

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



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

---

**Factores asociados a complicaciones hemorrágicas en pacientes con dengue con signos de alarma atendidos en un hospital público**

---

**Área de investigación**

Salud Pública y enfermedades transmisibles

**Autora:**

Ramos Vera, Maria del Rosario

**Jurado evaluador:**

**Presidente:** Vasquez Tirado, Gustavo Adolfo

**Secretario:** Catañeda Pozo, Luis Eduardo

**Vocal:** Aguilar Mosqueira, Abner Humberto

**Asesor**

Elías Cabanillas Mejía

**Código Orcid:** <https://orcid.org/0000-0001-6595-732X>

**Trujillo - Perú**

**2024**

**Fecha de sustentación: 26/09/2024**

# María del Rosario Ramos Vera

## INFORME DE ORIGINALIDAD

<b>17%</b>	<b>17%</b>	<b>3%</b>	<b>%</b>
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

## FUENTES PRIMARIAS

<b>1</b>	<b>repositorio.upao.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>7%</b>
<b>2</b>	<b>hdl.handle.net</b> Fuente de Internet	<b>7%</b>
<b>3</b>	<b>doku.pub</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>4</b>	<b>repositorio.ucv.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>5</b>	<b>repositorio.urp.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 2%

Excluir bibliografía

Activo

  
Dr. Elías A. Cabanillas Mejía  
MEDICINA INTERNA E INTENSIVA  
CMP: 40152 RNE:21009, 25133

## Declaración de originalidad

Yo, **Dr. ELIAS CABANILLAS MEJIA**, Docente del Programa de Estudio de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego asesor de la Tesis de investigación titulada: **“Factores asociados a complicaciones hemorrágicas en pacientes con dengue con signos de alarma atendidos en un hospital público”** autora María del Rosario Ramos Vera, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 17 % así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el 25-jun-2024.
- 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: Piura, 15 Agosto del 2024.

ASESOR

Dr. ELIAS CABANILLAS MEJIA

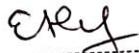
DNI: 18146413

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6595-732X>

AUTOR

MARIA DEL ROSARIO RAMOS VERA

DNI: 42442957

  
-----  
Dr. Elías A. Cabanillas Mejía  
MEDICINA INTERNA E INTENSIVA  
CMP: 40152 RNE:21009, 25133



## **DEDICATORIA**

**A DIOS POR HABERME PERMITIDO  
CULMINAR MI CARRERA A PESAR DE  
LAS DIFICULTADES, POR AYUDARME A  
MANTENERME CONSTANTE.**

**A MIS PADRES Y HERMANA QUE  
ESTAN EN EL CIELO Y SIEMPRE  
ME DIERON SU APOYO  
INCONDICIONAL.**

**A MI ESPOSO QUE DURANTE EL CAMINO  
FUE MI SOPORTE Y MI APOYO PARA  
PODER CULMINAR LA CARRERA, POR  
ESOS ESFUERZOS Y CANSANCIO QUENO  
LE IMPORTO PARA QUE YO TERMINE.**

**A MIS DOS PRECIOSOS HIJOS  
WILLY VALENTIN Y STEAVEN  
SEBASTIAN QUE SON EL MOTOR  
Y MOTIVO DE TODOS MIS  
PROYECTOS**

## **AGRADECIMIENTO**

Al DR. Elías Cabanillas Mejías, asesor de la presente investigación, por su paciencia, sabiduría en la elaboración y finalización del presente trabajo.

A mis queridos docentes de la Universidad Privada Antenor Orrego que fueron parte de mi Formación compartiendo sus conocimientos y experiencias.

A mi esposo e hijos que son mi aliento para seguir avanzando.

Al Hospital Regional José Cayetano Heredia por haber permitido la ejecución de mi proyecto de tesis.

## ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Enunciado del problema .....	6
1.2. Objetivos.....	6
1.3. Hipótesis.....	6
II. MATERIAL Y MÉTODO.....	7
2.1. Diseño de estudio.....	7
2.2. Población.....	8
2.3. Definición operacional .....	10
2.4. Definiciones operacionales:.....	11
2.5. Procedimientos y técnicas:.....	11
2.6. Plan de análisis: .....	11
2.7. Aspectos éticos: .....	12
III. RESULTADOS .....	13
IV. DISCUSIÓN.....	19
V. CONCLUSIONES.....	22
VI. SUGERENCIAS .....	22
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	23
ANEXOS.....	23

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar si la proteína C reactiva elevada, la hipoalbuminemia, y la hipertransaminasemia son factores asociados a complicaciones hemorrágicas en pacientes con dengue con signos de alarma atendidos en el Hospital Regional Jose Cayetano Heredia en el periodo 2022 a 2023.

**Material y métodos:** Se llevó a cabo un estudio analítico, retrospectivo de casos y controles en el que se incluyeron a 160 pacientes con diagnóstico de infección por dengue con signos de alarma, según criterios de selección los cuales se dividieron en función de la presencia o no de complicaciones hemorrágicas, se calculó el chi cuadrado y el estadígrafo odds ratio.

**Resultados:** 1.-No se aprecian diferencias significativas entre las variables edad, genero, diabetes mellitus, obesidad ni hipertensión arterial entre los pacientes con o sin complicaciones hemorrágicas ( $p>0.05$ ), la proteína C reactiva elevada es factor asociado a complicaciones hemorrágicas en pacientes con dengue con signos de alarma con un odds ratio de 2.4 el cual fue significativo, la hipoalbuminemia es factor asociado a complicaciones hemorrágicas en pacientes con dengue con signos de alarma con un odds ratio de 3.1 el cual fue significativo, la hipertransaminemia es factor asociado a complicaciones hemorrágicas en pacientes con dengue con signos de alarma con un odds ratio de 3.1 el cual fue significativo, en el análisis multivariado a través de regresión logística se corrobora la significancia del riesgo para las variables: proteína C reactiva, hipoalbuminemiao hipertransaminemia como factores asociados a complicaciones hemorrágicas en dengue con signos de alarma.

