
	<b>UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA</b>					
	<b>GESTIÓN SERVICIOS BIBLIOTECARIOS</b>					
<b>CARTA DE AUTORIZACIÓN</b>						
<b>CÓDIGO</b>	<b>AP-BIB-FO-06</b>	<b>VERSIÓN</b>	<b>1</b>	<b>VIGENCIA</b>	<b>2014</b>	<b>PÁGINA</b>
						<b>1 de 2</b>

Neiva, \_14 de junio de 2017\_\_\_\_\_

Señores

CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

Ciudad

El (Los) suscrito(s):

Mónica Fernanda Jiménez Duarte, con C.C. No. 36.068.599 Neiva

Rolando Hernández Vargas, con C.C. No 83041961.

autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado titulado : **DESORDENES DE LA COAGULACIÓN EN DENGUE GRAVE DESCRITOS POR TROMBOELASTOGRAFIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO** presentado y aprobado en el año 2017 EPIDEMIÓLOGOS.

Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales "open access" y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.
- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: MÓNICA JIMÉNEZ

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: \_\_\_\_\_

  
ROLANDO HERNÁNDEZ VARGAS  
MÉDICO Y CIRUJANO

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional [www.usco.edu.co](http://www.usco.edu.co), link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.

Neiva, \_14 de junio de 2017\_\_\_\_\_

Señores

CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

Ciudad

El (Los) suscrito(s):

Mónica Fernanda Jiménez Duarte, con C.C. No. 36.068.590 Neiva

Rolando Hernández Vargas, con C.C. No 83041961.

autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado titulado : **DESORDENES DE LA COAGULACIÓN EN DENGUE GRAVE DESCRITOS POR TROMBOELASTOGRAFIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO** presentado y aprobado en el año 2017 EPIDEMIOLOGOS.

Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales "open access" y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.
- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: MÓNICA JIMÉNEZ

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma:   
ROLANDO HERNÁNDEZ VARGAS  
MÉDICO Y CIRUJANO

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional [www.usco.edu.co](http://www.usco.edu.co), link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado.



<b>CÓDIGO</b>	<b>AP-BIB-FO-07</b>	<b>VERSIÓN</b>	<b>1</b>	<b>VIGENCIA</b>	<b>2014</b>	<b>PÁGINA</b>	<b>1 de 3</b>
---------------	---------------------	----------------	----------	-----------------	-------------	---------------	---------------

**TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO:** Desordenes de la coagulación en dengue grave descritos por tromboelastografía en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo

**AUTOR O AUTORES:**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Jiménez Duarte	Mónica Fernanda
Hernández Vargas	Rolando

**DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre

**ASESOR (ES):**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Santofimio Sierra	Dagoberto

**PARA OPTAR AL TÍTULO DE: EPIDEMIOLOGO**

**FACULTAD: SALUD**

**PROGRAMA O POSGRADO: EPIDEMIOLOGIA**

**CIUDAD: NEIVA AÑO DE PRESENTACIÓN: 2017 NÚMERO DE PÁGINAS:94**

**TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una X):**

Diagramas\_\_\_Fotografías\_\_\_Grabaciones en discos\_\_\_Ilustraciones en general \_\_X\_\_\_ Grabados\_\_\_  
Láminas\_\_\_Litografías\_\_\_Mapas\_\_\_Música impresa\_\_\_Planos\_\_\_Retratos\_\_\_ Sin ilustraciones\_\_\_  
Tablas o Cuadros\_X\_ Figuras X\_\_\_





**SOFTWARE** requerido y/o especializado para la lectura del documento: NINGUNO

**MATERIAL ANEXO:**

**PREMIO O DISTINCIÓN** (*En caso de ser LAUREADAS o Meritoria*):

**PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:**

Español

Inglés

1. **dengue** dengue
2. **tromboelastografía** thromboelastography
3. **\_hipocuagulabilidad** hypocuagulability
4. **\_hipercuagulabilidad** hypercuagulability

**RESUMEN DEL CONTENIDO:** (Máximo 250 palabras)

El presente trabajo de investigación corresponde al reporte de un caso de dengue grave en un menor de edad, a quien se le observó y describió sus alteraciones hemostáticas a través de la prueba de tromboelastografía y exámenes tradicionales de la coagulación. Este abordaje de la enfermedad es incipiente pues hasta el momento solo se cuenta en la literatura con un trabajo realizado en pacientes con Dengue de manejo ambulatorio, no obstante después de una extensa búsqueda de información y dado las ventajas de las pruebas viscoelásticas se consideró pertinente documentar las alteraciones coagulopáticas sucedidas en esta enfermedad que aun hoy involucra un alto gasto no solo económico sino social.

Este proyecto de investigación está comprendido por tres partes fundamentales que corresponden inicialmente, a la presentación de las publicaciones y teoría referida al tema de las alteraciones hematológicas evaluadas por tromboelastografía y test tradicionales. Una segunda parte que corresponde al desarrollo de la investigación y presentación de resultados y finalmente las conclusiones y limitaciones de todo el trabajo de investigación.

En este caso en particular se evidenció un estado de hipocoagulidad con una prolongación en los parámetros tromboelastograficos, que permitió iniciar de forma oportuna la terapia transfusional guiada a las necesidades del paciente.

