. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2008.06.004>.
25. Kuhn RJ, Zhang W, Rossmann MG, Pletnev SV, Corver J, Lenches E, et al. Structure of dengue virus: implications for flavivirus organization, maturation, and fusion. *Cell* 2002; 108(5): 717-25. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(02\)00660-8](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(02)00660-8).
26. Libraty DH, Young PR, Pickering D, Endy TP, Kalayanarooj S, Green S, et al. High circulating levels of the dengue virus nonstructural protein NS1 early in dengue illness correlate with the development of dengue

- hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 2002; 186(8):1165-8. DOI: <https://doi.org/10.1086/343813>.
27. Beita J, Salazar N, Valverde M. Patogénesis de la enfermedad por virus del dengue. Revisión de la literatura. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR – HSJD*. 2016; 6(2): 11-7.
 28. Ministerio de Salud. Norma técnica de salud para la vigilancia epidemiológica y diagnóstico de laboratorio de Dengue, Chikungunya, Zika y otras arbovirosis en el Perú. Lima: MINSa; 2018.
 29. Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen V, Wills B. Dengue. *N Engl J Med* 2012; 366(15): 1423-32. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1110265>.
 30. Oliveira ERA, Pova TF, Nuovo GJ, Allonso D, Salomao NG, Basilio-de-Oliveira CA, et al. Dengue fatal cases present virus-specific HMGB1 response in peripheral organs. *Sci Rep* 2017; 7(1): 16011. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16197-5>.
 31. World Health Organization. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: new edition. Geneva: WHO; 2009. [Accessed April 22, 2023]. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241547871>
 32. Campuzano G. El hemograma como predictor en la infección por SARS-CoV-2. *Medicina*. 2022; 44(1): 114-31. DOI: <https://doi.org/10.56050/01205498.1666>.
 33. Carpio-Orantes LD, García-Méndez S, Hernández-Hernández SN. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and systemic immune-inflammation index in patients with COVID-19-associated pneumonia. *Gac Med Mex*. 2020; 156(6): 527-31. DOI: <https://doi.org/10.24875/GMM.M21000480>.
 34. Vera N, Saavedra-Hernández D, Hidalgo-Mesa C, Aguila-López M, Abreu-Gutiérrez G, Herrera-González V, et al. Parámetros de laboratorio clínico en pacientes con la COVID-19. *Revista Cubana de Medicina Militar* 2021; 50 (2). [Accesado el 22 de Abril del 2023]. Disponible en: <https://revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/1171>
 35. Contreras M, Bravo E, Hernández MA, López S, González PL. Relación neutrófilos, linfocitos y plaquetas como predictor de lesión renal aguda

- en sepsis por COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intensivos. *Med Crit.* 2022; 36(1): 14-21. DOI: <https://doi.org/10.35366/104471>.
36. Wang G, Mivefroshan A, Yaghoobpoor S, Khanzadeh S, Siri G, Rahmani F, et al. Prognostic value of platelet to lymphocyte ratio in sepsis: a systematic review and meta-analysis. *BioMed Research International* 2022; 2022: 9056363. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/9056363>.
 37. Bardash Y, Olson C, Herman W, Khaymovich J, Costantino P, Tham T. Platelet-lymphocyte ratio as a predictor of prognosis in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncol Res Treat.* 2019; 42(12): 665-77. DOI: <https://doi.org/10.1159/000502750>.
 38. Qu R, Ling Y, Zhang YH, Wei LY, Chen X, Li XM, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol.* 2020; 92(9): 1533-41. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25767>.
 39. Cao W, Yao X, Cen D, Zhi Y, Zhu N, Xu L. The prognostic role of platelet-to-lymphocyte ratio on overall survival in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2020; 20(1): 16. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12876-020-1167-x>.
 40. Xu H, He A, Liu A, Tong W, Cao D. Evaluation of the prognostic role of platelet-lymphocyte ratio in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2019; 77: 105957. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105957>.
 41. Rönna ADRO, Berto MD, Bica CG, Alves RV, Rotta LN. Platelet concentration and platelet/lymphocyte ratio as prognostic indicators in luminal breast cancer. *J. Mol. Pathol.* 2023; 4: 15-27. DOI: <https://doi.org/10.3390/jmp4010002>.
 42. Sánchez R, Echeverry J. Aspectos sobre diseño y tamaño de muestra en estudios de pruebas diagnósticas. *Revista de la Facultad de Medicina* 2011; 49(3): 175-80.
 43. Vizcaino Salazar GJ. Importancia del cálculo de la sensibilidad, especificidad y otros parámetros estadísticos en el uso de las pruebas de diagnóstico clínico. *Medicina & Laboratorio* 2017; 23: 365-86.