**Conclusión:** la proteína C reactiva elevada, la hipoalbuminemia, y la hipertransaminasemia son factores asociados a complicaciones hemorrágicas en pacientes con dengue con signos de alarma atendidos en el Hospital Regional José Cayetano Heredia en el periodo 2022 a 2023.

**Palabras claves:** factores asociados, complicaciones hemorrágicas, dengue con signos de alarma.

## ABSTRACT

**Objective:** To determine whether elevated C-reactive protein, hypoalbuminemia, and hypertransaminasemia are factors associated with hemorrhagic complications in patients with dengue with warning signs treated at the Jose Cayetano Heredia Support Hospital Regional III in the period 2022 to 2023.

**Material and methods:** An analytical, retrospective case-control study was carried out in which 160 patients diagnosed with dengue infection with warning signs were included, according to selection criteria which were divided based on the presence or absence of hemorrhagic complications, the chi-square test and the odds ratio were calculated.

**Results:** No significant differences were observed between the variables age, gender, diabetes mellitus, obesity or arterial hypertension between patients with or without hemorrhagic complications ( $p>0.05$ ), elevated C-reactive protein was a factor associated with hemorrhagic complications in patients with dengue with warning signs with an odds ratio of 2.4 which was significant, hypoalbuminemia was a factor associated with hemorrhagic complications in patients with dengue with warning signs with an odds ratio of 3.1 which was significant, hypertransaminemia was a factor associated with hemorrhagic complications in patients with dengue with warning signs with an odds ratio of 3.1 which was significant, in the multivariate analysis through logistic regression the significance of the risk for the variables: C-reactive protein, hypoalbuminemia or hypertransaminemia as factors associated with hemorrhagic complications in dengue with warning signs is corroborated.

**Conclusion:** Elevated C-reactive protein, hypoalbuminemia, and hypertransaminasemia are factors associated with hemorrhagic complications in patients with dengue with warning signs treated at the Jose Cayetano Heredia Support Hospital Regional III in the period 2022 to 2023.

**Keywords:** associated factors, hemorrhagic complications, dengue with warning signs.

## I. INTRODUCCIÓN

El dengue, abarca un espectro de la enfermedad que varía desde un curso autolimitado hasta manifestaciones potencialmente mortales; en los seres humanos, causa dengue sin signos de alarma, dengue con signos de alarma y síndrome de shock por dengue<sup>1</sup>.

Las formas graves de dengue se caracterizan por fuga de plasma, trombocitopenia y hemorragia; en los últimos años, ha habido un resurgimiento mundial del dengue y la enfermedad se ha extendido a nuevas áreas geográficas; distribuida en 100 países endémicos, la población susceptible supera los 1.500 millones<sup>2</sup>. En Perú en estos últimos años se han registrado hasta la semana epidemiológica 23 del 2023, 98 760 casos con 121 muertes<sup>3</sup>.

El dengue es causado por cuatro serotipos del género Flavivirus (DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4) y se transmite por la picadura del mosquito *Aedes aegypti*, un vector urbano que se ha adaptado a las viviendas humanas; no existe vacuna ni tratamiento específico que evite la progresión natural de la enfermedad, y es importante que los médicos tengan las herramientas adecuadas para diagnosticar formas graves de dengue de forma rápida y precisa<sup>4</sup>.

El diagnóstico requiere un sistema de clasificación clínica que proporciona una detección sencilla y rápida de pacientes que pueden desarrollar una enfermedad más grave, es especialmente importante detectar fuga de plasma, que se trata con vía intravenosa y rehidratación, para reducir la mortalidad del dengue. Los criterios para clasificar a un paciente con dengue hemorrágico son muy rígidos; el paciente debe presentar cuatro criterios: fiebre, manifestaciones hemorrágicas, trombocitopenia y evidencia de pérdida de líquido en el tercer espacio (derrames serosos, hemoconcentración o hipoproteïnemia)<sup>5</sup>.

En 2008, la Organización Mundial de la Salud propuso una reciente forma de clasificación, basado en un estudio multicéntrico en países asiáticos y latinoamericanos, que proporcionó una lista de signos clínicos que sugieren una enfermedad grave; este sistema clasificó el dengue en dengue sin signos de alerta, dengue con señales de alerta y dengue grave<sup>6</sup>.

El síndrome de permeabilidad vascular es una condición compleja y multifactorial asociada con permeabilidad capilar y fuga de plasma, lo que podría provocar enfermedad grave<sup>7</sup>. Una hipótesis implica la infección directa de las células endoteliales, causando su apoptosis y tormenta de citocinas, activando finalmente varias vías que inducen fuga de plasma; otro mecanismo mediado por inmunidad implica la formación de complejos y anticuerpos<sup>8</sup>. La proteína NS1 también contribuye a la permeabilidad vascular pues interactúa con tejidos específicos, de acuerdo con el tropismo del virus respectivo, alterando las células endoteliales y destruyendo la barrera que regula la permeabilidad vascular y la adhesión celular<sup>9</sup>.

Otro mecanismo de permeabilidad vascular en el dengue implica la activación plaquetaria; las plaquetas participan en varios procesos inflamatorios e inmunológicos; el virus induce la producción y secreción de IL-1 $\beta$  por las plaquetas, lo que lleva a la liberación de óxido nítrico; un potente vasodilatador y que aumenta la actividad y permeabilidad endotelial<sup>10</sup>. La etiología multifactorial de la trombocitopenia en el dengue incluye supresión de megacariocitos en la médula ósea en etapa temprana, destrucción periférica de plaquetas debido a la lisis mediada por anticuerpos y aumento del consumo de plaquetas debido a la adherencia a las células endoteliales dañadas y la lisis posterior<sup>11</sup>.