Aunque el reporte de caso dista mucho de permitir llegar a asociaciones y mucho menos a la comprobación de hipótesis, sí corresponde a un punto de partida para posteriores investigaciones, que en este campo resultan de gran valor científico y clínico.



**ABSTRACT:** (Máximo 250 palabras)

The present research work corresponds to the report of a case of severe dengue in a minor, who was observed and described his hemostatic alterations through the thromboelastography test and traditional tests of coagulation. This approach to the disease is incipient because so far only in the literature with a work done in patients with Dengue outpatient management, however after an extensive search for information and given the advantages of viscoelastic tests, it was considered pertinent to document the coagulopathic alterations happened in this disease that even today involves a high expenditure not only economic but social.

This research project is comprised of three fundamental parts that correspond initially to the presentation of the publications and theory related to the subject of hematological alterations evaluated by thromboelastography and traditional tests. A second part that corresponds to the development of research and presentation of results and finally the conclusions and limitations of all research work.

In this particular case, a state of hypocoagulability was evidenced with a prolongation in the thromboelastographic parameters, which allowed to initiate in a timely manner the transfusional therapy guided to the needs of the patient.

Although the case report is far from being able to reach associations, let alone testing hypotheses, it does correspond to a starting point for further research, which in this field is of great scientific and clinical value

**APROBACION DE LA TESIS**

Nombre Presidente Jurado: Dolly Castro Betancourt

Firma:

Nombre Jurado:

Firma:

Nombre Jurado:

Firma:

DESORDENES DE LA COAGULACIÓN EN DENGUE GRAVE DESCRITOS POR  
TROMBOELASTOGRAFIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO  
HERNANDO MONCALEANO PERDOMO

MÓNICA FERNANDA JIMÉNEZ DUARTE  
ROLANDO HERNÁNDEZ VARGAS

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD  
POSTGRADO EN EPIDEMIOLOGIA  
NEIVA  
2017

DESORDENES DE LA COAGULACIÓN EN DENGUE GRAVE DESCRITOS POR  
TROMBOELASTOGRAFIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO  
HERNANDO MONCALEANO PERDOMO

MÓNICA FERNANDA JIMÉNEZ DUARTE  
ROLANDO HERNÁNDEZ VARGAS

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE  
EPIDEMIÓLOGOS  
ESTUDIO DE CASO

Asesores:

Dra. Ana Milena Neira

Anestesióloga Cardiovascular Jefe de la Unidad Cardiovascular del HUN.

Dr. Milton Molano.

Pediatra intensivista Jefe de la UCI Pediátrica HUN.

Dr. Dagoberto Santofimio.

Coordinador Centro de Investigación, Docencia y Extensión HUN

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD  
POSGRADO EN EPIDEMIOLOGIA

NEIVA

2017

## DEDICATORIA

Dedicado a la memoria de mi padre que representó el lugar seguro donde reposar después de un largo y tormentoso viaje, el remanso después de una agitada y turbulenta tarde. Quien imprimió el coraje, la resistencia y la tenacidad a mi alma; estuvo en las noches más largas y oscuras y con su silencio me alentó a creer lo que era contrario a una realidad pequeña y constricta.



NOTA DE ACEPTACIÓN

-----  
-----  
-----  
-----  
-----

-----  
FIRMA DEL PRESIDENTE DEL JURADO

A handwritten signature in black ink that reads "Jolly Castro" followed by a stylized flourish consisting of three horizontal wavy lines.

-----  
FIRMA DE JURADO

-----  
FIRMA DE JURADO

Neiva, junio 2017

## **AGRADECIMIENTOS**

Reconocimiento a la Universidad Surcolombiana y al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, instituciones que abrieron sus puertas para la realización del presente trabajo.

Agradecimientos especiales a los tutores Dra. Ana Milena Neira, Dr. Milton Molano, Dra. Dolly Castro, Dr. Dagoberto Santofimio y Dra. Doris Salgado, quienes sin su generosa e incondicional colaboración no hubiese sido posible la culminación del proyecto de investigación.

# CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN	12
SUMMARY	13
1.INTRODUCCIÓN	14
2.ANTECEDENTES	15
2.1 ESTADO HIPOCOAGULABLE	18
2.2. ESTADO HIPERCOAGULABLE	23
2.3. ALTERACIÓN EN LA FIBRINÓLISIS	23
2.4. SIN CAMBIOS EN LOS VALORES DE LAS PRUEBAS VISCOELÁSTICA	25
2.5 REVISIONES DE LA LITERATURA Y REVISIONES SISTEMÁTICAS	26
3.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	29
4.JUSTIFICACIÓN	30
5.OBJETIVOS	32
5.1 OBJETIVO GENERAL	32
5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	32
6.MARCO TEÓRICO	33
6.1 ENFERMEDAD DEL VIRUS DENGUE	33

