https://doi.org/10.47993/gmb.v44i1.202

Check for updates

Caracterización de la plaquetopenia, leucopenia y aumento del hematocrito en la evolución y gravedad de los pacientes con diagnóstico de dengue

Characterization of thrombocytopenia, leukopenia and increased hematocrit in the evolution and severity of patients with dengue diagnosis.

Rommer Alex Ortega Martinez[1], Liliana Alejandra Cáceres Sanchez[2], Jacqueline Borda de Abularach[3]

Resumen

El virus del dengue (DENV) ha frecuentado nuestro planeta por más de tres siglos. La picadura del *Aedes aegypti* causa el DENV. El diagnóstico clínico y laboratorial son importantes para el manejo del dengue. **Objetivo**: caracterizar la presencia de la plaquetopenia, leucopenia y aumento del hematocrito con la evolución y gravedad de los pacientes con Dengue, en el Hospital Univalle, en la ciudad de Cochabamba, Bolivia. **Material y métodos**: estudio retrospectivo, longitudinal y analítico, desde el 2017 al 2020. **Resultados**: se identificaron 235 pacientes, 83% el 2020; el 65% entre 19 a 45 años; 54% de sexo masculino, 80% provienen de Cercado-Cochabamba, siendo más del 95% de la zona sud. La prueba de detección de la proteína NS1Ag (AccuBio Tech Co, Ltd.) se usó en 71%; 56% se hospitalizaron; más del 50% presentaron sintomatología entre el 2do y 5to día. Dentro la clasificación del dengue, el 75% perteneció a dengue sin signos de alarma (p=<0,01). La fiebre (p=0,001), asociada a la clínica con signos de alarma como el dolor abdominal, vomito persistente y sangrado (p=< 0,05) fueron frecuentes. Leucopenia < a 5 000/mm^3 fue común en mujeres con signos de alarma, en contraposición con los varones; plaquetopenia en pacientes con signos de alarma y en varones; el hematocrito > 45% en varones, presentando más de 5 días de hospitalización (p=0,023). **Conclusiones**: plaquetopenia, leucopenia y el aumento del hematocrito son biomarcadores de severidad clínica y estancia hospitalaria, asociados a un diagnóstico precoz, empleando la sintomatología y pruebas rápidas disponibles; siendo necesario considerar la presencia de pacientes autóctonos de la zona sud de Cochabamba, Cercado.

***Palabras clave*:** dengue, hematocrito, leucopenia, pronóstico, trombocitopenia

Abstract

Dengue virus (DENV) has haunted our planet for more than three centuries. The *Aedes aegypti* bite causes DENV. Clinical and laboratory diagnosis are important for the management of dengue. **Objective**: to characterize the presence of plaquetopenia, leukopenia and increased hematocrit with the evolution and severity of patients with Dengue, Hospital Univalle. **Material and methods**: retrospective, longitudinal and analytical study, 2017 to 2020. **Results**: 235 patients were identified, 83% in 2020; 65% between 19 to 45 years old; the male sex with 54%. 80% come from Cercado-Cochabamba, of these more than 95% from the southern area. The test with the detection of the NS1Ag protein (AccuBio Tech Co, Ltd.) was used in 71%; 56% were hospitalized; more than 50% presented symptoms between the 2nd and 5th day; Within the dengue classification, 75% belonged to dengue without warning signs (p = <0,01). Fever (p = 0,001), associated with symptoms of alarm such as abdominal pain, persistent vomiting, and bleeding (p = <0,05) were frequent. Leukopenia <5 000 / mm3 was common in women with warning signs, in contrast to men; thrombocytopenia in patients with warning signs and in men; hematocrit> 45% in men and represented more than 5 days of hospitalization (p = 0,023). **Conclusions**: Plaquetopenia, leukopenia and increased hematocrit are biomarkers of clinical severity, hospital stay, associated with an early diagnosis, using the symptoms and rapid tests available; finally, consider the presence of autochthonous patients from the southern area of Cochabamba, Cercado.

***Keywords*:** dengue, hematocrit, leukopenia, prognosis, thrombocytopenia

Son aproximadamente tres siglos, en los cuales el virus del dengue (DENV) ha frecuentado nuestro planeta. La picadura del mosquito *Aedes aegypti* es el causante de la transmisión del DENV en humanos y este mosquito ha migrado desde África Occidental hasta América y en dirección inversa a Europa y Ásia, introduciéndose en el ciclo de transmisión urbana. A nivel mundial el Dengue es considerado la infección viral más común transmitida por artrópodos y con gran crecimiento en los países tropicales y subtropicales, además de las áreas urbanas, identificando los pacientes autóctonos[1,2].

Las epidemias de Zika, Chikungunya y dengue, presentaron gran impacto desde el 2015 al 2016; observándose a finales del 2018 un notable descenso, probablemente secundario a un mejor control del vector y cambios adaptativos e inmunológicos del huésped, sin embargo, recientemente se ha presenciado la reemergencia del dengue, sobre todo de tipo severo, como en Honduras, con la presencia clínica del aumento de la permeabilidad, choque, síndrome de distrés

[1]Medico Internista e Intensivista. Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Obrero N^{ro} 2 de la Caja Nacional de Salud. Coordinador de Investigación Clínica Universidad Privada del Valle, Cochabamba, Bolivia. https://orcid.org/0000-0001-8702-3405. [2]Biologa. Coordinador de Investigación Universidad Privada del Valle. https://orcid.org/0000-0002-0209-6830.
[3]Medico Cirujano/Bioquímica Clínica. Jefe de Laboratorio Hospital Univalle. https://orcid.org/0000-0002-8922-198X.
*Correspondencia a: Rommer Alex Ortega Martinez
Correo electrónico: rommeralexo@gmail.com
Recibido el 04 de marzo de 2021. Aceptado el 04 de mayo de 2021.

respiratorio, sangrado, compromiso hepático, cardiaco y de la conciencia[3]. Es evidente que a nivel mundial se necesitan más estudios sobre el dengue y otras arbovirosis, empero, creemos que estás son de mayor impacto en América Latina y en Bolivia, teniendo como referencia la relación laboratorial, la evolución y desenlace de estos pacientes.

Esta patología es una de las muchas enfermedades arbovirales en el ser humano, con más de 390 millones de casos en todo el mundo; reportada en los últimos 50 años en Bolivia, además de la Fiebre Amarilla y Fiebre Mayaro, entre otras. El dengue ha sido detectado por primera vez en Bolivia en 1931, sin embargo, el primer caso fue notificado en 1987, aislado en el Instituto de Fiocruz de Rio de Janeiro, Brasil, donde probablemente se identificó el serotipo 1 (DENV-1); el serotipo 2 (DENV-2), fue detectado por primera vez en 1997, cuya circulación se reportó hasta 2007; el serotipo 3 (DENV-3), se detectó inicialmente en 2001 y es el que ha estado predominando entre noviembre y junio (Epidemia anual)[4].

El estudio de Bremond P. et-al en el año 2015[5] realizó un monitoreo en la ciudad de Santa Cruz de la Sierra en Bolivia, de las larvas y pupas del Aedes aegypti y la presencia de pacientes con dengue, en colaboración del Centro Nacional de Enfermedades Tropicales (CENETROP) y el Servicio Departamental de Salud (SEDES). En relación con Cochabamba Aquino E. et al. en el año 2016, demostró la presencia de larvas de A. aegypti en el área metropolitana de esta ciudad[6].