Alteraciones en diversos elementos de la cascada de la coagulación y las vías de fibrinólisis también se han descrito en el dengue<sup>12</sup>. El tiempo de protrombina ligeramente prolongado, así como el tiempo parcial de tromboplastina, especialmente en el dengue grave, lo cual puede estar relacionado con la afección hepática y activación de la coagulación que conduce a consumo de factores de coagulación<sup>13</sup>. Acerca de cambios en el sistema fibrinolítico, niveles de activador tisular del plasminógeno e inhibidor del activador del plasminógeno; están ligeramente elevados en la fase crítica, mientras que los niveles del inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina se reducen<sup>14</sup>.

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína de fase aguda sintetizada en todas las condiciones inflamatorias o en lesiones tisulares, es producida por el hígado dentro de las seis horas posteriores al inicio de la inflamación, el nivel disminuye exponencialmente en 18 a 20 horas, el aumento en el nivel sérico de PCR llega a 1 000 veces después de infecciones de algunas bacterias específicas; la PCR es

una proteína homopentamérica, que se disocia irreversiblemente en cinco monómeros separados en los sitios de infección o inflamación, la PCR se utiliza clínicamente para diferenciar entre infección viral y bacteriana, se ha reportado que la medición de la PCR es potencialmente útil para identificar pacientes con riesgo de llegar a un dengue grave<sup>15</sup>.

En el dengue se observa con frecuencia insuficiencia hepática; los niveles sanguíneos de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) aumentan como resultado de la hepatitis reactiva o la lesión directa del hepatocito por el virus; la disfunción hepática que se muestra como un aumento de los niveles séricos de aminotransferasas se asocia con un aumento de los episodios hemorrágicos, un recuento más bajo de plaquetas, shock, dificultad respiratoria e insuficiencia renal<sup>16</sup>.

Por lo general, los valores elevados de albuminemia pueden reflejar la integridad del endotelio vascular, mientras que los niveles de albúmina inferiores a 3 g/dl pueden ser un indicador temprano de alteración de la permeabilidad vascular, la albumina sérica puede ser un indicador temprano de fuga de plasma y un marcador pronóstico útil; se sabe que muchas variables, como la inflamación, afectan los marcadores de proteínas séricas las cuales participan en la reparación y el mantenimiento del sistema inmunológico junto con otros tejidos del cuerpo; al respecto la albúmina es un indicador establecido de morbilidad y mortalidad<sup>17</sup>.

La anorexia, el dolor abdominal y los vómitos son síntomas gastrointestinales más habituales en pacientes con infección por dengue, seguidos de sangrado gastrointestinal y diarrea; el dolor abdominal es leve en la mayoría de los pacientes, sin embargo su presencia es criterio de severidad; los mecanismos de la diarrea incluyen daño directo o indirecto al epitelio intestinal por una respuesta inflamatoria, intestinal inducida por antibióticos, disbiosis intestinal y trastornos de la flora intestinal inducidos por virus<sup>18</sup>.

Moallemi S, et al; realizaron una revisión sistemática con el objetivo de identificar qué biomarcadores medidos en las primeras 96 h de fiebre podrían predecir el dengue con complicación hemorrágica o el dengue grave; a través de un metanálisis en búsquedas en las bases de datos PubMed, Scopus, CINAHL, Web of Science y EMBASE en busca de estudios prospectivos de cohortes y de casos y

controles anidados; después de examinar 6747 publicaciones y analizar 37 estudios elegibles que informaron sobre una población de 5925 pacientes; en los resultados se encontró que la proteína C reactiva elevada, la aspartato aminotransferasa, y los niveles reducidos de albúmina se asociaron fuertemente con la fiebre hemorrágica del dengue (según metanálisis de múltiples estudios,  $p < 0,05$ ); concluyendo que existen factores riesgo asociados a fiebre hemorrágica<sup>19</sup>.

Waheed I, et ; realizaron un estudio con el objetivo de precisar los factores asociados con la progresión a una infección grave por dengue; se incluyeron a pacientes infectados con dengue confirmado por medio de un estudio transversal, de 129 pacientes, en los resultados se encontró que el 62,8% tenía dengue con signos de alarma, el 31,0% tenía dengue hemorrágico y sólo el 6,2% desarrolló shock por dengue; el antecedente de dengue sintomático previo y anticuerpos IgG anti-dengue positivos estuvieron presentes en el 75,0% de los pacientes con dengue hemorrágico ( $p < 0,05$ ), la tasa de mortalidad en pacientes con shock por dengue y dengue hemorrágico fue del 50,0%, 2,5% respectivamente. La frecuencia de diarrea en el grupo con dengue hemorrágico fue de 60% y en el grupo de dengue no hemorrágico fue de 38% ( $p < 0,05$ ); concluyendo que la diarrea y el derrame pleural fueron factores de riesgo para complicaciones hemorrágicas en dengue<sup>20</sup>.

Huang W, et ; realizaron un estudio con el objetivo de identificaron predictores de hemorragia en pacientes adultos con dengue, enfatizando el impacto de las enfermedades comórbidas existentes; en un diseño transversal, se incluyó una población de 1.300 adultos con infección por el virus del dengue, en general, nueve de los 175 pacientes con hemorragia gastrointestinal murieron, el análisis multivariado mostró significancia para edad  $\geq 60$  años (casos versus controles: 48% versus 28,3%) ( [OR]: 1,663, [C 95%: 1,128–2,453), enfermedad renal ( casos versus controles: 1,7% versus 0,2%) (OR: 9,405, IC 95%: 1,4–63,198), y recuento de plaquetas  $< 50 \times 10^9$  células/L (casos vs. controles: 53,1% vs. 25,8%) (OR: 3,419, IC 95%: 2,103–5,558 ); concluyendo que la edad, la enfermedad renal y la plaquetopenia fueron predictores independientes de hemorragia en pacientes con infección por el virus del dengue<sup>21</sup>.

