



Universidad  
Norbert Wiener

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**PROGRAMA ACADÉMICO DE TECNOLOGÍA MÉDICA EN**  
**LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA**  
**SEGUNDA ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGÍA**

**Trabajo Académico**

Índices plaquetarios y ancho de distribución de monocitos como marcadores  
precozes para diagnóstico y evolución del dengue Hospital Pucallpa, 2025

**Para optar el Título de**  
Especialista en Hematología

**Presentado por:**

**Autor:** Gómez Echevarría, Paul Esteban


**Código ORCID:** <https://orcid.org/0009-0003-9037-2958>

**Asesor:** Mg. Huamán Cardenas, Víctor Raúl

**Código ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6371-4559>

**Lima – Perú**


**2026**

 Universidad Norbert Wiener	<b>DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA Y DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN</b>		
	<b>CÓDIGO: UPNW-GRA-FOR-033</b>	<b>VERSIÓN: 01</b> REVISIÓN: 01	<b>FECHA: 27/04/2026</b>


Yo, Paul Esteban Gómez Echevarría egresado de la Facultad de Ciencias de la Salud y Escuela Académica Profesional de Tecnología Médica / Escuela de Posgrado de la Universidad privada Norbert Wiener declaro que el trabajo académico en el formato de proyecto de investigación : “ÍNDICES PLAQUETARIOS Y ANCHO DE DISTRIBUCIÓN DE MONOCITOS COMO MARCADORES PRECOCES PARA DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN DEL DENGUE HOSPITAL PUCALLPA, 2025” Asesorado por el docente: Mg Víctor Raúl Huamán Cárdenas con DNI 70092305 ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6371-4559> tiene un índice de similitud de 8 (OCHO)% con código 14912:556926762 verificable en el reporte de originalidad del software Turnitin.

Así mismo:

1. Se ha mencionado todas las fuentes utilizadas, identificando correctamente las citas textuales o paráfrasis provenientes de otras fuentes.
2. No he utilizado ninguna otra fuente distinta de aquella señalada en el trabajo.
3. Se autoriza que el trabajo puede ser revisado en búsqueda de plagios.
4. El porcentaje señalado es el mismo que arrojó al momento de indexar, grabar o hacer el depósito en el turnitin de la universidad y,
5. Asumimos la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión en la información aportada, por lo cual nos sometemos a lo dispuesto en las normas del reglamento vigente de la universidad.

  
 .....  
 Firma de autor  
 Paul Esteban Gómez Echevarría  
 DNI: 15357249



  
 .....  
 Víctor Raúl Huamán Cárdenas  
 DNI: 70092305



Lima, 27 de Abril del 2026

## INDICE

<b><i>CAPÍTULO I: EL PROBLEMA</i></b> .....	<b>1</b>
1.1 Planteamiento del Problema.....	1
1.2 Formulación del Problema .....	3
1.2.1 Problema General .....	3
1.2.2 Problemas específicos.....	3
1.3 Objetivos de la investigación .....	3
1.3.1 Objetivo general .....	3
1.3.2 Objetivos específicos .....	4
1.4 Justificación de la investigación.....	4
1.4.1 Justificación teórica .....	5
1.4.2 Justificación metodológica .....	5
1.4.3 Justificación Práctica .....	5
1.4.4 Importancia de la investigación.....	6
1.4.5 Viabilidad de la investigación .....	6
1.5 Delimitaciones de la investigación.....	7
1.5.1 Temporal.....	7
1.5.2 Espacial.....	7
1.5.3 Población o unidad de análisis.....	7
1.6 Limitaciones del estudio.....	7
<b><i>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</i></b> .....	<b>9</b>
2.1 Antecedentes .....	9
2.1.1 Internacionales.....	9
2.1.2 Nacionales .....	14
2.2 BASES TEÓRICAS.....	16

2.2.1 Dengue.....	16
2.2.2 Indicadores Hematológicos en Dengue .....	35
2.2.3. Marcadores Precoces y de Evolución en Dengue.....	45
2.2.4. Contexto del Hospital Pucallpa y la Región Amazónica.....	47
2.3 Formulación de la Hipótesis.....	48
2.3.1. Hipótesis General .....	48
2.3.2. Hipótesis Específicas .....	48
<b><i>CAPÍTULO III: METODOLOGÍA.....</i></b>	<b>50</b>
3.1 Método de la investigación .....	50
3.2 Enfoque de la investigación .....	50
3.3 Tipo de investigación .....	50
3.4 Diseño de la investigación .....	51
3.5. Población, Muestra y muestreo .....	52
3.5.1. Población de Estudio .....	52
3.5.2. Muestra .....	53
3.5.3 El proceso de muestreo.....	54
3.6. Variables de Estudio.....	56
3.6.1. Variable Independiente: Marcadores Hematológicos Automatizados .....	56
3.6.2. Variable Dependiente: Estado Clínico del Dengue .....	56
3.7. Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos .....	56
3.7.1. Técnicas de Recolección de Datos .....	56
3.7.2. Instrumentos de Recolección de Datos.....	57
3.8. Plan de Análisis de Datos.....	59
3.9. Consideraciones Éticas.....	60
<b><i>CAPÍTULO IV: ASPECTOS ADMINISTRATIVOS.....</i></b>	<b>62</b>

4.1. Cronograma de actividades .....	62
4.2. Presupuesto.....	63
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>65</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>72</b>

## CAPÍTULO I: EL PROBLEMA

### 1.1 Planteamiento del Problema

El dengue ya no es solo un problema de países cálidos: se ha convertido en una amenaza global que crece rápidamente. Cada año, según la OMS, se estiman unos 390 millones de contagios, una cifra que da una idea de lo grande que es el reto. La mayoría de estos casos ocurren en regiones tropicales y subtropicales, donde el clima favorece la vida del mosquito que transmite el virus, con aproximadamente 96 millones mostrando síntomas clínicos, afectando principalmente a áreas tropicales y subtropicales. La alta incidencia global de esta enfermedad subraya la magnitud del problema. En las Américas, la situación epidemiológica ha sido y sigue siendo alarmante en los últimos años, con millones de casos reportados en 2024 y casos igualmente alarmantes comenzando en 2025, representando un reto constante para la infraestructura sanitaria regional. En Perú, el dengue sigue siendo una preocupación constante. El MINSA, a través de la Dirección de Epidemiología, ha confirmado recientemente la presencia activa del virus en varias zonas, especialmente en la Amazonía, donde los brotes se repiten con frecuencia. A inicios de 2025, la situación ha empeorado drásticamente, con 9,891 casos reportados en enero a nivel nacional, indicando un resurgimiento significativo de casos en un corto período de tiempo. La posible progresión rápida del dengue a enfermedad severa subraya la necesidad de facilitar la identificación temprana de casos, y la vigilancia continua para la progresión es crítica. Los laboratorios clínicos son fundamentales para el diagnóstico y la determinación del pronóstico de las infecciones por dengue.

Aunque la trombocitopenia es un fenómeno clásico en esta fase aguda, hay otras variables consideradas dentro de la plaquetometría, la cual también es un parámetro adicional que permite ilustrar la dinámica de las plaquetas [5, 6]. El volumen plaquetario medio (VPM), el plaquetocrito (PCT), la amplitud de la distribución de las plaquetas (PDW) y otros, han

motivado el estudio de la posible utilidad como reflejo de más de un determinante en el total de la masa plaquetaria, el tamaño de la misma, y la variedad de tamaños en que se puede clasificar [6-8]. De la respuesta de la médula ósea, o la acción de un agente infeccioso, también surgen predicciones sobre la interexistencia de estos índices, de la que varios autores se han ocupado [5, 7, 8]. También el MDW se ha convertido en un posible biomarcador de la activación inmune y de la inflamación, en infecciones virales como el dengue [9, 10]. De acuerdo a estas, se ha sugerido la cálida interdependencia que el MDW establece con otros factores de un hemograma, para facilitar la predicción, o el reconocimiento oportuno, en el caso de una severidad en la patología del dengue [9, 10]. El verdadero significado de estas averiguaciones consiste en que se suman a los índices plaquetarios (VPM, PCT, PDW), ya la MDW, parámetros que en conjunto en el hemograma, en el Hospital Pucallpa se transforman en variables que enriquecen los modelos de predicción que se manejan.

Diagnóstico en el campo de la medicina con síntomas clínicos de fiebre dengue: [5,8-10].

Aunque se sabe que algunos valores del hemograma, como el MDW o los índices plaquetarios, pueden ayudar a detectar infecciones [5-10], aún falta entender mejor cómo funcionan en conjunto. Especialmente en el dengue, donde no está claro qué tan útiles son estos marcadores para anticipar el diagnóstico o saber cómo evolucionará el paciente. Si bien hay estudios sobre algunos de estos parámetros individualmente o en combinaciones parciales [5, 8-10], una evaluación sistemática de este panel específico con un enfoque dual (diagnóstico temprano y evolución) no está ampliamente documentada. Crucialmente, la aplicabilidad y el valor predictivo de MDW, VPM, Plaquetocrito y PDW no han sido suficientemente estudiados en el contexto epidemiológico y clínico específico de regiones con alta endemicidad de dengue en Perú [3, 4]. No hay información publicada relevante que analice la correlación específica de estos índices plaquetarios y el MDW con las fases tempranas de la infección y su progresión en la población de Pucallpa o áreas similares de la

Amazonía peruana. Esta falta de datos locales impide comprender si factores regionales (cepas virales, población, coinfecciones, manejo) impactan el comportamiento de estos biomarcadores.

## **1.2 Formulación del Problema**

### 1.2.1 Problema General

¿Existe asociación entre los índices plaquetarios (VPM, PCT, PDW) y el MDW, con el diagnóstico temprano y la progresión clínica del dengue en pacientes de emergencia del Hospital Pucallpa durante el 2025?

### 1.2.2 Problemas específicos

1. ¿Existe relación entre los valores de los índices plaquetarios (VPM, PCT, PDW) y el diagnóstico precoz del dengue en pacientes atendidos en el Hospital Pucallpa, 2025?
2. ¿Existe relación entre los valores del MDW (Amplitud de Distribución Monocitaria) y el diagnóstico precoz del dengue en pacientes atendidos en el Hospital Pucallpa, 2025?
3. ¿Existe relación entre las fluctuaciones de los índices plaquetarios (VPM, PCT, PDW) y los distintos estadios de evolución clínica (dengue con y sin signos de alarma, así como dengue grave) en la población atendida con dengue en el Hospital Pucallpa, 2025?
4. ¿Existe relación entre las variaciones del MDW (Amplitud de Distribución Monocitaria) con la evolución clínica (sin signos de alarma, con signos de alarma, dengue grave) de los pacientes con dengue en el Hospital Pucallpa, 2025?
5. ¿Cuál es la utilidad diagnóstica combinada de los índices plaquetarios (VPM, PCT, PDW) y el MDW como panel de marcadores precoces para el dengue en el Hospital Pucallpa, 2025?

## **1.3 Objetivos de la investigación**

### 1.3.1 Objetivo general

Evaluar la relación entre los índices plaquetarios (VPM, PCT, PDW) y el MDW (Amplitud de Distribución Monocitaria) como marcadores precoces, y el diagnóstico y la evolución del dengue en pacientes atendidos en el Hospital Pucallpa durante el año 2025.

### 1.3.2 Objetivos específicos

1. Determinar la relación entre los valores de los índices plaquetarios (VPM, PCT, PDW) y el diagnóstico precoz del dengue en pacientes atendidos en el Hospital Pucallpa, 2025.
2. Establecer la relación entre los valores del MDW (Amplitud de Distribución Monocitaria) y el diagnóstico precoz del dengue en pacientes atendidos en el Hospital Pucallpa, 2025.
3. Hallar la relación entre las variaciones de los índices plaquetarios (VPM, PCT, PDW) y la evolución clínica (sin signos de alarma, con signos de alarma, dengue grave) de los pacientes con dengue en el Hospital Pucallpa, 2025.
4. Determinar la relación entre las variaciones del MDW (Amplitud de Distribución Monocitaria) y la evolución clínica (sin signos de alarma, con signos de alarma, dengue grave) de los pacientes con dengue en el Hospital Pucallpa, 2025.
5. Describir la utilidad diagnóstica combinada de los índices plaquetarios (VPM, PCT, PDW) y el MDW como panel de marcadores precoces para el dengue en el Hospital Pucallpa, 2025.

## 1.4 Justificación de la investigación

Este estudio nace de una necesidad real: contar con mejores formas de detectar y afrontar el dengue, una enfermedad que cada vez afecta más a la población. En Pucallpa, en plena Amazonía, esto no es solo una idea, es una urgencia. La detección temprana y la predicción de la evolución son cruciales para optimizar el tratamiento y reducir la morbimortalidad. Los índices de plaquetas y el MDW son parámetros hematológicos que están disponibles en la

mayoría de los analizadores modernos, incluyendo el equipo del Hospital de Pucallpa, lo que los hace rentables y fácilmente disponibles para el propósito actual.

#### 1.4.1 Justificación teórica

Esta investigación contribuirá al conocimiento científico sobre la fisiopatología del dengue y la respuesta hematológica del huésped. En relación con lo que dice la literatura, me gustaría destacar que en escritos académicos anteriores, ciertos índices, como el VPM, PCT, PDW y MDW, han sido estudiados individualmente pero no en el contexto de Perú o la Amazonía. Me gustaría analizar de manera sistemática y combinada estos índices como predictores tempranos para el diagnóstico y pronóstico del dengue. Este estudio reflexionaría sobre cómo estos índices miden la respuesta inmune activada, la inflamación y la dinámica plaquetaria alterada en las etapas tempranas y avanzadas de la enfermedad en una población particular, aportando nuevos hallazgos a la hematología clínica.

#### 1.4.2 Justificación metodológica

El trabajo se hace cargo de la validación de análisis de forma automática, rápida y bajo costo todos los parámetros hematológicos de rutina, como posibles herramientas auxiliares en el diagnóstico y pronóstico de dengue. Al analizar la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos de los cuadros de MDW y de los índices plaquetarios se podrían definir en el Hospital de Pucallpa, con fines de utilidad clínica, cortes y patrones de alteraciones que permitirán optimizar el triaje y la decisión terapéutica. Con lo que se podrían evitar pruebas diagnósticas más complejas y/o demoradas o, en su defecto, dejar como complemento de estas.

#### 1.4.3 Justificación Práctica

El alcance de esta investigación beneficia de manera directa a los pobladores de Pucallpa y otras regiones donde se presenta la enfermedad. Un diagnóstico oportuno, y la predicción eficiente de la complicación de la enfermedad pueden conducir a una atención y tratamiento clínico más oportuno, logrando disminuir las complicaciones, reduciendo estancias

prolongadas en el hospital y en ciertos casos, la muerte. También, esta ventaja puede coadyuvar a mejorar la atención en los brotes epidémicos, al poder identificar más certeramente los pacientes que requieren una vigilancia detallada o que se encuentran en necesidad de asistencia médica especializada.

#### 1.4.4 Importancia de la investigación

La importancia se deriva de mejorar la gestión clínica del dengue en el hospital de referencia de una región altamente endémica. Los hallazgos podrían servir de base para la elaboración de guías o protocolos locales que incorporen estos marcadores hematológicos en la evaluación inicial y el seguimiento de pacientes con sospecha de dengue. Además, para el investigador, representa una contribución significativa al campo de la Hematología y la Tecnología Médica, cumpliendo con los requisitos para la obtención del título de especialista.

#### 1.4.5 Viabilidad de la investigación

La investigación es viable dado que:

- El Hospital Pucallpa cuenta con el equipamiento hematológico automatizado necesario para medir los índices plaquetarios (VPM, PCT, PDW) y el MDW como parte del hemograma de rutina.
- El dengue es una enfermedad endémica en Pucallpa, lo que asegura la disponibilidad de una muestra suficiente de pacientes durante el periodo de estudio (2025), especialmente considerando los reportes de resurgimiento.
- Se cuenta con el apoyo del personal de laboratorio y clínico del hospital.
- El investigador posee los conocimientos y habilidades necesarias, y cuenta con la asesoría de un profesional con experiencia en investigación.
- Los recursos financieros requeridos son manejables, ya que se basa en datos generados rutinariamente.
- Se seguirán los protocolos éticos correspondientes para el manejo de datos de pacientes.

## 1.5 Delimitaciones de la investigación

### 1.5.1 Temporal

La investigación es de carácter retrospectivo. El periodo de estudio de los datos corresponde a los meses de enero a junio de 2025(primer semestre), tiempo en el cual se generaron los registros clínicos y de laboratorio. Sin embargo, la etapa de ejecución, recolección y análisis de la información se llevará a cabo durante el primer semestre del año 2026.

### 1.5.2 Espacial

El estudio se realizará exclusivamente en el Hospital Pucallpa, ubicado en la ciudad de Pucallpa, provincia de Coronel Portillo, región Ucayali, Perú. Los datos se recolectarán de pacientes atendidos en los servicios de emergencia, consulta externa y hospitalización de dicho nosocomio.