El dengue es una enfermedad infecciosa, que clínicamente va desde la autolimitación (85-90%) hasta una enfermedad grave (5%), llegando a presentar el paciente un estado de choque, que se caracteriza por la fuga capilar en diversas cavidades, hemorragias, hemoconcentración, trombocitopenia y que puede causar la muerte; en este momento se cuentan con algunos indicadores diagnósticos para el reconocimiento precoz del dengue severo, como el Índice de Relación de Recuento de la Aspartato Aminotransferasa/Plaquetas (IRAP), muchas veces usado como diagnóstico predictivo de la cirrosis hepática y carcinoma hepático; la fórmula es la siguiente: IRAP: [AST (U/L) / PLQ (x109/L)] x 100. El punto de corte es 6,98 para identificar pacientes con dengue severo[7]. Actualmente son muy pocos estudios los que demuestran su utilidad en el valor pronostico del dengue severo.

Existen otras revisiones como la de Pongpan S. et al, en el año 2014, quienes realizaron un estudio en el grupo etario pediátrico tomando en cuenta un score que contenía la edad, la hepatomegalia, la presión arterial sistólica, los glóbulos blancos y las plaquetas, el mismo permitió determinar la severidad de esta patología, sin embargo, se enfatizó en el requerimiento de mayores estudios para su validación[8].

La Organización Mundial de la Salud (OMS) toma en cuenta la fuga capilar con la elevación del 20 % del hematocrito, hipoalbuminemia, derrame pleural, además de ascitis, como marcadores pronósticos y de severidad del dengue, empero Suwarto et-al[8], indica que la elevación del hematocrito >15 %, la concentración de albumina < 3,49 mg/dl, el conteo de plaquetas < 49,500/ul, aspartato aminotransferasa > 2,51u/l; denominado Score de Dengue; este score como validación externa presento muy buena discriminación para identificar los pacientes con posibilidad de fuga capilar y dengue severo[9].

Con esta información este estudio tiene como objetivo caracterizar la presencia de la plaquetopenia, leucopenia y aumento del hematocrito con la evolución y gravedad de los pacientes con dengue en el Hospital Univalle de Cochabamba, Bolivia.

Material y métodos

El presente estudio es de carácter observacional, analítico y retrospectivo. Se fundamentó en la creación de un formulario de recolección de datos específico y posterior revisión del expediente clínico de pacientes que fueron atendidos en el Hospital Univalle Sur, en la ciudad de Cochabamba, Bolivia entre el periodo comprendido desde el año 2017 al 2020. Cochabamba es uno de los nueve departamentos que forman el Estado Plurinacional de Bolivia, siendo el tercer departamento en importancia económica del país. Se ubica a 2 558 msnm.

Tiene una temperatura promedio de 20 grados centígrados, cuenta con valles y áreas tropicales extensas; las estaciones frías (otoño e invierno) van desde mayo a septiembre y la temporada caliente (primavera y verano) desde octubre a abril, siendo esta última considerada como la temporada de lluvias. Las variables que se tomaron en cuenta en el estudio fueron la edad, sexo, clínica del paciente con dengue y su relación con los biomarcadores como leucopenia, plaquetopenia y aumento del hematocrito. La población objetivo fueron los pacientes adultos mayores de 18 años con el diagnóstico laboratorial de dengue (prueba rápida positiva, AccuBio Tech Co, Ltd.). El tamaño muestral se determinó sobre la base de 286 pacientes con un margen de error máximo de 8% y un nivel de confianza del 95%. El tamaño poblacional se definió como el promedio de pacientes ingresados en el Hospital Univalle Sur con diagnóstico de Dengue, calculando un tamaño muestral de 235 pacientes.

Para el análisis descriptivo se utilizó la prueba de correlación de Rho de Spearman con variables ordinales, y en el caso de variables ordinales y binarias la prueba de U de Mann Whitney con el software estadístico de IBM SPSS versión 22. Desde otra perspectiva, el cruce de variables para evaluar los factores edad, sexo y clínica que afectan el recuento leucocitario y el recuento plaquetario, se aplicó el modelo de regresión logística. Tanto el recuento leucocitario (RL) y el recuento plaquetario (RP) fueron variables numéricas que presentaron sobre-dispersión (RL = 1 021, RP = 3 444), por lo que el análisis de estas variables se realizó mediante regresión binomial negativa con valores dentro del rango 0,9-1,5, aconsejado para dispersión (RL = 1,07; RP = 1,07).)[10,11.]

Para la porción del hematocrito, se aplicó una regresión binomial utilizando los datos en proporciones y no en porcentajes. Los factores influyentes se determinaron en función al criterio de Akaike corregido (AICc) utilizándose para establecer un modelo más adecuado, el cuál fue comparado al modelo nulo correspondiente a la regresión con

la prueba de Chi^2. El cruce de variables se realizó mediante el software estadístico R versión 3 · 0.1 (R Project, 2013), para el modelo de regresión logística y binomial. El presente estudio fue aprobado por el Comité de ética del Hospital Univalle Sur.

Resultados

La presencia de pacientes con dengue en nuestra institución se orientó casi exclusivamente el año 2020, con más del 80%, en comparación con el año 2019 que tenía únicamente un 14% (Figura 1). El 2020 fue el año donde más pacientes se diagnosticaron, con más de 40 pacientes por mes, desde marzo hasta mayo. El sexo con mayor predominancia fue el masculino con 54%, y referente al grupo etario fue evidente la presencia de pacientes entre los 19 a 45 años en un 65%, seguidamente del grupo etario entre 46 a 65 años con un 23%, a diferencia de las personas menores 18 años y mayores a 66 años, con 7% y 5% respectivamente.

Por otro lado, 188 pacientes que representaban el 80%, derivaron del departamento de Cochabamba, siendo en su mayoría de la provincia urbana de Cercado y mucho más de la zona sud, con un 97%; por el contrario, la provincia de Quillacollo presentó 10 pacientes, la localidad de Villa Tunari en la provincia de Chapare presentó 16 pacientes, y sumados a las demás provincias llegan a un 20%. En Cercado se presentaron 32 pacientes (17%), sin identificar el municipio, sin embargo, se tuvo a 20 pacientes, que equivalen al 11%, cercanos a la Av. Guayacán y Petrolera, un 9% a la Av. Suecia y Cerro Verde; 8% a la Av. 6 de agosto y Villa Pagador, un 7% del Campo Ferial y Av. Panamericana, entre otros. Tomando en cuenta las comunas de Cochabamba, la más representativa es la de Valle Hermoso, con los distritos 6,7 y 14 (Sub distrito 16 y 19, zona alalay norte y sud), colindantes a la Laguna Alalay. (Figura 2).

Las pruebas rápidas que determinaron los anticuerpos en sangre IgM como respuesta inicial, fueron positivas en 60 pacientes (26%) y la IgM y la IgG lo fueron en 7 pacientes (3%). Otra prueba, que fue la detección de la proteína NS1Ag, usada en 168 pacientes (71%). Los pacientes que se hospitalizaron fueron 132, que corresponden al 56,2%, de los cuales en más del 50% presentaron la sintomatología entre el 2do y 5to día. Dentro la clasificación clínica del dengue la gran mayoría perteneció al dengue sin signos de alarma (DSSA) representados por un número total del 177 pacientes (75%), 57 pacientes (24%) presentaron dengue con signos de alarma (DCSA) y solo un paciente con dengue grave. La presentación de la sintomatología fue la siguiente: fiebre en 191 pacientes (81%), náusea y vomito en 105 pacientes (45%), cefalea en 196 pacientes (83%), mialgia y artralgia en 194 pacientes (83%) y solo un paciente con sintomatología grave. Desde otro punto de vista, los valores descriptivos mostraron una mediana del hematocrito (Htc) de 46,1%, de las plaquetas (Pqt) 130,000 mm/3 y los glóbulos blancos (GB) 3,570 mm/3.