Nernsai P, et ; realizaron el estudio con un objetivo de determinar los factores predictivos de la fiebre hemorrágica del dengue en pacientes adultos con infección

por el virus del dengue, en un diseño de casos y controles en una población de pacientes adultos con dengue y dengue hemorrágico, en los resultados se analizaron 197 pacientes del estudio; 111 pacientes en el grupo de dengue y 86 pacientes en el grupo de dengue hemorrágico, cuatro parámetros fueron predictores de dengue hemorrágico: edad > 25 años [ (OR) = 6,513], sexo femenino [OR = 7,669], plaquetas < 100.000/mm<sup>3</sup> en el día 3 de fiebre [OR = 3,807], y alanina transaminasa > 120 UI/L el día 4 de fiebre [OR=13,557]; concluyendo que la edad, el sexo, la plaquetopenia y la alteración del perfil hepático fueron factores asociados a complicaciones hemorrágicas en dengue<sup>22</sup>

Tomando en cuenta que la infección por dengue representa en la actualidad un importante problema de salud pública en nuestro entorno sanitario, y siendo la hemorragia una de las principales manifestaciones de severidad en el curso natural de la enfermedad, resulta imprescindible identificar aquellas variables que permitan predecir la evolución adversa en aquellos pacientes con infección por dengue con signos de alarma; lo que nos permitirá identificar al grupo de pacientes en quienes resulta más pertinente y rentable aplicar la estrategia de fluidoterapia más agresiva con el propósito de mejorar el pronóstico de los pacientes y disminuir la morbimortalidad asociada a esta infección; considerando que estos factores forman parte de la valoración rutinaria realizada a estos pacientes es que nos proponemos desarrollar el presente estudio.

### **1.1. Enunciado del problema:**

¿Son la proteína C reactiva elevada, la hipoalbuminemia, la hipertransaminasemia factores asociados a complicaciones hemorrágicas en pacientes con dengue con signos de alarma atendidos en el Hospital Regional José Cayetano Heredia en el periodo 2022 a 2023?

### **1.2. Objetivos**

#### **Objetivo general:**

Determinar si la proteína C reactiva elevada, la hipoalbuminemia, y la hipertransaminasemia son factores asociados a complicaciones hemorrágicas en pacientes con dengue con signos de alarma atendidos en el Hospital Regional José Cayetano Heredia en el periodo 2022 a 2023.

#### **Objetivos específicos:**

Determinar si la proteína C reactiva elevada es factor asociado a complicaciones hemorrágicas en pacientes con dengue con signos de alarma.

Determinar si la hipoalbuminemia es factor asociado a complicaciones hemorrágicas en pacientes con dengue con signos de alarma.

Determinar si la hipertransaminasemia es factor asociado a complicaciones hemorrágicas en pacientes con dengue con signos de alarma.

### **1.3. Hipótesis**

#### **Hipótesis alterna (Ha):**

La proteína C reactiva elevada, la hipoalbuminemia y la hipertransaminasemia son factores asociados a complicaciones hemorrágicas en pacientes con dengue con signos de alarma.

#### **Hipótesis nula (Ho):**

La proteína C reactiva elevada, la hipoalbuminemia y la hipertransaminasemia no son factores asociados a complicaciones hemorrágicas en pacientes con dengue con signos de alarma.

## II. MATERIAL Y MÉTODO:

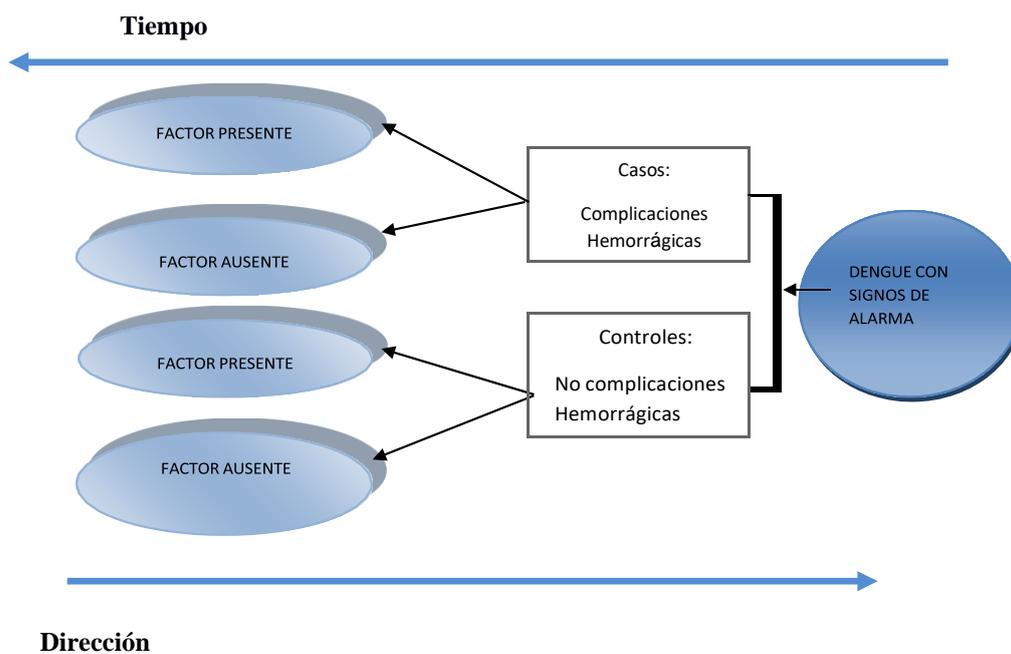
### 2.1. Diseño de estudio:

**Tipo de estudio:** casos y controles

**Diseño Específico:**

	G1	O1
P		
	G2	O1
P:	Pacientes con dengue con signos de alarma	
G1:	complicaciones hemorrágicas	
G2:	No complicaciones hemorrágicas	
O1:	Proteína C reactiva elevada	
O2:	Hipoalbuminemia	
O3:	Hipertransaminasemia	

#### ESQUEMA DEL DISEÑO



## **2.2. Población:**

Pacientes con dengue atendidos en el Hospital Regional Jose Cayetano Heredia en el periodo 2022 a 2023, que cumplieron los criterios de selección.

