



Contaje y volumen plaquetario medio asociados al dengue en pacientes atendidos en el Hospital del Día Jipijapa, 2023

Mean platelet count and volume associated with dengue in patients treated at the Jipijapa Day Hospital, 2023

Contagem e volume médio de plaquetas associados à dengue em doentes tratados no Hospital-Dia de Jipijapa, 2023

Angie Lisbeth Hermosa López ^I
hermosa-angie0350@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-2681-4761>

Silvana Noelia Campozano Pin ^{II}
silvana.campozano@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0001-7377-2720>

Correspondencia: hermosa-angie0350@unesum.edu.ec

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 12 de marzo de 2025 * **Aceptado:** 09 de abril de 2025 * **Publicado:** 09 de mayo de 2025

- I. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Instituto de Posgrado, Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico, Jipijapa, Provincia de Manabí, Ecuador.
- II. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Instituto de Posgrado, Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico, Jipijapa, Provincia de Manabí, Ecuador.

Resumen

El dengue es una de las principales enfermedades virales del mundo. Puede variar desde una fiebre leve hasta casos graves mortales. La rápida disminución de los niveles de plaquetas y la alteración del volumen plaquetario medio son indicadores de empeoramiento clínico. El objetivo fue analizar la asociación entre el conteo plaquetario y volumen plaquetario medio asociados al dengue en pacientes con diagnóstico de dengue atendidos en el Hospital del Día Jipijapa en el año 2023. Se realizó un estudio observacional, de tipo transversal, retrospectivo y analítico. La muestra fue de 319 pacientes seleccionados bajo criterios. Del total analizado 27,9% de los pacientes tenían conteos plaquetarios bajos ($116,1 \pm 22,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ plaquetas) y 6,3% con trombocitopenia severa ($39 \pm 2,5 \times 10^3/\mu\text{L}$). En cuanto al volumen plaquetario medio, el 8,5% de los pacientes tenían valores de $5,6 \pm 1,4 \text{ fL}$, significativamente más bajos ($p < 0,001$) al comparar con el 61,1% cuyos valores estuvieron en el rango normal ($10,3 \pm 1,7 \text{ fL}$), mientras que en el 30,4% se encontraron valores muy altos ($p < 0,0001$) ($14,4 \pm 0,9 \text{ fL}$). Se encontró asociación significativa entre los valores bajos del conteo plaquetario ($p < 0,001$) con el volumen plaquetario medio alto. En conclusión, los parámetros plaquetarios permitieron evidenciar trombocitopenia de diferentes grados de severidad y variaciones durante la infección por dengue, siendo indicativos de una posible asociación a la forma, el tamaño y el volumen de las plaquetas y podrían utilizarse para predecir la gravedad de la trombocitopenia en estos pacientes y el valor predictivo del conteo y el volumen plaquetario medio en la estratificación de la severidad del dengue.

Palabras clave: Dengue; diagnóstico predictivo; epidemiología; parámetros hematológicos.

Abstract

Dengue is one of the world's leading viral diseases. It can range from mild fever to severe, life-threatening cases. Rapid declines in platelet levels and changes in mean platelet volume are indicators of clinical worsening. The objective was to analyze the association between platelet count and mean platelet volume associated with dengue in patients diagnosed with dengue treated at the Jipijapa Day Hospital in 2023. An observational, cross-sectional, retrospective, and analytical study was conducted. The sample consisted of 319 patients selected according to criteria. Of the total analyzed, 27.9% of patients had low platelet counts ($116.1 \pm 22.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ platelets) and 6.3% had severe thrombocytopenia ($39 \pm 2.5 \times 10^3/\mu\text{L}$). Regarding the mean platelet volume, 8.5% of

patients had values of 5.6 ± 1.4 $\square$ L, significantly lower ($p < 0.001$) when compared with 61.1% whose values were within the normal range (10.3 ± 1.7 $\square$ L), while in 30.4% very high values were found ($p < 0.0001$) (14.4 ± 0.9 $\square$ L). A significant association was found between low platelet count values ($p < 0.001$) and high mean platelet volume. In conclusion, platelet parameters revealed thrombocytopenia of varying severity and variation during dengue infection. This suggests a possible association with platelet shape, size, and volume. These parameters could be used to predict the severity of thrombocytopenia in these patients, as well as the predictive value of mean platelet count and volume in stratifying dengue severity.

Keywords: Dengue; predictive diagnosis; epidemiology; hematological parameters.

Resumo

A dengue é uma das principais doenças virais do mundo. Pode variar desde uma febre ligeira a casos graves e fatais. Níveis de plaquetas em rápido declínio e volume plaquetário médio alterado são indicadores de agravamento clínico. O objetivo foi analisar a associação entre a contagem de plaquetas e o volume plaquetário médio associado à dengue em doentes diagnosticados com dengue atendidos no Hospital de Dia de Jipijapa em 2023. Foi realizado um estudo observacional, transversal, retrospectivo e analítico. A amostra foi constituída por 319 doentes selecionados segundo critérios. Do total analisado, 27,9% dos doentes apresentavam baixa contagem de plaquetas ($116,1 \pm 22,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ plaquetas) e 6,3% com trombocitopenia grave ($39 \pm 2,5 \times 10^3/\mu\text{L}$). Relativamente ao volume plaquetário médio, 8,5% dos doentes apresentaram valores de $5,6 \pm 1,4$ $\square$ L, significativamente mais baixos ($p < 0,001$) quando comparados com 61,1% cujos valores se encontravam no intervalo de normalidade ($10,3 \pm 1,7$ $\square$ L), enquanto que em 30,4% foram encontrados valores muito elevados ($p < 0,0001$) ($14,4 \pm 0,9$ $\square$ L). Foi encontrada uma associação significativa entre valores baixos de contagem de plaquetas ($p < 0,001$) e o volume plaquetário médio elevado. Em conclusão, os parâmetros plaquetários revelaram trombocitopenia de gravidade e variação variável durante a infeção por dengue, indicando uma possível associação com a forma, tamanho e volume das plaquetas. Estes parâmetros podem ser utilizados para prever a gravidade da trombocitopenia nestes doentes, bem como o valor preditivo da contagem média de plaquetas e do volume na estratificação da gravidade do dengue.

Palavras-chave: Dengue; diagnóstico preditivo; epidemiologia; parâmetros hematológicos.

Introducción

El dengue (DEN) es una de las principales enfermedades virales del mundo transmitidas por mosquitos. Según la gravedad de la enfermedad, puede variar desde una fiebre leve hasta casos graves o mortales. La infección por el virus dengue (DENV) es la enfermedad transmitida por mosquitos más frecuente. Más de 3.600 millones de personas viven en zonas propensas a la infección por DENV. La rápida disminución en el conteo plaquetario o trombocitopenia es uno de los indicadores de empeoramiento clínico. Sin embargo, el papel de los factores virales en la patogénesis del DEN y su correlación con los parámetros clínicos y de laboratorio siguen sin estar claros (1).

Esta patología puede conducir a alteraciones significativas, incluyendo leucopenia, trombocitopenia y aumento leve en el hematocrito, con trombocitopenia más severa y hematocrito en aumento, en la enfermedad grave. En respuesta a la trombocitopenia, la médula ósea se activa y se producen más células gigantes, lo que se refleja como un aumento en el volumen plaquetario medio (VPM). El VPM sirve como un marcador sustituto de la actividad de la médula ósea. Los niveles elevados de VPM indican una respuesta adecuada a la trombocitopenia, lo que sugiere un aumento de la actividad de los megacariocitos. Por el contrario, niveles reducidos son indicativos de supresión de la médula ósea (2).

La última guía de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre clasificación clínica del DEN, incluye dengue sin signos de alarma (DSSA), dengue con signos de alarma (DCSA) y dengue grave (DG). Las manifestaciones varían desde una enfermedad febril leve o DSSA hasta un estado hemorrágico o DCSA y un síndrome de shock letal o DG. Se ha estimado que aproximadamente 500.000 pacientes con DG requieren hospitalización cada año (5). Es una enfermedad cuya incidencia mundial ha aumentado drásticamente en las últimas décadas. Se estima que cerca de 390 millones de personas se infectan cada año y América Latina reporta actualmente el doble de casos registrados en todo el año 2023, según la última actualización epidemiológica emitida por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) (3).

Asimismo, en el año 2024, Ecuador ha registrado un aumento en los casos de DEN, superando el número total de contagios del 2023. Hasta la semana epidemiológica (SE) 22 del 2024, se reportaron 35.189 casos, lo que representa un aumento del 273% en comparación con el promedio de los últimos 5 años. La tasa de incidencia acumulada hasta esa semana fue de 197 casos por cada 100.000 habitantes, con una proporción similar de afectación en niños y adultos, prevaleciendo el

DSSA, seguido de DCSA y DG. Los casos confirmados estuvieron concentrados en diez provincias del país, correspondiendo los cinco primeros lugares a Manabí en primer lugar con 5.701 casos, seguida de Los ríos con 4.062, El Oro con 4.012, Santo Domingo con 3.880 y Guayas con 3.658 casos (4).

Se ha demostrado que los pacientes con DEN con complicaciones hemorrágicas, tienen niveles más altos de activador tisular del plasminógeno (tPA), dímero D y formación reducida de trombina, en comparación con aquellos sin sangrado. Se han reportado hallazgos semejantes en los casos de DCSA, donde se observó un incremento notable en diversos parámetros de la cascada de la coagulación, incluyendo el antígeno del factor von Willebrand (vWF: Ag) y el inhibidor del activador del plasminógeno (tPAI-1). Es probable que el exceso de vWF puede conducir a una activación y agregación plaquetaria anormal, lo que contribuye a la trombocitopenia y el sangrado (5).

La trombocitopenia es una característica importante durante la infección por DENV, que se observa tanto en el DEN leve como en el grave, aunque en la mayoría de los pacientes los recuentos plaquetarios más bajos se encuentran durante los casos graves. Asimismo, el VPM es un marcador de reactividad plaquetaria que mide el tamaño promedio de las plaquetas en la sangre. Se utiliza para diagnosticar o vigilar afecciones relacionadas con la hemostasia y pronosticar el curso de enfermedades inflamatorias (6).

Dado el rápido aumento de casos en las Américas y específicamente en Ecuador en los últimos años, es imperativo promover el conocimiento de la presentación y las tendencias del DEN en esta región. Además, en la búsqueda de parámetros que cuantifiquen la severidad de la enfermedad, el grado de trombocitopenia y el VPM podrían predecir la gravedad de la enfermedad y el pronóstico en los pacientes, calculándose fácilmente mediante un informe de una biometría hemática de rutina sin costo adicional. Para abordar la necesidad de una mejor identificación de DEN y estratificación de riesgo, el objetivo de esta investigación retrospectiva fue analizar el conteo y el volumen plaquetario medio y su asociación al dengue en pacientes atendidos en el Hospital del Día Jipijapa en el año 2023.

Situación problemática

La enfermedad del DEN puede ser causada por cualquiera de los serotipos virales. Estos virus están presentes de manera simultánea en más de 100 países dentro de regiones tropicales y subtropicales, donde su circulación es endémica (7). Por ello, realizar una investigación exhaustiva resulta

esencial, al igual que garantizar un diagnóstico preciso que permita una intervención oportuna. En este contexto, el conocimiento de la prevalencia del DEN, representa una herramienta clave para monitorear la circulación del virus, particularmente en países endémicos, y permite mejorar la vigilancia epidemiológica del DENV para anticipar eventos epidémicos, especialmente, tomando en cuenta que la infección es clínicamente manifiesta, solo en el 80% de los pacientes que la padecen (8).

En los pacientes con DEN, a menudo sucede una profunda fuga vascular y un shock rápido, pero la manifestación hemorrágica es menos común que en los adultos. La infección por DENV, a pesar de tener una tasa de letalidad de menos del 1%, impone una carga significativa sobre los recursos de atención médica debido a la gran cantidad de infecciones notificadas anualmente. La transmisión activa del DEN ocurre en 128 países y la mayor parte de la carga de la enfermedad se encuentra en países tropicales, de ingresos bajos y medios. La incidencia del DEN en estos países es típicamente estacional, con una gran proporción de casos notificados en el espacio de unos pocos meses durante y después de la estación lluviosa o húmeda, abrumando los limitados recursos de atención sanitaria y poniendo a los pacientes con DEN en riesgo de resultados adversos prevenibles (9).

En el DEN, los resultados adversos ocurren principalmente en pacientes que experimentan aumento de la permeabilidad capilar con extravasación de líquido, y esto ocurre típicamente después de las primeras 96 h; por lo tanto, un sistema para predecir quiénes corren el riesgo de sufrir una enfermedad grave en las primeras horas de la infección, podría evitar ingresos hospitalarios innecesarios y permitir altas tempranas, asegurando una distribución equitativa de los recursos entre los pacientes. Estudios individuales han identificado predictores de riesgo demográfico, clínico, genético, virológico e inmunológico de enfermedad grave, pero con resultados a menudo contradictorios entre los estudios (10).

