

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A COMPLICACIONES POR
DENGUE Y MUERTE: UN ESTUDIO DE COHORTE EN PERÚ

TESIS

PARA OPTAR

EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO EN MEDICINA



PRESENTADA POR

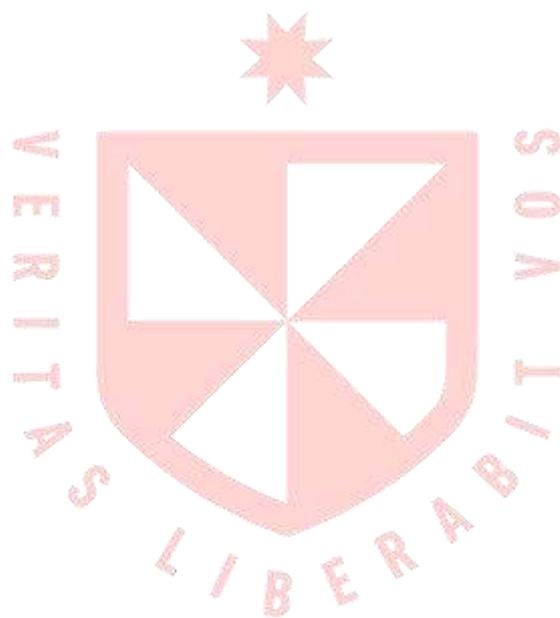
CESAR AUGUSTO COPAJA CORZO

ASESOR

JOSE FRANCISCO DAVID PARODI GARCIA

LIMA - PERÚ

2024



**Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada
CC BY-NC-ND**

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A COMPLICACIONES POR
DENGUE Y MUERTE: UN ESTUDIO DE COHORTE EN PERÚ**

TESIS

PARA OPTAR

EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO EN MEDICINA

PRESENTADA POR

CESAR AUGUSTO COPAJA CORZO

ASESOR

DR. JOSE FRANCISCO DAVID PARODI GARCIA

LIMA, PERÚ

2024

JURADO

Presidente: Arturo Pareja Cruz, doctor en Medicina.

Miembro: Mauro Rivera Ramirez, doctor en Educación y Gestión en Salud

Miembro: Joseph Sanchez Gavidia, maestro en Ciencias Básicas Médicas con
mención en Farmacología

A mi novia, fuente inagotable de inspiración y apoyo; este logro no sería posible sin su amor incondicional y aliento constante; gracias por ser mi faro en la oscuridad y la fuerza que impulsa mi dedicación diaria; esta tesis es un tributo a nuestro sacrificio y esfuerzo; a mi familia, pilar fundamental en mi trayectoria académica; gracias por su amor inquebrantable, paciencia y constante apoyo.

AGRADECIMIENTOS

A mis mentores, guías invaluableles en este viaje académico, quienes se dedicaron a impulsar mi crecimiento intelectual y profesional; este logro lleva su influencia y conocimiento.

ÍNDICE

Portada	i
Jurado	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimientos	iv
Índice	v
Resumen	vi
Abstract	vii
I. INTRODUCCIÓN	8
II. MARCO TEÓRICO	13
III. METODOLOGÍA	25
IV. RESULTADOS	30
V. DISCUSIÓN	36
VI. CONCLUSIONES	41
VII. RECOMENDACIONES	42
FUENTES DE INFORMACIÓN	43
ANEXOS	52

RESUMEN

El objetivo principal de esta investigación fue identificar los factores de riesgo asociados a la muerte en pacientes con dengue atendidos en el Hospital II Pucallpa, Perú. Uno de los objetivos secundarios incluyó identificar factores asociados a complicaciones por dengue: Muerte, desarrollo de dengue grave o admisión a la Unidad de Cuidados Intensivos. Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo que analizó historias clínicas de pacientes con diagnóstico de dengue tratados entre enero de 2019 y marzo de 2023. Se evaluaron los registros clínicos de 152 pacientes, con una edad media de 27.5 años (rango intercuartil, 11–45). Entre todos los pacientes, 29 (19.1 %) desarrollaron dengue grave, 31 (20.4 %) fueron admitidos en la UCI y 13 (8.6 %) murieron durante el seguimiento. En el análisis de supervivencia, una bilirrubina >1.2 mg/dL se asoció con un mayor riesgo de muerte, aHR: 11.38 (IC del 95 %: 1.2–106.8). Adicionalmente, los factores asociados con un pronóstico desfavorable incluyeron tener de una a tres comorbilidades, aRR: 1.92 (1.2 a 3.2), AST \geq 251 U/L, aRR: 6.79 (2.2 a 21.4), antecedente de dengue previo, aRR: 1.84 (1.0 a 3.3), y fibrinógeno \geq 400 mg/dL, aRR: 2.23 (1.2 a 4.1). En conclusión, la bilirrubina elevada se asoció con la muerte por dengue, mientras que un aumento en comorbilidades y un historial de dengue previo estuvieron relacionados con un mal pronóstico de la enfermedad. La identificación temprana del dengue grave sería más factible con un mejor acceso a pruebas de laboratorio, particularmente en áreas tropicales con alta incidencia de dengue.

Palabras clave: Dengue, dengue grave, factores de riesgo, mortalidad, Perú (fuente: DeCs)

ABSTRACT

The main aim of this research was to identify the risk factors associated with death in dengue patients treated at Hospital II Pucallpa, Peru. One of the secondary objectives was to identify factors associated with dengue complications: Death, development of severe dengue or admission to the Intensive Care Unit. A retrospective cohort study was conducted, analyzing medical records of patients diagnosed with dengue treated between January 2019 and March 2023. Clinical records of 152 patients were evaluated, with a median age of 27.5 years (interquartile range, 11–45). Among all patients, 29 (19.1 %) developed severe dengue, 31 (20.4 %) were admitted to the ICU, and 13 (8.6 %) died during follow-up. In the survival analysis, bilirubin >1.2 mg/dL was associated with a higher risk of death, aHR: 11.38 (95 % CI: 1.2–106.8). Additionally, factors associated with poor prognosis included having one to three comorbidities, aRR: 1.92 (1.2 to 3.2), AST \geq 251 U/L, aRR: 6.79 (2.2 to 21.4), history of previous dengue, aRR: 1.84 (1.0 to 3.3), and fibrinogen \geq 400 mg/dL, aRR: 2.23 (1.2 to 4.1). In conclusion, elevated bilirubin was associated with death from dengue, while an increase in comorbidities and a history of previous dengue were related to a poor prognosis of the disease. Early identification of severe dengue would be more feasible with improved access to laboratory testing, particularly in tropical areas with high incidence of dengue.

Keywords: Dengue, risk factors, severe dengue, mortality, Peru (source: MeSH)

NOMBRE DEL TRABAJO

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A COMPLICACIONES POR DENGUE Y MUERTE UN ESTUDIO DE COHORTE EN PERÚ

AUTOR

CESAR AUGUSTO COPAJA CORZO

RECuento DE PALABRAS

11011 Words

RECuento DE CARACTERES

60477 Characters

RECuento DE PÁGINAS

48 Pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

2.1MB

FECHA DE ENTREGA

Jan 24, 2024 9:07 AM GMT-5

FECHA DEL INFORME

Jan 24, 2024 9:08 AM GMT-5

● **9% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base

- 9% Base de datos de Internet
- 1% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de Crossref
- Base de datos de contenido publicado de Cross

● **Excluir del Reporte de Similitud**

- Base de datos de trabajos entregados
- Material bibliográfico
- Material citado
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Descripción de la situación problemática

El dengue ha dejado una ola de muertes nunca antes vista en Perú (1). Se trata de una enfermedad aguda transmitida principalmente por mosquitos *Aedes aegypti*, (2) presentes en regiones tropicales y subtropicales en todo el mundo (3). La incidencia del dengue ha crecido dramáticamente a nivel mundial. Según la OMS, se estima que se producen entre 100 y 400 millones de infecciones cada año. La enfermedad es endémica en más de 100 países, que incluye las Américas, donde se reportaron 3.1 millones de casos en 2019, con más de 25 000 clasificados como graves, la mayor cantidad de casos de dengue jamás reportados; además, según informes del CDC Perú, para 2024, existe un incremento del 44 % más con respecto a 2023; esto muestra la clara tendencia del incremento de casos de dengue (4, 5).

Perú es un país endémico de dengue (5), donde más de la mitad de la población está en riesgo de infección por dengue, debido a que se cree que 17 de los 25 departamentos están habitados por estos vectores (6). En los últimos años, ha enfrentado cifras récord de casos de dengue, especialmente en las regiones tropicales, probablemente asociadas al cambio climático (5). Esto es particularmente importante, ya que Perú experimenta una ola de calor sin precedentes (7) y ha superado el máximo histórico de 41.1°C en 1963 (8). Este aumento de temperatura, debido al cambio climático, podría influir negativamente en el riesgo de transmisión del dengue.(9) Esto destaca la clara necesidad de estudios actuales sobre el dengue y otras enfermedades asociadas al cambio climático (10).

Dos revisiones sistemáticas recientes han destacado posibles biomarcadores asociados con un pronóstico desfavorable en casos de dengue, que incluye niveles elevados de proteína C reactiva, aspartato aminotransferasa e interleucina 8 y niveles reducidos de albúmina y plaquetas. Sin embargo, a pesar del número sustancial de estudios incluidos en ambas revisiones, es importante señalar que carecían de representación de la población peruana, con menos del 30 % de los estudios realizados en países latinoamericanos (11, 12), lo que ha demostrado evidencia

limitada del dengue en América Latina, especialmente en Perú. Debido al alarmante aumento de casos de dengue en Perú, es esencial identificar marcadores de mal pronóstico para la detección temprana de pacientes con resultados desfavorables. Este estudio tuvo como objetivo determinar los factores de riesgo asociados con la muerte y complicaciones del dengue en pacientes tratados en un hospital en Perú.

1.2 Problema de investigación

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a complicaciones por dengue y muerte en pacientes atendidos en la Red Asistencial Ucayali EsSalud entre los años 2019 y 2023?

1.3 Objetivos generales y específicos

1.3.1 Objetivo general

Determinar los factores de riesgo asociados a complicaciones por dengue y muerte en pacientes atendidos en la Red Asistencial Ucayali EsSalud entre los años 2019 y 2023.

1.3.2 Objetivos específicos

Calcular la frecuencia de complicaciones por dengue y muerte de los pacientes atendidos en la Red Asistencial Ucayali EsSalud entre los años 2019 y 2023.

Determinar las características sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de dengue.

Describir las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de dengue.

Identificar las características laboratoriales de los pacientes con diagnóstico de dengue.

1.4 Justificación

1.4.1 Importancia

Aunque la mayoría de las infecciones por el virus del dengue son asintomáticas, puede ocurrir un amplio espectro de manifestaciones, desde infecciones inaparentes hasta dengue grave y resultados fatales (11). El dengue grave se asocia con una alta morbilidad y mortalidad (12) y causa aproximadamente más de 10 000 muertes por dengue en 2013 (2).

Existen factores de riesgo para progresar a dengue grave, como edades extremas, infecciones previas por dengue y serotipo de dengue (13, 14). La mayoría de los estudios sobre formas graves de la enfermedad se ha realizado en países asiáticos, donde el comportamiento del dengue podría ser diferente al de los latinoamericanos (13–16). Dada la evidente falta de estudios actuales, esta investigación tiene como objetivo determinar los factores de riesgo asociados con la muerte y complicaciones, debido al dengue en pacientes tratados en un hospital en Perú.

