

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

Inversión del ratio neutrófilo/linfocito como factor asociado a dengue en pacientes adultos con síndrome febril, en un hospital referencial del norte del Perú

Área de Investigación:

Enfermedades infecciosas y tropicales

Autor:

Fuentes Muñoz, Rosangela Judithi

Jurado Evaluador:

Presidente: Fernández Gómez, Victor Javier

Secretario: Rodriguez Barboza, Hector Uladismiro

Vocal: Segura Plasencia, Niler Manuel

Asesor:

Vásquez Tirado, Gustavo Adolfo

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-2109-6430>

TRUJILLO – PERÚ

2023

Fecha de Sustentación: 24/11/2023

Inversión del ratio neutrófilo/linfocito como factor asociado a dengue en pacientes adultos con síndrome febril, en un hospital referencial del norte del Perú

INFORME DE ORIGINALIDAD

8%	8%	1%	0%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	2%
2	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%
3	data.larepublica.pe Fuente de Internet	1%
4	www.ins.gov.co Fuente de Internet	1%
5	andina.pe Fuente de Internet	1%
6	www.gob.pe Fuente de Internet	1%
7	repositorio.ug.edu.ec Fuente de Internet	1%
8	repositorio.untumbes.edu.pe Fuente de Internet	1%

Excluir citas Activo
Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 1%



Declaración de originalidad

Yo, **Gustavo Adolfo Vásquez Tirado**, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada **“Inversión del ratio neutrófilo/linfocito como factor asociado a dengue en pacientes adultos con síndrome febril, en un hospital referencial del norte del Perú”**, autor **Fuentes Muñoz Rosangela Judithi**, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 8 %. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el viernes 22 de noviembre de 2023.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la universidad.


Lugar y fecha: Trujillo, 22 de noviembre de 2023

ASESOR

Dr. Vásquez Tirado, Gustavo Adolfo
DNI: 41061921
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2109-6430>
FIRMA:

AUTOR

Fuentes Muñoz Rosangela Judithi
DNI: 77540137


Dr. Gustavo A. Vásquez Tirado
Medicina Interna - Medicina Translacional
CUP 45520 RNE 21816-31595
Hospital HCU Antenor Orrego de Trujillo



DEDICATORIA

A Dios, que fue luz en este largo camino, por no abandonarme y permitir que todo esto sea posible.

A mis grandiosos padres Karen y Juan, que son mi fortaleza y orgullo constante, estuvieron en todo este camino para aplaudir mis pequeños logros y acompañarme y apoyarme en las adversidades. Me enseñaron a nunca rendirme y que todo tiene su tiempo.

A mis abuelos, que estuvieron en mi formación desde pequeña y siempre desearon lo mejor para mí. A mi hermanita Nebenka, que, a pesar de tener poco tiempo para compartir juntas, ella era la más feliz. Y a mis dos sobrinos: Emma Juliette y Alex Maximiliano que son mi vida.

A mis amigos de la universidad y mis amigos de toda la vida que fueron una parte importante en mi formación, gracias a cada uno de ellos por su apoyo y cariño.

AGRADECIMIENTOS

A mi asesor, el Dr. Gustavo Vásquez Tirado, porque gracias a sus constancia y exigencia siempre estuvo presente para orientarme en todo el desarrollo de este trabajo de investigación.

Al personal que me apoyó en la recolección de datos del Hospital Regional JAMO II-2 Tumbes, fueron un gran apoyo y parte importante para realización de mi investigación.

A mi madre maravillosa, a quién amo, admiro y siempre le estaré agradecida por confiar en mí, nunca perder la fe en Dios, por creer que lo lograría y que todo sería mejor cada día, por demostrarme sobre constancia, fortaleza y esfuerzo, esto es gracias a ella, gracias mamá por siempre estar a mi lado.

A mi abuelita Elvira, que se merece todo lo mejor de este mundo, por ser la persona más entregada y dedica a su familia que conozco. Te mereces todo mamá Elvira. Te amo mucho.

A todos mis amigos que me orientaron y motivaron a continuar, a seguir, a no rendirme, por confiar en que todo lo puedo lograr. Los tendré siempre en mi corazón.

RESUMEN

Objetivo: Determinar si la inversión del ratio neutrófilo/linfocito es un factor asociado a dengue en pacientes adultos con síndrome febril, en un hospital referencial del norte del Perú.

Material y métodos: El presente estudio tuvo un diseño analítico, de casos y controles, retrospectivo realizado en 150 Pacientes mayores a 15 años de edad, que ingresan al Hospital JAMO II-2 Tumbes, con diagnóstico de síndrome febril, atendidos durante enero del 2018 y julio del 2020 en el Hospital Regional JAMO II – Tumbes. Para asociaciones de datos cuantitativos se usó la prueba T de Student si los datos cuantitativos evidenciaban una distribución normal, o en todo caso la prueba estadística U–Mann Whitney si la distribución analizada no evidenciaba normalidad. El Odds Ratio permitió evaluar la fuerza de asociación entre el factor en estudio: Inversión del ratio neutrófilo/linfocito y, el evento: dengue en pacientes adultos con síndrome febril.

Resultados: De los pacientes sin dengue, ningún paciente (0,0%) y de aquellos con dengue, 46 (92,0%) tuvieron inversión del ratio neutrófilo/linfocito, siendo éste un factor de riesgo significativo para padecer dengue, según el análisis multivariado (ORa = 101,76; IC 95% = 14,65 – 691,48; p = 0,01).

Conclusiones: La inversión del ratio neutrófilo/linfocito es un factor asociado a dengue en pacientes adultos con síndrome febril, en un hospital referencial del norte del Perú.

Palabras clave: Dengue, ratio neutrófilo/linfocito, factor asociado, síndrome febril.

ABSTRACT

Objective: To determine if the inversion of the neutrophil/lymphocyte ratio is a factor associated with dengue in adult patients with febrile syndrome, in a reference hospital in northern Peru.

Material and methods: The present study had an analytical design, of cases and controls, retrospective, carried out in 150 patients older than 15 years of age, who were admitted to the Hospital JAMO II-2 Tumbes, with a diagnosis of febrile syndrome, treated during January 2018 and July 2020. at the JAMO II Regional Hospital – Tumbes. For associations of quantitative data, the Student's T test was used if the quantitative data showed a normal distribution, or in any case the U–Mann Whitney statistical test if the analyzed distribution did not show normality. The Odds Ratio allowed to evaluate the strength of association between the factor under study: Inversion of the neutrophil/lymphocyte ratio and the event: dengue in adult patients with febrile syndrome.

Results: Of the patients without dengue, no patients (0.0%) and of those with dengue, 46 (92.0%) had an inversion of the neutrophil/lymphocyte ratio, this being a significant risk factor for dengue, according to the multivariate analysis (ORa = 101.76; 95% CI = 14.65 – 691.48; p = 0.01).

Conclusions: The inversion of the neutrophil/lymphocyte ratio is a factor associated with dengue in adult patients with febrile syndrome, in a reference hospital in northern Peru.

Keywords: Dengue, neutrophil/lymphocyte ratio, associated factor, febrile syndrome.

ÍNDICE

DEDICATORIA	IV
AGRADECIMIENTOS.....	V
RESUMEN.....	VI
ABSTRACT	VII
ÍNDICE	VIII
I. INTRODUCCIÓN.....	9
II. MATERIAL Y MÉTODO.....	17
III. RESULTADOS.....	26
IV. DISCUSIÓN.....	32
V. CONCLUSIONES.....	36
VI. RECOMENDACIONES.....	37
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38
ANEXOS	44

I. INTRODUCCIÓN

El dengue aún se considera como una de las enfermedades infecciosas que se siguen estableciendo en primer lugar de causa de muerte en el mundo, además hasta hace unos pocos años ha sido considerada una enfermedad emergente porque, desarrolla un proceso de dos etapas: la primera, el agente se introduce en una determinada población, y la segunda, el agente se establece en el huésped y se disemina. El dengue es una enfermedad infecciosa tropical, a causa de un virus perteneciente al género *Flavivirus* y a la familia *Flaviviridae*, asimismo, es transmitida por la especie de mosquito denominada *Aedes aegypti*. Esta enfermedad infecciosa puede desarrollar desde un síndrome febril sin signos de alarma, también con signos de alarma y un proceso avanzado y más crítico que es el dengue grave; clasificación establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en los últimos años. ¹⁻³

A nivel mundial la incidencia del dengue ha aumentado, por estimación de la OMS se estimaron 390 millones de casos de pacientes con dengue anualmente y 96 millones presenta manifestación clínica.^{1,4,5} Asimismo, desde principios de 2023, se han registrado brotes de dengue de magnitud considerable en la Región de las Américas de la OMS, y se han notificado cerca de tres millones de casos sospechosos y confirmados de dengue en lo que va de año, cifra que supera los 2,8 millones de casos registrados a lo largo de 2022. De todos los casos de dengue notificados hasta el 1 de julio de 2023, el 45% se confirmó mediante pruebas de laboratorio y el 0,13% se clasificó como dengue grave. El mayor número de casos de dengue registrado hasta la fecha en 2023 corresponde a Brasil, Perú y Bolivia. Además, en el mismo periodo se notificaron 1302 muertes en la región, lo que supone una tasa de letalidad del 0,04% ⁶.