De un total de 132 pacientes hospitalizados en salas generales, permanecieron entre 3 y 5 días un 61%; entre 1 y 2 días solo 47 pacientes , representando el 36%. En Terapia Intensiva solo se hospitalizó un paciente durante 5 días y tuvo un buen desenlace. En relación con los glóbulos blancos, se ha identificado un valor < 5,000/mm^3, compatible con leucopenia en 70 pacientes (66%), sobre todo en pacientes jóvenes (19 a 45 años). Una gran mayoría representados por 178 pacientes (76%) presentaron leucopenia < 5,000/mm3, se hospitalizaron 97 pacientes (42%). En relación con el sexo y el grado de glóbulos blancos es evidente la presencia de una leucopenia 94 pacientes, de sexo masculino (40%) y 84 pacientes de sexo femenino (36%). La clasificación del dengue catalogó a una gran mayoría de los pacientes con leucopenia, sobre todo en el grupo de DSSA con 131 pacientes, en comparación con el grupo de DCSA con 47 pacientes.

La plaquetopenia < 75,000/mm^3 entre el grupo etario de 19 a 45 años, se presentó en 24 pacientes (10%), y valores entre 75,000-150,000 se presentaron en 71 pacientes (30%). Los pacientes que se hospitalizaron con una plaquetopenia < 75,000/mm^3, fueron 28 (12%), en cambio, entre 75 000 a 150 000, fueron 42 (18%). El sexo masculino presentó un 28% con 66 pacientes y el sexo femenino un 19%, con una plaquetopenia entre 75 000 a 150 000/mm^3; en cambio una plaquetopenia < a 75 000/mm^3 se presentó en un 9% en varones y 7% en mujeres. En la clasificación de DSSA se ha visto que en un 36% con 84 pacientes tuvieron un nivel de plaquetas entre 75 000/mm^3 a 150 000/mm^3, y apenas un 9% con 20 pacientes un valor < a 75 000/mm^3 plaquetas; en el DCSA se pudo evidenciar solo a 15 pacientes (6%) con un nivel de plaquetas < a 75 000/mm^3.

Valores del hematocrito entre 45,1 a 55%, en el grupo etario de 19 a 45 años, se presentaron en 77 pacientes (33%), y > 55,1% a 6 pacientes (3%), haciendo un total de 36% con un hematocrito > 45%. Los pacientes que se hospitalizaron con un hematocrito >45% fueron 56 pacientes (24%). En relación con el hematocrito > 45%, se ha visto que más de 95 pacientes (41%) pertenecen al sexo masculino. La elevación del hematocrito entre 45,1-55% se presentó en 91 pacientes (38,7%) en una clasificación clínica sin signos de alarma y 13,2% con signos de alarma.

Tomando en cuenta la asociación de los datos demográficos, dentro de las comorbilidades con la clasificación clínica, se observó a la tercera edad con un valor de p=0,030, a la fiebre con un valor de p=0,001 y a la gran mayoría de los signos y síntomas dentro el grado de dengue con signos de alarma con un valor de p= < 0,05; por otro lado, la hospitalización mostró un valor de p=3,081 E-20, siendo todos estos evaluados con la U de Mann Whitney. Finalmente, la transfusión de hemocomponentes obtuvo un valor de p=< 0,05 (Rho Spearman) (Tabla 1).

Tomando en cuenta el género pudimos evidenciar que el hematocrito alto presenta un valor de p= 4,53E-11, más frecuente en varones con 86 pacientes (37%); en el grupo de DSSA presento un valor de p= 0,029 (U de Mann Whitney), con 102 pacientes varones (43%), en cambio en el grupo de DCSA se encontró a 33 pacientes mujeres (14%) (Tabla 2). En la presentación clínica se observó que la plaquetopenia presenta un valor de p= 0,030 (Rho Spearman), muy diferente al resto de los laboratorios (Tabla 3). Considerando el análisis de varianza (ANOVA) entre los diferentes laboratorios

Tabla 1: Características clínicas y demográficas de pacientes con dengue

Parámetros		Dengue sin signos de alarma	Dengue con signos de alarma	Dengue grave	Valor de P
		N=177 (75,3%)	N=57 (24,3%)	N=1 (0,4%)	
Edad	< de 18 años	14 (6%)	2 (0,9%)	0 (0%)	0,209*
	19-45 años	115 (48,9%)	36 (15,3%)	1 (0,4%)	
	46-65 años	41 (17,4%)	14 (6%)	0 (0%)	
	> de 66 años	7 (3%)	5 (2,1%)	0 (0%)	
Sexo	Femenino	75 (31,9%)	33 (14%)	1 (0,4%)	0,029**
	Masculino	102 (43,4%)	24 (10,2%)	0 (0%)	
Comorbilidades	HTA	13 (5,5%)	4 (1,7%)	0 (0%)	0,901**
	DM	15 (6,4%)	5 (2,1%)	0 (0%)	0,982**
	EPOC	2 (0,9%)	1 (0,4%)	0 (0%)	0,732**
	3era edad	13 (5,5%)	10 (4,3%)	0 (0%)	**0,030****
Clínica	Fiebre	135 (57,4%)	55 (23,4%)	1 (0,4%)	**0,001****
	Nausea y vomito	75 (21,9%)	29 (12,3%)	1 (0,4%)	0,202**
	Cefalea	150 (63,8%)	45 (19,1%)	1 (0,4%)	0,346**
	Exantema	0 (0%)	1 (0,4%)	0 (0%)	0,083**
	Mialgia y artralgia	151 (64,3%)	43 (18,3%)	0 (0%)	0,44**
	Dolor abdominal	0 (0%)	28 (11,9%)	0 (0%)	**1,5756E-22****
	Vomito persistente	0 (0%)	8 (3,4%)	0 (0%)	**6,20E-7****
	Sangrado	6 (2,6%)	34 (14,5%)	0 (0%)	**6,0936E-22****
	Choque	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,4%)	**0,021****
	Sangrado grave	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,4%)	**0,021****
	FMO	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,4%)	**0,021****
Barrio	Central	36 (15,3%)	16 (6,8%)	0 (0%)	0,260**
	Sud	141 (60%)	41 (17,4%)	1 (0,4%)	
Hospitalización	SI	129 (54,9%)	2 (0,9%)	1 (0,4%)	**3,081E-20****
	NO	106 (45,1%)	233 (99,1%)	234 (99,6%)	
Hematólogo	SI	1 (0,4%)	0 (0%)	1 (0,4%)	0,219**
	NO	176 (74,9%)	57 (24,3%)	0 (0%)	
UGR		0	0	3 (1)	**0,021***
UPQT		16 (2)	9 (2)	16 (1)	**0,037***
PFC		0	0	11 (1)	**0,021***
CRIO		0	0	12 (1)	**0,021***

HTA: Hipertensión arterial. DM: Diabetes Mellitus. EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. UGR: Unidad de Glóbulos Rojos UPQT: Unidad de plaquetas. PFC: Plasma Fresco Congelado. CRIO: Crioprecipitados. FMO: Falla Multi Orgánica Múltiple,
*Rho de Spearman. **U de Mann Whitney

en estudio y el tiempo de hospitalización con variables categorizadas, se obtuvo el estadístico de Levene con un valor de 0,190 y un valor de p: 0,827, por lo que las varianzas son homogéneas; asimismo se observó que con menos de 5 días de hospitalización comparando con 1 a 2 días, el hematocrito tiene un valor de p= 0,023 (Bonferroni) (IC: 0,85-1,56) y si se compara con 3 a 5 días tiene un valor de p=0,018. La misma situación ocurrió con el análisis post hoc con Scheffe donde se observa al hematocrito alto con más de 5 días de hospitalización en comparación con 1 a 2 días con un valor de p: 0,029 (IC: -1,582-0,069) y con 3 a 5 días un valor de p: 0,022 (IC: -1,579-0,096).