1.4.2 Viabilidad

Esta investigación fue viable, ya que se contó con la aprobación de ejecución brindado por la Red Asistencial Ucayali – EsSalud. Además, el autor principal recibió apoyo de la Unidad de Informática para el acceso a la información del registro de historias clínicas por parte de la Red Asistencial Ucayali, además de asesoría para determinar el tipo de análisis estadístico más adecuado para el trabajo. Asimismo, la redacción científica fue verificada por el asesor de la tesis, quien es un investigador reconocido a nivel internacional.

1.5 Limitaciones

Este estudio tiene ciertas limitaciones que deben considerarse al analizar sus resultados. La principal limitación fue su naturaleza retrospectiva, que impide la evaluación de ciertas variables que podrían ser factores de confusión o contribuir a explicar el fenómeno estudiado como la automedicación, otras infecciones concomitantes. Además, debido a la naturaleza observacional de nuestro estudio, no

se pudo establecer causalidad entre variables. Además, el estudio fue pequeño y se realizó en una sola institución, por lo que los resultados no son generalizables a toda la población peruana.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la investigación

Tsheten T et al., en 2021, en su investigación, titulada Clinical predictors of severe dengue: a systematic review and meta-analysis. Incluyeron 13 090 artículos; los factores de riesgo de dengue grave fueron los siguientes: Ser niño, infección secundaria, comorbilidades como diabetes *mellitus* 2, enfermedad renal. Además, están los signos de alarma asociados a dengue severo: Aumento de hematocrito, disminución de plaquetas, dolor abdominal, letargo, hepatomegalia, ascitis, derrame pleural y melena. Concluyeron que los factores asociados a dengue grave podrían ser las edades extremas, la infección secundaria, la diabetes y la enfermedad renal (17).

Sheeja S et al., en 2017, en su estudio observacional retrospectivo titulado A clinico epidemiological analysis of dengue deaths in children during outbreaks in the year 2013 and 2017: A retrospective observational study from a tertiary care teaching hospital in South India, tuvo como objetivo analizar las causas inmediatas y la epidemiología de las muertes en niños en dos brotes diferentes de dengue. El estudio fue realizado en la India durante los años 2013 y 2017. Se incluyeron 29 niños, cuya causa de fallecimiento fue el dengue. Los resultados fueron los siguientes: Las causas de muerte inmediata fueron la miocarditis, encefalitis y hemorragia masiva. También, se observó hipoalbuminemia al ingreso en 26 pacientes. Concluyeron que la albumina baja podría ser una factor asociado al inicio de la fase crítica del dengue (18).

Moustafa H et al., en 2020, en su estudio observacional retrospectivo, titulado Risk Factors and Predictors of Severe Dengue in Saudi Population in Jeddah, Western Saudi Arabia: A Retrospective Study. El objetivo fue determinar los factores de riesgo demográficos, clínicos, de laboratorio y virológicos asociados con dengue severo en adultos versus niños con dengue confirmado. El estudio fue realizado en el país de Arabia Saudita durante los años 2010 a 2016. Se incluyeron a 17 646 casos confirmados con el virus del dengue. En la regresión logística múltiple se detectó que los factores de riesgo más significativos para dengue grave fueron las infecciones secundarias por dengue, acumulación significativa de líquidos y neutropenia (19).

Mitra D et al., en 2019, en su estudio prospectivo analítico, titulado Dengue Outbreak in Children During 2019: Experience at A Tertiary Care teaching Hospital, cuyo objetivo fue describir el perfil clínico-epidemiológico y el resultado de los niños infectados con dengue durante el brote de dengue de 2019 en Chattogram. El estudio incluyó a 192 pacientes con dengue confirmado. Informaron que los principales síntomas fueron, la fiebre, dolor abdominal, vómitos, dolor de cabeza. El estudio reporta que los factores que se pudieron asociar con dengue grave fueron, vómitos persistentes, disminución de la diuresis, *shock*, trombocitopenia marcada, leucopenia y hepatomegalia (20).

Shareen K et al., en 2020, en su estudio observacional de corte transversal, titulado Clinical and laboratory profile of dengue fever in hospitalized children in a tertiary care hospital in Bangladesh, cuyo objetivo fue conocer el perfil clínico y de laboratorio del dengue en niños y su evolución. El estudio incluyó a 198 pacientes hospitalizados por dengue durante los años 2017 a 2018 en el país de Bangladesh. Ciento noventa y ocho (63,9 %) tenían dengue, 58 (18,7 %) dengue hemorrágico y 54 (17,4 %) síndrome de shock por dengue. Todos los pacientes presentaron fiebre, vómitos en el 40 %, ascitis y exantema en la piel en el 21 %, derrame pleural en el 20 %, dolor abdominal en el 14 % y el 12,2 % llegó con *shock*. Concluyen que la trombocitopenia, el hct elevado, las enzimas hepáticas elevadas y el perfil de coagulación anormal fueron más comunes en el dengue grave (21).

Champica K et al., en 2021, en su estudio de casos y controles, titulado Outcomes among children and adults at risk of severe dengue in Sri Lanka: Opportunity for outpatient case management in countries with high disease burden, cuyo objetivo fue describir las características clinicopatológicas del dengue grave que conduce a la muerte y para identificar los factores de riesgo que contribuyen a las muertes. El estudio incluyó a 20 pacientes fallecidos (casos) y 80 controles en el país de Sri Lanka durante el año 2017. Los resultados fueron: Se analizaron veinte muertes con 80 controles. Parámetros clínicos de mareo postural (OR 3,2; IC 95 % 1,1–8,9), sangrado (OR 31,9; IC 95 % 6,08–167,34), presencia de fuga de plasma (OR 64,6; IC 95 % 7,45–

560,5), sensibilidad abdominal (OR 2,24; IC 95% 0,79-6,38), y los signos de inestabilidad cardiorrespiratoria al ingreso aumentaron el riesgo de morir por dengue. El estudio concluye que algunos factores que podrían estar asociados a mortalidad por dengue son el sangrado, presencia de fugade plansma e inestabilidad cardiorespiratoria (22).

Rojas E et al., en 2019, en su estudio de casos y controles, titulado Clinical Indicators of Fatal Dengue in Two Endemic Areas of Colombia: A Hospital-Based Case–Control Study, cuyo objetivo fue proporcionar evidencia de que las características del dengue grave, incluidos los parámetros clínicos y de laboratorio que pueden evaluarse fácilmente en las primeras etapas del curso de la enfermedad, en realidad están asociadas con una mayor mortalidad en los pacientes con dengue. Este trabajo incluyó 110 casos fatales y 217 controles en el país de Colombia durante los años 2010 a 2015. Los resultados fueron los siguientes: En el análisis multivariado, el dolor retroocular, náuseas y diarreas fueron menos prevalentes en los casos no fatales. En tanto que la edad, dificultad respiratoria, alteración de la conciencia, ictericia y aumento de la frecuencia cardiaca, se asociaron a mayor probabilidad de muerte (23).

Costa S et al., en 2022, en su estudio de casos y controles, titulado Factors associated with deaths from dengue in a city in a metropolitan region in Southeastern Brazil: a case-control study, cuyo objetivo fue analizar los factores asociados con las muertes por dengue entre los residentes del municipio de Contagem, en la Región Metropolitana de Belo Horizonte, estado de Minas Gerais, Brasil, durante la epidemia de 2016. Este estudio incluyó a 75 pacientes fallecidos durante el año 2016 en el país de Brasil. En su estudio, las edades extremas y el sangrado fueron factores asociados a muerte por dengue (24).

Suarez L et al., en 2011, en su estudio de casos y controles, titulado Factores asociados a dengue grave durante la epidemia de dengue en la ciudad de Iquitos, 2010 – 2011, realizado en Perú durante el año 2010 a 2011, tuvieron como objetivo identificar los factores de riesgo para dengue grave en la epidemia de Iquitos durante los años

2010-2011. Se incluyeron 73 pacientes hospitalizados (casos) por Dengue grave de cualquier edad y sexo, así como 153 pacientes control hospitalizados con diagnóstico de dengue. Se identificaron los siguientes factores para dengue grave: Ser menor de 15 años, antecedentes de dengue, retornar al establecimiento para recibir atención del mismo cuadro de dengue. Los signos de alarma más frecuentes fueron: Dolor abdominal, sangrado de mucosas y vómitos persistentes. El estudio determinó que el antecedente de dengue, la edad menor de 15 años y retornar al establecimiento de salud para recibir atención por el mismo cuadro de dengue, constituyeron factores de riesgo para dengue grave (25).

Torres–Coronado P et al., en 2019, en su estudio observacional y retrospectivo titulado, Características epidemiológicas y serológicas de los pacientes con dengue probable, en un hospital de Lambayeque, Perú, realizado en la ciudad de Lambayeque-Perú durante el año 2016 a 2017 con el objetivo de determinar las características epidemiológicas y serológicas de los pacientes con dengue probable. Se incluyeron 709 pacientes admitidos en el Hospital Regional Lambayeque. Los resultados obtenidos fueron los siguientes: En el 28,0 % de la muestra se observó infección activa, con mayor frecuencia de infección reciente y reinfección en los distritos de Tumán y Pátapo, provincias de Chiclayo. El mayor porcentaje de infección reciente y reinfección hallado en Tumán y Pátapo revela que en estos distritos se dan las condiciones propicias para el desarrollo y diseminación exitosa de la enfermedad, así como la mayor susceptibilidad a presentar casos complicados (26).

Perales-Carrasco J et al., en 2019, en su estudio observacional de corte transversal titulado, Perfil clínico, epidemiológico y geográfico de casos de dengue durante el fenómeno El Niño Costero 2017, Lambayeque-Perú, realizado la ciudad de Lambayeque Perú durante los años 2016 a 2017. Se incluyeron 904 fichas epidemiológicas de pacientes con casos de dengue confirmado. Su estudio informa que los casos de dengue fueron predominantemente de Chiclayo, que el 77 % presentaron dengue sin signos de alarma, 1,5 % fallecieron. De los 874 casos, 335 (38,3 %) casos fueron positivos, 213 (63,5 %) por laboratorio. Los síntomas más

frecuentemente reportados fueron la cefalea, fiebre, mialgias y artralgias. El signo de alarma más frecuente fue disminución de plaquetas. Se determinó que el dengue afectó en mayor frecuencia a la población adulta, femenina, procedente y procedente de Chiclayo (27).

2.2 Bases teóricas

Epidemiología del dengue

La fiebre del dengue fue identificada por primera vez en 1789 por Benjamín Rush, quien acuñó el término fiebre rompe huesos, debido a los síntomas de mialgia y artralgia. El dengue es prevalente en muchos países de América latina, Medio oriente, Asia y Australia (28-30), aunque las regiones de las Américas y el Pacífico Occidental el dengue representa una enfermedad reemergente.