En Perú, los contagios por el dengue este año 2023 alcanzaron niveles no registrados en comparación a años anteriores. Con más de 3.000 casos confirmados desde mediados de abril, su expansión se debe a la falta de agua potable, el crecimiento urbano, la migración, el cambio climático, la respuesta tardía y al factor biológico. A nivel nacional, se han contabilizado más de 100.000 personas con dengue, entre pacientes confirmados y probables. Sin embargo, la

mayor incidencia la tienen las regiones de Ucayali y Lima. En tanto, Piura, Lambayeque y la capital registran más de 20 fallecidos ⁷.

En la región Tumbes, hasta junio del 2023 registró un incremento de casos de dengue, en especial del serotipo más agresivo, informó la Dirección Regional de Salud (DIRESA). Esta dependencia precisó que hasta la semana epidemiológica 24 se han reportado 3,308 casos entre confirmados (1,047) y probables (2,261). El incremento de contagios de dengue en las últimas semana osciló en 11,26%, indica el informe epidemiológico y preocupa que los casos pueden ser mayores si se considera que no se estaban procesando muestras por falta de reactivos para el correcto diagnóstico de la enfermedad ⁸. Por su parte, en el Hospital Regional José Alfredo Mendoza Olavarría (JAMO) de nivel II y categoría 2 de Tumbes, en lo que va del año del 2023 se atendieron a 62 pacientes confirmados con dengue, 33 de ellos sin signos de alarma, y 29 con signos de alarma. Entre ellos figura una paciente proveniente de Aguas Verdes que se mantuvo durante algunas semanas en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), pero luego pasó a hospitalización ⁹.

Por otra parte, se han identificado cuatro serotipos que se diferencian por la estructura de su genoma, variando entre el 25 % a 40 % entre ellos. El virus ingresa al organismo mediante vía cutánea, por la picadura de un mosquito hembra infectada. El virión interactúa inmediatamente con las células de la dermis, células dendríticas, macrófagos y mastocitos, estos últimos migrando a los nódulos linfáticos en donde se activa la respuesta inmune adaptativa. Esto ocurre en los primeros tres días de sintomatología, en los que los picos de viremia son más altos.¹⁰⁻¹²

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), del 2019; son tres las fases en la que se desarrolla la enfermedad: La primera es la fase febril, que tiene una duración de aproximadamente dos a siete días, caracterizada por la fiebre elevada y súbita, la cual se acompaña de eritema, dolor corporal generalizado, artralgias, mialgias, cefalea y dolor ocular. También se puede observar petequias y equimosis en la piel. Los pacientes que pasan esta primera fase y mejoran se consideran como casos de dengue sin signos de alarma.¹³

La siguiente fase es la crítica, durando aproximadamente 48 a 72 horas, en la que al paciente se le mantiene en observación y monitoreo, ya que se presenta una vez que ha desaparecido la fiebre o que la temperatura corporal baje de 37,5°C. Esta fase se presenta en los primeros tres a siete días de la enfermedad, y se caracteriza por el aumento de la permeabilidad capilar y los niveles del hematocrito. En esta etapa, los síntomas observables son el choque por extravasación de plasma, hemorragias graves, y la insuficiencia en varios órganos del cuerpo. Los pacientes que no presentaron mejoría clínica después de la fase febril se consideran casos con signos de alarma.¹³

La tercera fase es la recuperación, en la que los sobrevivientes a la fase crítica, desarrollan una mejoría clínica. En esta etapa, el paciente muestra una mejora en el estado general y clínico, sin molestias gastrointestinales, por lo que el apetito vuelve progresivamente, además se estabiliza el estado hemodinámico. A pesar de las mejoras, una de los problemas que se presenta es la sobrecarga hídrica, que conlleva a una hipervolemia. Para que un paciente desarrolle una enfermedad grave va a depender de la carga viral y la magnitud de las sustancias reactivas durante la fase aguda.¹³

Las pruebas más usadas para el diagnóstico del dengue son: la detección del material genético viral, la identificación de anticuerpos específicos IgG e IgM, y la detección de antígenos virales como la proteína no estructural (NS1). La ventaja de la detección de la NS1 es la identificación precoz de la enfermedad, manifestándose a los primeros cinco días de iniciado los síntomas, en comparación con la identificación de la IgM, que se detecta posterior al quinto día de la enfermedad.¹⁴⁻¹⁶

De la misma manera, durante el desarrollo del dengue existe un aumento de la cantidad de monocitos entre los días uno y cuatro (pico en el día dos), los eosinófilos entre los días nueve y 10 (con pico en el día nueve), y los linfocitos entre los días cinco y nueve (pico en el día siete).

Chaloemwong et al. (2018) en su estudio llevado a cabo en Tailandia, tuvo como objetivo identificar las características clínicas y los parámetros hematológicos a partir de un hemograma completo que distinguen la infección por dengue de

otras causas, donde incluyeron 154 pacientes con dengue (casos) y 146 pacientes con síndrome febril (controles). En los resultados, la proporción de neutrófilos a linfocitos en el grupo con dengue fue mayor a 1 en los primeros cinco días y luego se invirtió del día 6 al día 9, pero en el grupo de control, la proporción siempre fue mayor 1. Se concluyó que, en último día de análisis, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes en cuanto a la inversión del ratio de neutrófilos y linfocitos ($p > 0,05$)¹⁷.

Yuditya & Sudirgo (2020) determinaron la relación entre el índice de recuento de linfocitos neutrófilos y el grado de gravedad de la infección por dengue en pacientes adultos en Indonesia. El total de sujetos en este estudio fue 76 pacientes. En los resultados, según la prueba de Spearman arrojó que el valor de $p = 0,00$ y el resultado de la prueba del coeficiente de contingencia fue $-0,73$, lo que significa que existe una relación significativa entre el índice del recuento de linfocitos neutrófilos y el grado de gravedad del dengue. El valor negativo significa que hay una dirección opuesta entre las dos variables analizadas. En conclusión, en cuanto menor es el valor del índice, mayor es el grado de gravedad de la infección viral del dengue¹⁸.

Koundinya et al. (2021) evaluaron el índice neutrófilos/linfocitos como marcador de pronóstico y de gravedad de la enfermedad en pacientes con dengue en India. Se incluyeron en el estudio alrededor de 30 pacientes. En los resultados, se pudo ver la relación entre el índice neutrófilos/linfocitos y la gravedad del dengue ya que, entre el total de pacientes que participaron en la investigación, 20 tuvieron manifestaciones hemorrágicas y ocho sufrieron shock ($p = 0,001$). En conclusión, existe una relación significativa entre la proporción de neutrófilos y linfocitos y la gravedad del dengue en pacientes adultos¹⁹.

Ishaque et al. (2022) evaluaron la recuperación en pacientes con dengue mediante la utilización de la inversión del índice neutrófilos/linfocitos en Pakistán. En el estudio participaron 141 pacientes. En los hallazgos, desde el cuarto al sexto día de la infección hubo diferencias significativas en los valores del índice neutrófilos/linfocitos ($p < 0,01$) entre pacientes del Grupo de reversión temprana y Grupo de reversión tardía. Se concluyó que, los índices neutrófilos/linfocitos seriados pueden predecir las complicaciones hemorrágicas en pacientes con

dengue ²⁰.

Bhattarai et al. (2023) realizaron un estudio con el fin de encontrar los parámetros hematológicos predictivos en cada fase serológica de la infección por dengue (NS1 e IgM) que pueden ayudar en el diagnóstico del dengue, la evaluación de la gravedad y el manejo del paciente mediante el uso de pruebas serológicas rápidas en Nepal. Se incluyeron a 348 pacientes que se realizaron prueba diagnóstica para dengue. En los resultados, en los pacientes negativos a la infección se mostró una mediana del índice neutrófilos/linfocitos de 2,37 y en los positivos de 3,37 ($p > 0,05$), no habiendo diferencias significativas entre dichas cifras. En conclusión, el índice estudiado no permitió diferenciar el dengue entre los pacientes infectados y sanos en estudio ²¹.

No existe tratamiento antiviral para el virus del dengue, por lo que se brinda manejo de soporte y un adecuado mantenimiento del volumen intravascular. Para controlar la fiebre y el dolor intenso se recomienda el uso de paracetamol, con dosis de 10-15mg/kg/día cada 6 horas para los niños, y 500-1000 mg VO c/6hrs, hasta 4gr/día para los adultos. El uso de aspirina y los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) están contraindicados, debido a la presencia de hemorragias. Para el manejo de la extravasación de líquidos, se trabaja el volumen intravascular buscando evitar el shock.^{22,23}

En los casos de dengue grave, hipotenso o con signos de hipoperfusión, la reposición de fluidos intravenosos con cristaloides isotónicos ya no se recomienda en dosis de 20 ml/kg, si no en dosis de 10ml/kg por 1 hora, para luego, pasar a 5-7 ml/kg/h durante 1 o 2 horas, reduciéndola posteriormente a 3-5 ml/kg/ por hora por 2 a 4 horas, de tal manera que se van controlando los parámetros clínicos. Para iniciar la terapia con líquidos, no es indispensable el conocimiento del valor de hematocrito o plaquetas, así como de otros valores de laboratorio.²⁴⁻²⁶

El dengue sigue siendo considerada una enfermedad emergente y endémica de zonas tropicales, afectando a las regiones costeras y las cercanas a la línea ecuatorial. Actualmente, ya se conocen los factores asociados y cómo prevenir la infección por dengue, así como los exámenes que permiten confirmar el

diagnóstico de dengue, sin embargo, estos últimos no siempre se encuentran disponibles en los centros de salud de primer nivel, ocasionando que la enfermedad se diagnostique en un estadio avanzado, por lo que los pacientes no llegan a recibir tratamiento tempranamente.²⁴

Con respecto a variables asociadas al dengue, el desplazamiento epidemiológico de esta enfermedad hacia los adultos y los adultos mayores ha hecho que se reconozca más que la edad avanzada sea un factor de riesgo de consecuencias graves y mortales después de la infección por dengue. Los adultos y los adultos mayores representan una proporción cada vez mayor de los casos de dengue en muchos países, incluso cuando esas poblaciones alcanzan edades en las que incrementa la prevalencia de enfermedades crónicas²⁷. De igual manera, las diferencias en la incidencia del dengue se han atribuido a diferencias relacionadas con el género en la exposición, como el tiempo fuera del hogar²⁸.