Debido a su sistema hemodinámico inmaduro, los niños y particularmente los lactantes, tienden a desarrollar DCSA y DG. Los datos de vigilancia nacional de los países asiáticos muestran que los lactantes menores de 1 año y los niños de 4 a 9 años han estado sistemáticamente en mayor riesgo de padecer DG. Al ser una enfermedad sistémica, las características clínicas del DEN muestran un amplio espectro. Además, los niños con DEN muestran variaciones significativas en los síntomas y signos en comparación con los adultos. La infección grave, cuando está presente, puede ser precedida por los signos de alarma y son muchos los factores clínicos y de laboratorio que se han

atribuido a la severidad de la enfermedad. A nivel mundial, no se dispone de un perfil detallado, incluidas las presentaciones clínicas habituales e inusuales del DEN en la población (11).

Hasta hace una década la mortalidad del DEN ocurría en los niños menores de quince años, sin embargo, en la actualidad, las epidemias de DEN en América del Sur han alcanzado niveles preocupantes, afectando tanto a niños como a adultos. En un estudio reciente en 339 niños de 0 a 15 años con sospecha o confirmación de DEN que fueron hospitalizados en Jamaica, el 78,9% tuvieron una confirmación de laboratorio positiva y del total de casos, 20,1% tenían DG, de los cuales 58,8% habían tenido hemorragia (12).

En respuesta a la trombocitopenia, la médula ósea se activa y se producen más células gigantes, lo que se refleja como un aumento en el VPM, el cual suele elevarse indicando una respuesta adecuada por aumento de la actividad de los megacariocitos ante contajes plaquetarios disminuidos. Durante una infección por DENV, hay trombocitopenia con activación plaquetaria y se proponen varias teorías para la misma. La activación plaquetaria induce alteraciones morfológicas en las plaquetas, lo que lleva a la formación de pseudópodos y modificaciones estructurales asociadas. Un aumento en estos parámetros sugiere la fase de recuperación del DEN y las posibilidades de complicaciones relacionadas con la trombocitopenia serán menores (13).

Sontakke y col. (14) evidenciaron que los índices plaquetarios podrían usarse para predecir la intensidad de la trombocitopenia y la gravedad de la fiebre del DEN, junto con el VPM que podría usarse para evaluar la progresión de la enfermedad. Vuong y col. (15) describen entre sus hallazgos que los niveles más altos de viremia se asociaron con una disminución de los recuentos de plaquetas a partir del día 6 en los pacientes con DEN, y esto estuvo asociado a un aumento en el riesgo de desarrollar DG y fuga de plasma. La investigación sobre el papel de las plaquetas en la modulación de las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas del huésped ha cobrado importancia en las dos últimas décadas. Dado que el DENV puede interactuar directamente con los receptores plaquetarios y modular la respuesta inmunitaria del huésped, comprender el papel de las plaquetas en la patogénesis viral allanaría el camino para nuevos medios terapéuticos (16).

Dado que Ecuador es una zona endémica para el virus del dengue (DENV), el riesgo de contagio es elevado, especialmente en las áreas tropicales durante la estación invernal, cuando la incidencia de casos aumenta considerablemente. Además, se ha descrito que las actividades de vigilancia en los servicios de salud y los programas de control, enfrentan obstáculos debido a la influencia de diversos factores que dificultan su implementación efectiva. Las actividades de control del vector

no cuentan con sostenibilidad, lo cual se relaciona con la carencia de institucionalización de programas, falta de integración intra e intersectorial y de participación comunitaria, lo que agrava la situación epidemiológica en estos países (17).

La capacidad de predecir la progresión temprana del DEN a una enfermedad grave es crucial para la clasificación de los pacientes y el tratamiento clínico. En metanálisis se ha encontrado una heterogeneidad significativa en los predictores de la enfermedad grave, lo que respalda el seguimiento de la evolución del DEN (3). El seguimiento del recuento de plaquetas y el VPM, entre otras pruebas en la fase febril del DEN, podría mejorar el pronóstico del DEN (5). En esta investigación se plantea detectar tempranamente con ayuda de parámetros fácilmente medibles en el laboratorio y de uso rutinario en el manejo de esta enfermedad, como es el conteo plaquetario y el VPM, medidos en una biometría hemática, lo que representaría un beneficio directo para los pacientes con dengue atendidos en el Hospital del Día y sienta las bases para estudios futuros en esta área.

Ecuador es una zona endémica para DENV. En el año 2022, se registraron 16.017 casos de DEN (confirmado), de los cuales 14.133 (88,23%) correspondieron a dengue sin signos de alarma (DSSA), 1.775 (11,08%) fueron clasificados como dengue con signos de alarma (DCSA) y 109 casos (0,68%) se identificaron como dengue grave (DG). Los serotipos circulantes predominantes en ese período fueron DENV-1 y DENV-2. Para el 2023, en la Semana Epidemiológica (SE) 50, se notificaron 26.847 casos, con una mayor proporción asociada a DSSA, reflejando un incremento en la incidencia con respecto al año anterior; sin embargo, en el año 2024, Ecuador ha registrado un aumento en los casos de DEN, superando el número total de contagios del 2023 (18). De allí la relevancia de esta investigación, dada la endemidad del dengue en todas las edades.

En América, el DEN es la arbovirosis de mayor importancia; presente en casi todos los países y territorios de la región. El número de casos ha aumentado de manera exponencial, con epidemias que ocurren de manera cíclica cada tres a cinco años. La incidencia mundial del DEN es muy alta y se estima que 96 millones tienen infecciones sintomáticas, de las cuales entre 10.000 y 20.000 mueren anualmente (19). Aunque la mayoría de las personas infectadas son asintomáticas o experimentan una enfermedad febril benigna, una minoría desarrolla un síndrome potencialmente mortal, conocido como DCSA y DG (20). La detección de la progresión de la enfermedad tiene un papel importante en la mejora del manejo de los casos, por lo que es de relevancia conocer el valor

predictivo de parámetros de laboratorio de uso rutinario, además del beneficio implícito para los pacientes.

Teniendo en cuenta las serias complicaciones asociadas al DEN y su alta incidencia en la provincia ecuatoriana donde se realizará este estudio, es evidente el interés científico de la presente propuesta de investigación; además Ecuador cuenta con un Sistema Nacional de Vigilancia y Alerta Temprana para el Control del Vector de Dengue y Fiebre Amarilla (SATVEC-Dengue). Este sistema es ejecutado por el Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI) (21), por lo que la presente investigación fortalece este sistema y aporta, además, al cumplimiento de las políticas contempladas en los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) (22); y al fortalecimiento del Plan de Desarrollo para el Nuevo Ecuador 2024-2025 (23).

La posibilidad de que ocurra una segunda infección por DENV, aumenta el riesgo de evolucionar a las formas clínicas de mayor severidad de la enfermedad, con el consecuente aumento de la letalidad una vez que el paciente evolucione a DCSA o DG y la mayor susceptibilidad demostrada en las infecciones secundarias hacia cuadros más complicados, conllevan a que el principal aspecto a estudiar en esta investigación es el análisis del valor predictivo de uso de parámetros plaquetarios convencionales y de rutina pueden mejorar la diferenciación y el diagnóstico oportuno, especialmente en ambientes rurales con alta endemicidad y cocirculación de otros patógenos transmitidos por vectores. Esto permitiría una evaluación más precisa del estado serológico de la población y su susceptibilidad a desarrollar cuadros más graves, optimizando estrategias de intervención, contribuyendo a la diferenciación y abordaje terapéutico adecuado, dado que muchas enfermedades infecciosas presentan manifestaciones clínicas, respuestas inmunitarias y parámetros de laboratorio similares a la infección por DENV en Ecuador. Asimismo, se determinó la asociación entre estas variables.

Antecedentes

Pathak, Chakravarty y Krishnan (1) en el año 2021, publicaron el estudio observacional sobre la correlación positiva entre la carga viral elevada con trombocitopenia y el hematocrito elevado en pacientes pediátricos con DEN en la India. Analizaron 102 casos confirmados de DEN. Se clasificaron en DSSA, DCSA y DG. La tipificación del virus y la carga viral (CV) se realizaron por reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR). Se encontró que DENV-3 fue el único serotipo detectado y la CV se correlacionó con el hematocrito. Además, una carga viral alta ($>10^6$ copias/mL) se correlacionó negativamente con los niveles de plaquetas. En

conclusión, la CV podría ser un predictor importante en la gravedad del DEN, al igual que la trombocitopenia y el hematocrito elevado, al superar el umbral detectado.

Nandwani y col. (24) publicaron en el año 2021 un estudio de análisis retrospectivo sobre parámetros hematológicos como predictores tempranos de resultados en niños con DEN del norte de la India. Analizaron los registros de niños con DEN y las relaciones entre los parámetros hematológicos y los diversos desenlaces clínicos de 613 pacientes. 29,85% presentaron DCSA y 8,97% tuvieron DG. Valores más bajos de hemoglobina, recuento de plaquetas, volumen corpuscular medio, concentración de hemoglobina corpuscular media, VPM y valores más altos de leucocitos (LC), y hematocrito se correlacionaron de forma variable con resultados clínicos. Concluyen que, entre los parámetros, $LC \geq 20.000/\text{ml}$ y recuento plaquetario inicial $\leq 20.000/\text{ml}$ se asociaron significativamente con la mortalidad.

El estudio de revisión sistemática de Quirino-Teixeira y col. (13) sobre plaquetas en la infección por DENV, publicada en el año 2022, describe que la trombocitopenia es una característica importante tanto en el DSSA, como en el DCSA y DG. Destacan que la disminución en el recuento plaquetario puede deberse a la supresión de la médula ósea por la invasión viral de los precursores hematopoyéticos y células del estroma, o al consumo de plaquetas en la periferia, debido a la infección directa por DENV, la adhesión de plaquetas al endotelio vascular, a leucocitos y por la depuración plaquetaria mediada por anticuerpos antiplaquetas. Concluyen que tanto los mecanismos centrales como los periféricos contribuyen a la trombocitopenia asociada a DENV.

1. Islam y col. (25) en el estudio observacional transversal publicado en el año 2022, sobre perfiles clínicos y hematológicos de niños con DEN residentes en una zona no endémica de Bangladesh, delinearon el perfil clínico de los casos de un centro de atención terciaria. A todos los pacientes se les realizó historia clínica, examen físico y un perfil hematológico. Se analizaron 123 casos confirmados. La edad promedio fue de $7,3 \pm 4,1$ (DE) años, y la mayoría viviendo en áreas rurales (76,4%). La trombocitopenia estuvo presente en el 42%. El DSSA se encontró en el 73,2%, y los restantes con DCSA y DG (26,8%). En los casos de DCSA y DG fue significativamente frecuente el derrame pleural, la ascitis, hepatomegalia y trombocitopenia ($<150 \times 10^3$ células/ μL). En conclusión, los parámetros clínicos y hematológicos variaron según el tipo de DEN.
2. Rosenberger y col. (26) en el estudio observacional, prospectivo y multicéntrico publicado en el año 2023, sobre indicadores de diagnóstico del DEN y otras enfermedades febriles

(OEF) en Asia y América Latina, plantean la necesidad urgente de mejoras en el diagnóstico del DEN, especialmente en entornos donde la distinción entre el DEN y OEF es crucial para el paciente. Incluyeron 7.428 pacientes con fiebre indiferenciada, de ocho países (Bangladesh, Venezuela, Camboya, Brasil, Indonesia, El Salvador, Malasia y Vietnam). El 36% fueron diagnosticados con DEN y 34% con OEF. El conteo de plaquetas y de leucocitos tuvieron asociación con el DEN. Se concluye que el papel del recuento de plaquetas y glóbulos blancos se confirma en el DEN y la importancia de sus mediciones en serie durante los días posteriores.

3. Idrus y col. (27) publicaron en el 2023 el estudio retrospectivo sobre comparación de las características clínicas y de laboratorio entre el DEN grave y no grave en Malasia, con la finalidad de caracterizar la gravedad del DEN en función de los síntomas y signos iniciales y los parámetros de laboratorio. Recuperaron datos de las historias clínicas de 254 pacientes a los que se les había confirmado DEN. 15,4% de casos fueron diagnosticados como DG. Concluyen que, en los pacientes el DG se asocia a indicadores clínicos específicos, como letargo, presión arterial sistólica baja, conteo plaquetario bajo y presencia de ascitis y hepatomegalia. La identificación temprana es crucial en atención primaria, ya que permite un diagnóstico preciso y una intervención oportuna para tratar eficazmente el DCSA y DG.
4. En el estudio de revisión sistemática y metanálisis publicado en el año 2023 por Moallemi y col. (28) sobre biomarcadores tempranos para la predicción de manifestaciones graves del DEN, identificaron biomarcadores medidos en las primeras 96 h de fiebre para predecir el DG. Realizaron búsquedas de estudios de cohorte prospectivos y de casos y controles. Después de examinar y analizar 37 estudios elegibles que informaban sobre 5.925 pacientes, los niveles elevados de proteína C reactiva, aspartato aminotransferasa, interleucina-8 y niveles disminuidos de albúmina y plaquetas se asociaron fuertemente con DG. Concluyen que los metanálisis sugieren la importancia de la inflamación aguda temprana con afectación hepática para determinar el curso y evolución posterior del DEN.
5. Tejo y col. (29) en el año 2023 publicaron el estudio de revisión sobre DG en la unidad de cuidados intensivos. Describen que el DEN es considerada la enfermedad transmitida por vectores más prevalente a nivel mundial, con una tasa de transmisión que se ha multiplicado en las últimas décadas. Aunque sus mecanismos fisiopatológicos no se comprenden

completamente, se ha planteado que la activación inmunomediada, con una expresión excesiva de citocinas, desempeña un papel clave en pacientes críticos.

