



**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
POST GRADO DE TERAPIA INTENSIVA Y MEDICINA CRITICA ADULTO**

**RELACIÓN ENTRE LA TROMBOCITOPENIA Y
COMPLICACIONES EN PACIENTES ADULTOS INFECTADOS
POR VIRUS DE DENGUE HOSPITALIZADOS EN LA CLÍNICA
ALBARREGAS, MÉRIDA 2009 AL 2014.
(Estudio Epidemiológico Descriptivo)**

Autor: Edinovsky F. Álvarez H.

Tutor Dr. Raimondo Caltagirone

Mérida, Venezuela 2015

C.C.Reconocimiento

**RELACIÓN ENTRE LA TROMBOCITOPENIA Y COMPLICACIONES EN
PACIENTES ADULTOS INFECTADOS POR VIRUS DE DENGUE
HOSPITALIZADOS EN LA CLÍNICA ALBARREGAS**

MÉRIDA 2009 AL 2014.

(Estudio Epidemiológico Descriptivo)

www.bdigital.ula.ve Trabajo Especial de Grado presentado por el Médico Cirujano Edinovsky F. Álvarez Hernández, C.I. 10.147.319, ante el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Los Andes, como credencial de mérito para la obtención del grado de Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva Adultos.

Autor:

Dr. Edinovsky Álvarez

Médico Internista, Residente del Segundo Año del Postgrado de Medicina Interna, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Los Andes. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

Tutor:

Dr. Raimondo Caltagirone Miceli

Especialista en Medicina Interna y Medicina Crítica y Terapia Intensiva Adulto
Profesor Agregado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Los Andes. Adjunto del Departamento de Medicina Interna del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Coordinador del área de hospitalización de T-5 del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes

Asesor Estadístico:

Edgar Álvarez E.

Magister en Estadística, Profesor Titular de la Facultad de Humanidades y Educación de la Universidad de Los Andes

DEDICATORIA

A mis pacientes, quienes han sido mis mejores maestros en estos tres años, me han permitido aprender no solo de medicina sino de la vida, quienes han tenido gestos de agradecimiento, confianza y afecto aun cuando estén en momentos difíciles, convirtiendo mi trabajo diario en el mejor trabajo del mundo.

www.bdigital.ula.ve

ÍNDICE

P.p

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| DEDICATORIA | iv |
| ÍNDICE | v |
| ÍNDICE DE TABLAS | vi |
| ÍNDICE DE GRÁFICOS | vii |
| RESUMEN | viii |
| ABSTRACT | ix |
| INTRODUCCIÓN | 1 |
| MARCO TEÓRICO | 3 |
| Objetivos | 10 |
| a.- Objetivo General | 10 |
| b.- Objetivos específicos: | 10 |
| Definiciones Estandarizadas | 11 |
| Metodología | 12 |
| a.- Tipo de Estudio | 12 |
| b.- Población | 12 |
| c.- Criterios de Inclusión | 13 |
| d.- Criterios de exclusión | 13 |
| Procesamiento de los Datos | 13 |
| Sistema de Variables | 14 |
| Aspectos Éticos | 14 |
| RESULTADOS | 15 |
| Discusión | 19 |
| CONCLUSIONES | 21 |
| RECOMENDACIONES | 21 |
| REFERENCIAS | 22 |
| ANEXOS | 27 |

ÍNDICE DE TABLAS

P.p

Tabla

1. Manifestaciones Clínicas. Dengue. Porcentaje, p, Kendall. Clínica Albarregas. Mérida, Edo. Mérida. Enero 2009 a Diciembre 2014..... 18
2. Complicaciones Dengue. Porcentaje, p, Kendall. Clínica Albarregas. Mérida, Edo. Mérida. Enero 2009 a Diciembre 2014..... 18

www.bdigital.ula.ve

ÍNDICE DE GRÁFICOS

P.p

Gráfico

1. Edades, Dengue. Clínica Albarregas. Mérida Edo. Mérida Enero 2009 a Diciembre 2014 16
2. Genero. Dengue en porcentaje. Clínica Albarregas. Mérida Edo. Mérida. Enero 2009 a Diciembre 2014 17
3. Niveles de trombocitopenia. Dengue porcentaje. Clínica Albarregas. Mérida, Edo. Mérida. Enero 2009 a Diciembre 2014 17
4. Correlaciones de Kendall y niveles de significancia. Dengue. Clínica Albarregas. Mérida, Edo. Mérida. Enero 2009 a Diciembre 2014 19

www.bdigital.ula.ve

RELACIÓN ENTRE LA TROMBOCITOPENIA Y COMPLICACIONES EN PACIENTES ADULTOS INFECTADOS POR VIRUS DE DENGUE HOSPITALIZADOS EN LA CLÍNICA ALBARREGAS, MÉRIDA 2009 AL 2014.

(Estudio Epidemiológico Descriptivo)

Autor: Edinovsky F. Alvarez H.

Tutor: Raimondo Caltagirone

RESUMEN

Introducción: La trombocitopenia en el dengue es una característica primordial relacionándose directamente con la sintomatología y complicaciones secundarias.

Objetivo: Relacionar la trombocitopenia y las complicaciones en pacientes adultos, infectados por virus de Dengue, hospitalizados en la clínica Albarregas.

Materiales y Métodos: Se realizó un estudio epidemiológico descriptivo mediante la revisión de historias clínicas de 59 pacientes adultos, mayores de 16 años, de ambos géneros, con diagnóstico de infección por virus dengue, hospitalizados en la Clínica Albarregas de Mérida Edo Mérida Venezuela, aplicando un formato para recolección de datos Ad Hoc. Para el análisis estadístico se usó el programa SPSS 20, los datos encontrados fueron procesados utilizando la prueba estadística T para muestras independientes.

Resultados: Las complicaciones pulmonares, neurológicas y la serositis se relacionaron con trombocitopenia y gravedad, pero no todas las manifestaciones hemorrágicas se correlacionaron con la severidad de la trombocitopenia. Solo en epistaxis y hematuria, el 23,75% presento trombocitopenia severa. Del total de la población estudiada un 13,56% amerito manejo en unidad de terapia intensiva por las complicaciones mas graves encontradas.