De igual forma, a medida que la infraestructura de transporte se ha desarrollado en todo el mundo, los viajes entre áreas urbanas y rurales, así como la movilidad humana entre regiones remotas, han aumentado, lo que facilita la propagación del virus del dengue dentro y fuera de los entornos rurales²⁹. Algunos autores han postulado que, en los adultos, las comorbilidades no transmisibles y otras afecciones médicas subyacentes pueden desempeñar un papel en la predisposición de los individuos a las formas graves. Estas comorbilidades incluyen enfermedades cardiovasculares, enfermedades endocrinas, insuficiencia renal crónica, entre otros³⁰.

Por su parte, existe evidencia directa e indirecta de alteraciones bioquímicas relacionadas con la gravedad del dengue. Se ha informado que los pacientes con dengue tienen niveles séricos elevados de transaminasas (TGO y TGP) y creatinina³¹. Asimismo, existen parámetros hematológicos que son de gran importancia para diagnóstico y pronóstico de la enfermedad, entre las cuales están: la disminución de los niveles de plaquetas y un aumento del hematocrito.³² Además de los mencionados anteriormente, la leucopenia es un marcador hematológico de la infección por dengue, junto a la linfocitosis predominante que se presenta desde el inicio de la enfermedad, incrementándose conforme

evoluciona el paciente, el cual es causado por una supresión de la medula ósea que, a su vez, provoca una disminución de neutrófilos.³³⁻³⁵

Los parámetros hematológicos resultaron ser de mucha utilidad, ya que los pacientes que tienen síndrome febril por dengue tienen niveles elevados de hemoglobina y hematocrito, así como una disminución en el recuento de glóbulos blancos desde el segundo día hasta el décimo día (nivel más bajo en el día cuatro). Otro parámetro de importancia es el recuento de plaquetas, el cual disminuye desde el día tres al día 10 de la enfermedad (el día más bajo en el día seis), así como los leucocitos, los cuales se elevan desde el día tres al día 10 (con un pico en el día siete).^{17,36}

Este estudio permite considerar a ciertos parámetros hematológicos que encontramos en hemogramas, y que son más accesibles de realizar como posibles indicadores diagnósticos de dengue. Por tal motivo la investigación permite identificar una inversión de dos parámetros hematológicos como marcador para el diagnóstico de dengue, de tal manera que se detecte rápidamente y el paciente pueda recibir tratamiento inmediato.¹⁷

1.1. Enunciado del problema

¿La inversión del ratio neutrófilo/linfocito es un factor asociado a dengue en pacientes adultos con síndrome febril, en un hospital referencial del norte del Perú?

1.2. Hipótesis:

H₀: Nula: La inversión del ratio neutrófilo/linfocito no es un factor asociado a dengue en pacientes adultos con síndrome febril, en un hospital referencial del norte del Perú.

H₁: Alterna: La inversión del ratio neutrófilo/linfocito es un factor asociado a dengue en pacientes adultos con síndrome febril, en un hospital referencial del norte del Perú.

1.3. Objetivos:

Objetivo general

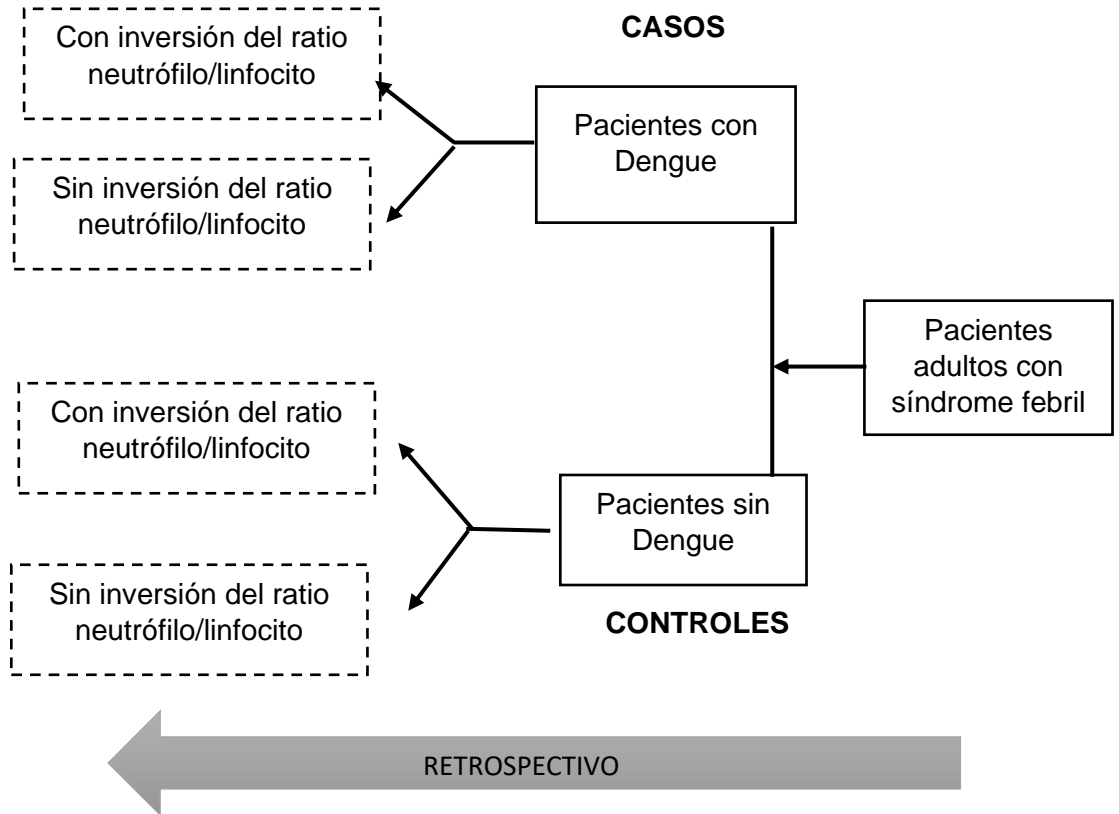
Determinar si la inversión del ratio neutrófilo/linfocito es un factor asociado a dengue en pacientes adultos con síndrome febril, en un hospital referencial del norte del Perú.

Objetivos específicos:

- Determinar y comparar la frecuencia de pacientes con inversión del ratio neutrófilo /linfocito en pacientes adultos que tienen dengue y no tienen dengue.
- Identificar las comorbilidades frecuentes en pacientes que tienen dengue y no tienen dengue con inversión del ratio neutrófilo/linfocito.
- Determinar los factores clínicos y de laboratorio asociados a la infección por dengue en los pacientes adultos.
- Determinar si el ratio neutrófilo/linfocito puede predecir la infección por dengue en los pacientes adultos.

II. MATERIAL Y MÉTODO

2.1. **Diseño de Estudio:** Analítico, de casos y controles, retrospectivo.



2.2. **Población, muestra y muestreo**

Población

Población universo

Pacientes con síndrome febril por dengue y otras causas de ambos sexos, mayores a 15 años de edad.

Población de estudio

Formada por pacientes con síndrome febril por dengue y otras causas de ambos sexos, mayores a 15 años de edad registrados en historias clínicas del Hospital Regional "José Alfredo Mendoza Olavarría"- JAMO II-2, Tumbes.

Población accesible

Formada por pacientes con síndrome febril de ambos sexos, mayores a 15 años de edad en historias clínicas del Hospital Regional JAMO II-2 Tumbes, durante el periodo de enero del 2018 y julio del 2020.

Criterios de Selección

Criterios de inclusión para casos

- Pacientes varones y mujeres mayores a 15 años de edad con diagnóstico de fiebre por dengue, confirmado mediante pruebas serológicas.

Criterios de inclusión para controles

- Pacientes con diagnóstico de síndrome febril, mayores a 15 años de edad con pruebas serológicas negativas para dengue.
- Pacientes con diagnóstico de fiebre, con pruebas serológicas positivas para otras enfermedades metaxénicas endémicas (malaria, leptospirosis, bartonelosis, enfermedad de Chagas) exceptuando dengue.

Criterios de exclusión para casos y controles

- Pacientes con diagnóstico de dengue procedentes de otras ciudades.
- Pacientes con diagnóstico de dengue sin fiebre, o que hayan consumido antipiréticos, AINES o corticoides.
- Pacientes mujeres con diagnóstico de síndrome febril y gestación en curso.

Muestra y muestreo

Unidad de análisis

Pacientes mayores a 15 años de edad, que ingresan al Hospital JAMO II-2 Tumbes, con diagnóstico de síndrome febril, atendidos durante enero del 2018 y julio del 2020 en el Hospital Regional JAMO II – Tumbes.

Unidad de muestreo

Historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de síndrome febril de

ambos sexos, mayores de 15 años de edad, atendidos durante enero del 2018 y julio del 2020 en el Hospital Regional JAMO II – Tumbes, que cumplan con criterios de inclusión y exclusión.