6. Además, el aumento de la permeabilidad vascular puede inducir shock, mientras que la trombocitopenia y la coagulopatía, pueden favorecer la aparición de hemorragias. Concluyen que los antecedentes de infección por un serotipo viral diferente, ciertos genotipos, polimorfismos genéticos y comorbilidades, son factores de riesgo para DG.
7. Sunari y col. (30) en el año 2023 publicaron el estudio sobre NS1 y los parámetros hematológicos, como predictores de la severidad de la infección por DENV, en Indonesia. Incluyeron muestras confirmadas por RT-PCR y ELISA NS1Ag. Incluyeron pacientes de 1 a 65 años. Los niveles de leucocitos y plaquetas tuvieron un efecto más significativo en la positividad de NS1. Los leucocitos resultaron un predictor más significativo de los valores de NS1 que las plaquetas y pudo distinguir el DSSA y el DCSA en el grupo de niños con una sensibilidad del 76,0% y una especificidad del 87,5% ($p=0,015$). Concluyen que el valor de NS1 puede usarse como predictor de la gravedad del DEN en niños, pero no en adultos. Los niveles de leucocitos y plaquetas también influyeron.
8. Sontakke y col. (14) en el año 2024 publicaron la investigación observacional transversal sobre correlación de los parámetros plaquetarios con la gravedad de la trombocitopenia en niños menores de 18 años con DEN en un centro de atención terciaria en la India. Se incluyeron 72 niños con infección, divididos en tres grupos según el recuento de plaquetas: grupo I ($<50000/\text{mm}^3$), grupo II ($50001/\text{mm}^3$ - $100000/\text{mm}^3$) y grupo III ($>100001/\text{mm}^3$). Los parámetros plaquetarios como VPM, el ancho de distribución plaquetaria (APD), plaquécrito (PCT) y el índice plaquetario (IP) se analizaron el primer y tercer día de admisión. El VPM, el APD y el PCT aumentaron junto a la trombocitopenia, mientras que el IP aumentó. Concluyen que estos índices plaquetarios podrían usarse para predecir la gravedad de la trombocitopenia y del DEN.

Vuong y col. (15) en su estudio publicado en el año 2024 sobre cinética de la viremia del DEN y efectos sobre el recuento plaquetario y los resultados clínicos: un análisis de 2340 pacientes de Vietnam, incluyeron 2.340 pacientes con DEN con mediciones diarias de viremia y recuentos de plaquetas después del inicio de los síntomas. DENV-1 exhibió los niveles medios de viremia más altos durante los primeros 5-6 días, mientras que DENV-4 demostró el tiempo de eliminación más corto. Los niveles más altos de viremia se asociaron con una disminución de los recuentos de

plaquetas y un aumento del VPM a partir del día 6 en adelante. Concluyen que los hallazgos subrayan la importancia de medir los niveles de viremia durante la fase febril y respaldan el uso de los parámetros hematológicos para los ensayos terapéuticos de fase 2 contra el dengue.

Chanh y col. (31) en el 2024 publicaron el estudio de cohorte prospectivo sobre cinética de biomarcadores cardiovasculares e inflamatorios en el síndrome de shock por DEN en Vietnam. Investigaron la asociación de biomarcadores con la evolución clínica y marcadores de fuga vascular. Se incluyeron 90 niños con un diagnóstico de DCSA y DG. Se recolectaron muestras de sangre diariamente y 7-10 días después del alta hospitalaria para mediciones de los parámetros hematológicos y de sindecán-1, ácido hialurónico, supresor de la tumorigenicidad 2 (ST-2) y ferritina. Concluyen que todos los biomarcadores, excepto NT-proBNP, estaban elevados en presencia de shock. Los marcadores se correlacionaron positivamente con los biomarcadores inflamatorios, el conteo plaquetario y la hemoconcentración.

1. Cherie y col. (32) en el estudio de revisión publicado en el año 2024, sobre aspectos inmunohematológicos de la infección por DEN: perspectivas biológicas e implicaciones clínicas, describen que cada año se producen casi 100 millones de nuevos casos de infección por DENV, con un aumento de cinco veces en la incidencia. Las respuestas inmunitarias desreguladas y las manifestaciones hematológicas son una característica destacada del DG. La trombocitopenia y coagulopatía son las principales causas de sangrado, mientras que las anomalías leucocitarias están surgiendo como marcadores pronósticos. Concluyen que, dado los datos prometedores en los índices inmunohematológicos como predictores del DEN, se debería evaluar la combinación de parámetros clínicos y de laboratorio para crear puntajes predictivos compuestos.
2. Day y col. (33) en el estudio publicado en el año 2024, sobre valores del hemograma completo durante la epidemia de DEN en República Dominicana de 2018 al 2020, describieron los hallazgos de laboratorio en niños con DEN y su gravedad. Se evaluaron hemograma completo (CSC) entre los días 1 y 10 de fiebre. Evaluaron las asociaciones de la gravedad con la demografía, las características clínicas y los estudios de sangre periférica. Incluyeron 597 de 1.101 niños con diagnóstico de DG. En el DG el recuento de plaquetas y la hemoglobina fueron más altos en los primeros días de fiebre. Concluyen que el riesgo de DG se asoció con trombocitopenia, anemia y leucocitosis, difiriendo, según el

día de fiebre. Estos hallazgos ayudan a guiar las pruebas de detección estratificadas por riesgo para entornos con recursos limitados.

3. Zeb y col. (34) publicaron en el año 2024, el estudio sobre evaluación de parámetros hematológicos según edad, género y estado infeccioso entre pacientes con DEN de Paquistán. Los pacientes se dividieron en dos grupos: control (n= 55) con enfermedad febril no DEN y con DEN (n= 149), que se dividió en tres grupos según la etapa de la infección. Los hallazgos revelaron presencia de leucopenia y trombocitopenia severas en las etapas 1 y 2, acompañadas de linfopenia en la etapa 1. Las comparaciones de grupos indicaron que solo los adolescentes exhibieron leucocitopenia en comparación con los mayores. En conclusión, en las etapas 1 y 2 del DEN, son más graves la leucopenia y la trombocitopenia, mientras que la neutrofilia y la linfopenia, son predominantemente graves en la etapa 1.

Fundamentación teórica

Virus Dengue e infección

El virus dengue (DENV) corresponde taxonómicamente a la familia *Flaviviridae*, del género *Flavivirus*, que comprende 67 virus, 29 de los cuales son patógenos humanos. Son transmitidos por mosquitos, y hasta los momentos, no existe confirmación de transmisión directa entre los humanos. El DENV cuenta con cinco serotipos (DENV-1 al DENV-5), cuyos antígenos de superficie en el genoma están relacionados, pero el DENV-5 solo se ha demostrado su transmisión en monos o primates, aunque en la última década, Malasia ha informado de la aparición del DENV-5, que, a diferencia de los otros cuatro serotipos, el DENV-5 sigue un ciclo selvático y presenta una tasa de transmisión más baja (35).

La poliproteína viral se procesa en 3 proteínas estructurales (C, pRM y E) seguidas de 7 proteínas no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5). La enfermedad del DEN puede ser causada por cualquiera de los serotipos, cada serotipo comprende además múltiples genotipos. Estos virus cocirculan en más de 120 países de las regiones tropicales y subtropicales, donde son endémicos (8).

El genoma viral consta de ARN de sentido positivo, de cadena sencilla, mide aproximadamente 10,7 kb de longitud. Son virus con una envoltura lipoproteica y proyecciones en forma de espigas superficiales y una nucleocápside icosaédrica, que es la que contiene las proteínas de la cápside viral. Las proteínas no estructurales de estos virus se expresan en las células infectadas y

constituyen blancos específicos para la producción de anticuerpos, pero también desempeñan un papel en la patogénesis inmunomediada del DCSA y DG (36).

El DEN es la infección más común transmitida a los humanos por la picadura de mosquitos vectores. La infección por alguno de los serotipos, no produce inmunidad permanente, ni cruzada, razón por la cual, es posible que ocurra reinfección con otro serotipo del virus, lo que podría condicionar a la aparición de la forma clínica más grave del DEN. Los aislados del DENV no tienen las mismas propiedades y virulencia, haciendo que su comportamiento epidemiológico también sea diferente. Algunos subtipos del serotipo DENV-3 se han asociado con mayor frecuencia a manifestaciones hemorrágicas, sin embargo, esto amerita más estudios (1). Dentro de cada serotipo de DENV, se han identificado genotipos diferentes, que representan a grupos de virus relacionados en sus secuencias de nucleótidos. Se ha sugerido en algunos estudios que genotipos específicos del DENV tienen más capacidad de virulencia y potencial epidémico (37).

Epidemiología del dengue en América Latina

El DEN ha influido en la salud humana desde los primeros casos conocidos hasta los brotes del siglo XXI en el sudeste asiático, el Pacífico y las Américas. En la actualidad, ante una pandemia (COVID-19), es imperativo investigar su origen y prevalencia, lo que permite implementar intervenciones efectivas para frenar el repunte. La rápida urbanización sin diseño adecuado y el saneamiento deficiente, han creado lugares de reproducción de vectores, al igual que el cambio climático en las últimas dos décadas, que ha favorecido los hábitats y los brotes. Además, los viajes y el comercio internacionales han propagado el patógeno. Las diferencias socioeconómicas también han amplificado el impacto del DEN en las comunidades vulnerables y su mitigación requiere control de vectores, participación comunitaria, fortalecimiento de la atención sanitaria y cooperación internacional (38).

Ecuador es un país endémico para DEN. Durante el año 2022 se notificaron 16.017 casos confirmados, mientras que para el año 2023, se notificaron 26.847 casos, mayormente asociados a DSSA; sin embargo, en el año 2024, Ecuador ha registrado un aumento en los casos de DEN, superando el número total de contagios del 2023. Los cuatro serotipos del virus han estado presentes en el Ecuador, pero, a partir del 2013, los serotipos DENV-1, 2 y 4 han predominado, con circulación compartida, lo que se ha descrito como un factor de riesgo asociado entre la infección por DENV y el aumento en la severidad de la enfermedad (17,18).

En Colombia para el año 2022, se registraron 13.701 casos más de DEN que lo descrito en el mismo período de 2021, para un total de 30.699 casos. En Nicaragua se registraron 22.887 casos, muy similar al año 2021 ($n = 22.124$). Situación similar a la ocurrida en México, donde se notificaron 12.842 casos y con una disminución en comparación con años anteriores (39). Mientras que, en Perú, se registraron 55.000 casos en el 2022. Varios países endémicos para DEN experimentaron una disminución en el número de casos en el año 2020, eventualmente debido a las medidas de contención que fueron impuestas para combatir la pandemia de COVID-19. Otros factores como la disminución de las campañas de fumigación y control de vectores, la interrupción de los programas de vigilancia y de los esfuerzos educativos durante la pandemia, podrían haber contribuido a esta situación (40).

Para el año 2022, en El Salvador, hasta la SE 2, se notificaron 9860 casos. Con un registro de más de 7529 casos en comparación con el mismo período del año 2021. El incremento de casos durante este período del año, está asociado al periodo de lluvias, que esta descrito como un factor asociado al aumento de la proliferación de los vectores transmisores. Las acciones y medidas implementadas por el Ministerio de Salud fueron multisectoriales y todas dirigidas para evitar la densidad poblacional, para el control de los vectores, al disminuir los criaderos de mosquitos y promover la toma de conciencia en la población (41).

De igual forma, la carga del DEN en Brasil está aumentando y probablemente se subestima. Los brotes de DEN aumentaron en incidencia y frecuencia, siendo la más alta de 807 casos por cada 100.000 habitantes. Los brotes se relacionaron con serotipos predominantes alternantes y fue más frecuente en adultos jóvenes y en el Medio-oeste del país. Los costos y los impactos sociales son sustanciales y varían según las regiones, la edad y la prestación pública/privada de servicios de atención médica (42).

Hasta el momento, el desarrollo de vacunas para la prevención del DEN, sigue representando un reto debido a la existencia de los cuatro serotipos que pueden causar infección y la inexistencia de medicamentos específicos para la infección. Por ello, resulta fundamental promover investigaciones, al igual que garantizar un diagnóstico preciso que permita una intervención oportuna. La prevención y el control del dengue (DEN) deben abordarse desde un enfoque intersectorial, involucrando desde las familias y a toda la comunidad. En este contexto, el conocimiento de la prevalencia se considera una excelente herramienta para dar seguimiento a la presencia den DENV y fortalecer la epidemiología, lo que facilita la anticipación de brotes o

epidemias. Esto es especialmente relevante, dado que la infección, se manifiesta clínicamente en aproximadamente el 80% de los pacientes afectados y que son los niños quienes encabezan las casuísticas mundiales (35).

