

**UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS**  
**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**UNS**  
UNIVERSIDAD  
NACIONAL DEL SANTA

**Plaquetopenia, leucopenia y aumento del hematocrito como predictores  
de dengue en febriles**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO**

**AUTORES**

Bach. Albitres Cerna, Akami Mayumi

Bach. Marin Gómez, Tiana Solanch

**ASESOR**

Dr. Beltrán Osorio, Rafael Roberto

ORCID: 0000-0001-6464-0697

Nuevo Chimbote - Perú

2024

**UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS**  
**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**Revisado y V° B° de**

---

**Mc. Mg. Rafael R. Beltrán Osorio**  
**DNI: 32811980**  
**ORCID: 0000-0001-6464-0697**  
**ASESOR**

**UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS**  
**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**UNS**  
UNIVERSIDAD  
NACIONAL DEL SANTA

Revisado y V° B° de

**Mc. Mg. Ricardo S. Salazar Ramírez**  
**PRESIDENTE**  
DNI: 16703360  
ORCID: 0000-0002-8941-7368

**Mc. Mg. Armando D. More**  
**Valladares**  
**SECRETARIO**  
DNI: 40665865  
ORCID: 0000-0002-5708-1660

**Mc. Mg. Rafael R. Beltrán Osorio**  
**INTEGRANTE**  
DNI: 32811980  
ORCID: 0000-0001-6464-0697



## ACTA DE CALIFICACIÓN DE LA SUTENTACIÓN DE LA TESIS

En el Distrito de Nuevo Chimbote, en la Universidad Nacional de Santa, en el  
Aula magna 2 EPMH - Campus 2 UNS, siendo las 18:30 horas del

día 15 de Mayo, dando cumplimiento a la Resolución N°

130-2024-UNS-Fc, se reunió el Jurado Evaluador presidido por Mc. Mg.

Ricardo Salazar Ramírez, teniendo como miembros a Mc. Mg. Armando Deivi

More Valladares (secretario) (a), y Mc. Mg. Rafael R. Beltrán Osorio (integrante),

para la sustentación de tesis a fin de optar el título de Médico cirujano

realizado por el, (la), (los) tesista (as)

Akemi Mayumi Albitres Cerna y Tiana Solando Marin Gomez

, quien (es) sustentó (aron) la tesis intitulada:

"Plaquetopenia, leucopenia y aumento del hematocrito como predictores  
de dengue en febriles"

Terminada la sustentación, el, (la), (los) tesista (as)s respondió (ieron) a las preguntas formuladas por los miembros del jurado.

El Jurado después de deliberar sobre aspectos relacionados con el trabajo, contenido y sustentación del mismo y con las sugerencias pertinentes, declara la sustentación como

aprobado asignándole un calificativo de 15.66 puntos, según artículo 112° del Reglamento General de Grados y Títulos vigente (Resolución N° 337-2024-CU.-R-UNS)

Siendo las 19:30 horas del mismo día se dio por terminado el acto de sustentación firmando los miembros del Jurado en señal de conformidad

Nombre: Ricardo Salazar Ramírez

DNI: 1670 3300  
Presidente

ORCID: 0000-0002-8941-7368

Nombre: Armando Deivi More Valladares

DNI: 40 66 58 65  
Secretario

ORCID: 0000-0002-5708-1660

Nombre: Rafael R. Beltrán Osorio

DNI: 32 81 19 80  
Integrante

ORCID: 0000-0001-6464-0697

Distribución: Integrantes J.E (3), tesis (2) y archivo (02).



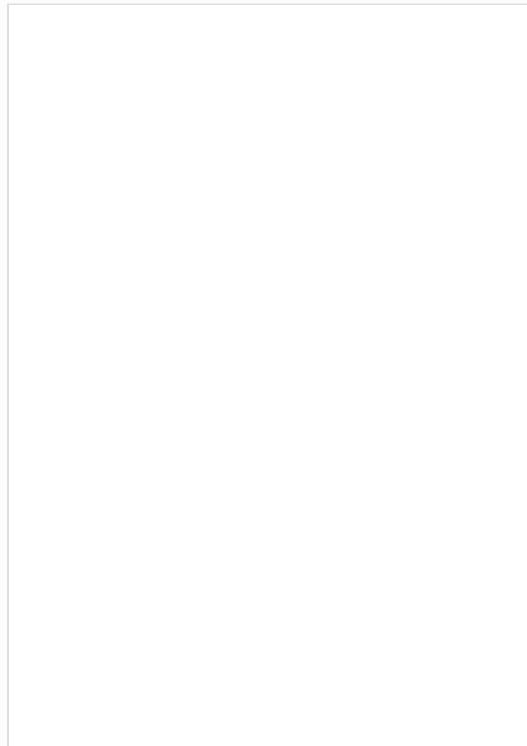


## Recibo digital

Este recibo confirma que su trabajo ha sido recibido por **Turnitin**. A continuación podrá ver la información del recibo con respecto a su entrega.

La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega:	Akami Mayumi Albitres Cerna
Título del ejercicio:	02
Título de la entrega:	PLAQUETOPENIA, LEUCOPENIA Y AUMENTO DE HTO COMO ...
Nombre del archivo:	PLAQUETOPENIA_LEUCOPENIA_Y_AUMENTO_DE_HTO_COMO...
Tamaño del archivo:	232.6K
Total páginas:	63
Total de palabras:	16,737
Total de caracteres:	98,484
Fecha de entrega:	03-may.-2024 10:08a. m. (UTC-0500)
Identificador de la entre...	2369944679



# PLAQUETOPENIA, LEUCOPENIA Y AUMENTO DE HTO COMO PREDICTORES DE DENGUE EN FEBRILES

## INFORME DE ORIGINALIDAD

16%

INDICE DE SIMILITUD

17%

FUENTES DE INTERNET

6%

PUBLICACIONES

4%

TRABAJOS DEL  
ESTUDIANTE

## FUENTES PRIMARIAS

1

[hdl.handle.net](http://hdl.handle.net)

Fuente de Internet

2%

2

[repositorio.uns.edu.pe](http://repositorio.uns.edu.pe)

Fuente de Internet

2%

3

[www.researchgate.net](http://www.researchgate.net)

Fuente de Internet

1%

4

[uvadoc.uva.es](http://uvadoc.uva.es)

Fuente de Internet

1%

5

[journals.plos.org](http://journals.plos.org)

Fuente de Internet

1%

6

[repositorio.untumbes.edu.pe](http://repositorio.untumbes.edu.pe)

Fuente de Internet

1%

7

[repositorio.usanpedro.edu.pe](http://repositorio.usanpedro.edu.pe)

Fuente de Internet

1%

8

[repositorio.ucv.edu.pe](http://repositorio.ucv.edu.pe)

Fuente de Internet

<1%

9

[repositorio.unu.edu.pe](http://repositorio.unu.edu.pe)

Fuente de Internet

## DEDICATORIA

*A Dios, por darme la fortaleza para siempre seguir adelante. A mi recordado papá, Carlos Albitres, quien perdió la batalla contra el cáncer. A mi madre, mis hermanos y sobrinas, por el apoyo durante todos mis años de carrera, a enseñarme a nunca rendirme y siempre estar a mi lado incondicionalmente. A mi abuelita Gregoria, por confiar siempre en mí. A mis mejores amigos por sus palabras motivadoras.*

***Akami Mayumi Albitres Cerna***

*A Dios que me acompañó y guió por el buen camino. A mis queridos padres por el amor, apoyo y consejos en los momentos más difíciles de mi carrera y por siempre estar ahí para mí. A mi hermana por su apoyo en el momento que más lo necesité. A mis mejores amigos que a pesar del tiempo, aún siguen conmigo.*

***Tiana Solanch Marin Gomez***

## AGRADECIMIENTO

*A Dios, por estar con nosotras en cada paso de nuestra carrera dándonos entendimiento, inteligencia y fuerzas para continuar. A nuestros familiares, por habernos acompañado y guiado en este largo camino. A nuestros amigos, por sus palabras de apoyo. A nuestro asesor, el Dr. Rafael R. Beltrán Osorio, por su apoyo en la elaboración de este trabajo de investigación. A cada uno de nuestros docentes de la Escuela Profesional de Medicina Humana, que nos enseñaron durante todos estos años, brindándonos los conocimientos necesarios para convertirnos en grandes profesionales.*



## ÍNDICE

<b>I. PLAN DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>9</b>
1.1. PROBLEMÁTICA .....	9
1.2. IMPORTANCIA.....	10
1.3. OBJETIVOS.....	12
<b>1.3.1. Objetivo general.....</b>	<b>12</b>
<b>1.3.2. Objetivos específicos .....</b>	<b>12</b>
1.4. MARCO REFERENCIAL .....	13
<b>1.4.1. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>13</b>
<b>1.4.2. ANTECEDENTES.....</b>	<b>19</b>
1.5. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS.....	24
1.6. METODOLOGIA.....	24
<b>1.6.1. Área y línea de investigación .....</b>	<b>24</b>
<b>1.6.2. Diseño del estudio.....</b>	<b>24</b>
<b>1.6.3. Población.....</b>	<b>25</b>
<b>1.6.4. Criterios de selección.....</b>	<b>26</b>
<b>1.6.5. Tamaño muestral .....</b>	<b>27</b>
<b>1.6.6. Unidad de análisis .....</b>	<b>28</b>
<b>1.6.7. Limitaciones del diseño de investigación .....</b>	<b>28</b>
<b>1.6.8. Definición y operacionalización de variables .....</b>	<b>30</b>
<b>1.6.9. Técnicas e instrumentos de recolección de datos .....</b>	<b>31</b>
<b>1.7.0. Plan de análisis .....</b>	<b>32</b>
<b>1.7.1. Aspectos éticos .....</b>	<b>33</b>
<b>II. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>35</b>
2.1. RESULTADOS.....	35
2.2. DISCUSIÓN .....	42
<b>III. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>47</b>

3.1. CONCLUSIONES .....	47
3.2. RECOMENDACIONES .....	47
<b>IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>49</b>
<b>V. ANEXOS .....</b>	<b>58</b>
<b>ANEXO 1. Matriz de consistencia.....</b>	<b>58</b>
<b>ANEXO 2.....</b>	<b>59</b>
<b>ANEXO 3. Ficha de recolección de datos.....</b>	<b>60</b>
<b>ANEXO 4: verificación TRIPOD .....</b>	<b>61</b>
<b>ANEXO 5: GUÍA PROBAST .....</b>	<b>65</b>

## RESUMEN

**Introducción:** El dengue es una enfermedad viral transmitida por mosquitos, el 2023 se incrementó en Chimbote, impulsando la necesidad de validar la plaquetopenia, leucopenia y aumento del hematocrito como predictores de dengue en el diagnóstico temprano para pacientes febriles en atención primaria.

**Objetivos:** El objetivo principal es determinar la confiabilidad de la plaquetopenia, leucopenia y el aumento del hematocrito como predictores diagnósticos de dengue en pacientes febriles atendidos en el Centro de Salud Progreso de Chimbote durante el año 2023.

**Materiales y Métodos:** El estudio es observacional, transversal analítico, retrospectivo, con un diseño de prueba diagnóstica. Se revisaron historias clínicas y la información recopilada se ingresó en una hoja de cálculo de Excel 365. Entre las técnicas estadísticas se utilizaron las pruebas diagnósticas y el análisis ROC.

**Resultados:** Se identificó un 70.9% de casos de dengue. A pesar de promedios normales en plaquetas, leucocitos y hematocrito, más de la mitad presentó plaquetopenia (53.5%), leucopenia (55.6%), y un 37.9% mostró elevación del hematocrito. La leucopenia fue el indicador más confiable, con especificidad del 89.2% y un VPP del 94.6%. La plaquetopenia proporcionó una sensibilidad (65.3%) y especificidad (76.9) equilibradas, pero con un VPN (46.3%) limitado, indicando precaución al descartar dengue sin su presencia. El aumento del hematocrito demostró tener especificidad alta (83.1%), aunque menos eficaz como indicador único. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0.05$ ) en la prevalencia del dengue al analizar por sexo y edad.

**Conclusiones:** La leucopenia y la plaquetopenia demostraron ser predictores confiables de dengue en pacientes febriles en Chimbote, con alta prevalencia del virus. No se hallaron diferencias de género o edad, indicando la uniformidad del impacto del dengue.

**Palabras clave:** Dengue; diagnóstico clínico, plaquetopenia, leucopenia y aumento de hematocrito.

## ABSTRACT

**Introduction:** Dengue is a mosquito-borne viral disease; in 2023, there was an increase in Chimbote, driving the need to validate thrombocytopenia, leukopenia, and increased hematocrit as predictors of dengue in early diagnosis for febrile patients in primary care.

**Objectives:** The main goal is to determine the reliability of thrombocytopenia, leukopenia, and increased hematocrit as diagnostic predictors of dengue in febrile patients attended at the Progreso Health Center in Chimbote during the year 2023.

**Materials and Methods:** The study is observational, cross-sectional, analytical, retrospective, with a diagnostic test design. Medical records were reviewed, and the collected information was entered into an Excel 365 spreadsheet. Among the statistical techniques used were diagnostic tests and ROC analysis.

**Results:** A 70.9% incidence of dengue cases was identified. Despite normal averages in platelets, leukocytes, and hematocrit, more than half presented thrombocytopenia (53.5%), leukopenia (55.6%), and 37.9% showed increased hematocrit. Leukopenia was the most reliable indicator, with a specificity of 89.2% and a PPV of 94.6%. Thrombocytopenia provided balanced sensitivity (65.3%) and specificity (76.9%), but with a limited NPV (46.3%), indicating caution in discarding dengue without its presence. The increased hematocrit demonstrated high specificity (83.1%), though less effective as a single indicator. No statistically significant differences ( $p>0.05$ ) in dengue prevalence were found when analyzed by sex and age.

**Conclusions:** Thrombocytopenia and leukopenia proved to be reliable predictors of dengue in febrile patients in Chimbote, with a high prevalence of the virus. No gender or age differences were found, indicating the uniformity of dengue's impact.

**Keywords:** Dengue; clinical diagnosis, thrombocytopenia, leukopenia, increased hematocrit.

## **I. PLAN DE INVESTIGACIÓN**

### **1.1. PROBLEMÁTICA**

El dengue es una enfermedad viral transmitida por mosquitos que ha mostrado ser una amenaza significativa para la salud pública, especialmente en áreas tropicales y subtropicales, incluido Perú.<sup>1,2</sup> A pesar de la prevalencia de esta enfermedad, su diagnóstico temprano sigue siendo un desafío debido a la similitud de sus síntomas con otras enfermedades febriles.<sup>3</sup>

A nivel nacional, los casos de dengue han tenido una presentación variable, así en el 2017 se reportaron 68290 casos, en el 2019, 15287 casos; en el 2021, 48296 casos y en el año 2023 hasta la semana epidemiológica 31 se reportaron 147884 casos.<sup>4</sup>

A escala regional, en Ancash el año 2017 se reportaron 1720; en el año 2019, solo 20 casos; en el 2021, 40 casos y en el 2023 hasta la semana epidemiológica 31 se reportaron 5675 casos.<sup>4,5</sup>

En Chimbote, la incidencia del dengue ha mostrado niveles preocupantes en los últimos meses. Por lo tanto, es imperativo identificar marcadores que permitan un diagnóstico temprano y certero, mejorando así el manejo y el pronóstico del paciente, permitiendo así, una rápida intervención para frenar brotes epidémicos. El Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades reporta para Chimbote, en el 2023 hasta la semana epidemiológica 39 un total de 3278 casos confirmados de dengue.<sup>6</sup>

A pesar de la existencia de pruebas específicas para el diagnóstico del dengue, como el NS1, IgM e IgG, en muchas ocasiones estas no se encuentran fácilmente disponibles en centros de atención primaria.<sup>7,8</sup> El NS1, a pesar de ser efectivo en las primeras etapas, no siempre está disponible.<sup>9</sup> La prueba de IgM, por otro lado, solo es efectiva a partir del quinto día de inicio de los síntomas, y la IgG es incluso más tardía.<sup>10</sup> Esto resalta una carencia significativa en herramientas de diagnóstico temprano, especialmente durante los primeros días críticos de la enfermedad.<sup>11</sup>

Diversos estudios han señalado anomalías hematológicas, como la plaquetopenia (reducción del número de plaquetas), leucopenia (disminución de glóbulos blancos) y el aumento del hematocrito, asociadas con casos de dengue.<sup>12,13</sup> Estos indicadores pueden jugar un papel vital en el proceso del diagnóstico, pero su eficacia y precisión como herramientas predictoras aún no se han establecido de manera concluyente en la población de Chimbote.