Conclusiones: En este estudio se evidencio una correlación estadísticamente significativa entre la trombocitopenia con algunas complicaciones graves secundarias en la infección como pulmonares y serositis, por otro lado no se encontró una relación estadísticamente significativa entre el nivel de trombocitopenia con ciertas manifestaciones clínicas de la enfermedad, como gingivorragia, cefalea o rash cutáneo, además pudiéndose correlacionar la aparición de ciertas manifestaciones con el desarrollo del dengue grave.

Palabras Clave: Dengue, Trombocitopenia, Manifestaciones clínicas, Complicaciones.

**RELATIONSHIP BETWEEN THROMBOCYTOPENIA AND
COMPLICATIONS IN PATIENTS INFECTED WITH DENGUE VIRUS OF
HOSPITALIZED IN THE ALBARREGAS, MÉRIDA, 2009 CLINIC TO 2014.**

(Descriptive Epidemiological Study)

ABSTRACT

Introduction: thrombocytopenia in dengue is a feature primordia, I interacting directly with the symptoms and secondary complications. Objective: To relate thrombocytopenia and complications in adult patients infected with Dengue virus, hospitalized in the clinic Albarregas Mérida 2009 to 2014.

Materials and Methods: A descriptive epidemiological study was conducted by reviewing medical records of 59 adult patients, aged 16 years, of both genders, diagnosed with dengue virus infection, hospitalized in the Clinic Albarregas Mérida, applying a format for Ad hoc data collection. For statistical analysis the SPSS 20 program was used, the data found were processed using the statistical test for independent samples T.

Results: Neurological pulmonary complications with serositis were associated with thrombocytopenia and severity, but not all hemorrhagic manifestations were correlated with the disease. Only epistaxis and hematuria, 23.75% showed severe thrombocytopenia where a 13.56% need handling in ICU for the most serious complications encountered.

Conclusions: In this study, a statistically significant correlation between thrombocytopenia with some serious complications secondary infection was evident, there being no statistical significance between the level of thrombocytopenia with certain clinical manifestations of the disease, as gingivorrhagia, headache, rash, besides being able correlate the occurrence of certain events with the development of severe dengue.

Keywords: Dengue, thrombocytopenia, Clinical Complications

INTRODUCCIÓN

La infección por virus dengue actualmente afecta a 50 millones de personas anualmente, en más de 100 países con gran potencial de propagación¹; esta zoonosis está presente en todas las regiones tropicales y sub tropicales del planeta, gracias a la propagación del vector primario llamado *Aedes aegypti* e igualmente el *Aedes albicinctus* constituyéndose en un importante problema de salud pública^{2,3}. El dengue en el año 2013 tuvo un comportamiento epidémico en la región de las Américas, con el mayor reporte histórico de casos. En total más de 2.3 millones de casos fueron notificados por los países, con 37,898 casos de dengue grave. La incidencia promedio de dengue fue de 455.9 casos x 100 mil habitantes⁴.

Es importante recordar que la infección por virus de dengue puede presentarse clínicamente de manera diferente de acuerdo a su severidad como, fiebre dengue y dengue severo, actualmente se conocen 4 serotipos del virus de los cuales se puede adquirir inmunidad directa a un serotipo, pero muy pobre inmunidad siendo más factible una segunda infección que progrese a dengue grave ya que las manifestaciones clínicas dependen de la respuesta inmunológica del paciente^{5,6}. Por otro lado varios factores han sido asociados a la severidad de la infección la senectud, género femenino, alto índice de masa corporal, comorbilidades y variantes genéticas en el complejo mayor de

histocompatibilidad^{7,8}, igualmente infecciones secundarias con serotipos diferentes se ha asociado con severidad^{9,10,11}.

En virtud de lo anteriormente expuesto, ya que en nuestro país la prevalencia de esta enfermedad es alta y existen pocos estudios al respecto, resulta importante conocer los tipos de complicaciones más frecuentes asociados a la infección por virus de dengue, las cuales llevan a desenlaces fatales y determinar su asociación con la severidad de la trombocitopenia, siendo un marcador paraclínico fácil de determinar y comúnmente solicitado en el manejo de esta patología, por lo tanto se realizó un trabajo descriptivo determinando la relación entre la severidad de la trombocitopenia y presentación de complicaciones en pacientes adultos mayores de 16 años de edad infectados por virus de dengue hospitalizados en la clínica Albarregas, Mérida, estado Mérida, Venezuela desde el año 2009 al 2014.

MARCO TEÓRICO

El virus dengue afecta millones de personas anualmente, esta zoonosis está presente en todas las regiones tropicales y sub tropicales del planeta, gracias a la propagación del vector primario llamado *Aedes aegypti* e igualmente el *Aedes albicoptus*^{2,3}, siendo un arbovirus de la familia Flavivirus y cuyo vector que se consigue entre los 0 y 1200 metros sobre el nivel del mar siendo la hembra hematófaga la que trasmite el virus desarrollándose su mayor actividad en horas nocturnas antes del amanecer y de 3 a 4 horas posterior a la caída del sol; el virus se desarrolla y se multiplica en las glándulas salivares del mosquito en un periodo de 10 a 12 días, y encontrándose este, en el habitat humano en sitios serrados y templados^{2,5}. El dengue en el año 2013 tuvo un comportamiento epidémico en la región de las Américas, con el mayor reporte histórico de casos. En total más de 2.3 millones de casos, fueron notificados por los países, con 37,898 casos de dengue grave.

La incidencia promedio de dengue fue de 455.9 casos x 100 mil habitantes⁴. Se recalca que la infección por virus de dengue puede presentarse clínicamente de manera diferente de acuerdo a su severidad como, fiebre dengue y dengue severo, la cual puede ser activada por 4 serotipos diferentes Den-1 a Den-4 con similitud antigénica y diferencias que aportan protección parcial cruzada por lo tanto se puede adquirir inmunidad directa a un serotipo, pero muy pobre inmunidad a los otros, siendo más factible una segunda

infección que progrese a dengue grave ya que las manifestaciones clínicas dependen de la respuesta inmunológica del paciente^{5,6}.