Muestreo

El muestreo aplicado fue el no probabilístico para el estudio analítico de casos y controles con ajuste poblacional a través de la selección de las historias clínicas de los pacientes adultos con síndrome febril y sin síndrome febril, en el Hospital Regional JAMO II-2 de Tumbes, que cumplían con los criterios de selección, atendidos durante el periodo de enero del 2018 y julio del 2020.

2.3. Definición operacional de variables

- Variable de Exposición: Inversión del ratio neutrófilo/linfocito.
- Variables de Respuesta: Dengue.

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	FORMA DE REGISTRO	INSTRUMENTO
1. Variable de exposición:						
Inversión del ratio neutrófilo/linfocito	Ratio neutrófilo/linfocito > 1 dentro de los primeros 5 días, y luego <1 entre los días 6 al 9 en pacientes adultos con síndrome febril por dengue. ²⁰	Ratio neutrófilo/linfocito reconocido en el hemograma del paciente con síndrome febril tomados entre el día 6 y 9 de enfermedad.	Cualitativa	Nominal	Ratio neutrófilo/linfocito <1. (con inversión) Ratio neutrófilo/linfocito >1. (sin inversión)	Ficha de registro de datos (anexo 2)
2. Variable de respuesta:						
Dengue	Enfermedad de dengue confirmada mediante: la	Positividad de marcadores inmunológico para Dengue: -Identificación de anticuerpos específicos.	Cualitativa	Nominal	Positivo para dengue: alguna de éstas NS1, IgM, IgG (positivo) Negativo para dengue: algunas de éstas NS1,	Ficha de registro de datos (anexo 1)

	detección del material genético viral, la identificación de anticuerpos específicos IgG e IgM, y la detección de antígenos virales como la proteína no estructural (NS1). ^{13,14,15.}	Detección de antígenos virales.			IgM, (negativo)	IgG	
3. Variables Intervinientes:							
Sexo	Reconocimiento de las características fenotípicas y genotípicas de uno de los sexos.	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino	Ficha de registro de datos (anexo 1)		
Edad	Años cumplidos desde el nacimiento hasta la fecha de consulta.	Cuantitativa	Discreta	Edad de pacientes en números enteros.	Ficha de registro de datos (anexo 1)		

Procedencia del paciente	Lugar de residencia del paciente en los últimos 5 años.	Cualitativa	Nominal	Caso autóctono: Paciente que vive en el distrito de Tumbes. Caso importado: Paciente que vive fuera del distrito de Tumbes.	Ficha de registro de datos (anexo 1)
Comorbilidades de los pacientes	Enfermedades asociadas a la enfermedad actual del paciente.	Cualitativa	Nominal	Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) Hipertensión Arterial. Enfermedad Renal Crónica.	Ficha de registro de datos (anexo 1)
Severidad de enfermedad.	Signos de alarma registrado en la ficha de investigación clínico epidemiológico del dengue según la guía técnica de dengue N° 071 – 2017.	Cualitativa	Ordinal	Dengue no grave sin signos de alarma. Dengue no grave con signos de alarma. Dengue grave.	Ficha de registro de datos (anexo 1)

Nivel sérico de hematocrito elevado	Aumento de valores normales de hematocrito	Cualitativa	Nominal	Valores séricos elevados: Presente Ausente	Ficha de registro de datos (anexo 2)
Nivel sérico de creatinina elevado	Aumento de valores normales de creatinina	Cualitativa	Nominal	Valores séricos elevados: Presente Ausente	Ficha de registro de datos (anexo 2)
Nivel sérico de TGO elevado	Aumento de valores normales de TGO	Cualitativa	Nominal	Valores séricos elevados: Presente Ausente	Ficha de registro de datos (anexo 2)
Nivel sérico de TGP	Aumento de valores normales de TGP	Cualitativa	Nominal	Valores séricos elevados: Presente Ausente	Ficha de registro de datos (anexo 2)

2.4. Procedimientos y Técnicas

Luego de la aprobación por el comité de investigación de la facultad de medicina se envió también la aprobación por el del Comité de Ética e Investigación de la Universidad, además de la institución donde se desarrolló el estudio, luego de obtener la autorización se recolectaron los datos para la investigación mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes de los ambientes del servicio de Medicina Interna del Hospital Regional JAMO II-2 Tumbes. La población de estudio fueron los pacientes que ingresan por emergencia con síndrome febril, en la cual se tomaron las pruebas diagnósticas confirmatorias para Dengue y los hemogramas controles de acuerdo al estado clínico del paciente.

Los pacientes en estudio fueron pacientes que habían sido evaluados y que ingresaron con diagnóstico de síndrome febril que incluyan los criterios de inclusión y exclusión, estos datos se revisaron en las historias clínicas.

Si se presentó inversión o no del ratio neutrófilo/linfocito se obtuvo tal información en las historias clínicas, en los hemogramas de los pacientes tomados entre el día seis y nueve de la enfermedad. Luego los resultados obtenidos fueron vaciados en una hoja de recolección de datos diseñada para tal fin.

2.5. Plan de análisis de datos:

Se utilizará el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 26 para el procesamiento de la información a través de las pruebas estadísticas correspondientes, así como Microsoft Excel 2019 para la organización y limpieza previa de la data.

Estadística descriptiva

Para asociaciones de datos cuantitativos se usó la prueba T de Student si los datos cuantitativos evidenciaban una distribución normal, o en todo caso la prueba estadística U–Mann Whitney si la distribución analizada no evidenciaba normalidad. El Odds Ratio permitió evaluar la fuerza de asociación entre el factor en estudio: Inversión del ratio neutrófilo/linfocito y, el evento: dengue en pacientes adultos con síndrome febril.

Estadística analítica

Para variables categóricas se utilizó el cálculo de frecuencias, chi cuadrado, expresión binominal y/o coeficiente de contingencia. En el caso de variables ordinales, las técnicas estadísticas apropiadas que permitieron medir son: la mediana (tendencia central), coeficientes de Spearman, Kendall, gamma percentiles. Para las variables numéricas se empleó las anteriores y las siguientes técnicas estadísticas: media aritmética, desviación estándar, correlación de Pearson y correlación múltiple.

2.6. Aspectos éticos

Se aplicaron los criterios de la pauta 12 de las normas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), que permite la recolección, almacenamiento y uso de datos en una investigación relacionada con la salud. Para la obtención de los datos, no fue necesario un documento de consentimiento para cada paciente. No obstante, sí fue viable la elaboración de una solicitud para acceder a los datos fijados en las historias clínicas. Este estudio no provocó ningún riesgo para la salud. Para mantener la confidencialidad de los datos, no se compartió con personas que no sean afines a la investigación, cambiando los nombres por códigos numéricos.²⁷

Además, se consideraron los artículos 11, 15, 17, 23 y 25 plasmados en la declaración de Helsinki, el artículo 14 numeral 6 de la ley de protección de datos personales el artículo 25 de la Ley General de Salud Peruana, dado que la información recolectada fue obtenida de las historias clínicas de Hospital JAMO II-2 Tumbes 2018-2020. Los datos obtenidos tuvieron fines únicos de investigación, por lo que la fiabilidad de los datos quedó asegurada.^{28,29}

III. RESULTADOS

Se revisó las historias clínicas de los pacientes de los ambientes del servicio de Medicina Interna del Hospital Regional JAMO II-2 Tumbes atendidos durante el periodo de enero del 2018 y julio del 2020. Luego de excluir a los pacientes que no cumplían con los criterios de inclusión y exclusión se evaluaron un total de 150 pacientes con síndrome febril de los cuales 104 no mostraron inversión del ratio neutrófilo/linfocito (69,3%) y 46 si la evidenciaron (30,7%); asimismo, 50 tuvieron dengue (33,3%) y 100 no lo tuvieron (66,7%).

De los 50 pacientes con dengue, un 32% tuvieron la enfermedad sin signos de alarma, un 66% con signos de alarma y un 2% evidenciaron dengue grave. Asimismo, la mediana de edad fue de 27,5 años, y de los 104 pacientes sin dengue, fue de 51,0 años con significancia estadística ($p = 0,01$). El sexo predominante en el grupo sin dengue fue el femenino con 53 pacientes (53,0%), mientras que, en los pacientes con dengue, el sexo masculino y femenino estuvieron en igual proporción con 25 pacientes para cada grupo (50,0%). El mayor riesgo de mostrar dengue lo tuvieron las mujeres con respecto de los varones ($ORc = 1,13$; $IC\ 95\% = 0,57 - 2,22$; $p = 0,73$).

La procedencia no mostró asociación significativa entre los grupos con y sin dengue ($ORc = 1,07$; $IC\ 95\% = 0,45 - 2,50$; $p = 0,88$). De los pacientes sin dengue, 53 pacientes (53,0%) y del grupo que tuvo dengue, cuatro (8,0%) tuvieron DM2, siendo ésta última fue la que mostró mayor riesgo significativo de padecer dengue frente a los pacientes sin DM2 ($ORc = 12,97$; $IC\ 95\% = 4,34 - 38,75$; $p = 0,01$). De los pacientes sin dengue, 32 pacientes (32,0%) y del grupo que tuvo dengue, tres (6,0%) tenían hipertensión arterial, siendo ésta última la que mostró mayor riesgo significativo de padecer dengue frente a los pacientes sin hipertensión arterial ($ORc = 7,37$; $IC\ 95\% = 2,13 - 25,49$; $p = 0,01$). Asimismo, de los pacientes sin dengue, 17 pacientes (17,0%) y del grupo que tuvo dengue, cero (0,0%) tenían Enfermedad Renal Crónica (ERC), siendo ésta última la que mostró mayor riesgo significativo de padecer dengue frente a los pacientes sin ERC ($ORc = 1,60$; $IC\ 95\% = 1,40 - 1,83$; $p = 0,01$).