En este contexto, los indicadores hematológicos, como la plaquetopenia, leucopenia y el aumento del hematocrito cobran especial relevancia.<sup>14,15</sup> Estas pruebas, no sólo están comúnmente disponibles, sino que también muestran variaciones rápidas que podrían ser indicativas de la enfermedad. Sin embargo, aún se requiere una evaluación detallada sobre la eficacia de estos indicadores como herramientas diagnósticas confiables en la población de Chimbote. Tampoco en nuestro medio se han observado estudios que involucren a nivel local, investigaciones basadas en parámetros hematológicos. Por otra parte, los profesionales clínicos basan sus diagnósticos primordialmente en los resultados del NS1. En situaciones donde dichos resultados no están disponibles, frecuentemente se recurre a la evaluación de parámetros de manera individual, en lugar de realizar un análisis integral de los mismos.<sup>16</sup> Teniendo como base los estudios de desarrollo de algoritmo diagnóstico de leucopenia, plaquetopenia e incremento del hematocrito realizados por Caicedo, el aporte de Díaz Mutis o el de Portilla Núñez<sup>17-19</sup>, se propone el estudio, buscando validar un algoritmo diagnóstico para dengue en febriles.

Por lo que se plantea la siguiente **pregunta de investigación**: ¿Son la plaquetopenia, leucopenia y el aumento del hematocrito predictores confiables de dengue en pacientes febriles atendidos en el Centro de Salud Progreso de Chimbote durante el año 2023?

## **1.2. IMPORTANCIA**

El incremento a nivel nacional de más de 100000 casos entre 2022 a 2023,<sup>4</sup> solo hasta la semana epidemiológica 39 faltando aún 32 semanas, indica que la magnitud será aún mayor, situación que lo hace novedoso y relevante.



Resolver la problemática planteada podría facilitar una detección temprana y eficaz del dengue, reduciendo la dependencia de pruebas específicas que, a menudo, son inaccesibles o demoran en proporcionar resultados. Además, las pruebas que están regularmente disponibles dependen de un cuadro clínico avanzado, lo cual es útil en algunos contextos, pero no en el del tratamiento oportuno. Una identificación precoz y precisa del dengue es crucial para administrar un tratamiento adecuado y prevenir complicaciones severas. Este estudio beneficiará directamente a los pacientes del Centro de Salud Progreso en Chimbote, al personal médico que enfrenta la enfermedad y, en general, a la comunidad al fortalecer la respuesta frente a brotes epidémicos. A nivel práctico, la investigación puede mejorar el diseño de protocolos clínicos y, metodológicamente enriquecerá la literatura médica, ofreciendo un marco de referencia para futuras investigaciones en contextos análogos.

Se señala que existen estudios que proponen este algoritmo diagnóstico como el estudio de Caicedo<sup>17</sup> quien evalúa también al recuento de leucocitos, de plaquetas y el hematocrito y parte de criterios predeterminados como el obtener menos de 4500 leucocitos por  $\text{mm}^3$ . Destacan también los algoritmos propuestos por Díaz-Mutis y Portilla-Núñez.<sup>18,19</sup> Otro trabajo realizado en India por Sigera<sup>20</sup>, quien también enfoca estos parámetros, elaborando su capacidad predictiva en la fuga de plasma.

Esto hace viable que si un algoritmo hematológico como el que proponemos, puede ser confiable en el diagnóstico de dengue será de utilidad, pues estos resultados se obtienen de forma muy rápida, sobre todo ante la eventual ausencia o demora de pruebas específicas.

Es importante reconocer que la disponibilidad de la prueba de detección de antígeno NS1 para el dengue es limitada, incluso en contextos hospitalarios, observándose frecuentes episodios de agotamiento de suministros. Por ejemplo, en el centro de Salud Progreso, esta prueba actualmente no está disponible, y en el hospital La Caleta, se agotó con anterioridad. Aunque su costo sea relativamente bajo, su uso se intensifica principalmente durante brotes de dengue, y la distribución de los kits de prueba a menudo se retrasa, llegando hasta 15 o 20 días después de la identificación de un brote.

Por otro lado, las pruebas de hemograma que incluyen la evaluación de leucopenia, plaquetopenia y elevación del hematocrito, están generalmente disponibles y pueden servir como un estándar de referencia ('gold standard') para el diagnóstico de dengue, especialmente en lugares donde los laboratorios no están equipados para realizar la prueba NS1. En este contexto, todos los pacientes con fiebre que presentan sospecha de dengue son derivados a los establecimientos de nivel I-4 (Centros de Salud), los cuales cuentan con laboratorios capaces de realizar estas pruebas hematológicas. Durante los brotes, es esencial que el 100% de los pacientes febriles, independientemente de la presencia de síntomas específicos de dengue, sean referidos a estos centros para un diagnóstico adecuado basado en el hemograma. Esta estrategia permite un manejo eficaz del paciente en ausencia de la prueba rápida NS1, asegurando un diagnóstico temprano y preciso del dengue.

A lo anteriormente señalado y debido a que la infección por el virus del dengue es un importante problema de salud pública se afirma que este estudio no solo tiene relevancia clínica, sino que también posee una profunda justificación social, ya que busca proteger la salud de la población y optimizar los recursos del sistema de salud.

### **1.3. OBJETIVOS**

#### **1.3.1. Objetivo general**

Determinar si la plaquetopenia, leucopenia y el aumento del hematocrito son predictores diagnósticos de dengue en pacientes febriles atendidos en el Centro de Salud Progreso de Chimbote durante el año 2023.

#### **1.3.2. Objetivos específicos**

1. Establecer la frecuencia de casos de dengue entre los pacientes febriles atendidos en el Centro de Salud Progreso durante el año 2023.
2. Describir los valores del recuento de plaquetas, leucocitos y hematocrito en los pacientes febriles sospechosos de dengue atendidos en el Centro de Salud Progreso durante el año 2023.

3. Cuantificar la presencia de plaquetopenia, leucopenia y el incremento del hematocrito en dichos pacientes febriles.
4. Evaluar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud positiva y negativa de la plaquetopenia, leucopenia y el aumento del hematocrito como herramientas diagnósticas para el dengue en pacientes febriles.
5. Diferenciar a los pacientes febriles con y sin dengue según variables demográficas como el sexo y la edad, y determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos.

#### **1.4. MARCO REFERENCIAL**

##### **1.4.1. MARCO TEÓRICO**

El dengue es una enfermedad viral que ha afectado a la humanidad desde tiempos antiguos, con registros que datan de epidemias en China en el año 992.<sup>21</sup> Su prevalencia ha aumentado dramáticamente en las últimas décadas, afectando principalmente regiones tropicales y subtropicales.<sup>22</sup> En Perú, y este último año en Chimbote, el dengue representa un serio desafío de salud pública, con brotes periódicos que afectan a la población.<sup>23</sup> El agente causal es el virus del dengue, del cual existen cuatro serotipos diferentes (DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4) y es transmitido principalmente por el mosquito *Aedes aegypti*, el cual se ha multiplicado y propagado por el mundo.<sup>24</sup>

Dengue, comúnmente referido en la literatura médica como 'fiebre del dengue', manifiesta un espectro clínico que abarca desde manifestaciones subclínicas hasta cuadros de gravedad potencialmente letales. La comprensión integral de este espectro sintomático es esencial para el diagnóstico preciso y la intervención terapéutica efectiva.<sup>25</sup>

Entre los síntomas iniciales se afirma que la infección por dengue comienza, en la mayoría de los casos, con la aparición súbita de fiebre alta y persistente, que puede durar entre 2 y 7 días. Esta fiebre es generalmente de inicio agudo, y puede ir acompañada de síntomas generales como malestar, dolor de cabeza

intenso, dolor detrás de los ojos, dolores musculares y articulares, y sarpullido. Estos síntomas iniciales a menudo se confunden con otras enfermedades febriles, lo que puede complicar el diagnóstico temprano.<sup>26</sup>

Se reconocen 3 fases en la enfermedad: febril, crítica y de recuperación. La fase febril dura de 2 a 5 días, marcada por fiebre alta y síntomas generales como los mencionados anteriormente. La utilidad de la plaquetopenia, leucocitosis y caída del hematocrito como predictores resultan de utilidad al final de la fase febril e inicio de la fase crítica.<sup>27</sup> En algunos pacientes, se pueden notar signos menores de hemorragia, como petequias (pequeñas manchas rojas en la piel). La fase crítica, aparece a medida que la fiebre disminuye, entre el tercer y séptimo día, algunos pacientes pueden desarrollar signos de alarma que indican complicaciones. Estos signos incluyen dolor abdominal intenso y persistente, vómitos persistentes, acumulación de líquidos (edemas), sangrado de mucosas, letargo o irritabilidad, y disminución de la diuresis. Finalmente, está la fase de recuperación, afortunadamente, la mayoría de los pacientes entra en una fase de recuperación después de la fase crítica, y los síntomas generales comienzan a remitir. En esta etapa, es esencial vigilar cualquier signo de recuperación complicada, como un aumento repentino del hematocrito que indica hemorragia.<sup>27,28</sup>

Algunos pacientes especialmente entre aquellos que no fueron identificados oportunamente, ni tratados de forma adecuada, puede haber una progresión a formas más graves, como el dengue grave (anteriormente conocido como dengue hemorrágico). Esta forma de la enfermedad se caracteriza por hemorragias, daño orgánico y, en casos extremos, puede llevar al síndrome de shock por dengue, una complicación grave que puede ser fatal si no se trata rápidamente.<sup>29</sup> De esto se puede compendiar sobre las manifestaciones clínicas del dengue que estas varían ampliamente, desde síntomas leves hasta complicaciones graves. Es crucial entender este espectro para identificar la enfermedad de forma temprana y manejarla adecuadamente, minimizando así las posibilidades de resultados adversos.<sup>30</sup>

El diagnóstico temprano y preciso del dengue es esencial para garantizar un tratamiento adecuado y prevenir complicaciones graves. Se puede maximizar la

posibilidad diagnóstica al combinar las manifestaciones clínicas con pruebas de laboratorio y estudios epidemiológicos de la región.<sup>31</sup>

Dada la diversidad de síntomas que puede presentar el dengue, el primer paso en su diagnóstico se basa en la evaluación clínica, combinada con el conocimiento epidemiológico local. Si un paciente presenta síntomas de dengue y ha estado en un área donde la enfermedad es endémica o hay un brote activo, se debe sospechar de la enfermedad.<sup>32</sup>

Existen pruebas específicas entre las que se señalan el antígeno NS1 y pruebas serológicas como la IgM e IgG. Así el antígeno NS1, es una prueba rápida que detecta una proteína del virus del dengue en la sangre del paciente durante los primeros días de la infección. Esta prueba tiene la ventaja de ser útil desde el primer día de síntomas y es especialmente relevante cuando otros métodos diagnósticos tardan en ser positivos.<sup>33,34</sup>

Las pruebas serológicas IgM e IgG detectan anticuerpos producidos por el sistema inmunológico en respuesta al virus. La IgM generalmente se detecta después del quinto día del inicio de los síntomas y puede persistir durante varias semanas, mientras que la IgG aparece más tarde, pero puede persistir durante años, indicando infecciones previas. Si bien estas pruebas son útiles, presentan desafíos: una respuesta IgM positiva puede ser el resultado de una infección por otros virus similares, y la IgG positiva puede indicar una infección pasada y no necesariamente una infección activa por dengue.<sup>7,10</sup>

Según Valdivia B et al<sup>35</sup>, la prueba rápida SD Dengue DUO para detectar el antígeno NS1 y los anticuerpos IgM e IgG contra el dengue muestra una efectividad variada. Para NS1 e IgM, la sensibilidad es del 68%, y para IgG, es del 86%. Esta sensibilidad mejora a 75% para NS1 e IgM si se aplica durante los primeros tres días de síntomas. La prueba es bastante precisa, con una especificidad superior al 87% para los tres componentes y buena concordancia en los resultados. Además, no se observó interferencia con otros arbovirus. Se concluye que la prueba es eficiente para detectar NS1, IgM, e IgG, especialmente en los primeros días de síntomas, lo que respalda su uso en centros de atención primaria para un diagnóstico temprano y efectivo del dengue.

Esto conlleva a limitaciones y desafíos en el diagnóstico del dengue, pues a pesar de que las pruebas mencionadas anteriormente son herramientas valiosas, enfrentan desafíos significativos, como el acceso limitado a pruebas de diagnóstico en áreas endémicas, la necesidad de una infraestructura de laboratorio y la posibilidad de resultados cruzados con otros flavivirus son obstáculos para un diagnóstico certero.<sup>36</sup> Además, la ventana temporal para la detección precisa puede ser corta, lo que complica el diagnóstico si el paciente llega al centro de salud después de varios días del inicio de los síntomas.<sup>37</sup>

La relación entre la hematología y el dengue es una interacción fundamental para comprender el comportamiento del virus dentro del cuerpo humano y su manifestación clínica. Las alteraciones hematológicas son evidentes en la mayoría de los pacientes con dengue, y su análisis puede ser útil para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de la enfermedad.<sup>38</sup>

El dengue afecta significativamente el sistema hematopoyético, con tres hallazgos predominantes: plaquetopenia, leucopenia y hemoconcentración.<sup>39</sup>

La plaquetopenia es la disminución del número de plaquetas en la sangre, y es uno de los signos más característicos del dengue. Las plaquetas son células sanguíneas responsables de la coagulación, y su disminución puede llevar a sangrados, manifestados como petequias, equimosis o sangrados mucosos.<sup>13</sup> Existen múltiples teorías sobre por qué ocurre la plaquetopenia en el dengue; entre ellas se afirma como una de las causas a la destrucción directa de las plaquetas por el virus, una producción disminuida de plaquetas en la médula ósea, o el consumo de plaquetas debido a una coagulación intravascular diseminada.<sup>40</sup> Una de las teorías afirma que el virus del dengue tiene afinidad por los megacariocitos, por los que los invade y perturba su función normal, lo que reduce la producción y liberación de plaquetas al torrente sanguíneo. Se reconocen hasta 4 vías que pueden alterar los megacariocitos, inicialmente se tiene una inhibición directa, pues el virus puede inhibir directamente la función y maduración de los megacariocitos, lo que reduce la producción y liberación de plaquetas en el torrente sanguíneo.<sup>41</sup> En segundo lugar, está la respuesta inmune del cuerpo al virus del dengue, que juega un papel mediada por los anticuerpos producidos contra el virus, pues estos pueden tener reacciones



cruzadas con antígenos presentes en la superficie de las plaquetas o de los megacariocitos, llevando a su destrucción o disfunción.<sup>42</sup> En tercer lugar, se tiene a la disrupción de la homeostasis, pues los megacariocitos infectados pueden liberar citoquinas y otros factores que alteran la homeostasis de la médula ósea, afectando la producción general de células sanguíneas, incluidas las plaquetas.<sup>43</sup>

Finalmente, está la apoptosis, pues se ha observado que el virus del dengue puede inducir la muerte celular programada en diversas células, incluyendo potencialmente los megacariocitos, lo que disminuiría aún más la producción de plaquetas.<sup>44</sup>

La importancia clínica está en que el nivel de plaquetas puede ser un marcador para determinar la gravedad de la enfermedad. Una caída rápida en el recuento de plaquetas puede ser un signo de advertencia de progresión a formas más graves de dengue.<sup>45</sup>

La leucopenia es la disminución de los leucocitos o glóbulos blancos en la sangre. Estas células son fundamentales para la defensa del cuerpo contra infecciones. En el dengue, se puede observar una disminución, especialmente de los linfocitos y monocitos. Puede ser resultado de la supresión de la médula ósea por el virus del dengue o debido a la redistribución de leucocitos en el sistema. Aunque es un signo común en muchas infecciones virales, su presencia en un paciente con síntomas de dengue puede fortalecer la sospecha clínica de la enfermedad.<sup>46</sup>

La hemoconcentración es el aumento en la concentración de células y proteínas en la sangre, lo que puede evidenciarse por un aumento en el hematocrito. En el dengue, puede ser el resultado de una pérdida de fluido hacia los tejidos (lo que lleva a un shock en casos graves) o debido a la deshidratación. Un aumento significativo en el hematocrito puede ser una señal de alerta temprana de síndrome de shock por dengue. En la práctica clínica, un aumento del 20% o más en el hematocrito sugiere hemoconcentración significativa.<sup>47,48</sup>

El seguimiento de estas alteraciones hematológicas puede guiar la gestión clínica. Un recuento de plaquetas que cae rápidamente, acompañado de un

aumento en el hematocrito, puede ser indicativo de una pérdida de fluido inminente y requerir intervenciones como la rehidratación. Asimismo, el monitoreo de estas variables puede ayudar a determinar la respuesta al tratamiento y la evolución del paciente.<sup>49</sup>

Aunque las alteraciones hematológicas son útiles, presentan desafíos. Es importante entender que, aunque comunes en el dengue, estas alteraciones no son exclusivas de esta enfermedad. Otras infecciones virales, enfermedades autoinmunitarias y condiciones hematológicas pueden presentar hallazgos similares. Además, no todos los pacientes con dengue presentarán estas alteraciones en las mismas etapas de la enfermedad, lo que hace esencial un enfoque clínico integral.<sup>50,51</sup>