A finales de la década de los noventa, el dengue se situaba en la segunda posición en importancia entre las enfermedades transmitidas por mosquitos, solo por detrás de la malaria. Durante ese periodo, se reportaron alrededor de 40 millones de casos de dengue, y cientos de miles de casos de dengue hemorrágico (28). Gran parte de la población, en todo el mundo, está en riesgo de contraer dengue. Se estima que 390 millones de casos se producen anualmente; de estos, 100 millones presentan síntomas y alrededor de 1000 casos llegan a desarrollar dengue severo o la muerte; esto ocurre sobre todo en Países de las Américas y África (29, 31).

Múltiples factores influyen en la propagación del dengue; algunos de estos son el crecimiento de las poblaciones, la urbanización, las variables climatológicas y otros factores ambientales. También, se informa un control ineficaz por parte de las instituciones de salud de diferentes países. Es por ello que, para disminuir la carga de enfermedad, se busca realizar manejos multidisciplinarios en todas las escalas a fin de disminuir de forma progresiva la incidencia de dengue (4).

Patogenia del dengue

La infección y la replicación del virus del dengue requieren procesos, paso a paso, en las células inmunitarias del huésped utilizando maquinaria celular. El virus del dengue se dirige a las células inmunitarias, incluidas las células dendríticas, las células de Langerhans de la piel, las células B, las células T, los monocitos, los macrófagos, los linfocitos y las células hepáticas para infectarlas (32, 33).

La patogenia de la infección por el virus del dengue es compleja y no se comprende por completo, aunque la gravedad del patógeno varía según cada serotipo. En el desarrollo fisiopatológico del dengue, se incluyen múltiples factores, como la respuesta inmunitaria del huésped, el serotipo del virus y los genes del huésped (34). Esto se puede concluir, ya que las características clínicas y la gravedad del dengue suelen estar asociadas a factores como ser un recién nacido o un niño pequeño, el sexo femenino, índice de masa corporal alto, polimorfismos genéticos e infección previa con el serotipo 1 del dengue, comorbilidades, como diabetes y asma (11).

El virus del dengue puede inducir anomalías en la coagulación de la sangre, fugas de plasma y aumento de la fragilidad vascular. Además, el virus aumenta la permeabilidad capilar que causa una pérdida de fluidos corporales que da como resultado un shock hipovolémico y fallas de múltiples órganos (35). Por lo tanto, las características fisiopatológicas del dengue grave pueden deberse a la fuga de plasma y a la hemostasia anormal.

Por otro lado, la gravedad de la infección por el virus del dengue alcanza su punto máximo después de que el sistema inmunitario del huésped elimina el virus, no durante el pico de la carga viral (36). Esto puede responder como el sistema inmune es quien juega un papel crucial en la patogenia del dengue. El tropismo de los órganos y tejidos del hospedador del virus se considera un determinante importante en la patogenia; sin embargo, la ausencia de ensayos de tropismo adecuados y modelos animales ha dificultado la comprensión del tropismo de replicación en los tejidos celulares para la patogénesis (37). En estudios in vitro y de autopsias, después de las picaduras de

mosquitos, las células de la piel se infectan y entregan el virus del dengue a los ganglios linfáticos que drenan a través de la linfa en la que los macrófagos residentes y diferentes células desconocidas se infectan y entregan el virus al sistema linfático y vascular, lo que lleva a la infección de la médula ósea y el bazo (38). Luego, las placas de Peyer y los ganglios linfáticos se infectan o pueden adquirir el virus del dengue inmediatamente a través del drenaje de los ganglios linfáticos o a través de la médula ósea y el bazo, y numerosos órganos no linfoides, como el estómago, el timo, los pulmones, el cerebro, el tracto gastrointestinal, el hígado, los riñones y el corazón, probablemente, también son infectados (38).

Está claro que las células del sistema inmunológico y las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos juegan un papel vital para el tropismo y la patogénesis severa del dengue. El virus del dengue puede ingresar en diferentes células del cuerpo. Las células que llegan a ser infectadas mueren por apoptosis y algunas por necrosis; estas últimas generan productos tóxicos que pueden activar el sistema de coagulación. Por otro lado, se deprime el proceso de hematopoyesis, lo que resulta en una disminución de la producción de plaquetas en la sangre, de acuerdo a la extensión de la infección a las células del estroma de la médula ósea y los niveles de IL6, IL8, IL10 e IL18 (28).

El dengue puede desarrollar la respuesta inmunitaria con el desarrollo de anticuerpos específicos e inmunidad celular a pesar de que se informa que esto podría agravar la enfermedad. Los estudios identificaron que cuando los anticuerpos IgM producidos contra el virus del dengue reaccionan de forma cruzada contra células endoteliales, plaquetas y plasmina pueden dar como resultado un ciclo de amplificación para una mayor permeabilidad vascular y coagulopatía.

La mayoría de las infecciones primarias suelen presentarse como una enfermedad asintomática o febril leve, pero también causan fiebre hemorrágica en algunos pacientes, en particular en los bebés nacidos de madres inmunes al virus del dengue. La infección posterior con diferentes serotipos puede dar lugar a manifestaciones

clínicas graves (39). Luego de que una persona se infectó por dengue, podría generar inmunidad de por vida pero solo contra el serotipo que lo infectó previamente, sin embargo, esta inmunidad podría ser solo temporal y parcial en contra de otros serotipos de dengue (40).

Presentación

El dengue puede causar enfermedad grave, los síntomas pueden ir desde cuadros de fiebre hasta signos de hemorragia, daño neurológico o gastrointestinal (41). El tiempo de incubación del dengue es de 4-10 días, luego de la picadura de un mosquito infectado. Las infecciones sintomáticas se clasificaron en fiebre por dengue, dengue hemorrágico y shock por dengue, de acuerdo con las pautas de clasificación de la OMS de 1997 hasta 2009 (11). Sin embargo, en la década de 2000, los grupos de expertos en dengue acordaron que la fiebre es una enfermedad fundamental que tiene diferentes manifestaciones y, a menudo, tiene características clínicas y resultados impredecibles. La fiebre por dengue se reclasificó, según si la gravedad tiene un gran potencial de utilidad práctica en las decisiones de los médicos sobre dónde y con qué intensidad se debe controlar y tratar a un paciente (11).

Además, la clasificación de 1997 de las definiciones de casos de dengue hemorrágico y shock por dengue era demasiado difícil de aplicar en entornos con recursos limitados, y demasiado específica y no logró identificar una proporción significativa de casos de dengue grave, incluidos los casos de insuficiencia hepática y encefalitis (42). En consecuencia, en 2009, la OMS clasificó el dengue como dengue no grave y grave en función de un conjunto de parámetros clínicos y/o de laboratorio (11). Además, la clasificación de 2009 había dividido un gran grupo de pacientes con fiebre por dengue no grave a efectos prácticos en dos categorías: dengue sin signos de alarma y dengue con signos de alarma. Los criterios para probable dengue sin signos de alarma serían vivir o viajar a un área endémica de dengue y mostrar fiebre y dos de los siguientes síntomas clínicos: náuseas (vómitos), erupción cutánea, dolor articular, prueba de torniquete positiva, leucopenia. Los pacientes dengue con signos de alarma pueden mostrar todos los síntomas clínicos de dengue sin signos de alarma y además dolor o

sensibilidad abdominal, vómitos persistentes, retención clínica de líquidos, sangrado de las mucosas, letargo/inquietud, agrandamiento del hígado > 2 cm y/ o hallazgos de laboratorio con un aumento en el hematocrito asociado con una rápida disminución en el recuento de plaquetas (4). Finalmente, el dengue grave hace referencia a una fuga de plasma a los vasos sanguíneos y acumulación de líquido. Esto se ve reflejado en la presencia de dificultad respiratoria, hemorragia grave según la evaluación del médico o afectación grave de órganos, incluido el hígado (TGO o TGP \geq 1000), el SNC (alteración de la conciencia), el corazón y otros órganos (11). La OMS propuso un esquema para identificar casos graves (43, 44). La clasificación de 1997 pareció identificar casos verdaderamente graves, mientras que las guías de 2009 fueron más útiles para reconocer una amplia gama de manifestaciones clínicas graves.

Las características clínicas del dengue dependen frecuentemente de la edad del paciente. Los niños pueden presentar un síndrome febril, asociado a erupción cutánea. En adultos, se puede presentar cuadros febriles leves, malestar general asociado a cefalea intensa, mialgias y artralgias, a veces también se pueden presentar sangrados. Generalmente, cuando se presentan sangrados también se pueden observar hemograma con leucopenia y trombocitopenia (45, 46). En los niños, la infección comúnmente se presenta con un aumento repentino de la temperatura acompañado de rubor facial y otros síntomas constitucionales inespecíficos: Anorexia, vómitos, dolor de cabeza, dolor muscular, óseo y articular.

Luego de dos a siete días de fiebre, se puede presentar *shock*, el cual suele presentarse con pulsos rápidos, hipotensión marcada y sostenida, hipotermia, con piel fría y mareos. En esta situación, el paciente requiere un tratamiento adecuado ya que de no recibirlo, puede ocurrir un período de shock profundo, en el que el pulso y la presión arterial son indetectables, lo que conduce a la muerte dentro de las 12 a 36 horas posteriores al inicio del *shock* (11).

Diagnóstico

Para los pacientes con sospecha de enfermedad, que se encuentran en la fase aguda (≤ 7 días después del inicio de la enfermedad), se recolectaría una muestra de suero para realizar el análisis de secuencia de ARN viral mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) o proteína NS1 y/o anticuerpos anti-DENV mediante ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA) o pruebas rápidas en el lugar de atención (47).

El reciente desarrollo de ensayos ELISA dirigidos a los antígenos E/M y NS1 ha demostrado que es posible detectar altos niveles de estos antígenos en forma de inmunocomplejos en pacientes con infecciones primarias y secundarias por dengue hasta 9 días después de la infección. La glicoproteína NS1 es producida por todos los flavivirus, secretada por células de mamíferos, y genera una respuesta humoral muy fuerte, por lo que la detección de NS1 permite el diagnóstico precoz de la infección por el virus del dengue, aunque no ayuda a diferenciar el serotipo del dengue (11).

Otra forma rápida y con gran especificidad para el diagnóstico de dengue es el RT-PCR que en un solo paso puede proporcionar datos cuantitativos (48). La presencia del virus por rRT-PCR o antígeno NS1, en una sola muestra diagnóstica, se considera dengue confirmado por laboratorio en pacientes con antecedentes clínicos y de viaje compatibles (42).

Para diagnosticar la enfermedad en un paciente de más de cuatro días después del inicio de la fiebre, el dengue se puede diagnosticar analizando el suero para detectar anticuerpos IgM producidos contra el virus del dengue, utilizando ELISA (42). Después de que la fase aguda de la infección haya disminuido o después de siete días del inicio de la fiebre, la detección de anticuerpos IgM es el método de diagnóstico preferido mediante ELISA e inhibición de la hemaglutinación (HI), aunque se ha informado que NS1 es positivo hasta 12 días después del inicio de la fiebre (11). Si la infección por dengue ocurrió en una persona que no había tenido infecciones previas por flavivirus o que no había sido vacunada contra flavivirus, los pacientes desarrollarían una

respuesta primaria de anticuerpos que aumenta lentamente durante un tiempo limitado (47).