Clasificación clínica del dengue según la Organización Mundial de la Salud

El DEN, también conocido como fiebre hemorrágica del dengue o síndrome de choque por dengue, es una enfermedad infecciosa sistémica y dinámica. La clasificación de la OMS, propuesta en el año 2009, categoriza al DEN en: dengue sin signos de alarma (DSSA), dengue con signos de alarma (DCSA) y dengue grave (DG). Los síntomas del DEN suelen aparecer entre 5 y 7 días después de la infección, y en algunos casos se presenta como DG (5).

El diagnóstico clínico es propio de una fiebre que dura menos de una semana, ausencia de síntomas de las vías respiratorias superiores y al menos dos de los siguientes: dolor de cabeza (cefalea) o detrás de los ojos (dolor retrocular), malestar general, dolor muscular (mialgias) o articular (artralgias), síntomas gastrointestinales como diarrea o vómitos, erupción cutánea o rash, petequias, prueba de torniquete positiva, leucopenia, trombocitopenia o enzimas hepáticas elevadas. Estos síntomas varían entre niños y adultos (43).

La clínica incluye fiebre, mialgia, artralgia, erupción cutánea (ocasional), tos, vómitos y dolor abdominal. En algunos pacientes se observan manifestaciones hemorrágicas como petequias, sangrado de las mucosas y epistaxis. Según la OMS, la rápida disminución del recuento de plaquetas es uno de los indicadores de empeoramiento clínico. Aún no está claro por qué algunos pacientes presentan signos de mejoría y otros empeoran, dando lugar a una enfermedad grave. La interacción de varios factores, parece ser responsable del desarrollo del DCSA y DG (8).

La variabilidad clínica del DEN incluye una fase aguda que comienza con fiebre que es indistinguible de la fase inicial de otras enfermedades febriles agudas e infecciosas. Lo que causa que la infección aguda por DENV no se reconoce hasta la aparición de la forma más grave del DEN, conduciendo consecuentemente a un subregistro de la incidencia real del DEN, así como el abordaje inoportuno o tardío generando un mayor compromiso del estado de salud del paciente (44). Además, el DEN se caracteriza por presentarse con un grado de severidad variable, razón por la cual ha sido necesaria la clasificación clínica de casos de DEN, en la mayoría de los países del mundo (3).

Los niños, en particular, los más pequeños, pueden tener menor capacidad que los adultos para compensar la extravasación de plasma capilar y, consecuentemente, tener un riesgo mayor de

complicaciones, cuando evolucionan a DCSA, hasta el shock durante el DG. Otros factores de riesgo identificados son ser de sexo femenino, tener alto índice de masa corporal, la cepa viral infectante y los polimorfismos del complejo principal de histocompatibilidad tipo I humano (36). Asimismo, dentro de los exámenes complementarios que se requieren el hematocrito, el recuento de leucocitos y de plaquetas son los exámenes recomendados al ingreso en el servicio de urgencias. La identificación oportuna del DG en pacientes pediátricos es vital, ya que cualquier retraso en el diagnóstico podría llevar a un estado de shock irreversible con consecuencias potencialmente fatales, especialmente por la trombocitopenia con activación plaquetaria (12).

El DSSA es la forma menos grave del DEN, distinguido por la presencia de signos y síntomas como fiebre, náuseas y vómitos, erupción en la piel, mialgias y artralgias. Además, se suman la prueba del torniquete positiva, presencia de leucopenia y un signo de alarma. En el DCSA, es característico encontrar trombocitopenia con o sin hemorragias espontáneas y pérdida de plasma que puede conducir a shock hipovolémico y DG; en este último, pueden conseguirse uno o más de los siguientes: escape de plasma grave que lleva al shock, edema, insuficiencia respiratoria, hemorragias, daño de órganos como el hígado [alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) ≥ 1000]; el sistema nervioso central, corazón u otros (45).

Diagnóstico del dengue

El tratamiento del DG en pacientes pediátricos presenta un desafío complejo, empezando por la dificultad de diagnosticar la fiebre DEN en sí. Este desafío surge por varias razones. La infección por DENV es inherentemente dinámica, presenta un amplio espectro clínico y a menudo se confunde o combina con otras enfermedades febriles. Durante las fases febriles y críticas, las manifestaciones clínicas y los parámetros de laboratorio pueden superponerse, lo que dificulta el diagnóstico y el abordaje terapéutico y de sostén del paciente. Además, varias enfermedades tropicales comunes pueden imitar al DEN, como la fiebre chikungunya, leptospirosis, influenza y más recientemente, el coronavirus-19 o COVID-19, lo que complica aún más el diagnóstico (38, 40).

El genoma del DENV codifica varias proteínas, de las cuales se destaca la glicoproteína no estructural 1 o NS1, que una vez formada, es transportada a la membrana celular, secretándose al medio extracelular. La NS1 es detectable en el suero del paciente, desde el inicio de la fiebre, en la fase aguda de la infección hasta los primeros días de convalecencia. La cantidad de NS1 sérica es más alta en pacientes con DCSA y DG, en comparación con los que padecen DSSA, aunque se

desconoce, si este hecho ocurre como una causa directa o es una consecuencia de la salida de plasma al medio extracelular. En líneas generales, la concentración de la NS1 en suero disminuye a lo largo de la infección. La cinética de NS1 puede ser diferente en cada infección viral y entre los tipos del DENV. Se puede detectar en el laboratorio por ELISA, cuali y cuantitativos y por pruebas inmunocromatográficas (IC) (46).

Los métodos serológicos de diagnóstico para el DEN, detectan los anticuerpos generados durante la respuesta inmunitaria ante la infección, especialmente las inmunoglobulinas M y G (IgM e IgG) en el suero y en el líquido cefalorraquídeo (cuando hay afectación neurológica) (47). La sensibilidad de los métodos serológicos depende de la cinética de la producción de anticuerpos. En la infección cuando se está en contacto por primera vez con algún serotipo del DENV, conocida como infección primaria, las IgM anti-DENV aumentan paulatina y secuencialmente en los días después del inicio de la sintomatología clínica; mientras que la presencia de IgG se revela al final de la primera semana post-infección. En una infección secundaria (infecciones posteriores a la primaria con un serotipo diferente a la primoinfección), los anticuerpos IgG, se producen antes de ese tiempo, alcanzando valores más altos, al tiempo que las IgM, podrían ser más bajas que en la infección primaria y en su mayoría son indetectables (48).

Los niveles de anticuerpos específicos al virus, pueden cuantificarse en suero o plasma por ELISA u otras pruebas como inmunofluorescencia indirecta (IFI), IC y quimioluminiscencia. En general, las IgG se detectan en la fase convaleciente por las mismas técnicas, ya que en la actualidad ya están en desuso, la detección de estos anticuerpos por técnicas de fijación del complemento e inhibición de la hemaglutinación, e inmunoensayos por microesferas. Las IgG son los anticuerpos de memoria inmunológica, por lo tanto, son de larga duración y su valor diagnóstico en una muestra única debe ser cuidadosamente interpretado. Es necesario para confirmar la infección, evidenciar la seroconversión, es decir el incremento de cuatro veces o más en los títulos de IgG, entre la muestra de la fase aguda y convaleciente. No obstante, estudios recientes sugieren que los anticuerpos anti NS1 muestran una mejor especificidad, lo cual podría ayudar al diagnóstico (48). Los métodos serológicos tienen limitaciones, debido a ello, siempre que sea posible, el diagnóstico deberá enfocarse en los métodos virológicos, en particular en los moleculares, pero, con atención de los costos y la eficacia. También se requeriría la toma y el análisis de muestras en las fases aguda y convaleciente de un subconjunto de los casos. Este enfoque puede simplificar la identificación del agente etiológico por serología; además, es fundamental para evaluar el

rendimiento de las pruebas de diagnóstico serológico y en la actualidad, en la que se encuentran simultáneamente diversos alfavirus y flavivirus cocirculando, el análisis de la respuesta inmunitaria, simultánea a la identificación molecular, podría a menudo ser necesario para la identificación íntegra de los brotes (49).

Recuento de plaquetas en la infección por virus dengue

Entre los parámetros clínicos y de laboratorio, el recuento de plaquetas es un marcador crucial para el manejo y el pronóstico de los pacientes con DEN. La trombocitopenia, o recuento bajo de plaquetas, es común en el DEN y se asocia con un mayor riesgo de sangrado y enfermedad grave. El DENV afecta directamente la médula ósea, lo que lleva a una disminución de la producción de plaquetas y al aumento de la destrucción de éstas en el torrente sanguíneo. El monitoreo del recuento de plaquetas ayuda a identificar a los pacientes de alto riesgo y orientar las decisiones clínicas, aunque su valor predictivo en la presentación requiere más estudios (50).

A nivel mundial, los investigadores se esfuerzan por descubrir los determinantes de su curso clínico anticipado para utilizar los recursos disponibles con la máxima rentabilidad. Los determinantes propuestos varían desde ciertas características clínicas junto con parámetros de laboratorio comunes, hasta biomarcadores específicos y expresión genética con una aplicabilidad clínica variable. Entre los parámetros hematológicos, los marcadores de hemoconcentración y trombocitopenia son los más estudiados y utilizados para las decisiones clínicas (51).

Recientemente se describió el papel de la proteína no estructural 1 del DENV (NS1) en la fuga vascular y la hiperpermeabilidad endotelial. El mecanismo de la trombocitopenia inducida por DENV está bajo investigación y estudios recientes sugieren que DENV puede afectar el eje PI3K/AKT/mTOR involucrado en el desarrollo de megacariocitos y que una respuesta inmunitaria desregulada del huésped, impulsa la mayoría de las complicaciones, en particular las manifestaciones hematológicas que son una característica clave del DEN con coagulopatía, trombocitopenia y anomalías leucocitarias. La patogenia y el tratamiento de estas enfermedades son objeto de investigación activa (32).

Se ha demostrado que los pacientes con DEN con complicaciones hemorrágicas tienen niveles más altos de activador tisular del plasminógeno (tPA), dímero D y formación reducida de trombina en comparación con aquellos sin sangrado. También se han descrito resultados similares en niños con DCSA, donde el antígeno del factor von Willebrand (vWF: Ag), el factor tisular (TF) y el inhibidor del activador del plasminógeno (tPAI-1) aumentaron significativamente. Es probable que el exceso

de vWF puede conducir a una activación y agregación plaquetaria anormal, lo que contribuye a la trombocitopenia y el sangrado. La trombocitopenia es una característica que se observa tanto en el DEN leve como en el grave, aunque en su mayoría los recuentos plaquetarios más bajos ocurren en los casos graves (5).

El estudio de Diep y col. (36) sobre polimorfismos de los genes del receptor del complemento tipo 1 y 2 (CR1 y CR2) y los niveles de proteína plasmática asociados con la gravedad del DEN en pacientes de Vietnam, evidenció una frecuencia del alelo menor CR1 rs6691117G más baja en los pacientes con DEN en todas sus formas clínicas y más en DCSA que en aquellos con DSSA, en comparación con los controles y se asociaron con los recuentos bajos de plaquetas. Los niveles de CR2 disminuyeron de acuerdo con la gravedad y después de 5 días pudieron discriminar entre DCSA y DG de pacientes con DSSA. Esto revela una reducción en los niveles de CR2 en pacientes con DEN y su correlación con la trombocitopenia, sugiriendo que podría ser un biomarcador pronóstico de la gravedad del DEN.

Un estudio reciente donde se investigó la cinética de la viremia y sus efectos sobre el recuento plaquetario, el DG y la pérdida de plasma, encontró que los niveles de viremia disminuyeron rápidamente después de la aparición de los síntomas, con variaciones observadas según el serotipo infectante. Los niveles más altos de viremia se asociaron con una disminución de los recuentos de plaquetas posteriores a partir del día 6 en adelante. Este estudio proporciona información sobre la viremia y su efecto en el recuento plaquetario y los resultados clínicos en pacientes con DEN (15). Narváez y col. (52) en su investigación sobre la gravedad del DEN según el serotipo y estado inmunológico en 19 años de estudios clínicos pediátricos en Nicaragua, incluyeron 15.266 participantes, de los cuales 3.227 (21%) fueron positivos para la infección por DENV. Según la clasificación de gravedad de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1997, tanto DENV-2 como DENV-3 causaron una mayor proporción de enfermedad grave en comparación con otros serotipos, mientras que DENV-3 causó el mayor porcentaje de gravedad según la clasificación de la OMS-2009. El DENV-2 se asoció con mayores probabilidades de derrame pleural y recuento bajo de plaquetas, mientras que el DENV-3 se asoció con shock hipotensivo y compensado. Estos hallazgos demuestran diferencias en la gravedad del DEN según el serotipo y el estado plaquetario.