Los indicadores hematológicos han sido utilizados durante mucho tiempo como herramientas diagnósticas y pronósticas en una variedad de enfermedades. En el contexto del dengue, la atención se ha centrado en cómo estos marcadores pueden ayudar en el diagnóstico temprano, la estratificación del riesgo y el seguimiento.<sup>52,53</sup>

Antes del advenimiento de pruebas diagnósticas específicas, como la detección del antígeno NS1 o las pruebas de serología IgM e IgG, los médicos se apoyaban en gran medida en hallazgos clínicos y parámetros de laboratorio básicos, incluyendo indicadores hematológicos, para el diagnóstico del dengue. A pesar de las pruebas modernas, la relevancia de los indicadores hematológicos sigue siendo crucial, especialmente en áreas donde el acceso a pruebas específicas es limitado o donde se requiere una acción rápida basada en resultados inmediatos.<sup>20</sup>

En pacientes con dengue, una disminución en el recuento de plaquetas constituye uno de los hallazgos hematológicos más consistentes, variando su magnitud desde una reducción leve hasta niveles críticamente bajos, y la celeridad en este descenso puede servir como un marcador pronóstico de la gravedad de la enfermedad. Adicionalmente, se observa con frecuencia una disminución en el recuento de leucocitos, particularmente en la población de

linfocitos, que aunque puede manifestarse de manera leve en las fases iniciales, tiende a acentuarse conforme progresa la patología.<sup>41,44</sup>

La hemoconcentración, manifestada por un incremento en los niveles de hematocrito, actúa como un indicador alarmante de la trasudación de plasma hacia el espacio intersticial, una característica distintiva de la fase crítica del dengue. Aunque la presencia de estos marcadores hematológicos no es suficiente para establecer un diagnóstico definitivo de dengue, en un contexto epidemiológico apropiado, como durante brotes epidémicos, exhiben alta sensibilidad y valor predictivo. Además, la rapidez en la disminución de las plaquetas o un aumento significativo en el hematocrito se correlacionan con el riesgo de desarrollar formas severas de la enfermedad, requiriendo por tanto una atención médica especializada.<sup>17,54</sup>

Resulta importante tener en cuenta que, aunque las pruebas específicas para dengue (NS1, IgM, IgG) ofrecen una confirmación que en muchos contextos se asumen como definitivas, tienen limitaciones, entre las que destacan la accesibilidad, pues no siempre están disponibles en todos los centros de salud, especialmente en áreas rurales o empobrecidas.<sup>31</sup> El tiempo de enfermedad es otra variable que interviene, pues a menudo, las pruebas específicas requieren más tiempo para producir resultados, lo que puede retrasar el tratamiento. Finalmente, está la ventana de detección, en particular las pruebas de serología pueden no ser útiles en los primeros días de la enfermedad. Frente a estas limitaciones, los indicadores hematológicos, que son rápidos y generalmente disponibles incluso en laboratorios básicos, ofrecen una alternativa valiosa.<sup>37</sup>

#### **1.4.2. ANTECEDENTES**

Díaz-Mutis J D, en Santiago de Cali, Colombia, el 2021, en un estudio transversal, retrospectivo en 2157 registros de bases de dos bases de datos de febriles, consiguiendo la información completa de 525 febriles captados en los servicios de emergencia sospechosos de dengue, intentando validar indicadores buscando detectar casos de dengue. Se formaron indicadores a través de análisis factorial múltiple. Se determinó que el modelo mejoró la capacidad de

predecir dengue cuando fueron consideradas la trombocitopenia y leucopenia, llegando a una sensibilidad del 70.31% y especificidad de 73.83%.<sup>18</sup>

Martín-Hernández et al., en Camagüey, Cuba, el 2020, llevaron a cabo una investigación analítica longitudinal en 90 pacientes con dengue atendidos en un hospital universitario durante 2016-2017. El objetivo era analizar la evolución de ciertos indicadores clínicos y de laboratorio. Utilizaron la prueba estadística de McNemar para el análisis. Del total, el 68.9% eran hombres y el 16.7% mostró síntomas preocupantes. Al ser admitidos, el 85.6% tenía un recuento de leucocitos entre  $4.5$  a  $10.0 \times 10^3 \times \text{mm}^3$ . Este porcentaje cayó al 7.8% en aquellos con síntomas de alarma y solo el 5.6% mantenía este rango al recibir el alta, con una diferencia significativa ( $p < 0.001$ ). Inicialmente, el 16.7% tenía menos de  $140,000$  plaquetas  $\times \text{mm}^3$ , reduciéndose al 5.6% en el momento del alta ( $p = 0.023$ ). La investigación determina que el dengue está relacionado con una reducción de leucocitos y plaquetas, pero estos niveles tienden a normalizarse cuando el paciente se recupera.<sup>55</sup>

Caicedo et al., en Bogotá, Colombia, el 2020, ejecutaron una investigación transversal para crear un algoritmo que predijera la presencia de dengue. Analizaron datos nacionales de 1170 febriles, de los cuales solo 25 lograron ser casos confirmados de dengue y 307 de casos no confirmados y los casos probables e indeterminados fueron excluidos. Fueron evaluados síntomas, signos y valores del hemograma, y luego los compararon con estándares normales para evaluar su precisión y sensibilidad. Del estudio emergieron cuatro algoritmos: dos basados en signos y síntomas y otros dos que tomaron en cuenta un conteo de leucocitos menor o igual a  $4500 \times \text{mm}^3$ . El algoritmo más preciso fue el que, además de considerar leucocitos, tomó en cuenta un recuento de plaquetas de  $60,000$  o menos  $\times \text{mm}^3$ , con una sensibilidad del 76.5% y una especificidad del 46.0%. La conclusión es que, al incorporar datos del hemograma en el algoritmo, se obtiene una mayor precisión y sensibilidad en la predicción. No obstante, diagnosticar el dengue con precisión sigue siendo un desafío en lugares donde no se cuentan con técnicas especializadas.<sup>17</sup>

Portilla-Núñez S M, en Santiago de Cali, Colombia, el 2019, efectuó un estudio diagnóstico para identificar factores asociados a la probabilidad de que una

persona sea diagnosticada con dengue. Se trabajó con una muestra de 10,000 individuos diagnosticados con la enfermedad, generados por un programa de simulación aportando y analizando tanto síntomas y signos clínicos como resultados del hemograma. A partir de estos datos, se creó una variable dicotómica para un modelo logístico: se asignó el valor 1 si el individuo presentaba simultáneamente leucopenia (menos de 4200 leucocitos  $\times$  mm<sup>3</sup>) y trombocitopenia (menos de 165,000 plaquetas  $\times$  mm<sup>3</sup>), y 0 en caso contrario. Los resultados del modelo arrojaron un coeficiente estimado  $\hat{\beta}$  de 1.09, un error estándar de 0.07 para dicho coeficiente, un p-valor inferior a 0.001, un estadístico de Wald de 231.3 y un  $\text{Exp}(\hat{\beta})$  de 2.96 con un intervalo de confianza del 95% entre 2.58 y 3.41. La conclusión es que un hemograma que no detecta estas condiciones disminuye considerablemente la probabilidad de diagnosticar dengue.<sup>19</sup>

Blugerman G A, en Buenos Aires, Argentina, el 2018 llevó a cabo un estudio de cohorte retrospectiva en el Hospital Italiano de Buenos Aires con el objetivo de determinar si el recuento de leucocitos es eficaz para descartar dengue al atender a pacientes sospechosos. De 352 personas evaluadas por sospecha de dengue, sólo 180 completaron el estudio. Las técnicas estadísticas utilizadas fueron entre las descriptivas la mediana y el rango intercuartílico y para encontrar un punto de corte en el recuento de leucocitos se utilizó el análisis ROC y para este punto de corte se realizó el análisis de pruebas diagnósticas. De ellos, el 30.6% fue confirmado con dengue. La edad media de los participantes fue de 37 años, y el 51.1% eran hombres. Se encontró que un recuento de leucocitos de 9000  $\times$  mm<sup>3</sup> o más descartaba la enfermedad. La precisión de esta medida, en términos de predicción negativa, fue del 95.5%. Sólo 1 de cada 20 pacientes confirmados con dengue tuvo un recuento de leucocitos en el rango de 9000 o superior  $\times$  mm<sup>3</sup>. La conclusión es que, en el contexto de un brote continuo, el recuento de leucocitos mencionado ofrece un alto valor predictivo negativo en pacientes bajo sospecha de dengue.<sup>14</sup>

Pizarro-Gonzaga Y T y Vila-Paucar K D., en Huancayo, Perú, el 2023 ejecutaron un estudio observacional, transversal, analítico de tipo casos y controles, buscando identificar variables predictoras de dengue con signos de alarma en 160 sujetos atendidos en el Hospital Regional de Medicina tropical “Dr. Julio

césar Demarini Caro” de Chanchamayo, se evaluó la plaquetopenia, la leucopenia y el incremento del hematocrito. Como método estadístico se utilizó la prueba de chi cuadrado de Pearson. Los resultados mostraron que la plaquetopenia y leucopenia fueron significativamente mayores en los casos de dengue con signos de alarma, concluyendo que se asocian con la ocurrencia de dengue con signos de alarma.<sup>56</sup>

Montalvo R et al., en Huancayo, Perú, el 2022 realizaron un estudio observacional retrospectivo en sujetos atendidos por emergencia y con diagnóstico confirmado de dengue NS1 e IgM, IgG mediante ELISA para fiebre amarilla y dengue. Buscando comparar los signos clínicos y laboratoriales en pacientes con dengue y fiebre amarilla, en instituciones con poco apoyo laboratorial. La información clínica se registró, analizó en Stata 17.0, usando frecuencias, porcentajes, medias y tests estadísticos significativos. Como la prueba t-Student y la prueba exacta de Fisher. Se reportaron 24 casos de dengue y 11 con fiebre amarilla. Los resultados mostraron que no hubo diferencias en los signos clínicos. Laboratorialmente el perfil hepático estuvo más comprometido en los casos de fiebre amarilla. la trombocitopenia fue significativamente menor ( $p<0.001$ ) en los pacientes con dengue, así mismo el hematocrito fue mayor en los casos de dengue ( $p<0.001$ ), no se encontró diferencias significativas en el recuento de leucocitos en ambos grupos. Se afirma que en los casos de dengue destacan la plaquetopenia y la elevación del hematocrito.<sup>57</sup>

Miranda-Porras M Y, y Montero-Pérez A P, en Huancayo, Perú, el 2021 realizaron un estudio observacional transversal y descriptivo buscando evaluar las alteraciones hematológicas en los casos de dengue, ingresados a la emergencia como febriles sospechosos de dengue, se evaluó un total de 80 casos. La técnica estadística utilizada fue el análisis descriptivo, trabajando para los leucocitos, plaquetas y hematocrito con valores de corte ya definidos, mostrándose los resultados en tablas de análisis porcentual. Entre los resultados la trombocitopenia se encontró en el 52.6% de casos, la leucopenia en el 63.7% y el hematocrito fue normal en 65%. Este estudio reporta que la leucopenia y trombocitopenia son prevalentes en los casos de dengue.<sup>58</sup>



Zúñiga-Dávila J y Álvarez-Vite J E, en Pimentel, Perú, el 2021, en un estudio transversal observacional, retrospectivo. Se evaluó 144 casos de dengue, con diagnóstico confirmado por NS1 o IgM, con ingreso por emergencia. La técnica estadística usada fue chi cuadrado y la razón de prevalencias en el análisis de variables socio demográficas, para el análisis de los valores del hemograma se utilizó estadísticas descriptivas con puntos de corte establecidos y cálculo de la media y desviación estándar. Se reportó que el análisis del hemograma mostró que el hematocrito tuvo un valor promedio de 37.4%, y se encontraba desviado en el 49.3% de los pacientes con dengue. La cuenta plaquetaria media fue de 163,237.5 plaquetas  $\times$  mm<sup>3</sup> y se halló alterada en el 40.3% de los casos. El recuento promedio de leucocitos fue de 6762.3  $\times$  mm<sup>3</sup>. La conclusión es que más del 40% de los pacientes diagnosticados con dengue presentan anomalías en su hemograma.<sup>59</sup>

Quilla-Nalvarte J E, en Huancayo, Perú, el 2021 llevaron a cabo un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo con el objetivo de analizar las características clínicas y epidemiológicas en pacientes con dengue. El método estadístico utilizado fue descriptivo con cálculo de la mediana y desviación estándar para el recuento de leucocitos, plaquetas y hematocrito. Se examinaron 74 historias clínicas de personas diagnosticadas con la enfermedad. Las mujeres representaron el 55.4% de los casos y la edad promedio fue de 32.8 años. Más del 90% de los pacientes manifestaron síntomas como fiebre, dolor de cabeza, dolor en las articulaciones y dolores musculares. En cuanto a las pruebas de laboratorio, el promedio de plaquetas fue de 115,430  $\times$  mm<sup>3</sup> y el recuento medio de leucocitos fue de 4,900  $\times$  mm<sup>3</sup>. El estudio destaca que, además de los síntomas clínicos comunes, la disminución de plaquetas y leucocitos es común en los pacientes con dengue.<sup>60</sup>

Díaz-Flores E, en Iquitos, Perú, el 2019 realizó un estudio con el propósito de analizar las variaciones en el hemograma de pacientes diagnosticados con dengue en el Hospital III de Iquitos durante el período de 2011 a 2017. Este estudio, de carácter descriptivo y retrospectivo, examinó 40 historias clínicas. La mayoría de los pacientes se encontraban en el rango de edad de 30 a 39 años. Al ingresar al hospital, el hematocrito promedio fue del 31.8%, que aumentó al 33.6% en el quinto día ( $p < 0.05$ ). El recuento inicial de leucocitos fue de 8061  $\times$

mm<sup>3</sup>, disminuyendo a 5823 × mm<sup>3</sup> al quinto día ( $p < 0.005$ ). En cuanto a las plaquetas, se registró un recuento inicial de 136,613 × mm<sup>3</sup>, que disminuyó a 89,581 × mm<sup>3</sup> al segundo día ( $p < 0.5$ ), pero mostró un incremento al quinto día a 111,059 × mm<sup>3</sup>. La conclusión del estudio señala que, en Iquitos, los pacientes con dengue grave tienen un hematocrito promedio entre 31% y 39%, un recuento leucocitario entre 5,000 y 10,000 × mm<sup>3</sup> y un número variable de plaquetas.<sup>15</sup>

## **1.5. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS**

H<sub>0</sub>: La plaquetopenia, leucopenia y el aumento del hematocrito no muestran una alta sensibilidad ni especificidad como predictores diagnósticos de dengue en pacientes febriles atendidos en el Centro de Salud Progreso de Chimbote durante el año 2023.

H<sub>1</sub>: La plaquetopenia, leucopenia y el aumento del hematocrito tienen una alta sensibilidad y especificidad como predictores diagnósticos de dengue en pacientes febriles atendidos en el Centro de Salud Progreso de Chimbote durante el año 2023.

## **1.6. METODOLOGIA**

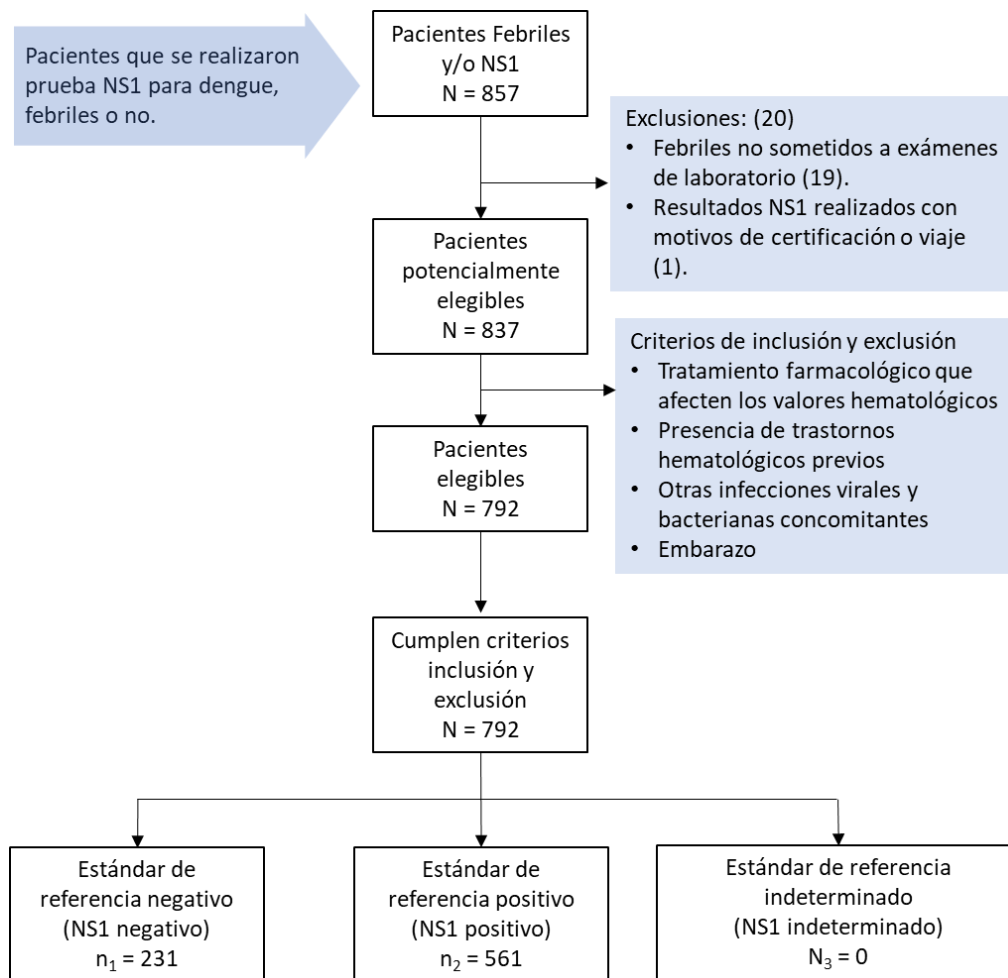
### **1.6.1. Área y línea de investigación**

Área: Ciencias Médicas y de la Salud.