De los pacientes sin dengue, ocho pacientes (8,0%) y del grupo que tuvo dengue, 15 (30,0%) tenían nivel sérico de hematocrito elevado, siendo éste último el que mostró

mayor riesgo significativo de padecer dengue frente a los pacientes sin hematocrito elevado (ORc = 4,62; IC 95% = 1,83 – 11,68; p = 0,01). En cuanto al nivel sérico de creatinina, fue elevado en 34 pacientes (34,0%) que no mostraron dengue y también fue elevado en cinco pacientes (10,0%) que si mostraron dengue, siendo éste último el que mostró mayor riesgo significativo de padecer del dengue frente a los pacientes sin creatinina elevada (ORc = 4,64; IC 95% = 1,69 – 12,76; p = 0,01). De los pacientes sin dengue, 33 pacientes (33,0%) y del grupo que tuvo dengue, 29 (58,0%) tenían nivel sérico de TGO elevado, siendo éste último el que mostró mayor riesgo significativo de padecer dengue frente a los pacientes sin TGO elevado (ORc = 2,80; IC 95% = 1,39 – 5,64; p = 0,01). Con respecto, al nivel sérico de TGP, fue elevado en 36 pacientes (36,0%) que no mostraron dengue y también fue elevado en 20 pacientes (40,0%) que si mostraron dengue, siendo éste último el que no mostró riesgo significativo de padecer dengue frente a los pacientes sin TGP elevado (ORc = 1,19; IC 95% = 0,59 – 2,38; p = 0,63).

Asimismo, de los pacientes sin dengue, ningún paciente (0,0%) y de aquellos con dengue, 46 (92,0%) tuvieron inversión del ratio neutrófilo/linfocito en los días seis al nueve de la enfermedad, siendo éste un factor de riesgo significativo para padecer dengue (ORc = 112,50; IC 95% = 17,15 – 737,86; p = 0,01) (Tabla 1). Además, en los días uno al cinco de la enfermedad, ningún paciente, tanto positivos y negativos a dengue, mostró inversión del ratio neutrófilo/linfocito.

En el análisis multivariado para las variables encontramos que muestran asociación estadística significativa para la presencia de dengue, la inversión del ratio neutrófilo/linfocito (ORa = 101,76; IC 95% = 14,65 – 691,48; p = 0,01), la edad (ORa = 4,41; IC 95% = 1,58 – 12,29; p = 0,01), la DM2 (ORa = 12,38; IC 95% = 3,87 – 39,65; p = 0,01), la hipertensión arterial (ORa = 3,45; IC 95% = 1,02 – 11,66; p = 0,04), la ERC (ORa = 1,28; IC 95% = 1,09 – 1,66; p = 0,01), el nivel sérico de hematocrito elevado (ORa = 3,63; IC 95% = 1,38 – 9,51; p = 0,01), el nivel sérico de creatinina elevado (ORa = 3,52; IC 95% = 1,25 – 9,92; p = 0,02) y el nivel sérico de TGO elevado (ORa = 9,23; IC 95% = 2,57 – 33,10; p = 0,01) (Tabla 2).

La validez del ratio neutrófilo/linfocito como predictor de dengue muestra una sensibilidad del 92,0%, especificidad del 100,0%. Tanto el valor predictivo positivo (VPP) como el valor predictivo negativo (VPN) muestran porcentajes altos del 100,0% y 96,2% respectivamente (Tabla 3).

Finalmente, en el análisis de la Curva ROC, el ratio neutrófilo/linfocito (Área = 0,96; p = 0,01) demostró tener una alta capacidad predictiva de la inversión ratio neutrófilo/linfocito para casos de dengue positivos (Tabla 4; Figura 1).

Tabla 1. Características de los pacientes adultos con síndrome febril en un hospital referencial del norte del Perú según la presencia de dengue

Variable	Dengue		ORc (IC 95%)	p valor
	No (n = 100)	Sí (n = 50)		
Edad (años)	51,0 (18 – 80)	27,5 (15 – 95)		0,01
Sexo				
Femenino	53 (53,0%)	25 (50,0%)	1,13 (0,57 – 2,22)	0,73
Masculino	47 (47,0%)	25 (50,0%)		
Procedencia				
Contralmirante Villar	2 (2,0%)	0 (0,0%)		
Pampa Grande	1 (1,0%)	0 (0,0%)	1,07 (0,45 – 2,50)	0,88
Tumbes	81 (81,0%)	40 (80,0%)		
Zarumilla	16 (16,0%)	10 (20,0%)		
DM2				
Sí	53 (53,0%)	4 (8,0%)	12,97 (4,34 – 38,75)	0,01
No	47 (47,0%)	46 (92,0%)		
Hipertensión arterial				
Sí	32 (32,0%)	3 (6,0%)	7,37 (2,13 – 25,49)	0,01
No	68 (68,0%)	47 (94,0%)		
ERC				
Sí	17 (17,0%)	0 (0,0%)	1,60 (1,40 – 1,83)	0,01
No	83 (83,0%)	50 (100,0%)		

Nivel sérico de hematocrito elevado				
No	92 (92,0%)	35 (70,0%)	4,93 (1,92 – 12,65)	0,01
Sí	8 (8,0%)	15 (30,0%)		
Nivel sérico de creatinina elevado				
Sí	34 (34,0%)	5 (10,0%)	4,64 (1,69 – 12,76)	0,01
No	66 (66,0%)	45 (90,0%)		
Nivel sérico de TGO elevado				
No	67 (67,0%)	21 (42,0%)	2,80 (1,39 – 5,64)	0,01
Sí	33 (33,0%)	29 (58,0%)		
Nivel sérico de TGP elevado				
No	64 (64,0%)	30 (60,0%)	1,19 (0,59 – 2,38)	0,63
Sí	36 (36,0%)	20 (40,0%)		
Inversión de NLR (6° a 9° día de la enfermedad)				
No	100 (100,0%)	4 (8,0%)	112,50 (17,15 – 737,86)	0,01
Sí	0 (0,0%)	46 (92,0%)		

Variables numéricas: mediana (P25-P75), U de Mann-Whitney, valor-p<0.05 significativo.

Variables categóricas: ORc (OR crudo), valor-p <0.05 significativo.

Fuente = Historias clínicas

Tabla 2. Análisis multivariado de la asociación de las variables con la presencia de dengue

Factor	Análisis multivariado			
	ORa	IC 95%		P
		Inferior	Superior	
Edad (>60 años vs. ≤ 60 años)	4,41	1,58	12,29	0,01
Diabetes Mellitus (Si vs. No)	12,38	3,87	39,65	0,01

Hipertensión arterial (Si vs. No)	3,45	1,02	11,66	0,04
ERC (Si vs. No)	1,28	1,09	1,66	0,01
Nivel sérico de hematocrito elevado (No vs. Si)	3,63	1,38	9,51	0,01
Nivel sérico de creatinina elevado (Si vs. No)	3,52	1,25	9,92	0,02
Nivel sérico de TGO elevado (No vs. Si)	9,23	2,57	33,10	0,01
Inversión de NLR (6° a 9° día de la enfermedad) (Si vs. No)	101,76	14,65	691,48	0,01

ORa = OR ajustado

Fuente = Historias clínicas

Tabla 3. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo del ratio neutrófilo/linfocito

Ratio neutrófilo/linfocito (6° al 9° día de la enfermedad)	Dengue		Total
	Positivo	Negativo	
Inversión	46	0	46
No inversión	4	100	104
Total	50	100	150

Fuente = Historias clínicas

Sensibilidad: 92,0%

Especificidad: 100,0%

Valor Predictivo Positivo (VPP): 100,0%

Valor Predictivo Negativo (VPN): 96,2%

Cociente de Probabilidad Positivo (LR+): 0,01

Cociente de Probabilidad Negativo (LR-): 0,08

Figura 1. Curva ROC

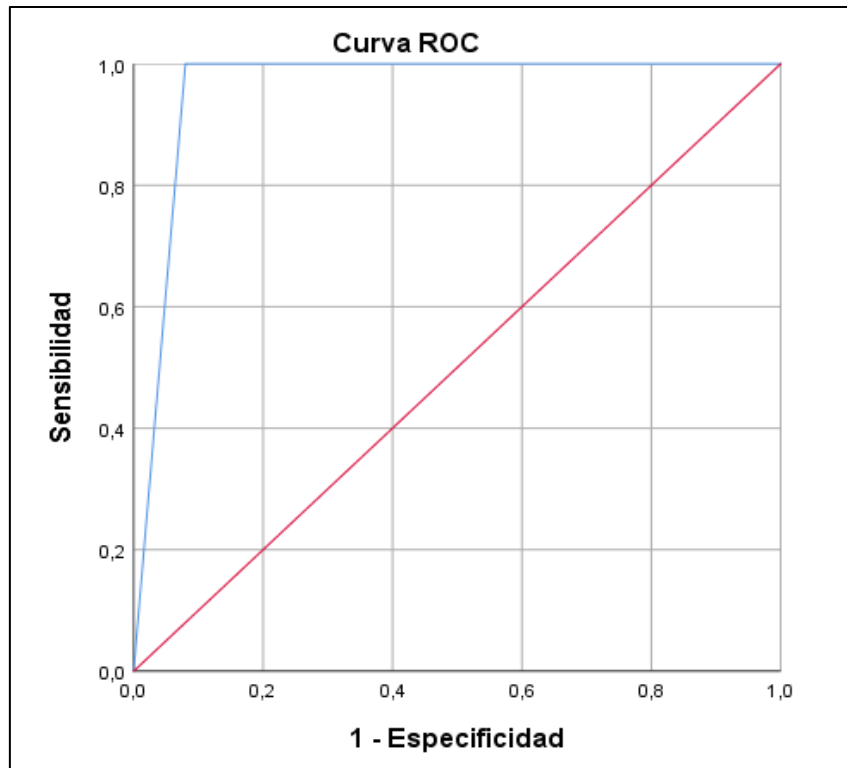


Tabla 4. Valores de área bajo la curva (AUC) en la predicción de dengue del ratio neutrófilo/linfocito