En la patogénesis descrita están imbricados varios mecanismos después de un periodo de incubación que va de 3 a 14 días iniciándose dicha replicación viral en células fagocíticas mononucleares ingresando a estas por dos mecanismos el primero el complejo virus anticuerpo se une al complejo Fc de los macrófagos y los monocitos y el segundo por la presencia de un receptor viral en la superficie celular de las células que son susceptibles, por tanto el antecedente de infección viral aumenta el riesgo de padecer dengue grave y dengue hemorrágico y por supuesto shock, ya que existe una amplificación de la respuesta inmunológica pues los anticuerpos neutralizantes producidos por las células T, incrementan la infección de los fagocitos y la gravedad es directamente proporcional al número de células infectadas, se han propuesto 3 mecanismos para desarrollarse un dengue grave dentro de los que están en primer lugar factores individuales como adultos jóvenes de género femenino, estado nutricional, enfermedades crónicas secundarias y existencia de anticuerpos pre existentes e intensidad de la respuesta inmune y siendo los menos afectados la raza negra y como factores epidemiológicos se propone a los individuos susceptibles, un vector eficiente y de alta densidad, endemia y alta circulación del virus y por último los serotipos Den-2 y Den -3¹² y variantes genéticas en el complejo mayor de histocompatibilidad, relacionado con el gen I-secuencia B y fosfolipasa C épsilon 1 estos genes como factores

de riesgo para la infección secundaria dengue grave^{13,14}, igualmente infecciones secundarias con serotipos diferentes se ha asociado con severidad^{9,10,11}.

También la disfunción endotelial explicada y aunque no se ha identificado una vía específica la inmunopatogénesis produce eventos con efectos definitivos sobre la permeabilidad microvascular, trombo regulatoria, en ambos mecanismos los datos preliminares sugieren que ocurre la interrupción transitoria de la función del glicocalix de la capa endotelial^{15,16}.

Esta capa funciona como un tamiz molecular, restringiendo selectivamente moléculas dentro de plasma de acuerdo a su tamaño, carga y forma. La hipoalbuminemia y proteinuria que se observa en la infección por dengue incluye proteínas hasta del tamaño de la albúmina la cual se pierden preferentemente; esto es consistente con un cambio pequeño pero crucial en que las características de filtración de los glycocalyx¹⁷.

El propio virus se adhiere al heparán sulfato, un elemento estructural clave de la glycocalyx, y un aumento de la excreción urinaria de heparán sulfato se ha detectado en los niños con infección y manifestaciones clínicas de dengue, que van desde una enfermedad febril leve a grave en la enfermedad^{1,18}. En las infecciones por dengue se presentan complicaciones debidas a la disminución franca del número de plaquetas circulantes ya que los monocitos infectados liberan mediadores vasoactivos, produciendo un aumento en la permeabilidad vascular y manifestaciones hemorrágicas que caracterizan el

Dengue grave y el síndrome de choque del dengue en el contexto de trombocitopenias severas, la cual se explica según Infección directa de megacariocitos daño celular y disminución de la vida media plaquetaria que a su vez son destruidas por monocitos mediados por Ag virales de superficie en las plaquetas además con pobre producción de megacariocitos primarios disminuyendo la actividad general de estos últimos, aumentando la degradación del fibrinógeno y con la lesión endotelial subsecuente lo que lleva a la hemorragia capilar posterior aparición de petequias, equimosis y sangrado importante y muchas veces terminando con una coagulación extravascular diseminada¹⁹.

El dengue es una enfermedad que ha tenido un repunte epidemiológico en las Américas en el año 2013, donde se reportaron 2,3 millones de casos, de los cuales 37898 fueron casos de dengue grave, según la OMS. Un porcentaje importante de estos pacientes amerita hospitalización, siendo variable la letalidad de acuerdo a la comorbilidad y edad de los pacientes; por otro lado sin atención médica adecuada se calcula que el 20% de los afectados con dengue grave fallecen por lo cual resulta importante su manejo en unidades de cuidados intermedios e intensivos⁴.

Actualmente existen varias guías internacionales que describen el comportamiento de la infección por virus de dengue y su manejo, pero en nuestra región a pesar de los datos estadísticos sobre su elevada prevalencia tenemos muy pocos trabajos locales al respecto. Dengue como enfermedad

infecciosa actualmente es una epidemia según la OMS, y las patologías asociadas a su gravedad viene dadas por una disminución franca del número de plaquetas circulantes, o trombocitopenia que se define como aquellos valores menores a 150000 plaquetas por mm^3 , y en cuyos pacientes se acentúan las complicaciones secundarias a la enfermedad.

FA Díaz et al, en un estudio trasversal realizado en Colombia publicado en el 2006, en una muestra de 790 pacientes, se encontraron 190 casos de Dengue Hemorrágico 24,1%, con punto de corte para el valor plaqueta de 50.000/ mm^3 , por debajo del cual se obtuvo la mayor asociación con $p < 0,5$.^{3,4-9,20} y con relación a los síntomas, en el análisis bivariado, la trombocitopenia profunda se encontró asociada a una mayor frecuencia de cefalea, malestar general, artralgias, dolor abdominal, vómito, diarrea y hemorragia.

En Lima Perú, Espinosa y col. realizó estudio descriptivo prospectivo, que incluyó 997 pacientes con diagnóstico de dengue hemorrágico, entre las manifestaciones hemorrágicas: petequias 31,2%, equimosis 11,5%, epistaxis 7,6%, hematemesis 6,2%, hematuria 5,5%, melena 3,4%, gingivorragia 3,4%, enterorragia 2,2%, metrorragia 2,1%. Se encontró una trombocitopenia menor de 100.000 plaquetas x mm^3 ; se ingresaron 14 pacientes en Cuidados Intensivos, la mayoría por shock, cuatro con manifestaciones hemorrágicas graves²¹.

Lee, et al. en otro estudio retrospectivo publicado en el año 2012 realizado en Taiwán, incluyó 309 pacientes con diagnóstico de dengue hemorrágico, de los

cuales murieron 10% las causas fueron, 4% hemorragias gastrointestinales masivas, 2% shock dengue, 1% hemorragia intracerebral, y 2% infecciones nosocomiales, el 33.3% de los pacientes disminuían su contaje de plaquetas a menos de 20.000/mL antes de la complicación que los llevo a la muerte, concluyéndose que entre otros marcadores de laboratorio la trombocitopenia severa puede ser una alarma para un desenlace fatal²².

En el año 2013, Sam, et al., estudió diez casos de muerte por dengue, la mayoría presento vómito, dolor abdominal, diarrea y hemorragia de los 10 pacientes estudiados 7 presentaron trombocitopenia previa a su muerte, y como complicaciones severas se presentaron, falla renal aguda, pericarditis, miocarditis, y hemorragias cerebrales²³.