Línea de investigación: Virus emergentes y reemergentes.

### **1.6.2. Diseño del estudio**

Observacional, transversal analítico, retrospectivo, con un diseño de prueba diagnóstica.



Esquema del estudio

### 1.6.3. Población

**Población universal:** Febriles de Chimbote, sospechosos de dengue, atendidos en el servicio de emergencia del Centro de Salud Progreso del primer nivel de atención, desde mayo a octubre de 2023.

**Población ideal:** Febriles sospechosos de dengue atendidos en el Centro de Salud Progreso de Chimbote entre mayo a octubre de 2023.

**Población de estudio:** Lista de febriles sospechosos de dengue atendidos en el Centro de Salud Progreso de Chimbote entre mayo a octubre de 2023, proporcionada por el servicio de epidemiología, la cual se actualiza de forma diaria.

#### **1.6.4. Criterios de selección**

##### **1.6.4.1. Criterios de inclusión**

- Individuos que acuden al Centro de Salud Progreso en Chimbote presentando fiebre, definida como una temperatura corporal superior a 38°C.<sup>61</sup>
- Pacientes de los cuales se tenga un completo recuento de leucocitos, recuento de plaquetas y hematocrito.
- Sujetos varones y mujeres de todas las edades que fueron sometidos a prueba rápida para la detección del antígeno NS1.

##### **1.6.4.2. Criterios de exclusión**

- Pacientes que hayan recibido tratamiento con fármacos que afecten los valores hematológicos en las últimas dos semanas (por ejemplo, corticosteroides, inmunosupresores, etc.).
- Individuos con trastornos hematológicos conocidos, como anemia, leucemia, trombocitopenia idiopática, entre otros.
- Valores extremos de variables predictoras.
- Historial de dengue previo
- Estado de malnutrición o deshidratación previa
- Pacientes con diagnóstico de otras infecciones virales o bacterianas que puedan afectar el perfil hematológico.
- Mujeres embarazadas, debido a los cambios fisiológicos y hematológicos que ocurren durante el embarazo.
- Pacientes de los cuales no se pueda obtener el recuento de leucocitos, recuento de plaquetas y hematocrito completo o cuya información clínica esté incompleta o sea inaccesible (datos faltantes).
- Pacientes con signos de dengue grave, pues fueron referidos por emergencia a nivel de complejidad mayor.

### 1.6.5. Tamaño muestral

La muestra tiene características similares a la población, es decir la fuente de datos son los registros clínicos de sujetos febriles sospechosos de dengue atendidos en el centro de salud Progreso de Chimbote entre mayo a octubre de 2023. Está conformado por el total del marco muestral o sujetos accesibles, febriles que al ser atendidos por emergencia se solicitó las pruebas NS1, recuento de leucocitos, recuento de plaquetas y hematocrito.

Cálculo del tamaño de muestra:

Será calculado según fórmula probabilística para una proporción finita.<sup>62</sup>

$$n = \frac{N \times Z_{1-\alpha/2}^2 \times P \times (1 - P)}{e^2 \times (N - 1) + Z_{1-\alpha/2}^2 \times P \times (1 - P)}$$

Donde: “ $n$ ” es el tamaño de la muestra; “ $N$ ” es el tamaño de la población en este caso hasta el 31 de octubre, se tiene 792 febriles; “ $Z_{1-\alpha/2}^2$ ” es el nivel de confianza, en este caso es del 95% a lo que corresponde un valor para el coeficiente de 1.96; “ $P$ ” es el porcentaje de interés, asumimos un 0.306, en relación con el estudio de Blugerman G<sup>14</sup>, donde se señala 30.6% de casos positivos entre los pacientes febriles. El valor de “ $e$ ” se corresponde con el nivel de error máximo permitido para calcular el tamaño de la muestra, en este caso es de 0.05.

Remplazando valores se tiene:

$$n = \frac{792 \times 1.96^2 \times 0.306 \times (0.694)}{0.05^2 \times (792 - 1) + 1.96^2 \times 0.306 \times (0.694)}$$
$$n = \frac{646.13}{1.98 + 0.816} = 231.3 \cong 232$$

El tamaño de muestra es de 232 historias clínicas de sujetos febriles sospechosos de dengue atendidos en el centro de salud Progreso entre mayo a octubre de 2023.

La muestra se obtendrá de forma aleatoria entre los 792 sujetos febriles evaluados, con ayuda del programa estadístico Stata 17 con el comando [*sample 232, count*].

Como los estudios previos que proponen el algoritmo diagnóstico utilizaron tamaños de muestras de 525 febriles<sup>18</sup>, 332 febriles<sup>17</sup> y un estudio con 10000 datos pero estos son datos simulados así como fueron simulados los signos y síntomas evaluados<sup>19</sup>.

#### **1.6.6. Unidad de análisis**

Según Hernández-Sampieri R y Mendoza-Torres C P.<sup>63</sup>, es cada individuo febril que cumple con los criterios de inclusión y no presentó ninguna de las condiciones de exclusión. La unidad de muestreo es la historia clínica de cada paciente.

#### **1.6.7. Limitaciones del diseño de investigación**

Para el diseño observacional, retrospectivo, transversal analítico de prueba diagnóstica<sup>64</sup>, se tienen las siguientes limitaciones:

**Limitaciones del diseño:** propios de un estudio observacional, retrospectivo basado en revisión de documentos e historia clínica. Al señalar el gold estándar se tiene un sesgo de prueba de referencia imperfecta pues la prueba de referencia utilizada en NS1 no permite detectar a todos los casos de dengue.

**Causalidad:** Dada la naturaleza observacional de este estudio, los hallazgos obtenidos no pueden establecer una relación de causalidad directa entre los indicadores hematológicos y el dengue. Solo se pueden sugerir asociaciones.

**Cambios temporales:** Los patrones epidemiológicos y clínicos del dengue pueden variar con el tiempo, lo que puede influir en la representatividad de los datos. Asimismo, los cambios estacionales en la prevalencia de mosquitos transmisores pueden afectar la incidencia de casos. Esta también como sesgo la fase de dengue en la que se toma la muestra es ideal en la fase crítica, pero la naturaleza documental basado en registros limita esa condición, este sesgo se disminuye recopilando en el instrumento de recolección de datos el tiempo de

enfermedad, el cual se recopila como días de enfermedad. Los exámenes fueron realizados en los primeros 5 días de fiebre.

**Sesgo de prevalencia:** Debido a que se estudiaron pacientes en un punto específico en el tiempo, es posible que se haya presentado un sesgo, inclinando la muestra hacia aquellos con manifestaciones clínicas más duraderas o severas.

**Variables de confusión:** A pesar de que se intentó controlar múltiples factores, es posible que existan variables no observadas o no registradas que puedan influir en los resultados, como otras enfermedades concurrentes o medicaciones tomadas. Sin embargo, los criterios de inclusión permiten retirar muchos sujetos con posibles variables de confusión.

**Limitaciones metodológicas:** Si bien se emplearon técnicas y herramientas estandarizadas para el análisis, es posible que haya variaciones en la interpretación de los datos o en la recopilación de la información. Además, la dependencia de pruebas hematológicas específicas y su precisión pueden influir en los resultados. La naturaleza del estudio es documental, pero resulta de interés señalar que se utiliza para el estudio un analizador hematométrico que reporta los datos del recuento de leucocitos, plaquetas y hematocrito. Los cuáles fueron todos realizados en el laboratorio del Centro de Salud Progreso de Chimbote.

Para llevar un control del sesgo utilizamos la guía PROBAST<sup>65</sup> (Prediction model Risk Of Bias ASsessment Tool) y hacemos una contrastación con nuestro estudio en el anexo 4. Otro instrumento que ayuda a incrementar la calidad de nuestro estudio es el uso de la guía TRIPOD<sup>66</sup> (Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis).

### 1.6.8. Definición y operacionalización de variables

Variable	Definición		Escala	Indicador	Clases
	Conceptual	Operacional			
Dengue	Enfermedad viral transmitida por mosquitos, causada por el virus del dengue. <sup>32</sup>	Diagnóstico de dengue registrado en historia clínica en febril con prueba NS1 que lo confirma.	Cualitativa Nominal	Registro de prueba diagnóstica positiva para dengue.	Con dengue Sin dengue
Trombocitopenia	Disminución del número de plaquetas en la sangre por debajo de valores normales. <sup>41</sup>	Número de plaquetas reportadas en el examen hematológico del registro clínico.	Cuantitativa Razón Cualitativa Nominal	Conteo de plaquetas < 150000 cel × mm <sup>3</sup>	Normal Bajo
Leucopenia	Reducción del número de leucocitos en la sangre. <sup>12</sup>	Número de leucocitos reportados en el examen hematológico del registro clínico.	Cuantitativa Razón Cualitativa Nominal	Conteo de leucocitos < 5000 cel × mm <sup>3</sup>	Normal Bajo
Elevación del hematocrito	Incremento del volumen de los glóbulos rojos en relación al volumen total de la sangre. <sup>16</sup>	Porcentaje de hematocrito reportado en el examen hematológico del registro clínico.	Cuantitativa Razón Cualitativa Nominal	Porcentaje de hematocrito > 45%	Normal Alto
Sexo	Distinción biológica entre masculino y femenino. <sup>67</sup>	Sexo del paciente según registro clínico.	Cualitativa Nominal	Registro de sexo en la historia clínica	Masculino Femenino
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo. <sup>68</sup>	Edad registrada en años en el registro clínico.	Cuantitativa Razón	Años cumplidos del paciente.	Rango de edades (p.ej., 0-5, 6-12, etc.)
Tiempo de fiebre	Número de días que la persona afectada reporta tener fiebre.	Tiempo en días con fiebre registrado en la historia clínica.	Cuantitativa Ordinal	días de fiebre	1, 2, 3, ...7
Fiebre	Aumento temporal de la temperatura corporal a 38°C o más, en respuesta a una enfermedad o padecimiento. <sup>61</sup>	Aumento de la temperatura registrada en la historia clínica.	Numérica continua	Registro de la temperatura corporal en la historia clínica.	Grados centígrados



### **1.6.9. Técnicas e instrumentos de recolección de datos**

En el proceso de recolección de datos, se empleará una metodología documental, centrándose específicamente en las historias clínicas de los pacientes del centro de salud Progreso. Esta aproximación permitirá acceder a información clínica relevante y precisa que ha sido registrada por profesionales de la salud. Se seleccionarán las historias clínicas de pacientes que hayan sido atendidos entre mayo y octubre del año 2023. Esta elección responderá a la necesidad de obtener datos actualizados y pertinentes al contexto del estudio.

Se accederá a la base de datos del centro de salud Progreso con el permiso y bajo supervisión de las autoridades pertinentes. Se procederá a revisar las historias clínicas siguiendo los criterios de inclusión y exclusión los cuales se detallan a continuación: los criterios de inclusión para el estudio realizado en el centro de salud Progreso en Chimbote incluyen a individuos de cualquier edad y sexo que se presenten con fiebre (definida como una temperatura corporal superior a 38°C) y que se hayan sometido a la prueba rápida para la detección del antígeno NS1 contra el virus del dengue. Además, es necesario que los pacientes dispongan de un recuento completo de leucocitos, plaquetas y hematocrito. Por otro lado, los criterios de exclusión abarcan a aquellos pacientes que hayan sido tratados con fármacos que alteren los valores hematológicos en las últimas dos semanas, como corticosteroides o inmunosupresores, así como a individuos con trastornos hematológicos conocidos o valores extremos de variables predictoras. También se excluye a pacientes con historial previo de dengue, estados de malnutrición o deshidratación, diagnósticos concurrentes de otras infecciones que puedan influir en el hemograma, mujeres embarazadas, y pacientes cuya información clínica sea incompleta o inaccesible, así como aquellos con signos de dengue grave que requieran atención de emergencia de mayor complejidad. Se extraerán los datos pertinentes de cada historia clínica, asegurando la confidencialidad y privacidad de los pacientes. La información será codificada y registrada en una base de datos especialmente diseñada para este estudio. El centro de salud Progreso, cuenta con Unidades de Vigilancia Clínica (UVICLIN), las cuales nos permitieron disminuir el sesgo y obtener así mayor fiabilidad al captar los casos positivos de dengue.

Se utilizará un formato estandarizado para la recolección de datos, que permitirá la uniformidad en la información recopilada. Se implementará software de base de datos en Excel 365 para ingresar, almacenar y analizar la información extraída. Este software permitirá realizar análisis preliminares y garantizar la integridad de los datos.

La validez y confiabilidad de los instrumentos es no pertinente pues se utilizará una ficha de recolección de datos.

### **1.7.0. Plan de análisis**

Para satisfacer los objetivos planteados en el estudio, se propone el siguiente plan de análisis estadístico:

**Descriptivo:** Se calcularán medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación estándar, rango intercuartil) para variables continuas como el recuento de plaquetas, leucocitos y valor del hematocrito.<sup>69</sup> Se presentarán los resultados según se presente distribución normal o no. La prueba de normalidad empleada será la de Kolmogorov-Smirnov.<sup>70</sup> Se calcularán las frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas como la presencia/ausencia de dengue, plaquetopenia, leucopenia, aumento del hematocrito, sexo y edad.<sup>71</sup>

**Análisis bivariado:** Se utilizarán pruebas t de Student para comparar las medias de las variables continuas entre dos grupos (por ejemplo, pacientes con dengue y sin dengue). Si existe o no normalidad, se utilizará la prueba no paramétrica de U de Mann Whitney. Para variables categóricas, se emplearán pruebas de Chi-cuadrado o Fisher, según sea apropiado, para examinar las asociaciones entre estas y la presencia de dengue.<sup>72</sup>

**Medidas diagnósticas:** Se realizará el análisis ROC, que permitirá evaluar la capacidad predictiva para la plaquetopenia, leucopenia y elevación del hematocrito, mediante el área bajo la curva ROC. Se realizará la prueba de Youden que permitirá obtener los puntos de corte, con esta información se calcularán la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, y las

razones de verosimilitud positiva y negativa para la plaquetopenia, leucopenia y aumento del hematocrito como predictores de dengue.<sup>73</sup>

Modelado predictivo: Se llevará a cabo una regresión logística para determinar la capacidad de la plaquetopenia, leucopenia y aumento del hematocrito en predecir la presencia de dengue, ajustando por posibles variables de confusión (como edad y sexo).<sup>74</sup> Los requisitos para una regresión logística que se cumplen: una variable dependiente binaria (resultado del NS1: 1 positivo, 0 negativo), existe independencia entre las observaciones pues unas no influyen en otras, las variables predictoras no tienen multicolinealidad, puestas estas no tienen correlación entre sí. Sobre la relación lineal entre el logit de la variable dependiente y cualquier predictor continuo, esta observación está en consonancia con múltiples investigaciones previas en el ámbito del dengue. El tamaño de muestra es adecuado, tenemos 561 casos de dengue y 231 no casos. Sobre los valores extremos estos serán quitados tal y como se señala en el tercer criterio de inclusión.

Se incluyen también los valores predictivos positivos y negativos para el algoritmo.

Análisis demográfico: Se realizará un análisis estratificado por sexo y grupo de edad para identificar posibles diferencias en las características y prevalencias de dengue entre estos subgrupos.

Todos los análisis se realizarán utilizando un nivel de significancia del 5%. El software estadístico especializado que se propone es el Stata 17.

### **1.7.1. Aspectos éticos**

Nuestra investigación sigue rigurosos protocolos éticos y ha sido aprobada por el Comité de Ética en Investigación de la Universidad Nacional del Santa y del Centro de Salud Progreso. Adherimos a la Declaración de Helsinki 2013 (numerales: 6, 7, 8, 9, 12, 21, 22, 23, 24 y 32) y a la Ley N° 26842: Ley General de Salud.

La integridad del estudio es fundamental y opera bajo varios principios rectores:

**Acceso a la información:** Con la debida autorización de la máxima autoridad del centro de salud Progreso, accedemos a las historias clínicas necesarias, cumpliendo con todas las normativas sobre protección de datos.