Ratio	Área	IC 95%		p valor
		Inferior	Superior	
NLR	0,96	0,92	1,00	0,01

NLR: ratio neutrófilo/linfocito

IV. DISCUSIÓN

En el presente estudio, se pretendió determinar si la inversión del ratio neutrófilo/linfocito es un factor asociado a dengue en pacientes con síndrome febril, en un hospital referencial del norte peruano, obteniendo como resultado efectivamente una asociación significativa entre ambas variables mencionadas, además de que dicho ratio tenía alta capacidad predictiva de presencia de dengue. Este hallazgo es similar a lo reportado por Chaloeuwong et al.¹⁷ donde en pacientes con dengue, la proporción de neutrófilos a linfocitos se invirtió del día seis al día nueve, exactamente igual que los resultados mostrados.

Los parámetros hematológicos son útiles para distinguir la infección por dengue de otras infecciones mediante el hemograma, que es una prueba de laboratorio accesible en casi todos los establecimientos de salud¹⁷. El índice neutrófilo/linfocito es útil para diferenciar entre estas enfermedades infecciosas. Esta proporción sigue un patrón específico con aumento de neutrófilos en la etapa temprana y linfocitos atípicos predominantes en la etapa posterior²⁰. Un aumento en el recuento de neutrófilos resulta de una disminución de la tasa de apoptosis de neutrófilos y una rápida movilización de neutrófilos desde la médula ósea. El recuento de linfocitos disminuye como resultado de la migración de linfocitos activados a los tejidos inflamatorios y un aumento de la apoptosis de los linfocitos⁴⁰.

Entre las comorbilidades que se asociaron de forma significativa con la inversión del ratio neutrófilo/linfocito en pacientes con dengue se tuvo a la DM2, hipertensión arterial y ERC. Para el caso de la DM2, el dato coincide con lo estudiado por Issop et al.⁴¹ donde en los pacientes diabéticos con dengue mostraron altos valores de inversión de dicho ratio. Es interesante que se ha demostrado que el ratio neutrófilo/linfocito se asocia positivamente también con la gravedad del síndrome metabólico. El aumento del ratio en sujetos con diabetes puede atribuirse a la influencia diferencial de la hiperglucemia sobre los neutrófilos y los linfocitos. Se ha informado anteriormente de un aumento de la apoptosis en los linfocitos en individuos con diabetes, y se ha demostrado un aumento del daño oxidativo del ADN en los linfocitos de sangre

periférica en pacientes con DM2. Por el contrario, se ha demostrado que la hiperglucemia reduce la apoptosis de los neutrófilos, lo que provoca una alteración del aclaramiento de neutrófilos y una inflamación prolongada en ratones con diabetes. Un mecanismo por el cual los niveles elevados de neutrófilos podrían mediar en la resistencia a la insulina podría ser a través de una inflamación exagerada. El aumento del ratio parece ser la base de los niveles elevados de proinflamación, como se evidencia por la activación persistente de los neutrófilos y la mayor liberación de proteasas de neutrófilos en pacientes con DM2 ⁴².

Por su parte, el ratio neutrófilo/linfocito se ha asociado con peores resultados en diversas enfermedades, incluida la hipertensión. Un aumento del ratio podría reflejar inflamación vascular en pacientes hipertensos ⁴³. Los neutrófilos secretan mediadores que son responsables de la respuesta inflamatoria, incluida la elastasa, la mieloperoxidasa, los radicales libres de oxígeno y varias enzimas hidrolíticas. Dichos mediadores se asocian con daño tisular y alteración de la placa, y pueden provocar un mayor riesgo de hipertensión. Además, los neutrófilos pueden conducir a la liberación de especies reactivas de oxígeno, que contribuyen al estrés oxidativo. Se ha demostrado que el estrés oxidativo es un factor en la patogénesis de la hipertensión; en la vasculatura, las especies reactivas de oxígeno inducen vasoconstricción y en el riñón provocan retención de sodio y agua ⁴⁴. Los linfocitos, en particular las células T CD4+, representan el brazo regulador del sistema inmunológico. La infusión de células T aloactivadas para el tratamiento del cáncer aumenta la presión arterial en humanos. Por el contrario, la supresión del sistema inmunológico adaptativo puede inhibir la hipertensión. Durante la inmunidad adaptativa, las células T desempeñan un papel crucial en la elevación de la presión arterial causada por la respuesta de la angiotensina II a los desafíos de sodio y volumen ⁴⁴.

En el caso de los días de la enfermedad, se pudo observar que, en todos los pacientes, en los primeros cinco días, no hubo variación en el ratio neutrófilo/linfocito. Sin embargo, del sexto día al noveno día si hubo inversión de dicho parámetro hematológico, lo cual concuerda con el estudio realizado por Chaloe Wong et al. ¹⁷ en el cual ocurría exactamente la misma situación. Esto se debe a que, los linfocitos

atípicos aumentan de en los días de convalecencia alcanzando su nivel más alto. En la práctica clínica, estos linfocitos transformados se pueden encontrar en un número significativo (más superior al 10%) ya en la etapa febril. Además, el aumento de IL-6 se correlacionó con recuentos bajos de neutrófilos en la etapa tóxica y con el grado de neutropenia durante la etapa de convalecencia ⁴⁵.

En el caso de la ERC como factor asociado a la inversión del ratio neutrófilo/linfocito se sugiere que el reflejo de la inflamación demostrado por el aumento de dicho ratio predice de forma independiente la progresión de la ERC. Los neutrófilos liberan sustancias quimiotácticas (p. ej., interleucina 8), que promueven aún más la migración de neutrófilos al riñón, los activan y aumentan la lesión glomerular. Finalmente, la glomeruloesclerosis y la disminución de la función renal se asocian con la infiltración del intersticio por células inflamatorias. Asimismo, la presencia de linfocitos T nulos CD4+CD28 se asocia con un mayor riesgo cardiovascular sobre la base de la inflamación sistémica ⁴⁶.

Para los parámetros de laboratorio como lo es el nivel de hematocrito, creatinina y TGO, se asociaron significativamente con la inversión del ratio neutrófilo/linfocito en pacientes con dengue. El hallazgo con respecto al hematocrito, es similar a lo reportado por Chaloeuwong et al. ¹⁷. Los individuos positivos a dicha infección muestran niveles más altos de hemoglobina y hematocrito como resultado de la fuga de plasma. Se ha revelado una reacción cruzada de mediadores proinflamatorios como el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa y anticuerpos anti-NS1 con proteínas de superficie en las células endoteliales, lo que provoca la apoptosis de estas células y, posteriormente, la fuga de plasma, lo que posteriormente conlleva a una proporción invertida de neutrófilos a linfocitos ¹⁷.

En el caso de la creatinina sérica, también se asoció con la inversión del ratio neutrófilo/linfocito, semejante a lo encontrado por Jaaban et al. ⁴⁷. En las infecciones virales del dengue, además de un posible efecto viral directo sobre la membrana basal glomerular, una variedad de mediadores proinflamatorios como las citocinas pueden actuar sobre las células endoteliales provocando su disfunción y, por tanto, un

aumento de la permeabilidad vascular, lo cual ocasionaría un aumento de los parámetros séricos renales como la creatinina. Se necesitan estudios más amplios para caracterizar los efectos renales a corto y largo plazo de las infecciones virales del dengue y su influencia en los resultados generales de la enfermedad ⁴⁸.

Para el caso de la TGO, su relación con el ratio neutrófilo/linfocito no ha quedado clara en la literatura, no obstante, en el proceso inflamatorio resultante de la infección por el virus del dengue provoca una lesión parenquimatosa en el hígado que libera éste marcador a la sangre. Se considera que el mecanismo de lesión hepática causada por el virus se debe a los efectos de la respuesta inmune innata, que involucra a células B, células T y células NK en la respuesta protectora contra el virus del dengue ⁴⁹.

V. CONCLUSIONES

- La inversión del ratio neutrófilo/linfocito, tomada entre el sexto y noveno día de iniciada la fase febril, es un factor asociado a dengue en pacientes adultos con síndrome febril, en un hospital referencial del norte del Perú.
- De los pacientes con dengue, la mayoría mostró inversión del ratio neutrófilo/linfocito.
- De los pacientes con dengue, la mayoría no tenía diabetes mellitus, ni hipertensión arterial ni ERC.
- De los pacientes con dengue, la mayor parte no tuvo un nivel sérico de hematocrito elevado, ni tuvo un nivel sérico de creatinina elevado, ni tuvo un nivel sérico de TGP elevado pero si tuvo un nivel sérico de TGO elevado, de las muestras tomadas entre el sexto y noveno día de iniciada la fase febril.
- Los factores que se asociaron significativamente a la presencia de dengue fueron la edad, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, ERC, nivel sérico de hematocrito elevado, nivel sérico de creatinina elevado, nivel sérico de TGO y la inversión del ratio neutrófilo/linfocito.
- La inversión del ratio neutrófilo/linfocito tiene una alta capacidad predictiva para el dengue.