Tabla 2: Características laboratoriales, clínica y hospitalización en relación con el género en pacientes con dengue

Parámetros		SEXO		
		Mujer	Hombre	Valor de P
		N=109 (46,4%)	N=126 (53,6%)	
Plaquetopenia	25.000-75.000	16 (6,8%)	20 (8,5%)	0,107*
	75.001-150.000	45 (19,1%)	66 (28,1%)	
	> 150.001	48 (20,4%)	40 (17%)	
Leucopenia	1.000-5.000	84 (35,7%)	94 (40%)	0,613*
	5.001-10.000	22 (9,4%)	26 (11,1%)	
	> 10.001	3 (1,3%)	6 (2,6%)	
Hematocrito	< 34,9	8 (3,4%)	1 (0,4%)	**4,53E-11***
	35-45	64 (27,2%)	30 (12,8%)	
	45,1-55	36 (15,3%)	86 (36,6%)	
	> 55,1	1 (0,4%)	9 (3,8%)	
Hospitalización	1 a 2 días	32 (24,2%)	15 (11,4%)	0,588*
	3 a 5 días	48 (36,5%)	32 (24,2%)	
	> de 5 días	4 (3%)	1 (0,8%)	
Clínica	DSSA	75 (31,9%)	102 (43, %)	**0,029***
	DCSA	33 (14%)	24 (10,2%)	
	DG	1 (0,4%)	0 (0%)	

DSSA: Dengue sin signos de alarma. DCSA: Dengue com signos de alarma. DG: Dengue Grave. *U de Mann Whitney

En relación con el cruce de variables la edad, el sexo y la clínica influyeron sobre el recuento leucocitario bajo y el modelo binomial negativo (AICc=4178, Pseudo R2: Mcfadden= 0,0045, Cox & Sneel=0,077, Nagelkerke=0,077) en comparación con el modelo nulo (test LRT: LRT=19, gl=4, p=0,0008). Tomando en cuenta que el recuento leucocitario es dependiente de la edad, se ajustó el recuento leucocitario a la fórmula de binomial negativo (e (intercepto + coeficiente (Edad)), esto para los cuatro grupos correspondientes al sexo y a la presencia o no de signos de alarma.

En las mujeres que presentan un cuadro de dengue sin signos de alarma, el recuento leucocitario no varía sustancialmente con la edad (Rango estimado: 3931 – 4162, 11–74 años respectivamente). Sin embargo, en mujeres con un cuadro de dengue con signos de alarma en edades más tempranas existe leucopenia (Rango estimado: 2322

Tabla 3: Relación de la clínica con los biomarcadores del hemograma en pacientes con dengue

Parámetros		Dengue sin signos de alarma N=177 (75,3%)	Dengue con signos de alarma N=57 (24,3%)	Dengue grave N=1 (0,4 %)	Valor de P
Leucopenia	1,000-5,000	131 (55,7%)	47 (20%)	0 (0,0%)	0,325*
	5,001-10,000	39 (16,6%)	8 (3,4%)	1 (0,4%)	
	> 10,001	7 (3%)	2 (0,9%)	0 (0,0%)	
Plaquetopenia	25,000-75,000	20 (8,5%)	15 (6,4%)	1 (0,4%)	**0,030***
	75,000-150,000	84 (35,7%)	27 (11,5%)	0 (0,0%)	
	> 150,001	73 (31,1%)	15 (6,4%)	0 (0,0%)	
Hematocrito alto	< 34,9	6 (2,6%)	2 (0,9%)	1 (0,4%)	0,895*
	35-45	72 (30,6%)	22 (9,4%)	0 (0,0%)	
	45,1-55	91 (38,7%)	31 (13%)	0 (0,0%)	
	> 55,1	8 (3,4%)	2 (0,9%)	0 (0,0%)	

*Rho de Spearman

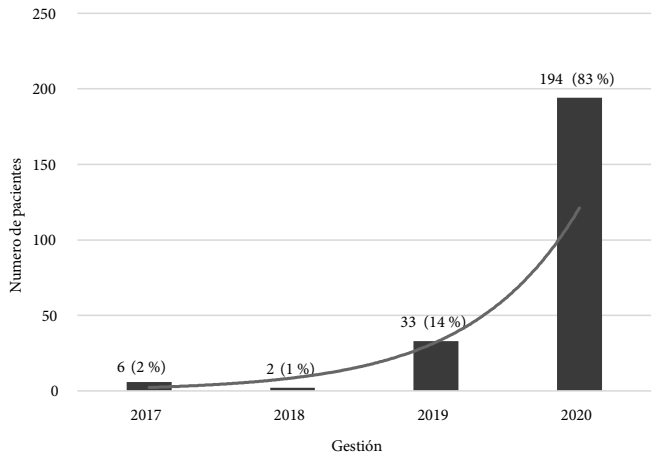


Figura 1. Presencia de pacientes con dengue por año Hospital Univalle. Cochabamba, Bolivia.

- 5129, 17–71 años respectivamente). La línea continua representa la tendencia predictiva y el área gris representa el comportamiento de la dispersión de los datos ajustados al modelo (Figura 3).

En los varones el recuento leucocitario, con un cuadro de dengue sin signos de alarma tiende a aumentar con la edad (Rango estimado: 3059-7016, 10–74 años respectivamente). Mientras que, en varones con un cuadro de dengue con signos de alarma, aparece leucopenia a mayor edad (Rango estimado: 5056-3333, 16–63 años) (Figura 4).

La gravedad de los signos de dengue y el sexo influyeron sobre el recuento Plaquetario bajo el modelo binomial negativo (AICc=5858, Pseudo R2: Mcfadden=0,0026, Cox & Sneel=0,063, Nagelkerke=0,063) en comparación con el modelo nulo (test LRT: LRT=15, gl=2, p=0,0004). Se ajustó el recuento leucocitario a la fórmula de binomial negativo (e (intercepto + coeficiente)), esto para los cuatro grupos correspondientes al sexo y a la presencia o no de signos de alarma.

En las personas que presentaron un cuadro de dengue sin signos de alarma, el recuento plaquetario es mayor (Mediana estimada=150,661) en comparación con las personas con cuadro clínico con signos de alarma (Mediana estimada=120,579). Las mujeres presentaron mayor recuento plaquetario (Mediana estimada=155,472) en comparación con los hombres (Mediana estimada=132,928). Donde los datos están representados por un punto violeta, la línea horizontal representa la mediana estimada según el modelo Binomial; la caja representa el rango intercuartílico estimado, y el área blanca representa el rango de distribución de los datos. (Figura 5-6).