En Singapur, Ing-Kit et al., realizaron un estudio retrospectivo caso control, donde compararon casos de dengue fatal (28 pacientes) y no fatal (80 pacientes), la mayoría de los casos fatales presentaron dolor abdominal y comorbilidades preexistentes ($p < 0,05$), 71.4% de los pacientes fueron ingresados a UCI, sin embargo ellos encontraron contajes mayores de plaquetas en los casos fatales, pero también mayor número de transfusiones, lo que hace un poco contradictorio este dato²⁴.

En TaiwanThein T-L et al, publicó en el 2009 una investigación con 304 casos de los cuales 10 presentaron falla renal aguda el 3.3% y a su vez de estos diez pacientes, murieron (1.97%), el grupo de pacientes con falla renal aguda comparados con los que no la tenía, presentaron mayor incidencia de shock,

hemorragia gastrointestinal, anemia, trombocitopenia, y elevación de transaminasas hepáticas²⁵.

Drews RE y col., en Puerto Rico encontraron entre los años 2005 y 2010, que la inmunidad cruzada es de corta duración y las infecciones subsecuentes se consideraron más graves, de 53.633 casos 949 se infectan en más de una ocasión y su inmunidad secundaria no dura más de 3 años²⁶.

En México, ciudad de Sinaloa, Morgan-Ortiz F et al , reportan en junio del 2014 caso de dengue en neonato con transmisión vertical franca la infección puede transmitirse al feto y ocasionar la aparición de dengue grave en el neonato pudiéndose desarrollar las formas hemorrágicas graves²⁷. En Brasil en el año 2014, Amancio, F.F et al, reporta un caso fatal de dengue por DNV-4 teniendo como comorbilidad una trombocitopenia idiopática en una niña de 11 años²⁸.

Objetivos

a.- Objetivo General

Relación entre la trombocitopenia y complicaciones en pacientes adultos infectados por virus de Dengue hospitalizados en la clínica Albarregas, Mérida Edo. Mérida desde Enero 2009 a Diciembre 2014.

b.- Objetivos específicos:

1. Describir la frecuencia de manifestaciones hemorrágicas en pacientes adultos con diagnóstico de infección por virus de dengue, hospitalizados en la clínica Albarregas Mérida Edo. Mérida desde Enero 2009 a Diciembre 2014.

2. Cuantificar la trombocitopenia en pacientes adultos con diagnóstico de infección por virus de dengue, hospitalizados en la clínica Albarregas Mérida Edo. Mérida desde Enero 2009 a Diciembre 2014.

3. Enumerar la frecuencia de las complicaciones en pacientes adultos con diagnóstico de infección por virus de dengue, hospitalizados en la clínica Albarregas Mérida Edo. Mérida desde Enero 2009 a Diciembre 2014.

4. Determinar la frecuencia de ingreso a uci de los pacientes adultos con diagnóstico de infección por virus de dengue, hospitalizados en la clínica Albarregas Mérida Edo. Mérida desde Enero 2009 a Diciembre 2014.

5. Correlacionar la presencia de complicaciones en pacientes adultos con diagnóstico de infección por virus de dengue y la existencia previa de

comorbilidades en los mismos, hospitalizados en la clínica Albarregas Mérida Edo. Mérida desde Enero 2009 a Diciembre 2014.

Definiciones Estandarizadas

a.- Dengue

Se define como la enfermedad que presenta el paciente mostrando una clínica característica: cefalea, dolor retro ocular, rash cutáneo, artralgias, mialgias, petequias o equimosis y tiene serología positiva para el virus del dengue.

b.- Fiebre dengue

Se define como una enfermedad inespecífica bifásica de resolución espontánea, con aumento de la temperatura corporal que va desde la ausencia de síntomas hasta una enfermedad hemorrágica grave y choque letal ²⁰.

c.- Dengue grave

Es aquel en el que existen signos dados por: 1) Extravasación severa de plasma expresado en shock hipovolémico o disnea secundaria a sobrecarga de líquidos en los espacios alveolares, 2) Hemorragia severa, 3) Hepatitis severa (transaminasas superiores a 1000 unidades), 4) Neuropatía por dengue y 5) Cardiopatía por dengue ²⁹.

d.- Trombocitopenia

Se define como una disminución del recuento plaquetario por debajo de 150000 μ/mm^3 y severa por debajo de 50000 μ/mm^3 en la reducción de su producción por infiltración de la médula ósea por cuadro infeccioso o maligno, con un aumento exagerado en la destrucción del trombocito³⁰.

Metodología

a.- Tipo de Estudio

Se realizó un estudio epidemiológico descriptivo, mediante la revisión de historias clínicas de pacientes adultos con diagnóstico de infección por virus de dengue que estuvieron hospitalizados en la Clínica Albarregas Mérida Edo. Mérida desde Enero 2009 a Diciembre 2014.

b.- Población

Se tomó como población todos los pacientes adultos mayores de 16 años que fueron hospitalizados en la Clínica Albarregas Mérida Edo. Mérida desde Enero 2009 a Diciembre 2014, con diagnóstico de infección por virus de Dengue.

c.- Criterios de Inclusión

Se incluyó en el estudio a todos los pacientes 1) Clínica de dengue,2) Serología positiva para Dengue 3) Contaje plaquetario menor a $15.0000\mu\text{l}/\text{mm}^3$.

d.- Criterios de exclusión

Se excluyo a todos los pacientes que presentaron enfermedad hematológica de base y/o diátesis hemorrágica.

Procesamiento de los Datos

Se realizó la revisión de las historias de los pacientes que presentaron diagnostico de dengue, se recogieron los datos en un formato diseñado ad hoc registrando las diferentes variables, los datos obtenidos fueron procesados por el paquete estadístico SPSS 20.0.

El estudio de las variables se realizó partiendo del análisis de resultados obtenidos mediante la aplicación del estadístico T de Studenty coeficiente de correlación de Kendall para variables nominales y ordinales, permitiendo establecer el tipo de relación existente entre las variables.

Las variables cualitativas se agruparon en tablas de frecuencia y para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión (desviación estándar). El nivel de confianza se estableció en el

95%, $p < 0,5$ siendo p la probabilidad de significancia estadística y Kendall el coeficiente de correlación para variables nominales y ordinales.