### 1.5.3 Población o unidad de análisis

La investigación se delimita a pacientes atendidos en el Hospital Pucallpa con sospecha y posterior confirmación de dengue (Antígeno NS1 o RT-PCR positivo). La unidad de análisis comprende los registros de datos hematológicos generados por el analizador Beckman Coulter DxH 900, específicamente los índices plaquetarios y el ancho de distribución de monocitos (MDW).

## 1.6 Limitaciones del estudio

- **Diseño del estudio:** Al ser un estudio en un solo centro (Hospital Pucallpa), los resultados podrían no ser generalizables a otras poblaciones o contextos hospitalarios con diferentes equipos o protocolos.
- **Factores de confusión:** Podrían existir factores de confusión no controlados, como coinfecciones con otras enfermedades febriles endémicas, comorbilidades de los pacientes, o la variabilidad en los serotipos de dengue circulantes, que podrían influir en los parámetros hematológicos.

- **Definición de evolución:** La clasificación de la evolución del dengue (sin signos de alarma, con signos de alarma, grave) dependerá de la correcta aplicación de los criterios clínicos establecidos, lo que puede tener cierta subjetividad.
- **Tamaño muestral:** Aunque se espera un número adecuado de casos, fluctuaciones inesperadas en la incidencia de dengue podrían afectar el tamaño final de la muestra y, por ende, la potencia estadística del estudio.

**Pérdida de seguimiento:** En algunos casos, podría haber dificultad para obtener datos completos del seguimiento evolutivo de todos los pacientes incluidos inicialmente.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

El dengue es una enfermedad viral transmitida por mosquitos que constituye un problema de salud pública de magnitud creciente a nivel mundial y nacional, especialmente en regiones tropicales y subtropicales como la Amazonía peruana. El diagnóstico temprano y la identificación de pacientes con riesgo de desarrollar formas graves son cruciales para un manejo clínico adecuado y la reducción de la morbilidad. En este sentido, han comenzado a reconocerse diferentes elementos, además del recuento de plaquetas, como posibles biomarcadores. Estos elementos son, entre otros, el volumen plaquetario, el plaquetocrito, la amplitud de distribución plaquetaria y la distribución de volumen de los monocitos, los que, además, desempeñan un papel importante, al igual que los monocitos, en el proceso inflamatorio en respuesta a la infección por el virus del dengue. Este capítulo aborda los indicadores de las distintas investigaciones que han fundamentado el trabajo en estos biomarcadores.

### 2.1 Antecedentes

Una revisión de la literatura ha sido realizada para estudiar la utilidad de los índices plaquetarios y MDW, en el contexto del dengue, a nivel nacional e internacional, con un enfoque en los últimos 5 años.

#### 2.1.1 Internacionales

1. Theodoridis et al. (2025), en su investigación realizada en Grecia, tuvieron como objetivo **“predecir la relevancia del ancho de distribución de monocitos (MDW) como un determinante para predecir la muerte por sepsis”**. El estudio consistió en un análisis de cohorte prospectivo bicéntrico donde se evaluaron pacientes adultos diagnosticados con sepsis, comparando los perfiles de sobrevivientes y no sobrevivientes. Se analizaron muestras sanguíneas en intervalos de tiempo específicos (primer, tercer y quinto día de

estancia hospitalaria) para monitorear el comportamiento del MDW. Los hallazgos principales revelaron que los pacientes fallecidos presentaban niveles de MDW significativamente más elevados que el resto. Con un punto de corte establecido en 28.4, el marcador demostró una precisión aceptable para identificar los casos de mayor severidad. Los autores concluyeron que el MDW constituye un biomarcador valioso tanto para la detección precoz de procesos infecciosos graves como para la predicción de resultados clínicos adversos, lo que sugiere un alto potencial de aplicación en otras patologías inflamatorias y virales (11).

2. Sontakke et al. (2024), en su investigación desarrollada en la India, se plantearon como objetivo **“establecer relaciones entre diversos parámetros plaquetarios (VPM, PDW, PCT e Índice Plaquetario) y la severidad de la trombocitopenia en niños con diagnóstico de dengue”**. El estudio fue de tipo observacional, analítico y de corte transversal, con una muestra de 72 pacientes pediátricos ingresados en un centro de atención terciaria. Los resultados demostraron que el plaquetocrito (PCT) disminuyó significativamente conforme la severidad de la enfermedad aumentaba, mostrando una correlación positiva con el recuento plaquetario. En contraste, los valores de VPM y PDW tendieron a incrementarse ante la caída del recuento de plaquetas, lo que sugiere una respuesta de la médula ósea. El estudio concluyó que el monitoreo conjunto de estos índices, especialmente el descenso del PCT y el aumento del VPM, son indicadores valiosos para predecir la severidad clínica y la progresión de la enfermedad en casos de dengue pediátrico (12).
3. Poottasane et al. (2023), en un estudio realizado en Tailandia, se plantearon como objetivo **“identificar los cambios en la Amplitud de Distribución Monocitaria (MDW) y, a partir de ello, desarrollar y validar un nuevo sistema de puntuación**

**predictiva para la infección viral por dengue utilizando parámetros del hemograma completo**". La investigación fue de tipo retrospectivo y unicéntrico, evaluando una cohorte de 431 pacientes adultos (127 con dengue confirmado y 304 con otras condiciones febriles). El análisis hematológico se realizó mediante tecnología de citometría de flujo avanzada. Los hallazgos principales revelaron que los niveles de MDW fueron significativamente superiores en los pacientes con dengue en comparación con el grupo control (mediana de 29.7 vs 24.2;  $p < 0.001$ ). El modelo multivariable identificó como factores predictores independientes un MDW mayor a 24 unidades, junto con la presencia de leucopenia y trombocitopenia. El estudio concluyó que el MDW es un biomarcador altamente sensible que se incrementa en las fases iniciales de la infección, permitiendo su integración efectiva en sistemas de triaje y diagnóstico precoz para optimizar el manejo clínico del dengue (13).

4. Mangshetty et al. (2023), en una investigación prospectiva realizada en la India, tuvieron como objetivo **“analizar las características clínicas y diversos índices plaquetarios en niños con dengue, así como investigar la correlación entre estos índices y el nivel de severidad de la enfermedad”**. El estudio evaluó a 200 pacientes pediátricos, con edades comprendidas entre un mes y 15 años, hospitalizados con diagnóstico confirmado de dengue. Los hallazgos principales revelaron que un menor recuento plaquetario y un plaquetocrito (PCT) disminuido, combinados con un Volumen Plaquetario Medio (VPM) elevado, se asociaron significativamente con desenlaces graves, incluyendo estancias hospitalarias prolongadas y mayor necesidad de cuidados intensivos. A diferencia de otros estudios, no se encontró una correlación significativa entre la severidad y los parámetros PDW o P-LCR. La investigación concluyó que el monitoreo del VPM alto y el PCT bajo al ingreso hospitalario constituye una herramienta predictiva de gran utilidad

para anticipar la progresión de la enfermedad y optimizar las estrategias de intervención clínica en la población infantil (14).

5. Agnello et al. (2022), en un estudio metodológico desarrollado en Italia, tuvieron como objetivo **“investigar la estabilidad analítica del Ancho de Distribución de Monocitos (MDW) en muestras sanguíneas a lo largo del tiempo, evaluando cómo sus valores se mantienen estables en diferentes momentos posteriores a la extracción”**. La investigación analizó 31 muestras hemáticas mediante mediciones seriadas en un periodo de ocho horas (línea base, 3h, 4.5h, 6h y 8h). Si bien los resultados globales no mostraron variaciones estadísticamente significativas a través del tiempo ( $p=0.106$ ), un análisis detallado de las variaciones individuales reveló un incremento progresivo de discrepancias fuera de los límites aceptables a partir de las 4.5 horas. El estudio concluyó que, para garantizar la fiabilidad analítica del MDW y minimizar la variabilidad preanalítica, es imperativo realizar el procesamiento de las muestras dentro de las primeras 4 horas posteriores a la venopunción, recomendando evitar mediciones más allá de las 6 horas debido al riesgo de sesgo por inestabilidad del biomarcador (15).
  
6. Hidayat et al. (2021), en una investigación desarrollada en Indonesia, se plantearon como objetivo **“determinar si existían diferencias en varios índices plaquetarios (PDW, MPV, P-LCR y PCT), así como en el recuento total de plaquetas, entre pacientes con infección por dengue primaria y aquellos con infección secundaria”**. El estudio fue de tipo observacional, analítico y de corte transversal, analizando los registros médicos de 35 pacientes hospitalizados. Para el análisis de los datos se emplearon pruebas de T de Student y U de Mann-Whitney. Los hallazgos principales revelaron que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de infección

primaria y secundaria en relación con el PDW ( $p=0.068$ ), el MPV ( $p=0.538$ ), el P-LCR ( $p=0.101$ ) o el PCT ( $p=0.973$ ). De igual manera, el recuento general de plaquetas no mostró variaciones dependientes del tipo de infección ( $p=0.393$ ). La investigación concluyó que los índices plaquetarios no constituyen marcadores diferenciales para distinguir la cronicidad de la exposición al virus, sugiriendo que su utilidad clínica se centra primordialmente en el monitoreo de la fase aguda y no en la clasificación del tipo de infección (16).

7. Meena et al. (2020), en un estudio prospectivo desarrollado en la India, se plantearon como objetivo “indagar el impacto de varios índices de la plaqueta en el diagnóstico temprano y en la etapa de la severidad del dengue en una zona endémica”. La investigación incluyó a 132 pacientes adultos con diagnóstico confirmado mediante pruebas serológicas (IgM). Los hallazgos principales evidenciaron que los pacientes con recuentos plaquetarios críticos (inferiores a  $100,000/\text{mm}^3$ ) presentaron una disminución significativa tanto en el Volumen Plaquetario Medio (VPM) como en el plaquetocrito (PCT), acompañada de un incremento notable en el Ancho de Distribución Plaquetaria (PDW). El estudio concluyó que estos índices constituyen parámetros hematológicos de gran valor para el diagnóstico predictivo temprano y la evaluación de la progresión clínica de la enfermedad, destacando su utilidad en entornos de alta endemicidad para identificar oportunamente el riesgo de severidad ante la presencia de trombocitopenia (17).

8. Yalavarthi et al. (2018), en una investigación comparativa realizada en la India, tuvieron como objetivo “**evaluar la utilidad de diversos índices plaquetarios (como el Volumen Plaquetario Medio - MPV, el Ancho de Distribución Plaquetaria - PDW, la Relación de Plaquetas Grandes - P-LCR y el Conteo de Plaquetas Grandes - P-**

**LCC) para identificar la causa subyacente de la trombocitopenia atribuida a la destrucción acelerada de plaquetas**". El estudio contrastó los perfiles de 145 pacientes con trombocitopenia de diversas etiologías (inmunes, no inmunes e infecciosas como el dengue) frente a un grupo control de 30 individuos sanos. Los hallazgos principales revelaron que el MPV y la relación P-LCR fueron significativamente más elevados en todos los grupos con recuentos bajos de plaquetas en comparación con los controles. Asimismo, se observó que el PDW permitió diferenciar las causas inmunológicas de las misceláneas. La investigación concluyó que los índices plaquetarios son herramientas diagnósticas eficaces para identificar la destrucción acelerada de plaquetas, sugiriendo que el análisis conjunto de estos parámetros facilita la determinación de la fisiopatología subyacente en enfermedades febriles (18).

#### 2.1.2 Nacionales

1. **Herrera (2024)**, en su investigación realizada en Lima, Perú, tuvo como objetivo **"determinar la evolución analítica del Volumen Plaquetario Medio (VPM) en pacientes que fueron internados por diagnóstico de dengue en el Hospital Militar Central Luis Arias Schreiber durante el año 2023"**. El estudio fue de enfoque cuantitativo, de tipo básico y con un diseño no experimental. Los hallazgos principales evidenciaron que los niveles de VPM iniciaron con un promedio de  $8.66 \pm 0.89$  fL al momento del ingreso hospitalario, registrando un incremento progresivo a partir del quinto día de internamiento hasta alcanzar un promedio de  $9.80 \pm 0.87$  fL al momento del alta médica. La investigación concluyó que el VPM presenta una evolución analítica ascendente y favorable conforme progresa la enfermedad, demostrando una diferencia estadísticamente significativa entre el valor basal y el valor al egreso del paciente (19).

2. **Lazo (2024)**, en su trabajo de investigación desarrollado en Tarapoto, Perú, tuvo como objetivo **“estimar el desempeño diagnóstico de diversos índices hematológicos con el fin de identificar la severidad de la enfermedad y predecir la mortalidad en pacientes con diagnóstico de dengue”**. La investigación se diseñó como un estudio de pruebas diagnósticas, de corte transversal y carácter retrospectivo, evaluando una muestra de 250 registros clínicos. El análisis se centró en la validez de marcadores como el cociente linfocitos/monocitos y el índice de inflamación inmune sistémica. Los resultados y el planteamiento metodológico sugieren que estos indicadores poseen un alto potencial predictivo para identificar complicaciones graves. El estudio concluyó destacando la importancia de validar estos índices como herramientas accesibles y de bajo costo para la estratificación del riesgo clínico en pacientes con dengue dentro del contexto sanitario peruano (20).
  
3. **Vilchez Salcedo (2025)**, en su trabajo académico realizado en Lambayeque, Perú, tuvo como objetivo **“Evaluar si existe relación entre alteraciones en parámetros plaquetarios y la presentación de signos de alarma en pacientes infectados con dengue, Hospital Regional Lambayeque, 2025”**. El estudio fue de tipo básico, observacional, retrospectivo y de nivel correlacional. La investigación analizó cómo parámetros como el VPM, PDW, IPF y P-LCR varían según la gravedad del cuadro clínico. Los hallazgos principales evidenciaron una relación significativa entre la alteración de estos índices y la aparición de signos de alarma, concluyendo que el recuento total de plaquetas (PLT) es el parámetro más relacionado con la severidad. El autor recomienda el uso de estos marcadores por ser métodos de bajo costo y fácil acceso mediante hemogramas automatizados para prevenir la evolución a formas graves de la enfermedad (21).

## 2.2 BASES TEÓRICAS

### 2.2.1 Dengue

#### 2.2.1.1 Definición y Etiología:

##### **Descripción de la enfermedad del dengue:**

El dengue es una enfermedad viral que se ha vuelto bastante común en varias partes del mundo, especialmente en México donde es la principal transmitida por vectores. Lo complicado del dengue es que se manifiesta de formas muy variadas; puede ser desde una fiebre leve hasta cuadros mucho más graves que incluso pueden llevar al shock o la muerte. Generalmente, cuando hablamos de dengue "clásico", nos referimos a una enfermedad febril aguda que suele venir acompañada de síntomas como fiebre alta, dolores musculares y articulares (de ahí que a veces se le llame "fiebre quebrantahuesos"), dolor detrás de los ojos, dolor de cabeza y, en algunos casos, erupciones en la piel o pequeños sangrados. Si la cosa se complica, podemos hablar de "dengue grave", que ya implica hemorragias importantes, problemas metabólicos serios, estado de shock o falla de varios órganos. También existe una categoría intermedia, el "dengue con signos de alarma", que nos alerta de una posible evolución a formas graves; estos signos pueden incluir vómitos persistentes, mucho dolor abdominal, sentirse muy decaído o letárgico, acumulación de líquidos (ascitis o derrame pleural), disminución en la orina, crecimiento del hígado y una trombocitopenia leve con aumento del hematocrito. Es importante saber que la enfermedad pasa por tres fases: una febril inicial, una fase crítica donde pueden aparecer las complicaciones, y finalmente una fase de recuperación (22).

##### **Agente etiológico: Virus del dengue (Flavivirus).**

El responsable de esta enfermedad es el virus del dengue. Este virus pertenece a la familia *Flaviviridae*, y es un tipo de flavivirus. Un dato interesante es que, si una persona

ya tuvo una infección por algún flavivirus (como el dengue u otros parecidos), una segunda infección puede generar una reactividad cruzada, lo que a veces complica un poco el cuadro clínico (22).

**Serotipos del virus del dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4) y su relevancia.**

El virus del dengue no es uno solo, sino que existen cuatro tipos principales, identificados como los serotipos DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4. La importancia clínica de esta diversidad viral estriba en que la infección por una variante confiere inmunidad permanente solo para ese serotipo específico, pero solo una protección temporal y parcial contra los otros. De hecho, una segunda infección con un serotipo diferente al primero es uno de los factores de riesgo más conocidos para desarrollar formas graves de dengue. Esto se debe, en parte, a un fenómeno llamado "reactividad cruzada" donde los anticuerpos de la primera infección, en lugar de proteger completamente, pueden facilitar la entrada del nuevo serotipo a las células, lo que se conoce como amplificación dependiente de anticuerpos (ADE). Además, la proteína NS1 del virus, que se usa en algunas pruebas diagnósticas, tiene similitudes entre los serotipos e incluso con otros flavivirus, lo que puede llevar a reacciones cruzadas en las pruebas (22).