44. República del Perú. Ley que establece los Derechos de las personas usuarias de los servicios de salud. Ley N° 29414. Perú, 2009.
45. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. Ginebra: CIOMS; 2016. [Accesado el 22 de junio del 2023]. Disponible en: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/12/CIOMS-EthicalGuideline_SP_INTERIOR-FINAL.pdf
46. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Helsinki: Asociación Médica Mundial; 2013.
47. Colegio Médico del Perú. Código de ética y deontología. Lima: Colegio Médico del Perú; 2007.
48. Universidad César Vallejo. Resolución de Consejo Universitario N° 0262-2020/UCV. Lima: UCV; 2020. [Accesado el 22 de Mayo del 2023]. Disponible en: <https://www.ucv.edu.pe/wp-content/uploads/2020/11/RCUN%C2%B00262-2020-UCV-Aprueba-Actualizaci%C3%B3n-del-C%C3%B3digo-%C3%89tica-en-Investigaci%C3%B3n-1-1.pdf>
49. Pino R. Metodología de la investigación. Lima: Editorial San Marcos; 2016.
50. Mostorino R, Rosa A, Gutiérrez V, Anaya E, Cobos M, García M. Manifestaciones clínicas y distribución geográfica de los serotipos del dengue en el Perú - año 2001. Rev Peru Med Exp Salud Publica 2002; 19(4): 171-80.
51. Fiestas V, Sihuíncha M, Domaires F, Durand S, García M, Mamani E, et al. Características clínicas de pacientes internados en el Hospital de Apoyo de Iquitos “César Garayar García” durante la epidemia de dengue, enero-febrero de 2011. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2011; 28(1): 78-82.
52. Luque N, Cilloniz C, Pons MJ, Domaires F, Albornoz R, Mendocilla-Risco M, et al. Características clínicas y epidemiológicas de las muertes por dengue durante un brote en el norte del Perú. Rev Peru

- Med Exp Salud Publica. 2023; 40(1): 67-72. DOI: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2023.401.12148>.
53. Ministerio de Salud. Dengue en Argentina: caracterización epidemiológica, clínica y virológica del brote actual. Buenos Aires: Ministerio de Salud, 2023. [Accesado el 22 de Noviembre del 2023]. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2023-04/20230418_Alerta_dengue.pdf
54. Cabrera M, Taylor G, Saldaña-Núñez V, Córdova-Lepe F, Escalera-Antezana JP, Alvarado-Arnez LE, et al. Risk of dengue incidence in children and adolescents in Zulia, Venezuela, using a negative binomial generalized linear mixed model. Rev. Panam. Enferm. Infect. 2019; 2(2): 39-46. [Accesado el 20 de Noviembre del 2023]. Disponible en: <https://revistas.utp.edu.co/index.php/panamericana/article/view/23531/15041>
55. Guha-Sapir D, Schimmer B. Dengue fever: new paradigms for a changing epidemiology. Emerg. Themes Epidemiol. 2005, 2, 1. DOI: <https://doi.org/10.1186/1742-7622-2-1>.
56. Cabrera M, Leake J, Naranjo-Torres J, Valero N, Cabrera JC, Rodríguez-Morales AJ. Dengue prediction in Latin America using machine learning and the one health perspective: a literature review. Trop Med Infect Dis. 2022; 7(10): 322. DOI: <https://doi.org/10.3390/tropicalmed7100322>.
57. Huy NT, Van Giang T, Thuy DHD, Kikuchi M, Hien TT, Zamora J, et al. Factors associated with dengue shock syndrome: a systematic review and meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis. 2013; 7(9): e2412. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002412>.
58. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.2011.10-0476>.
59. Quintero J, Brochero H, Manrique-Saide P, Barrera-Pérez M, Basso C, Romero S, et al. Ecological, biological and social dimensions of dengue vector breeding in five urban settings of Latin America: a multi-country study. BMC Infect Dis. 2014; 14: 38. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-38>.
60. Amorim MT, Hernández LHA, Naveca FG, Essashika IT, Wanzeller ALM, Silva EVPD, et al. Emergence of a new strain of DENV-2 in South America: introduction of the cosmopolitan genotype through the Brazilian-Peruvian border. Trop Med Infect Dis. 2023; 8(6): 325. DOI: <https://doi.org/10.3390/tropicalmed8060325>.
61. Casapía-Morales M. Manifestaciones clínicas y tratamiento clínico del dengue. Diagnóstico 2023; 62(2): e457. <https://doi.org/10.33734/diagnostico.v62i2.457>.
62. Bhatt P, Sabeena SP, Varma M, Arunkumar G. Current understanding of the pathogenesis of dengue virus infection. Curr Microbiol. 2021; 78(1): 17-32. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00284-020-02284-w>.
63. Zompi S, Harris E. Original antigenic sin in dengue revisited. Proc Natl Acad Sci USA. 2013; 110(22): 8761-2. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1306333110>.
64. Derouich M, Boutayeb A, Twizell EH. A model of dengue fever. Biomed Eng Online. 2003; 2: 4. DOI: <https://doi.org/10.1186/1475-925x-2-4>.
65. Roy SK, Bhattacharjee S. Dengue virus: epidemiology, biology, and disease aetiology. Can J Microbiol. 2021; 67(10): 687-702. DOI: <https://doi.org/10.1139/cjm-2020-0572>.
66. Campbell KM, Haldeman K, Lehnig C, Munayco CV, Halsey ES, Laguna-Torres VA, et al. Weather regulates location, timing, and intensity of dengue virus transmission between humans and mosquitoes. PLoS Negl Trop Dis. 2015; 9(7): e0003957. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003957>.