Sistema de Variables

1. Infección por virus de dengue
2. Trombocitopenia
3. Complicaciones. (cardiacas, renales, pulmonares, neurológicas, hepáticas, shock, muerte)
4. Necesidad de manejo en cuidados intermedios o intensivos.
5. Días de hospitalización
6. Genero
7. Edad

Aspectos Éticos

En el estudio que se realizó se tomó como basamento ético la declaración de Helsinki perteneciente a la asociación médica mundial, en cuanto a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial realizada en Helsinki, Finlandia, en junio de 1964 y revisada por última vez en Tokio en el año 2004. Se garantizó la confidencialidad y anonimato de los datos recogidos en las historias utilizadas.

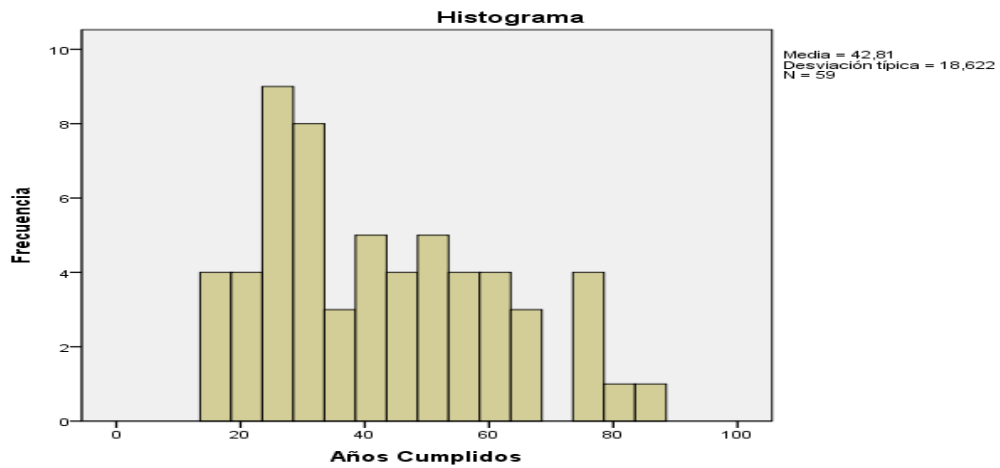
RESULTADOS

De 70 pacientes de la muestra se incluyeron 59 pacientes que desarrollaron dengue hemorrágico, durante el periodo de enero del 2009 a Diciembre del 2014. La edad mínima del estudio fue de 16 años y la máxima de 87 años, con una χ^2 de 42.81 años y una desviación típica de $SD\pm 18.72$, evidenciándose en el grafico 1 la mayor representación de pacientes entre 20 y 30 años de edad. El género masculino representó el 45.8% (27 pacientes) y el femenino el 54.2% (32 pacientes).

Se encontró que el 27.7% (14 pacientes) presentaron una trombocitopenia menor a $50000 \mu/mm^3$, el 55.9% (33 pacientes) presentaron plaquetas entre 50000 y $100000 \mu/mm^3$ y el 20,3% (12 pacientes) mayores a $100000 \mu/mm^3$. Se encontró que el promedio de estancia hospitalaria fue de 4.75 días con una desviación típica $SD\pm 4.75$, con un máximo de 14 días y un mínimo de 1 día.

Dentro de las manifestaciones clínicas se encontró que el 89.8% de los pacientes presentaron cefalea, el 81.4% rash cutáneo, el 91.5% fiebre, el 88.1% mialgias, el 83.1% artralgias, el 37.3% petequias, el 25.4% náuseas y vómitos, el 28.8% gingivorragia, el 23.7% hepatomegalia y el 20.3% esplenomegalia siendo significativas la epistaxis con un 35.6%, la hematuria con un 32.2%, dolor Abdominal con un 39.0% y la leucopenia con un 64.4%. Entre las complicaciones destacan la serositis con un 32.2%, las neurológicas

con un 35.6% y las pulmonares con un 40.7%, siendo todas significativas. No se encontraron fallecimientos en el estudio.



$\bar{X} = 42.81$ años $ST \pm 18.62$ años

Gráfico1. Edades, Dengue. Clínica Albarregas. Mérida Edo. Mérida Enero 2009 a Diciembre 2014.

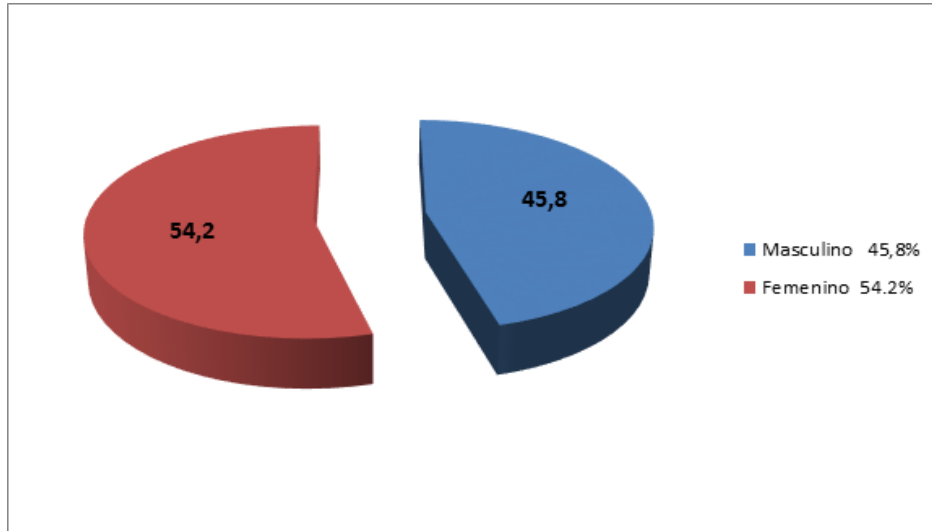


Gráfico 2. Género. Dengue en porcentaje. Clínica Albarregas. Mérida Edo. Mérida. Enero 2009 a Diciembre 2014.