**Confidencialidad y autonomía:** La información de los pacientes cuyas historias clínicas son consultadas, se tratarán con máxima confidencialidad. No se usó información de identificación personal para el análisis de datos ni la publicación correspondiente. Todos los datos personales han sido almacenados con contraseña por el investigador principal y serán destruidos al finalizar el estudio.

**Beneficencia:** Aunque el estudio es documental y no interactúa directamente con las pacientes, tiene como objetivo beneficiar a futuros pacientes, mejorando el diagnóstico y tratamiento del dengue.

**No Maleficencia:** Garantizamos que la información recabada será utilizada únicamente con fines de investigación. Todo el proceso se realiza con el cuidado necesario para evitar cualquier daño.

**Justicia:** Nos comprometemos a tratar todos los datos con la misma rigurosidad y cuidado, asegurando que no exista discriminación o exclusión por razones injustificadas.

## II. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 2.1. RESULTADOS

**Tabla 1. Capacidad diagnóstica para recuento de plaquetas, leucocitos y hematocrito en febriles, mediante análisis ROC.**

Variable	Área bajo la curva	Punto óptimo de corte	p valor
Leucocitos	0.917	$\leq 5950 \text{ celx mm}^3$	$< 0.001$
Hematocrito	0.756	$> 41\%$	$< 0.001$
Plaquetas	0.754	$\leq 145200 \text{ celx mm}^3$	$< 0.001$

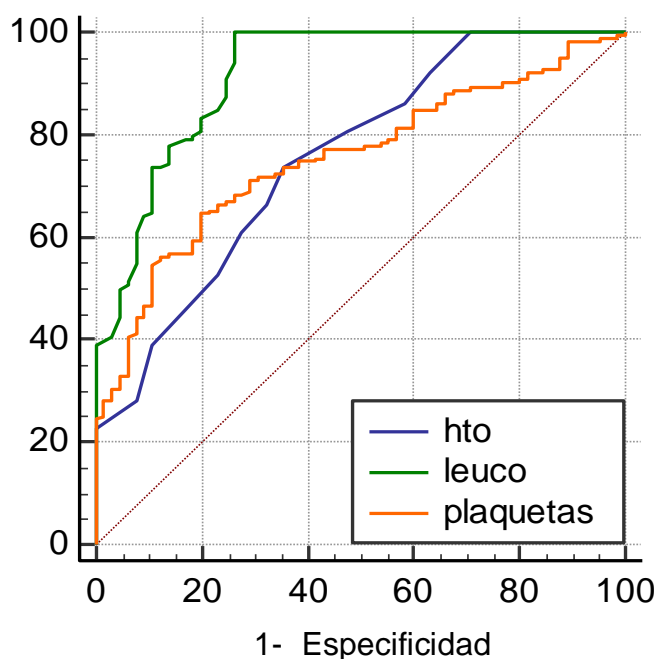
*Fuente: Historias clínicas de febriles proporcionadas por el Centro de Salud Progreso de Chimbote, 2023.*

La Tabla 1 presenta la capacidad diagnóstica del recuento de plaquetas, leucocitos y hematocrito en pacientes febriles, evaluada mediante análisis ROC. Se observa que el recuento de leucocitos tiene la mayor área bajo la curva (AUC) con 0.917, seguido por el hematocrito con 0.756 y las plaquetas con 0.754.

Los puntos óptimos de corte para el diagnóstico de dengue fueron  $\leq 5950$  leucocitos por  $\text{mm}^3$ ,  $> 41\%$  de hematocrito, y  $\leq 145200$  plaquetas por  $\text{mm}^3$ . Todos los valores de p fueron significativos ( $< 0.001$ ), indicando una fuerte asociación entre estas variables y el diagnóstico de dengue en pacientes febriles atendidos en el Centro de Salud Progreso de Chimbote en 2023.

Esta información se puede visualizar en la figura 1, que muestra una curva ROC comparando el recuento de plaquetas, leucocitos y hematocrito en pacientes febriles.

**Figura 1. Curva ROC comparativa del recuento de plaquetas, leucocitos y hematocrito en pacientes febriles atendidos en el centro de salud Progreso de Chimbote en 2023.**



Las curvas ROC presentadas tienen formas distintas y diferentes áreas bajo la curva (AUC), reflejando la eficacia diagnóstica de cada parámetro medido. La curva azul, que representa el hematocrito, muestra una AUC de 0.756 y su punto óptimo de corte es un valor mayor a 41%. Por otro lado, la curva verde, que se refiere a los leucocitos, tiene una AUC considerablemente más alta, alcanzando 0.917, con un punto óptimo de corte de 5950 células por  $\text{mm}^3$  o menos. La curva naranja, asociada a las plaquetas, presenta una AUC similar al hematocrito, de 0.754, con un punto óptimo de corte en o por debajo de 145200 células por  $\text{mm}^3$ .

**Tabla 2. Distribución de la frecuencia de casos de dengue entre los pacientes febriles atendidos en el centro de salud Progreso durante el año 2023.**

		Nº	%
Febril	Dengue	561	70.9
	No dengue	231	29.1
	Total	792	100.0

*Fuente: Historias clínicas de febriles proporcionadas por el Centro de Salud Progreso de Chimbote, 2023.*

La tabla 2 muestra que, durante el periodo de estudio se presentaron 792 febriles, de los cuales el 70,9% fue diagnosticado con dengue (los que presentaron resultado positivo al NS1). Señalando que la principal causa de fiebre fue dengue.

Los resultados de las tablas 3 a 6 están obtenidos de una muestra probabilística de 232 febriles. Siendo la función de Stata que obtiene este resultado la siguiente:

*prtesti 232 .719 0.709*

Donde:

232 es el tamaño de la muestra, 0.719 es la proporción muestral y 0.709 es la proporción poblacional, de la cual se obtiene como resultado:

*Ha:  $p \neq 0.709$ ;  $Pr(|Z| > |z|) = 0.7374$*

**Tabla 3. Describir los valores del recuento de plaquetas, leucocitos y hematocrito en los pacientes febriles sospechosos de dengue atendidos en el centro de salud Progreso durante el año 2023.**

Variable	Estadístico	Valor
Recuento de plaquetas x mm <sup>3</sup>	Promedio	200569
	Mediana	141150
	Desviación estándar	120619.1
	Rango intercuartílico	186450
	Número	232
Recuento de leucocitos x mm <sup>3</sup>	Promedio	5254.9
	Mediana	4750
	Desviación estándar	1818.2
	Rango intercuartílico	1825
	Número	232
Elevación del hematocrito %	Promedio	43.6
	Mediana	44
	Desviación estándar	4.7
	Rango intercuartílico	7
	Número	232

*Fuente: Historias clínicas de febriles proporcionadas por el Centro de Salud Progreso de Chimbote, 2023.*

La Tabla 3 presenta los valores del recuento de plaquetas, leucocitos y hematocrito en pacientes febriles sospechosos de dengue atendidos en el centro de salud Progreso durante el año 2023. Se observa que el promedio del recuento de plaquetas fue de 200,569 plaquetas por mm<sup>3</sup>, con una mediana de 141,150 plaquetas por mm<sup>3</sup> y una desviación estándar de 120,619.1 plaquetas por mm<sup>3</sup>. En cuanto al recuento de leucocitos, el promedio fue de 5,254.9 leucocitos por mm<sup>3</sup>, con una mediana de 4,750 leucocitos por mm<sup>3</sup> y una desviación estándar de 1,818.2 leucocitos por mm<sup>3</sup>. Por último, el promedio del hematocrito fue de 43.6%, con una mediana de 44% y una desviación estándar de 4.7%, indicando una variabilidad en los valores de hematocrito dentro de la muestra de pacientes analizados.

Se muestran estadísticos clásicos de distribución normal (promedio y desviación estándar), así como estadísticos de distribución no normal (mediana y rango intercuartílico), pues el comando *ksmirnov* de Stata muestra distribución normal



solo para los valores de % de hematocrito ( $p=0.061$ ), mientras que para el recuento de plaquetas y leucocitos el valor fue  $p<0.001$ .

**Tabla 4. Cuantificación de plaquetopenia, leucopenia y la elevación del hematocrito en dichos pacientes febriles.**

		N	%
Plaquetopenia	Si	124	53.5
	No	108	46.5
Leucopenia	Si	129	55.6
	No	103	44.4
Elevación del hematocrito	Si	88	37.9
	No	144	62.1

*Fuente: Historias clínicas de febriles proporcionadas por el Centro de Salud Progreso de Chimbote, 2023.*

La tabla 4 muestra la dicotomización de las variables recuento de plaquetas, leucocitos y hematocrito, pasando a ser: plaquetopenia (si, cuando es  $<150000 \text{ cel/mm}^3$ ), leucopenia (si, cuando su recuento es  $< 5000 \text{ cel/mm}^3$ ) y elevación del hematocrito (si, cuando el recuento es superior a 45%). Se presentan en frecuencia absolutas como en porcentajes y se observa que el 53.5% de los pacientes presentaron plaquetopenia, mientras que el 55.6% mostraron leucopenia. Por último, el 37.9% de los pacientes presentaron elevación del hematocrito.

**Tabla 5. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud positiva y negativa de la plaquetopenia, leucopenia y el aumento del hematocrito como herramientas diagnósticas para el dengue en pacientes febriles.**

	Plaquetopenia	Leucopenia	Aumento hto
Sensibilidad	65.3	73.1	46.1
Especificidad	76.9	89.2	83.1
Valor predictivo positivo	87.9	94.6	87.5
Valor predictivo negativa	46.3	56.3	37.5
Razón verosimilitudes +	2.83	6.78	2.72
Razón de verosimilitudes -	0.45	0.30	0.65

*Fuente: Historias clínicas de febriles proporcionadas por el Centro de Salud Progreso de Chimbote, 2023.*

Para la plaquetopenia, la prueba tiene una sensibilidad del 65.3% y una especificidad del 76.9%. Esto significa que la prueba puede identificar correctamente la plaquetopenia en el 65.3% de los casos y puede identificar correctamente la ausencia de plaquetopenia en el 76.9% de los casos. El VPP de 87.9% indica que, si la prueba es positiva, hay un 87.9% de probabilidad de que realmente tenga plaquetopenia. El VPN de 46.3% indica que, si la prueba es negativa, hay un 46.3% de probabilidad de que realmente no tenga plaquetopenia. La RV+ de 2.83 y la RV- de 0.45 proporcionan información adicional sobre la precisión de la prueba.

Para la leucopenia, la prueba parece ser más precisa, con una sensibilidad del 73.1% y una especificidad del 89.2%. El VPP es bastante alto (94.6%), lo que significa que, si la prueba es positiva, es muy probable que realmente tenga leucopenia. El VPN es del 56.3%. La RV+ es de 6.78, lo que indica una buena precisión de la prueba, y la RV- es de 0.30.

Para el aumento de hematocrito, la sensibilidad es más baja (46.1%), pero la especificidad es alta (83.1%). El VPP es del 87.5% y el VPN es del 37.5%. La RV+ es de 2.72 y la RV- es de 0.65.

**Tabla 6. Distribución de febriles con y sin dengue según variables demográficas como el sexo y la edad.**

		Dengue n (%)	No dengue n (%)	p valor
Sexo	Masculino	94 (56.3)	41 (63.1)	*0.346
	Femenino	73 (43.7)	24 (36.9)	
	Subtotales	167 (71.9)	65 (28.1)	
Edad	Promedio	39.7	37.5	**0.190
	Mediana	37.0	34.0	
	Desviación estándar	15.3	16.0	
	Rango intercuartílico	23	17	
	Total	232		

\*Prueba de chi cuadrado

\*\*U de Mann-Whitney

Fuente: Historias clínicas de febriles proporcionadas por el Centro de Salud Progreso de Chimbote, 2023.

En la tabla 6 se muestra 167 (71.9%) pacientes con resultado NS1 positivo y 65 (28.1%) con resultado negativo ( $p > 0.05$ ) para la prueba de comparación de proporciones de una muestra.

Se presenta la distribución de febriles con y sin dengue según variables demográficas como el sexo y la edad. Se observa que, en términos de sexo, el 56.3% de los casos de dengue correspondieron a pacientes masculinos, mientras que, en el grupo sin dengue, este porcentaje fue del 63.1%. Sin embargo, el valor p asociado a esta diferencia no alcanzó significancia estadística ( $p = 0.346$ ). En cuanto a la edad, se reporta un promedio de 39.7 años en el grupo con dengue y 37.5 años en el grupo sin dengue, con una mediana de 37.0 y 34.0 años, respectivamente. Aunque la diferencia en la edad promedio no fue estadísticamente significativa ( $p = 0.190$ ), se observa una ligera tendencia hacia una edad ligeramente mayor en los pacientes con dengue. Estos resultados se basan en el análisis de 232 casos tanto en el grupo de pacientes con dengue como en el grupo sin dengue, utilizando datos de las historias

clínicas de febriles proporcionadas por el centro de salud Progreso de Chimbote en 2023.

## 2.2. DISCUSIÓN

La presente investigación se ha centrado en la evaluación de la plaquetopenia, leucopenia y aumento del hematocrito como marcadores diagnósticos de dengue en pacientes febriles atendidos en el Centro de Salud Progreso de Chimbote durante el año 2023. La fiabilidad de estos parámetros hematológicos como predictores de dengue es un componente esencial en la gestión de la salud pública, sobre todo en regiones endémicas donde el acceso a pruebas diagnósticas especializadas es limitado<sup>20</sup>.

En la primera tabla, según el análisis ROC realizado, se responde al objetivo general, dado que cada uno de estos parámetros son predictores para el diagnóstico de dengue. Destacando a la leucopenia como el indicador más efectivo para el diagnóstico del dengue, con un área bajo la curva (AUC) de 0.917 y un punto de corte óptimo de  $\leq 5950 \text{ leuc} \times \text{mm}^3$ , seguido muy de cerca por la plaquetopenia y el aumento del hematocrito. Este resultado es consistente con el estudio de Blugerman G A<sup>14</sup> en Buenos Aires, Argentina en 2018, que también identificó un recuento de leucocitos de  $9000 \text{ leuc} \times \text{mm}^3$  o más, como un predictor negativo para el dengue. Además, encontramos que la plaquetopenia y el aumento del hematocrito también son marcadores útiles, con AUC de 0.756 y 0.75 respectivamente, y puntos de corte específicos. Estos hallazgos respaldan la utilidad del análisis ROC como herramienta para la evaluación de la eficacia diagnóstica en el contexto del dengue, proporcionando orientación clínica valiosa para el manejo temprano y preciso de la enfermedad.

Adicionalmente, en la figura N° 1 encontramos que la línea roja punteada representa el desempeño de un test completamente aleatorio, y el hecho de que todas las curvas estén notablemente por encima de esta línea sugiere que cada uno de estos parámetros posee una capacidad diagnóstica significativa. De los tres, la curva de leucocitos es la que más se aproxima al eje superior izquierdo,

indicando que es el parámetro más efectivo para diagnosticar la condición de interés en la población estudiada.

La inclusión de datos del hemograma para la predicción del dengue fue apoyada por Caicedo et al., en Bogotá, Colombia, al encontrar que se obtiene una mayor precisión y sensibilidad<sup>17</sup>. Este respaldo teórico se alinea con nuestros hallazgos, que refuerzan la utilidad de los hemogramas como una herramienta valiosa en la estrategia diagnóstica del dengue.

En el anexo 2, se muestra el nivel de confiabilidad de cada parámetro, donde se observa que la sensibilidad y especificidad:  $\geq 90\%$  (óptimo) se presentó entre 10.3% 11.2% y 11.2% para la plaquetopenia, leucopenia y elevación del hematocrito respectivamente. Fue regular (70-90%) para 20.3%, 20.3% y 25.9% para las tres líneas celulares evaluadas y de forma análoga, fue baja ( $< 70\%$ ) en 69.4%, 68.5% y 62.9%.

La tabla N° 2 muestra que en 792 febriles, la prueba NS1 fue capaz de establecer el diagnóstico de dengue en el 70.9%, lo cual discrepa de lo obtenido por Caicedo et al<sup>17</sup>. en Bogotá, Colombia quien, en el 2020, de 1170 febriles solo pudieron establecer casos de dengue mediante la prueba NS1, solo 25 (2.14%). Por su parte Blugerman G A<sup>14</sup>, en Buenos Aires, Argentina, el 2018, reportó una prevalencia mayor para el NS1, llegando al 32.3%. Las diferencias pueden relacionarse con los criterios establecidos para la realización de exámenes de dengue en el centro de salud Progreso. Mediante el desarrollo de unidades febriles, los pacientes se evalúan para determinar si existe sospecha de dengue; de lo contrario, el paciente febril es referido a la emergencia común.