**Vector: *Aedes aegypti* (y *Aedes albopictus* si es relevante en Pucallpa). Ciclo de transmisión.**

El dengue llega a nosotros a través de la picadura de mosquitos infectados. Los principales culpables son el *Aedes aegypti* y también se menciona al *Aedes albopictus*. Para saber cuán relevante es el *Aedes albopictus* específicamente en Pucallpa,

tendríamos que ver los estudios entomológicos de esa zona, pero a nivel general, ambos son reconocidos como vectores.

En cuanto al ciclo de transmisión, todo comienza cuando un mosquito pica a una persona que tiene el virus del dengue en la sangre. El mosquito se infecta y, después de un periodo de incubación dentro de él, puede transmitir el virus a otras personas sanas al picarlas. Una vez que el virus entra en nuestro cuerpo, se dirige a ciertas células como las dendríticas y los macrófagos, y de ahí viaja a los ganglios linfáticos. Luego, el virus se las ingenia para entrar a las células, replicar su material genético (que es ARN) y producir nuevas partículas virales que se liberan para infectar más células. Este proceso es el que desencadena toda la respuesta de nuestro cuerpo y los síntomas que conocemos (22).

### **2.2.1.2 Epidemiología del Dengue:**

#### **Epidemiología del Dengue**

El dengue se ha consolidado como una arbovirosis de impacto global creciente, caracterizada por una rápida propagación y un aumento significativo de casos en diversas partes del mundo, afectando de manera predominante a las regiones tropicales y subtropicales. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima cifras que subrayan la magnitud de este problema sanitario a escala planetaria (23).

#### **Impacto Global y Regional (Américas)**

A nivel global, el dengue es reconocido como la enfermedad viral transmitida por mosquitos más común, representando una carga considerable para los sistemas de salud y las economías de los países afectados. En la Región de las Américas, la situación epidemiológica ha sido particularmente preocupante en los últimos años, con un incremento notable en la incidencia. Para ilustrar la situación reciente, durante el año 2023, hasta la semana epidemiológica 26 (que corresponde al 1 de julio), la región

notificó la alarmante cifra de **3,036,790 casos** entre sospechosos y confirmados. De este total, un 45% fueron confirmados mediante pruebas de laboratorio, y es importante destacar que 4,046 de estos casos (un 0.13%) se clasificaron como dengue grave, una forma de la enfermedad que puede ser letal. Durante este mismo periodo, se registraron **1,370 fallecimientos** en las Américas, con una tasa de letalidad del 0.045% (24).

Este volumen de casos en tan solo la primera mitad del año 2023 ya superaba los registros anuales de varios años previos, lo que evidencia una intensificación en la transmisión del virus. Países en el Cono Sur, la subregión Andina, así como en el Istmo Centroamericano y México, han reportado aumentos significativos, manteniendo a la OPS y la OMS en constante monitoreo y emitiendo recomendaciones para fortalecer las acciones de control y prevención (24).

### **Situación Epidemiológica en Perú (con énfasis en la Amazonía y Pucallpa)**

En el Perú, el dengue no es una enfermedad ajena; de hecho, es una preocupación constante para la salud pública, especialmente en sus regiones amazónicas y costeras con climas cálidos y húmedos. El departamento de Ucayali, ubicado en la Amazonía peruana y donde se encuentra la ciudad de Pucallpa, es una de las áreas que consistentemente reporta una carga importante de la enfermedad.

Según el "Perfil de Situación de Salud del Departamento Ucayali 2022", elaborado por el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC-Perú), el dengue es una de las enfermedades transmisibles con mayor riesgo de transmisión en la región (24). Los datos específicos sobre Ucayali son reveladores:

#### **Tabla 1**

*Casos de Dengue Reportados en el Departamento de Ucayali (2017-2022)*

<b>Año</b>	<b>Número de Casos</b>
2017	779
2018	317
2019	214
2020	9782
2021	5140

*Nota.* Adaptado de Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades - CDC Perú (24)

Para el año 2021, la tasa de incidencia de dengue en Ucayali fue de **510.5 casos por cada 100,000 habitantes**, con un total de 3,140 casos reportados (25). Esta tasa es considerable y refleja la alta endemicidad en la zona.

Dentro del departamento de Ucayali, la provincia de Coronel Portillo, donde se ubica **Pucallpa**, es una de las que concentra un número significativo de los casos. Por ejemplo, para el año 2022 (hasta la SE 52), de los 5,216 casos reportados en Ucayali, una proporción importante correspondió a los distritos de esta provincia (25).

## **Tabla 2**

*Casos de Dengue en Distritos Seleccionados de Coronel Portillo (Ucayali), 2022*  
(hasta SE 52)

<b>Distrito (Prov. Coronel Portillo)</b>	<b>Casos 2022</b>
--	-------------------

Callería	1405
Yarinacocha	2013
Manantay	1135
<i>(Otros distritos)</i>	...

*Nota.* Adaptado de Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades - CDC Perú (24)

Estos datos locales son cruciales para entender la dinámica de la transmisión en el área de estudio específica del Hospital Pucallpa y para planificar intervenciones de control focalizadas.

### **Factores de Riesgo para la Infección y Propagación**

La transmisión y propagación del dengue están influenciadas por una compleja interacción de factores ambientales, socioeconómicos y del comportamiento humano.

- **Factores Ambientales:**

- **Clima:** El clima de Ucayali, un clima mayoritariamente húmedo, registrando medias térmicas que oscilan entre los 20 y 32 grados Celsius, alcanzando máximas de 38°C. Estas condiciones, sumadas a la pluviosidad, crean un entorno propicio para la reproducción del mosquito *Aedes aegypti* (25). Los ciclos lluviosos intensos pueden generar inundaciones y aumentar los criaderos potenciales.
- **Presencia del Vector:** La existencia de *Aedes aegypti* (y posiblemente *Aedes albopictus*) es el factor primordial (23, 26). La metodología ASIS del MINSA considera el "Índice aéxico" como un indicador clave de riesgo ambiental (27).

- **Factores Socioeconómicos y de Saneamiento:**

- **Acceso a Agua Potable y Saneamiento:** En la región de Ucayali, si bien el 76.9% de los habitantes dispone de agua potable, la cobertura de saneamiento básico apenas alcanza el 36.2% (25). Lo cual obliga al almacenamiento de agua en depósitos que pueden convertirse en focos de reproducción vectorial. El saneamiento deficiente también contribuye a la proliferación del vector.
- **Condiciones de Vivienda y Urbanización:** La urbanización rápida y a menudo no planificada, común en muchas ciudades amazónicas como Pucallpa, puede generar condiciones que favorecen al mosquito, como la acumulación de residuos y la presencia de recipientes que acumulan agua.
- **Pobreza y Nivel Socioeconómico:** Los niveles de pobreza en Ucayali (pobreza total entre 19.0-22.8% y pobreza extrema entre 1.3-2.4%) (25) se asocian a menudo con viviendas precarias y menor acceso a servicios, lo que puede incrementar la exposición al vector y dificultar la adopción de medidas preventivas. El "Índice de Necesidades Básicas Insatisfechas (NBI)" es un indicador que refleja estas carencias (27).
- **Factores del Comportamiento Humano y Sociales:**
  - **Prácticas de Almacenamiento de Agua:** El almacenamiento inadecuado de agua es un factor de riesgo directo.
  - **Conocimientos, Actitudes y Prácticas (CAP):** La falta de conocimiento sobre la enfermedad y las medidas preventivas, o la falta de adopción de estas medidas, contribuyen a la propagación.
  - **Movilidad Poblacional:** El desplazamiento de personas entre zonas endémicas y no endémicas, o entre áreas con diferentes serotipos circulantes, facilita la diseminación del virus.

- **Concentraciones Poblacionales:** Eventos como fiestas populares pueden incrementar el riesgo de brotes si no se toman medidas preventivas (25).

### **Importancia como Problema de Salud Pública**

El dengue es, sin lugar a dudas, un problema de salud pública de gran magnitud tanto a nivel global, regional, como nacional y local en Perú. Su importancia radica en:

- **Alta Morbilidad:** Genera un número elevado de casos anualmente, afectando la calidad de vida de las personas y la productividad (23, 24, 25).
- **Potencial de Mortalidad:** Aunque la letalidad puede ser baja si se maneja adecuadamente, el dengue grave puede ser mortal, especialmente si no se diagnostica y trata a tiempo (23, 24).
- **Carga Económica:** Los brotes de dengue imponen una carga económica considerable a los sistemas de salud (costos de atención, hospitalización, control vectorial) y a las familias (pérdida de ingresos por enfermedad) (23).
- **Potencial Epidémico:** La capacidad del dengue para causar epidemias extensas y rápidas lo convierte en una amenaza constante que requiere vigilancia y preparación continuas.
- **Impacto en Poblaciones Vulnerables:** Afecta de manera desproporcionada a poblaciones con acceso limitado a servicios de salud y condiciones de vida precarias. La necesidad de una vigilancia epidemiológica constante, el control efectivo del vector, la educación comunitaria y un sistema de salud preparado para el diagnóstico temprano y el manejo adecuado de los casos son cruciales para mitigar el impacto del dengue (23, 25, 27).

#### **2.2.1.3 Fisiopatología del Dengue:**

##### **Fisiopatología del Dengue**

La fisiopatología del dengue es un proceso complejo que involucra la interacción entre el virus del dengue (DENV), el sistema inmune del huésped y factores genéticos del huésped. La infección puede variar desde una enfermedad febril leve hasta formas graves como la fiebre hemorrágica del dengue (FHD) y el síndrome de shock por dengue (SSD) (28, 29).

### **Ingreso del virus y replicación viral**

El DENV, un virus ARN monocatenario de sentido positivo, ingresa a las células del huésped, principalmente monocitos, macrófagos y células dendríticas, a través de la unión de su proteína de envoltura (E) a diversos receptores en la superficie celular, como lectinas de tipo C (por ejemplo, DC-SIGN), receptores de manosa, y posiblemente otros (29, 30). La internalización ocurre por endocitosis mediada por receptor (30, 32). Una vez dentro del endosoma, el pH ácido induce cambios conformacionales en la proteína E, lo que lleva a la fusión de la envoltura viral con la membrana endosomal y la liberación del nucleocápside en el citoplasma (32). El ARN genómico se libera y se traduce directamente en una única poliproteína, que luego es procesada por proteasas virales (NS2B-NS3) y del huésped en tres proteínas estructurales (Capsida [C], preMembrana/Membrana [prM/M] y Envoltura [E]) y siete proteínas no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5) (28, 33). La replicación del ARN viral ocurre en complejos de replicación asociados a membranas del retículo endoplasmático, utilizando el ARN genómico como molde para una hebra de ARN de sentido negativo, que a su vez sirve de molde para nuevas hebras genómicas (32). La proteína NS5 posee actividad ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) y metiltransferasa, esencial para la replicación y el capping del ARN viral (28, 33). La proteína NS1 es secretada y juega un papel en la evasión inmune y la patogénesis (33, 34). Las nuevas partículas virales se ensamblan en el retículo

endoplasmático, maduran a través del aparato de Golgi (donde la proteína prM es escindida por la furina del huésped para formar M) y son liberadas por exocitosis (32).

### **Respuesta inmune del huésped (primoinfección vs. infección secundaria)**

La respuesta inmune del huésped es crucial tanto para el control de la infección como para la patogénesis de la enfermedad grave.

- **Primoinfección:** La primera vez que una persona se infecta con un serotipo del DENV, generalmente desarrolla una respuesta inmune que incluye la producción de anticuerpos neutralizantes específicos para ese serotipo (IgM seguida de IgG) y una respuesta de células T. Esta respuesta suele ser protectora contra la reinfección por el mismo serotipo, confiriendo inmunidad de por vida (28, 35). La respuesta inmune innata se activa a través de receptores de reconocimiento de patrones (PRR) como TLRs, RIG-I y MDA5, que detectan componentes virales y desencadenan la producción de interferones tipo I (IFN- $\alpha/\beta$ ) y citoquinas proinflamatorias (32).
- **Infección secundaria:** Si una persona se infecta posteriormente con un serotipo diferente del DENV, la respuesta inmune puede ser subóptima y paradójicamente contribuir a la enfermedad grave. Esto se debe en parte al fenómeno de "pecado antigénico original", donde las células B y T de memoria preexistentes, generadas durante la primoinfección, se reactivan preferentemente. Sin embargo, estas células y los anticuerpos que producen son a menudo poco específicos o subneutralizantes para el nuevo serotipo infectante (30, 34). Esta respuesta heterotípica puede llevar a una eliminación viral ineficiente y a una inmunopatología exacerbada (30).

### **Rol de los anticuerpos, células T, citoquinas (tormenta de citoquinas)**

- **Anticuerpos:** Durante una infección primaria, los anticuerpos IgM aparecen primero, seguidos de IgG, que proporcionan inmunidad duradera al serotipo infectante. En una infección secundaria heterotípica, los anticuerpos IgG preexistentes pueden ser

subneutralizantes o incluso facilitar la infección de células fagocíticas a través de la Amplificación Dependiente de Anticuerpos (ADE) (30, 32). Los plasmablastos, células B secretoras de anticuerpos, experimentan una expansión masiva durante la fase aguda, especialmente en el dengue grave (34).

- **Células T:** Las células T CD8<sup>+</sup> son importantes para la eliminación de células infectadas. Sin embargo, en infecciones secundarias, las células T de memoria cruzada pueden liberar grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias (como TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ ) al reconocer los epítomos del nuevo serotipo, contribuyendo a la "tormenta de citoquinas" y a la patogénesis (30). Las células T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> pueden ser infectadas directamente por el DENV (30).
- **Citoquinas (Tormenta de Citoquinas):** Es un evento central en la patogénesis del dengue grave. Se caracteriza por la producción masiva y desregulada de citoquinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IFN- $\gamma$ ) y quimiocinas (como MCP-1/CCL2, RANTES/CCL5, CXCL10/IP-10) por diversas células inmunes activadas (monocitos, macrófagos, células T, células dendríticas, mastocitos) (30 - 32). Estas citoquinas actúan sobre el endotelio vascular, aumentando su permeabilidad y contribuyendo a la extravasación de plasma (31, 32). Niveles elevados de TNF- $\alpha$  e IL-10 se han correlacionado con la severidad (32).

### **Hipótesis de la Amplificación Dependiente de Anticuerpos (ADE)**

La ADE es una hipótesis clave para explicar por qué las infecciones secundarias con serotipos heterólogos del DENV suelen ser más graves (30). Durante una infección secundaria, los anticuerpos IgG no neutralizantes o subneutralizantes preexistentes, generados contra el primer serotipo, se unen al nuevo serotipo viral formando complejos inmunes (32). Estos complejos inmunes son internalizados de manera más eficiente por células que expresan receptores Fc $\gamma$  (Fc $\gamma$ R), como monocitos, macrófagos

y células dendríticas (32, 34). Esto conduce a un mayor número de células infectadas y a una mayor replicación viral dentro de estas células (ADE extrínseca e intrínseca, respectivamente), lo que resulta en una viremia más alta y una respuesta inmune inflamatoria más intensa, contribuyendo a la gravedad de la enfermedad (30, 32, 34). La ADE intrínseca también implica la supresión de la respuesta inmune innata (por ejemplo, IFN- $\beta$ ) y la producción de citoquinas como IL-10, lo que puede favorecer la replicación viral (32).

### **Extravasación de plasma como mecanismo central de la severidad y Disfunción endotelial**

La extravasación de plasma, resultado del aumento de la permeabilidad vascular, es el evento patológico central que conduce al dengue grave (FHD/SSD) (30, 36). Esta disfunción endotelial es inducida por una combinación de factores:

1. **Mediadores solubles:** La tormenta de citoquinas (especialmente TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, VEGF) y quimiocinas (MCP-1) actúan directamente sobre las células endoteliales, alterando las uniones intercelulares (como la proteína ZO-1 de las uniones estrechas) y dañando el glucocálix endotelial, lo que incrementa la permeabilidad (30, 33, 34, 37).
2. **Proteína NS1 del DENV:** La proteína viral NS1, secretada por las células infectadas, puede unirse directamente a las células endoteliales o activar el sistema del complemento, generando anafilotoxinas (C3a, C5a) que aumentan la permeabilidad vascular (28, 34, 37). La NS1 también puede inducir la disfunción endotelial a través de la señalización por TLR4 en monocitos y células endoteliales (28, 34).
3. **Activación del complemento:** Los complejos inmunes (virus-anticuerpo o NS1-anticuerpo) activan el sistema del complemento, generando anafilotoxinas que promueven la inflamación y la permeabilidad vascular (34).

4. **Otros factores:** La apoptosis de células endoteliales y la producción de metaloproteinasas de matriz (MMP-2, MMP-9) por células inmunes infectadas también pueden contribuir al daño endotelial y a la extravasación (30, 31).