Tratamiento

Para el tratamiento del dengue, hasta la fecha no existe un fármaco específico. La mayoría de los síntomas del dengue son tratados con analgésicos como paracetamol. La mayoría de las guías de práctica clínica no recomiendan el uso de AINEs; esto, debido a que podrían estar asociados a peor pronóstico de la enfermedad, ya que pueden tener un efecto anticoagulante aumentando el riesgo de sangrado, aunque la evidencia no es concluyente ni sólida. Para el dengue grave, la atención de médicos y enfermeras familiarizados con los efectos y el curso de la enfermedad puede reducir la mortalidad de más del 20 % a menos del 1 % al mantener el aporte adecuado de volumen de líquidos, ya que esto es esencial para el manejo del dengue grave (11).

La única vacuna actualmente aprobada por la FDA es Dengvaxia®, la cual está indicada para niños de entre 8 y 17 años con serología positiva que confirme la infección previa por algún serotipo del virus del dengue (49). Finalmente, para realizar un adecuado control de la propagación del dengue, se proponen pilares como el uso de repelente contra insectos, usar ropa larga que cubra brazos y piernas, la capacitación a la comunidad sobre factores asociados a la propagación del mosquito. A pesar de esto, aún existen pocas investigaciones de calidad que brinden pautas claras (50).

2.3 Definición de términos básicos

Virus del dengue: Es un miembro de la familia *Flaviviridae* del género *Flavivirus*.

***Aedes aegypti*:** Principal mosquito que tiene la capacidad de transmitir al virus del dengue.

Características clínicas: Grupo de signos, síntomas e información laboratorial que permiten describir a un paciente.

Dengue con signos de alarma: Enfermedad viral que se caracteriza por presentar signos clínicos como dolor retro ocular intenso, dolor abdominal intenso, sangrados sin explicación aparente.

Dengue grave: Enfermedad viral que se caracteriza por presentar signos clínicos como insuficiencia respiratoria, disminución anormal de la cantidad de orina producida, disminución patológica de la presión arterial, trastornos de conciencia.

2.4 Hipótesis de investigación

Debido a la naturaleza observacional y exploratoria del estudio, no se planteó una hipótesis *a priori*.

III. METODOLOGÍA

1. Diseño metodológico

Según la intervención del investigador: La presente tesis es de tipo observacional. En esta, no ha manipulado las variables de estudio ni ha controlado activamente las condiciones en las que se desarrolló el estudio, sino que se basa en la revisión de historias clínicas de pacientes diagnosticados con dengue, y se analizaron datos preexistentes recopilados de manera retrospectiva.

Según el alcance: El estudio es de tipo analítico, ya que busca demostrar asociaciones entre diferentes factores de riesgo y la mortalidad en pacientes con dengue.

Según el número de mediciones de la o las variables de estudio: Este estudio es longitudinal, pues evalúa las variables de los pacientes a lo largo del tiempo, desde su ingreso hasta su salida del hospital o hasta su fallecimiento. Esto permite observar el desarrollo y evolución de la enfermedad en el tiempo y cómo diversos factores influyen en los resultados de salud.

Según el momento de la recolección de datos: El diseño de la investigación es retrospectivo, dado que se basa en el análisis de registros médicos existentes, recogidos antes de la concepción del estudio. Los datos fueron extraídos de los historiales médicos digitales de pacientes tratados entre enero de 2019 y marzo de 2023.

2. Diseño muestral

Población universo

El universo fueron todos los pacientes con diagnóstico de dengue con signos de alarma o dengue grave atendidos en el Hospital II Pucallpa EsSalud, que abarca desde 2019 hasta 2023. Este hospital pertenece a la red de atención médica de Ucayali y fue seleccionado específicamente, debido a su considerable volumen de pacientes, que incluye a 164 318 individuos asegurados y su destacada presencia en la Amazonía

peruana como la instalación de atención médica en Pucallpa, la segunda ciudad más poblada de la región (51). Nuestra metodología de investigación y la preparación del manuscrito se adhirieron estrictamente a las directrices del Fortalecimiento de la Declaración de Información de Estudios Observacionales en Epidemiología (STROBE) (52).

Población de estudio

La población de estudio fueron todos los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

Historia clínica de paciente:

- Con diagnóstico confirmado de dengue mediante prueba ns1 o serológicas o PCR
- Que cumplieran criterios de dengue grave
- Que cumplieran criterios de dengue con signos de alarma

Criterios de exclusión

Historia clínica de paciente:

- Sin confirmación de laboratorio de dengue
- Que aún permanecían hospitalizados durante la recopilación de datos
- Que fueron referidos a otro centro de salud

En la investigación, se centró en casos graves de dengue, definidos por síntomas como una grave pérdida de plasma que causa shock, dificultad respiratoria, sangrado significativo o disfunción orgánica significativa, que incluye alteración de la conciencia, insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal aguda (11, 53). Además, también se consideraron pacientes con signos de advertencia de dengue, definidos como aquellos con vómitos persistentes, dolor abdominal, acumulación clínica de líquidos, sangrado

de las mucosas, letargo o inquietud, agrandamiento del hígado <2 cm y aumento progresivo del hematocrito con disminución rápida de las plaquetas (11, 53).

Muestreo

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia. Esta elección se hizo, porque no había información de todos los pacientes que desarrollaron dengue grave, por lo que se decidió incluir a todos los que se identificaron.

3. Técnicas y procedimiento de recolección de datos

Se tuvo acceso a los registros de pacientes hospitalizados desde el 1 de enero de 2019 hasta el 1 de marzo de 2023, período en el que se incluyeron registros médicos digitales; este sistema se implementó a partir de 2019 en EsSalud de Pucallpa. Los registros médicos electrónicos permitieron recopilar más información sobre cada paciente incluido en el estudio y fueron recuperados mediante el Servicio de Inteligencia en Salud (EsSI), un sistema digital que archiva historias clínicas de pacientes e incluye información de antecedentes, exámenes auxiliares, diagnósticos, progresión de la enfermedad y detalles del tratamiento. Este enfoque sistemático garantizó un proceso de recopilación de datos completo y consistente para este estudio (54).

La recopilación de datos fue realizada por dos investigadores, J.V.C. y G.T.S., quienes implementaron un sistema de entrada de datos doble para garantizar la precisión. El control de calidad fue supervisado por un tercer investigador, C.C.C., quien verificó cualquier discrepancia entre los datos ingresados. Cuando se identificaron discrepancias, este último realizó revisiones de los registros médicos electrónicos para rectificar errores.

Además, el seguimiento de los casos de muerte por dengue se realizó durante la estancia hospitalaria; se consideró el tiempo cero como la admisión al hospital y el tiempo final, como la ocurrencia de la muerte o el alta hospitalaria de los participantes.

Variables de resultado

Se consideraron dos resultados: Mortalidad hospitalaria y complicaciones del dengue. Se evaluó la mortalidad hospitalaria como variable de resultado primaria. Estos datos se recopilaron en función de los resultados documentados en los expedientes médicos de los pacientes durante el período de seguimiento. Como resultado secundario, se evaluaron las complicaciones del dengue, que, para los fines de este estudio, se definieron como cualquiera de las siguientes ocurrencias: Ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), dengue grave o mortalidad. Estos criterios se eligieron para capturar de manera integral los peores resultados asociados con las infecciones por dengue.

Variables de exposición

Categorizamos las variables de exposición en dos grupos principales: características clínicas y parámetros de laboratorio. Las características clínicas incluyeron género (masculino o femenino), edad (agrupada como 7-17, 18-59 y ≥ 60 años) y comorbilidades, que se registraron como presentes o ausentes y se categorizaron aún más según el número total de comorbilidades (desde ninguna hasta una a tres). Los parámetros de laboratorio incluyeron una variedad de indicadores: leucocitos (1000-3999 / 4000-9999 / ≥ 10000 células/mm³), linfocitos (<1500 / ≥ 1500 células/mm³), neutrófilos (<7000 / ≥ 7000 células/mm³), hemoglobina (<12 / ≥ 12 g/dL), hematocrito (<45 % / ≥ 45 %), plaquetas (<20,000 / $\geq 20,000$ células/mm³), enzimas hepáticas AST (<50 / 51-250 / ≥ 251 U/L) y ALT (<50 / 51-250 / ≥ 251 U/L), índice internacional normalizado (INR) (<1.2 / ≥ 1.2), bilirrubina (<1.2 / ≥ 1.2 mg/dL), creatinina (<1.2 / ≥ 1.2 mg/dL), urea (<45 mg/dL / ≥ 45 mg/dL) y fibrinógeno (<400 / ≥ 400 mg/dL). Estos parámetros se seleccionaron para evaluar de manera integral el estado de salud de los pacientes y la gravedad potencial de la infección por dengue (55–58).

4. Procesamiento y análisis de datos

Se describen las variables utilizando frecuencias, porcentajes y medidas de tendencia central y dispersión, según correspondiera. Para identificar los factores vinculados a la mortalidad, se inicialmente, se aplican modelos de regresión proporcional de Cox a

cada variable. Las variables estadísticamente significativas ($p < 0.05$) fueron incluidas en el modelo multivariante. De manera similar, para identificar las características asociadas con complicaciones de la enfermedad, se utilizó la regresión de Poisson con varianza robusta, se incorporó al modelo multivariante solo aquellas variables que fueron estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en la regresión cruda. En ambos modelos de regresión, se decidió no incluir la variable de urea en el análisis multivariante porque tenía una relación directa con la creatinina (ambas asociadas con lesión renal). Por lo tanto, se priorizó la inclusión de la última. Además, se realizó análisis de supervivencia utilizando el método de Kaplan-Meier, con la prueba de log-rank desplegada para evaluar las diferencias en las funciones de supervivencia. Todos los análisis se realizaron utilizando el software estadístico Stata v17.

5. Aspectos éticos

El proyecto de investigación recibió aprobación del Comité de Ética de la Investigación del Hospital II Pucallpa EsSalud, como lo evidencia el código de verificación CA-04-CEI-DRAUC-ESSALUD-2023. En cumplimiento de estrictos protocolos de confidencialidad, todos los datos de pacientes extraídos de los expedientes médicos fueron anonimizados y se asignaron códigos aleatorios a cada registro con fines de análisis. Dada la naturaleza observacional y retrospectiva del presente estudio, no se fue necesario el consentimiento informado.

IV. RESULTADOS

Durante el período de estudio, se recopiló información de 163 expedientes médicos; de estos, 12 fueron excluidos, porque no contaban con un diagnóstico confirmatorio de dengue. Finalmente, se analizaron 152 expedientes médicos de pacientes con dengue.

Características clínicas

De los 152 pacientes, el 52,6 % estuvo conformado por mujeres y la mediana de edad fue de 27,5 años (rango intercuartílico de 11 a 45 años). Entre estos pacientes, 41 (27 %) presentaban una a tres comorbilidades, siendo la hipertensión arterial (7,5 %) y el sobrepeso (7,3 %) las más frecuentes. La mayoría de los pacientes desarrollaron dengue con signos de advertencia (80,9 %) y la mediana de días de estancia hospitalaria fue de 6 días (rango de 4 a 9 días). En cuanto a las características clínicas, los síntomas más comúnmente reportados fueron dolor abdominal (75,3 %), dolor de cabeza (70,9 %) y náuseas (70,5 %). La mayoría de los pacientes (92 %) tenían una puntuación de Glasgow de 15 y una presión arterial media ≥ 60 mmHg (91,9 %). En cuanto a las características de laboratorio, el 74 % de los pacientes tenía hemoglobina ≥ 12 g/dL y el 87,3 % de los pacientes tenían un recuento de plaquetas $\geq 20\ 000$ células/mm³ (tabla 1).