### **Criterios de selección:**

- **Criterios de Inclusión (casos):**
  - Pacientes con complicaciones hemorrágicas
  - Pacientes de ambos sexos
  
- **Criterios de inclusión (controles):**
  - Pacientes sin complicaciones hemorrágicas
  - Pacientes de ambos sexos
  
- **Criterios de exclusión:**
  - Pacientes con cirrosis hepática
  - Pacientes con insuficiencia cardiaca
  - Pacientes con trombocitopenia
  - Pacientes con síndrome nefrótico
  - Pacientes con enfermedades autoinmunes
  - Pacientes con enfermedad neoplásica
  - Pacientes con infección por VIH

### **Muestra y Muestreo:**

#### **Unidad de análisis:**

Cada paciente con dengue con signos de alarma atendido en el Hospital Regional Jose Cayetano Heredia en el periodo 2022 a 2023 que cumplió con los criterios de inclusión

#### **Unidad de muestreo:**

Las historias clínicas de cada paciente con dengue con signos de alarma atendido en el Hospital Regional Jose Cayetano Heredia en el periodo 2022 a 2023 que cumplieron con los criterios de inclusión

#### **Tamaño muestral:**

El tamaño de la muestra se realizó en base al estudio de Waheed I.

Para el cálculo se consideró la siguiente Formula<sup>23</sup>:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 P (1 - P) (r + 1)}{d^2 r}$$

Donde:

$$P = \frac{p_2 + r p_1}{1 + r}$$

$$d = p_1 - p_2$$

$$Z_{\alpha/2} = 1.96 \text{ para } \alpha = 0.05$$

$$Z_{\beta} = 0.84 \text{ para } \beta = 0.20$$

$$P_1 = 0.60 \text{ (Ref. 20)}$$

$$P_2 = 0.38 \text{ (Ref. 20)}$$

$$R: 1$$

$$n = 80$$

CASOS (con complicaciones hemorrágicas): 80 pacientes.

CONTROLES (sin complicaciones hemorrágicas): 80 pacientes.

### 2.3. Definición operacional:

VARIABLES	TIPO	ESCALA MEDIDA	FORMA DE REGISTRO
<b>DEPENDIENTE</b>			
<b>Complicación hemorrágica</b>	Cualitativa	Nominal	Si – No
<b>INDEPENDIENTE</b>			
<b>Proteína C reactiva elevada</b>	Cualitativa	Nominal	Si – No
<b>Hipoalbuminemia</b>	Cualitativa	Nominal	Si – No
<b>Hipertransaminasemia</b>	Cualitativa	Nomina	Si – No
<b>INTERVINIENTES</b>			
<b>Edad</b>	Cuantitativa	Discreta	Años
<b>Sexo</b>	Cualitativa	Nominal	Masculino – femenino
<b>DM2</b>	Cualitativa	Nominal	Si – No
<b>Obesidad</b>	Cualitativa	Nominal	Si - No
<b>Hipertensión arterial</b>	Cualitativa	Nominal	Si – No

## 2.4. Definiciones operacionales:

**Complicaciones Hemorrágicas:** corresponde a eventos con sangrado activo sea de mucosas y/o piel de cualquier tipo: Gingivorragia, epistaxis, metrorragia, hipermenorrea y hematomas sin tener en cuenta la cantidad y frecuencia <sup>19</sup>.

**Proteína C reactiva elevada:** corresponde a valores de proteína C reactiva mayores a 10 mmol/dl<sup>19</sup>.

**Hipoalbuminemia:** corresponde a valores de albumina sérica menores a 3.5 g/dl<sup>20</sup>.

**Hipertransaminemia:** corresponde a la evidencia de incremento en los niveles de aspartato aminotransferasa y alanina transaminasa, TGO > 40 u/ml, TGP > 35 u/ml <sup>22</sup>.

**Diabetes:** paciente que previo a la consulta trae consigo el diagnóstico o que este haciendo un debut siendo diagnosticado según criterios de ADA 2024.

**Obesidad:** Paciente con IMC  $\geq 30$

**Hipertensión Arterial:** Paciente que previo a la consulta trae consigo el diagnóstico o paciente con presión arterial  $\geq 130/80$ .

## 2.5. Procedimientos y técnicas:

- 1) Se solicitó el permiso respectivo al hospital regional III José Cayetano Heredia.
- 2) Se revisó según las historias y seleccionarlas en el grupo de casos o controles de acuerdo a los criterios para dengue con signos de alarma.
- 3) Se verificó los factores de riesgo propuestos por medio de la revisión de los expedientes clínicos.
- 4) Se recogió información sobre las variables intervinientes sustraídas (Anexo 1).

## 2.6. Plan de análisis:

Se utilizó el programa estadístico SPSS V 26.0.

**Estadística Descriptiva:**

Se realizó el cálculo de la distribución de frecuencias para variables cualitativas.

**Estadística Analítica:**

prueba estadística Chi Cuadrado, verificando significancia si el azar es menor a 5% ( $p < 0.05$ ).

**Estadígrafo:**

odds ratio con su intervalo de confianza al 95% y la regresión logística.