67. Akanda AS, Johnson K. Growing water insecurity and dengue burden in the Americas. *Lancet Planet Health*. 2018; 2(5): e190-e191. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(18\)30063-9](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(18)30063-9).
68. Taylor L. Peru's health minister resigns as country reels from worst dengue outbreak in history. *BMJ*. 2023; 381: 1431. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.p1431>.
69. Munayco CV. Situación epidemiológica del dengue en el Perú. *Diagnostico* 2023; 62(2): e458. DOI: <https://doi.org/10.33734/diagnostico.v62i2.458>.
70. Campuzano Maya, G. 2022. El hemograma como predictor en la infección por SARS-CoV-2. *Medicina*. 44(1): 114-31. DOI: <https://doi.org/10.56050/01205498.1666>.

ANEXOS

Anexo 01

Operacionalización de las variables.

Variables	Definición Conceptual	Definición Operacional	Indicador	Escala de Medición
Índice plaquetas / linfocitos	Marcador de los niveles de inflamación por la infección por el virus del Dengue. <small>9-16</small>	Cociente entre el valor absoluto de plaquetas y de linfocitos obtenidos del perfil hematológico periférico.	Curva ROC (punto de corte) Superior/Inferior	Cuantitativa De Razón
Pronóstico de mortalidad por dengue	Predecir lo que va a suceder durante la evolución del Dengue con signos de alarma. ⁴⁴	Predecir lo que va a suceder durante el desenlace de la enfermedad evidenciado por los parámetros laboratoriales en la historia clínica.	Sensibilidad Especificidad Valor Predictivo Positivo Valor Predictivo Negativo	Cuantitativa De Razón

Anexo 02

- FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS -

Número de Historia Clínica										Edad		Sexo		Nivel de Instrucción	
										años	M	F			

Tipo de Caso	¿Comorbilidad?				Antecedente de Dengue	
	SI	No	Si	No		
Autóctono	¿Cuál(es)?				¿Hace cuántos años?	

Fecha de Ingreso			Fecha de Egreso			Tiempo de Estancia		
						días		

Fecha de Inicio de Síntomas				Exámenes de laboratorio		
				ELISA NS1	(-)	(+)

Signos de Alarma					
	Dolor abdominal intenso y continuo		Hepatomegalia > 2cm		
	Sangrado de mucosas		Hipotensión postural (lipotimia)		
	Derrame seroso al examen clínico y/o imagen		Estado mental alterado		
	Vómitos persistentes				

Hemograma (Fecha: / /) (N° de día de estancia:)			
Leucocitos	k/uL	Hemoglobina	%
Linfocitos	%	Hematocrito	%
	%	Plaquetas	/mcl %

Condición Final del Paciente			
	Alta (Fecha: / /)		Fallecido(a) (Fecha: / /)

Anexo 03

Tamaño de la muestra: ⁴³

$$N = \frac{\{Z_{1-\alpha/2} \sqrt{[\pi_1(1-\pi_1)]} + Z_{1-\beta} \sqrt{[\pi_2(1-\pi_2)]}\}^2}{\delta^2}$$

π_1 : valor conocido de la sensibilidad, especificidad o valores predictivos de la prueba patrón, π_2 valor que se espera tenga la prueba en dichos parámetros, $\sigma = \pi_1 - \pi_2$.