www.bdigital.ula.ve

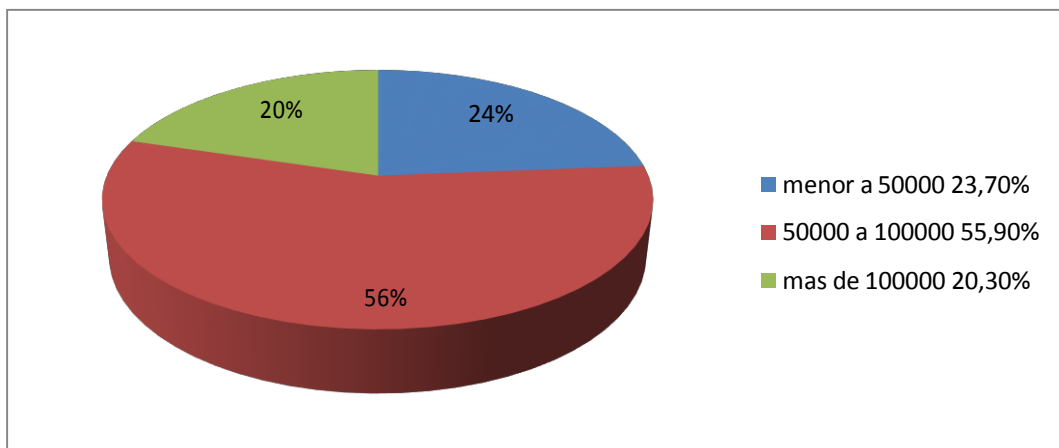


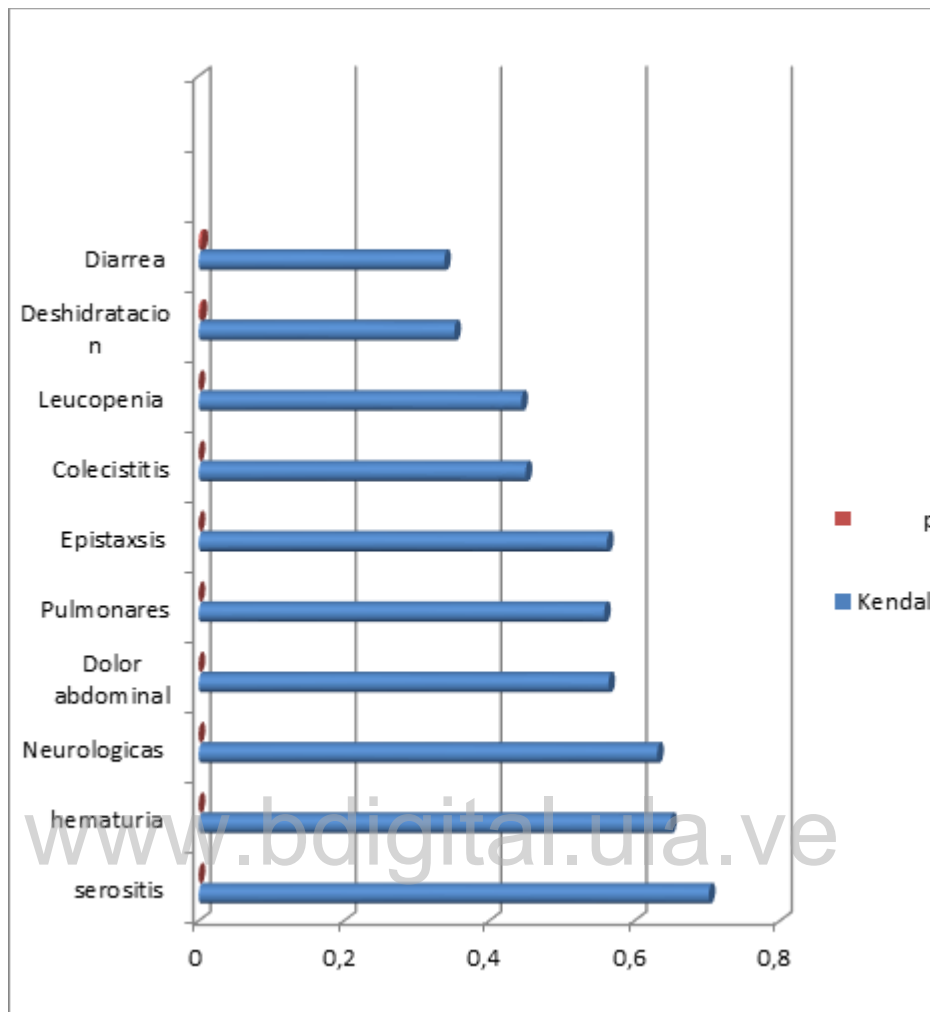
Gráfico 3. Niveles de trombocitopenia. Dengue porcentaje. Clínica Albarregas. Mérida, Edo. Mérida. Enero 2009 a Diciembre 2014.

Tabla 1. Manifestaciones Clínicas. Dengue. Porcentaje, p, Kendall. Clínica Albarregas. Mérida, Edo. Mérida. Enero 2009 a Diciembre 2014.

| VARIABLE | Presente % (N=59) | p | Kendall |
|-----------------|------------------------------|----------|----------------|
| Cefalea | 89.8 | 0.720 | 0.00 |
| Rash cutáneo | 81.4 | 0.430 | 0.00 |
| Fiebre | 91.5 | 0.459 | 0.00 |
| Mialgias | 81.1 | 0.816 | 0.00 |
| Artralgias | 83.1 | 0.939 | 0.00 |
| Petequias | 37.3 | 0.297 | 0.00 |
| Nauseas | 25.4 | 0.443 | 0.00 |
| Vómitos | 25.4 | 0.098 | 0.00 |
| Gingivorragia | 28.8 | 0.868 | 0.00 |
| Epistaxis | 35.6 | 0.00 | 0.532 |
| Hematuria | 32.2 | 0.00 | 0.649 |
| Dolor Abdominal | 39.0 | 0.04 | 0.564 |
| Hepatomegalia | 23.7 | 0.685 | 0.00 |
| Esplenomegalia | 20.3 | 0.780 | 0.00 |
| Leucopenia | 64.4 | 0.00 | 0.444 |

Tabla 2. Complicaciones Dengue. Porcentaje, p, Kendall. Clínica Albarregas. Mérida, Edo. Mérida. Enero 2009 a Diciembre 2014.

| Variable | % presente (N:59) | P | Kendall |
|-----------------|--------------------------|----------|----------------|
| Serositis | 32.2 | 0.00 | 0.558 |
| Neurológicas | 35.6 | 0.00 | 0.631 |
| Pulmonares | 40.7 | 0.00 | 0.558 |



Correlación por Kendall

Gráfico 4. Correlaciones de Kendall y niveles de significancia. Dengue. Clínica Albarregas. Mérida, Edo. Mérida. Enero 2009 a Diciembre 2014.