El sexo influyó sobre la porción de hematocrito (AICc=303, Pseudo R2: Mcfadden= 0,020, Cox & Sneel=0,026, Nagelkerke=0,036), sin embargo, este modelo no difirió significativamente del modelo nulo (test LRT: LRT=15,3, gl=2, p= 0,0004). Se ajustó el recuento de hematocrito a la fórmula de binomial negativo (e (intercepto + coeficiente)). Los valores más altos se reportaron en varones (Mediana estimada=48,2) en comparación con las mujeres (Mediana estimada=43,3), donde los datos están representados por un punto violeta, la línea horizontal representa la mediana estimada según el modelo Binomial. La caja representa el rango intercuartílico estimado, el área blanca representa el rango de distribución de los datos. (Figura 7).

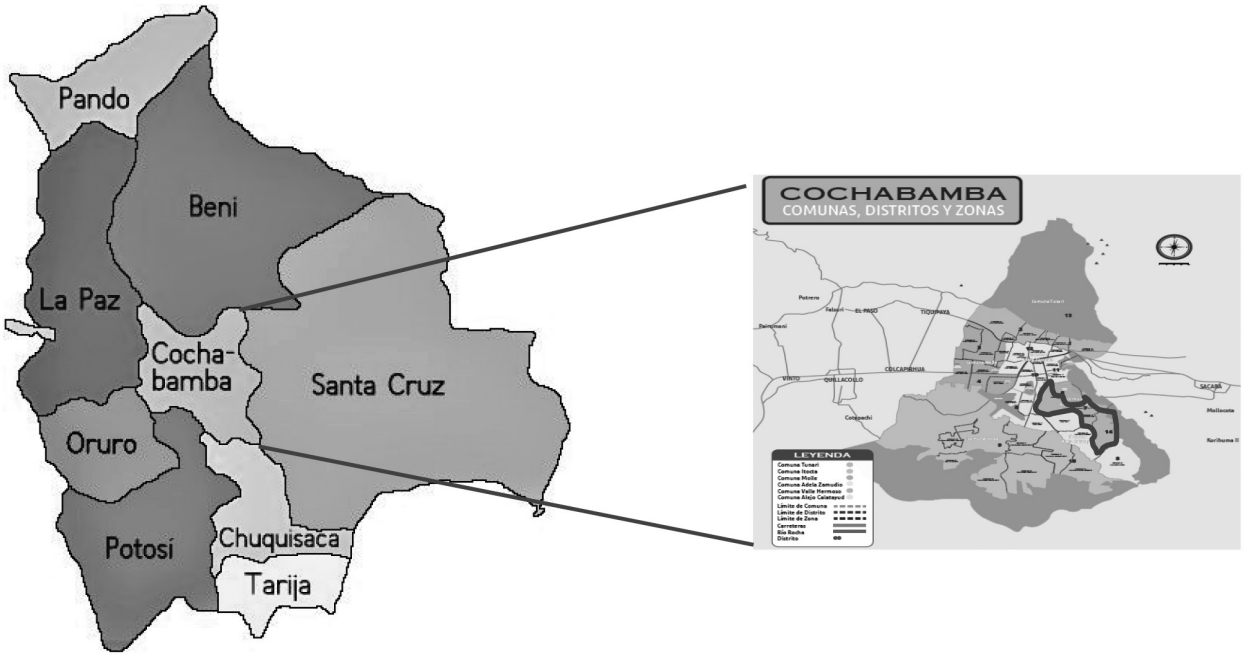


Figura 2. Mapa de Bolivia y Cochabamba, con sus comunas, distritos y zonas. Área remarcada en rojo: Distritos 6,7 y 14 (Sub distrito 16 y 19, zona alalay norte y sud) Fuente: Extraído de la página https://cochabambabolivia.net/

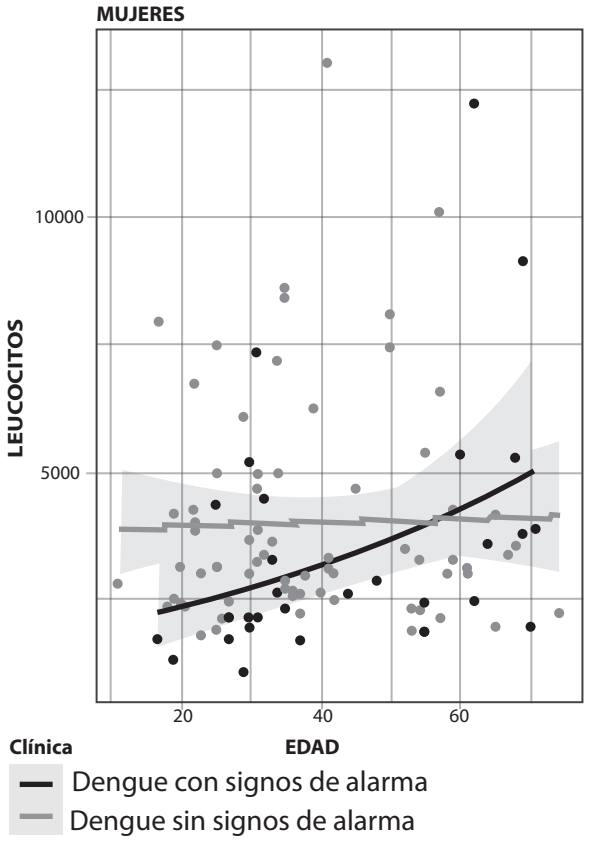


Figura 3. Grado de leucopenia en las mujeres con dengue, en relación con la edad y la gravedad (modelo binomial negativo).

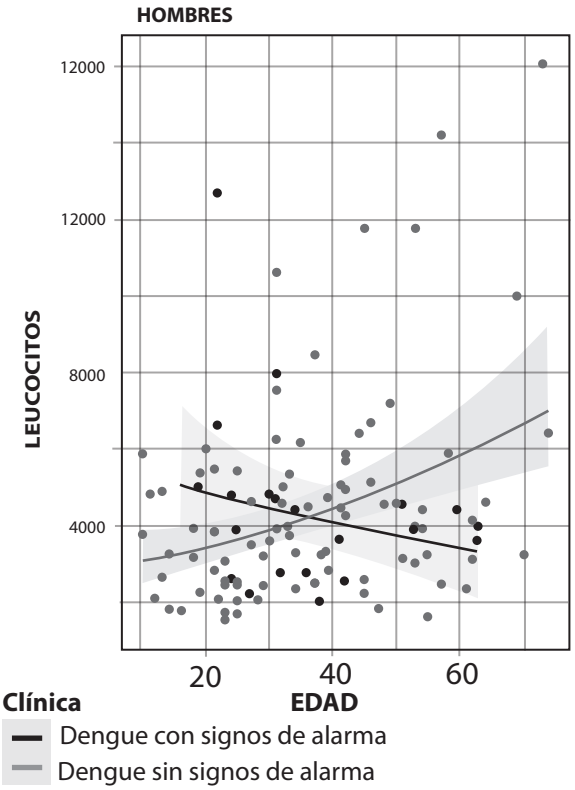


Figura 4. Grado de leucopenia en los varones con dengue, en relación con la edad y la gravedad (modelo binomial negativo).