En la tabla 3, observamos que el promedio de plaquetas en pacientes febriles sospechosos de dengue atendidos en nuestro centro de salud, fue notablemente elevado, con un valor promedio de 200,569 plaquetas por  $\text{mm}^3$ . Esta cifra excede significativamente los valores reportados en otros estudios previos, como el realizado por Zúñiga-Dávila y Álvarez-Vite<sup>59</sup> en Pimentel, Perú, donde encontraron una cuenta plaquetaria media de 163,237.5 plaquetas por  $\text{mm}^3$ . Sin embargo, es importante destacar que la alteración de la cuenta plaquetaria estuvo presente en un 40.3% de los casos en su estudio, lo que sugiere que la

variabilidad en la presentación clínica del dengue puede influir en estos resultados.

En cuanto al recuento de leucocitos, observamos un promedio de 5,254.9 leucocitos por  $\text{mm}^3$ . Este valor se encuentra dentro del rango reportado por Martín-Hernández<sup>55</sup> et al. en Camagüey, Cuba, donde el 85.6% de los pacientes tenía un recuento de leucocitos entre  $4.5 \times 10^3 \times \text{mm}^3$ . Sin embargo, es importante tener en cuenta que la leucopenia, definida como un recuento de leucocitos inferior a  $4.5 \times 10^3 \times \text{mm}^3$ , es un hallazgo común en pacientes con dengue, como lo demostró Díaz-Flores<sup>15</sup> en su estudio realizado en Iquitos, Perú. Este fenómeno podría explicar por qué nuestro promedio de leucocitos se encuentra en el extremo inferior del rango observado en otros estudios.

En relación con el hematocrito, encontramos un promedio de 43.6%, con una mediana de 44%. Aunque estos valores están dentro de los límites normales, es importante destacar que el aumento del hematocrito puede ser un indicador de hemoconcentración, que es una manifestación común en pacientes con dengue grave. Sin embargo, la interpretación de estos resultados debe hacerse con precaución, ya que el rango intercuartílico fue de 7, lo que indica una variabilidad considerable en los niveles de hematocrito dentro de nuestra muestra.

En la tabla N° 4 se obtuvo un 53.5% de plaquetopenia, 55.6% de leucopenia y 37.9% de elevación del hematocrito, estos hallazgos muestran una prevalencia significativa de plaquetopenia y leucopenia entre los pacientes febriles, con una proporción menor mostrando elevación del hematocrito. Estos resultados son consistentes con lo esperado en los casos de dengue, donde la afectación de la sangre y el sistema inmune son comunes. En estudios llevados a cabo en diferentes regiones de Latinoamérica, se ha corroborado que tanto la trombocitopenia como la leucopenia son indicativos consistentes de la infección por el virus del dengue, así lo reportan Díaz-Mutis J D<sup>18</sup>, Martín-Hernández T et al<sup>55</sup>., Caicedo D et al<sup>17</sup>, y Portilla-Núñez S<sup>19</sup>. Asimismo, se ha observado que el aumento del hematocrito, además puede ser indicativo de complicaciones severas, como el choque por dengue, debido a la hemoconcentración que caracteriza a las formas graves de la enfermedad, tal y como lo señalan Montalvo R et al<sup>57</sup> y Díaz-Flores E<sup>15</sup>.

La tabla N° 5 muestra que la leucopenia presentó mayor sensibilidad y especificidad en comparación con la plaquetopenia y el aumento del hematocrito, con una sensibilidad del 73.1% y una especificidad del 89.2%, respectivamente. Este hallazgo se alinea con los resultados obtenidos por Díaz-Mutis J<sup>18</sup>, donde se señala una sensibilidad del 70.31% y especificidad de 73.83%, y por Blugerman G<sup>14</sup>, quien reporta un alto valor predictivo negativo del recuento de leucocitos. Además, nuestro estudio revela que el valor predictivo positivo de la plaquetopenia y la leucopenia se mantiene alto, lo cual refuerza la utilidad de estos indicadores en la práctica clínica para la región estudiada, similar a lo reportado por Pizarro-Gonzaga Y y Vila-Paucar K<sup>56</sup> en su estudio realizado el año 2023.

La leucopenia sobresale por su alta especificidad y VPP, haciéndola especialmente útil para confirmar el diagnóstico de dengue. La plaquetopenia y el aumento del hematocrito también son importantes, pero con sensibilidades y VPN más bajos, lo que limita su capacidad para descartar dengue. En conjunto, estos indicadores pueden ser valiosos en un contexto clínico para el diagnóstico y manejo del dengue, especialmente cuando se usan en combinación y se consideran junto con otros factores clínicos y epidemiológicos.

En consonancia con los hallazgos de Martín-Hernández T et al<sup>55</sup>., en Camagüey, Cuba, y Miranda-Porras M, y Montero-Pérez A<sup>58</sup>, en Huancayo, Perú, nuestro estudio respalda la asociación entre el dengue y una reducción en el recuento de leucocitos y plaquetas. Este consenso subraya la relevancia clínica de estos parámetros en la práctica médica cotidiana, especialmente en áreas donde el dengue es endémico y los recursos para el diagnóstico avanzado son limitados<sup>20</sup>.

A nivel demográfico como se muestra en la tabla N° 6, nuestro estudio no encontró diferencias estadísticamente significativas entre los géneros ni entre los promedios de edad de los pacientes febriles con y sin dengue. Estos datos contrastan con lo reportado por Martín-Hernández T et al<sup>55</sup>., quienes indicaron una mayor proporción de hombres afectados por el dengue. La ausencia de diferencias marcadas en nuestro estudio podría deberse a una exposición similar al vector transmisor entre hombres y mujeres en la ciudad de Chimbote, o a una muestra que no refleja diferencias demográficas significativas en la incidencia de

la enfermedad, es importante reconocer que el estudio de Martín-Hernández T et al<sup>55</sup>. fue realizado en Camagüey, Cuba<sup>55</sup>. Sin embargo es de interés reconocer que en nuestro país, el boletín epidemiológico de la dirección regional de salud de Amazonas señala que el dengue fue más frecuente en mujeres y que esta diferencia porcentual fue de 10.4 puntos<sup>75</sup>.

La discusión de los resultados debe incluir también la consideración de limitaciones. Una de ellas es la naturaleza del diseño del estudio, que se realizó en un solo centro de salud, lo que podría limitar la generalización de los resultados a otras poblaciones o contextos epidemiológicos. Además, el uso de la prueba NS1 como estándar de oro para el diagnóstico de dengue, aunque es ampliamente aceptado, no detecta casos pasados de la enfermedad ni distingue entre las distintas serotipos del virus del dengue<sup>35,75</sup>. Por otro lado, la fortaleza de este estudio radica en su tamaño de muestra representativo<sup>62</sup> y la metodología estadística aplicada, que confiere solidez a los resultados obtenidos<sup>69,70</sup>.



### **III. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

#### **3.1. CONCLUSIONES**

- La capacidad diagnóstica de la leucopenia, con un AUC del 0.917, indica ser el parámetro más efectivo en comparación con la plaquetopenia y la elevación del hematocrito.
- La plaquetopenia y la leucopenia estuvieron presentes en más de la mitad de los pacientes febriles (53.5% y 55.6%, respectivamente), mientras que la elevación del hematocrito se observó en un 37.9%.
- Los valores promedio observados para plaquetas, leucocitos y hematocrito estuvieron dentro de rangos normales.
- En el año 2023, el Centro de Salud Progreso atendió a un total de 232 pacientes con fiebre, de los cuales 167 (71.9%) dieron positivo a la prueba de NS1 para dengue.
- La leucopenia demostró tener la mayor especificidad (89.2%) y un valor predictivo positivo elevado (94.6%). La plaquetopenia presentó una sensibilidad y especificidad balanceadas, pero su valor predictivo negativo limitado indica precaución al descartar dengue. El aumento del hematocrito tuvo una especificidad razonablemente alta.
- No hay diferencias significativas en la prevalencia del dengue entre hombres y mujeres ni para los grupos de edad.

#### **3.2. RECOMENDACIONES**

- Reforzar las campañas de educación sanitaria y prevención del dengue, enfocándose en la eliminación de criaderos de mosquitos y la promoción de la protección individual contra picaduras. Además, es esencial mantener una provisión adecuada de kits de prueba NS1 para una rápida identificación y manejo de brotes.

- A pesar de los valores promedio normales, es necesario realizar un análisis individualizado en los pacientes febriles para detectar anomalías hematológicas que pueden ser indicativas de dengue o de otras enfermedades febriles.
- Implementar la monitorización rutinaria cada 48 horas, según Norma Técnica<sup>27</sup>, del hemograma en pacientes febriles para la detección precoz del dengue, lo cual puede permitir intervenciones más tempranas y potencialmente mejorar los resultados del tratamiento.
- Priorizar la leucopenia como un criterio diagnóstico en el protocolo de evaluación de dengue, mientras que se utiliza la plaquetopenia y el aumento del hematocrito como complementos a la presentación clínica para una decisión diagnóstica más integral.
- Mantener y fomentar estrategias de prevención y control del dengue que sean inclusivas para todos los géneros y edades, ya que la enfermedad parece afectar de manera equitativa a la población general. Es importante que las campañas de salud pública no discriminen en función de la edad o el sexo, sino que se dirijan a toda la comunidad.
- Considerar el acceso a hospitales de mayor complejidad para la obtención de historias clínicas, y así conseguir una población más diversa.
- Replicar a más centros de salud, a fin de obtener mejores resultados en relación a los valores considerados de leucopenia, plaquetopenia y aumento de hematocrito.

#### IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salles TS, da Encarnação Sá-Guimarães T, de Alvarenga ESL, Guimarães-Ribeiro V, de Meneses MDF, de Castro-Salles PF, et al. History, epidemiology and diagnostics of dengue in the American and Brazilian contexts: a review. *Parasit Vectors*. 24 de abril de 2018;11(1):264.
2. Dostal T, Meisner J, Munayco C, García PJ, Cárcamo C, Lu JEP, et al. The effect of weather and climate on dengue outbreak risk in Peru, 2000-2018: A time-series analysis. *PLOS Neglected Tropical Diseases* [Internet]. 30 de junio de 2022 [citado 1 de octubre de 2023];16(6):e0010479. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0010479>
3. Barde PV, Mishra N, Singh N. Timely diagnosis, use of information technology and mosquito control prevents dengue outbreaks: Experience from central India. *Journal of Infection and Public Health* [Internet]. 1 de septiembre de 2018 [citado 1 de octubre de 2023];11(5):739-41. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034118300364>
4. Ministerio de Salud del Perú. Boletín Epidemiológico del Perú, Volúmen 32 [Internet]. Dirección General de Epidemiología; 2023. Disponible en: [https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/boletin/boletin\\_202331\\_15\\_111824.pdf](https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/boletin/boletin_202331_15_111824.pdf)
5. Ministerio de Salud del Perú. Boletín Epidemiológico del Perú: número de casos de dengue según departamentos 2017-2022 [Internet]. Centro Nacional de Epidemiología y Prevención de Desastres; 2023. Disponible en: [https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/dengue/dengue\\_202214\\_18\\_163701.pdf](https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/dengue/dengue_202214_18_163701.pdf)
6. Ministerio de Salud del Perú. Situación del dengue en el Perú [Internet]. Información CDC. 2023 [citado 1 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/informacion-publica/situacion-del-dengue-en-el-peru/>
7. Halstead SB, Russell PK, Brandt WE. NS1, Dengue's Dagger. *The Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2 de marzo de 2020 [citado 26 de agosto de 2023];221(6):857-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz083>
8. Biggs JR, Sy AK, Ashall J, Santoso MS, Brady OJ, Reyes MAJ, et al. Combining rapid diagnostic tests to estimate primary and post-primary dengue immune status at the point of care. *PLOS Neglected Tropical Diseases* [Internet]. 4 de mayo de 2022 [citado 1 de octubre de 2023];16(5):e0010365. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0010365>
9. Hunsperger EA, Yoksan S, Buchy P, Nguyen VC, Sekaran SD, Enria DA, et al. Evaluation of Commercially Available Diagnostic Tests for the Detection of Dengue Virus NS1 Antigen and Anti-Dengue Virus IgM Antibody. *PLOS Neglected Tropical Diseases* [Internet]. 16 de octubre de 2014 [citado 1 de octubre de 2023];8(10):e3171. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0003171>

10. Olajiga OM, Maldonado-Ruiz LP, Fatehi S, Cardenas JC, Gonzalez MU, Gutierrez-Silva LY, et al. Association of dengue infection with anti-alpha-gal antibodies, IgM, IgG, IgG1, and IgG2. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2022 [citado 26 de agosto de 2023];13. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.1021016>
11. Liu JW, Lee IK, Wang L, Chen RF, Yang KD. The Usefulness of Clinical-Practice-Based Laboratory Data in Facilitating the Diagnosis of Dengue Illness. *BioMed Research International* [Internet]. 19 de diciembre de 2013 [citado 1 de octubre de 2023];2013:e198797. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/198797/>
12. Behzad R, Khalid A. Positive Predictive Value of Thrombocytopenia and Leukopenia in Diagnosis of Acute Dengue Infection. *Journal of Pakistan Society of Internal Medicine* [Internet]. 2021;2(4):304-7. Disponible en: <https://psimj.com/wp-content/uploads/2021/12/6-Positive-Predictive-Value-of-Thrombocytopenia-and-Leukopenia-in-Diagnosis-of-Acute-Dengue-Infection-2.pdf>
13. Boo Y, Lim S, P'ng H, Liam C, Huan N. Persistent thrombocytopenia following dengue fever: What should we do? *Malays Fam Physician* [Internet]. 31 de diciembre de 2019 [citado 26 de agosto de 2023];14(3):71-3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7067496/>
14. Blugerman GA. ¿Un recuento elevado de leucocitos aleja la sospecha de dengue? Aportes al algoritmo diagnóstico recomendado en Argentina [Internet] [Tesis de maestría]. [Buenos Aires, Argentina]: Instituto Universitario del Hospital Italiano; 2018. Disponible en: <https://trovare.hospitalitaliano.org.ar/greenstone/collect/tesisyt/index/assoc/D955.dir/tesis-blugerman-gabriela.pdf>
15. Díaz-Flores E. Variaciones hematológicas en dengue grave en pacientes atendidos en el Hospital III Iquitos - EsSalud, 2011 - 2017 [Internet] [Tesis de licenciatura]. [Iquitos, Perú]: Universidad Nacional de la Amazonia Peruana; 2019. Disponible en: <https://repositorio.unapiquitos.edu.pe/handle/20.500.12737/5704>
16. Martínez-Raza YA. Determinación y estandarización de valores de referencia de hematología (hematocrito, hemoglobina, velocidad de sedimentación, fórmula leucocitaria y plaquetas) en base a rango de edades en pacientes pediátricos de 0 a 19 años del Hospital Pediátrico “Alfonso Villagómez Román”. [Internet] [bachelorThesis]. [Riobamba, Ecuador]: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; 2019 [citado 27 de agosto de 2023]. Disponible en: <http://dspace.espace.edu.ec/handle/123456789/9733>
17. Caicedo-Borrero DM, Tovar JR, Méndez A, Parra B, Bonelo A, Celis J, et al. Development and Performance of Dengue Diagnostic Clinical Algorithms in Colombia. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. junio de 2020 [citado 26 de agosto de 2023];102(6):1226-36. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7253082/>
18. Díaz-Mutis JD. Validación de indicadores construidos para identificar individuos con posible dengue, en ausencia de un patrón de oro [Internet] [Tesis de maestría].