#### **Alteraciones hematológicas:**

- **Trombocitopenia:** Es la alteración más común y característica. Los mecanismos incluyen supresión de la médula ósea, destrucción periférica de plaquetas mediada por anticuerpos (autoanticuerpos o anticuerpos anti-DENV que reaccionan de forma cruzada con plaquetas, especialmente anti-NS1), y consumo de plaquetas (31, 34, 36). La proteína E del DENV también puede interferir con la megacariopoyesis (28).
- **Leucopenia:** Común al inicio de la fase febril, a menudo seguida de linfocitosis relativa con linfocitos atípicos.
- **Hemoconcentración:** Aumento del hematocrito debido a la extravasación de plasma, un signo de severidad.
- **Coagulopatía:** En casos graves, puede haber prolongación de los tiempos de coagulación (TP, TTPA), disminución del fibrinógeno y aumento de los productos de degradación de la fibrina (ej. dímero-D), contribuyendo a las manifestaciones hemorrágicas (31, 36).

#### **Manifestaciones Clínicas y Clasificación del Dengue**

- **Espectro clínico: desde formas asintomáticas hasta dengue grave.**  
El dengue es una enfermedad febril que presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas. La mayoría de las infecciones son asintomáticas o cursan con una enfermedad febril leve indiferenciada. En los casos sintomáticos, puede variar desde una forma leve conocida como fiebre del dengue, hasta formas más graves como la fiebre hemorrágica del dengue (FHD) y el síndrome de shock por dengue (SSD), que pueden ser mortales

(1, 23). Los síntomas pueden incluir fiebre alta, cefalea intensa, dolor retroorbitario, mialgias, artralgias, náuseas, vómitos y exantema (1).

- **Fases de la enfermedad: febril, crítica y de recuperación.**

La enfermedad del dengue típicamente progresa a través de tres fases (1, 23):

1. **Fase Febril:** Dura de 2 a 7 días. Se caracteriza por fiebre alta y repentina, acompañada de síntomas generales como cefalea, mialgias, artralgias, y exantema. En esta fase, puede haber deshidratación.
2. **Fase Crítica:** Ocurre alrededor de la defervescencia (caída de la fiebre), generalmente entre el 3er y 7º día de la enfermedad. Es en esta fase donde pueden aparecer las complicaciones graves. El principal evento fisiopatológico es el aumento de la permeabilidad capilar que conduce a la extravasación de plasma. Si la extravasación es severa, puede llevar al shock hipovolémico (shock por dengue). También pueden ocurrir hemorragias graves y daño orgánico. Los signos de alarma indican el inicio de esta fase.
3. **Fase de Recuperación:** Si el paciente sobrevive la fase crítica (que usualmente dura 24-48 horas), entra en la fase de recuperación. Se caracteriza por la reabsorción gradual del líquido extravasado, mejoría del estado general, estabilización hemodinámica y normalización de los parámetros de laboratorio. Puede presentarse un exantema tardío y prurito.

- **Clasificación de la OMS (2009 o la más actual utilizada):**

En 2009, la OMS actualizó la forma de clasificar el dengue. Ahora, en lugar de hablar solo de “dengue clásico” o “hemorrágico”, se mira si el paciente tiene signos de alarma o si ya está desarrollando una forma grave. Esto ayuda a decidir cuándo hospitalizar (1, 23):

1. **Dengue sin signos de alarma:** Pacientes con fiebre y dos o más de los siguientes: náuseas/vómitos, exantema, cefalea/dolor retroorbitario, mialgias/artralgias, petequias o prueba del torniquete positiva, leucopenia. No presentan signos de alarma. Generalmente pueden ser manejados de forma ambulatoria con seguimiento cercano.
2. **Dengue con signos de alarma:** Hay señales que advierten que el dengue puede complicarse: vómitos que no paran, dolor fuerte en la barriga, hinchazón por líquidos, sangrado de encías o nariz, decaimiento extremo, el hígado agrandado o cuando los valores de sangre empiezan a cambiar rápidamente. Estos pacientes requieren observación estricta y manejo médico, generalmente con hospitalización.
3. **Dengue grave:** Se define por uno o más de los siguientes:
  - **Shock por dengue o dificultad respiratoria debido a extravasación grave de plasma:** Extravasación grave de plasma que conduce a shock (taquicardia, pulso débil, llenado capilar lento, hipotensión, presión de pulso estrecha) o acumulación de líquidos con dificultad respiratoria.
  - **Sangrado grave:** Según la evaluación del clínico (ej. hematemesis, melena, metrorragia voluminosa, sangrado del sistema nervioso central).
  - **Daño orgánico severo:** Hígado (AST o ALT  $\geq 1000$  U/L), sistema nervioso central (alteración de la conciencia), corazón u otros órganos.
  - Estos pacientes requieren manejo de emergencia y cuidados intensivos.

#### 2.2.1.4 Diagnóstico del Dengue

- **Diagnóstico clínico (basado en síntomas y signos):**

El diagnóstico clínico se sospecha en pacientes que viven o han viajado recientemente a áreas endémicas y presentan fiebre de inicio súbito con dos o más de los síntomas característicos (cefalea, dolor retroorbitario, mialgias, artralgias, exantema, manifestaciones hemorrágicas leves) (1). La presencia de signos de alarma es crucial para identificar a los pacientes en riesgo de desarrollar dengue grave (1, 22).

- **Pruebas de laboratorio:**

- **Detección viral (NS1, PCR) – utilidad en fases tempranas:**

- **Antígeno NS1:** Una de las formas más rápidas de detectar dengue es buscando una proteína que el virus libera al principio. Esta proteína, llamada NS1, se puede encontrar en sangre con pruebas rápidas, y sirve para confirmar la infección antes de que aparezcan los anticuerpos (1, 23).
- **PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa):** La detección del ARN viral mediante RT-PCR (PCR con transcriptasa inversa) es el método más sensible y específico durante los primeros días de la enfermedad (generalmente los primeros 5-7 días desde el inicio de los síntomas), cuando la viremia es alta. Permite identificar el serotipo viral (1, 23).

- **Serología (IgM, IgG) – utilidad en fases más tardías:**

- **Anticuerpos IgM:** Comienzan a ser detectables a partir del 4°-5° día de la enfermedad, alcanzando su pico máximo alrededor de las 2 semanas y persistiendo por 2-3 meses. La presencia de IgM sugiere una infección reciente o actual (1, 23).
- **Anticuerpos IgG:** Aparecen un poco más tarde que la IgM en la primoinfección, pero aumentan rápidamente y a títulos más altos en infecciones secundarias. Pueden persistir durante toda la vida. Un aumento significativo de los títulos de IgG en muestras pareadas (fase aguda y

convaleciente) o la detección de IgG en ausencia de IgM en un paciente con síntomas compatibles puede indicar una infección secundaria (1, 23).

- **Importancia del hemograma como herramienta de seguimiento y alerta:**

Un simple examen de sangre, como el hemograma, puede decir mucho en un caso de dengue. Es barato, está disponible en casi todos lados y suele mostrar cambios clave: menos glóbulos blancos, menos plaquetas y sangre más concentrada por pérdida de líquidos. Los hallazgos típicos incluyen (1, 23):

- **Leucopenia:** Disminución del recuento de glóbulos blancos, a menudo presente desde la fase febril temprana.
- **Trombocitopenia:** Disminución del recuento de plaquetas (generalmente por debajo de 100,000/mm<sup>3</sup>), que suele ocurrir entre el 3er y 7º día de enfermedad, coincidiendo con la fase crítica. Es un marcador importante de progresión a dengue grave (5, 8, 12). El Volumen Plaquetario Medio (VPM) y otros índices plaquetarios (Plaquetocrito - PCT, Ancho de Distribución Plaquetaria - PDW, P-LCR) pueden ofrecer información adicional sobre la función y producción plaquetaria, y su utilidad como predictores de severidad está en investigación (5, 6, 14, 16, 17, 18, 19, 20).
- **Hemoconcentración:** Aumento del hematocrito (generalmente  $\geq 20\%$  sobre el valor basal del paciente o el promedio para la edad y sexo) debido a la extravasación de plasma. Es un signo clave de dengue grave.

El Ancho de Distribución Monocitaria (MDW, por sus siglas en inglés) es un nuevo parámetro que se obtiene en algunos analizadores hematológicos y ha mostrado ser un predictor temprano de infección por dengue y sepsis, aunque su rol específico en la severidad del dengue requiere más estudios (9, 10, 11, 13, 15).

### 2.2.1.5 Manejo y Tratamiento del Dengue

- **Manejo sintomático y de soporte:**

No existe un tratamiento antiviral específico para el dengue. El manejo se centra en el alivio de los síntomas y el soporte vital (1, 23).

- **Control de la fiebre y el dolor:** Se recomienda paracetamol. Se deben evitar los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como la aspirina, el ibuprofeno y el diclofenaco, ya que pueden aumentar el riesgo de sangrado y la acidosis (1).
- **Reposo:** Es importante durante la fase febril.

- **Importancia de la hidratación:**

La hidratación adecuada es crucial, especialmente durante la fase febril, para prevenir la deshidratación y para preparar al paciente para la posible fase crítica. Se recomienda la ingesta abundante de líquidos orales (agua, soluciones de rehidratación oral, jugos de frutas no cítricas). En casos de intolerancia oral o deshidratación moderada/severa, se requiere la administración de fluidos intravenosos (1, 23).

- **Criterios de hospitalización:**

La decisión de hospitalizar a un paciente con dengue se basa en la presencia de (1, 23):

- **Signos de alarma.**
- **Condiciones comórbidas:** Embarazo, edades extremas (lactantes, ancianos), diabetes, enfermedad renal crónica, cardiopatías, obesidad, etc. (22).
- **Dengue grave.**
- **Situaciones sociales:** Vivir solo, difícil acceso a servicios de salud.

- **Manejo del dengue grave:**

El manejo del dengue grave (especialmente el shock por dengue) es una emergencia médica y requiere hospitalización inmediata, preferiblemente en una unidad de cuidados intensivos (1, 23). Los pilares del tratamiento son:

- **Fluidoterapia intravenosa cuidadosa y monitorizada:** Para corregir la hipovolemia debida a la extravasación de plasma. Se utilizan soluciones cristaloides isotónicas (ej. solución salina al 0.9%, Ringer lactato). El volumen y la velocidad de infusión se ajustan según el estado hemodinámico, el hematocrito y los signos vitales.
- **Monitoreo estricto:** De signos vitales, diuresis, hematocrito, recuento de plaquetas, y signos de sobrecarga hídrica.
- **Manejo de complicaciones:** Tratamiento del sangrado grave (transfusión de hemoderivados según necesidad), corrección de desequilibrios electrolíticos y ácido-base, y soporte de órganos en caso de fallo orgánico.

#### 2.2.1.6 Prevención y Control del Dengue

La prevención y el control del dengue se basan en un enfoque integrado que incluye (1, 23, 26):

- **Control vectorial:** Es la estrategia principal y se enfoca en reducir las poblaciones del mosquito *Aedes aegypti*. Incluye:
  - **Eliminación y control de criaderos:** Eliminar recipientes que puedan acumular agua donde los mosquitos ponen sus huevos (llantas, floreros, botellas, tanques de agua sin tapa).
  - **Uso de larvicidas:** En recipientes de agua que no pueden ser eliminados.

- **Uso de adulticidas (fumigación):** Durante brotes epidémicos para reducir rápidamente la población de mosquitos adultos infectados, aunque su efectividad puede ser limitada y temporal (1).
- **Nuevas estrategias:** Como el uso de mosquitos con *Wolbachia* o mosquitos genéticamente modificados.
- **Participación comunitaria:**
  - Es esencial para el éxito de las medidas de control vectorial. La educación y movilización de la comunidad para que identifique y elimine los criaderos en sus hogares y alrededores es fundamental (1, 26, 27).
  - **Vacunas (mencionar brevemente el estado actual, si es pertinente):**  
El desarrollo de vacunas contra el dengue ha sido un desafío debido a la existencia de cuatro serotipos y el riesgo de ADE.
  - **Dengvaxia® (CYD-TDV):** Es una vacuna tetravalente de virus vivos atenuados, licenciada en varios países. Sin embargo, su uso se recomienda principalmente en personas con infección previa por dengue confirmada serológicamente, debido a un mayor riesgo de dengue grave en individuos seronegativos vacunados que se infectan posteriormente (1, 23, 29).
  - **TAK-003 (Qdenga®):** Es otra vacuna tetravalente de virus vivos atenuados que ha mostrado eficacia en ensayos clínicos, incluyendo en individuos seronegativos, y ha sido aprobada en algunos países (2, 29).

La investigación y desarrollo de nuevas vacunas más seguras y efectivas para todos los grupos de edad y estados serológicos continúa siendo una prioridad (1, 27, 29, 32, 34, 35).

### 2.2.2 Indicadores Hematológicos en Dengue

Los indicadores hematológicos son herramientas cruciales en el diagnóstico, seguimiento y pronóstico del dengue, dada su accesibilidad y las alteraciones características que produce la enfermedad en el sistema hematopoyético (1, 5).

### 2.2.2.1 El Hemograma en el Dengue:

- **Importancia del hemograma completo como una fruta al alcance de la mano en la atención médica**

El hemograma completo es una de las pruebas más comunes realizadas en la atención médica. En el contexto del dengue, es la primera prueba que proporciona información importante sobre los cambios hematológicos debido a la infección viral, lo cual es útil para establecer una sospecha clínica, seguimiento e identificar signos de advertencia (1,8,17). Es una de las pruebas más útiles en regiones con recursos limitados, ya que es muy barata, está disponible y se realiza a bajo costo.

- **Alteraciones generales observadas: leucopenia, trombocitopenia, hemoconcentración.**

Las alteraciones más consistentemente observadas en el hemograma de pacientes con dengue son (1, 23):

- **Leucopenia:** Definida como un diagnóstico en el cual el paciente presenta un número anormalmente bajo de leucocitos o glóbulos blancos, es un hecho que ocurre frecuentemente durante el inicio febril en pacientes con dengue. Con frecuencia, este diagnóstico está acompañado por un cuadro de neutropenia (disminución del número de neutrófilos en la sangre) y linfocitosis (aumento de linfocitos en la sangre).
- **Trombocitopenia:** Es la reducción del recuento de plaquetas por debajo del límite inferior normal (generalmente  $<150,000/\text{mm}^3$ , aunque umbrales como

<100,000/mm<sup>3</sup> se usan para definir trombocitopenia significativa en dengue).

Es un hallazgo cardinal y un marcador importante de la enfermedad, especialmente durante la fase crítica (5, 8, 12).

- **Hemoconcentración:** Se refiere al aumento del hematocrito (generalmente  $\geq 20\%$  sobre el valor basal del paciente o el promedio para la edad y sexo) como consecuencia de la extravasación de plasma. Es un signo clave de dengue grave y de la transición a la fase crítica (1, 23).

#### 2.2.2.2 Índices Plaquetarios:

##### Fisiología y Cinética Plaquetaria:

- **Megacariopoyesis y producción de plaquetas:** Las plaquetas son pequeños fragmentos celulares anucleados derivados de los megacariocitos, células grandes localizadas en la médula ósea. La trombopoyetina (TPO) es la principal citoquina que regula la megacariopoyesis, estimulando la proliferación y maduración de los megacariocitos y la liberación de plaquetas a la circulación. Estudios sobre la cinética plaquetaria en la fiebre hemorrágica por dengue han sido fundamentales para entender estos procesos en el contexto de la enfermedad (38).
- **Vida media y función de las plaquetas:** Las plaquetas tienen una vida media de aproximadamente 7-10 días en la circulación. Su función principal es la hemostasia primaria (formación del tapón plaquetario para detener el sangrado), pero también participan activamente en la inflamación, la respuesta inmune y el mantenimiento de la integridad endotelial, actuando como células señalizadoras en el continuo inmune (39).
- **Mecanismos de trombocitopenia en el dengue (supresión medular, destrucción periférica, consumo):** La trombocitopenia en el dengue es multifactorial (29, 32, 12, 18):

- **Supresión medular:** El DENV puede infectar directamente las células progenitoras de la médula ósea o inducir la liberación de citoquinas (como TNF- $\alpha$ ) que suprimen la megacariopoyesis.
- **Destrucción periférica:** Se ha propuesto la destrucción de plaquetas mediada por el sistema inmune. Los anticuerpos anti-DENV pueden reaccionar de forma cruzada con antígenos plaquetarios, o los complejos inmunes (virus-anticuerpo o NS1-anticuerpo) pueden unirse a las plaquetas y mediar su eliminación por el sistema reticuloendotelial. La activación del complemento también puede estar implicada.
- **Consumo:** En casos de daño endotelial y manifestaciones hemorrágicas, puede haber un aumento del consumo de plaquetas en los sitios de lesión vascular.