Discusión

Un hallazgo importante fue la presencia de más pacientes provenientes del área de Cercado,Cochabamba, que es una zona completamente urbanizada, por lo que pueden ser considerados de origen autóctono, en contraposición al estudio local de Castillo R. donde únicamente encontraron un paciente autóctono[12]. En otro orden de ideas, Bremond P. et-al el año 2015 hacen notar que la incidencia de dengue en la ciudad de Santa Cruz de la Sierra fue de únicamente del 0,5

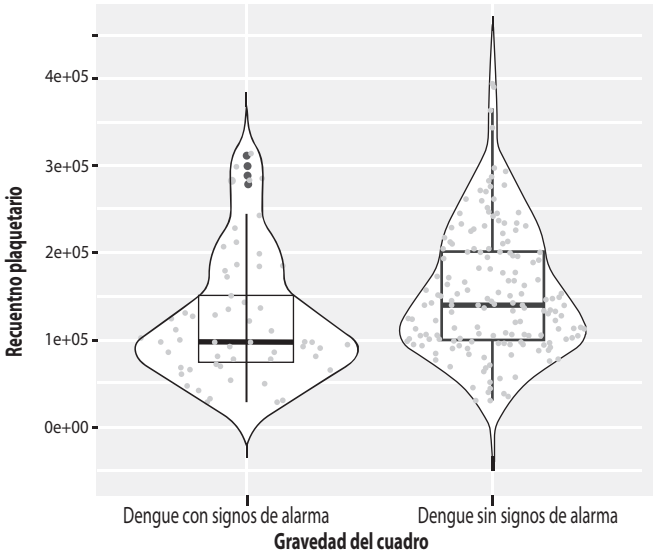


Figura 5. Grado de plaquetopenia en relación con la gravedad de los signos de dengue.

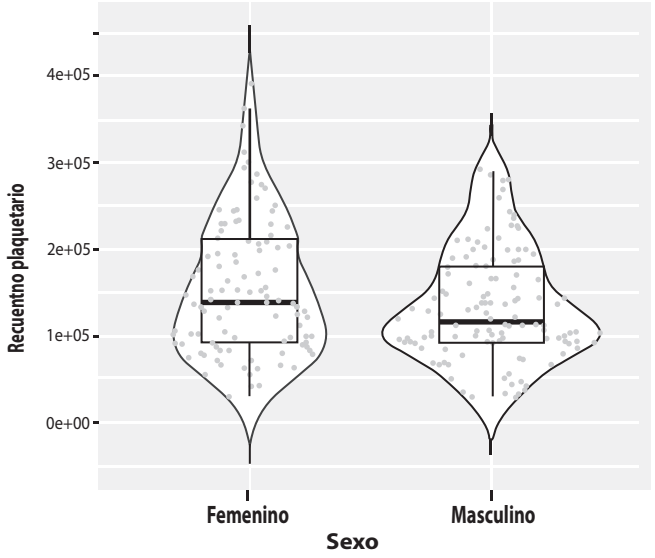


Figura 6. Grado de plaquetopenia en relación con el género en pacientes con dengue.

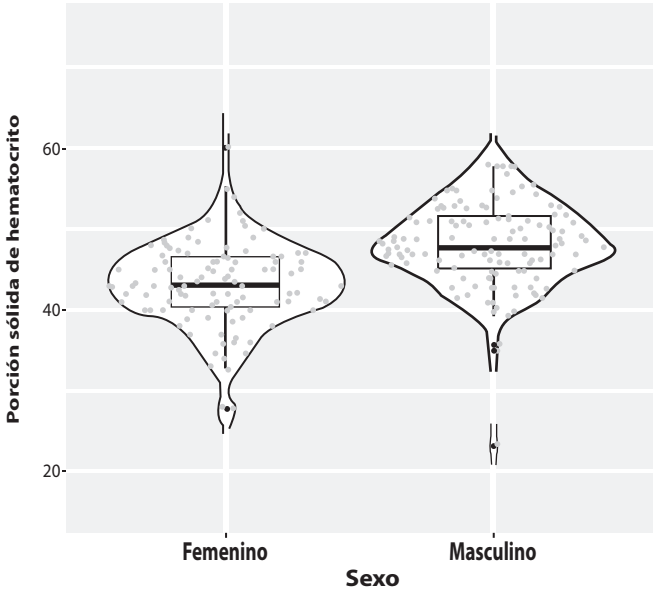


Figura 7. Grado de elevación del hematocrito en relación con el género de pacientes con dengue.

%, siendo un dato probablemente subestimado[5]. Se ha descrito en las áreas andinas una nueva variante del DENV-2, emergida en Bolivia desde los países vecinos, por el flujo migratorio de viajeros sanos y enfermos, por vía aérea y terrestre, dados por nuevos vectores en nuevas áreas, y por el poco control del vector, mayor adaptación de nuevas especies y finalmente debido a la urbanización, como indica la revisión sistemática de Ramos-Castañeda JL. et al[13,12]; en este sentido su presencia en las áreas tropicales y sub-tropicales se ve afectada por las causas mencionadas, haciendo que la mayoría de nuestros pacientes sean de Cercado, Cochabamba.

Desde otro punto de vista es menester analizar la posibilidad del aumento de casos en la zona sud de Cochabamba, en cambio en el estudio Cochabambino de Castillo R. et al mostró pacientes tanto de la zona nor-este, sud y central[12]. Esta situación es probablemente debido a la presencia de depósitos de agua como tanques y otros recipientes que están a la intemperie, por falta de agua potable; Bremond P. et al describieron en el año 2015 varios posibles reservorios como los neumáticos, maceteros (pequeños recipientes de arcilla), recipientes de plástico y otros como tanques en el techo de la casa o en el suelo, cisternas, barriles, toneles, tinas, pozos, canales, árboles y rocas con agujeros naturales[5]. Desde otra perspectiva, la mayoría de nuestros pacientes fueron detectados entre los meses de diciembre del 2019 y mayo del 2020, como plantea Bremond P. et al, en otro estudio local donde más del 92% fueron diagnosticados entre enero y junio[5].

El cohorte prospectivo de Dengue-Colombo en Sri Lanka ha mostrado su predominancia en el grupo etario joven, con una media de 27,5 años (20 a 40 años) y con 66% en varones; por otro lado, el estudio de Relapanawa U. et. al. en el año 2018, mostró una media de 32,8 años[13], más aún en cuadros más severos; muy similar al nuestro con 152 pacientes entre 19 y 45 años y con 54% en el sexo masculino. En relación con el sexo femenino se ha notado que este grupo tiene mayor tendencia a tener un cuadro clínico con signos de alarma, según el cuadro de dispersión de los datos ajustados (Figura 3).

El diagnóstico clínico es bastante conocido a nivel mundial, tal es el caso del estudio que compara las características clínicas del dengue y la chikungunya en Francia donde se observó la presencia de fiebre en el 71% (p=0,08), náuseas y vómitos en el 60% (p=<0,001), cefalea en el 82% (p=<0,001), y mialgias más artralgias en el 81% (p=<0,001), en siendo el caso nuestro muy equiparable, con datos como: fiebre, en un 81% (p=0,001), náuseas y vómitos en 45% (p=0,202), cefalea en 83 % (p=0,346) y mialgias más artralgias en 83 % (p=0,44), sin embargo se evidensió mayor significancia estadística con el dolor abdominal (p=1,5756E-22), vómito persistente (p=6,20E-7) y sangrado (p=6,093E-22), pertenecientes a la clasificación de dengue con signos de alarma[15].