**2.7. Aspectos éticos:**

El proyecto se ajustó al reglamento de grados y títulos de la universidad privada Antenor Orrego, los resultados obtenidos y la publicación fueron reportados a Es Salud y a la Escuela de Medicina Humana de la UPAO, por ser una investigación basada en datos de Historias Clínicas no se obtuvo el consentimiento informado, pero debe salvaguardar el derecho a la intimidad, para lo cual respetaremos el principio de confidencialidad, al momento de la revisión de las historias clínicas, tomándose en cuenta las normas éticas según la declaración de Helsinki de 1975 24 y la ley general de salud 25. Asimismo, de acuerdo al Código de ética y Deontología del colegio Médico del Perú el estudio debe regirse además a los principios que norman los grandes principios bioéticos, de No mal eficiencia, Beneficencia, Justicia, Autonomía.

### III. RESULTADOS

**Tabla N° 1: Características de pacientes con dengue con signos de alarma atendidos en el Hospital Regional Jose Cayetano Heredia periodo 2022 – 2023:**

<b>Variables intervinientes</b>	<b>Complicaciones hemorrágicas (n=80)</b>	<b>No complicaciones hemorrágicas (n=80)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Edad:</b>	38.3 +/- 13.5	39.9 +/- 12.8	NA	0.34
<b>Sexo:</b>				
<b>Masculino</b>	34 (43%)	31 (39%)	OR : 1.16	0.78
<b>Femenino</b>	46 (57%)	49 (61%)	(IC 95% 0.7 – 1.6)	
<b>Diabetes mellitus:</b>				0.67
<b>Si</b>	7 (9%)	5 (6%)	OR 1.45	
<b>No</b>	71 (91%)	74 (94%)	(IC 95% 0.7 – 2.3)	
<b>Obesidad:</b>				0.74
<b>Si</b>	13 (16%)	8 (10%)	OR 1.72	
<b>No</b>	67 (84%)	71 (90%)	(IC 95% 0.8 – 2.5)	
<b>Hipertensión arterial:</b>				0.88
<b>Si</b>	10 (13%)	6 (8%)	OR : 1.76	
<b>No</b>	70 (87%)	74 (92%)	(IC 95% 0.8 – 3.1)	

**FUENTE: Hospital Regional José Cayetano Heredia - Fichas de recolección: 2022- 2023.**

Respecto al resultado en cuanto a las diferencias entre las variables edad, genero, diabetes mellitus, obesidad, hipertensión arterial, entre los pacientes con o sin complicaciones hemorrágicas ( $p > 0.05$ )

**Tabla N° 2: Factores asociados a complicaciones hemorrágicas en pacientes con dengue con signos de alarma atendidos en el Hospital Regional José Cayetano Heredia periodo 2022 – 2023**

<b>Variables</b>	<b>Complicaciones hemorrágicas (n=80)</b>	<b>No complicaciones hemorrágicas (n=80)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Proteína c reactiva:</b>				
<b>Si</b>	28(35%)	12 (15%)	OR: 3.1	8.53
<b>No</b>	52 (65%)	68 (85%)	(IC 95% 1.4 –5.7)	< 0.05
<b>Hipo Albuminemia</b>				
<b>Si</b>	33 (41%)	18 (23%)	OR 2.4	6.47
<b>No</b>	47 (59%)	62 (77%)	(IC 95% 1.2 –3.7)	< 0.05
<b>Hiper transaminemia</b>				
<b>Si</b>	64(80%)	30 (38%)	OR 6.6	29.8
<b>No</b>	16(20%)	50 (62%)	(IC 95% 1.9 - 11.7)	< 0.05

**FUENTE: Hospital Regional José Cayetano Heredia - Fichas de recolección: 2022- 2023.**

En la presente investigación se encontró que respecto a la influencia de la proteína C reactiva elevada, hipoalbuminemia, hipertransaminemia y el riesgo de complicaciones hemorrágica en infección por dengue se documenta asociación a nivel muestral con un odds ratio >1; expresa esta misma asociación a nivel poblacional con un intervalo de confianza al 95% > 1 y finalmente expresa significancia de esta tendencia al verificar que la influencia del azar es decir el valor de p es inferior al 5%.

**Tabla N° 3: Análisis multivariado de los factores asociados a complicaciones hemorrágicas en pacientes con dengue con signos de alarma atendidos en el Hospital Regional José Cayetano Heredia periodo 2022 – 2023:**

Variable	Estadísticos				Valor de p
	OR	IC 95%	Wald	Coefficiente B	
PCR elevada	2.9	(1.5 – 4.5)	7.7	<b>0.85</b>	<b>p= 0.023</b>
Hipoalbuminemia	2.5	(1.3 – 4.7)	7.5	<b>0.83</b>	<b>p= 0.031</b>
Hipertransaminemia	4.1	(1.8 – 7.2)	7.9	<b>0.89</b>	<b>p= 0.021</b>

**FUENTE: Hospital Regional José Cayetano Heredia - Fichas de recolección: 2022-2023.**

En el análisis multivariado a través de regresión logística se corrobora la significancia del riesgo para las variables: proteína C reactiva, hipoalbuminemia o hipertransaminemia como factores asociados a complicaciones hemorrágicas en pacientes con dengue con signos de alarma.

#### **IV. DISCUSIÓN:**

Las formas graves de dengue se caracterizan por fuga de plasma, trombocitopenia y hemorragia; en los últimos años, ha habido un resurgimiento mundial del dengue y la enfermedad se ha extendido a nuevas áreas geográficas<sup>2</sup>. El diagnóstico requiere un sistema de clasificación clínica que proporciona una detección sencilla y rápida de pacientes que pueden desarrollar una enfermedad más grave, es especialmente importante detectar fuga de plasma, que se trata con vía intravenosa y rehidratación, para reducir la mortalidad del dengue<sup>7</sup>. La proteína C reactiva (PCR) es una proteína de fase aguda sintetizada en todas las condiciones inflamatorias o en lesiones tisulares, es producida por el hígado dentro de las seis horas posteriores al inicio de la inflamación, el nivel disminuye exponencialmente en 18 a 20 horas, el aumento en el nivel sérico de PCR llega a 1 000 veces después de infecciones de algunas bacterias específicas<sup>15</sup>. En el dengue se observa con frecuencia insuficiencia hepática; los niveles sanguíneos de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) aumentan como resultado de la hepatitis reactiva o la lesión directa del hepatocito por el virus<sup>16</sup>. Por lo general, los valores elevados de albumina sérica pueden reflejar la integridad del endotelio vascular, mientras que los niveles de albúmina inferiores pueden ser un indicador temprano de alteración de la permeabilidad vascular, la albumina sérica puede ser un indicador temprano de fuga de plasma y un marcador pronóstico útil<sup>17</sup>.