#### **Trombocitopenia en el Dengue:**

- **Definición y grados:** Se define como un recuento de plaquetas inferior a 150,000/mm<sup>3</sup>. En el contexto del dengue, un recuento <100,000/mm<sup>3</sup> se considera un criterio para FHD (junto con hemoconcentración y evidencia de sangrado) y es un signo de alarma (1). Los grados de trombocitopenia pueden clasificarse como leve (100,000-149,000/mm<sup>3</sup>), moderada (50,000-99,000/mm<sup>3</sup>) y severa (<50,000/mm<sup>3</sup>), siendo esta última asociada con mayor riesgo de sangrado espontáneo (8, 12).
- **Correlación con la severidad y fases de la enfermedad:** La trombocitopenia suele aparecer entre el 3er y 7º día de enfermedad, coincidiendo con la fase crítica y la extravasación de plasma. Un descenso rápido y marcado en el recuento plaquetario es un indicador de progresión a dengue grave (1, 8, 12). La recuperación del recuento plaquetario suele iniciar en la fase de recuperación (7).
- **Valor pronóstico y como signo de alarma:** Un recuento de plaquetas <100,000/mm<sup>3</sup> es considerado un signo de alarma según la clasificación de la OMS de 2009 (1). Una

caída progresiva y rápida del recuento plaquetario es un indicador de mal pronóstico y de la necesidad de una monitorización más estrecha y posible hospitalización (8, 12).

### **Volumen Plaquetario Medio (VPM o MPV):**

- **Definición y qué representa (tamaño promedio de las plaquetas):** El VPM es una medida del tamaño promedio de las plaquetas circulantes. Las plaquetas jóvenes recién liberadas de la médula ósea suelen ser más grandes y metabólicamente más activas que las plaquetas más viejas (6, 16).
- **Relación inversa con el recuento plaquetario en condiciones normales:** En individuos sanos, existe generalmente una relación inversa entre el recuento plaquetario y el VPM; es decir, cuando el recuento de plaquetas es bajo, el VPM tiende a ser más alto, reflejando una médula ósea que intenta compensar liberando plaquetas jóvenes y grandes (6).
- **Cambios del VPM en respuesta a la producción y destrucción plaquetaria:** Un VPM elevado puede indicar una mayor producción plaquetaria (trombopoyesis activa) en respuesta a una destrucción periférica de plaquetas. Un VPM bajo o normal en presencia de trombocitopenia podría sugerir una producción medular deficiente (6, 18).
- **VPM en Dengue:**
  - **Mecanismos fisiopatológicos que explican sus variaciones en dengue:** Durante la fase aguda del dengue, con trombocitopenia, se esperaría un aumento del VPM debido a la liberación de plaquetas jóvenes y grandes (reticuladas) por la médula ósea en un intento de compensar la destrucción o el secuestro periférico. Sin embargo, si existe una supresión medular significativa, el VPM podría no aumentar o incluso disminuir. Algunos estudios sugieren que el VPM puede aumentar durante la fase de recuperación de la trombocitopenia (6, 7, 19).

- **Estudios previos sobre VPM como marcador de diagnóstico precoz, severidad o evolución en dengue:** Varios estudios han investigado el VPM en dengue. Algunos sugieren que un VPM más alto al inicio podría estar asociado con una recuperación más rápida de las plaquetas (7). Otros han encontrado que el VPM tiende a ser más bajo en las fases iniciales de la trombocitopenia en dengue, aumentando luego durante la recuperación (5, 14, 16). La utilidad del VPM como predictor de severidad o como signo de alarma temprano ha arrojado resultados variables y a veces contradictorios (5, 12, 14, 17, 19). Un estudio reciente en el Hospital Militar Central de Lima (19) encontró que el VPM no mostró diferencias significativas entre los grupos de dengue con y sin signos de alarma al ingreso, pero sí un ligero aumento en el grupo con signos de alarma al cuarto día, aunque no estadísticamente significativo para predecir severidad.
- **Puntos de corte sugeridos y su rendimiento diagnóstico:** No hay puntos de corte universalmente aceptados para el VPM en dengue. Su utilidad diagnóstica o pronóstica aislada es limitada y puede variar según la población y el momento de la enfermedad (19, 20).

### **2.2.2.3 Amplitud de Distribución Plaquetaria (PDW):**

- **Definición y qué representa (variabilidad en el tamaño de las plaquetas, anisocitosis plaquetaria):** El PDW mide la variabilidad en el tamaño de las plaquetas circulantes, reflejando la heterogeneidad del tamaño plaquetario (anisocitosis plaquetaria) (16, 17).

- **Relación con la actividad megacariopoyética:** Un PDW elevado puede indicar una mayor actividad megacariopoyética, con liberación de plaquetas de diferentes tamaños, incluyendo plaquetas jóvenes y grandes, así como fragmentos de megacariocitos (16).
- **PDW en Dengue:**
  - **Mecanismos fisiopatológicos de sus variaciones en dengue:** En el dengue, con la trombocitopenia y la posible respuesta medular, se podría esperar un aumento del PDW, reflejando la liberación de plaquetas de diferentes tamaños.
  - **Estudios previos sobre PDW como marcador en dengue:** Al igual que el VPM, los resultados sobre el PDW en dengue son variables. Algunos estudios han encontrado un PDW más alto en pacientes con dengue en comparación con controles febriles no dengue (17), y algunos lo han asociado con la severidad de la trombocitopenia o la recuperación plaquetaria (12, 14, 16). Sin embargo, su valor como predictor independiente de dengue grave no está claramente establecido.
  - **Rendimiento diagnóstico reportado:** El rendimiento diagnóstico del PDW por sí solo suele ser modesto.

#### **Plaquetocrito (PCT):**

- **Definición y qué representa (masa plaquetaria total, porcentaje del volumen sanguíneo ocupado por plaquetas):** El PCT representa la masa plaquetaria total y se calcula como el producto del recuento plaquetario y el VPM ( $PCT = \text{Recuento Plaquetario} \times \text{VPM} / 10,000$ , si el VPM está en fL y el recuento en  $\times 10^3/\mu\text{L}$ , para obtener un porcentaje) (16, 17). Refleja el volumen total ocupado por las plaquetas en la sangre.
- **PCT en Dengue:**
  - **Mecanismos fisiopatológicos de sus variaciones en dengue:** Dado que el PCT depende tanto del recuento plaquetario como del VPM, sus variaciones en el

dengue reflejarán los cambios en ambos parámetros. Una disminución significativa del recuento plaquetario generalmente conducirá a un PCT bajo, incluso si el VPM aumenta ligeramente.

- **Estudios previos sobre PCT como marcador en dengue:** El PCT ha mostrado ser más bajo en pacientes con dengue, especialmente en aquellos con trombocitopenia severa, y algunos estudios sugieren que podría ser un indicador útil de la gravedad de la trombocitopenia y de la necesidad de monitoreo (14, 16, 17).
- **Rendimiento diagnóstico reportado:** Similar a otros índices plaquetarios, su utilidad aislada es limitada, pero podría complementar la información del recuento plaquetario.

#### **Utilidad Combinada de los Índices Plaquetarios:**

- **Potencial de usar VPM, PDW y PCT conjuntamente para mejorar la predicción o el diagnóstico:** La evaluación conjunta de los índices plaquetarios (VPM, PDW, PCT) junto con el recuento plaquetario podría ofrecer una visión más completa de la dinámica plaquetaria que cada parámetro por separado. Por ejemplo, un recuento bajo de plaquetas con VPM y PDW elevados podría indicar una destrucción periférica con respuesta medular activa, mientras que un recuento bajo con VPM y PDW bajos podría sugerir una supresión medular más severa. Algunos estudios sugieren que la combinación de estos índices podría mejorar la diferenciación entre dengue y otras enfermedades febriles o la predicción de complicaciones (14, 16, 17, 18). No obstante, se necesitan más estudios para validar la utilidad clínica de los algoritmos diagnósticos o pronósticos combinados.

#### **Amplitud de Distribución Monocitaria (MDW):**

#### **Monocitos: Fisiología y Rol en la Infección:**

- **Origen y funciones de los monocitos:** En el tejido del cuerpo humano se pueden encontrar diferentes tipos de células, entre estas están las células blancas, las cuales se pueden dividir en diferentes categorías; entre estas, los monocitos, que son un tipo de leucocitos, y que se describen como agranulocitos, originan de la médula ósea, y pueden circular antes de migrar a un tejido en particular. Cuando permanecen en un tejido pueden diferenciarse en macrófagos o en células dendríticas. Son de suma importancia en la respuesta inmune tanto en la fase innata como en la fase adaptativa. Esto incluye fagocitosis, la presentación de un antígeno, y la producción de citoquinas. La proliferación y la función de los monocitos y los macrófagos son vitales para que se mantenga el estado de homeostasis, de igual forma, para la respuesta que se da ante diferentes infecciones, traumas, enfermedades, o lesiones (40, 41).
- **Papel de los monocitos en la respuesta inmune a infecciones virales, incluyendo el dengue:** Se considera que los monocitos y macrófagos son las células que facilitan la replicación del DENV (32). La infección de estas células facilita la viremia y la producción de citoquinas proinflamatorias que median la patogénesis del dengue, que incluye la disfunción endotelial y la tormenta de citoquinas (34). También estos monocitos y macrófagos intervienen en la presentación de antígenos y posteriormente inician la respuesta inmune adaptativa.

#### **Definición y Significado del MDW:**

- **Qué mide el MDW (variabilidad en el volumen/tamaño de los monocitos circulantes):** El MDW mide cuán distintos son los monocitos en tamaño. Cuando esta diferencia aumenta, puede ser señal de que el sistema inmune está reaccionando ante algo, como una infección. Por eso, algunos lo están estudiando como una especie de “alerta temprana” en enfermedades como el dengue (10, 11).

- **Cómo se obtiene (parámetro de los analizadores hematológicos modernos):** El MDW es un nuevo parámetro que se reporta automáticamente como parte del hemograma completo en algunos analizadores de hematología moderna que cuentan con tecnología de citometría de flujo avanzada (9, 10).
- **MDW como indicador de activación monocitaria e inflamación:** El MDW es posible que refleje la activación de los monocitos. En una respuesta inflamatoria o infecciosa los monocitos pueden tener cambios morfológicos. Esto incluye aumento de tamaño y de complejidad interna lo cual se traduce en aumento del MDW (10, 11, 15).

#### **MDW en Infecciones y Sepsis (Contexto General):**

- **Evidencia del MDW como biomarcador en sepsis y otras infecciones:** MDW (medida de sofocación aguda) ha sido un posible primer indicador de sepsis. Investigaciones han determinado que MDW elevados en momentos de ingreso al hospital se presentan con mayor probabilidad de sepsis y además, con más gravedad (11). Un estudio piloto en pacientes graves atendidos en urgencias también encontró que el MDW puede ser un indicador de infección, mostrando una buena capacidad de discriminación (42).

#### **MDW en Dengue:**

- **Hipótesis sobre los cambios del MDW en dengue:** Dada la conocida activación de los monocitos durante la infección por dengue (siendo células diana para la replicación viral y productoras de citoquinas), se hipotetiza que el MDW podría aumentar en pacientes con dengue, reflejando esta activación y los cambios morfológicos asociados.
- **Estudios previos sobre MDW como marcador de diagnóstico precoz, severidad o evolución en dengue:**
  - En Tailandia, un grupo de investigadores probó que el MDW podría ayudar a identificar dengue. Lo incluyeron en un sistema de puntuación junto con otros

datos del hemograma, y vieron que cuando el MDW subía, era más probable que el paciente tuviera dengue.

- Phuttasen et al. (2022) (10), en un estudio relacionado, también reportaron que el MDW tenía una buena capacidad de discriminación para la infección por dengue.

La literatura específica sobre el MDW como predictor de *severidad* del dengue o su evolución a dengue grave es aún más limitada y requiere más investigación (20).

- **Puntos de corte y rendimiento diagnóstico reportados en la literatura para dengue:**

- Poottasane et al. (9, 13) utilizaron un punto de corte para MDW > 20 U en su modelo predictivo, con una sensibilidad del 72.2% y una especificidad del 71.1% para predecir dengue.
- Phuttasen et al. (10) reportaron un AUC de 0.78 para el MDW en la predicción de dengue, con un punto de corte óptimo de 19.7 U (sensibilidad 75.6%, especificidad 69.6%).

Estos estudios sugieren que el MDW tiene potencial como parte de un panel para el diagnóstico temprano de dengue, pero su rendimiento aislado puede ser moderado.

- **Potencial del MDW como marcador temprano de la respuesta inmune al virus del dengue:** Dado que los monocitos son unas de las primeras células en responder a la infección por DENV y en activarse, un cambio temprano en el MDW podría reflejar el inicio de la respuesta inmune y la inflamación, convirtiéndolo en un potencial marcador temprano.

### 2.2.3. Marcadores Precoces y de Evolución en Dengue

### 2.2.3.1. Necesidad de Marcadores Tempranos y Pronósticos:

- **Limitaciones de los métodos diagnósticos actuales para la predicción temprana de severidad:** Aunque la detección de NS1 y PCR son útiles para el diagnóstico temprano del dengue, y la serología para fases más tardías, la predicción temprana de qué pacientes evolucionarán a dengue grave sigue siendo un desafío. Los signos de alarma, aunque cruciales, aparecen cuando la fase crítica ya ha comenzado o está por comenzar (1).
- **Importancia de identificar pacientes en riesgo de progresión a dengue grave:** La identificación temprana de pacientes con alto riesgo de desarrollar complicaciones graves permitiría un manejo más proactivo, una monitorización más intensiva y la optimización de recursos, especialmente en situaciones de brotes con alta demanda de servicios de salud (1, 20).

### 2.2.3.2. Potencial de los Índices Plaquetarios y MDW como Panel Combinado:

- **Argumentar por qué la combinación de estos marcadores (VPM, PDW, PCT, MDW) podría ofrecer un mejor rendimiento diagnóstico o pronóstico que cada uno por separado:** Cada uno de estos marcadores refleja diferentes aspectos de la respuesta hematológica e inmune a la infección por dengue. La combinación de estos parámetros podría capturar una imagen más completa y dinámica de la respuesta del huésped. Los estudios de Poottasane et al. (9, 13) y Phuttasen et al. (10) respaldan la idea de que la combinación de MDW con otros parámetros del hemograma mejora la predicción de la infección por dengue.
- **Sinergia entre los marcadores (reflejando diferentes aspectos de la respuesta hematológica e inmune):** Los índices plaquetarios reflejan principalmente la respuesta

de la línea megacariocítica y la hemostasia, mientras que el MDW refleja la activación de la línea monocítica y la respuesta inmune innata. Dado que ambos sistemas están profundamente implicados en la fisiopatología del dengue, su evaluación conjunta podría revelar patrones más específicos de la enfermedad o de su severidad.

- **Justificación de la selección de este panel específico para tu estudio en Pucallpa:** La selección de este panel se justifica por la accesibilidad y el bajo costo del hemograma completo, que proporciona estos índices. En una región endémica como Pucallpa (25), donde el dengue es un problema de salud pública significativo (3), la disponibilidad de marcadores tempranos y pronósticos que no requieran pruebas sofisticadas es de gran valor.

#### 2.2.4. Contexto del Hospital Pucallpa y la Región Amazónica

- **Breve descripción de la endemicidad del dengue en Pucallpa y la región.**  
La zona amazónica de Perú, que incluye Pucallpa (la capital del departamento de Ucayali), es una zona endémica para el dengue desde hace mucho tiempo y sufre de brotes epidémicos de forma recurrente (3, 25, 27). Los factores de la alta transmisión del dengue son el clima, la urbanización y la presencia del mosquito *Aedes Aegypti* (1,26). El departamento de Ucayali reporta un número considerable de casos (2, 3, 4).
- **Importancia de realizar estudios locales para validar marcadores en poblaciones específicas.**

Es fundamental realizar estudios locales para validar la utilidad de biomarcadores. El rendimiento de estos puede estar influenciado por factores genéticos de la población, serotipos virales circulantes, coexistencia de otras enfermedades, estado nutricional y acceso a la atención médica (1, 20). La validación local es necesaria para guías clínicas adaptadas.

- **El equipo hematológico del Hospital Pucallpa reporta rutinariamente todos estos índices (VPM, PDW, PCT, MDW):**

La viabilidad de un estudio que investigue estos índices depende de si los analizadores hematológicos disponibles en el Hospital II de Pucallpa reportan de manera rutinaria y confiable todos estos parámetros. Se ha confirmado que el equipo hematológico que se está utilizando en el Hospital II de Pucallpa **sí está procesando todos los índices mencionados en el Proyecto de Investigación** (VPM, PDW, PCT y MDW), lo cual es vital para la viabilidad del estudio.

## 2.3 Formulación de la Hipótesis

### 2.3.1. Hipótesis General

- **Hipótesis de investigación (Hi):** Existe una asociación estadística significativa entre los indicadores hematológicos (índices plaquetarios y MDW) evaluados en etapa temprana y la confirmación diagnóstica, así como con el pronóstico clínico del dengue en pacientes atendidos en el Hospital Pucallpa, 2025.
- **Hipótesis nula (H<sub>0</sub>):** No existe una asociación estadística significativa entre los indicadores hematológicos (índices plaquetarios y MDW) evaluados en etapa temprana y la confirmación diagnóstica ni con el pronóstico clínico del dengue en pacientes atendidos en el Hospital Pucallpa, 2025..