VI. RECOMENDACIONES

- Evaluar otros factores asociados al dengue y a la inversión del ratio neutrófilo/linfocito en pacientes con síndrome febril.
- Determinar la capacidad predictiva de otros índices hematológicos para los casos de dengue en pacientes con síndrome febril.
- Comparar el ratio neutrófilo/linfocito con otros índices hematológicos en la predicción de dengue en pacientes con síndrome febril.
- Evaluar el ratio neutrófilo/linfocito y otros índices hematológicos y bioquímicos en la diferenciación de dengue y otras infecciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García F, Véliz S. Parámetros hematológicos y bioquímicos asociados a la infección por virus dengue en pacientes de la ciudad de Jipijapa [Internet]. Proyecto de Investigación Previo a la Obtención del Título de Licenciado en Laboratorio Clínico, Universidad Estatal del Sur de Manabí; 2020. Disponible en: https://repositorio.unesum.edu.ec/bitstream/53000/2192/1/GARCIA_GANCHOZO-VELIZ PEREZ..pdf
2. Polanco L, Sancan M. Linfocitosis hemofagocítica asociada al dengue grave [Internet]. Proyecto de Investigación Previo a la Obtención del Título de Licenciado en Laboratorio Clínico, Universidad Estatal del Sur de Manabí; 2021. Disponible en: https://repositorio.unesum.edu.ec/bitstream/53000/3162/1/POLANCO_PELAEZ_LISBETH_GEORGINA-SANCAN_ARRIOLA_MARCOS_JACOB-TESIS_LHH_ASOCIADA_A_DENGUE_GRAVE_FINAL-signed-signed.pdf
3. Romero J, Altamirano Y. Características clínicas y de laboratorio de pacientes con dengue confirmado - Servicio de Pediatría - Hospital Aleman Nicaraguense Enero - Diciembre 2013 [Internet]. Tesis Para Optar al Título de Médico y Cirujano, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua; 2014. Disponible en: <https://repositorio.unan.edu.ni/1412/1/90033.pdf>
4. Del Rey J, Alegre E. Principales cambios en la epidemiología de las enfermedades infecciosas en el mundo. Gac Sanit [Internet]. 1998;12(2):85-92. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0213-9111\(98\)76450-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0213-9111(98)76450-7)
5. Consuegra A, Martínez E, González D, Peraza M. Caracterización clínica y de laboratorio en pacientes pediátricos en la etapa crítica del dengue. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2019;91(2):1-19. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v91n2/1561-3119-ped-91-02-e645.pdf>
6. Organización Mundial de la Salud (OMS). Dengue – Región de las Américas [Internet]. 2023 [citado 8 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencias/disease-outbreak-news/item/2023-DON475>
7. Ministerio de Salud (MINSa). Situación del dengue en el Perú [Internet]. 2023 [citado 8 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/informacion-publica/situacion-del-dengue-en-el-peru/>
8. Diario Oficial El Peruano. Tumbes registra aumento de dengue más agresivo [Internet]. 2023 [citado 8 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.elperuano.pe/noticia/216704-tumbes-registra-aumento-de-dengue-mas-agresivo>

9. Oficina de Comunicación y Relaciones Públicas del Gobierno de Perú. Hospital Regional José Alfredo Mendoza Olavarria II-2 Tumbes garantiza atención a pacientes con dengue [Internet]. 2023 [citado 8 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/hrjt/noticias/773380-hospital-regional-jose-alfredo-mendoza-olavarria-ii-2-tumbes-garantiza-atencion-a-pacientes-con-dengue>
10. Naranjo-Gómez JS, Castillo-Ramírez JA, Velilla-Hernández PA, Castaño-Monsalve DM. Inmunopatología del dengue: importancia y participación de los monocitos y sus subpoblaciones. IATREIA [Internet]. 2019;32(3):204-16. Disponible en: <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.09>
11. Corrales-Aguilar E, Hun-Opfer L. Nuevas perspectivas sobre la patogénesis del dengue. Acta Med Costarric [Internet]. 2012;54(2):75-85. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/amc/v54n2/art03.pdf>
12. Uno N, Ross TM. Dengue virus and the host innate immune response. Emerg Microbes Infect [Internet]. 2018;7(1):1-11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41426-018-0168-0>
13. Burgos B, Loaiza G, Solórzano M, Vásconez L. Fisiopatología del dengue. Recimundo [Internet]. 2019;3(3):622-42. Disponible en: [https://doi.org/10.26820/recimundo/3.\(3.Esp\).noviembre.2019.622-642](https://doi.org/10.26820/recimundo/3.(3.Esp).noviembre.2019.622-642)
14. Harapan H, Michie A, Sasmono RT, Imrie A. Dengue: A Minireview. Viruses [Internet]. 2020;12(1):1-35. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/v12080829>
15. Da Costa VG, Marques-Silva AC, Moreli ML. A meta-analysis of the diagnostic accuracy of two commercial NS1 antigen ELISA tests for early dengue virus detection. PLoS One [Internet]. 2014;9(4):1-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094655>
16. Muller DA, Depelsenaire ACI, Young PR. Clinical and laboratory diagnosis of dengue virus infection. J Infect Dis [Internet]. 2017;215(2):89-95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiw649>
17. Chaloemwong J, Tantiworawit A, Rattanathammethee T, Hantrakool S, Chai-Adisaksopha C, Rattarittamrong E, et al. Useful clinical features and hematological parameters for the diagnosis of dengue infection in patients with acute febrile illness: A retrospective study. BMC Hematol [Internet]. 2018;18(1):1-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12878-018-0116-1>
18. Yuditya DC, Sudirgo I. The Relation between Neutrophil Lymphocyte Count Ratio (NLCR) and Dengue Infection Grade of Severity in Adult Patients in RS Muhammadiyah Ahmad Dahlan Kediri in January 2019. Str J Ilm Kesehatan

- [Internet]. 2020;9(1):20-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.30994/sjik.v9i1.265>
19. Koundinya M, Dasari D, Kumar SA, Manjula B, Vinaya D. Neutrophil To Lymphocyte Ratio As Prognostic And Predictor Factor For Severity Of Dengue Fever-A Retrospective Observational Study In A Tertiary Care Centre. IAIM [Internet]. 2021;8(12):46-52. Disponible en: https://www.iaimjournal.com/storage/2021/12/iaim_2021_0812_07.pdf
 20. Ishaque N, Siddique MU, Imran A, Malik NA. Utilization of Neutrophil to Lymphocyte Ratio to Assess Recovery in Patients with Dengue. J Haematol Stem Cell Res [Internet]. 2022;2(2):77-80. Disponible en: <https://jhscr.org/index.php/JHSCR/article/view/52/70>
 21. Bhattarai BR, Mishra A, Aryal S, Chhusyabaga M, Bhujel R. Association of Hematological and Biochemical Parameters with Serological Markers of Acute Dengue Infection during the 2022 Dengue Outbreak in Nepal. J Trop Med [Internet]. 2023;12(1):1-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2023/2904422>
 22. Baldi G, Hernández S, Gómez R. Actualización de la fiebre del Dengue. Rev Medica Sinerg [Internet]. 2020;5(1):1-10. Disponible en: <https://doi.org/10.31434/rms.v5i1.341>
 23. Chavarry E, Sosa I. Nivel de conocimiento del médico SERUMS sobre signos de alarma del dengue en la region Lambayaque, enero y febrero 2019 [Internet]. Tesis Para Optar el Título Profesional de Médico Cirujano, Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo; 2019. Disponible en: <https://repositorio.unprg.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12893/3878/BC-TESTMP-2741.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 24. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Dengue. Guías para la atención de enfermos en la Región de Las Américas [Internet]. 2° Ed. Washington D.C., Estados Unidos: OPS; 2015. 126 p. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/28232/9789275318904_esp.pdf?sequence=1&isAllowed=y
 25. Ministerio de Salud (MINSA). Norma Técnica De Salud Para La Vigilancia Epidemiológica Y Diagnóstico De Laboratorio De Dengue, Chikungunya, Zika Y Otras Arbovirosis En El Perú [Internet]. 1° Edición. Lima, Perú: MINSA; 2018. 90 p. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/arbovirosis18.pdf>
 26. Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL, Rivera DM, Cunha R, Deseda C, et al. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children in Latin America. N Engl J Med [Internet]. 2015;372(2):113-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1411037>
 27. Huang N, Shen YJ, Chou YJ, Tsai TF, Lien CE. Advanced Age and Increased Risk for Severe Outcomes of Dengue Infection, Taiwan, 2014-2015. Emerg Infect