Discusión

La trombocitopenia en el dengue es un hallazgo característico de la patología y representa un predictor importante de morbimortalidad en los pacientes infectados y tratados en uci o en salas de cuidados intermedios.

En estudio FA Díaz-Quijano²⁰ hay similitud en los resultados encontrados, reportó el 24,1% para dengue grave, mientras que en nuestro es del 23.75%. Sin embargo, se consiguió asociación directa entre la trombocitopenia y la sintomatología, cefalea ($p=0,720$), rash cutáneo ($p=0.430$) y gingivorragia ($p=0.868$); en este caso, siendo signos predictores de gravedad solo la hematuria ($p=0.00$) la serositis ($p=0.00$) y alteraciones neurológicas ($p=0.00$).

También Espinosa²¹ reportó que las petequias se manifestaron en el 31,2% de afectados por dengue grave, mientras que en el nuestro las petequias no se relacionan ($p=0.297$); la epistaxis se reportó en el 7.6% de los casos graves y en el nuestro se consiguió en el 66.67%, mientras que la gingivorragia ($p=0.868$) se presentó en 3.4% no correlacionándose con nuestros hallazgos, pues la encontramos en el 28.81% de los casos.

En el estudio realizado por Sam S-S²³, se presentaron 10 casos con desenlace fatal, reportando como complicaciones severas la serositis y alteraciones neurológicas, en nuestra investigación, se consiguió que la aparición de dichas alteraciones, se relacionan significativamente con la trombocitopenia severa y se presentaron en los casos de dengue grave, sin ningún fallecimiento, sin embargo de los pacientes de nuestro estudio el 13.55% (8 pacientes) fueron manejados en cuidados intensivos. Lee²² reportó que la mayoría de los casos fatales presentaron dolor abdominal, y en el nuestro caso el dolor abdominal ($p=0.00$) se consideró predictivo de dengue grave y con asociación estadísticamente significativa con trombocitopenia.

CONCLUSIONES

De acuerdo a los objetivos que se han planteado en este estudio se llegó a las siguientes conclusiones:

El 79.7% de los pacientes con diagnóstico de dengue presentaron trombocitopenia.

Se encontró una relación directa con la trombocitopenia y algunas manifestaciones clínicas (epistaxis, hematuria, dolor abdominal, leucopenia).

En el dengue grave las complicaciones fueron pulmonares, neurológicas y la serositis con una de ($p=0.00$) respectivamente.

No se encontró mortalidad.

RECOMENDACIONES

Una vez expuestas las conclusiones se emiten las siguientes recomendaciones:

- Ampliar este estudio en diferentes centros asistenciales del estado.
- Planificación e implementación de talleres a médicos rurales para la detección temprana de pacientes afectados con la patología y su manejo idóneo subsecuente, ya que existe, por las características clínicas de la enfermedad, una importante posibilidad de error diagnóstico inicial.
- Llevar a cabo campañas de información comunitaria específicas en áreas de alta endemicidad de la enfermedad y así impulsar una consulta rápida del paciente y por tanto una respuesta más acelerada del personal de salud.

REFERENCIAS

-
1. Dengue: Guidelines for treatment, prevention and control. Geneva: World Health Organization, 2009.
 2. Mousson L, Dauga C, Garrigues T, Schaffner F, Vazeille M, Failloux AB. Phylogeography of *Aedes (Stegomyia) aegypti*(L.) and *Aedes (Stegomyia) albopictus*(Skuse) (Diptera: Culicidae) based on mitochondrial DNA variations. *Genet Res* 2005;86:1-11.
 3. Lambrechts L, Scott TW, Gubler DJ. Consequences of the expanding global distribution of *Aedes albopictus* for dengue virus transmission. *Plos Negl Trop Dis* 2010;4(5):e646.
 4. Organización panamericana de salud, Descripción de la situación epidemiológica actual del dengue en las Américas, http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=4494%3Adescription-situacion-epidemiologica-actual-dengue-america&catid=1221%3Acha-01-03b-dengue-statistics-maps&Itemid=2481&lang=fr.
 5. Libraty DH, Young PR, Pickering D, et al. High circulating levels of the dengue virus nonstructural protein NS1 early in dengue illness correlate with the development of dengue hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 2002; 186:1165-8.

-
6. Vaughn DW, Green S, Kalayanarooj S, et al. Dengue viremia titer, antibody response pattern, and virus serotype correlate with disease severity. *J Infect Dis* 2000;181:2-9.
 7. Anders KL, Nguyet NM, Chau NV, et al. Epidemiological factors associated with dengue shock syndrome and mortality in hospitalized dengue patients in HoChi Minh City, Vietnam. *Am J Trop Med Hyg* 2011;84:127-34.
 8. Rico-Hesse R, Harrison LM, Salas RA, et al. Origins of dengue type 2 viruses associated with increased pathogenicity in the Americas. *Virology* 1997;230:244-51.
 9. Sangkawibha N, Rojanasuphot S, Ahandrik S, et al. Risk factors in dengue shock syndrome: a prospective epidemiologic study in Rayong, Thailand. I. The 1980 outbreak. *Am J Epidemiology* 1984;120: 653-69.
 10. Burke DS, Nisalak A, Johnson DE, Scott RM. A prospective study of dengue infections in Bangkok. *Am J Trop Med Hyg* 1988;38:172-80.
 11. Kouri GP, Guzmán MG, Bravo JR, Triana C. Dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome: lessons from the Cuban epidemic, 1981. *Bull World Health Organ* 1989;67:375-80.
 12. Guzman MG, Koury G. Dengue and update. *Lancet Infectious Diseases* 2002;2:33-42.