Tabla 1. Características de la población de estudio (n=152)

Características	n (%)
Sexo mujer	80 (52.6)
Edad	
De 7 a 17 años	63 (41.5)
De 18 a 59 años	69 (45.4)
Más de 60 años	20 (13.2)
Tiempo de enfermedad uno a cinco días	123 (80.9)
Tiempo de estancia hospitalaria*	6 (4 to 9)
Muerte durante el seguimiento	13 (8.6)
Ingreso a UCI	31 (20.4)
Desarrollo dengue grave	29 (19.1)
Desarrollo con signos de alarma	123 (80.9)
Acude dos a tres veces a emergencia	82 (54.0)
Antecedente de dengue previo	39 (28.9)

Comorbilidades	
Hipertensión arterial	11 (7.5)
Diabetes mellitus	10 (7.3)
Sobrepeso	10 (7.3)
De una a tres comorbilidades	41 (27.0)
Discapacidad previa	11 (7.2)
Síntomas	
Cefalea	107 (70.9)
Artralgia	100 (66.2)
Mialgia	106 (70.2)
Dolor retrocular	31 (21.0)
Dolor lumbar	23 (15.7)
Rash	23 (15.7)
Nauseas	105 (70.5)
Vómito	98 (65.3)
Dolor abdominal	113 (75.3)
Dolor en tórax	10 (6.9)
Disnea	23 (16.0)
Diarrea	41 (29.7)
Disminución de la diuresis	15 (10.1)
Sangrado de mucosa	35 (23.5)
Signos	
Sangrado de órgano	13 (8.7)
Presión arterial media ≥ 60	114 (91.9)
Glasgow 15	137 (92.0)
Temperatura ≥ 37.5	60 (41.4)
Frecuencia respiratoria ≥ 23	25 (19.7)
Frecuencia cardíaca ≥ 90	58 (43.0)
Características laboratoriales	
Leucocitos $\geq 10\ 000$ cell/m ³	26 (17.3)
Linfocitos ≥ 1500 cell/m ³	45 (30.0)
Neutrófilos ≥ 7000 cell/m ³	27 (18.0)
Hemoglobina ≥ 11	134 (89.3)
Hematocrito ≥ 45	29 (19.3)
Plaquetas $\geq 20\ 000$ cell/m ³	131 (87.3)
Tgo ≥ 251	32 (26.0)
Tgp ≥ 251	17 (15.7)
Inr ≥ 1.5	9 (11.4)
Bilirrubina ≥ 1.6	17 (16.2)
Creatinina ≥ 1.2	16 (18.0)
Urea ≥ 45	12 (18.5)
Fibrinógeno ≥ 400	10 (13.3)

* Mediana y rango intercuartílico

Factores asociados con la muerte por dengue

En el análisis multivariado, la bilirrubina $\geq 1,2$ mg/dL se asoció con un mayor riesgo de mortalidad (aHR: 11,38; IC95 %: 1,2 a 106,8) (tabla 2). La figura 1 representa la función de supervivencia utilizando las curvas de Kaplan-Meier para la variable que se asoció en el análisis de regresión ajustado.

Tabla 2. Características asociadas a muerte por dengue

Características	Sobreviviente	No sobreviviente	HR crudo (95 % CI)	HR ajustado (95 % CI)
Sexo				
Mujer	72 (90.0)	8 (10.0)	Ref	-
Varon	67 (93.1)	5 (6.9)	0.66 (0.2 a 2.0)	-
Edad				
18 a 59 años	57 (90.5)	6 (9.5)	Ref	-
7 a 17 años	66 (95.7)	3 (4.4)	0.54 (0.1 a 2.2)	-
≥ 60 años	16 (80.0)	4 (20.0)	1.51 (0.4 a 5.6)	-
Comorbilidades				
Ninguna	104 (93.7)	7 (6.3)	Ref	-
Una a tres	35 (85.4)	6 (14.6)	1.48 (0.5 a 4.7)	-
Leucocitos				
1000 a 4000 cell/m ³	47 (100.0)	0 (0.0)	Ref	-
4000 a 10 000 cell/m ³	71 (92.2)	6 (7.8)	2.04 (6.5 a 6.4)	-
>10 000 cell/m ³	20 (76.9)	6 (23.1)	5.26 (NC a NC)	-
Linfocitos				
<1500 cell/m ³	98 (93.3)	7 (6.7)	Ref	-
≥ 1500 cell/m ³	40 (88.9)	5 (11.1)	2.20 (0.7 a 7.3)	-
Neutrofilos				
<7000 cell/m ³	119 (96.8)	4 (3.3)	Ref	Ref
≥ 7000 cell/m ³	19 (70.4)	8 (29.6)	7.08 (2.1 a 23.9)	5.53 (0.6 a 54.6)
Hemoglobina				
<12	33 (84.6)	6 (15.4)	Ref	-
≥ 12	105 (94.6)	6 (5.4)	0.44 (0.1 a 1.4)	-
Hematocrito				
<45	110 (90.9)	11 (9.1)	Ref	-
≥ 45	28 (96.6)	1 (3.5)	0.47 (0.1 a 3.7)	-
Plaquetas				
<20 000	18 (94.7)	1 (5.3)	Ref	-
$\geq 20 000$	120 (91.6)	11 (8.4)	1.94 (0.2 a 15.1)	-
TGO				
<50	18 (94.7)	1 (5.3)	Ref	-
51 a 250	67 (93.1)	5 (6.9)	1.44 (0.2 a 12.3)	-
≥ 250	27 (84.4)	5 (15.6)	3.46 (0.4 a 30.0)	-
TGP				

<50	29 (87.9)	4 (12.1)	Ref	-
51 a 250	53 (91.4)	5 (8.6)	0.86 (0.2 a 3.3)	-
≥250	15 (88.2)	2 (11.8)	0.95 (0.2 a 5.3)	-
INR				
<1.4	56 (96.6)	2 (3.5)	Ref	-
≥1.4	18 (85.7)	3 (14.3)	3.77 (0.6 a 22.7)	-
Bilirrubina total				
<1.2	82 (97.6)	2 (2.4)	Ref	Ref
≥1.2	14 (66.7)	7 (33.3)	11.31 (2.3 a 55.4)	11.38 (1.2 a 106.8)
Creatinina				
<1.2	69 (94.5)	4 (5.5)	Ref	Ref
≥1.2	11 (68.8)	5 (31.3)	5.35 (1.4 a 20.2)	0.80 (0.1 a 6.9)
Urea				
<45	51 (96.2)	2 (3.8)	Ref	-
≥45	8 (66.7)	4 (33.3)	9.35 (1.7 a 51.2)	-
Fibrinogeno				
<400	59 (90.8)	6 (9.2)	Ref	-
≥400	7 (70.0)	3 (30.0)	1.81 (0.4 a 8.0)	-

HR: Hazard Ratio, Ref: Variable de referencia, IRN: International Normalized Ratio, NC: No calculable.

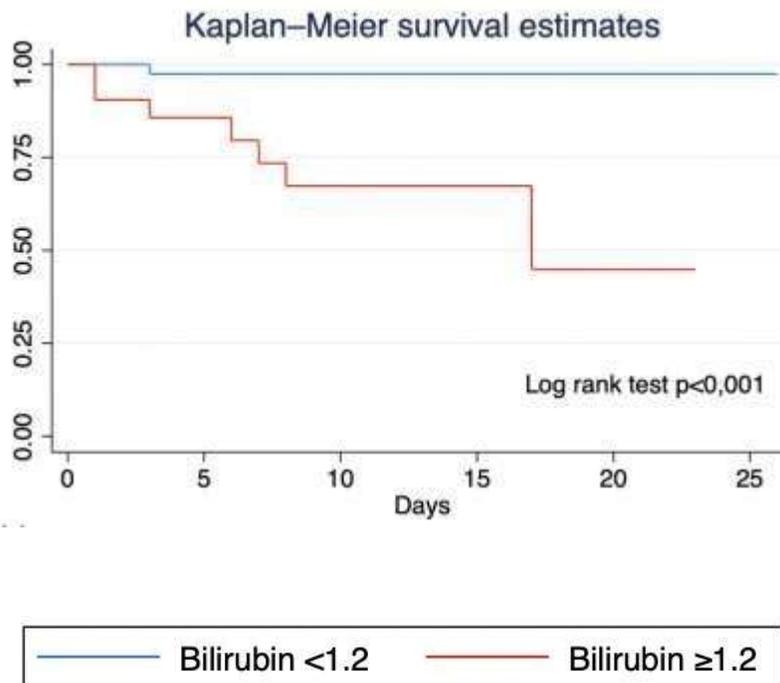


Figura 1. Supervivencia entre los grupos con valores de bilirrubina mayor y menor a 1.2

Factores asociados con complicaciones de la enfermedad

En el modelo multivariable, las características asociadas a las complicaciones de la enfermedad fueron tener más de una comorbilidad (aRR: 1,92; IC95 %: 1,2 a 3,2), antecedentes de dengue previo (aRR: 1,84; IC95 %: 1,0 a 3,3) AST \geq 250 U /L (aRR: 6,79; IC95 %: 2,2 a 21,4) y nivel de fibrinógeno \geq 400 mg/dL (aRR: 3,46; IC95 %: 1,5 a 8,1) (tabla 3).