	Pág.
6.1.1. Etiopatogenia	34
6.1.1.1. <i>Permeabilidad vascular mediada por antígeno-anticuerpo complemento</i>	34
6.1.1.2. <i>Infección Dengue mejorada dependiente de anticuerpo</i>	34
6.1.1.3. <i>Respuesta de células T exagerada</i>	34
6.1.1.4. <i>Cepas virulentas del virus Dengue</i>	34
6.1.1.5. <i>Inmunidad Halterófila</i>	35
6.1.1.6. <i>Respuesta mal dirigida de células T a la infección</i>	35
6.1.1.7. <i>La infección directa de las células mieloides</i>	35
6.1.1.8. <i>La infección directa de las células endoteliales</i>	35
6.1.2. <i>Alteraciones en el sistema hemostático</i>	36
6.1.2.1 <i>Elevación del hematocrito</i>	36
6.1.2.2. <i>Recuento de plaquetas bajo</i>	36
6.1.2.3. <i>Recuentos de neutrófilos y linfocitos</i>	37
6.1.2.4. <i>Activación de la coagulación y fibrinólisis</i>	37
6.1.3 Presentación clínica	39
6.1.4 Predictores de complicación	41
6.1.4.1. <i>Proteína sérica, urea y proporción de linfocitos</i>	42
6.1.4.2. <i>Recuento plaquetario y Hematocrito</i>	42
6.1.4.3. <i>Enzimas hepáticas</i>	42
6.1.4.4. <i>Proteinuria, índice Proteína/creatinina</i>	43
6.1.4.5. <i>Tiempos de coagulación</i>	43
6.1.4.6. <i>Ecografía</i>	44
6.1.4.7. <i>Marcadores inmunológicos y carga viral</i>	44
6.1.4.8. <i>Marcadores de Activación endotelial y disrupción vascular</i>	45
6.1.4.9. <i>Monitoria de flujo de la microcirculación</i>	45
6.2 PRUEBAS VISCOELASTICAS	46
7. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	55
8. DISEÑO METODOLÓGICO	56
8.1 TIPO DE ESTUDIO	56
8.2 LUGAR	56
8.3. POBLACIÓN	56
8.4 MUESTRA	57
8.4.1 Criterios de Inclusión	57
8.4.2 Criterios de Exclusión	57
8.5 ESTRATEGIA PARA CONTROLAR LAS VARIABLES DE CONFUSIÓN	58

	Pág.
8.6 TÉCNICA Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS	58
8.7 INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	59
8.8 CODIFICACIÓN Y TABULACIÓN	59
8.9 FUENTE DE INFORMACIÓN	60
8.10 PLAN DE ANÁLISIS DE RESULTADOS	60
8.11 CONSIDERACIONES ÉTICAS	60
8.11.1 Riesgo	61
8.11.2 Alcance	61
8.11.3 Costo-Beneficio	61
8.12 MODELO ADMINISTRATIVO	62
8.12.1 Cronograma	62
8.12.2 Presupuesto: Recurso Humano y Financiero	62
9. DESCRIPCIÓN DEL CASO	63
10. DISCUSIÓN	69
11. LIMITACIONES	72
12. CONCLUSIONES	73
13. BIBLIOGRAFIA	74

## LISTA DE TABLAS

	Pág.
1. <b>Tabla 1.</b> Operacionalización de Variables	55
2. <b>Tabla 2.</b> Codificación de variables	60
3. <b>Tabla 3.</b> Datos de tromboelastografía y Pruebas tradicionales al 4to día de enfermedad	65
4. <b>Tabla 4.</b> Cronograma de actividades	95
5. <b>Tabla 5.</b> Recurso humano	98
6. <b>Tabla 6.</b> Rubros	98



## LISTA DE FIGURAS

	Pág.
<b>Figura 1.</b> Síntesis de resultados: Flujo Prisma	16
<b>Figura 2.</b> Fase febril tardía en Dengue mostrando reducción de la densidad total vascular con extravasación de hematíes. B. Fase de recuperación con densidad normal de los vasos	46
<b>Figura 3.</b> Tromboelastografo	47
<b>Figura 4.</b> Estado de Hipocoagulación	49
<b>Figura 5.</b> Estado de Hipercoagulación, Hiperagregabilidad plaquetaria	49
<b>Figura 6.</b> Estado de Déficit de los Factores de coagulación, Hipofunción plaquetaria	50
<b>Figura 7.</b> Estado global de Hipocoagulación	50
<b>Figura 8.</b> Recolección de datos	59
<b>Figura 9.</b> Tromboelastografía en el día 4to de enfermedad	64
<b>Figura 10.</b> Valores reales de la tromboelastografía	65

## LISTA DE ANEXOS

	Pág.
<b>Anexo A.</b> Instrumento de recolección de datos	86
<b>Anexo B.</b> Planilla de juicio de expertos	87
<b>Anexo C.</b> Certificado de aprobación de comité de ética Hospital Universitario Hernando Moncaleano	91
<b>Anexo D.</b> Cronograma de actividades	93
<b>Anexo E.</b> Presupuesto	94

## RESUMEN

El presente trabajo de investigación corresponde al reporte de un caso de dengue grave en un menor de edad, a quien se le observó y describió sus alteraciones hemostáticas a través de la prueba de tromboelastografía y exámenes tradicionales de la coagulación. Este abordaje de la enfermedad es incipiente pues hasta el momento solo se cuenta en la literatura con un trabajo realizado en pacientes con Dengue de manejo ambulatorio, no obstante después de una extensa búsqueda de información y dado las ventajas de las pruebas viscoelásticas se consideró pertinente documentar las alteraciones coagulopáticas sucedidas en esta enfermedad que aun hoy involucra un alto gasto no solo económico sino social.