El diagnóstico laboratorial, en nuestro medio está muy limitado, por el acceso y el costo, sin embargo, aun a pesar de eso el Hospital Univalle ha utilizado métodos diagnósticos a la par de los centros internacionales como es el caso de productos virales (Proteína 1 no estructural-NS1Ag), secretada por las células infectadas; que se puede detectar desde el 1er al 9no día, sobre todo en la infección primaria y muchas veces se correlaciona con la titulación de los virus y finalmente la respuesta inmune (IgG-M)[16]. En nuestra institución se utilizaron las pruebas con la determinación de la IgG, IgM y NS1Ag por la alta sensibilidad y especificidad. Las pruebas de NS1 pueden ser tan sensibles como las pruebas moleculares durante los primeros 7 días de síntomas y después van desapareciendo, quedando los anticuerpos IgG, IgM. Por lo que se demuestra que gracias al uso de estas pruebas diagnósticas se ha identificado en forma precoz la infección causada por este virus, asociado a la clínica y epidemiología, como demuestra la presencia de 158 pacientes diagnosticados con la NS1Ag en el año 2020. Es pertinente tomar en cuenta pruebas laboratoriales de fácil acceso, útiles, con buena sensibilidad y especificidad, pero principalmente asequibles económicamente, que permitan una intervención temprana para prevenir y controlar la epidemia, sobre la base de un trabajo en conjunto de las instituciones públicas y privadas[17].

Tomando en cuenta las fases clínicas del dengue (OMS), con una etapa inicial febril (1 a 3 días), etapa crítica (4 a 6 días) y de recuperación (> de 7 días); la presentación del dengue es compleja y heterogénea, sobre todo en las manifestaciones clínicas, sin embargo, el manejo es bastante simple, con pocos pacientes llegando a complicarse, siendo probablemente más afectadas las personas de la 3^{era} edad, que fue un factor de riesgo en nuestro estudio, a pesar de no presentar signos de alarma (p=0,030), al igual que en el estudio de John K. et al y Chien-Cheng H. et al que mostraron más posibilidad de sangrado y mortalidad[18,19].

En la actualidad no hay una profilaxis efectiva y menos un tratamiento adecuado; tomando en cuenta las vacunas, en una primera infección la evolución de la enfermedad es autolimitada, por otro lado, la formación de los anticuerpos

aumentaría la mortalidad sobre todo con virus heterotópicos (diferentes serotipos) en una segunda infección, aún a pesar de que las vacunas están dirigidas para los 4 serotipos conocidos. Una de las vacunas disponibles es la DENGVAXIA®, que es elaborada con virus vivo atenuado, está en III fase de estudio. En relación con las drogas antivirales, se debe tomar en cuenta la rápida disminución de la viremia e inflamación (1 semana), las mutaciones (NS2, 3, 5), sabiendo que la mayoría de nuestros pacientes se hospitalizan entre el 3er y 5to día de clínica, por lo que no tendrían utilidad alguna; sin embargo, existen algunas combinaciones en estudio como la Glecaprevir/libretasvir (NS5B, 4A, 3, proteasa), velpatasvir/voxilaprevir, etc.[20,21].

En nuestro estudio se hospitalizaron 177 pacientes (75%) sin signos de alarma y 57 pacientes (24%) con signos de alarma, contrariamente a otros estudios como es el caso de John John et al en la India donde encontraron a 13% de pacientes sin signos de alarma y 44% con signos de alarma. En relación con las transfusiones, únicamente fueron 5 pacientes que recibieron hemocomponentes. El promedio de días de hospitalización fue de 1,69 días, siendo el rango más común entre los 3 a 5 días, en cambio en el estudio Indu fue de 4,9 días; y si bien solo un paciente presentó dengue grave, este estudio observacional no presentó pacientes fallecidos[22]. Se debe poner de manifiesto el grupo etario joven (19 a 45 años), sobre todo el sexo femenino y la posibilidad de desarrollar un cuadro clínico con signos de alarma, que además toma en cuenta las alzas térmicas, el dolor abdominal, vomito persistente y sangrado.

La identificación temprana y sus complicaciones, además de los datos del aumento de permeabilidad con pérdida del plasma entre los 5 y 7 días o periodo crítico, han tomado en cuenta una gran variedad de biomarcadores clínicos y laboratoriales como es el caso de la elevación del hematocrito en un 20% y evaluación por ecografía en otros casos. Respecto a nuestro estudio la elevación del hematocrito se la determinó por encima de 45%, con una media (X=45,8) y fue más evidente en los varones (p= 4,53E-11), corroborado por el cuadro de dispersión donde se estimó a la mediana según el modelo binomial, en contraposición a la clasificación clínica (p=0,895). Adicionalmente la mayor cantidad de días (> 5 días) de hospitalización fue representada con una cifra del hematocrito más alta, con un valor de p=0,023 (IC 95 %: 0,85-1,566)[7,14].

Evaluando el aumento de permeabilidad el estudio Colombo mostró una elevación del Aspartato Aminotransferasa (AST), sobre todo en personas jóvenes, el mismo que no se tomó en cuenta en nuestro estudio por la falta de este marcador en varios de nuestros pacientes, y también se lo relacionó con las plaquetas como índice pronóstico de gravedad[7,14].

Desde otro punto de vista la leucopenia, en relación con el género, considerada como < 10,000/mm3, con una media (X=4,168/mm3) no presentó diferencia estadística en nuestro estudio (p=0,613), pero en el caso del género, el sexo femenino fue predominante en el grupo etario joven, en comparación con la clínica y signos de alarma, representada en el diagrama de dispersión con los datos ajustados al modelo; en el estudio Colombo la leucopenia presentó un valor de p=0,004 y en el estudio de Relapanawa U. et. al. la leucopenia < 5000/mm3, con 71% presentó un valor de p=0,001[23,14].

En relación con la plaquetopenia, nuestro estudio reflejó un valor estadístico determinante con un valor de p=0,030, principalmente en pacientes sin signos de alarma, sin embargo, con el gráfico de dispersión la mediana estimada según el modelo binomial mostró una plaquetopenia en pacientes con signos de alarma, además mayor tendencia a la plaquetopenia en los varones. En el último estudio citado, al igual que en nuestro estudio (X=142,860/mm3), el punto de corte fue < 150,000/mm3, con 63% (p=0,001), que podría reflejar el incremento de la permeabilidad y la inflamación aún en la fase aguda[23,14], por otro lado, en otros estudios este marcador no se relaciona con la posibilidad de sangrado y menos como predictor de la severidad, como con las transaminasas, el dengue secundario y severo, probablemente porque su disminución no es tan importante[22].

Hasta el momento no se tiene certeza de la utilidad de biomarcadores laboratoriales y clínicos específicos; un estudio cohorte retrospectivo en Honduras determinó que existe cuatro variables que estarían asociados con el dengue severo: la ascitis, petequias, plaquetopenia y cefalea, sin embargo, son pocos los que determinaron que el hematocrito implique en la gravedad y sobre todo la pérdida de líquido o plasma por el aumento de permeabilidad[24]. Los biomarcadores son de vital importancia para el diagnóstico y sobre todo pronóstico de cualquier patología, por lo que es necesario tomar en cuenta a la elevación del hematocrito, plaquetopenia y leucopenia para definir el pronóstico y severidad del cuadro[9,7].