- Dis [Internet]. 2023;29(8):1701-2. Disponible en: <http://doi.org/10.3201/eid2908.230014%0ADengue>,
28. Anker M, Arima Y. Male-female differences in the number of reported incident dengue fever cases in six Asian countries. *West Pacific Surveill Response* [Internet]. 2011;2(2):17-23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5365/wpsar.2011.2.1.002>
 29. Kraay ANM, Trostle J, Brouwer AF, Cevallos W, Eisenberg JNS. Determinants of Short-term Movement in a Developing Region and Implications for Disease Transmission. *Epidemiology* [Internet]. 2018;29(1):117-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000751>
 30. Toledo J, George L, Martinez E, Lazaro A, Han WW, Coelho GE, et al. Relevance of Non-communicable Comorbidities for the Development of the Severe Forms of Dengue: A Systematic Literature Review. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2016;10(1):1-18. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004284>
 31. Villar-Centeno LA, Díaz-Quijano FA, Martínez-Vega RA. Biochemical alterations as markers of dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2008;78(3):370-4. Disponible en: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2008.78.370>
 32. Subhaschandra S, Lokapur V, Nadig D, M H P, Masur D. Hematological parameters in dengue fever: A study in tertiary care hospital. *Indian J Pathol Oncol* [Internet]. 2020;7(2):218-22. Disponible en: <https://doi.org/10.18231/j.ijpo.2020.042>
 33. Anagha J, Divyashree B, Gayathri B. Hematological Parameters in Dengue: The Serological Angle A Study. *Int J Hematol Res* [Internet]. 2018;4(1):180-4. Disponible en: <https://doi.org/10.17554/j.issn.2409-3548.2018.04.49>
 34. Jayadas TTP, Kumanan T, Arasaratnam V, Gajapathy K, Surendran SN. The clinical profile, hematological parameters and liver transaminases of dengue NS1 Ag positive patients admitted to Jaffna Teaching Hospital, Sri Lanka. *BMC Res Notes* [Internet]. 2019;12(1):8-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4655-8>
 35. Ferede G, Tiruneh M, Abate E, Wondimeneh Y, Gadisa E, Howe R, et al. A study of clinical, hematological, and biochemical profiles of patients with dengue viral infections in Northwest Ethiopia: Implications for patient management. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2018;18(1):1-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3557-z>
 36. García C, Rodríguez O, Fernández CT, Rodríguez MO. Evolución clínico-epidemiológica de pacientes con diagnóstico de dengue. Enero-junio 2017. *Medisur* [Internet]. 2019;17(6):790-7. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ms/v17n6/1727-897X-ms-17-06-790.pdf>

37. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médica (CIOMS), Organización Panamericana de la Salud (OPS). Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos [Internet]. 4° Ed. Ginebra, Suiza: CIOMS; 2016. 150 p. Disponible en: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/12/CIOMS-EthicalGuideline_SP_INTERIOR-FINAL.pdf
38. Asociación Médica Mundial (AMM). Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. 2017. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
39. Congreso de la República. Ley Nro. 26842: Ley General de Salud [Internet]. Normas Legales. Lima, Perú; 1997. Disponible en: <https://faolex.fao.org/docs/pdf/per127507.pdf>
40. Westerdijk K, Simons KS, Zegers M, Wever PC, Pickkers P, de Jager CPC. The value of the neutrophil-lymphocyte count ratio in the diagnosis of sepsis in patients admitted to the Intensive Care Unit: A retrospective cohort study. PLoS One [Internet]. 2019;14(2):1-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212861>
41. Issop A, Bertolotti A, Diarra YM, Maïza J christophe, Jarlet É, Cogne M, et al. Dengue clinical features and harbingers of severity in the diabetic patient: A retrospective cohort study on Reunion island, 2019. Travel Med Infect Dis [Internet]. 2023;54(1):1-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2023.102586>
42. Shiny A, Bibin YS, Shanthirani CS, Regin BS, Anjana RM, Balasubramanyam M, et al. Association of neutrophil-lymphocyte ratio with glucose intolerance: An indicator of systemic inflammation in patients with type 2 diabetes. Diabetes Technol Ther [Internet]. 2014;16(8):524-30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/dia.2013.0264>
43. Karaman M, Balta S, Ay SA, Cakar M, Naharci I, Demirkol S, et al. The comparative effects of valsartan and amlodipine on vWf levels and N/L ratio in patients with newly diagnosed hypertension. Clin Exp Hypertens [Internet]. 2013;35(7):516-22. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/10641963.2012.758734>
44. Liu X, Zhang Q, Wu H, Du H, Liu L, Shi H, et al. Blood Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Predictor of Hypertension. Am J Hypertens [Internet]. 2015;28(11):1339-46. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpv034>
45. Chuansumrit A, Chaiyaratana W. Hemostatic derangement in dengue

hemorrhagic fever. *Thromb Res* [Internet]. 2014;133(1):10-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2013.09.028>

46. Kocyigit I, Eroglu E, Unal A, Hayri Sipahioglu M, Tokgoz B, Oymak O, et al. Role of neutrophil/lymphocyte ratio in prediction of disease progression in patients with stage-4 chronic kidney disease. *J Nephrol* [Internet]. 2013;26(2):358-65. Disponible en: <https://doi.org/10.5301/jn.5000152>
47. Jaaban M, Zetoune AB, Hesenow S, Hesenow R. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as novel risk markers for diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Heliyon* [Internet]. 2021;7(1):1-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07564>
48. Jayarajah U, Seneviratne SL, Gurugama P, Wanigasuriya K. Microalbuminuria and dengue viral infections. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* [Internet]. 2017;48(4):938-9. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Prof-Suranjith-Seneviratne/publication/319127965_Microalbuminuria_and_Dengue_Viral_Infections/links/5993084a458515c0ce61ec44/Microalbuminuria-and-Dengue-Viral-Infections.pdf
49. Wang XJ, Wei HX, Jiang SC, He C, Xu XJ, Peng HJ. Evaluation of aminotransferase abnormality in dengue patients: A meta analysis. *Acta Trop* [Internet]. 2016;156(1):130-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2015.12.013>

ANEXOS

ANEXO 1

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Formulario n°.....

N° de HC:.....

“Inversión del ratio neutrófilo/linfocito asociado a dengue en pacientes adultos con síndrome febril, en un hospital referencial del norte del Perú”

DATOS DE LA PACIENTE

HISTORIA CLÍNICA N°:

EDAD: _____ **SEXO:**

MASCULINO ()

FEMENINO ()

LUGAR DE PROCEDENCIA:

CASO AUTÓCTONO:

CASO IMPORTADO:

INFECCIÓN POR DENGUE :

SI () NO ()

INFECCIÓN PREVIA DE

DENGUE:

SI () NO ()

PRUEBA CONFIRMATORIA:

() NS1 () IGM () IGG

CUADRO CLINICO:

SIGNOS Y SINTOMAS:

- Fiebre ()
- Artralgias artritis ()
- Poliartralgia bilateral ()
- Cefalea ()
- Dolor ocular ()
- retroocular ()
- Dolor lumbar ()
- rash/exantema ()
- conjuntivitis purulenta ()
- Nauseas ()
- Vómitos ()
- Otros ()

DURACIÓN DE SINTOMAS:

SIGNOS DE ALARMA:

Dolor abdominal intenso y continuo()

Dolor torácico o disnea ()

Derrame seroso al examen clínico y/o por estudio de imágenes ()

Vómitos persistentes ()

Disminución brusca de la T° hipotermia ()

Disminución de la diuresis ()

Decaimiento excesivo o lipotimia ()

Hematomegalia ()

Ictericia ()

Estado mental alterado ()

DURACION DE SINTOMAS:

SIGNOS DE GRAVEDAD:

Pulso débil o indetectable ()

taquicardia ()

Extremidades frías o cianóticas ()

Diferencia de presión arterial ≤ 20 ()

Compromiso grave de órganos ()

Sangrado grave Hematemesis ()

Melena ()

Ginecorrragia Hematuria ()

Otros sangrados ()

DURACION De SINTOMAS:.....

SEVERIDAD DEL DENGUE:

() Dengue con signos de alarma

() dengue sin signos de

Alarma

() dengue severo

Enfermedades asociadas:

.....

ANEXO 2

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE LABORATORIO:

Formulario n°....._N°de HC:.....

“Inversión del ratio neutrófilo/linfocito asociado a dengue en pacientes adultos con síndrome febril, en un hospital referencial del norte del Perú”.

MARCADOR HEMATOLOGICO	DÍA DE INGRESO	DÍA 5 DE LA ENFERMEDAD	DÍA 6 DE LA ENFERMEDAD	DÍA 9 DE LA ENFERMEDAD
HEMOGLOBINA				
HEMATOCRITO				
PLAQUETAS				
LEUCOCITOS				
NEUTROFILOS				
LINFOCITOS				
MONOCITOS				
BASÓFILOS				
EOSINÓFILOS				
CREATININA				

Inversión del ratio neutrófilo/linfocito: Entre el día 6 y 9 de enfermedad:

SI

NO

TRANSAMINASAS	Elevación	
	SI	NO
TGO		
TGP		
GGT		

ANEXO 3

**SOLICITO PERMISO PARA
REVISIÓN DE HISTORIAS
CLÍNICAS Y EJECUCIÓN DE
PROYECTO DE TESIS**

SR. DR. RAÚL RIVERA CLAVO

DIRECTOR DEL HOSPITAL REGGIONALII-2 JAMO – TUMBES

Yo, **FUENTES MUÑOZ, ROSANGELA JUDITHI** identificado con **ID N° 000112552** y **DNI N° 77540137**; alumna de la Escuela Profesional de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego; ante usted con el debido respeto me presento y expongo:

Solicito a usted se me conceda permiso **PARA REVISIÓN DE HISTORIAS CLÍNICAS Y EJECUCIÓN DE PROYECTO DE TESIS** titulado “**INVERSIÓN DEL RATIO NEUTROFILO/LINFOCITO ASOCIADO A DENGUE EN PACIENTES ADULTOS CON SÍNDROME FEBRIL, EN UN HOSPITAL REFERENCIAL DEL NORTE DEL PERÚ**”.

Por todo lo expuesto solicito a Ud. acceder a mi pedido.
Trujillo, del 2022.



FUENTES MUÑOZ, ROSANGELA JUDITHI

ID:000112552

DNI: 7754013