Este proyecto de investigación está comprendido por tres partes fundamentales que corresponden inicialmente, a la presentación de las publicaciones y teoría referida al tema de las alteraciones hematológicas evaluadas por tromboelastografía y test tradicionales. Una segunda parte que corresponde al desarrollo de la investigación y presentación de resultados y finalmente las conclusiones y limitaciones de todo el trabajo de investigación.

En este caso en particular se evidenció un estado de hipocoagulidad con una prolongación en los parámetros tromboelastograficos, que permitió iniciar de forma oportuna la terapia transfusional guiada a las necesidades del paciente.

Aunque el reporte de caso dista mucho de permitir llegar a asociaciones y mucho menos a la comprobación de hipótesis, sí corresponde a un punto de partida para posteriores investigaciones, que en este campo resultan de gran valor científico y clínico.

Palabras claves: dengue tromboelastografía hipocoagulabilidad  
hipercuagulabilidad

## SUMMARY

The present research work corresponds to the report of a case of severe dengue in a minor, who was observed and described his hemostatic alterations through the thromboelastography test and traditional tests of coagulation. This approach to the disease is incipient because so far only in the literature with a work done in patients with Dengue outpatient management, however after an extensive search for information and given the advantages of viscoelastic tests, it was considered pertinent to document the coagulopathic alterations happened in this disease that even today involves a high expenditure not only economic but social.

This research project is comprised of three fundamental parts that correspond initially to the presentation of the publications and theory related to the subject of hematological alterations evaluated by thromboelastography and traditional tests. A second part that corresponds to the development of research and presentation of results and finally the conclusions and limitations of all research work.

In this particular case, a state of hypocoagulability was evidenced with a prolongation in the thromboelastographic parameters, which allowed to initiate in a timely manner the transfusional therapy guided to the needs of the patient.

Although the case report is far from being able to reach associations, let alone testing hypotheses, it does correspond to a starting point for further research, which in this field is of great scientific and clinical value.

Key words: dengue thromboelastography, hypocoagulability, hypercoagulability

## 1. INTRODUCCIÓN

La afectación de la coagulación en el dengue grave involucra aspectos inmunológicos, toda una respuesta inflamatoria que afecta tanto los factores procoagulantes como fibrinolíticos de la hemostasia, incluyendo también el endotelio; aunque por muchos años esta anomalía ha sido abordada por pruebas validadas científicamente como el conteo plaquetario, hematocrito, tiempos de coagulación, dímero D y fibrinógeno entre otros clásicos, estos ofrecen la mirada de una parte, de un gran todo que condiciona manifestaciones que van desde el sangrado hasta la micro trombosis o ambas a la vez.

Aunque las pruebas visco elásticas fueron presentadas por primera vez en 1948, solo hasta hace algunos años han generado gran interés, dadas sus ya reconocidas ventajas como el hecho de mostrar tanto la fase de coagulación como la fase de fibrinólisis y permitir observar la interacción de componentes claves en este proceso como las plaquetas, los factores de coagulación y el fibrinógeno; es por estas razones que se planteó responder la siguiente pregunta de investigación ¿Cuáles son los desórdenes de la coagulación en dengue grave descritos por Tromboelastografía y pruebas convencionales?.

Dado que la implementación de la tromboelastografía en Dengue grave es escasa, se decidió inicialmente presentar una serie de casos, sin embargo el tamaño muestral solo permitió la realización de un reporte de caso y con éste se trazó el siguiente objetivo principal de investigación: Caracterizar los desórdenes de la coagulación mediante el uso de Tromboelastografía y pruebas tradicionales en pacientes con diagnóstico de Dengue grave en la población pediátrica del Hospital Universitario de Neiva durante el periodo comprendido entre el 19 de marzo del 2015 y el 31 de enero del 2017