Al examinar las características clínicas de las personas que presentan DEN y utilizar la predicción del recuento de plaquetas para estimar la gravedad se demostró que el DEN fue más frecuente en

la población joven, con predominio de pacientes varones. La debilidad fue el síntoma más común y los pacientes con un recuento de plaquetas inferior a 25.000/ μ L tuvieron 7,5 veces más probabilidades de desarrollar DG (53).

Volumen plaquetario medio en el dengue

A nivel mundial, los investigadores se esfuerzan por descubrir los determinantes de su curso clínico anticipado para utilizar los recursos disponibles con la máxima rentabilidad. Los determinantes propuestos varían desde ciertas características clínicas junto con parámetros de laboratorio comunes, hasta biomarcadores específicos y expresión genética con una aplicabilidad clínica variable. Entre los parámetros hematológicos, los marcadores de hemoconcentración y trombocitopenia son los más estudiados y utilizados para las decisiones clínicas. Las plaquetas son fragmentos citoplasmáticos anucleados derivados de los megacariocitos, que presentan función central, tanto en procesos fisiológicos como la hemostasia, así como también en procesos patológicos como la inflamación, la aterosclerosis (54).

El tamaño de las plaquetas, medido como volumen medio de plaquetas (VPM), es un marcador de reactividad plaquetaria, que proporciona información importante sobre el curso y pronóstico de una variedad de afecciones inflamatorias. El estudio de este marcador se ha utilizado como pronóstico en enfermedades cardiovasculares, preeclampsia y en la púrpura trombocitopénica. Asimismo, la elevación del volumen plaquetario medio se asocia con otros marcadores de actividad plaquetaria, incluyendo el incremento en la agregación plaquetaria, aumento en la síntesis del tromboxano, liberación de β -tromboglobulina y aumento en la expresión y adhesión de moléculas (16).

El volumen plaquetario medio (VPM) mide el tamaño de las plaquetas en la sangre, lo cual es importante porque el DEN suele provocar recuentos bajos de plaquetas, especialmente durante la fase crítica. Sin embargo, predecir cuándo se recuperará el recuento de plaquetas de un paciente es un desafío debido a la falta de datos clínicos. El estudio de Pattnaik y col. (55) tuvo como objetivo comprender cómo cambia el VPM durante las tres fases de la fiebre del dengue y cómo se relaciona con la recuperación del recuento de plaquetas. Evidenciaron que el VPM puede ofrecer una solución, ya que tiende a aumentar cuando el recuento de plaquetas disminuye, lo que sugiere un posible vínculo con la actividad de la médula ósea. Los resultados exitosos podrían proporcionar marcadores valiosos para los médicos, lo que ayudaría a mejorar la atención y el manejo del paciente.

Metodología

Diseño del estudio

Se ejecutó un diseño observacional, y el tipo de estudio fue transversal, retrospectivo y analítico. Los estudios observacionales analíticos buscan describir características de fenómenos o poblaciones, sin modificar las variables, estableciendo asociaciones entre variables sin determinar causalidad. Son transversales porque la recopilación de datos se hace en un único punto en el tiempo y retrospectivo porque se analizan datos existentes y eventos que ya han ocurrido, revisando registros o resultados pasados (56).

Población y muestra

Por ser un estudio retrospectivo, la muestra fue censal, en la que se incluyen todos los elementos o individuos de la población en estudio (57). Por ende, se seleccionó el 100% de la población que cumplió con los criterios de selección, a partir de todos los pacientes con diagnóstico confirmado de dengue, atendidos en el año 2023 en el Hospital del Día del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social de Jipijapa (IESS-Jipijapa) de la Provincia de Manabí, Ecuador. La muestra probabilística estuvo constituida por 319 pacientes (57).

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

Se incluyeron sin discriminar por etnia, sexo o procedencia:

- Pacientes de todas edades con infección por virus dengue confirmada serológicamente por laboratorio.
- Con registros digitales completos del conteo plaquetario y el volumen plaquetario medio.

Criterios de exclusión:

Se excluyeron:

- Pacientes con otras patologías hematológicas, lesiones neoplásicas o tratamientos inmunosupresor, como condiciones declaradas en sus registros.

Consideraciones éticas

Previo a la ejecución de la investigación se solicitaron las aprobaciones y autorizaciones pertinentes, ante las instituciones participantes: Dirección del Hospital del Día del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social de Jipijapa (IESS-Jipijapa) y la Universidad Estatal del Sur de Manabí, cumpliendo con la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales (58). Para asegurar,

asimismo, el cumplimiento de las normativas éticas nacionales e internacionales para la investigación médica en seres humanos, contempladas en la Declaración de Helsinki (59), el proyecto se sometió a la consideración para su aprobación ante un Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH), lo cual consta en el acta N° CEISH-UTM-EXT_25-01-22_ALHL, de fecha 28 de febrero de 2025. También previamente, se dieron a conocer los beneficios y riesgos, así como los objetivos y el planteamiento del problema ante las instituciones participantes y se cumplieron los principios de confidencialidad, justicia y equidad, resguardando en todo momento la identidad y resultados de los pacientes.

En esta propuesta se respetaron los derechos y el bienestar de los participantes de la investigación, protegiéndose en todo momento sus registros e identificación y se aseguró que los resultados sean utilizados en pro de la salud, dado que un diagnóstico veraz y la identificación de parámetros de rutina con valor predictivo como es el conteo y el volumen plaquetario medio, repercute en un abordaje adecuado y en la prevención de complicaciones del dengue en los pacientes y consecuentemente en la morbilidad, siguiendo los preceptos de justicia y equidad. Los criterios de inclusión y exclusión están basados en razones científicas y no porque sean fáciles de reclutar debido a su difícil situación social o económica o la facilidad con que pueden manipularse, evitando su exclusión por factores potencialmente discriminatorios, como la raza, la etnicidad y la situación económica.

Cada paciente incluido en el estudio fue atendido por personal médico de la institución, autorizado para la realización de la clasificación clínica del DEN. En el laboratorio, se recolectaron muestras de sangre en tubos con y sin anticoagulante, para la realización de los exámenes serológicos y hematológicos respectivos, siguiendo procedimientos de rutina. Este personal de la institución participante realizó todas las determinaciones que se registraron en esta investigación.

Fase analítica

Instrumento de recolección de datos

Los resultados de los pacientes que fueron seleccionados se registraron en una base de datos anonimizada y codificada con una numeración seriada, seguida de la palabra “paciente” y del año (1-paciente-2023), con la finalidad de asegurar que los datos fueran anónimos. Se incluyeron datos demográficos como la edad y el sexo, además, de los resultados obtenidos de los parámetros

necesarios para el estudio, en este caso la confirmación serológica de la infección por DENV y el recuento plaquetario y el volumen plaquetario medio.

Métodos de diagnóstico

Biometría hemática

El personal autorizado recolectó las muestras de sangre con anticoagulante de cada paciente para la realización de los estudios hematológicos respectivos, cuyo procesamiento fue automatizado, haciendo uso de un analizador de hematología automático (BF-6900CRP Dirui®, China). De la biometría hemática se recolectaron los valores del conteo de plaquetas tomando en cuenta para su interpretación los valores de referencia de $150-450 \times 10^3/\mu\text{L}$ y del volumen plaquetario medio o VPM se consideraron valores de referencia de 7,5-12 femtolitros (fL) (55).

Determinaciones serológicas para el diagnóstico confirmatorio del dengue

Para detectar cualitativamente los antígenos NS1 del DENV y los anticuerpos IgG e IgM en las muestras y confirmar el diagnóstico de infección, se utilizó la prueba inmunocromatográfica o prueba rápida para el dengue (ALL TEST™, China).

Las muestras una vez procesadas fueron descartadas siguiendo procedimientos estandarizados y normados en el IESS Jipijapa (60).

Análisis estadístico

Se emplearon estadísticas descriptivas para resumir las frecuencias según las características demográficas y los hallazgos de laboratorio. Las variables categóricas se presentaron como frecuencias y porcentajes, mientras que las variables continuas se expresaron como promedios con desviaciones estándar ($\bar{x} \pm \text{DE}$). En el análisis de los resultados para determinar la posible relación o asociación de las variables en los pacientes con dengue seleccionados en el periodo del estudio, se aplicó la prueba de Ji-cuadrado, con test exacto de Fisher para las variables cualitativas y la T de Student para variables cuantitativas. En todos los casos se utilizó el programa estadístico Graph Pad Prism 8.0®, considerando como significativo un nivel de $p < 0,05$.

Resultados

Como primer objetivo específico se identificaron los valores Identificar los valores de conteo plaquetario en los pacientes con diagnóstico de dengue atendidos en el Hospital del día Jipijapa en el año 2023.

Tabla 1. Contaje plaquetario en pacientes con dengue atendidos en el Hospital del día Jipijapa en el año 2023.

Valores de referencia (x 10 ³ /μL)	de	Contaje plaquetario	
		n	%
Normal (150-450)		210	65,8
Bajo (<150)		89	27,9
Muy bajo (<50)		20	6,3
TOTAL		319	100

*p=0,018 al comparar con el grupo con contajes normales. **p<0,001 con respecto al resto de los grupos.

Interpretación: La mayoría de los pacientes con dengue (65,8%) tenían recuentos plaquetarios dentro del rango de referencia con valores promedio de 204 ±43,8 x10³/μL plaquetas. El 27,9% de los pacientes con dengue tenían contajes plaquetarios indicativos de trombocitopenia (116,1±22,5 x 10³/μL plaquetas), significativamente más bajos (p=0,018) al comparar con los pacientes con contajes normales; mientras que el 6,3% de los pacientes con dengue presentaron valores de trombocitopenia severa con contajes plaquetarios de 39±2,5 x 10³/μL plaquetas, marcadamente más bajos y significativos (p<0,001) que el resto de los pacientes con dengue (Tabla 1).

Para dar cumplimiento al segundo objetivo específico se evaluó el volumen plaquetario medio en los pacientes con diagnóstico de dengue seleccionados para el estudio.

Tabla 2. Valores del volumen plaquetario medio en los pacientes con dengue atendidos en el Hospital del día Jipijapa durante el año 2023.

Valores de referencia	Volumen plaquetario medio		
	n	%	□±DE
Normal (7,5-12 fL)	195	61,1	10,3±1,7
Bajo (<7,5 fL)	27	8,5	5,6±1,4*
Alto (>12 fL)	97	30,4	14,4±0,9**
TOTAL	319	100	9,7±3,2

*p<0,001 con respecto al grupo de pacientes con valores normales. **p<0,0001 con respecto al grupo con valores normales y bajos.

Interpretación: Se observó que el 8,5% de los pacientes con dengue tenían valores ($\bar{x} \pm DE$) de volumen plaquetario medio de $5,6 \pm 1,4$ fL, significativamente más bajos ($p < 0,001$) al comparar con el 61,1% de los pacientes con dengue cuyos valores estuvieron en el rango normal ($10,3 \pm 1,7$ fL), mientras que en un grupo de pacientes con dengue que representó el 30,4% se encontraron valores significativamente muy altos ($p < 0,0001$) del volumen plaquetario medio ($14,4 \pm 0,9$ fL), al comparar con los pacientes con valores normales y bajos (Tabla 2).

El tercer objetivo específico cumplido consistió en establecer asociación entre el contejo plaquetario y el volumen plaquetario medio en los pacientes con diagnóstico de dengue.

Tabla 3. Asociación entre el contejo plaquetario y el volumen plaquetario medio en los pacientes atendidos en el Hospital del día Jipijapa en el año 2023.

Contaje plaquetario ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	Volumen plaquetario medio (fL)			χ^2
	Normal	Bajo	Alto	p
Normal 210	191	18	1	0,647
Bajo 89	3	9	77*	0,001
Muy bajo 20	1	0	19*	0,0001

Interpretación: Para establecer asociación entre el contejo y el volumen plaquetario medio en los pacientes con dengue en estudio, se aplicó la prueba de Ji cuadrado (χ^2) analizando las frecuencias absolutas con el número de casos de los valores normales y alterados en los parámetros en estudio, encontrándose que en los pacientes con dengue los contejos plaquetarios bajos y muy bajos correspondientes a trombocitopenia, se asociaron clara y significativamente ($p < 0,0001$) con los valores altos de volumen plaquetario medio (Tabla 3).

Discusión

El DEN es un problema de salud pública y según estimaciones de la OMS, a nivel mundial, existen 2,5 mil millones de personas en riesgo de contraer esta enfermedad. Es endémica en algunos países como Ecuador, donde genera gastos sanitarios y complicaciones de salud significativas en la población. La infección por DENV altera las células sanguíneas y modifica los parámetros hematológicos, ocurriendo trombocitopenia con activación plaquetaria. Según varias teorías

propuestas, la activación de las plaquetas durante la trombocitopenia conduce a cambios en los parámetros plaquetarios, entre ellos, el volumen plaquetario medio (VPM) y el contejo e índice plaquetario (IP) (14, 34). Por lo tanto, en este estudio retrospectivo se planteó el objetivo de analizar la asociación entre el contejo de plaquetas y el volumen plaquetario medio en pacientes con diagnóstico de DEN, atendidos en el Hospital del Dia Jipijapa en el año 2023.