### 2.3.2. Hipótesis Específicas

- **Hi1:** Los valores de los índices plaquetarios (VPM, PCT, PDW) medidos al ingreso hospitalario se relacionan significativamente con el diagnóstico precoz del dengue.
- **H<sub>0</sub>1:** Los valores de los índices plaquetarios (VPM, PCT, PDW) medidos al ingreso hospitalario no se relacionan significativamente con el diagnóstico precoz del dengue..
- **Hi2:** Los valores del MDW medidos al ingreso hospitalario se relacionan significativamente con el diagnóstico precoz del dengue.

- **H<sub>0</sub>2:** Los valores del MDW medidos al ingreso hospitalario no se relacionan significativamente con el diagnóstico precoz del dengue
- **H<sub>i</sub>3:** Las variaciones de los índices plaquetarios (VPM, PCT, PDW) durante la hospitalización se relacionan significativamente con la evolución clínica (severidad) de los pacientes con dengue.
- **H<sub>0</sub>3:** Las variaciones de los índices plaquetarios (VPM, PCT, PDW) durante la hospitalización no se relacionan significativamente con la evolución clínica (severidad) de los pacientes con dengue..
- **H<sub>i</sub>4:** Las variaciones del MDW durante la hospitalización se relacionan significativamente con la evolución clínica (severidad) de los pacientes con dengue.
- **H<sub>0</sub>4:** Las variaciones del MDW durante la hospitalización no se relacionan significativamente con la evolución clínica (severidad) de los pacientes con dengue
- **H<sub>i</sub>5:** El panel combinado de índices plaquetarios y MDW exhibirá una utilidad diagnóstica superior a la de cada marcador evaluado de forma individual para el diagnóstico precoz del dengue.
- **H<sub>0</sub>5:** El panel combinado de índices plaquetarios y MDW no exhibirá una utilidad diagnóstica superior a la de cada marcador evaluado de forma individual para el diagnóstico precoz del dengue.

## **CAPÍTULO III: METODOLOGÍA**

En el presente capítulo se detalla el abordaje metodológico que se empleará para alcanzar los objetivos propuestos y responder a las preguntas de investigación. Se describirán el método, tipo, nivel y diseño de la investigación, así como la población y muestra, las técnicas e instrumentos de recolección de datos, el plan de análisis y las consideraciones éticas pertinentes.

### **3.1 Método de la investigación**

El método empleado es el hipotético-deductivo, ya que la investigación parte de hipótesis generales (basadas en la teoría de la respuesta inmune y plaquetaria en el dengue) que serán contrastadas mediante la observación y el análisis estadístico de datos clínicos para llegar a conclusiones particulares sobre la población de Pucallpa.

### **3.2 Enfoque de la investigación**

La investigación tiene un enfoque cuantitativo, debido a que se fundamenta en la medición de variables numéricas (índices plaquetarios y valores de MDW) y el uso de la estadística para La presente investigación es de tipo aplicada, debido a que su propósito fundamental es utilizar los conocimientos existentes sobre la fisiopatología hemática y la respuesta inmune para dar solución a un problema de salud pública concreto. El estudio no se limita a la descripción teórica de los biomarcadores, sino que busca validar su utilidad práctica y clínica en el diagnóstico precoz y el pronóstico evolutivo de los pacientes con dengue en el Hospital Pucallpa. Al establecer la relación entre los índices plaquetarios y el MDW con el estado clínico del paciente, se generan herramientas directas que permiten optimizar el triaje, la toma de decisiones médicas y el manejo terapéutico oportuno severidad del dengue.

### **3.3 Tipo de investigación**

La presente investigación es de tipo aplicada, debido a que su propósito fundamental es utilizar los conocimientos existentes sobre la fisiopatología hemática y la respuesta inmune

para dar solución a un problema de salud pública concreto. El estudio no se limita a la descripción teórica de los biomarcadores, sino que busca validar su utilidad práctica y clínica en el diagnóstico precoz y el pronóstico evolutivo de los pacientes con dengue en el Hospital Pucallpa. Al establecer la relación entre los índices plaquetarios y el MDW con el estado clínico del paciente, se generan herramientas directas que permiten optimizar el triaje, la toma de decisiones médicas y el manejo terapéutico oportuno.

### 3.4 Diseño de la investigación

La investigación se define bajo un diseño no experimental, con un enfoque observacional y retrospectivo. A continuación, se detallan las dimensiones de este diseño:

- **No experimental (Ex post facto):** El estudio es no experimental porque no existe una manipulación deliberada o controlada de las variables independientes (índices plaquetarios y MDW). El investigador se limita a observar y recolectar los datos de los parámetros hematológicos tal como se presentaron en el paciente y fueron registrados por el analizador Beckman Coulter DxH 900, sin intervenir en el curso de la enfermedad ni en el tratamiento.
- **Retrospectivo:** s retrospectivo debido a que la fuente de datos proviene de registros históricos (historias clínicas y bases de datos del laboratorio) de pacientes atendidos en el Hospital Pucallpa en el periodo de enero a junio de 2025. El análisis se realiza sobre hechos ya ocurridos y documentados en dicho periodo, cuya extracción y procesamiento se ejecutará en el año 2026.

#### 3.4.1 Corte

El estudio posee un corte longitudinal, ya que se realizarán mediciones repetidas en los mismos sujetos en momentos temporales distintos para evaluar la evolución. Específicamente, se compararán los valores hematológicos en dos hitos clínicos críticos:

- Momento 1 (Fase Precoz/Febril): Correspondiente al ingreso o los primeros 3 días de síntomas.
- Momento 2 (Fase Crítica/Defervescencia): Correspondiente a los días 4 al 6, donde se manifiesta el mayor riesgo de complicaciones.

Este seguimiento temporal es lo que permitirá determinar si las variaciones en el MDW y los índices plaquetarios tienen capacidad predictora sobre la progresión clínica hacia el dengue grave.

#### 3.4.2 Nivel o alcance

El estudio es de nivel correlacional y explicativo. Es correlacional porque no se busca únicamente describir los valores de los biomarcadores, sino establecer asociaciones estadísticas significativas entre estos y las variables dependientes (confirmación de dengue y estadios de evolución clínica). Asimismo, es explicativo porque pretende analizar cómo las fluctuaciones de los marcadores hematológicos determinan o influyen en la progresión de la enfermedad, permitiendo contrastar las hipótesis planteadas mediante pruebas de inferencia estadística.

### **3.5. Población, Muestra y muestreo**

La población de estudio se define como el conjunto total de elementos o individuos que poseen características similares y cumplen con los criterios específicos de interés para la investigación. La unidad de análisis corresponde a cada uno de estos elementos. La muestra, por su parte, es una porción representativa de la población con la cual se trabaja, seleccionada cuando la población es demasiado extensa. En esta investigación, dada la naturaleza retrospectiva y el acceso a registros de un período definido, se considerará la totalidad de casos elegibles dentro de ese marco temporal.

#### 3.5.1. Población de Estudio

La población de estudio está constituida por la totalidad de pacientes atendidos por sospecha clínica de dengue en los servicios de emergencia, consulta externa y hospitalización del Hospital II de Pucallpa durante el periodo comprendido entre enero y junio de 2025.

Considerando los antecedentes epidemiológicos reportados por el CDC-Perú para el departamento de Ucayali (donde se registraron más de 5,000 casos anuales en 2021 y 2022) y el incremento drástico de casos reportados a inicios de 2025 a nivel nacional, **se estima una población de aproximadamente 450 a 600 pacientes con sospecha clínica de dengue para el periodo de seis meses de estudio.**

Esta población queda delimitada por los siguientes criterios:

- **Condición clínica:** Pacientes que ingresan con cuadro febril agudo y síntomas compatibles con dengue.
- **Espacial:** Pacientes que acuden específicamente al Hospital II de Pucallpa.
- **Temporal:** Casos registrados entre el 01 de enero y el 30 de junio de 2025.

La unidad de análisis corresponde a cada registro clínico y hematológico individual de los pacientes que conforman esta población y que, posteriormente, serán filtrados mediante los criterios de selección para conformar la muestra final.

### 3.5.2. Muestra

La muestra será de tipo probabilística y su tamaño se ha determinado mediante la fórmula de cálculo para poblaciones finitas, considerando los parámetros de rigor estadístico para asegurar la representatividad de los resultados.

Para el cálculo, se han tomado los siguientes criterios:

- Nivel de confianza: 95% ( $Z = 1.96$ ).
- Margen de error: 5% ( $e=0.05$ ).
- Proporción esperada ( $p$ ): 0.5.

- **Población (N):** Correspondiente al total de pacientes con diagnóstico confirmado de dengue (NS1 o RT-PCR positivo) registrados en el Hospital Pucallpa entre enero y junio de 2025.

Aplicando la fórmula:

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p \cdot q}{e^2 \cdot (N-1) + Z^2 \cdot p \cdot q}$$

El tamaño de la muestra final ( $n$ ) se ajustará al universo de casos reportados en el periodo de estudio. Si tomamos como referencia una población estimada de 500 pacientes (basado en la alta endemicidad de la zona), la muestra mínima requerida sería de 217 pacientes. No obstante, el número exacto se calculará al momento de obtener el reporte final del laboratorio del hospital

### 3.5.3 El proceso de muestreo

El muestreo será aleatorio simple, seleccionando de forma sistemática a los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión dentro de la cohorte histórica identificada en el sistema del laboratorio del Hospital Pucallpa hasta completar el número  $n$  determinado por la fórmula.

**Criterios de Selección:**

La definición de los criterios de selección es fundamental para determinar qué pacientes serán incluidos en el estudio (criterios de inclusión) y cuáles serán excluidos (criterios de exclusión), asegurando la homogeneidad de la población de estudio y la pertinencia de los datos para los objetivos de investigación.

**Criterios de Inclusión:**

1. Registro de pacientes con diagnóstico de dengue confirmado mediante prueba de Antígeno NS1 o RT-PCR positiva, realizada durante la fase temprana de la enfermedad

(primeros 5 días de síntomas) y atendidos en el Hospital Pucallpa en el período de enero a junio de 2025.

2. Registro de pacientes cuyos datos hematológicos, incluyendo los índices plaquetarios (VPM, PCT, PDW) y el MDW, estén disponibles y puedan ser recuperados directamente del registro del analizador hematológico Beckman Coulter DxH 900, correspondientes al momento del ingreso o primera atención.
3. Registro de pacientes con diagnóstico confirmado de dengue cuyos registros de seguimiento en la historia clínica permitan clasificar su evolución final según los criterios de severidad de la OMS (dengue sin signos de alarma, con signos de alarma, o grave).
4. Registro de pacientes cuyos expedientes clínicos y registros de laboratorio se consideren completos y accesibles para la extracción de todas las variables de estudio.

#### Criterios de Exclusión:

1. Registro de pacientes con diagnóstico confirmado de otras enfermedades febriles o infecciosas que pudieran alterar significativamente los índices hematológicos de interés (como malaria, tifoidea, u otras coinfecciones), según conste en el registro clínico.
2. Registro de pacientes con antecedentes conocidos de trastornos hematológicos preexistentes (ej. trombocitopenias crónicas no relacionadas con dengue, trastornos de la médula ósea) que puedan sesgar los resultados de los índices plaquetarios.
3. Registro de pacientes con comorbilidades graves no relacionadas con el dengue que puedan influir drásticamente en los marcadores inflamatorios o hematológicos.
4. Registro de pacientes con registros incompletos de los valores de los índices hematológicos al ingreso, de la prueba de confirmación de dengue, o de los datos de seguimiento necesarios para determinar la evolución clínica.

5. Registro de pacientes trasladados a otros establecimientos de salud o perdidos al seguimiento antes de poder determinar su evolución clínica final según los criterios del estudio.

### 3.6. Variables de Estudio

Para el desarrollo de la presente investigación, se han definido dos variables complejas de naturaleza multidimensional, las cuales permiten agrupar los indicadores hematológicos y los desenlaces clínicos de los pacientes.

#### 3.6.1. Variable Independiente: Marcadores Hematológicos Automatizados

Es una variable compleja que agrupa los índices numéricos obtenidos del hemograma automatizado. Se divide en dos dimensiones principales:

- **Dimensión 1: Índices Plaquetarios.** Incluye el Volumen Plaquetario Medio (VPM), el Plaquetocrito (PCT) y la Amplitud de Distribución Plaquetaria (PDW).
- **Dimensión 2: Variabilidad Monocítica.** Incluye la Amplitud de Distribución Monocitaria (MDW).

#### 3.6.2. Variable Dependiente: Estado Clínico del Dengue

Variable que representa la condición del paciente respecto a la enfermedad. Se divide en dos dimensiones:

- **Dimensión 1: Confirmación Diagnóstica Precoz.** (Resultado de NS1 o RT-PCR).
- **Dimensión 2: Severidad de la Evolución Clínica.** (Categorías: Sin signos de alarma, Con signos de alarma y Dengue Grave).

La operacionalización completa de estas variables, incluyendo sus dimensiones, indicadores y escalas, se detalla en la Matriz de Operacionalización de Variables (ver Anexo 2)

### 3.7. Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos

#### 3.7.1. Técnicas de Recolección de Datos

La técnica a emplear será la revisión documental y extracción de datos de fuentes secundarias, siguiendo un proceso sistemático en tres fases para asegurar la correcta vinculación de la información:

1. **Identificación de la cohorte:** Se consultarán los registros del laboratorio del Hospital Pucallpa para identificar a todos los pacientes con un resultado positivo para Antígeno NS1 o RT-PCR de dengue dentro del período de estudio. Se elaborará una lista maestra de estos casos confirmados.
2. **Extracción de datos hematológicos:** Con la lista de casos, se accederá a la base de datos del analizador Beckman Coulter DxH 900 para extraer los valores numéricos de los índices plaquetarios (VPM, PCT, PDW) y el MDW. Se recolectarán específicamente dos mediciones por paciente: la primera correspondiente al ingreso o fase febril (primeros 3 días) y la segunda correspondiente al periodo de mayor riesgo o fase crítica (días 4 al 6), asegurando así el análisis de la evolución del marcador.
3. **Extracción de datos clínicos:** Finalmente, se realizará la revisión de las historias clínicas de cada paciente de la cohorte para transcribir sistemáticamente la información demográfica, el curso clínico, la clasificación de la evolución de la enfermedad y el desenlace final.

La investigación retrospectiva por naturaleza no requiere interacción directa con el paciente. La calidad de los datos está relacionada con la integridad y la precisión de los registros de datos primarios del hospital.

### 3.7.2. Instrumentos de Recolección de Datos

Para garantizar que la información extraída de las diversas fuentes esté estandarizada y organizada, se utilizará un formulario de recolección de datos estructurado (Ficha de Recolección de Datos). Esta herramienta ha sido diseñada a medida para este proyecto,

asegurando la correspondencia exacta con las variables definidas en la matriz de operacionalización. El formato detallado se encuentra en el **Anexo 3**.

### **3.7.2.1. Validez del instrumento**

La validez de la ficha de recolección de datos se define como la capacidad del instrumento para registrar de manera exacta las variables de estudio a partir de las fuentes primarias del hospital. En este sentido, la validez es de **contenido y lógica**, garantizada por el hecho de que el instrumento ha sido estructurado siguiendo estrictamente las dimensiones e indicadores de la Matriz de Operacionalización de Variables.

Asimismo, al tratarse de un instrumento de registro de datos secundarios (resultados numéricos de un analizador automatizado y clasificaciones clínicas de la OMS), su validez no requiere de un análisis estadístico de validación de constructo, sino de la pertinencia técnica de los ítems, la cual ha sido supervisada y aprobada mediante el juicio de expertos y la asesoría de especialistas en el área de hematología y salud pública.

### **3.7.2.2. Confiabilidad del instrumento**

Respecto a la confiabilidad, es importante señalar que **no es necesario realizar un test de confiabilidad estadístico** (como el Alfa de Cronbach o KR-20), debido a que el instrumento no mide constructos subjetivos, opiniones o actitudes, sino que se limita a la transcripción de datos objetivos, numéricos y categóricos preexistentes en registros oficiales (Historias Clínicas y base de datos del analizador Beckman Coulter DxH 900).

La confiabilidad del proceso de recolección de datos descansa en la **fidelidad de la fuente secundaria** y en el control de sesgos de transcripción. Para asegurar esto, se utilizará un protocolo de doble verificación en el llenado de la ficha, garantizando que el dato recolectado sea un reflejo fiel de lo reportado por el equipo hematológico y el médico tratante. La precisión de los indicadores hematológicos (VPM, PCT, PDW, MDW) está respaldada por los controles de calidad internos y externos propios del laboratorio del Hospital Pucallpa, lo

que exige al formulario de recolección de una prueba de confiabilidad de consistencia interna.

### 3.8. Plan de Análisis de Datos

El plan de análisis de datos describe cómo se procesará la información recopilada con el propósito de responder a las preguntas de investigación y probar las hipótesis. Este análisis se realizará a través de un software estadístico específico.

En el procesamiento, organización y análisis estadístico de los datos, utilizaremos IBM SPSS Statistics, versión 27.034.