## 2. ANTECEDENTES

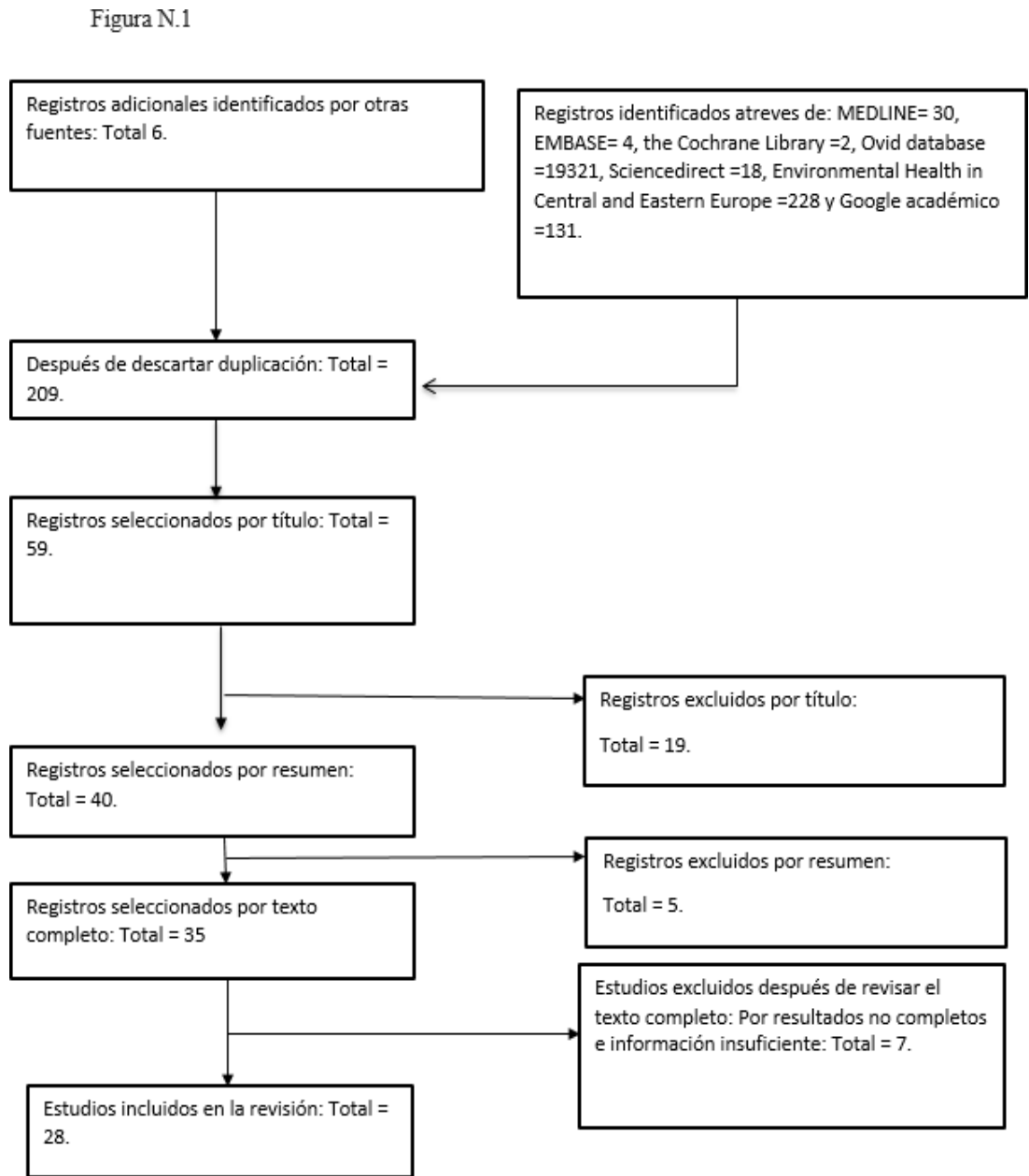
Se realizó una búsqueda electrónica en MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library, Ovid database, Scioncedirect, Environmental Health in Central and Eastern Europe y Google académico; adicionalmente se realizó una pesquisa del listado de referencias de los artículos incluidos, no hubo restricción del idioma y se incluyeron todas las publicaciones hasta el día 08 de marzo de 2017. Los términos MESH incluidos fueron: (("tromboelastography") OR "thromboelastometry") AND "dengue"; (((("hemostasis") AND "severe") AND "dengue") AND "tromboelastometry") OR "tromboelastography". Sin embargo solo se recuperó un artículo que abarcaba el tema de interés. Por lo tanto se decidió incluir estudios que abordaran las alteraciones hematológicas derivadas de la sepsis con enfoque en las pruebas viscoelásticas. Los términos MESH usados para tal fin fueron: (("tromboelastography") OR "thromboelastometry") AND "sepsis"; (((("coagulopathy") AND "sepsis") AND "tromboelastometry") OR "tromboelastography".

El objetivo de la revisión fue determinar que avances de tipo diagnóstico, de manejo y de pronóstico se han logrado con el uso de las pruebas visco elásticas en los desórdenes de la coagulación por dengue grave y sepsis.

A continuación se describen los resultados de la búsqueda mediante un diagrama de flujo Prisma (figura 1)



Figura 1 Síntesis de resultados: Flujo Prisma.



En primera instancia se describe el único estudio que hasta la fecha límite de búsqueda se encontraba publicado y que aborda de forma directa el tema de investigación. Corresponde a un estudio transversal llevado a cabo en Sao Pablo Brasil en el año 2015 durante un brote de dengue, su objetivo fue describir la prevalencia y perfil de la coagulación mediante la Tromboelastometría y las pruebas convencionales de la coagulación entre éstas el tiempo de protrombina (TP), tiempo parcial de tromboplastina activado (TPTa), tiempo de trombina (TT), la relación internacional normalizada (INR), fibrinógeno y recuento plaquetario en un total de 53 pacientes con diagnóstico de Dengue y trombocitopenia de manejo ambulatorio; los resultados mostraron un perfil hipo coagulable evidenciado por INTEM en un 71.7%, por EXTEM en un 54.7% y por FIFTEM en un 5.7%; las pruebas convencionales no registraron anormalidad; al comparar ambas pruebas se apreció de forma significativa que los pacientes con un perfil hipo coagulable mostraron recuentos plaquetarios y niveles de fibrinógeno menores, junto con un mayor valor del INR. Finalmente los autores admiten sus limitaciones en primera instancia el tamaño de la muestra, la posibilidad de co-infección por virus Zika, la fase temprana de la enfermedad que pudo inducir en los resultados normales de las pruebas convencionales. Sin embargo este estudio sugiere que las pruebas viscoelásticas podrían tener una mayor sensibilidad al detectar de forma precoz anomalías de la coagulación en pacientes con Dengue [1].