- [Santiago de Cali, Colombia]: Universidad del Valle; 2021. Disponible en: <https://bibliotecadigital.univalle.edu.co/handle/10893/21724>
19. Portilla-Núñez SM. Factores asociados a la probabilidad de que un individuo sea diagnosticado con dengue [Internet] [Tesis de licenciatura]. [Santiago de Cali, Colombia]: Universidad del Valle; 2019 [citado 27 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://bibliotecadigital.univalle.edu.co/entities/publication/9d0f7283-05f1-460d-b0f2-54cfb7122f0f>
  20. Siger PC, Amarasekara R, Rodrigo C, Rajapakse S, Weeratunga P, De Silva NL, et al. Risk prediction for severe disease and better diagnostic accuracy in early dengue infection; the Colombo dengue study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 1 de agosto de 2019 [citado 26 de agosto de 2023];19(1):680. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4304-9>
  21. Martinez de Cuellar C. Dengue, una historia inacaba. *Pediatría (Asunción)* [Internet]. agosto de 2021 [citado 25 de agosto de 2023];48(2):92-4. Disponible en: [http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1683-98032021000200092&lng=en&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1683-98032021000200092&lng=en&nrm=iso&tlng=es)
  22. Tudela JWG. Fiebre de dengue en el Perú. *Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna* [Internet]. 13 de julio de 2023 [citado 25 de agosto de 2023];36(2):e759-e759. Disponible en: <https://www.revistamedicinainterna.net/index.php/spmi/article/view/759>
  23. Loza JMP, Culqui ETC. Índice aélico, riesgo y prácticas preventivas del dengue en la comunidad “San Pedro”, Chimbote. *Revista Científica en Ciencias de la Salud* [Internet]. 31 de julio de 2022 [citado 26 de agosto de 2023];1(1):41-51. Disponible en: <https://csalud.unat.edu.pe/index.php/RDE/article/view/4>
  24. Kraemer MUG, Reiner RC, Brady OJ, Messina JP, Gilbert M, Pigott DM, et al. Past and future spread of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. *Nat Microbiol* [Internet]. mayo de 2019;4(5):854-63. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41564-019-0376-y>
  25. Wilder-Smith A, Ooi EE, Horstick O, Wills B. Dengue. *Lancet* [Internet]. 26 de enero de 2019;393(10169):350-63. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)32560-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32560-1/fulltext)
  26. Hannan TB, Hossain Z, Hasan MN, Khan AH, Alam MR, Rahman MM, et al. Clinical and laboratory characteristics of dengue and COVID-19 coinfecting patients in Dhaka, Bangladesh. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* [Internet]. 1 de enero de 2023 [citado 26 de agosto de 2023];117(1):50-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/trstmh/trac031>
  27. Ministerio de Salud del Perú. Guía de práctica clínica para la atención de casos de dengue en el Perú [Internet]. 1.<sup>a</sup> ed. Vol. 1. Lima, Perú; 2017. 64 p. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/289206/071-2017-MINSA.PDF?v=1593812968>

28. Raafat N, Blacksell SD, Maude RJ. A review of dengue diagnostics and implications for surveillance and control. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* [Internet]. 1 de noviembre de 2019 [citado 26 de agosto de 2023];113(11):653-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/trstmh/trz068>
29. Tayal A, Kabra SK, Lodha R. Management of Dengue: An Updated Review. *Indian J Pediatr* [Internet]. 1 de febrero de 2023 [citado 26 de agosto de 2023];90(2):168-77. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12098-022-04394-8>
30. Arora SK, Nandan D, Sharma A, Benerjee P, Singh DP. Predictors of severe dengue amongst children as per the revised WHO classification. *J Vector Borne Dis* [Internet]. 2021;58(4):329-34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35381822/>
31. Kok BH, Lim HT, Lim CP, Lai NS, Leow CY, Leow CH. Dengue virus infection – a review of pathogenesis, vaccines, diagnosis and therapy. *Virus Research* [Internet]. 15 de enero de 2023 [citado 26 de agosto de 2023];324:199018. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168170222003471>
32. Rapp C. Dengue fever: an emerging infectious disease. *Rev Prat* [Internet]. marzo de 2020;70(3):318-25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32877069/>
33. Benfrid S, Park KH, Dellarole M, Voss JE, Tamietti C, Pehau-Arnaudet G, et al. Dengue virus NS1 protein conveys pro-inflammatory signals by docking onto high-density lipoproteins. *EMBO reports* [Internet]. 5 de julio de 2022 [citado 26 de agosto de 2023];23(7):e53600. Disponible en: <https://www.embopress.org/doi/full/10.15252/embr.202153600>
34. Nunes PCG, Lima MRQ, dos Santos FB. Molecular Diagnosis of Dengue. En: Mohana-Borges R, editor. *Dengue Virus: Methods and Protocols* [Internet]. New York, NY: Springer US; 2022 [citado 26 de agosto de 2023]. p. 157-71. (Métodos en biología molecular). Disponible en: [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1879-0\\_11](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1879-0_11)
35. Valdivia-Conroy B, Vasquez-Calderón JM, Silva-Caso W, Martins-Luna J, Aguilar-Luis MA, del Valle-Mendoza J, et al. Rendimiento diagnóstico de la prueba rápida para la detección del antígeno NS1 y anticuerpos IgM e IgG contra el virus del dengue. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica* [Internet]. octubre de 2022 [citado 29 de noviembre de 2023];39(4):434-41. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1726-46342022000400434&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1726-46342022000400434&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
36. Osorio L, Garcia JA, Parra LG, Garcia V, Torres L, Degroote S, et al. A scoping review on the field validation and implementation of rapid diagnostic tests for vector-borne and other infectious diseases of poverty in urban areas. *Infectious Diseases of Poverty* [Internet]. 3 de septiembre de 2018 [citado 26 de agosto de 2023];7(1):87. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40249-018-0474-8>
37. Rauniyar R, Prajapati S, Manandhar B, Bastola A, Chalise BS, Shrestha S, et al. Dengue virus infection during window period of consecutive outbreaks in Nepal and

- assessment of clinical parameters. *Sci Rep* [Internet]. 7 de junio de 2023 [citado 26 de agosto de 2023];13(1):9262. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-35928-5>
38. Kain D, Jechel DA, Melvin RG, Jazuli F, Klowak M, Mah J, et al. Hematologic Parameters of Acute Dengue Fever Versus Other Febrile Illnesses in Ambulatory Returned Travelers. *Curr Infect Dis Rep* [Internet]. 11 de noviembre de 2021 [citado 26 de agosto de 2023];23(12):25. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11908-021-00768-9>
  39. Anwar F, Ullah S, Aziz A ur R, Rehman AU, Khan J, Tayyab M, et al. Epidemiological and hematological investigation of dengue virus infection. *Microbiology and Immunology* [Internet]. 2022 [citado 26 de agosto de 2023];66(9):426-32. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1348-0421.13018>
  40. Corzo-Gómez J, Picazo O, Castellanos-Pérez M, Briones-Aranda A. Systematic Review of the Serotonergic System in the Pathophysiology of Severe Dengue: The Theory of Thrombocytopenia and Vascular Extravasation [Internet]. Bentham Science Publishers; 2023 [citado 26 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/mrmc/2023/00000023/00000002/art00011>
  41. Losada PX, DeLaura I, Narváez CF. Dengue Virus and Platelets: From the Biology to the Clinic. *Viral Immunology* [Internet]. junio de 2022 [citado 26 de agosto de 2023];35(5):349-58. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/vim.2021.0135>
  42. Bhatt P, Sabeena SP, Varma M, Arunkumar G. Current Understanding of the Pathogenesis of Dengue Virus Infection. *Curr Microbiol* [Internet]. 1 de enero de 2021 [citado 26 de agosto de 2023];78(1):17-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00284-020-02284-w>
  43. Gandhi L, Maisnam D, Rathore D, Chauhan P, Bonagiri A, Venkataramana M. Differential localization of dengue virus protease affects cell homeostasis and triggers to thrombocytopenia. *iScience* [Internet]. 21 de julio de 2023 [citado 26 de agosto de 2023];26(7):107024. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S258900422301101X>
  44. Quirino-Teixeira AC, Andrade FB, Pinheiro MBM, Rozini SV, Hottz ED. Platelets in dengue infection: more than a numbers game. *Platelets* [Internet]. 17 de febrero de 2022 [citado 26 de agosto de 2023];33(2):176-83. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/09537104.2021.1921722>
  45. Banerjee A, Tripathi A, Duggal S, Banerjee A, Vрати S. Dengue virus infection impedes megakaryopoiesis in MEG-01 cells where the virus envelope protein interacts with the transcription factor TAL-1. *Sci Rep* [Internet]. 11 de noviembre de 2020 [citado 26 de agosto de 2023];10(1):19587. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-76350-5>

46. Rafi A, Mousumi AN, Ahmed R, Chowdhury RH, Wadood A, Hossain G. Dengue epidemic in a non-endemic zone of Bangladesh: Clinical and laboratory profiles of patients. *PLOS Neglected Tropical Diseases* [Internet]. 13 de octubre de 2020 [citado 26 de agosto de 2023];14(10):e0008567. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0008567>
47. Riswari SF, Budiman MF, Darmayanti D, Ernawati, Prodjosoewojo S, Susandi E, et al. A Comparison of the Accuracy of Handheld Hemoglobinometer and Hematocrit Measurements for Detecting Plasma Leakage in Dengue Hemorrhagic Fever. *International Journal of General Medicine* [Internet]. 31 de diciembre de 2022 [citado 26 de agosto de 2023];15:2589-95. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.2147/IJGM.S343017>
48. Meilanie ADR. Different Of Hematocrit Value Microhematocrit Methods And Automatic Methods In Dengue Hemorrhagic Patients With Hemoconcentration. *JVHS* [Internet]. noviembre de 2019 [citado 26 de agosto de 2023];3(2):67-71. Disponible en: <https://www.neliti.com/publications/293416/>
49. Chhabra G, Das B, Mishra S, Mishra B. Rapid screening of dengue fever using research parameters from new generation hematological analyzers. *International Journal of Laboratory Hematology* [Internet]. 2022 [citado 26 de agosto de 2023];44(3):477-82. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ijlh.13782>
50. Anwar S, Mourosi JT, Khan MF, Ullah MO, Vanakker OM, Hosen MJ. Chikungunya outbreak in Bangladesh (2017): Clinical and hematological findings. *PLOS Neglected Tropical Diseases* [Internet]. 24 de febrero de 2020 [citado 26 de agosto de 2023];14(2):e0007466. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0007466>
51. Teotônio IMSN, de Carvalho JL, Castro LC, Nitz N, Hagström L, Rios GG, et al. Clinical and biochemical parameters of COVID-19 patients with prior or active dengue fever. *Acta Tropica* [Internet]. 1 de febrero de 2021 [citado 26 de agosto de 2023];214:105782. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001706X20316958>
52. Henrina J, Putra ICS, Lawrensia S, Handoyono QF, Cahyadi A. Coronavirus Disease of 2019: a Mimicker of Dengue Infection? *SN Compr Clin Med* [Internet]. 1 de agosto de 2020 [citado 26 de agosto de 2023];2(8):1109-19. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00364-3>
53. Sánchez-Vargas LA, Hernández-Flores KG, Thomas-Dupont P, Izaguirre-Hernández IY, Sánchez-Marce EE, Remes-Ruiz R, et al. Characterization of the IL-17 and CD4<sup>+</sup> Th17 Cells in the Clinical Course of Dengue Virus Infections. *Viruses* [Internet]. diciembre de 2020 [citado 26 de agosto de 2023];12(12):1435. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4915/12/12/1435>
54. Prodjosoewojo S, Riswari SF, Djauhari H, Kosasih H, Pelt LJ van, Alisjahbana B, et al. A novel diagnostic algorithm equipped on an automated hematology analyzer to differentiate between common causes of febrile illness in Southeast Asia. *PLOS Neglected Tropical Diseases* [Internet]. 14 de marzo de 2019 [citado 26 de agosto



- de 2023];13(3):e0007183. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0007183>
55. Martín-Hernández T, León-Ramentol CC, Betancourt-Bethencourt JA, Culay-Pérez A, Quesada-Leyva L, Nápoles-Jiménez NJ, et al. Caracterización del comportamiento clínico y de laboratorio de pacientes con sospecha de dengue. Revista Archivo Médico de Camagüey [Internet]. junio de 2020 [citado 26 de agosto de 2023];24(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1025-02552020000300002&lng=es&nrm=iso&tlng=pt](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1025-02552020000300002&lng=es&nrm=iso&tlng=pt)
  56. Pizarro-Gonzaga YT, Vila-Paucar KD. Factores de Riesgo Asociados a la Infección por Dengue con Signos de Alarma en un Hospital de la Selva Central, 2022 [Internet] [Tesis de licenciatura]. [Huancayo, Perú]: Universidad Nacional del Centro del Perú; 2023. Disponible en: <https://repositorio.uncp.edu.pe/handle/20.500.12894/8976>
  57. Montalvo R, Díaz-Lazo A, Montalvo M, Ninahuanca C. Comparación clínica y laboratorial de la fiebre amarilla severa versus dengue grave en Perú. Boletín de Malariología y Salud Ambiental. 2022;62(5):976-83.
  58. Miranda-Porras MY, Montero-Pérez ÁP. Alteraciones hematológicas en pacientes con dengue del Hospital Regional de Medicina Tropical Dr. Julio César Demarini Caro - Chanchamayo en el periodo de enero-marzo del 2021 [Internet] [Tesis de licenciatura]. [Huancayo, Perú]: Universidad Continental; 2021. Disponible en: <https://repositorio.continental.edu.pe/handle/20.500.12394/9786>
  59. Zúñiga-Dávila J de la C, Álvarez-Vite JE. Frecuencia de factores de riesgo para dengue con signos de alarma en Hospital Referencial de Ferreñafe. Lambayeque 2019 [Internet] [Tesis de licenciatura]. [Pimentel, Perú]: Universidad Señor de Sipán; 2021. Disponible en: <https://repositorio.uss.edu.pe/handle/20.500.12802/8233>
  60. Quilla-Nalavarte JE. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con dengue en el Hospital de SATIPO-2018 [Internet] [Tesis de licenciatura]. [Huancayo, Perú]: Universidad Peruana Los Andes; 2021. Disponible en: <https://repositorio.upla.edu.pe/handle/20.500.12848/2678>
  61. Kapoor M, Kumar N, Panda PK. The symptomatology of fever: a step towards qualitative definition of fever. 5 de agosto de 2021 [citado 24 de abril de 2024]; Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.08.03.21261558>
  62. Tillé Y, Hekimi I. Sampling and estimation from finite population. Hoboken, NJ: Wiley; 2020. (Wiley series in probability and statistics applied. Probability and statistics section).
  63. Hernández-Sampieri R, Mendoza-Torres CP. Metodología de la investigación. Las rutas cuantitativa y mixta [Internet]. 1a ed. Ciudad de México: Mc Graw Hill Education; 2018. 714 p. Disponible en: [http://www.biblioteca.cij.gob.mx/Archivos/Materiales\\_de\\_consulta/Drogas\\_de\\_Abuso/Articulos/SampieriLasRutas.pdf](http://www.biblioteca.cij.gob.mx/Archivos/Materiales_de_consulta/Drogas_de_Abuso/Articulos/SampieriLasRutas.pdf)

64. Argimón J, Jiménez J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 5a ed. Barcelona: ElSevier; 2019.
65. Wolff RF, Moons KGM, Riley RD, Whiting PF, Westwood M, Collins GS, et al. PROBAST: A Tool to Assess the Risk of Bias and Applicability of Prediction Model Studies. *Ann Intern Med* [Internet]. enero de 2019 [citado 31 de octubre de 2023];170(1):51-8. Disponible en: <https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/M18-1376>
66. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KGM. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *BMJ* [Internet]. 7 de enero de 2015 [citado 31 de octubre de 2023];350:g7594. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/350/bmj.g7594>
67. Sánchez Sánchez T. Sexo y género: una mirada interdisciplinar desde la psicología y la clínica. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría* [Internet]. diciembre de 2020 [citado 15 de mayo de 2023];40(138):87-114. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0211-57352020000200006&lng=es&nrm=iso&tlng=en](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0211-57352020000200006&lng=es&nrm=iso&tlng=en)
68. Rodríguez-Ávila N. Envejecimiento: Edad, Salud y Sociedad [Editorial]. *Horizonte sanitario* [Internet]. 2018 [citado 14 de junio de 2023];17(2):87-8. Disponible en: <https://diposit.ub.edu/dspace/handle/2445/127736>
69. Sánchez J, Lesmes M, González-Soltero R, R-Learte AI, García Barbero M, Gal B. Iniciación a la investigación en educación médica: guía práctica metodológica. *Educación Médica* [Internet]. 1 de junio de 2021 [citado 27 de agosto de 2023];22:198-207. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1575181321000954>
70. Kwak SG, Park SH. Normality Test in Clinical Research. *J Rheum Dis* [Internet]. 31 de enero de 2019 [citado 5 de octubre de 2022];26(1):5-11. Disponible en: <https://synapse.koreamed.org/articles/1122089>
71. Castro EMM. Bioestadística aplicada en investigación clínica: conceptos básicos. *Revista Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 1 de enero de 2019 [citado 27 de agosto de 2023];30(1):50-65. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864019300045>
72. Henquin R. Epidemiología y Estadística para principiantes [Internet]. 1a ed. Vol. 1. Buenos Aires, Argentina: CORPUS; 2013. 264 p. Disponible en: <https://transparente.med.ucc.edu.ar/wp-content/uploads/2019/03/Ruth-Henquin-Epidemiolog%C3%ADa-y-estad%C3%ADstica-para-principiantes-2013-Corpus-Libros.pdf>
73. Deeks JJ, Bossuyt PM, Leeflang MM, Takwoingi Y. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*. John Wiley & Sons; 2023. 436 p.
74. Isaza Jaramillo S, Jaimes Barragán FA. Ronda clínica y epidemiológica: aproximación a los modelos de predicción clínica. *Iatreia* [Internet]. 2017 [citado 28 de agosto de 2023];30(1):92-9. Disponible en: <https://bibliotecadigital.udea.edu.co/handle/10495/6721>

75. Red Nacional de Epidemiología. Boletín Epidemiológico 2024 SE 7 [Internet]. 1.<sup>a</sup> ed. Vol. 1. Amazonas: Gobierno Regional de Amazonas; 2024. 10 p. Disponible en: [https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/5939714/5264549-boletin\\_07\\_2024-amazonas.pdf](https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/5939714/5264549-boletin_07_2024-amazonas.pdf)