En la Tabla N° 1 se comparan a las variables intervinientes como edad, género, diabetes mellitus, obesidad e hipertensión arterial sin verificar diferencias significativas respecto a estas características; estos hallazgos son coincidentes con lo descrito por; Huang W<sup>21</sup>, et al en China en el 2020 y Nernsai P<sup>22</sup>, et al en Tailandia en el 2024 quienes tampoco registran diferencia respecto a la variable diabetes mellitus e hipertensión arterial entre los pacientes con o sin complicaciones hemorrágicas.

En la Tabla 2 se realiza el análisis bivariado entre proteína C reactiva elevada y complicaciones hemorrágicas en pacientes con infección por dengue; verificando a través de la prueba chi cuadrado un efecto de riesgo significativo con un odds ratio de 2.4, con un intervalo de confianza significativo, lo que permite afirmar que la proteína C reactiva se asocia a complicaciones hemorrágicas en este contexto.

Estos hallazgos son concordantes con lo expuesto por Waheed I, et al en la India en el 2022 quienes precisaron los factores asociados con la progresión a una infección grave por dengue en 129 pacientes, en los resultados se encontró que el 62,8% tenía dengue con signos de alarma, el 31,0% tenía dengue hemorrágico y sólo el 6,2% desarrolló shock por dengue; con una tasa de mortalidad de 2,5%<sup>20</sup>.

Asimismo, en la tabla se ve el análisis bivariado entre hipoalbuminemia y complicaciones hemorrágicas en pacientes con infección por dengue; verificando a través de la prueba chi cuadrado un efecto de riesgo significativo con un odds ratio de 3.1, con un intervalo de confianza significativo, lo que permite afirmar que la hipoalbuminemia se asocia a complicaciones hemorrágicas en este contexto.

También podemos verificar hallazgos similares a lo reportado por Huang W, et al en China en el 2020 quienes identificaron predictores de hemorragia en pacientes adultos con dengue, en un diseño transversal, en 1.300 adultos con infección por el virus del dengue, nueve de los 175 pacientes murieron y el análisis multivariado mostró que el recuento de plaquetas  $<50 \times 10^9$  células/L (casos vs. controles: 53,1% vs. 25,8%) (OR: 3,419, IC 95%: 2,103–5,558); fue predictor de hemorragia<sup>21</sup>.

En cuanto al análisis bivariado entre hipertransaminasemia y complicaciones hemorrágicas en pacientes con infección por dengue; verificando a través de la prueba chi cuadrado un efecto de riesgo significativo con un odds ratio de 6.6, con un intervalo de confianza significativo, lo que permite afirmar que la hipertransaminasemia se asocia a complicaciones hemorrágicas en este contexto.

Observamos hallazgos similares a los descritos en el estudio de Nernsai P, et al en Tailandia en el 2024 quienes determinaron los factores predictivos de la fiebre hemorrágica del dengue en pacientes adultos en un diseño de casos y controles; se analizaron 197 pacientes del estudio; de los cuales 86 pacientes se encontraron en el grupo de dengue hemorrágico, observando que valores elevados de alanina transaminasa  $> 120$  UI/L [OR=13,557] fue factor asociado a complicaciones hemorrágicas en dengue<sup>22</sup>.

En la Tabla 3 se realizó el análisis multivariado a través de regresión logística se corrobora la significancia del riesgo para las variables tales como proteína C reactiva, hipoalbuminemia o hipertransaminemia como factores asociados a

complicaciones hemorrágicas en pacientes con infección por dengue con signos de alarma.

En este caso podemos registrar coincidencia con lo reportado por Moallemi S, et al en Arabia en el 2023 quienes en una revisión sistemática con identificaron qué biomarcadores al ingreso podrían predecir el dengue con complicación hemorrágica en busca de estudios prospectivos de cohortes y de casos y controles anidados; después de examinar 6747 publicaciones observaron que la proteína C reactiva elevada, la aspartato aminotransferasa, y los niveles reducidos de albúmina se asociaron fuertemente con complicaciones hemorrágicas ( $p < 0,05$ )<sup>19</sup>.

## **V. CONCLUSIONES**

- 1.-No se aprecian diferencias significativas entre las variables edad, genero, diabetes mellitus, obesidad ni hipertensión arterial entre los pacientes con o sin complicaciones hemorrágicas ( $p>0.05$ ).
- 2.-La proteína C reactiva elevada, la hipoalbuminemia, la hipertransaminemia son factores asociados a complicaciones hemorrágicas en pacientes con dengue con signos de alarma, los mismos que responden a un oddsratio de 2.4; 3.1; 6.6, los cuales fueron significativo.
- 3.-En el análisis multivariado a través de regresión logística se corrobora la significancia del riesgo para las variables: proteína C reactiva, hipoalbuminemia o hipertransaminemia como factores asociados a complicaciones hemorrágicas en dengue con signos de alarma.