Siendo $\pi_1 = 0,9$, $\pi_2 = 0,95$, $\sigma = 0,05$, $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ y $Z_{1-\beta/2} = 0,84$.

Anexo 04

AUTORIZACIÓN DE EJECUCIÓN DE PROYECTO DE TESIS



GERENCIA REGIONAL
DE SALUD



HOSPITAL REGIONAL DOCENTE
DE TRUJILLO

*Juntos por la
Prosperidad*

"AÑO DE LA UNIDAD, LA PAZ Y EL DESARROLLO"

AUTORIZACION DE EJECUCION DEL PROYECTO DE TESIS

N° 83

EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO.

AUTORIZA:

La realización del Proyecto de Investigación : "INDICE PLAQUETAS-LINFOCITOS COMO MARCADOR PRONOSTICO DE MORTALIDAD EN DENGUE CON SIGNOS DE ALARMA" periodo Abril 2023 a Diciembre 2023. Teniendo como Investigadora a la estudiante del Programa Académico de Medicina de la Universidad César Vallejo.

Autora:

- GRECIA LORENIT SALAZAR AQUINO

No se autoriza el ingreso a UCI de Emergencia

Trujillo, 17 de Octubre del 2023


Dr. Jenny Valverde López
CMP. 23822 RNE. 11837
PRESIDENTA DEL COMITÉ DE ÉTICA
EN INVESTIGACIÓN
Hospital Regional Docente de Trujillo

JVL/gbm
c.c. archivo

"Justicia Social con Inversión"

Av. Mansiche 795 - Teléf. 231581 - Anexo 225 - 481218 - Telefax. 233112 - Trujillo - Perú
docencia.hrdt@gmail.com

Anexo 05

VALIDACIÓN DE FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

VALIDACIÓN DE FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Índice plaquetas-Infocitos como marcador pronóstico de mortalidad en dengue con signos de alarma

Quien suscribe Rosa Marina Margarita Guillermo Valdiviezo, con documento de identidad N° 46424217, de profesión Médico con Grado de Especialista en Medicina de Enfermedades Infecciosas y Tropicales, ejerciendo actualmente como Médico Infectóloga, en Hospital Regional JAMO II-2 Tumbes.

Por medio de la presente hago constar que he revisado con fines de Validación la ficha de recolección de datos a fines de su aplicación.

Luego de hacer las observaciones pertinentes, puedo formular las siguientes apreciaciones.

Items	Claridad en la redacción		Coherencia interna		Inducción a la respuesta (Sesgo)		Lenguaje adecuado		Mide lo que pretende		El item es			Observaciones
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	Esencial	Útil pero no esencial	No importante	
1	X		X		X		X		X		X			
2	X		X		X		X		X		X			
3	X		X		X		X		X		X			
4	X		X		X		X		X		X			
5	X		X		X		X		X		X			
6	X		X		X		X		X		X			
7	X		X		X		X		X		X			
8	X		X		X		X		X		X			
9	X		X		X		X		X		X			
10	X		X		X		X		X		X			
11	X		X		X		X		X		X			
12	X		X		X		X		X		X			
13	X		X		X		X		X		X			
14	X		X		X		X		X		X			
15	X		X		X		X		X		X			

Firma

Nombre: Rosa Marina Margarita Guillermo Valdiviezo.
DNI: 46424217


 Dra. Rosa Marina Margarita Guillermo Valdiviezo
 ESPECIALISTA EN ENFERMEDADES
 INFECCIOSAS Y TROPICALES
 C.M.P. 066201 R.N.E. 035594

Anexo 06

VALIDACIÓN DE FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

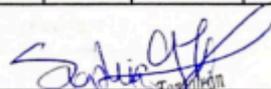
Índice plaquetas-linfocitos como marcador pronóstico de mortalidad en dengue con signos de alarma

Quien suscribe Sophia Isabelle Gamama Cantalosi,
con documento de identidad N.º 70018693....., de
 profesión Med. Infectología con especialidad
Med. Enf. Infecciosas y Tropicales ejerciendo actualmente
 como Infectología en H.P.D.T.