Table 3. Características asociadas a complicaciones de la enfermedad

Característica	Dengue no complicado (n=109) n(%)	Dengue complicado (n=43) n(%)	RR Crudo (95 % CI)	RR Ajustado (95 % CI)
Sexo				
Mujer	60 (75.0)	20 (25.0)	Ref	-
Hombre	49 (68.1)	23 (31.9)	1.28 (0.8 a 2.1)	-
Edad				
18 a 59 años	43 (68.3)	20 (31.8)	Ref	-
7 a 17 años	54 (78.3)	15 (21.7)	0.68 (0.4 a 1.2)	-
\geq 60 años	12 (60.0)	8 (40.0)	1.26 (0.7 a 2.4)	-
Comorbilidades				
Ninguna	89 (80.2)	22 (19.8)	Ref	Ref
Una a tres	20 (48.8)	21 (51.2)	2.58 (1.6 a 4.2)	1.92 (1.2 a 3.2)
Historia previa de dengue				
No	81 (84.4)	15 (15.6)	Ref	Ref
Sí	23 (59.0)	16 (41.0)	2.63 (1.4 a 4.8)	1.84 (1.0 a 3.3)
Leucocitos (cells/mm3)				
1000 a 3999	41 (87.2)	6 (12.8)	Ref	Ref
4000 a 9 999	58 (75.3)	19 (24.7)	1.93 (0.8 a 4.5)	0.92 (0.3 a 2.6)
\geq 10 000	9 (34.6)	17 (65.4)	5.12 (2.3 a 11.4)	0.93 (0.2 a 4.7)
Linfocito (cells/mm3)				
<1500	80 (76.2)	25 (23.8)	Ref	-
\geq 1500	28 (62.2)	17 (37.8)	1.59 (1.0 a 2.6)	-
Neutrofilos (cells/mm3)				
<7000	99 (80.5)	24 (19.5)	Ref	Ref
\geq 7000	9 (33.3)	18 (66.7)	3.42 (2.2 a 5.4)	2.22 (0.5 a 10.1)
Hemoglobina (g/dL)				
<12	28 (71.8)	11 (28.2)	Ref	-
\geq 12	80 (72.1)	31 (27.9)	0.99 (0.6 a 1.8)	-
Hematocrito (%)				
<45	86 (71.1)	35 (28.9)	Ref	-
\geq 45	22 (75.9)	7 (24.1)	0.83 (0.4 a 1.7)	-
Plaquetas (cells/mm3)				
<20 000	11 (57.9)	8 (42.1)	Ref	-
\geq 20 000	97 (74.1)	34 (26.0)	0.62 (0.3 a 1.1)	-
AST (U/L)				
<50	16 (84.2)	3 (15.8)	Ref	Ref
51 a 250	54 (75.0)	18 (25.0)	1.58 (0.5 a 4.8)	2.37 (0.8 a 7.4)
\geq 251	14 (43.8)	18 (56.3)	3.56 (1.2 a 10.6)	6.79 (2.2 a 21.4)
ALT (U/L)				
<50	23 (69.7)	10 (30.3)	Ref	-
51 a 250	42 (72.4)	16 (27.6)	0.91 (0.5 a 1.8)	-
\geq 251	9 (52.9)	8 (47.1)	1.55 (0.8 a 3.2)	-
INR				
<1.2	46 (65.7)	24 (34.3)	Ref	-
\geq 1.2	3 (33.3)	6 (66.7)	1.60 (0.9 a 2.8)	-
Bilirrubina (mg/dL)				

<1.2	39 (67.2)	19 (32.8)	Ref	Ref
≥1.2	10 (47.6)	11 (52.4)	2.55 (1.6 a 4.1)	0.80 (0.4 a 1.6)
Creatinina (mg/dL)				
<1.2	62 (73.8)	22 (26.2)	Ref	Ref
≥1.2	7 (33.3)	14 (66.7)	2.78 (1.9 a 4.1)	1.41 (0.7 a 2.8)
Urea (mg/dL)				
<45	35 (66.0)	18 (34.0)	Ref	-
≥45	2 (16.7)	10 (83.3)	2.45 (1.6 a 3.9)	-
Fibrinogeno (mg/dL)				
<400	40 (61.5)	25 (38.5)	Ref	Ref
≥400	3 (30.0)	7 (70.0)	1.82 (1.1 a 3.0)	3.46 (1.5 a 8.1)

RR: Riesgo Relativo, Ref: Variable de referencia, IRN: International Normalized Ratio

Además, la media de AST fue de 160.76 U/L (DE 174.3) en el grupo sin complicaciones y de 414.61 (DE 501.8) en el grupo con complicaciones (figura 2)

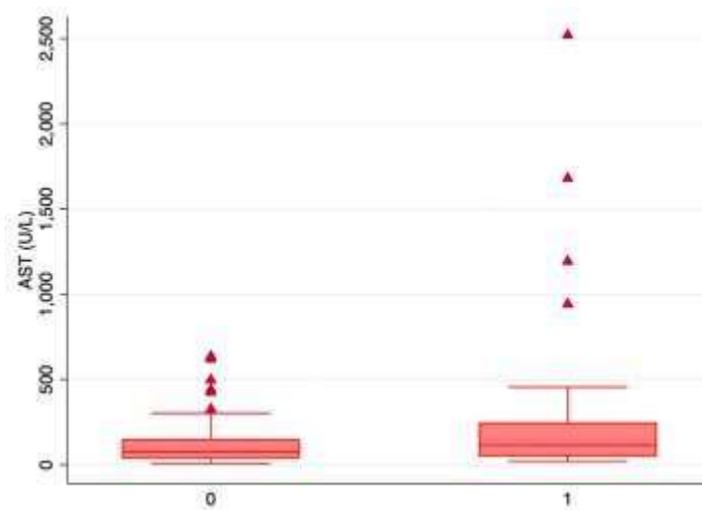


Figura 2. Box Plot de los valores de AST (U/L) según el grupo con y sin complicaciones por dengue

V. DISCUSIÓN

Hasta donde se tiene conocimiento, este es el primer estudio en Perú que identifica factores de riesgo asociados con la mortalidad y las complicaciones del dengue. Un mayor número de comorbilidades, antecedentes de dengue previo y daño hepático, indicado por niveles elevados de bilirrubina y transaminasas, fueron los principales marcadores asociados con un mal pronóstico de la enfermedad.

En los casos fatales de dengue, se ha observado que el hígado es el órgano más afectado con mayor frecuencia (59), el cual se manifiesta desde síntomas asintomáticos hasta evolucionar hacia una insuficiencia hepática aguda (ALF, por sus siglas en inglés) (60). Aunque su presentación es más común con el aumento de las transaminasas, la bilirrubina elevada es un mejor indicador de ALF y en nuestro estudio, se asoció directamente con la mortalidad de los pacientes (61,62). ALF se ha asociado con la mortalidad por dengue en otros estudios realizados en India (63) y Tailandia (64).

En los pacientes con dengue, ALF se convierte en una complicación grave, porque puede exacerbar trastornos de la coagulación, incluida la coagulación intravascular diseminada (CID), así como infección (septicemia), insuficiencia renal, aumento de la presión intracraneal que conduce a edema cerebral y colapso cardiopulmonar, desencadenando una falla múltiple de órganos y, en última instancia, la muerte del paciente (65, 66). Aunque la fisiopatología del daño hepático no está completamente esclarecida, se postula que las manifestaciones hepáticas son consecuencia de la toxicidad viral directa o de una respuesta inmunológica desregulada al virus (59). Además, se ha detectado ARN del virus del dengue y la presencia de antígenos virales en células endoteliales sinusoidales y células de Kupffer del hígado en infecciones fatales (59, 67). Estos hallazgos podrían proporcionar una explicación para el daño hepático observado en pacientes con dengue.

Al comparar nuestros resultados con los de Sheeja Sugunan et al. (18), identificamos que la proporción de pacientes que fallecieron durante el seguimiento, también, fue

baja; ellos, asimismo, identificaron como factor asociado a la fase crítica de dengue a la hipoalbuminemia, esto va encaminado con nuestros resultados, ya que un marcador asociado a disfunción hepática es la hipoalbuminemia. Si bien, en nuestro estudio, no pudimos identificar esta asociación, si lo hicimos con otros biomarcadores asociados a falla hepática.

Encontramos que tener un mayor número de comorbilidades se asocia con un pronóstico desfavorable en el dengue. Esto podría atribuirse al hecho de que la presencia de comorbilidades complica la gestión clínica de los pacientes con dengue, especialmente en casos de enfermedades cardiovasculares, renales crónicas y pulmonares (68). A diferencia de otros estudios, no encontramos que la edad avanzada esté asociada con una mayor tasa de mortalidad por dengue (24, 68, 69). Esto se debe, probablemente, al pequeño número de pacientes incluidos en nuestro estudio, lo que podría reducir la capacidad para detectar diferencias entre poblaciones con y sin complicaciones por dengue.

Nuestros resultados son similares a lo reportado por Shareen K et al. (21), en el que también identifican como factor de mal pronóstico la elevación de enzimas hepáticas de tipo AST y ALT; esta información refuerza la hipótesis que el daño hepático podría ser un predictor fuerte de mortalidad en pacientes con Dengue. Si bien otros estudios como los de Champica K et al. (22) y Elsa M et al. (23) identifican, además, características clínicas como el sangrado, la inestabilidad hemodinámica, la dificultad respiratoria y la alteración de conciencia como factores relacionados con la muerte, en nuestro estudio, no se llegaron a comprobar estos resultados, debido al limitado número de eventos que tuvimos durante el seguimiento. Esto muestra la necesidad de estudios con un mayor tamaño de muestra, que, para una mejor inferencia, deberían ser multicéntricos.

Encontramos que la elevación de fibrinógeno, un jugador clave en la cascada de coagulación que contribuye a la formación de coágulos sanguíneos, se asocia con un mal pronóstico para el dengue. La disminución de fibrinógeno, en casos graves de

dengue, se debe probablemente a que la infección por dengue activa principalmente la fibrinólisis en ausencia de un estímulo trombótico, lo que lleva a la degradación directa de fibrinógeno y provoca la activación secundaria de varios mecanismos homeostáticos procoagulantes (70). Nuestros resultados contrastan con otros estudios que informaron que las formas graves de dengue con manifestaciones hemorrágicas presentan tiempos de coagulación prolongados y niveles bajos de fibrinógeno (70–75). Esta discrepancia con nuestros hallazgos podría atribuirse al hecho de que el aumento de fibrinógeno, en el grupo de pacientes con dengue grave, es posiblemente una respuesta compensatoria para mejorar la función plaquetaria y reducir el riesgo de sangrado de órganos (76 ,77). Se postula que el desarrollo de hemorragias en pacientes con dengue puede deberse a una combinación de trombocitopenia, factores vasculares, desequilibrios de la coagulación, plaquetas supervivientes disfuncionales y aumento de la fibrinólisis (24,70). Es probable que tuviéramos muy pocos pacientes con manifestaciones hemorrágicas, debido al dengue en nuestra cohorte.

Al comparar nuestros resultados con estudios realizados en Perú, en el estudio de Suarez L et al. (25), también, se identificaron factores asociados a dengue grave, como ser menor de 15 años, el antecedente de dengue y retornar al establecimiento para recibir atención. Nuestros resultados son similares a lo reportado en su estudio, precisamente con respecto al antecedente de dengue previo el cual podría ser considerado un factor de riesgo que se debe tomar en consideración. El mecanismo fisiopatológico por el que ocurre, no se conoce del todo, pero se teoriza que esto se puede deber a que en algunos casos los anticuerpos IgM producidos contra el virus del dengue podrían reaccionar de manera cruzada contra células endoteliales y en el contexto de un paciente con antecedente de dengue, la memoria inmunitaria podría hacer que esta respuesta sea mucho más exagerada (28).

En el norte del Perú, Luque N et al, reportaron que fueron las mujeres, además de las comorbilidades como la diabetes y la hipertensión, las características más frecuentes entre pacientes con dengue que fallecieron (78). Esto fue similar a lo que reportamos en nuestros resultados, si bien Luque N no buscó conocer características asociadas,

en nuestro estudio, la proporción de pacientes que no sobrevivieron, también, fueron mujeres, pero la diferencia en sexo no fue estadísticamente significativa; probablemente, esto se deba al limitado número de eventos que ocurrió durante el seguimiento. Resulta necesario explorar esta hipótesis: Las mujeres, en Perú, podrían tener mayor predisposición a desarrollar dengue grave, si bien los datos no son concluyentes; con más información se podría tener un panorama más claro.