La presencia del dengue en Latinoamérica y sobre todo en nuestro país tiene un lugar importante dentro el sistema de salud ya que su diagnóstico se ha convertido en algo muy frecuente tanto en el área rural como urbana; se debe poner en conocimiento la presencia de una gran parte de los pacientes con dengue en el área de Cercado, Cochabamba que es una zona urbanizada, considerados pacientes autóctonos y muy pocos del trópico. Por otro lado, la identificación de una gran parte de los pacientes provenientes de la zona sud de Cochabamba, colindante a la Laguna Alalay, se debe a la falta de agua potable y sobre todo a su forma de almacenamiento, siendo un elemento importante para tomar en cuenta; se debe poner atención en los primeros meses del año, para realizar una mejor vigilancia epidemiológica.

Es menester disponer de las pruebas rápidas para su diagnóstico en los hospitales, tanto de primer, segundo y tercer nivel, con la determinación de la IgG, IgM y NS1Ag por la alta sensibilidad y especificidad durante los primeros 7 días de síntomas, además asequible económicamente, y que permita una intervención temprana para prevenir y controlar la epidemia, sobre la base de un trabajo en conjunto de las instituciones públicas y privadas.

En nuestro estudio si bien se hospitalizaron más pacientes sin signos de alarma, con un rango entre 3 y 5 días de hospitalización, no representaron mayor gravedad. Existen

varios biomarcadores que representan la morbi-mortalidad, pero, debemos enfocarnos en la elevación del hematocrito, más evidente en los varones y que determinaría mayor tiempo de hospitalización; la leucopenia en mujeres y la presencia de clínica con signos de alarma y la plaquetopenia, principalmente en varones y pacientes con signos de alarma. Hasta el momento no se tiene certeza de la utilidad de biomarcadores laboratoriales y clínicos específicos y además son pocos los que determinaron al hematocrito que implique la gravedad y sobre todo la pérdida de líquido o plasma por el aumento de permeabilidad, por lo que es importante continuar con la búsqueda del marcador más idóneo.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

1. Halstead S. Recent advances in understanding dengue. Rersearch. 2019; 8: p 1-12. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6676504/

2. Goff LE, Revollo J, Guerra M, Cruz M, Barja S, Roca Y. Natural vertical transmission of dengue viruses by Aedes aegypti in Bolivia. Parasite. 2011; 18: 277-280. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21894270/

3. Zambrano LI. Dengue in Hondura sand the Americas:The epidemic sare back! Travel Medicine and Infectious Disease. 2019; 31: 1-4. DOI: https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2019.07.012

4. Roca Y, Baronti C, Revollo R.J, Cook S, Loayza R, Ninove L. Molecular Epidemiological Analysis of Dengue Fever in Bolivia from 1998 to 2008. Vector Borne Zoonotic Dis. 2009; 9(3): 337-344. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19505253/

5. Brémond P, Roca Y, Brenière S.F, Walter A, Barja-Simon Z, Torres R. Evolution of Dengue Disease and Entomological Monitoring in SantaCruz, Bolivia 2002 – 2008. Plos One Journal. 2015; p 1-20. Disponible en: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118337

6. Aquino Rojas E, Rojas Cortez M, Espinoza J. Caracterización de la infestación de viviendas por Aedes aegypti en el área metropolitana de Cochabamba, Bolivia: nuevos registros altitudinales. Gaceta Medica Boliviana. 2016; 39(2): p 83-87. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S1012-29662016000200005&script=sci_abstract

7. Hao Z, Zhiwei X, Xushuo X, Yingyan O, Wenting Z, Yuanping Z. A novel predictor of severe dengue: the aspartate aminotransferase/platelet count ratio index. Journal of medical virology. 2017. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25021

8. Pongpan S., Patumanond J., Wisitwond A., Tawicahsri T. Validation of dengue infection severity score. Risk Management and Healthcare Policy. 2014; 7: p 45-49. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3949730/

9. Suwarto S, Jauharsyah Hidayat M, Widjaya B. Dengue score as a diagnostic predictor for pleural effusion and/or ascites: external validation and clinical application. BMC Infectious Diseases. 2018; 18(90): p 1-6. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29471786/

10. Agresti A. An Introduction to Categorical Data Analysis New Jersey: Wiley; 2007. Disponible en: https://mregresion.files.wordpress.com/2012/08/agresti-introduction-to-categorical-data.pdf

11. Navarro A, Utzet F, Puig P, Caminal J. La distribucion binomial negativa frente a la de Poisson en analisis recurrentes. Gaceta Sanitaria. 2001; 15: p 447-452. Disponible en: https://www.gacetasanitaria.org/es-la-distribucion-binomial-negativa-frente-articulo-resumen-S0213911101715993

12. Castillo-Quino R, Vallejo-Castro E, Camacho-Aliaga A. Adaptación del mosquito Aedes aegypti a 2 550 m s.n.m. Cochabamba, Bolivia. Febrero 2016. Gaceta Medica Boliviana. 2018; 41(1): p 24-30. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1012-29662018000100006&lng=es&nrm=iso

13. Ramos-Castañeda J, Barreto dos Santos F, MartõÂnez-Vega R. Dengue in Latin America: Systematic Review of Molecular Epidemiological Trends. PLOS Neglected Tropical Diseases. 2017;: p 1-24. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5221820/

14. Relapanawa U, Alawattegama ATM, GunrathneM. Value of peripheral blood count for dengue severity prediction. BMC Res Notes. 2018; 11(400): p. 1-6. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29925425/

15. Bonifay T, Vesin G, Bonnefoy C. Clinical characteristics and predictive score of dengue vs. chikungunya virus infections. Medicine et maladies infectieuses. 2018; p 1-7. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30348472/

16. Muller D, Depelsenaire AC, Young PR. Clinical and Laboratory Diagnosis of Dengue Virus Infection. The Journal of Infectious Disease. 2017; 2015(2): p 89-95. DOI: https://doi.org/10.1093/infdis/jiw649

17. Pang J, Po Y, Lye D. Progress and Challenges towards Point of care Diagnostic Development for Dengue. Journal of Clinical Microbiology. 2017; 55(12): p 3339-3349. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28904181/

18. Hong-Jie K, Ing-Kit L, Jien-Wei L. Analyses of clinical and laboratory characteristics of dengue adults at their hospital. Journal of Microbiology, Immunology and Infection. 2017; p 1-37. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jmii.2016.08.024

19. Chien-Cheng, Chien-Chin H, How-Ran G. Dengue fever mortality score: a novel decision rule to predict death from dengue fever. Journal of Infection. 2017. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jinf.2017.09.014

20. Siew Pheng L. Dengue drug discovery: Progress, challenges and outlook. Antiviral Research. 2019; 163: p 156-178. DOI: https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.12.016

21. Sheng-Qun D, Xian Y, Wei Y, Jia-Ting Ch. A Review on Dengue Vaccine Development. Vaccines. 2020; 8(63): p 1-13. DOI: https://doi.org/10.3390/vaccines8010063

22. John John K, Gunasekaran K, Prasad J. Predictors of Major Bleeding and Mortality in Dengue Infection: A Retrospective Observational Study in a Tertiary Care Centre in South India. Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases. 2019; p 1-7. Disponible en: https://www.hindawi.com/journals/ipid/2019/4823791/

23. Sigera P, Amarasekara R, Rodrigo CH. Risk prediction for severe disease and better diagnostic accuracy in early dengue infection; the Colombo dengue study. BMC Infectious Diseases. 2019; 19(680): p 1-8. Disponible en: https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-019-4304-9

24. Fernández E, Smieja M, Walter SD, Loeb M. A retrospective cohort study to predict severe dengue in Honduran patients. BMC Infectious Diseases. 2017; 17(676): p 1-6. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29020935/