## V. ANEXOS

### ANEXO 1. Matriz de consistencia

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES E INDICADORES	METODOLOGÍA
¿La plaquetopenia, leucopenia y el aumento del hematocrito pueden considerarse predictores de dengue en febriles, Centro de Salud Progreso de Chimbote, ¿2023?	<p><b>Objetivo general:</b> Determinar si la plaquetopenia, leucopenia y el aumento del hematocrito son predictores diagnósticos de dengue en pacientes febriles atendidos en el Centro de Salud Progreso de Chimbote durante el año 2023.</p> <p><b>Objetivos específicos:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Establecer la frecuencia de casos de dengue entre los pacientes febriles atendidos en el Centro de Salud Progreso durante el año 2023.</li> <li>2. Describir los valores del recuento de plaquetas, leucocitos y hematocrito en los pacientes febriles sospechosos de dengue atendidos en el Centro de Salud Progreso durante el año 2023.</li> <li>3. Cuantificar la presencia de plaquetopenia, leucopenia y el incremento del hematocrito en dichos pacientes febriles.</li> <li>4. Evaluar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud positiva y negativa de la plaquetopenia, leucopenia y el aumento del hematocrito como herramientas diagnósticas para el dengue en pacientes febriles.</li> <li>5. Diferenciar a los pacientes febriles con y sin dengue según variables demográficas como el sexo y la edad, y determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos.</li> </ol>	<p><b>H<sub>0</sub>:</b> La plaquetopenia, leucopenia y el aumento del hematocrito no son predictores de dengue en febriles, Centro de Salud Progreso de Chimbote, 2023.</p> <p><b>H<sub>1</sub>:</b> La plaquetopenia, leucopenia y el aumento del hematocrito son predictores de dengue en febriles, Centro de Salud Progreso de Chimbote, 2023.</p>	<p><b>Dengue</b> Resultado de prueba diagnóstica NS1 positiva.</p> <p><b>Trombocitopenia</b> Resultado del conteo de plaquetas (&lt;150000 cel x mm<sup>3</sup>)</p> <p><b>Leucopenia</b> Resultado del conteo de leucocitos (&lt;5000 cel x mm<sup>3</sup>)</p> <p><b>Elevación del hematocrito</b> Resultado de porcentaje de hematocrito (&gt;45%)</p> <p><b>Sexo</b> Registro del sexo en la historia clínica.</p> <p><b>Edad</b> Años cumplidos del paciente registrados en la historia clínica.</p>	<p><b>Tipo de investigación</b> Cuantitativa, observacional, transversal analítica.</p> <p><b>Diseño de la investigación</b> Transversal analítico de prueba diagnóstica.</p> <p><b>Población</b> Febriles sospechosos de dengue atendidos en el Centro de Salud Progreso de Chimbote entre mayo a octubre de 2023.</p> <p><b>Muestra</b> 232 febriles.</p> <p><b>Instrumento</b> Ficha de recolección de datos</p> <p><b>Procesamiento de los datos</b> Estadística descriptiva con análisis porcentual y medidas de tendencia central y dispersión. Análisis bivariado, comparación de medias y pruebas de chi cuadrado. Estadísticas de pruebas diagnósticas, modelado predictivo y análisis demográfico.</p>

## ANEXO 2

### Confiabilidad de prueba diagnóstica para plaquetopenia, leucopenia y elevación de hematocrito en febriles.

	Confiabilidad	N	%
<b>Plaquetopenia</b>	Óptimo ( $\geq 90\%$ )	24	10.3
	Regular (70-90%)	47	20.3
	Bajo ( $< 70\%$ )	161	69.4
	Total	232	100.0
<b>Leucopenia</b>	Óptimo ( $\geq 90\%$ )	26	11.2
	Regular (70-90%)	47	20.3
	Bajo ( $< 70\%$ )	159	68.5
	Total	232	100.0
<b>Elevación del Hematocrito</b>	Óptimo ( $\geq 90\%$ )	26	11.2
	Regular (70-90%)	60	25.9
	Bajo ( $< 70\%$ )	146	62.9
	Total	232	100.0

*Fuente: Procesamiento de datos de historias clínicas de febriles proporcionadas por el Centro de Salud Progreso de Chimbote, 2023.*

### ANEXO 3. Ficha de recolección de datos

#### "Plaquetopenia, leucopenia y aumento del hematocrito como predictores de dengue"

##### *Datos Generales:*

1. **Código de la Historia Clínica:** \_\_\_\_\_ (para mantener la anonimidad del paciente)
2. **Fecha de revisión:** \_\_\_\_\_

##### *Datos Demográficos:*

3. **Sexo:**
  - ☐ Masculino
  - ☐ Femenino
4. **Edad:** \_\_\_\_\_ años

##### *Datos Clínicos:*

5. **Fecha de inicio fiebre:** \_\_\_\_\_
6. **Diagnóstico principal de ingreso:** \_\_\_\_\_
7. **Diagnóstico final:** \_\_\_\_\_ (Dengue: sí o no)

##### *Datos Hematológicos:*

8. **Recuento de Plaquetas:** \_\_\_\_\_ cel × mm<sup>3</sup>
9. **Recuento de Leucocitos:** \_\_\_\_\_ cel × mm<sup>3</sup>
10. **Valor de Hematocrito:** \_\_\_\_\_ %

##### *Resultados de prueba específica para dengue (si estuvieran disponibles):*

11. **NS1:** ☐ Positivo ☐ Negativo

##### *Observaciones Adicionales:*

12. **Tiempo de fiebre:** \_\_\_\_\_

## ANEXO 4: verificación TRIPOD

Lista de verificación TRIPOD para un estudio de validación de una prueba diagnóstica<sup>66</sup>.

Sección Tema	Elemento de la lista de verificación	*
Título y resumen	1. Identificar el estudio como desarrollo y/o validación de un modelo de predicción multivariable, la población objetivo y el resultado a predecir.	
	2. Proporcionar un resumen de los objetivos, el diseño del estudio, el entorno, los participantes, el tamaño de la muestra, los predictores, el resultado, el análisis estadístico, los resultados y las conclusiones.	
Introducción	3. Explicar el contexto médico (incluyendo si es diagnóstico o pronóstico) y la justificación para desarrollar o validar el modelo de predicción multivariable, incluyendo referencias a modelos existentes.	
	4. Especificar los objetivos, incluyendo si el estudio describe el desarrollo o la validación del modelo, o ambos.	
Métodos	5. Fuente de datos: describir el diseño del estudio o la fuente de datos (por ejemplo, ensayo aleatorio, cohorte o datos de registro), por separado para los conjuntos de datos de desarrollo y validación, si procede.	
	6. Especificar las fechas clave del estudio, incluyendo el inicio de la acumulación, el final de la acumulación y, si procede, el final del seguimiento.	
	7. Participantes: especificar los elementos clave del entorno del estudio (por ejemplo, atención primaria, atención secundaria, población general), incluyendo el número y la ubicación de los centros.	
	8. Describir los criterios de elegibilidad de los participantes.	
	9. Proporcionar detalles de los tratamientos recibidos, si es relevante.	
	10. Resultado: definir claramente el resultado que predice el modelo de predicción, incluyendo cómo y cuándo se evalúa.	
	11. Informar sobre cualquier acción para cegar la evaluación del resultado a predecir.	
	12. Predictores: definir claramente todos los predictores utilizados en el desarrollo del modelo de predicción multivariable, incluyendo cómo y cuándo se midieron.	
	13. Informar sobre cualquier acción para cegar la evaluación de los predictores para el resultado y otros predictores.	
	14. Tamaño de la muestra: explicar cómo se llegó al tamaño del estudio.	
	15. Datos faltantes: describir cómo se trataron los datos faltantes (por ejemplo, análisis de casos completos, imputación única, imputación múltiple) con detalles de cualquier método de imputación.	
Análisis estadístico	16. Describir cómo se manejaron los predictores en los análisis.	*
	17. Especificar el tipo de modelo, todos los procedimientos de construcción del modelo (incluyendo cualquier selección de predictores) y el método de validación interna.	*
	18. Para la validación, describir cómo se calcularon las predicciones.	
	19. Especificar todas las medidas utilizadas para evaluar el rendimiento del modelo y, si es relevante, para comparar múltiples modelos.	
	20. Describir cualquier actualización del modelo (por ejemplo, recalibración) que surja de la validación, si se realizó.	
Desarrollo vs. validación	21. Grupos de riesgo: proporcionar detalles sobre cómo se crearon los grupos de riesgo, si se hizo.	
	22. Para la validación, identificar cualquier diferencia con respecto a los datos de desarrollo en el entorno, los criterios de elegibilidad, el resultado y los predictores.	

\*Aplica para solo para desarrollo de nuevos algoritmos, en el presente estudio se validará un algoritmo ya desarrollado en otro país.

### Desarrollo de la Lista TRIPOD

**1. Identificación del estudio:** Este estudio es de desarrollo y validación interna de un modelo de predicción multivariable en pacientes febriles atendidos en el centro de salud Progreso de

Chimbote. El objetivo es predecir la presencia de dengue basado en la plaquetopenia, leucopenia y aumento del hematocrito.

**2. Resumen del estudio:** Se propone un estudio observacional, transversal y analítico, realizado en el centro de salud Progreso de Chimbote, con el objetivo de determinar la capacidad diagnóstica de la plaquetopenia, leucopenia y el aumento del hematocrito como predictores diagnósticos de dengue en pacientes febriles. Se analizarán registros clínicos de mayo a octubre de 2023. El resultado principal es la confirmación de dengue, definido por un NS1 positivo. Se aplicarán análisis estadísticos descriptivos, bivariados y de regresión logística. Se espera determinar la eficacia de estos predictores hematológicos en el diagnóstico de dengue.

**3. Contexto médico y justificación:** El dengue es una enfermedad febril transmitida por mosquitos con significativa morbilidad y mortalidad en áreas endémicas. Rápidas herramientas diagnósticas son esenciales para la identificación y tratamiento adecuado. Aunque existen pruebas confirmatorias como el NS1, a menudo son tardías o no están disponibles en muchos lugares, como Chimbote. La identificación de marcadores hematológicos que puedan predecir el dengue proporcionaría una herramienta valiosa en la atención clínica. Aunque se han propuesto diversos modelos predictivos, la validación y adaptación local son esenciales para garantizar su eficacia.

**4. Especificación de los objetivos:** El principal objetivo del estudio es desarrollar y validar internamente un modelo de predicción multivariable que utilice la plaquetopenia, leucopenia y aumento del hematocrito como predictores diagnósticos de dengue en pacientes febriles. Se pretende establecer la sensibilidad, especificidad y otras métricas diagnósticas de estos indicadores hematológicos en la identificación de casos de dengue.

**5. Fuente de datos:** El estudio se basa en registros clínicos de pacientes febriles atendidos en el centro de salud Progreso de Chimbote. Es de tipo observacional, transversal analítico y retrospectivo. No se dispone de un conjunto de datos separado para la validación; el estudio se centrará en la validación interna.

**6. Fechas clave:** Los datos se recopilaron entre mayo y octubre de 2023. Dado que es un estudio transversal, no hay seguimiento posterior a la recopilación de datos.

**7. Participantes:** El estudio se realizará en el centro de salud Progreso de Chimbote, que brinda atención primaria a la población local.

**8. Criterios de elegibilidad:** Se incluyeron todos los pacientes febriles que acudieron al Centro de Salud Progreso de Chimbote entre mayo y octubre de 2023 y que se sometieron a pruebas de NS1, recuento de leucocitos, plaquetas y hematocrito.



**9. Tratamientos recibidos:** Dado que el estudio es de naturaleza diagnóstica, no se centra en los tratamientos recibidos. Sin embargo, cualquier tratamiento relevante que los pacientes hayan recibido podría ser registrado y considerado en análisis adicionales si se considera pertinente.

**10. Resultado:** El resultado que predice el modelo es la confirmación de dengue, definido por la presencia de NS1 positivo.

**11. Acción para cegar la evaluación del resultado:** No se ha especificado un cegamiento en el diseño original. En estudios retrospectivos basados en registros clínicos, el cegamiento puede no ser aplicable.

**12. Predictores:** Los predictores evaluados son plaquetopenia, leucopenia y aumento del hematocrito. Estos fueron medidos a partir de los registros clínicos durante el episodio febril del paciente.

**13. Acción para cegar la evaluación de los predictores:** Al tratarse de un estudio retrospectivo basado en registros, no se aplicó cegamiento en la evaluación de los predictores.

**14. Tamaño de la muestra:** El tamaño de la muestra incluye todos los pacientes febriles que acudieron al Centro de Salud Progreso de Chimbote entre mayo y octubre de 2023 y que cumplen con los criterios de elegibilidad.

**15. Datos faltantes:** Los pacientes con valores faltantes en cualquiera de los predictores o en la prueba NS1 serán excluidos del estudio. No se realizará imputación de datos.

**16 y 17:** No aplican.

**18. Para la validación, describir cómo se calcularon las predicciones:** Dado que este estudio es de validación interna, las predicciones se calcularán utilizando el conjunto de datos completo. Se empleará el modelo de regresión logística desarrollado para estimar la probabilidad de dengue basado en los predictores de plaquetopenia, leucopenia y aumento del hematocrito. Las predicciones se traducirán en probabilidades que posteriormente se compararán con el verdadero estado de dengue (NS1 positivo) para evaluar el rendimiento del modelo.

**19. Especificar todas las medidas utilizadas para evaluar el rendimiento del modelo y, si es relevante, para comparar múltiples modelos:** Para evaluar el rendimiento del modelo, se utilizarán varias medidas, incluidas la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, y las razones de verosimilitud positiva y negativa. Además, se calculará el área bajo la curva ROC (AUC) para determinar la capacidad discriminativa del modelo. Si se consideran otros modelos o combinaciones de predictores, estos se compararán utilizando la AUC y otros indicadores de rendimiento.

**20. Describir cualquier actualización del modelo (por ejemplo, recalibración) que surja de la validación, si se realizó:** A partir de los resultados de validación interna, si el modelo no muestra un rendimiento adecuado, se considerará la recalibración o la inclusión/exclusión de ciertos predictores para mejorar su precisión. Cualquier cambio realizado en el modelo inicial se documentará y justificará adecuadamente.

**21. Grupos de riesgo: proporcionar detalles sobre cómo se crearon los grupos de riesgo, si se hizo:** Si, a partir de los resultados, se identifican puntos de corte específicos en las probabilidades predichas que diferencian entre grupos de riesgo bajo, medio y alto, estos se definirán y justificarán basándose en el análisis de Youden y otros criterios clínicos relevantes.

**22. Para la validación, identificar cualquier diferencia con respecto a los datos de desarrollo en el entorno, los criterios de elegibilidad, el resultado y los predictores:** Dado que este estudio se basa en una validación interna, no hay un conjunto de datos separado de "desarrollo" y "validación". Por lo tanto, no existen diferencias en el entorno, criterios de elegibilidad, resultado y predictores entre los conjuntos de datos de desarrollo y validación. Sin embargo, si en el futuro se realiza una validación externa, se documentarán y discutirán las diferencias pertinentes.

## ANEXO 5: GUÍA PROCAST

### GUÍA PROCAST<sup>65</sup>

Al evaluar nuestro estudio con la guía PROCAST, hemos considerado los siguientes dominios:

#### 1. Dominio de participantes:

- **Reclutamiento:** El enfoque que adoptamos parece adecuado, ya que incluimos a todos los pacientes febriles que acudieron al Centro de Salud durante un período específico.
- **Exclusión:** Hemos mencionado que excluiríamos a los pacientes con valores faltantes (20 sujetos). Debemos asegurarnos de que esta decisión no introduzca un sesgo significativo en nuestros resultados.

#### 2. Dominio de predictores:

- **Definición y medición:** Definimos claramente nuestros predictores: plaquetopenia, leucopenia y aumento del hematocrito. Si nos aseguramos de que estos se miden de forma estandarizada en todos los pacientes, el riesgo de sesgo será bajo. Todos estos exámenes fueron realizados en el mismo laboratorio.
- **Cegamiento:** Estudio documental, basado en registros clínicos.

#### 3. Dominio del resultado:

- **Definición y medición:** Elegimos el NS1 positivo para dengue como nuestro resultado, lo cual es claro. Asegurándonos de que este resultado se mida de forma estandarizada y objetiva, mantendremos un riesgo de sesgo bajo. Es importante que el NS1 no permite diagnósticas al 100% de casos de dengue.
- **Cegamiento:** Al igual que con los predictores, “consideramos” si quienes determinan el resultado están cegados a los predictores.

#### 4. Dominio de análisis:

- **Selección de predictores:** Hemos preespecificado nuestros predictores, lo cual consideramos un buen enfoque.
- **Manejo de datos faltantes:** Indicamos que excluiríamos a los pacientes con datos faltantes. Es conveniente revisar si la cantidad de datos faltantes es significativa y, en ese caso, considerar técnicas de imputación.
- **Modelado:** Hemos mencionado que usaremos regresión logística, lo cual es adecuado para este tipo de análisis.