El cambio climático tendrá múltiples consecuencias en la salud (79), alterar la distribución global tanto de la carga de enfermedades infecciosas como del riesgo de aparición de estas enfermedades en nuevas regiones (79). El Fenómeno del Niño y el ciclón Yacu, probablemente, contribuyeron al aumento de la densidad de vectores y al desarrollo de la epidemia más grande de dengue en Perú hasta 2023 (80). Esto se debió al aumento de agua estancada generado por lluvias intensas y temporadas cálidas más prolongadas (5), ya que ambas condiciones favorecen la proliferación de mosquitos (81), aumenta su supervivencia y la replicación viral en ellos (6). Asimismo, se ha asociado con la tasa de picaduras (82). Esto, a su vez, aumenta el riesgo de transmisión del dengue y otras enfermedades transmitidas por vectores (78).

Ante esta situación, los gobiernos nacionales de América Latina deben promover políticas de intervención respaldadas por evidencia científica para mitigar el probable aumento de enfermedades relacionadas con el cambio climático. Nuestro estudio identificó marcadores tempranos de laboratorio asociados con un mal pronóstico de la enfermedad. Brindar acceso a pruebas de laboratorio en áreas con una alta prevalencia de dengue podría facilitar el diagnóstico e identificación de pacientes con un mal pronóstico, con el objetivo de proporcionarles una mayor vigilancia y tratamiento oportuno (83).

Sin embargo, este estudio tiene fortalezas importantes; en primer lugar, hasta donde sabemos, es el primer estudio que identifica factores pronósticos desfavorables en pacientes con dengue en Perú. Además, dado el evidente cambio climático y la posible expansión del dengue en América Latina y especialmente en Perú, nuestros datos son

de gran relevancia. Dado que los servicios de salud a menudo son limitados en algunos entornos con recursos limitados, cualquier información que pueda ayudar a distinguir a los pacientes con dengue grave con un mayor riesgo de progresar hacia la muerte puede ser crucial.

VI. CONCLUSIONES

1. El principal factor de riesgo asociado a muerte en pacientes atendidos en la Red Asistencial Ucayali EsSalud, entre los años 2019 y 2023, fue la elevación de bilirrubina superior a 1.2 mg/dL.
2. Los factores de riesgo asociados a complicaciones por dengue en pacientes atendidos en la Red Asistencial Ucayali EsSalud, entre los años 2019 y 2023, fue tener un mayor número de comorbilidades el antecedente de dengue previo y la elevación de fibrinógeno.
3. Del total de pacientes, 29 (19,1 %) desarrollaron dengue grave, 31 (20,4 %) fueron ingresados en la UCI y 13 (8,6 %) fallecieron durante el seguimiento.
4. Con respecto a las características sociodemográficas de los pacientes con dengue atendidos en la Red Asistencial Ucayali EsSalud entre los años 2019 y 2023 fue que la mayoría de las pacientes eran mujeres (52.6 %) y la mediana de edad fue de 27,5 años (rango intercuartílico, 11-45).
5. Entre las características clínicas de los pacientes con dengue evaluados en este estudio, los síntomas más frecuentemente reportados fueron dolor abdominal (75,3 %), cefalea (70,9 %) y náuseas (70,5 %). La mayoría de los pacientes (92 %) tenían una puntuación de Glasgow de 15 y una presión arterial media ≥ 60 mmHg (91,9%), además la mediana de duración de la estancia hospitalaria fue de 6 días (rango, 4-9 días).
6. Las características laboratoriales más frecuentes de los pacientes con diagnóstico de dengue en este estudio, fue que el 74 % de los pacientes tenían hemoglobina ≥ 12 g/dL, el 87,3 % de los pacientes tenían un recuento de plaquetas ≥ 20.000 células/mm³, el AST fue superior a 250 U/L el 26 % de los pacientes la creatinina mayor a 1.2 mg/dL (26.6 %) y la bilirrubina total mayor a 1.2 mg/dL en el 20 % del total de pacientes.

VII. RECOMENDACIONES

1. Para identificar de manera temprana factores de mal pronóstico, como la elevación de bilirrubina, resulta necesario mayor acceso a equipos básicos de laboratorio, sobre todo en zonas endémicas de dengue.
2. Son necesarios estudios que confirmen o rechacen la hipótesis de que las mujeres en Perú podrían tener más riesgo de complicaciones por dengue en comparación con los hombres.
3. Debido a la tendencia en el incremento de casos de dengue cada año, la cantidad de pacientes con cuadros severos será mayor; debido a esto, es necesario implementar más unidades de cuidados intermedios e intensivos para atender a este grupo de pacientes.
4. Es necesario replicar esta investigación en otros contextos a fin de conocer el comportamiento del dengue y sus consecuencias en diferentes realidades.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. MINSA. Sala situacional de Dengue [Internet]. [citado 10 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/sala-situacional-dengue/#grafico01>
2. Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Stanaway JD. The global economic burden of dengue: a systematic analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(8):935-41.
3. Simmons CP, Farrar JJ, van Vinh Chau N, Wills B. Dengue. *N Engl J Med.* 2012;366(15):1423-32.
4. WHO. Dengue and severe dengue [Internet]. 2023 [citado 16 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
5. Dengue emergency in the Americas: time for a new continental eradication plan. *Lancet Reg Health - Am.* 2023;22:100539.
6. Dostal T, Meisner J, Munayco C, García PJ, Cárcamo C, Pérez Lu JE, et al. The effect of weather and climate on dengue outbreak risk in Peru, 2000-2018: A time-series analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022;16(6):e0010479.
7. GESTIÓN N. Gestión. NOTICIAS GESTIÓN; 2023 [citado 10 de enero de 2024]. ¿Olas de calor generarían riesgo de mortalidad en Perú?: Esto dice el Senamhi | Fenómeno El Niño | meteorología | PERU. Disponible en: <https://gestion.pe/peru/olas-de-calor-generarian-riesgo-de-mortalidad-en-peru-esto-dice-el-senamhi-fenomeno-el-nino-meteorologia-noticia/>
8. Berríos PMR. infobae. 2023 [citado 10 de enero de 2024]. Arde la selva: Varias ciudades de la Amazonía peruana registrarán cifras históricas de calor sostenido, según Senamhi. Disponible en: <https://www.infobae.com/peru/2023/10/04/arde-la-selva-varias-ciudades-de-la-amazonia-peruana-registraran-cifras-historicas-de-calor-sostenido-segun-senamhi/>
9. Wang Y, Zhao S, Wei Y, Li K, Jiang X, Li C, et al. Impact of climate change on dengue fever epidemics in South and Southeast Asian settings: A modelling study. *Infect Dis Model.* 2023;8(3):645-55.
10. ONU. Los próximos cinco años serán los más cálidos jamás registrados | Noticias ONU [Internet]. 2023 [citado 10 de enero de 2024]. Disponible en: <https://news.un.org/es/story/2023/05/1521047>

11. Thach TQ, Eisa HG, Hmeda AB, Faraj H, Thuan TM, Abdelrahman MM, et al. Predictive markers for the early prognosis of dengue severity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021 Oct 5;15(10):e0009808.
12. Moallemi, S, Lloyd, AR, Rodrigo, C. Early biomarkers for prediction of severe manifestations of dengue fever: a systematic review and a meta-analysis. *Sci Rep* 13, 17485 (2023).
13. Yeh CY, Chen PL, Chuang KT, Shu YC, Chien YW, Perng GC, et al. Symptoms associated with adverse dengue fever prognoses at the time of reporting in the 2015 dengue outbreak in Taiwan. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(12):e0006091.
14. Liew SM, Khoo EM, Ho BK, Lee YK, Omar M, Ayadurai V, et al. Dengue in Malaysia: Factors Associated with Dengue Mortality from a National Registry. *PloS One*. 2016;11(6):e0157631.
15. Woon YL, Hor CP, Lee KY, Mohd Anuar SFZ, Mudin RN, Sheikh Ahmad MK, et al. Estimating dengue incidence and hospitalization in Malaysia, 2001 to 2013. *BMC Public Health*. 2018;18:946.
16. Wartel TA, Prayitno A, Hadinegoro SRS, Capeding MR, Thisyakorn U, Tran NH, et al. Three Decades of Dengue Surveillance in Five Highly Endemic South East Asian Countries. *Asia Pac J Public Health*. 2017;29(1):7-16.
17. Tsheten T, Clements ACA, Gray DJ, Adhikary RK, Furuya-Kanamori L, Wangdi K. Clinical predictors of severe dengue: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 2021;10(1):123.
18. Sugunan S, Kumar AS, Krishnan RR, Manayankath R. A clinico epidemiological analysis of dengue deaths in children during outbreaks in the year 2013 and 2017: A retrospective observational study from a tertiary care teaching hospital in South India. *J Pediatr Crit Care*. 2021;8(4):186.
19. Hegazi MA, Bakarman MA, Alahmadi TS, Butt NS, Alqahtani AM, Aljedaani BS, et al. Risk Factors and Predictors of Severe Dengue in Saudi Population in Jeddah, Western Saudi Arabia: A Retrospective Study. *Am J Trop Med Hyg*. marzo de 2020;102(3):613-21.

20. Datta M, Ferdousi A, Haque S, Jahan R, Das A, Haq T. Dengue Outbreak in Children During 2019: Experience at A Tertiary Care teaching Hospital. *Chattagram Maa-O-Shishu Hosp Med Coll J.* 2021;20(1):46-50.
21. Khan S, Baki MA, Ahmed T, Mollah MAH. Clinical and laboratory profile of dengue fever in hospitalized children in a tertiary care hospital in Bangladesh. *BIRDEM Med J.* 23 de agosto de 2020;10(3):200-3.
22. Bodinayake CK, Nagahawatte AD, Devasiri V, Dahanayake NJ, Wijayarathne GB, Weerasinghe NP, et al. Outcomes among children and adults at risk of severe dengue in Sri Lanka: Opportunity for outpatient case management in countries with high disease burden. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;15(12):e0010091.
23. Rojas EM, Herrera VM, Miranda MC, Rojas DP, Gómez AM, Pallares C, et al. Clinical Indicators of Fatal Dengue in Two Endemic Areas of Colombia: A Hospital-Based Case-Control Study. *Am J Trop Med Hyg.* 2019;100(2):411-9.
24. Sousa SC de, Silva TAM da, Soares AN, Carneiro M, Barbosa DS, Bezerra JMT. Factors associated with deaths from dengue in a city in a metropolitan region in Southeastern Brazil: a case-control study. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2022;55:e0043.
25. Suárez-Ognio L, Arrasco J, Casapía M, Sihuíncha M, Ávila J, Soto G, et al. Factores asociados a dengue grave durante la epidemia de dengue en la ciudad de Iquitos, 2010-2011. *Rev Peru Epidemiol.* 2011;15(1):17-23.
26. Coronado PET, Aguilar-Gamboa FR, Guevara-Vásquez G. Características epidemiológicas y serológicas de los pacientes con dengue probable, en un hospital de Lambayeque, Perú: *Rev Exp En Med Hosp Reg Lambayeque.* 15 de abril de 2019;5(1):13-7.
27. Tito Perales Carrasco JC, Popuche Cabrera PL, Cabrejos Sampen G, Díaz-Vélez C, Tito Perales Carrasco JC, Popuche Cabrera PL, et al. Perfil clínico, epidemiológico y geográfico de casos de dengue durante el fenómeno El Niño Costero 2017, Lambayeque-Perú. *Rev Habanera Cienc Médicas.* 2019;18(1):97-113.
28. Zerfu B, Kassa T, Legesse M. Epidemiology, biology, pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of dengue virus infection, and its trend in Ethiopia: a comprehensive literature review. *Trop Med Health.* 24 de febrero de 2023;51:11.

29. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;496(7446):504-7.
30. Kalayanarooj S. Clinical Manifestations and Management of Dengue/DHF/DSS. *Trop Med Health*. 2011;39(4 Suppl):83-7.
31. Ross TM. Dengue virus. *Clin Lab Med*. 2010;30(1):149-60.
32. Wan SW, Wu-Hsieh BA, Lin YS, Chen WY, Huang Y, Anderson R. The monocyte-macrophage-mast cell axis in dengue pathogenesis. *J Biomed Sci*. 2018;25(1):77.
33. Zitzmann C, Schmid B, Ruggieri A, Perelson AS, Binder M, Bartenschlager R, et al. A Coupled Mathematical Model of the Intracellular Replication of Dengue Virus and the Host Cell Immune Response to Infection. *Front Microbiol*. 2020;11:725.
34. Bhatt P, Sabeena SP, Varma M, Arunkumar G. Current Understanding of the Pathogenesis of Dengue Virus Infection. *Curr Microbiol*. 2021;78(1):17-32.
35. Pang X, Zhang R, Cheng G. Progress towards understanding the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. *Viol Sin*. 2017;32(1):16-22.
36. Green S, Rothman A. Immunopathological mechanisms in dengue and dengue hemorrhagic fever. *Curr Opin Infect Dis*. 2006;19(5):429-36.
37. Martina BEE, Koraka P, Osterhaus ADME. Dengue virus pathogenesis: an integrated view. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(4):564-81.
38. Begum F, Das S, Mukherjee D, Mal S, Ray U. Insight into the Tropism of Dengue Virus in Humans. *Viruses*. 2019;11(12):1136.
39. Guzman MG, Alvarez M, Halstead SB. Secondary infection as a risk factor for dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome: an historical perspective and role of antibody-dependent enhancement of infection. *Arch Virol*. 2013;158(7):1445-59.
40. Rodenhuis-Zybert IA, Wilschut J, Smit JM. Dengue virus life cycle: viral and host factors modulating infectivity. *Cell Mol Life Sci CMLS*. 2010;67(16):2773-86.
41. Gerold G, Bruening J, Weigel B, Pietschmann T. Protein Interactions during the Flavivirus and Hepacivirus Life Cycle. *Mol Cell Proteomics MCP*. 2017;16(4 suppl 1):S75-91.

42. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 17 de abril de 2023]. Dengue For Healthcare Providers | CDC. Disponible en: <https://www.cdc.gov/dengue/healthcare-providers/index.html>
43. Tsai CY, Lee IK, Lee CH, Yang KD, Liu JW. Comparisons of dengue illness classified based on the 1997 and 2009 World Health Organization dengue classification schemes. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*. 2013;46(4):271-81.
44. da Silva NS, Undurraga EA, Verro AT, Nogueira ML. Comparison between the traditional (1997) and revised (2009) WHO classifications of dengue disease: a retrospective study of 30 670 patients. *Trop Med Int Health TM IH*. 2018;23(12):1282-93.
45. Guilarde AO, Turchi MD, Siqueira JB, Feres VCR, Rocha B, Levi JE, et al. Dengue and dengue hemorrhagic fever among adults: clinical outcomes related to viremia, serotypes, and antibody response. *J Infect Dis*. 2008;197(6):817-24.
46. Kittigul L, Pitakarnjanakul P, Sujirarat D, Siripanichgon K. The differences of clinical manifestations and laboratory findings in children and adults with dengue virus infection. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2007;39(2):76-81.
47. WHO. Laboratory testing for Zika virus and dengue virus infections: interim guidance [Internet]. 2022 [citado 17 de abril de 2023]. Disponible en: https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-ZIKV_DENV-LAB-2022.1
48. Nunes PCG, Lima MRQ, Dos Santos FB. Molecular Diagnosis of Dengue. *Methods Mol Biol Clifton NJ*. 2022;2409:157-71.
49. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2021 [citado 19 de abril de 2023]. Dengue Vaccine | CDC. Disponible en: <https://www.cdc.gov/dengue/vaccine/index.html>
50. World Health Organization, Diseases UBSP for R and T in T. Global vector control response 2017-2030 [Internet]. World Health Organization; 2017 [citado 19 de abril de 2023]. 51 p. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259205>
51. EsSalud. EsSalud [Internet]. 2024 [citado 10 de enero de 2024]. Disponible en: <https://portal.essalud.gob.pe/>

52. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Int J Surg Lond Engl*. diciembre de 2014;12(12):1500-24.
53. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2023 [citado 10 de enero de 2024]. Dengue Clinical Presentation | CDC. Disponible en: <https://www.cdc.gov/dengue/healthcare-providers/clinical-presentation.html>
54. EsSalud W. EsSalud implementa historia clínica digital para atención de asegurados | EsSalud [Internet]. 2019 [citado 10 de enero de 2024]. Disponible en: <http://www.essalud.gob.pe/essalud-implementa-historia-clinica-digital-para-atencion-de-asegurados/>
55. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-10.
56. Hasan MJ, Tabassum T, Sharif M, Khan MdAS, Bipasha AR, Basher A, et al. Comparison of clinical manifestation of dengue fever in Bangladesh: an observation over a decade. *BMC Infect Dis*. 2021;21:1113.
57. Jain S, Mittal A, Sharma SK, Upadhyay AD, Pandey RM, Sinha S, et al. Predictors of Dengue-Related Mortality and Disease Severity in a Tertiary Care Center in North India. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(2):ofx056.
58. Mahmood R, Benzadid MdS, Weston S, Hossain A, Ahmed T, Mitra DK, et al. Dengue outbreak 2019: clinical and laboratory profiles of dengue virus infection in Dhaka city. *Heliyon*. 2021;7(6):e07183.
59. Chagas GCL, Rangel AR, Noronha LM, Veloso FCS, Kassab SB, Oliveira MJC, et al. Risk factors for mortality in patients with dengue: A systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health*. 2022;27(8):656-68.
60. Samanta J, Sharma V. Dengue and its effects on liver. *World J Clin Cases WJCC*. 16 de febrero de 2015;3(2):125-31.

61. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score—development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care*. 27 de noviembre de 2019;23:374.
62. Karoli R, Fatima J, Siddiqi Z, Kazmi KI, Sultania AR. Clinical profile of dengue infection at a teaching hospital in North India. *J Infect Dev Ctries*. 2012;6(07):551-4.
63. Prajapati R, Mehta R, Kabrawala M, Nandwani S, Patel N, Sethia M, et al. Dengue hepatitis: Incidence, spectrum and outcome. *Indian J Gastroenterol Off J Indian Soc Gastroenterol*. 2023;42(3):355-60.
64. Teerasarntipan T, Chaiteerakij R, Komolmit P, Tangkijvanich P, Treeprasertsuk S. Acute liver failure and death predictors in patients with dengue-induced severe hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2020;26(33):4983-95.
65. Gotthardt D, Riediger C, Weiss KH, Encke J, Schemmer P, Schmidt J, et al. Fulminant hepatic failure: etiology and indications for liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2007;22 Suppl 8:viii5-8.
66. Gill RQ, Sterling RK. Acute liver failure. *J Clin Gastroenterol*. 2001;33(3):191-8.
67. Marianneau P, Steffan AM, Royer C, Drouet MT, Jaeck D, Kirn A, et al. Infection of primary cultures of human Kupffer cells by Dengue virus: no viral progeny synthesis, but cytokine production is evident. *J Virol*. 1999;73(6):5201-6.
68. Campos KB, Amâncio FF, de Araújo VEM, Carneiro M. Factors associated with death from dengue in the state of Minas Gerais, Brazil: historical cohort study. *Trop Med Int Health*. 2015;20(2):211-8.
69. de Mendonça MFS, Silva AP de SC, Lacerda HR. Factors associated with death from dengue and chikungunya virus infection during an epidemic period in Northeast Brazil: A retrospective cohort study. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2023;56:e0030-2023.
70. Wills BA, Oragui EE, Stephens AC, Daramola OA, Dung NM, Loan HT, et al. Coagulation Abnormalities in Dengue Hemorrhagic Fever: Serial Investigations in 167 Vietnamese Children with Dengue Shock Syndrome. *Clin Infect Dis*. 2002;35(3):277-85.

71. Guzman MG, Gubler DJ, Izquierdo A, Martinez E, Halstead SB. Dengue infection. *Nat Rev Dis Primer.* 2016;2(1):1-25.
72. Chuang YC, Lin YS, Liu CC, Liu HS, Liao SH, Shi MD, et al. Factors contributing to the disturbance of coagulation and fibrinolysis in dengue virus infection. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi.* 2013;112(1):12-7.
73. Sureshkumar VK, Vijayan D, Kunhu S, Mohamed Z, Thomas S, Raman M. Thromboelastographic Analysis of Hemostatic Abnormalities in Dengue Patients Admitted in a Multidisciplinary Intensive Care Unit: A Cross-sectional Study. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med.* 2018;22(4):238-42.
74. Díaz-Quijano FA. [Predictors of spontaneous bleeding in dengue patients: a systematic review of the literature]. *Invest Clin.* 2008;49(1):111-22.
75. Whitehorn J, Farrar J. Dengue. *Clin Med.* octubre de 2011;11(5):483-7.
76. Brummel-Ziedins KE, Wolberg AS. Global assays of hemostasis. *Curr Opin Hematol.* 2014;21(5):395-403.
77. Stensballe J, Ostrowski SR, Johansson PI. Viscoelastic guidance of resuscitation. *Curr Opin Anesthesiol.* 2014;27(2):212.
78. Luque N, Cilloniz C, Pons MJ, Donaires F, Albornoz R, Mendocilla-Risco M, et al. Características clínicas y epidemiológicas de las muertes por dengue durante un brote en el norte del Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2023;40(1):67-72.
79. Trejo I, Barnard M, Spencer JA, Keithley J, Martinez KM, Crooker I, et al. Changing temperature profiles and the risk of dengue outbreaks. *PLOS Clim.* 2023;2(2):e0000115.
80. CDC-Perú. CDC MINSA. 2024 [citado 11 de enero de 2024]. Boletines epidemiológicos. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/publicaciones/boletines-epidemiologicos/>
81. Terradas G, Manzano-Alvarez J, Vanalli C, Werling K, Cattadori IM, Rasgon JL. Temperature affects viral kinetics and vectorial capacity of *Aedes aegypti* mosquitoes co-infected with Mayaro and Dengue viruses. *BioRxiv Prepr Serv Biol.* 2023;2023.05.17.541186.
82. Mordecai EA, Cohen JM, Evans MV, Gudapati P, Johnson LR, Lippi CA, et al. Detecting the impact of temperature on transmission of Zika, dengue, and

chikungunya using mechanistic models. PLoS Negl Trop Dis. 2017;11(4):e0005568.

83. Lee RA, Kirby JE. We Cannot Do It Alone: The Intersection of Public Health, Public Policy, and Clinical Microbiology. Clin Lab Med. 2019;39(3):499-508.

ANEXOS

Aprobación de ejecución de la Red Asistencial Ucayali