La epidemiología del DEN está experimentando importantes avances, y se registran brotes más extensos y frecuentes en las regiones urbanas y rurales, atribuibles a cada uno de los cuatro serotipos en muchas regiones del mundo (61); y específicamente en Ecuador donde las casuísticas anuales y estudios previos demuestran que es una zona endémica para el DEN (4, 18, 20, 21).

En este estudio en una muestra representativa de 319 pacientes de todas las edades atendidos en un hospital local durante el año 2023, se evidenció que la mayoría de los pacientes con dengue tenían recuentos plaquetarios dentro del rango de referencia, sin embargo, el 27,9% de los pacientes cursaron con trombocitopenia moderada y el 6,3% con trombocitopenia severa, cuyos contejos plaquetarios fueron de $39 \pm 2,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ plaquetas. También se observó que el 8,5% de los pacientes con dengue tenían valores promedios de volumen plaquetario medio de $5,6 \pm 1,4 \text{ fL}$, significativamente más bajos al compararlos con el 61,1% de los pacientes cuyos valores estuvieron en el rango normal ($10,3 \pm 1,7 \text{ fL}$), mientras que en el 30,4% se encontraron valores muy altos del volumen plaquetario medio, éstos últimos asociados significativamente a los pacientes con trombocitopenia.

Estos resultados evidencian una frecuencia del dengue en la población de Jipijapa confirmada serológicamente en la provincia de mayor registro de casos en el país, como es Manabí (4). A este respecto, Gurgel-Gonçalves, Oliveira y Croda (62) describen en la epidemia de DEN más grande descrita en Brasil ocurrida en el año 2024, con 6 millones de casos y 4.000 muertes confirmadas, que tradicionalmente los niños y jóvenes han sido los más afectados, pero también los ancianos, por lo que sugieren que dirigirse tanto a los grupos de edad mayores como a los jóvenes, podría ayudar a reducir los resultados adversos de la enfermedad grave.

Aunque el DEN es una enfermedad de declaración obligatoria en muchas regiones, la incidencia reportada, en ocasiones, subestima significativamente su carga real. Estos resultados evidencian que, a pesar de los abundantes datos de vigilancia en los diferentes países, se justifican datos más estratificados y actualizados sobre la carga epidemiológica del DEN, en especial en aquellos países

endémicos a esta infección como es Ecuador, donde se evidencia que la carga epidemiológica está en las edades más jóvenes y productivas del país, de manera que se deben evaluar continuamente las estrategias de prevención y gestión, además, la evaluación de la carga de enfermedad es crucial para informar la política de salud y la planificación estratégica a nivel nacional e internacional (63). Comprender la cinética de los DENV en el torrente sanguíneo puede proporcionar información sobre los resultados clínicos de la enfermedad. La posibilidad de iniciar un tratamiento temprano, también requiere un diagnóstico temprano, pero es difícil diferenciar entre el DEN y otras fiebres virales durante las primeras etapas de la enfermedad (64); de allí la importancia de buscar parámetros de laboratorio que tempranamente contribuyan en la predicción a una evolución más severa del DEN. Los contajes plaquetarios en los pacientes con DEN seleccionados en este estudio, demuestran que 34,2% de éstos presentaba trombocitopenia con recuentos por debajo de $150 \times 10^3/\mu\text{L}$ de éstos 6,3% con trombocitopenia severa con contajes por debajo de $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ plaquetas. Estos resultados, al compararlos con los obtenidos por Gohel y col. (65) en un estudio transversal retrospectivo de 6 meses de duración en 393 casos positivos a DENV, donde se encontró trombocitopenia (recuento de plaquetas: $<100000/\text{mm}^3$) en el 76,6% de los casos seropositivos, pueden reflejar una menor frecuencia de severidad en la infección de estos pacientes.

La clasificación clínica de los casos de DEN y el tipo de infección en los pacientes seleccionados, podrían haber contribuido a una mejor interpretación de estos valores, dado que en la mayoría de las investigaciones, se correlacionan la intensidad de la trombocitopenia con el tipo de infección y con la severidad según la clínica del paciente, por lo que se recomienda a fin de eliminar esta limitación, incluir en futuras investigaciones, la sintomatología clínica y el tipo de infección según la serología, en virtud que está demostrado que una peor evolución de la infección por DEN, cursa con un aumento de la duración de los síntomas y de la gravedad de la enfermedad, concurrentemente con aumento del nivel de hematocrito, trombocitopenia de intensidad severa e infección secundaria (25, 66).

Entre los parámetros clínicos y de laboratorio, el recuento de plaquetas es un marcador crucial para el manejo y el pronóstico de los pacientes con DEN. La trombocitopenia, o recuento bajo de plaquetas, es común en el DEN y se asocia con un mayor riesgo de sangrado y enfermedad grave (1) e inclusive con mortalidad (24). Los resultados de los contajes plaquetarios bajos, evidenciaron trombocitopenia de diferentes grados. Con relación a este aspecto, Vikhe y col. (67), explican que

es el reflejo de la afectación directa a la médula ósea por el DENV, lo que lleva a una disminución de la producción y al aumento de la destrucción de plaquetas en el torrente sanguíneo.

Esto demuestra que el monitoreo del contejo de plaquetas ayuda a identificar a los pacientes de alto riesgo y a orientar las decisiones clínicas, aunque su valor predictivo en cada tipo de DEN requiere más estudios; sin embargo, el estudio de Khan y Qureshi (68) demostró que el tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos, ayudó a aumentar rápidamente el recuento de plaquetas y glóbulos blancos en pacientes con DEN.

En cuanto al volumen plaquetario medio (VPM) se evidenciaron alteraciones en sus valores promedios, aunque la mayoría de los pacientes con dengue presentaron valores normales o dentro del rango de referencia, mientras que 8,5% tenían valores bajos ($5,6 \pm 1,4$ fL) y 30,4% valores altos ($14,4 \pm 0,9$ fL). Al establecer asociación entre el contejo plaquetario y el VPM en los pacientes con diagnóstico de dengue, los contejos plaquetarios bajos y muy se asociaron con valores altos de VPM. De forma similar, Sontakke y col. (14) encontraron en niños con DEN que el VPM aumentó junto a la trombocitopenia, sugiriendo que podría usarse para predecir la gravedad de la trombocitopenia en los pacientes con DEN. Vuong y col. (15) al analizar la cinética de la viremia del DEN y sus efectos sobre parámetros plaquetarios, evidenciaron que niveles más altos de viremia, se asociaron con una disminución de los contejos plaquetarios y un aumento del VPM a partir del día 6 en adelante post-infección.

Asimismo, Pattnaik y col. (55) analizaron un total de 130 pacientes con DEN, donde encontraron que a medida que progresa la fiebre del DEN, el VPM promedio varió desde el primero día, con tendencia a aumentar a medida que disminuye el contejo de plaquetas. Esta información junto a la obtenida en la presente investigación puede ser beneficiosa, no solo al demostrar el valor predictivo de los parámetros plaquetarios en la infección por DEN, sino también en la práctica clínica, ya que destaca la posible utilidad del VPM como marcador predictivo de la recuperación de plaquetas, lo que ayuda en el tratamiento oportuno de los pacientes con DEN para mitigar los riesgos de sangrado.

El VPM mide el tamaño de las plaquetas en la sangre, lo cual es importante porque la fiebre del DEN a menudo conduce a recuentos bajos de plaquetas, especialmente durante la fase crítica. Es de destacar que los valores del VPM en los pacientes con DEN sin trombocitopenia observados en esta investigación, mostraron una tendencia a ser normales, mientras que, en los pacientes con

trombocitopenia moderada y severa, la tendencia fue al aumento. El VPM puede ofrecer una solución, ya que tiende a aumentar cuando el recuento de plaquetas disminuye, lo que sugiere un posible vínculo con la actividad de la médula ósea. De hecho, un estudio realizado por Asha y col. (69) compararon los índices plaquetarios en pacientes con DEN según la transfusión de plaquetas, demostraron también, que eran estadísticamente significativos un recuento bajo de plaquetas y el VPM elevado, entre otros parámetros estudiados en pacientes con DEN que recibieron transfusiones, y evidenciaron la necesidad de sensibilizar al personal de salud sobre la utilidad y las limitaciones de estos marcadores y racionalizar la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas en estos pacientes con DEN.

Estos resultados en conjunto con la asociación significativa encontrada entre las frecuencias absolutas de los valores altos del VPM asociados a contajes bajos de plaquetas o trombocitopenia en pacientes con DEN, confirman la hipótesis del estudio, donde se esperaba que la presencia de infección por DEN en los pacientes atendidos durante el año 2023 en el Hospital del Día de Jipijapa estuviera significativamente asociada a contajes alterados de plaquetas y del volumen plaquetario medio. De allí que es propicio recomendar la realización de futuras investigaciones prospectivas o retrospectivas longitudinales, que permitan dar seguimiento a la evolución de estos parámetros plaquetarios e incluir otros, que igualmente son reportados en la biometría hemática y que no implicarían un mayor esfuerzo, para la validación y consolidación del valor predictivo de estos marcadores plaquetario en la estratificación del riesgo del DEN.

La presente investigación, a pesar de algunas limitaciones encontradas, sienta las bases para estudios locales futuros que permitan, además de la evaluación del riesgo del DEN mediante el uso del contaje y del volumen plaquetario medio, incluir el registro de las características demográficas, sintomatología clínica, el tipo de infección y las comorbilidades, a fin de evaluar su contribución a la gravedad del DEN, dado que autores como Sontakke, Aglave y Dua (14) encontraron que el VPM, el PDW y el PCT aumentan con una disminución en el recuento de plaquetas, mientras que hay un aumento del IP. Estos índices plaquetarios sugieren el cambio en la forma, el tamaño y el volumen de las plaquetas y podrían usarse para predecir la gravedad de la trombocitopenia y la gravedad de la fiebre del DEN.

De la misma manera, Fiora y col. (70), describen que la información disponible en la población pediátrica es limitada, en especial, lo referente a las características clínicas, epidemiológicas y de laboratorio del DEN. Estos autores en su estudio descriptivo, observacional y retrospectivo de

pacientes pediátricos con DEN en la ciudad de Córdoba, observaron que los hallazgos de laboratorio más importantes en estos pacientes, fueron leucopenia, trombocitopenia y elevación de las transaminasas. También John y col. (71) describieron el perfil clínico y los resultados de los pacientes ingresados con un diagnóstico de DEN en un hospital terciario en el sur de la India. El sangrado se asoció con transaminasas elevadas, DCSA y DG e infección secundaria, mientras que la mortalidad se asoció con la edad, recuento leucocitario elevado, recuento plaquetario bajo y puntuación SOFA elevada. Por lo tanto, recomiendan estratificar a los pacientes y evitar el uso de la trombocitopenia como marcador único de la gravedad de la enfermedad.

En el contexto de la pandemia de COVID-19, otro estudio de cohorte retrospectivo realizado por Phung y col. (72) con el objetivo de describir las características e identificar los factores de riesgo de la gravedad de la coinfección por SARS-CoV-2 y DENV en niños vietnamitas durante la cuarta ola de la pandemia de COVID-19, demostró que casi dos tercios de los niños menores de 16 años fueron diagnosticados con DCSA (61,3%) y con COVID-19 leve (83,9%). Las características clínicas de mayor frecuencia fueron fiebre (93,6%), seguida de dolor abdominal, vómitos y petequias; sin embargo, la mayoría de los niños con coinfección tuvieron progresión de la enfermedad similar a los pacientes con DEN solo. La obesidad, el dolor abdominal y las petequias se identificaron como factores de riesgo independientes para la gravedad del DEN. Por lo que se necesitan más estudios multicéntricos y con una muestra mayor para evaluar la coinfección de manera más exhaustiva.

De manera integral, los resultados del estudio evidencian que en Ecuador como en la mayoría de los países donde el DEN es endémico, hay afectación de todas las edades con predominio de algunos grupos etarios, también fue evidente que un importante número de pacientes con DEN, independientemente de la clasificación clínica y el tipo de infección, cursa con trombocitopenia de diferentes grados y que el VPM podría ser una excelente herramienta en la valoración de la severidad del DEN asociada a la trombocitopenia en estos pacientes. En muchos países, el DEN es una causa importante de enfermedad febril aguda y la experiencia indica que la tasa de letalidad se puede minimizar con una clasificación adecuada y un oportuno manejo de los casos, destacándose la importancia del reconocimiento y comprensión de las alteraciones clínicas y de laboratorio que ocurren durante el DEN, que permitan un abordaje eficaz para reducir la forma clínica más grave (73).