El plan de análisis incluirá las siguientes fases:

1. **Limpieza y Gestión de Datos:** Examinaremos los datos de las hojas de recolección para detectar y rectificar cualquier error de transcripción o inconsistencia. Los datos serán codificados (si es necesario) e introducidos en el archivo de datos del software estadístico.
2. **Estadísticas Descriptivas:** Se realizará un análisis descriptivo para resumir las características de la población y las variables primarias de interés.

**Para las variables cualitativas** (Diagnóstico Temprano de Dengue, Evolución Clínica), se calcularán frecuencias absolutas y porcentajes relativos.

**Para las variables cuantitativas** (VPM, PCT, PDW, MDW), se calcularán medidas de tendencia central (media, mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar, rango intercuartílico, valores mínimos y máximos). Estos cálculos se realizarán para los valores al ingreso y, si los datos lo permiten, para los cambios durante el seguimiento.

3. **Estadística Inferencial:** Estimaciones en estas pruebas se realizarán sobre las variables abundantes y en la hipótesis inferencial.
  - Para evaluar la relación entre los valores iniciales de los índices plaquetarios y MDW (variables cuantitativas) y el diagnóstico precoz de dengue (variable cualitativa dicotómica),

se compararán las medias o medianas de los índices entre los grupos "Dengue confirmado precozmente" y "No dengue". Se utilizarán pruebas como la t de Student para muestras independientes o la U de Mann-Whitney, dependiendo de si los datos cumplen el supuesto de normalidad (previa evaluación con pruebas como Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilk)

◦ Para analizar la relación entre los valores iniciales y/o las variaciones de los índices plaquetarios y MDW (variables cuantitativas) y la evolución clínica del dengue (variable cualitativa ordinal con tres categorías), se podrían utilizar pruebas como el análisis de varianza (ANOVA) o el Kruskal-Wallis H test para comparar las medias/medianas de los índices entre los diferentes grupos de evolución clínica. Adicionalmente, para evaluar el grado de asociación o la utilidad predictiva, se podrían considerar pruebas de correlación (ej. Spearman) o, si la estructura de datos y el tamaño muestral lo permiten, modelos de regresión ordinal.

◦ Para describir la utilidad diagnóstica combinada del panel de marcadores (HE5), se puede explorar el uso de curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) para evaluar la capacidad discriminatoria de cada marcador individualmente y de combinaciones de marcadores para predecir el diagnóstico precoz de dengue. Se calcularán el Área Bajo la Curva (AUC), sensibilidad y especificidad para puntos de corte relevantes. La selección precisa de pruebas estadísticas inferenciales específicas se ajustará de acuerdo con la naturaleza exacta de las variables, la distribución de los datos y los objetivos para cada análisis específico.

### **3.9. Consideraciones Éticas**

El presente estudio se conducirá bajo los principios bioéticos internacionales establecidos en la Declaración de Helsinki. Asimismo, se cumplirá estrictamente con lo estipulado en el Reglamento de Ética de la Investigación de la Universidad Privada Norbert Wiener. La investigación garantizará en todo momento la confidencialidad y el anonimato de los sujetos de estudio, de acuerdo con la Ley N° 29733, Ley de Protección de Datos Personales en el

Perú, asegurando que la información recolectada sea utilizada exclusivamente con fines académicos y científicos.

- **Consideraciones éticas:** El formulario deberá ser presentado para consideración del comité de ética de investigación de la Universidad Norbert Wiener y obtener la aprobación para comenzar el proceso de recolección de datos. Esta aprobación asegura que el estudio será desarrollado recolección de datos bajo la regulación ética.

- **Confidencialidad y privacidad:** La información obtenida de los registros del hospital y del laboratorio será manejada bajo estrictos estándares de confidencialidad. El protocolo de investigación será sometido a revisión y aprobación por el Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) del Hospital II de Pucallpa, asegurando que la institución autorice el uso de los datos con fines académicos. Los datos serán manejados de forma anónima; no se recogerán nombres ni identificadores directos en el formulario de recolección. A cada paciente se le asignará un código alfanumérico único para asegurar que la base de datos no permita la identificación de la persona. El acceso a los registros originales estará restringido únicamente al investigador principal y al asesor.

**Uso de datos secundarios:** Debido a que el estudio implica la revisión de datos retrospectivos agregados existentes de los registros del hospital, no será necesario obtener el consentimiento informado individual de cada paciente. Esta exención del consentimiento suele ser otorgada por el comité de ética, asumiendo que se respeta la confidencialidad y que la investigación no representa un riesgo para los participantes.

**Conflicto de interés:** Los investigadores declararán cualquier posible conflicto de interés relacionado con el estudio.

## CAPÍTULO IV: ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

El objetivo de este capítulo es presentar el detalle de los recursos necesarios, así como el cronograma elaborado, para la implementación del proyecto de investigación.

### 4.1. Cronograma de actividades

El cronograma de actividades comprende las etapas de ejecución del proyecto de investigación, desarrolladas en un período de 6 meses, abarcando desde febrero de 2026 hasta julio de 2026. Cabe destacar que, al ser un estudio de diseño retrospectivo, la recolección de información se realizará sobre los registros de pacientes atendidos en el Hospital Pucallpa durante el primer semestre del año 2025, proceso que se iniciará formalmente tras la aprobación de los comités de ética correspondientes.

Actividad	Febrero 2026	Marzo 2026	Abril 2026	Mayo 2026	Junio 2026	Julio 2026
Identificación del problema y Revisión Bibliográfica	X					
Aprobación del Plan de Investigación (Facultad)	X					
Trámites y aprobación por Comité de Ética del Hospital		X				
Recolección de datos (Extracción de HC y Lab)			X	X		
Depuración, procesamiento y análisis estadístico					X	

Redacción del informe final, revisión y sustentación					X	X
Sustentación de tesis						X

Nota: El cronograma estimado incluye las principales fases del proyecto hasta la entrega del informe final. La defensa de la tesis se llevaría a cabo después de acuerdo con los plazos de la universidad.

## 4.2. Presupuesto

Los costos estimados asociados con la realización del proyecto se especifican en el presupuesto. Dado que el investigador principal financiará la investigación por su cuenta, los costos deberán alinearse con la financiación disponible y se deberá priorizar la eficiencia.

### Recursos

- **Humanos:** El investigador principal (Gómez Echevarría, Paul Esteban), el asesor de tesis (Víctor Raúl Huamán Cárdenas), y se solicitará la colaboración del personal del laboratorio de hematología y del personal médico del Hospital Pucallpa para la obtención de datos y la identificación de casos.
- **Materiales:** Se utilizarán los resultados de los hemogramas procesados en los analizadores hematológicos automatizados del Hospital Pucallpa (que proporcionan VPM, PCT, PDW y MDW). Se emplearán fichas de recolección de datos (físicas o digitales), software estadístico para el análisis (e.g., SPSS, R), y material de escritorio.
- **Financieros:** La investigación será autofinanciada por el investigador principal, cubriendo costos de transporte, material de impresión, y posibles gastos asociados a la difusión de resultados.

A continuación se detalla una estimación de los gastos anticipados.

Categoría de Recurso	Recurso Específico	Importe (S/.) (Estimado)
Recursos Humanos	Investigador Principal (dedicación no remunerada)	0
	Asesor (usualmente cubierto por pago de derechos)	0
	Apoyo técnico/estadístico (si es necesario contratar)	250
Materiales y Suministros	Material de oficina (papel, lapiceros, etc.)	100
	Impresiones y copias (fichas, borrador, informe final)	200
Servicios	Trámites administrativos y revisión por Comité de Ética del Hospital II de Pucallpa y del comité de Ética de la Universidad Norbert Wiener	400
	Acceso a software estadístico (SPSS, etc.)	0
	Acceso a bases de datos (registros hospitalarios)	0
	Internet y comunicaciones	150
Otros	Transporte (visitas al hospital si son necesarias)	200
	Subtotal	S/ 1,300
	Imprevistos (aprox. 10%)	130
<b>TOTAL ESTIMADO</b>		<b>S/ 1,430</b>

Nota: Los importes son estimados y pueden variar.

- Apoyo técnico/estadístico: Se está considerando una cantidad para posible consultoría especializada.
- Acceso a software y bases de datos: Se estima un costo de S/ 0, asumiendo que se utilizará la licencia institucional de la universidad para el software estadístico y que el acceso a los registros del hospital se gestionará a través de permisos institucionales sin costo directo.

## REFERENCIAS

1. **Organización Mundial de la Salud.** Dengue y dengue grave [Internet]. Ginebra: OMS; 2024 [citado 2025 Abr 22]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>.
1. Pan American Health Organization. Dengue epidemiological situation in the Region of the Americas: Epidemiological week 13, 2025 [Internet]. Washington, DC: Pan American Health Organization; 2025 [cited 2025 Apr 22]. Available from: <https://www.paho.org/en/documents/dengue-epidemiological-situation-region-americas-epidemiological-week-13-2025>
2. **Dirección General de Epidemiología.** Sala Metaxénica: Información Epidemiológica [Internet]. Lima: Ministerio de Salud del Perú; 2025 [citado 2025 Abr 22]. Disponible en: [https://app7.dge.gob.pe/maps/sala\\_metaxenica/](https://app7.dge.gob.pe/maps/sala_metaxenica/)
3. **Cámara de Comercio de Lima.** Dengue al acecho: 9,891 casos en enero de 2025 [Internet]. Lima: Comexperu; 2025 [citado 2025 Abr 22]. Disponible en: <https://www.comexperu.org.pe/articulo/dengue-al-acecho-9891-casos-en-enero-de-2025>.
4. Lopes APG, Piroski PS, Moss MF, Kalva DC. Análise dos parâmetros plaquetários em pacientes com dengue. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2024;46:S161. doi: 10.1016/j.htct.2024.09.270.
5. Gutiérrez-Romero A, Gutiérrez-Grobe Y, Carrillo-Esper R. Volumen medio de plaquetas. El tamaño sí importa. *Med Int México*. 2013;29 (3):307-310.
6. Ron-Guerrero C, López-Flores F, Ron-Magaña A. Manifestaciones clínicas y de laboratorio relacionadas con la recuperación de las plaquetas en el dengue hemorrágico. *Universidad Médica* [Internet]. 2010 [citado el 10 de junio de 2023];12(46):11–7.

Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-medicina-universitaria-304-articulomanifestaciones-clinicas-laboratorio-relacionadas-con-X1665579610504372>

7. Jayashree K, Manasa GC, Pallavi P, Manjunath GV. Evaluation of platelets as predictive parameters in dengue fever. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2011 Sep;27(3):127-30. doi: 10.1007/s12288-011-0075-1.
8. Poottasane N, et al. Predictive Score for Dengue Infection with Complete Blood Count Parameters, Including the Monocyte Distribution Width: A Retrospective Single-Center Derivation and Validation Study. *Am J Trop Med Hyg.* 2023 Aug 28;109(4):926-932. doi: 10.4269/ajtmh.23-0104.
9. Phuttasen N, Pornprasitsaeng S, Onthong Y, Sinthana T, Limvorapitak W. Predictive score for dengue infection with complete blood count parameters, including the new monocyte distribution width: a single-center derivation and validation study. *Open Forum Infect Dis.* 2022 Dec;9(2):ofac492. doi: 10.1093/ofid/ofac492.1016.
10. **Theodoridis D, Tsifi A, Magiorkinis E, Tsamakidis X, Voulgaridis A, Moustafieri E, et al.** The Role of Monocyte Distribution Width (MDW) in the Prediction of Death in Adult Patients with Sepsis. *Microorganisms.* 2025 Feb 15;13(2):427. doi: 10.3390/microorganisms13020427.
11. **Sontakke RA, Aglave NR, Dua H.** Correlation of Platelet Parameters With the Severity of Thrombocytopenia in Dengue Fever in Children Aged Less Than 18 Years at a Tertiary Care Centre: A Cross-Sectional Study. *Cureus.* 2024 Mar 24;16(3):e56829. doi: 10.7759/cureus.56829.
12. **Poottasane N, Phornprasitsaeng P, Onthong Y, Sinthana T, Limvorapitak W.** Predictive Score for Dengue Infection with Complete Blood Count Parameters, Including the Monocyte Distribution Width: A Retrospective Single-Center Derivation

- and Validation Study. *Am J Trop Med Hyg.* 2023;109(4):926-932. doi: 10.4269/ajtmh.23-0104.
13. **Mangshetty R, Apurva AB, Harwal S.** A study of relationship between various platelet indices and outcome of dengue fever in pediatric patients. *Int J Contemp Pediatr.* 2023 Aug;10(8):1216-1221.
  14. **Agnello L, Giglio RV, Gambino CM, Iacona A, Mancuso G, Biundo G, et al.** Time-dependent stability of monocyte distribution width (MDW). *Clin Chim Acta.* 2022 Aug;533:40-41. doi: 10.1016/j.cca.2022.06.005.
  15. **Hidayat T, Zulfian, Ayuningsih VL.** Perbedaan Indeks Trombosit (PDW, MPV, P-LCR, PCT) dan Jumlah Trombosit Antara Pasien Infeksi Dengue Primer dan Sekunder. *J Health Sci (Jurnal Ilmu Kesehatan).* 2021;6(1):36-45.
  16. **Meena VK, Bihari S, Meena SR.** Diagnostic significance of platelet indices in dengue fever in endemic area. *Int J Res Rev.* 2020;7(2):315-319.
  17. **Yalavarthi S, Halder NR, Pagidikalava A.** Utility of Platelet Indices in Diagnosing The Underlying Cause of Thrombocytopenia Due To Accelerated Platelet Destruction. *Ann Pathol Lab Med.* 2018;5(4):A296-A300.
  18. **Herrera Ojeda LD.** Evolución analítica del volumen plaquetario medio en pacientes internados por dengue en el Hospital Militar Central Luis Arias Schreiber 2023 [Tesis de Licenciatura]. Lima: Universidad Privada Norbert Wiener; 2024.
  19. **Lazo Grández B.** Rendimiento diagnóstico de índices hematológicos en la identificación de severidad y mortalidad de pacientes con dengue, Hospital II-2 Tarapoto, periodo 2021-2023 [Trabajo académico de especialista]. Lima: Universidad Privada Norbert Wiener; 2024.
  20. **Vilchez Salcedo JLE.** Relación entre alteraciones en parámetros plaquetarios y presentación de signos de alarma en pacientes infectados con dengue Hospital Regional

- Lambayeque, 2025 [Trabajo académico de especialista]. Lima: Universidad Privada Norbert Wiener; 2025.
21. Duprat-Gaxiola E, Sánchez-Romo E, Morgan-Ortiz F, Mora-Palazuelos CE, Gutiérrez-Castro KP, Franco-Somera DG, et al. Dengue con datos de alarma en paciente obstétrica: Reporte de caso. *Rev Med UAS* [Internet]. 2025 [citado 2024 Mayo 16];15(No. Especial Casos Clínicos). doi: 10.28960/revmeduas.2007-8013.v15.ne.016
  22. World Health Organization. Dengue and severe dengue [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2023 [cited 2024 May 12]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>.
  23. World Health Organization. Disease outbreak news: dengue, Mozambique [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2023 [cited 2024 May 12]. Available from: <https://www.who.int/es/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON475>.
  24. Ministerio de Salud. Perfil de Situación de Salud: Departamento Ucayali 2022. 1 Lima: MINSA; 2022. Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.dge.gob.pe/portal/docs/perfiles\_epidemiologicos/docs/2022/pdf/Perfil\_de\_Salud\_2022\_Ucayali.pdf.
  25. Rueda BF. Descripción de métodos preventivos sobre el dengue en viviendas. *Universidad-Ciencia & Sociedad*. 2023;24(1):3-6.
  26. Ministerio de Salud del Perú, Dirección General de Epidemiología. Metodología para el análisis de situación de salud regional. Documento técnico. Lima: MINSA; 2008 [citado 2024 May 12]. Disponible en: <https://bvs.minsa.gob.pe/local/minsa/1655.pdf>.
  27. Sinha S, Singh K, Ravi Kumar YS, Roy R, Phadnis S, Meena V, et al. Dengue virus pathogenesis and host molecular machineries. *J Biomed Sci*. 2024;31(1):43. doi: 10.1186/s12929-024-01030-9.