Dado la gran heterogeneidad en la metodología de los estudios que investigan las anormalidades de la hemostasia en sepsis que oscila entre el uso de diferentes valores de referencia de la tromboelastografía (TEG) y la tromboelastometría (ROTEM), diferentes conceptos de hipo e hipercoagulidad, distintos momentos en la toma de muestras, diferentes pruebas comparativas y estados dispares de gravedad de la enfermedad, lo cual indudablemente inciden de manera notable en los resultados y conclusiones. A continuación se realiza una descripción de los hallazgos más relevantes de cada uno de ellos clasificando los resultados en aquellos registros que evidenciaron un estado hipo coagulable definido con frecuencia como: tiempos prolongados en el tiempo de coagulación (CT) en el ROTEM o tiempo de reacción (tiempo R) en el TEG y tiempo de formación del coágulo (CFT) en ROTEM/ tiempo K en TEG y/o disminución de la máxima firmeza del coágulo (MCF) en ROTEM o máxima amplitud (MA) en TEG y del ángulo alfa para ambos tipos de pruebas. Por el contrario un estado hipercoagulable: debuta con un acortamiento del CT/R y/o CFT/K y un aumento en los valores de la MCF/MA y del ángulo alfa. Seguidamente se hará mención de los registros que muestran resultados a favor de alteración en la fibrinólisis y por último se tomarán los estudios que no mostraron cambios estadísticamente significativos en las pruebas viscoelásticas implementadas en la coagulopatía por sepsis.

## 2.1. ESTADO HIPOCOAGULABLE

- C. U. Nilsson, Hellkvist y M. Engstrom, realizaron una publicación en mayo de 2008 Respecto a un estudio de corte transversal cuyo objetivo fue determinar si el ROTEM podría usarse para monitorizar los efectos de la proteína C activa recombinante humana (rhAPC) sobre la coagulación. El estudio fue llevado a cabo en 10 voluntarios sanos, a quienes se les extrajo muestras de sangre para realizar preparaciones con concentraciones diferentes de rhAPC; La concentración de rhAPC de 75 ng / ml fue diseñada como correspondiente a la concentración obtenida in vivo cuando se administra 24 mg / kg de peso corporal / h, que es la dosificación recomendada. Los resultados mostraron que el tiempo de coagulación (CT) se aumentó significativamente con rhAPC a todas las concentraciones en comparación con el control (P: 0.002). La correlación de Spearman para el CT como dependiente de la concentración de rhAPC fue 0.683 (P: 0.001). Estos hallazgos son concordantes al hecho de que rhAPC inhibe los factores de coagulación de las etapas iniciales de coagulación y que el CT es el parámetro del ROTEM que evalúa el inicio de la coagulación [2] .
- Un estudio de cohorte prospectivo publicado en la Critical Care 2009 incluyó 30 pacientes críticamente enfermos con diagnóstico de sepsis admitidos en una unidad de cuidados intensivos multidisciplinaria (UCI). En el que se estudió la hemostasia con pruebas de coagulación de rutina, así como pruebas de tromboelastometría cada 12 horas durante las primeras 48 horas y en el alta de la UCI. Mostró que una puntuación SOFA mayor o igual a 10 relacionó un Tiempo de formación de coagulo (CFT) prolongado con una máxima firmeza del coagulo disminuido (MCF). En tanto la mejoría de la disfunción orgánica asoció un tiempo de coagulación acortado, formación de coágulo acelerado y aumento de la firmeza del coágulo en comparación con los valores a la admisión de los pacientes [3] .
- Sivula y colaboradores realizaron un estudio de casos y controles; en donde se evaluó la aplicabilidad de la tromboelastometría en la diferenciación de alteraciones de la coagulación en sepsis grave y CID. Se tomó la Tromboelastometría (pruebas Extem y FIBTEM) y estudios tradicionales de la coagulación en una muestra de 28 pacientes con sepsis grave de los cuales 12 cumplían con los criterios de CID y diez personas sanas sirvieron como controles. Se registraron parámetros de coagulación, tiempo de coagulación, tiempo de formación del coagulo (CFT), el ángulo alfa, máxima firmeza del

coágulo (MCF) e índice de lisis a los 60 minutos. En pacientes con sepsis y CID los resultados mostraron un estado de hipocoagulabilidad (MCF 52, 63 y 68 mm; CFT 184, 88 y 73 s; y el ángulo alfa 58, 72 y 76 grados, respectivamente,  $p < 0,01$  para todos) Vs pacientes sin CID cuya tendencia fue hacia la hipercoagulabilidad en Extem y FIBTEM MCF (68 vs. 63 mm,  $P = 0,042$  y 23 vs. 15 mm,  $P = 0,034$ , respectivamente). Las curvas ROC mostraron que los parámetros de MCF, CFT y el ángulo alfa discriminan pacientes con CID manifiesta de forma moderada (área bajo la curva de 0,891, 0,815 y 0,828, respectivamente;  $p < 0,001$  para todos) [4].