Es innegable que se están realizando esfuerzos para mejorar la vigilancia del DEN en Ecuador, pero se necesitan más investigaciones epidemiológicas para estimar la carga de la enfermedad grave y evaluar las prácticas de diagnóstico con precisión. Además, la presentación de la enfermedad es inespecífica; por lo tanto, varias otras enfermedades virales y respiratorias pueden causar síntomas clínicos similares. La dinámica social de la región ecuatoriana evidenciada por el estudio de Márquez y col. (74) sugiere que la provincia de Esmeraldas es un punto de entrada para las cepas de DENV que llegan a Ecuador desde Colombia, con la probabilidad que los casos de DEN estén subestimados en Ecuador. Es necesario fortalecer la vigilancia para mejorar los resultados de los pacientes. Esta investigación aporta a la epidemiología local del DEN en el Cantón Jipijapa de la provincia de Manabí, en un grupo poblacional representativo y evidencia la utilidad de parámetros de laboratorio que pueden contribuir tempranamente a estratificar el riesgo de sangrado y de una evolución más severa del DEN.

Conclusiones

La identificación del conteo plaquetario en los pacientes con dengue demostró normalidad en la mayoría de los pacientes estudiados, sin embargo 34,2% de éstos cursaron con trombocitopenia de diferentes grados de severidad.

Al evaluar el volumen plaquetario medio se evidenciaron valores promedios, bajos en el 8,5% de los pacientes y altos en el 30,4%, demostrándose alteraciones o variaciones en este parámetro durante la infección por dengue.

Se evidencia una asociación significativa entre el aumento del volumen plaquetario medio a medida que aumentó la severidad de la trombocitopenia o disminución del conteo plaquetario, sugiriendo una posible asociación a la forma, el tamaño y el volumen de las plaquetas y podrían utilizarse para predecir la gravedad de la trombocitopenia en estos pacientes y un valor predictivo de estos parámetros plaquetarios en la estratificación del riesgo y la severidad de la infección.

Recomendaciones

Realizar investigaciones futuras prospectivas o retrospectivas longitudinales que incluyan, además de la evaluación del riesgo del DEN mediante el uso del conteo y del volumen plaquetario medio, incluir el registro de las características demográficas, sintomatología clínica, el tipo de infección y las comorbilidades, a fin de evaluar su contribución a la gravedad del DEN.

Dar a conocer los resultados de la presente investigación a la comunidad sanitaria y promover la validación del uso del conteo y el volumen plaquetario medio, como parámetros de rutina ampliamente utilizados en el riesgo de aparición de manifestaciones hemorrágicas, pero que, en concordancia con los resultados obtenidos, pueden prevenir complicaciones potencialmente mortales y mejoran el pronóstico clínico de los pacientes con dengue.

Diseñar actividades estratégicas de intervención, prevención y monitoreo de la severidad del dengue, especialmente en las poblaciones vulnerables y con riesgo a padecer infecciones secundarias, a fin de fortalecer la vigilancia y el registro certero de casos.

Referencias

1. Pathak B, Chakravarty A, Krishnan A. High viral load positively correlates with thrombocytopenia and elevated haematocrit in dengue infected paediatric patients. *J Infect Public Health*. 2021; 14(11):1701-1707. doi: 10.1016/j.jiph.2021.10.002. PMID: 34655984.
2. Jacob AA, Joseph E, Poothiode U. Significance of platelet indices in dengue fever patients. *Int J Med Sci Clin Res Rev*. 2022; 5 (5):531–539. <https://ijmscr.in/index.php/ijmscr/article/view/271>
3. Organización Panamericana de la Salud. OPS. Actualización Epidemiológica: Aumento de casos de dengue en la Región de las Américas. 2024. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-aumento-casos-dengue-region-americas-18-junio-2024>
4. Ministerio de Salud Pública. Ecuador. Subsecretaría de Vigilancia, Prevención y Control de la Salud. Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Enfermedades Transmitidas por Vectores. Dengue, Semanas epidemiológicas 1 a 22, año 2024. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2024/06/Eventos-VECTORIALES-SE-22-.pdf>
5. Sangkaew S, Ming D, Boonyasiri A, Honeyford K, Kalayanaroj S, Yacoub S, et al. Risk predictors of progression to severe disease during the febrile phase of dengue: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21(7):1014-1026. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30601-0. PMID: 33640077; PMCID: PMC8240557.

6. Madineni KU, Prasad SVN, Bhuma V. A study of the prognostic significance of platelet distribution width, mean platelet volume, and plateletcrit in cerebral venous sinus thrombosis. *J Neurosci Rural Pract.* 2023;14(3):418-423. doi: 10.25259/JNRP-2021-1-3-R2-(1431). PMID: 37692829; PMCID: PMC10483190.
7. Organización Mundial de la Salud. OMS. Dengue y dengue grave. 2022. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>.
8. Balière C, Calvez E, Thiberge JM, Somlor S, Vandenbogaert M, Grandadam M, et al. A Six Years (2010-2016) Longitudinal Survey of the Four Serotypes of Dengue Viruses in Lao PDR. *Microorganisms.* 2023;11(2):243. doi: 10.3390/microorganisms11020243. PMID: 36838207; PMCID: PMC9959689.
9. Wilastonegoro NN, Andriani S, Sebong PH, Agarwal-Harding P, Shepard DS. Estimating dengue disease and economic burden to inform municipal-level policymakers: Method for a pragmatic city-level observational cohort study. *Gates Open Res.* 2024; 8:3. doi: 10.12688/gatesopenres.15015.3. PMID: 39221028; PMCID: PMC11362393.
10. Soomar SM, Issani A, Moin G, Dhalla Z, Adnan A, Soomar SM. The Serological Confirmation and Outcome of the Pediatric Dengue Patients Presenting to Emergency Department: A Cross-Sectional Study. *Glob Pediatr Health.* 2022; 9:2333794X221138434. doi: 10.1177/2333794X221138434.
11. Cherie TJJ, Choong CSH, Abid MB, Weber MW, Yap ES, Seneviratne SL, et al. Immuno-Haematologic Aspects of Dengue Infection: Biologic Insights and Clinical Implications. *Viruses.* 2024;16(7):1090. doi: 10.3390/v16071090. PMID: 39066252; PMCID: PMC11281699.
12. Lue AM, Richards-Dawson MEH, Gordon-Strachan GM, Kodilinye SM, Dunkley-Thompson JAT, James-Powell TD, et al. Severity and Outcomes of Dengue in Hospitalized Jamaican Children in 2018-2019 During an Epidemic Surge in the Americas. *Front Med (Lausanne).* 2022; 9:889998. doi: 10.3389/fmed.2022.889998. PMID: 35801209; PMCID: PMC9254731.
13. Quirino-Teixeira AC, Andrade FB, Pinheiro MBM, Rozini SV, Hottz ED. Platelets in dengue infection: more than a numbers game. *Platelets.* 2022;33(2):176-183. doi: 10.1080/09537104.2021.1921722. PMID: 34027810.

14. Sontakke RA, Aglave NR, Dua H. Correlation of platelet parameters with the severity of thrombocytopenia in dengue fever in children aged less than 18 years at a tertiary care centre: A Cross-Sectional Study. *Cureus*. 2024;16(3): e56829. doi: 10.7759/cureus.56829. PMID: 38654784; PMCID: PMC11037499.
15. Vuong NL, Quyen NTH, Tien NTH, Duong Thi Hue K, Duyen HTL, Lam PK, et al. Dengue viremia kinetics and effects on platelet count and clinical outcomes: An analysis of 2340 patients from Vietnam. *Elife*. 2024; 13:RP92606. doi: 10.7554/eLife.92606. PMID: 38904662; PMCID: PMC11192532.
16. Balakrishna Pillai AK, Chu JJH, Mariappan V, JeanPierre AR. Platelets in the pathogenesis of flavivirus disease. *Curr Opin Virol*. 2022; 52:220-228. doi: 10.1016/j.coviro.2021.12.007. PMID: 34968791.
17. Acosta-España JD, Dueñas-Espín I, Grijalva Narvaez DF, Altamirano-Jara JB, Gómez-Jaramillo AM, Rodríguez-Morales AJ. Analysis of inpatient data on dengue fever, malaria and leishmaniasis in Ecuador: A cross-sectional national study, 2015-2022. *New Microbes New Infect*. 2024; 60-61:101421. doi: 10.1016/j.nmni.2024.101421. PMID: 38818245; PMCID: PMC11137557.
18. Ministerio de Salud Pública. Subsecretaría de Vigilancia de la Salud Pública. Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Gaceta Epidemiológica año 2023. SIVEALERTA SE 50. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2023/12/Gaceta-de-Vectoriales-SE-50.pdf>
19. Organización Panamericana de la Salud. Síntesis de evidencia: Directrices para el diagnóstico y el tratamiento del dengue, chikunguña y zika en la Región de las Américas. *Rev Panam Salud Publica*. 2022; 46: e82. Spanish. doi: 10.26633/RPSP.2022.82. PMID: 35875317; PMCID: PMC9299388.
20. Ramos-Castañeda J, Barreto dos Santos F, Martínez-Vega R, Galvão de Araujo JM, Joint G, Sarti E. Dengue in Latin America: Systematic Review of Molecular Epidemiological Trends. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(1): e0005224. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005224>. doi: 10.1371/journal.pntd.0005224 PMID 28068335 PMCID PMC5221820.
21. Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI). Sistema Nacional de Vigilancia y Alerta Temprana para el Control del Vector de Dengue y Fiebre Amarilla (Fase

- 1). Disponible en: <https://www.investigacionsalud.gob.ec/webs/cirev/proyectos-2/satvec-dengue/>
22. Organización de las Naciones Unidas. Objetivos de Desarrollo Sostenible. ODS agenda 2030. 2015. Disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/objetivos-de-desarrollo-sostenible/>
23. Secretaria Nacional de Planificación. República del Ecuador. 2024. Plan de Desarrollo para el Nuevo Ecuador 2024-2025. Disponible en: <https://www.planificacion.gob.ec/plan-de-desarrollo-para-el-nuevo-ecuador-2024-2025/>
24. Nandwani S, Bhakhri BK, Singh N, Rai R, Singh DK. Early hematological parameters as predictors for outcomes in children with dengue in northern India: A retrospective analysis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2021; 54: e05192020. doi: 10.1590/0037-8682-0519-2020. PMID: 33533817; PMCID: PMC7849329.
25. Islam S, Khan MAS, Badal MFA, Khan MZI, Gozal D, Hasan MJ. Clinical and hematological profiles of children with dengue residing in a non-endemic zone of Bangladesh. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022; 16(10): e0010847. doi: 10.1371/journal.pntd.0010847. PMID: 36215330; PMCID: PMC9584401.
26. Rosenberger KD, Phung Khanh L, Tobian F, Chanpheaktra N, Kumar V, Lum LCS, et al; International Research Consortium on Dengue Risk Assessment, Management, and Surveillance Investigators. Early diagnostic indicators of dengue versus other febrile illnesses in Asia and Latin America (IDAMS study): a multicentre, prospective, observational study. *Lancet Glob Health*. 2023; 11(3): e361-e372. doi: 10.1016/S2214-109X(22)00514-9. PMID: 36796983.
27. Idrus NL, Md Jamal S, Abu Bakar A, Embong H, Ahmad NS. Comparison of clinical and laboratory characteristics between severe and non-severe dengue in paediatrics. *PLoS Negl Trop Dis*. 2023;17(12): e0011839. doi: 10.1371/journal.pntd.0011839. PMID: 38113250; PMCID: PMC10763952.
28. 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*. 2023;13(1):17485. doi: 10.1038/s41598-023-44559-9. PMID: 37838744; PMCID: PMC10576797.

29. Tejo AM, Hamasaki DT, Menezes LM, Ho YL. Severe dengue in the intensive care unit. *J Intensive Med.* 2023; 4(1):16-33. doi: 10.1016/j.jointm.2023.07.007. PMID: 38263966; PMCID: PMC10800775.
30. Sunari IGAAEP, Aryati A, Hakim FKN, Tanzilia MF, Zuroidah N, Wrahatnala BJ, et al. Non-structural protein 1 and hematology parameters as predictors of dengue virus infection severity in Indonesia. *J Med Life.* 2023;16(10):1546-1551. doi: 10.25122/jml-2022-0300. PMID: 38313186; PMCID: PMC10835564.
31. Chanh HQ, Trieu HT, Tran Kim H, Huynh Ngoc Thien V, Huyen VNT, Moncada A, et al. Kinetics of cardiovascular and inflammatory biomarkers in paediatric dengue shock syndrome. *Oxf Open Immunol.* 2024; 5(1): iqae005. doi: 10.1093/oxfimm/iqae005. PMID: 39193474; PMCID: PMC11211616.
32. Cherie TJJ, Choong CSH, Abid MB, Weber MW, Yap ES, Seneviratne SL, et al. Immuno-Haematologic Aspects of Dengue Infection: Biologic Insights and Clinical Implications. *Viruses.* 2024;16(7):1090. doi: 10.3390/v16071090. PMID: 39066252; PMCID: PMC11281699.
33. Day ME, Puello YC, Mejía Sang ME, Diaz Brockmans EJ, Díaz Soto MF, Rivera Defilló SM, et al. Complete Blood Count Values Over Time in Young Children During the Dengue Virus Epidemic in the Dominican Republic From 2018 to 2020. *Biomed Res Int.* 2024; 2024:3716786. doi: 10.1155/2024/3716786. PMID: 39130533; PMCID: PMC11316910.
34. Zeb F, Haleem KS, Almuqbil M, Rashid M, Hussain W, Maqbool F, et al. Age, gender, and infectious status-wise assessments of hematological parameters among patients with dengue infection. *Heliyon.* 2024;10(13): e34053. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e34053. PMID: 39055808; PMCID: PMC11269918.
35. Halstead SB, Dans LF. Dengue infection and advances in dengue vaccines for children. *Lancet Child Adolesc Health.* 2019; 3(10):734-741. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30205-6. PMID: 31378686.
36. Diep NT, Giang NT, Diu NTT, Nam NM, Khanh LV, Quang HV, et al. Complement receptor type 1 and 2 (CR1 and CR2) gene polymorphisms and plasma protein levels are associated with the Dengue disease severity. *Sci Rep.* 2023;13(1):17377. doi: 10.1038/s41598-023-44512-w. PMID: 37833411; PMCID: PMC10575961.