Por medio de la presente hago constar que he revisado con fines de Validación la ficha de recolección de datos a los efectos de su aplicación.

Luego de hacer las observaciones pertinentes, puedo formular las siguientes apreciaciones.

Items	Claridad en la redacción		Coherencia interna		Inducción a la respuesta (Sesgo)		Lenguaje adecuado		Mide lo que pretende		El ítem es			Observaciones
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	Esencial	Util pero no esencial	No importante	
1	✓		✓		✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓			
2	✓		✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓			
3	✓		✓			✓	✓	✓	✓	✓		✓		
4	✓		✓			✓	✓	✓	✓	✓		✓		
5	✓		✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓			
6	✓		✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓			
7	✓		✓			✓	✓	✓	✓	✓		✓		
8	✓		✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓			
9	✓		✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓			
10	✓		✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓			
11	✓		✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓			
12	✓		✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓			
13	✓		✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓			
14	✓		✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓			
15	✓		✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓			


 Dra. Sophia I. Gamama Cantalosi
 MED. ENF. INFECCIOSAS Y TROPICALES
 C.M.P. - B.1554
 Nombre: Sophia I. Gamama Cantalosi
 DNI: 70018693

Anexo 07

VALIDACIÓN DE FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Índice plaquetas-linfocitos como marcador pronóstico de mortalidad en dengue con signos de alarma

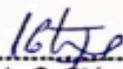
Quien suscribe: Wilfredo Carlos Chico Silva, con documento de identidad N.º 18095900, de profesión Médico Cirujano con Grado de especialista en Medicina de Enfermedades Infecciosas y Tropicales, ejerciendo actualmente como Médico Infectólogo en el Departamento de Medicina- Unidad de Infectología del Hospital Belén de Trujillo.

Por medio de la presente hago constar que he revisado con fines de Validación la ficha de recolección de datos, a los efectos de su aplicación.

Luego de hacer las observaciones pertinentes, puedo formular las siguientes apreciaciones.

Activ.
Ve a Cc

Items	Claridad en la redacción		Coherencia interna		Inducción a la respuesta (Sesgo)		Lenguaje adecuado		Mide lo que pretende		El ítem es			Observaciones
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	Esencial	Util pero no esencial	No importante	
1	X		X		X		X		X		X			
2	X		X		X		X		X		X			
3	X		X		X		X		X		X			
4	X		X		X		X		X		X			
5	X		X		X		X		X		X			
6	X		X		X		X		X		X			
7	X		X		X		X		X		X			
8	X		X		X		X		X		X			
9	X		X		X		X		X		X			
10	X		X		X		X		X		X			
11	X		X		X		X		X		X			
12	X		X		X		X		X		X			
13	X		X		X		X		X		X			
14	X		X		X		X		X		X			
15	X		X		X		X		X		X			


 Wilfredo C. Chico Silva
 Médico Infectólogo
 CMP. 38433 RNE 33840



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA**

Declaratoria de Autenticidad del Asesor

Yo, GOICOCHEA RIOS EVELYN DEL SOCORRO, docente de la FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD de la escuela profesional de MEDICINA de la UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO SAC - TRUJILLO, asesor de Tesis titulada: "Índice plaquetas-linfocitos como marcador pronóstico de mortalidad en dengue con signos de alarma", cuyo autor es SALAZAR AQUINO GRECIA LORENIT, constato que la investigación tiene un índice de similitud de 17.00%, verificable en el reporte de originalidad del programa Turnitin, el cual ha sido realizado sin filtros, ni exclusiones.

He revisado dicho reporte y concluyo que cada una de las coincidencias detectadas no constituyen plagio. A mi leal saber y entender la Tesis cumple con todas las normas para el uso de citas y referencias establecidas por la Universidad César Vallejo.

En tal sentido, asumo la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión tanto de los documentos como de información aportada, por lo cual me someto a lo dispuesto en las normas académicas vigentes de la Universidad César Vallejo.

TRUJILLO, 11 de Diciembre del 2023

Apellidos y Nombres del Asesor:	Firma
GOICOCHEA RIOS EVELYN DEL SOCORRO DNI: 17810413 ORCID: 0000-0001-9994-9184	Firmado electrónicamente por: EGOICOCHEA el 11- 12-2023 12:11:16

Código documento Trilce: TRI - 0692283