- Prashant Sharma y Renu Saxena realizan una publicación en el año 2010 de un estudio cuyo objetivo fue evaluar el valor del TEG en la identificación de las alteraciones hemostáticas de forma global de la coagulación intravascular diseminada (CID). Incluyeron 21 pacientes, cada uno de ellos fue evaluado de acuerdo a la escala de la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis, que establece que una puntuación mayor o igual a 5 corresponde a CID manifiesta y un valor inferior a éste no es sugestivo de CID, adicionalmente se sometieron al análisis por TEG. Los hallazgos mostraron un estado de hipocoagulabilidad enmarcado en la alteración del tiempo R, tiempo K, MA y ángulo alfa. En donde dos parámetros alterados alcanzó una sensibilidad del 95.2%, una especificidad del 81% y el área bajo la curva de todos los parámetros fue de 0.957 para la identificación de CID [5].
- Se realizó un estudio cuyo objetivo fue establecer la relación entre las variables del ROTEM con la supervivencia a los 30 días y compararlas a su vez con escalas de severidad de la enfermedad SAPS II y SOFA en 98 pacientes con sepsis; el análisis ROTEM fue tomado en las primeras 24 horas de realizar el diagnóstico. Los hallazgos encontrados fueron una prolongación del CT asociado a una disminución en los valores de la MCF y del ángulo alfa en los pacientes no sobrevivientes (estado hipo coagulable), siendo el primero no significativo; se estimó un OR 4.1 ( $P: 0.01$ ; IC: 1.3-11.9) para pacientes con parámetros alterados en el ROTEM, es decir una probabilidad de muerte de 4.1 veces mayor. Finalmente las escalas SAPS II y SOFA no mostraron diferencias [6].
- Un estudio transversal publicado en el Acta Anestésica Escandinava del 2012 tomó tres grupos de pacientes con diagnóstico de shock séptico, postquirúrgicos

de cirugía abdominal y controles sanos, con toma seriada de muestras para el análisis ROTEM, agregometría de impedancia de sangre entera, Interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa. Los resultados mostraron un perfil hipo coagulable así como una reducción en la capacidad de agregación plaquetaria evaluada por la agregometría de impedancia de sangre total, en pacientes sépticos con coagulación intravascular diseminada abierta [7].

- Se trata de un estudio observacional de cohorte prospectivo cuyo objetivo fue describir el perfil de coagulación en los pacientes con shock séptico y determinar si estas alteraciones se asocian con mortalidad hospitalaria. Por lo cual se reclutó un total de 39 pacientes con diagnóstico de shock séptico en la UCI, desde la admisión hasta el día séptimo se realizaron pruebas de coagulación, ensayos de generación de trombina (TG) y análisis tromboelastométricos para comprobar su asociación con la supervivencia. Los resultados en los no sobrevivientes mostraron un perfil hipocoagulable a lo largo de los siete días de seguimiento con prolongación del TP, TPTa, déficit de los factores de coagulación (F XI), disminución de la generación de trombina y formación tardía de los coágulos de fibrina evidenciada por una prolongación del CT y disminución de la MCF en el INTEM (ROTEM) con aumento del lactato. El análisis bivariado exhibió como predictores independientes de mortalidad el TPTa, la MCF del ROTEM y la antitrombina III. Mediante regresión logística múltiple, la persistencia del déficit de TG (P: 0.024) y el TPTa prolongado (P: 0.007) en el día 3 fueron fuertes predictores independientes de mortalidad [8].
- Un Estudio observacional prospectivo elaborado por Ostrowski SR y asociados fue desarrollada en adultos con sepsis grave admitidos en la unidad de cuidados intensivos (UCI) con una muestra de 50 pacientes en los que se evaluó la bioquímica sanguínea, TEG, tratamiento y mortalidad a los 28 días. Sus resultado mostraron que los pacientes que desarrollaron un patrón de hipocoagulidad evidenciado por un máxima amplitud (MA) reducida tenían una alta mortalidad temprana (80%) y este es un predictor independiente de mortalidad a los 28 días (odds ratio ajustado, la confianza de 4,29 [95% intervalo, 1,35-13,65], P = .014) [9]
- En la Turkish Journal of Medical Sciences 2014 se presentó un estudio observacional de caso y control con tres grupos comparativos, en una muestra de 45 pacientes con sepsis, en el que se midió el Dimero D, Procalcitonina y

TEG con un grupo control; allí se muestra que la puntuación SOFA se correlaciona negativamente con el recuento plaquetario, ángulo alfa, máxima amplitud e índice de coagulación del TEG y positivamente con el TPTa , dímero D , valor de tiempo R y K del TEG y no correlación con el TP , INR y Fibrinógeno [10].