-
13. Anders KL, Nguyet NM, Chau NV, et al. Epidemiological factors associated with dengue shock syndrome and mortality in hospitalized dengue patients in HoChi Minh City, Vietnam. *Am J Trop Med Hyg* 2011;84:127-34.
 14. Rico-Hesse R, Harrison LM, Salas RA, et al. Origins of dengue type 2 viruses associated with increased pathogenicity in the Americas. *Virology* 1997;230:244-51.
 15. Michel CC, Curry FE. Microvascular permeability. *Physiol Rev* 1999;79:703-61.
 16. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res* 2010;87:198-210.
 17. Wills BA, Oragui EE, Dung NM, et al. Size and charge characteristics of the protein leak in dengue shock syndrome. *J Infect Dis* 2004;190:810-8.
 18. Cameron P, Simmons, Ph.D., Jeremy J. Farrar, M.D., Ph.D., Nguyen van Vinh Chau, M.D., Ph.D., and Bridget Wills, M.D., D.M. *N Engl J Med* 2012;366:1423-32.
 19. Jaime Withehorn, Cameron P, Simons (2011) *Vaccine* 29 7221-7228.
 20. FA Díaz-Quijano et al, Complicaciones asociadas a trombocitopenia profunda en pacientes con dengue. *Rev Méd Chile* 2006; 134: 167-173.

-
21. Espinosa-Brito A. Fiebre hemorrágica dengue. Estudio clínico en pacientes adultos hospitalizados. *Medisur [revista en Internet]* . 2014 [citado 2014 Oct9]; 12 (4) :<http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/2836>.
22. Lee I-K, Liu J-W, Yang KD (2012) Fatal Dengue Hemorrhagic Fever in Adults: Emphasizing the Evolutionary Pre-fatal Clinical and Laboratory Manifestations. *PLoS Negl Trop Dis* 6(2): e1532. doi:10.1371/journal.pntd.0001532.
23. Sam S-S, Omar SFS, Teoh B-T, Abd-Jamil J, AbuBakar S (2013) Review of Dengue Hemorrhagic Fever Fatal Cases Seen Among Adults: A Retrospective Study. *PLoS Negl Trop Dis* 7(5): e2194. doi:10.1371/journal.pntd.0002194.
24. Ing-Kit Lee , Jien-Wei Liu, and Kuender D. Yang Clinical Characteristics, Risk Factors, and Outcomes in Adults Experiencing Dengue Hemorrhagic Fever Complicated with Acute Renal Failure, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 80(4), 2009, pp. 651–655.
25. Thein T-L, Leo Y-S, Fisher DA, Low JG, Oh HML, et al. (2013) Risk Factors for Fatality among Confirmed Adult Dengue Inpatients in Singapore: A Matched Case-Control Study. *PLoS ONE* 8(11): e81060. doi:10.1371/journal.pone.0081060.
26. Drews RE, Weinsberger SE: Thrombocytopenic disorders in critically ill patients *Am J respire Crit Care Med* 2000; 162: 347. (PMID: 10934051).

-
27. Morgan-Ortiz F, Rodríguez-Lugo SM, León-Gil MS, Gaxiola-Villa M, Martínez-Félix NS, Lara-Ávila L. Dengue materno de tipo hemorrágico con transmisión vertical al neonato: reporte de un caso y revisión de la bibliografía. *Ginecol Obstet Mex* 2014; 82:401-409.
28. Amâncio FF, Pereira MA, Iani FCM, D'anunciação I, Imeida JLC, Soares JAS, Ferraz ML, Vale TC, Lambertucci JR & Carneiro M – Fatal outcome of infection by dengue-4 in a patient with thrombocytopenic purpura as a comorbid condition in Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*, 56(3): 267-70, 2014.
29. Carlos Henrique Miranda, Marcos de Carvalho Borges, André Schmidt, Antônio Pazin-Filho, Marcos Antônio Rossi, Simone Gusmão Ramos and Benedito Antônio Lopes da Fonseca. A case presentation of a fatal dengue myocarditis showing evidence for dengue virus-induced lesion. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* 2(2) 127–130 © The European Society of Cardiology 2013.
30. Rico-Hesse R, Harrison LM, Salas RA, et al. Origins of dengue type 2 viruses associated with increased pathogenicity in the Americas. *Virology* 1997;230:244-51.

www.bdigital.ula.ve

ANEXO

Formato de recolección de datos de pacientes hospitalizados con el diagnóstico de Dengue, en La Clínica Albarregas, de Enero del 2009 al Diciembre del 2014.

Edad:

Género:

| | |
|-----------|----------|
| Masculino | Femenino |
|-----------|----------|

Procedencia:

| | |
|-------|--------|
| Rural | Urbana |
|-------|--------|

Año de hospitalización:

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | | | |
|--|--|--|--|--|

Fecha de ingreso

fecha de egreso

días de hospitalización

| | | |
|--|--|--|
| | | |
|--|--|--|

| | | | |
|------|------------------------------|----|----|
| 1. | Cefalea | Si | No |
| 2. | Rash cutáneo | Si | No |
| 3. | Fiebre | Si | No |
| 4. | Petequias | Si | No |
| 5. | Mialgias | Si | No |
| 6. | Artralgias | Si | No |
| 7. | Ictericia | Si | No |
| 8. | Dolor abdominal | Si | No |
| 9. | Nauseas | Si | No |
| 10. | Vómitos | Si | No |
| 11. | Hematuria | Si | No |
| 12. | Gingivorragia | Si | No |
| 13. | Hepatomegalia | Si | No |
| 14. | Hepatomegalia | Si | No |
| 15. | Esplenomegalia | Si | No |
| 16. | Leucopenia | Si | No |
| 17. | Manifestaciones Neurológicas | Si | No |
| 18. | Deshidratación | Si | No |
| 19. | Oliguria | Si | No |
| 20. | Anuria | Si | No |
| 20.. | Serositis | Si | No |
| 21. | Derrame pericardio | Si | |
| 22. | Taquicardia taquipnea | Si | |
| 23. | Shock | Si | |

Trombocitopenia

-
- I. Más 100.000
 - II. 500000 a 1000000 Menor Valor absoluto de plaquetas
 - III. Menos de 50000

| Complicaciones | | | Cual |
|----------------|----|----|-------|
| 1. Cardíacas | si | no | _____ |
| 2. Renal | si | no | _____ |
| 3. Pulmonares | si | no | _____ |
| 4. Neurológico | si | no | _____ |
| 5. Hepáticas | si | no | _____ |
| 6. Shock | si | no | _____ |
| 7. Muerte | si | no | _____ |
| Manejo en UCI | si | no | _____ |

www.bdigital.ula.ve