37. Kok BH, Lim HT, Lim CP, Lai NS, Leow CY, Leow CH. Dengue virus infection - a review of pathogenesis, vaccines, diagnosis and therapy. *Virus Res.* 2023; 324:199018. doi: 10.1016/j.virusres.2022.199018. PMID: 36493993.
38. Nacher M, Douine M, Gaillet M, Flamand C, Rousset D, Rousseau C, et al. Simultaneous dengue and COVID-19 epidemics: Difficult days ahead? *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(8): e0008426. doi: 10.1371/journal.pntd.0008426. PMID: 32797035; PMCID: PMC7428060.
39. Stewart-Ibarra AM, Romero M, Hinds AQJ, Lowe R, Mahon R, Van Meerbeeck CJ, et al. Co-developing climate services for public health: Stakeholder needs and perceptions for the prevention and control of Aedes-transmitted diseases in the Caribbean. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13(10): e0007772. doi: 10.1371/journal.pntd.0007772. PMID: 31658267; PMCID: PMC6837543.
40. Hasan MM, Hernández-Yépez PJ, de Los Angeles Rivera-Cabrera M, Sarkar A, Dos Santos Costa AC, Essar MY. Concurrent epidemics of dengue and COVID-19 in Peru: ¿Which way forward? *Lancet Reg Health Am.* 2022; 12:100277. doi: 10.1016/j.lana.2022.100277. PMID: 36776431; PMCID: PMC9903762.
41. Ministerio de Salud. República de El Salvador. Dirección de Epidemiología. Boletín Epidemiológico Semana 26 (del 26 de junio al 2 de julio 2022). Situación epidemiológica del Dengue. 2022. Disponible en: <https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/v954f#:~:text=A%20la%20SE04%20del%202023,con%20631%20casos%20en%202022>.
42. Junior JBS, Massad E, Lobao-Neto A, Kastner R, Oliver L, Gallagher E. Epidemiology and costs of dengue in Brazil: a systematic literature review. *Int J Infect Dis.* 2022; 122:521-528. doi: 10.1016/j.ijid.2022.06.050. PMID: 35793756.
43. Márquez-Batista N, Plasencia-Lugo LI, Arias-Valdés Y. Protocolo de actuación para el correcto diagnóstico y tratamiento del dengue en Pediatría. *Rev Ciencias Médicas.* 2023; 27(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942023000300011&lng=es.
44. Pantoja O, González D, Guzmán MG, Castro O, Martínez E. Descripción clínica de niños fallecidos por dengue hemorrágico durante la epidemia cubana de 1981. *Rev cubana Pediatr.* 2022; 94(2). Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312022000200008&lng=es.

45. Frasca F, Sorrentino L, Fracella M, D'Auria A, Coratti E, Maddaloni L, et al. An Update on the Entomology, Virology, Pathogenesis, and Epidemiology Status of West Nile and Dengue Viruses in Europe (2018-2023). *Trop Med Infect Dis*. 2024; 9(7):166. doi: 10.3390/tropicalmed9070166. PMID: 39058208; PMCID: PMC11281579.
46. Organización Panamericana de la Salud. Recomendaciones para la detección y el diagnóstico por laboratorio de infecciones por arbovirus en la Región de las Américas. Washington, D.C.; 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.37774/9789275325872>.
47. Véliz-Castro TI, Contreras-Chirinos K, Duran-Mojica A, Chasillacta-Amores FB, Villamar-González FJ, Valero-Cedeño N. Complicaciones neurológicas asociadas a infección por virus dengue: una actualización. *Dominio de las Ciencias*. 2019; 5(1):774-791. Disponible en: <https://dominiodelasciencias.com/ojs/index.php/es/article/view/1083>
48. Seixas J, Giovanni Luz K, Pinto Junior V. Atualização Clínica sobre Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da Dengue. *Acta Med Port*. 2024;37(2):126-135. Portuguese. doi: 10.20344/amp.20569. PMID: 38309298.
49. Chan C, Kwan Sze NS, Suzuki Y, Ohira T, Suzuki T, Begley TJ, et al. Dengue virus exploits the host tRNA epitranscriptome to promote viral replication. *BioRxiv*. 2023:2023.11.05.565734. doi: 10.1101/2023.11.05.565734. PMID: 37986976; PMCID: PMC10659268.
50. Sarker R, Roknuzzaman ASM, Haque MA, Islam MR, Kabir ER. Upsurge of dengue outbreaks in several WHO regions: Public awareness, vector control activities, and international collaborations are key to prevent spread. *Health Sci Rep*. 2024; 7(4): e2034. doi: 10.1002/hsr2.2034. PMID: 38655420; PMCID: PMC11035754.
51. Chen CH, Huang YC, Kuo KC, Li CC. Clinical features and dynamic ordinary laboratory tests differentiating dengue fever from other febrile illnesses in children. *J Microbiol Immunol Infect*. 2018;51(5):614-620. doi: 10.1016/j.jmii.2016.08.018. PMID: 28712817.
52. Narváez F, Montenegro C, Juárez JG, Zambrana JV, González K, Videá E, et al. Dengue severity by serotype and immune status in 19 years of pediatric clinical studies in Nicaragua. *medRxiv*. 2024: 2024.02.11.24302393. doi: 10.1101/2024.02.11.24302393. PMID: 38405964; PMCID: PMC10889012.

53. Vikhe VB, Khandol D, Faruqi AA, Reddy A. A study on the clinical profile of patients presenting with dengue fever and the precision prediction of dengue severity using platelet count at presentation. *Cureus*. 2024;16(6): e63255. doi: 10.7759/cureus.63255. PMID: 39070501; PMCID: PMC11281968.
54. Pan American Health Organization/World Health Organization. PAHO/WHO. Data—Dengue cases. 2022. Disponible en: <https://www3.paho.org/data/index.php/en/mnu-topics/indicadores-dengue-en/dengue-nacional-en/252-dengue-pais-ano-en.html>.
55. Pattnaik SS, Patil U, Aggarwal L, Patro S, Mishra P, Mohanty A. Exploring mean platelet volume and platelet count recovery in dengue patients: findings from an observational retrospective clinical study. *Cureus*. 2024; 16(7): e65553. doi: 10.7759/cureus.65553. PMID: 39192933; PMCID: PMC11347964.
56. Haro Sarango A, Chisag Pallmay E, Ruiz Sarzosa J, Caicedo Pozo J. Tipos y clasificación de las investigaciones. *LATAM Revista Latinoamericana de Ciencias*. 2024; 5(2): 956–966. <https://doi.org/10.56712/latam.v5i2.1927>
57. Fernández- Matías R. El Cálculo del Tamaño Muestral en Ciencias de la Salud: Recomendaciones y Guía Práctica. *MOVE*. 2023;5(1):481-503. Disponible en: <https://publicaciones.lasallecampus.es/index.php/MOVE/article/view/915>
58. Asamblea Nacional del Ecuador. Ley Orgánica de Protección de Datos Personales. 2021. Disponible en: <https://www.telecomunicaciones.gob.ec/wp-content/uploads/2021/06/Ley-Organica-de-Datos-Personales.pdf>
59. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki. Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en seres humanos. 2020. Disponible en <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
60. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Manual: Gestión interna de los residuos y desechos generados en los establecimientos de salud. Quito. 2019. Disponible en: <https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/AC00036-2019.pdf>
61. Verma P, Baskey U, Choudhury KR, Dutta S, Bakshi S, Das R, et al. Changing pattern of circulating dengue serotypes in the endemic region: An alarming risk to the healthcare

- system during the pandemic. *J Infect Public Health*. 2023;16(12):2046-2057. doi: 10.1016/j.jiph.2023.10.014. PMID: 37944366.
62. Gurgel-Gonçalves R, Oliveira WK, Croda J. The greatest Dengue epidemic in Brazil: Surveillance, Prevention, and Control. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2024; 57: e002032024. doi: 10.1590/0037-8682-0113-2024. PMID: 39319953; PMCID: PMC11415067.
 63. Vogel MA, Silva GA, Otero-Rodríguez S, Deschutter EJ, Ramos Rincón JM. Seroprevalence of dengue IgG and associated risk factors in symptomatic and asymptomatic adults in Posadas (Misiones, Argentina), 2017-2019. *J Infect Public Health*. 2024;17(4):663-668. doi: 10.1016/j.jiph.2024.02.002. PMID: 38447322.
 64. Lee SY, Shih HI, Lo WC, Lu TH, Chien YW. Discrepancies in dengue burden estimates: a comparative analysis of reported cases and global burden of disease study, 2010-2019. *J Travel Med*. 2024; 31(4): taae069. doi: 10.1093/jtm/taae069. PMID: 38696416; PMCID: PMC11149719.
 65. Gohel VK, Gadhavi HM, Shingala HK, Jethva SD. A study on evaluation and correlation of serological methods and platelet count for diagnosis of dengue virus infection. *J Vector Borne Dis*. 2024. doi: 10.4103/JVBD.JVBD_45_23. PMID: 39113381.
 66. Sarkar S, Ghosh A, Nag S, Das S, Sarkar D. An Observational Study to Find the Association of Viral Load, NS1 Antigen, IgG Antibody, and other laboratory parameters with the outcome of dengue patients in Eastern India. *Cureus*. 2024;16(6): e63516. doi: 10.7759/cureus.63516. PMID: 39081415; PMCID: PMC11288338.
 67. Vikhe VB, Khandol D, Faruqi AA, Reddy A. A Study on the clinical profile of patients presenting with dengue fever and the precision prediction of dengue severity using platelet count at presentation. *Cureus*. 2024;16(6): e63255. doi: 10.7759/cureus.63255. PMID: 39070501; PMCID: PMC11281968.
 68. Khan KA, Qureshi SU. Role of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) in dengue patients with severe thrombocytopenia. *J Pak Med Assoc*. 2024;74(2):272-276. doi: 10.47391/JPMA.8474. PMID: 38419225.
 69. Asha J, Baiju NM, Innah SJ, Rafi A, John BM. Comparison of platelet indices in dengue fever patients based on platelet transfusion: A prospective observational study in a tertiary care center. *Asian J Transfus Sci*. 2023;17(1):21-27. doi: 10.4103/ajts.AJTS_24_20. PMID: 37188027; PMCID: PMC10180782.

70. Fiora MB, Gonzalez ML, Aguirre JP, Bacigalupo A, Garnero A, Rosa AM, et al. Observational study of clinical, epidemiological, and laboratory characteristics of pediatric patients with dengue in the city of Córdoba. *Arch Argent Pediatr*. 2024;122(1): e202202972. doi: 10.5546/aap.2022-02972.eng. PMID: 37639337.
71. John KJ, Gunasekaran K, Prasad JD, Mathew D, Das S, Sultan N, et al. Predictors of major bleeding and mortality in dengue infection: A retrospective observational study in a tertiary care centre in South India. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2019; 2019:4823791. doi: 10.1155/2019/4823791. PMID: 31565054; PMCID: PMC6746148.
72. Phung NTN, Tran MN, Tran TT, Vo DM. Clinical picture and risk factors for severity of SARS-CoV-2 and dengue coinfection in children: Experience From a tertiary hospital in Vietnam. *Cureus*. 2024; 16(8): e66535. doi: 10.7759/cureus.66535. PMID: 39246953; PMCID: PMC11381082.
73. Singh A, Abhinay A, Prasad R, Mishra OP. Clinical, biochemical and outcome profile of dengue fever in hospitalised children in Eastern Uttar Pradesh, India. *Sudan J Paediatr*. 2023;23(2):171-176. doi: 10.24911/SJP.106-1608787494. PMID: 38380401; PMCID: PMC10876267.
74. Márquez S, Lee G, Gutiérrez B, Bennett S, Coloma J, Eisenberg JNS, et al. Phylogenetic Analysis of Transmission Dynamics of Dengue in Large and Small Population Centers, Northern Ecuador. *Emerg Infect Dis*. 2023; 29(5):888-897. doi: 10.3201/eid2905.221226. PMID: 37080979; PMCID: PMC10124659.

© 2025 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).