## **VI. SUGERENCIAS**

- 1.-Es pertinente tomar en cuenta las tendencias registradas en nuestro análisis con el propósito de mejorar las estrategias de vigilancia para la identificación oportuna de complicaciones hemorrágicas en la población de pacientes con dengue de nuestro medio.
- 2.-Es necesario emprender nueva investigaciones prospectivas con la finalidad de verificar si las tendencias observadas en nuestra muestra pueden extrapolarse a toda la población de pacientes con dengue de nuestra jurisdicción.
- 3.-Es conveniente evaluar la influencia de otras variables tales como factores clínicos, analíticos e imagenológicos para integrar esta información con la finalidad de anticipar el reconocimiento de complicaciones hemorrágicas en pacientes con infección por dengue.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.-Singh V, Mishra SC, Agarwal NA, Mallikarjuna PA, Raut BB. Dengue infection with warning signs: The 2019 epidemic. *Med J Armed Forces India*. 2022;78(2):140-146.
- 2.-Syed A. Correlation of Dengue Warning Signs during Febrile Phase with Rotational Thromboelastometry, Cortisol and Ferritin. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(2):807.
- 3.-Maguiña C. El brote de dengue en Perú: Análisis y perspectivas. *Acta Med Peru*. 2023; 40(2): 087-90.
- 4.-Htun TP, Xiong Z, Pang J. Clinical signs and symptoms associated with WHO severe dengue classification: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Microbes Infect*. 2021 Dec;10(1):1116-1128.
- 5.-Tran L, Radwan I, Low SK, et al. Role of cytokines produced by T helper immune-modulators in dengue pathogenesis: a systematic review and meta-analysis. *Acta Trop*. 2021;105823
- 6.-Meuren L. Infection of endothelial cells by dengue virus induces ROS production by different sources affecting virus replication, cellular activation, death and vascular permeability. *Front Immunol* 2022;13:810376.
- 7.-Puerta H. Flavivirus NS1 triggers tissue-specific vascular endothelial dysfunction reflecting disease tropism. *Cell Rep* 2019;26(6) 1598-613.e8.
- 8.-Lo N, Roodsari SZ, Tin NL, Wong MP, Biering SB, Harris E. Molecular determinants of tissue specificity of flavivirus nonstructural protein 1 interaction with endothelial cells. *J Virol* 2022;96(19):e0066122.
- 9.-Bhatt P, Sabeena SP, Varma M, Arunkumar G. Current understanding of the pathogenesis of dengue virus infection. *Curr Microbiol* 2021;78(1):17–32.
- 10.-Dib P. Innate immune receptors in platelets and platelet-leukocyte interactions. *J Leukoc Biol* 2020;108(4):1157–82.
- 11.-Quirino A. Platelets in dengue infection: more than a numbers game. *Platelets* 2022;33(2):176–83.

- 12.-Pinheiro M. Dengue induces iNOS expression and nitric oxide synthesis in platelets through IL-1R. *Front Immunol* 2022;13:1029213.
- 13.-Aguilar J. Understanding immunopathology of severe dengue: lessons learnt from sepsis. *Curr Opin Virol* 2020;43:41–9.
- 14.-Vogt M. Dengue viruses infect human megakaryocytes, with probable clinical consequences. *PLoS Negl Trop Dis* 2019;13(11):e0007837.
- 15.-Rao R. Diagnostic performance of C-reactive protein level and its role as a potential biomarker of severe dengue in adults. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 2020; 13(8):358-365.
- 16.-Kalluru P. Aminotransferases in Relation to the Severity of Dengue: A Systematic Review. *Cureus*. 2023;15(5):e39436.
- 17.-Srredevi T. A study of correlation of serum albumin with dengue severity. *nt JAdv Med*. 2020;7(5):814-816.
- 18.-Iqbal S, Rahman MU, Khan S, Ali MA, Iqbal DM, Iman NU. Frequency & characteristics of diarrhea in patients with acute dengue fever. *J Med Sci* 2019 ;27(4):277-80.
- 19.-Moallemi S. Early biomarkers for prediction of severe manifestations of dengue fever: a systematic review and a meta-analysis. *Sci Rep* 2023; 13. 17485.
- 20.-Waheed I. Predictors of complicated dengue infections in endemic region of Pakistan. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 2022; 15(11):496-502.
- 21.-Huang W. Characteristics and predictors for gastrointestinal hemorrhage among adult patients with dengue virus infection: Emphasizing the impact of existing comorbid disease(s). *PLoS ONE* 2020; 13(2): e0192919.
- 22.-Nernsai P. Predictors of Dengue Hemorrhagic Fever in Hospitalized Adult Patients with Dengue Virus Infection in Ramathibodi Hospital. *Infectious Disease Association of Thailand*. 2014; 5(2):1-5.

23.-García J, Reding A, López J. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. Investigación en educación médica 2013; 2(8): 217-224.

24.- Man B. The Declaration of Helsinki on medical research involving human subjects: a review of seventh revision (Medical Education) Nepal Health Research Council 2020; 17(4):548-55.

25.-Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S. N° 007-98-SA. Perú: 20 de julio de 2013.

## ANEXOS

### ANEXO N° 01: PROTOCOLO DE RECOLECCION DE DATOS

Factores asociados a dengue hemorrágico en pacientes con signos de alarma atendidos en el Hospital Regional José Cayetano Heredia en el periodo 2022 a 2023

Fecha..... N.º.....

#### I. DATOS GENERALES:

Edad: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_

Diabetes mellitus: Si ( ) No ( )

Hipertensión arterial: Si ( ) No ( )

Obesidad: Si ( ) No ( )

Anemia: Si ( ) No ( )

#### II. VARIABLE INDEPENDIENTE:

Proteína C reactiva elevada: Si ( ) No ( )

Hipoalbuminemia: Si ( ) No ( )

Hipertransaminasemia: Si ( ) No ( )

#### III. VARIABLE DEPENDIENTE:

Complicaciones hemorrágicas: Si ( ) No ( )

Marque con una (x) cuál de ellas presento:

Hemorragia conjuntival ( )

Epistaxis ( )

Gingivorragia ( )

Ginecorragia ( )

Hematuria ( )