28. Patel SS, Rauscher M, Kudela M, Pang H. Clinical Safety Experience of TAK-003 for Dengue Fever: A New Tetravalent Live Attenuated Vaccine Candidate. *Clin Infect Dis*. 2023 Feb 1;76(3):e1350-e1359. doi: 10.1093/cid/ciac418.
29. Khanam A, Gutiérrez-Barbosa H, Lyke KE, Chua JV. Immune-Mediated Pathogenesis in Dengue Virus Infection. *Viruses*. 2022 Nov 21;14(11):2575. doi: 10.3390/v14112575.
30. Prapty CNBS, Rahmat R, Araf Y, Shounak SK, Noor-A-Afrin, Rahaman TI, et al. SARS-CoV-2 and dengue virus co-infection: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment, and management. *Rev Med Virol*. 2022 Jul;32(4):e2340. doi: 10.1002/rmv.2340.
31. Harapan H, Michie A, Sasmono RT, Imrie A. Dengue: A Minireview. *Viruses*. 2020 Jul 30;12(8):829. doi: 10.3390/v12080829.
32. Sinha S, Singh K, Ravi Kumar YS, Roy R, Phadnis S, Meena V, et al. Dengue virus pathogenesis and host molecular machineries. *J Biomed Sci*. 2024;31(1):43. doi: 10.1186/s12929-024-01030-9.
33. Yong YK, Wong WF, Vignesh R, Chattopadhyay I, Velu V, Tan HY, et al. Dengue Infection - Recent Advances in Disease Pathogenesis in the Era of COVID-19. *Front Immunol*. 2022 Jul 6;13:889196. doi: 10.3389/fimmu.2022.889196.
34. Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen V, Wills B. Dengue. *N Engl J Med*. 2012 Apr 12;366(15):1423-32. doi: 10.1056/NEJMra1110265.
35. Sirisena PDNN, Mahilkar S, Sharma C, Jain J, Sunil S. Concurrent dengue infections: Epidemiology & clinical implications. *Indian J Med Res*. 2021 Nov;154(5):669-679. doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_1219\_18.

36. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013 Apr 25;496(7446):504-7. doi: 10.1038/nature12060.
37. Mittrakul C, Poshyachinda M, Futrakul P, Tuchinda M, Bhamarapravati N, Vinijchaikul K. Hemostatic and platelet kinetic studies in dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg*. 1977 Sep;26(5 Pt 1):975-84. doi:10.4269/ajtmh.1977.26.975.
38. Weyrich AS, Zimmerman GA. Platelets: signaling cells in the immune continuum. *Trends Immunol*. 2004 Sep;25(9):489-95. doi:10.1016/j.it.2004.07.003.
39. Pang J, Koh TJ. Proliferation of monocytes and macrophages in homeostasis, infection, injury, and disease. *J Leukoc Biol*. 2023 Nov 24;114(6):532-546. doi: 10.1093/jleuko/qiad093.
40. Hassan GS, Molina MF, Shoukry NH. The multifaceted role of macrophages during acute liver injury. *Front Immunol*. 2023 Aug 11;14:1237042. doi:10.3389/fimmu.2023.1237042.
41. Encabo M, Hernández-Álvarez E, Oteo D, García-Álvarez A, Martínez-Novillo González M, Sanz-Casla MT, et al. Monocyte distribution width (MDW) as an infection indicator in severe patients attending in the Emergency Department: a pilot study. *Rev Esp Quimioter*. 2023 Jun;36(3):267-274. doi: 10.37201/req/108.2022.
42. Argimon Pallás JM, Jiménez Villa J. *Métodos de investigación clínica y epidemiológica*. 5ª ed. Elsevier España; 2019.
43. Bunge M. *La investigación científica: su estrategia y su filosofía*. 3ª ed. Siglo XXI Editores; 2004
44. Carlson KL, Winquist JR. *An introduction to statistics: An active learning approach*. 3rd ed. SAGE Publications; 2018

45. Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio P. Metodología de la investigación. 6ª ed. McGraw-Hill; 2014.
46. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. Designing clinical research. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
47. Song JW, Chung KC. Observational studies: cohort and case-control studies. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126(6):2234–2242. doi:10.1097/PRS.0b013e3181f44abc
48. Supo J, Caipa M. Metodología de la Investigación Científica para las Ciencias de la Salud. Bioestadístico.com; 2015.
49. Ochoa Sangrador C. Diseño y análisis en investigación. [s.l.]: [s.n.]; 2022.

## **ANEXOS**

### Anexo 1: Matriz de Consistencia: Índices Plaquetarios y MDW en Dengue

Problemas	Objetivos	Hipótesis	Variables y Dimensiones	Metodología	Población y Muestra
<p><b>Problema General:</b> ¿Existe asociación entre los índices plaquetarios (VPM, PCT, PDW) y el MDW con el diagnóstico temprano y la progresión clínica del dengue en pacientes atendidos en el Hospital Pucallpa, 2025?</p>	<p><b>Objetivo General</b></p> <p>Evaluar la relación entre los índices plaquetarios (VPM, PCT, PDW) y el MDW como marcadores precoces, y el diagnóstico y la evolución del dengue en pacientes atendidos en el Hospital Pucallpa durante el año 2025</p>	<p><b>Hipótesis General (Hi):</b></p> <p>Existe una asociación estadística significativa entre los indicadores hematológicos (índices plaquetarios y MDW) evaluados en etapa temprana y la confirmación diagnóstica, así como con el pronóstico clínico del dengue en pacientes atendidos en el Hospital Pucallpa, 2025.</p>	<p><b>Variable Independiente (V1):</b></p> <p>Marcadores hematológicos automatizados (Índices plaquetarios y MDW).</p> <p><b>Dimensiones:</b></p> <p>1. Índices Plaquetarios (VPM, PCT, PDW)</p> <p>2. Variabilidad Monocitaria (MDW).</p>	<p><b>Enfoque:</b> Cuantitativo.</p> <p><b>Tipo:</b> Aplicada.</p> <p><b>Diseño:</b> No experimental, retrospectivo, longitudinal.</p>	<p><b>Población:</b> Constituida por la totalidad de pacientes atendidos por sospecha de dengue en los servicios de emergencia, consulta externa y hospitalización del Hospital II de Pucallpa (Ene-Jun 2025).</p> <p><b>Muestra:</b> Muestreo no probabilístico por conveniencia (Casos confirmados con NS1 o RT-PCR positivo que cuenten con datos completos)</p>
<p><b>Problemas Específicos:</b></p> <p>1. ¿Existe relación entre los valores de los índices plaquetarios y el diagnóstico precoz del dengue?</p> <p>2. ¿Existe relación entre los valores del MDW y el diagnóstico precoz del dengue?</p>	<p><b>Objetivos Específicos:</b></p> <p>1. Determinar la relación entre los valores de los índices plaquetarios y el diagnóstico precoz del dengue.</p>	<p><b>Hipótesis Específicas:</b></p> <p><b>HE1:</b> Los valores de los índices plaquetarios medidos al ingreso se relacionan significativamente con el diagnóstico precoz del dengue.</p>	<p><b>Variables Dependientes (V2):</b></p> <p>- Estado Clínico del Dengue.</p> <p><b>Dimensiones:</b></p> <p>Confirmación Diagnóstica Precoz (NS1/PCR).</p>	<p><b>Nivel:</b></p> <p>Relacional / Causal</p> <p><b>Método:</b></p> <p>Hipotético-deductivo</p> <p><b>Técnica:</b></p>	

<p>3. ¿Existe relación entre las fluctuaciones de los índices plaquetarios y los distintos estadios de evolución clínica (con/sin signos de alarma y grave)?</p> <p>4. ¿Existe relación entre las variaciones del MDW con la evolución clínica de los pacientes con dengue?</p> <p>5. ¿Cuál es la utilidad diagnóstica combinada de los índices plaquetarios y el MDW como panel de marcadores precoces?</p>	<p>2. Establecer la relación entre los valores del MDW y el diagnóstico precoz del dengue.</p> <p>3. Analizar la relación entre las variaciones de los índices plaquetarios y la evolución clínica de los pacientes con dengue.</p> <p>4. Evaluar la relación entre las variaciones del MDW y la evolución clínica de los pacientes con dengue.</p> <p>5. Describir la utilidad diagnóstica combinada de los índices plaquetarios y el MDW como panel de marcadores precoces para el dengue.</p>	<p><b>HE2:</b> Los valores del MDW medidos al ingreso se relacionan significativamente con el diagnóstico precoz del dengue.</p> <p><b>HE3:</b> Las variaciones de los índices plaquetarios durante la hospitalización se relacionan significativamente con la evolución clínica (severidad) de los pacientes.</p> <p><b>HE4:</b> Las variaciones del MDW durante la hospitalización se relacionan significativamente con la evolución clínica (severidad) de los pacientes</p> <p><b>HE5:</b> El panel combinado de índices plaquetarios y MDW exhibirá una utilidad diagnóstica superior a la de cada marcador evaluado de forma individual.</p>	<p>Severidad de la Evolución Clínica (OMS 2009)</p>	<p>Análisis documental (fuentes secundarias).</p>	
--	--	--	---	---	--

Esta matriz resume de manera concisa los componentes esenciales de tu proyecto de investigación sobre el dengue, permitiendo verificar su consistencia interna.

## Anexo 2: Matriz de Operacionalización de Variables

VARIABLE PRINCIPAL	Definición Conceptual	Definición Operacional	DIMENSIONES	INDICADORES	ESCALA DE MEDICIÓN	ESCALA VALORATIVA	FUENTE / INSTRUMENTO
<b>V1: Marcadores Hematológicos Automatizados</b>	Conjunto de parámetros numéricos obtenidos mediante citometría de flujo que reflejan la cinética plaquetaria y la variabilidad morfológica de los monocitos ante procesos inflamatorios/virales (16, 41).	Valores numéricos obtenidos de la base de datos del analizador Beckman Coulter DxH 900 en dos momentos: al ingreso (fase precoz) y durante el seguimiento (fase crítica).	1. Índices Plaquetarios	- VPM (fL) - PCT (%) - PDW (fL) - MDW (Unidades U)	Valores numéricos según analizador	Cuantitativa Continua  Cuantitativa Continua	Registros de Laboratorio / Ficha de recolección de datos.
<b>V2: Estado Clínico del Dengue</b>	Condición del paciente determinada por la presencia	Clasificación del paciente registrada en la Historia Clínica	1. Confirmación Diagnóstica Precoz	- Resultado de Antígeno NS1 - Resultado de RT-PCR	Sin signos, Con signos, Grave	Cualitativa	Historias Clínicas (ER, Hosp, C. Ext) / Ficha de recolección de datos.

	confirmada del virus y el nivel de severidad de las manifestaciones clínicas según la respuesta del huésped (1, 23)	según resultados de laboratorio (NS1/PCR) y el curso clínico observado en emergencia u hospitalización	2. Severidad de la Evolución Clínica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dengue sin signos de alarma.</li> <li>- Dengue con signos de alarma.</li> <li>- Dengue Grave.</li> </ul>		Cualitativa	
--	---	--	--------------------------------------	---	--	-------------	--

### Anexo 3 Ficha de recolección de datos

#### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DEL PROYECTO DE TESIS

**Título del Proyecto:** Índices Plaquetarios y MDW como Marcadores Precoces para Diagnóstico y Evolución del Dengue, Hospital Pucallpa, 2025.

**Hospital de Estudio:** Hospital II Pucallpa

**Periodo de Recolección:** Enero - Junio 2025

**Versión de la Ficha:** 1.0

**Fecha de Creación:**

#### SECCIÓN 1: IDENTIFICACIÓN DEL CASO

- **ID del Expediente Clínico (Hospital):** \_\_\_\_\_
- **ID de Estudio (Asignado por Investigador):** PACIENTE-\_\_\_\_\_ (Ej. PACIENTE-001)
- **Investigador que Recolecta:** \_\_\_\_\_
- **Fecha de Recolección de Datos:** \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_ (DD/MM/AAAA)

#### SECCIÓN 2: DATOS DEL PACIENTE Y CURSO CLÍNICO *(Información obtenida de la historia clínica)*

1. **Edad del Paciente (al ingreso):** \_\_\_\_\_ años
2. **Sexo:**
  - ( ) Masculino
  - ( ) Femenino
3. **Fecha de Inicio de Síntomas:** \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_ (DD/MM/AAAA)
4. **Fecha de Ingreso al Hospital:** \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_ (DD/MM/AAAA)
5. **Fecha de Egreso Hospitalario / Desenlace Final:** \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_ (DD/MM/AAAA)
6. **Desenlace Final: (Marcar uno)**
  - ( ) Alta médica
  - ( ) Fallecimiento
  - ( ) Transferencia a otro Centro

- ( ) Egreso Voluntario
- ( ) Otro (Especificar): \_\_\_\_\_

**SECCIÓN 3: CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA DE DENGUE** (*Información obtenida de registros de laboratorio*)

**1. Prueba de diagnóstico precoz realizada:**

- ( ) Antígeno NS1 (Día de toma:\_\_\_\_)
- ( ) RT-PCR (Día de toma:\_\_\_\_)
- ( ) Ambas técnicas Positivas

**2. Resultado de la prueba precoz:**

- ( ) Positivo para Dengue (*Proceder con la ficha*)
- ( ) Negativo / Indeterminado (*Excluir caso*)

**3. Fecha de toma de muestra para NS1/RT-PCR:** \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_ (DD/MM/AAAA)

**4. Día de Enfermedad al momento de la muestra:** Día \_\_\_\_\_ (*Calculado: Fecha de muestra - Fecha inicio de síntomas + 1*)

**SECCIÓN 4: SEGUIMIENTO LONGITUDINAL DE MARCADORES**

**HEMATOLÓGICOS** (*Obtenido del analizador Beckman Coulter DxH 900*)

**A. Valores de 1-6 días / Hemograma Disponible:**

<b>Parámetro</b>		<b>FASE</b>	<b>FASE</b>
		<b>PRECOZ/FEBRIL</b> (Día 1-3 de síntomas)	<b>CRÍTICA/DEFERESCENCIA</b> (Día 4-6 de síntomas)
1	<b>fecha del Hemograma</b>	___/___/___	___/___/___
2	<b>Día de enfermedad</b>	Día: _____	Día: _____
3	<b>Recuento Plaquetario:</b>	_____ x 10 <sup>3</sup> /μL	_____ x 10 <sup>3</sup> /μL
4	<b>Volumen Plaquetario Medio (VPM):</b>	_____ fL	_____ fL
5	<b>Plaquetocrito (PCT) :</b>	_____ %	_____ %
6	<b>Amplitud de Distribución Plaquetaria (PDW) :</b>	_____ fl	_____ fl
7	<b>Amplitud de Distribución Monocitaria (MDW):</b>	_____ U	_____ U

**B. Valores en Seguimiento / Hemograma con Recuento Plaquetario más Bajo (Nadir):** *(Si está registrado)*

1. **Fecha del Hemograma (Nadir):** \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_ (DD/MM/AAAA)
2. **Día de Enfermedad al momento de este Hemograma:** Día \_\_\_\_\_
3. **Recuento Plaquetario (Nadir):** \_\_\_\_\_ x 10<sup>3</sup>/μL
4. **Volumen Plaquetario Medio (VPM) (Seguimiento):** \_\_\_\_\_ fL
5. **Plaquetocrito (PCT) (Seguimiento):** \_\_\_\_\_ %
6. **Amplitud de Distribución Plaquetaria (PDW) (Seguimiento):** \_\_\_\_\_ fL o %
7. **Amplitud de Distribución Monocitaria (MDW) (Seguimiento):** \_\_\_\_\_ U

**SECCIÓN 5: CLASIFICACIÓN FINAL DE LA EVOLUCIÓN** *(Clasificar según la evolución completa registrada en H.C.)*

1. **Clasificación final del caso de Dengue (según OMS 2009):** *(Marcar una)*
  - ( ) Dengue sin signos de alarma
  - ( ) Dengue con signos de alarma
  - ( ) Dengue grave

**SECCIÓN 6: OBSERVACIONES ADICIONALES**

*(Anotar cualquier información relevante que pueda influir en los resultados: comorbilidades no listadas, coinfecciones, tratamientos específicos, datos incompletos, etc.)*

---



---



---



---






# 8% Similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para ca...

## Filtrado desde el informe

- ▶ Bibliografía
- ▶ Texto citado
- ▶ Texto mencionado
- ▶ Coincidencias menores (menos de 10 palabras)

## Fuentes principales

- 7%  Fuentes de Internet
- 2%  Publicaciones
- 5%  Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

## Marcas de integridad

### N.º de alertas de integridad para revisión

No se han detectado manipulaciones de texto sospechosas.

Los algoritmos de nuestro sistema analizan un documento en profundidad para buscar inconsistencias que permitirían distinguirlo de una entrega normal. Si advertimos algo extraño, lo marcamos como una alerta para que pueda revisarlo.

Una marca de alerta no es necesariamente un indicador de problemas. Sin embargo, recomendamos que preste atención y la revise.

## Fuentes principales

- 7% Fuentes de Internet
- 2% Publicaciones
- 5% Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

## Fuentes principales

Las fuentes con el mayor número de coincidencias dentro de la entrega. Las fuentes superpuestas no se mostrarán.

1	Internet	repositorio.uwiener.edu.pe	1%
2	Internet	www.slideshare.net	<1%
3	Internet	www.scribd.com	<1%
4	Internet	docs.bvsalud.org	<1%
5	Internet	repositorio.upla.edu.pe	<1%
6	Trabajos entregados	Universidad Wiener on 2026-01-05	<1%
7	Internet	repositorio.ucv.edu.pe	<1%
8	Internet	docplayer.es	<1%
9	Internet	repositorio.unica.edu.pe	<1%
10	Trabajos entregados	Universidad Privada San Juan Bautista on 2026-01-08	<1%
11	Internet	repositorio.continental.edu.pe	<1%