- Nicolai Haase y colaboradores publicaron un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico en el 2015, cuyo objetivo fue evaluar la asociación entre el perfil de las pruebas visco elásticas y la mortalidad y riesgo de sangrado por sepsis, incluyeron un total de 260 pacientes de la UCI con este diagnóstico, los resultados mostraron una correlación moderada del perfil hipocoagulable con severidad de la enfermedad evaluada por una mayor puntuación SOFA, no obstante el nivel de fibrinógeno funcional tuvo una correlación con la presencia de sangrado. Se concluye que un estado de hipo coagulación definido por parámetros TEG se asocia de manera independiente con una mayor mortalidad y grado de severidad de la enfermedad [11] .
- Un estudio prospectivo multicentrico publicado en la Critical Care 2015 con una muestra 184 pacientes diagnosticados con sepsis grave y shock séptico; evidenció que los marcadores de daño endotelial (Descenso de la proteína C, Syndecan-1 y Trombomodulina ) y en menor medida los marcadores de activación endotelial ( Fibrinógeno funcional, Inhibidor del activador del plasminógeno tisular PAI-1) se asocian de manera independiente con un estado de Hipocoagulidad definido por TEG (incremento del tiempo R y disminución de la máxima amplitud [12] .
- Un estudio de corte retrospectiva incluyo 13 pacientes con diagnóstico de sepsis con/sin CID mediante el uso del Score de la Asociación Japonesa de Medicina Aguda (JAAM) para CID; su objetivo fue determinar la correlación entre los parámetros ROTEM con la puntuación JAAM. Los resultados mostraron que los pacientes con Sepsis y CID tuvieron un TP, INR, CT (ROTEM) prolongados y niveles aumentados de productos de degradación de fibrinógeno y fibrina y D- dímero; con una correlación de 0.798 del CT(ROTEM) como variable dependiente y la severidad de la CID, sensibilidad del 100% y una especificidad del 83,3% para el diagnóstico de CID inducida por sepsis [13]



- Un estudio publicado en la Chinese critical care medicine por Zhong S y colaboradores 2016 retrospectivo de casos y control se comparó las pruebas convencionales y el TEG en pacientes con diagnóstico de sepsis clasificados con el Score SOFA en  $\geq 12$ ,  $< 12$  y un grupo control sin sepsis, encontró un incremento gradual de los niveles del dímero D en los pacientes más comprometidos, con un recuento plaquetario significativamente más bajo en los pacientes con puntuación SOFA  $\geq 12$ , con un TP e INR cuya diferencia no fue estadísticamente significativa en los tres grupos; en cuanto a los parámetros TEG hay una correlación negativa entre la puntuación SOFA y los valores del ángulo alfa, MA e índice de coagulación y una correlación positiva con valor de R, valor de K [14] .

## 2.2. ESTADO HIPERCOAGULABLE

- Se llevó a cabo un estudio de tipo transversal con objetivo de comparar el potencial del ROTEM y test de generación de trombina (TG) modificado con trombomodulina (TM) para identificar un estado de hipercoagulabilidad en pacientes sépticos, teniendo en cuenta que este último examen permite además evaluar el efecto anticoagulante de la proteína “C”. Para tal fin se tomaron muestras de 19 de 21 pacientes con diagnóstico de sepsis y que por parámetros ROTEM debutaban con un estado hipercoagulable; seguidamente a partir de plasma pobre en plaquetas se realizó el test de generación de trombina (TG) y TG modificado con trombomodulina (TM) evaluándose los parámetros pico máximo de trombina generada (TP) y el área bajo la curva o potencial endógeno de trombina (ETP), los hallazgos fueron una relación estrecha entre los criterios de cinética del ROTEM con los criterios TG de hipercoagulabilidad es decir, el tiempo de formación de coágulos (CFT INTEM) está altamente correlacionado con la razón ETP y la relación PT ( $R^2 : 0.82$ ,  $p < 0.05$ ). Por lo que se concluye que la hipercoagulabilidad durante la sepsis se debe a menudo a anomalías en la vía de la proteína “C” , pero no a la generación excesiva de trombina [15] .
- Estudio retrospectivo cuyo objetivo fue monitorizar las anomalías de la coagulación en sepsis mediante el uso del ROTEM y la asociación entre los niveles de endotoxina y estas anomalías con la mortalidad inducida por sepsis. Para tal fin incluyeron un total de 61 pacientes con sepsis grave a los que se les realizó ROTEM a la admisión y en los días 2, 3 y 4, esto permitió subdividir los pacientes en aquellos con un patrón ROTEM normal, hipercoagulable e hipocoagulable, se demostró

posteriormente una mortalidad asociada del 19%, 42% y 39% respectivamente (P: 0.05 para los dos últimos ) y sus niveles de endotoxina fueron en el primer grupo de 0.22 Unidades de actividad de endotoxina (UAE) el cual se mantuvo baja a lo largo del seguimiento; en el grupo 2 y 3 los niveles UAE se mantuvieron elevados durante todos los días de análisis (0,52 UAE (0,39 - 0,62) y (0,56 UAE (0,28 – 0.80)). Por lo que se concluye que La tromboelastometría proporciona información sobre todas las fases de la coagulación y sus anomalías en la sepsis grave. El CFT, el ángulo alfa y el MCF fueron útiles para la predicción de anomalías de hipo e hipercoagulación en sepsis grave. Por lo anterior, la implementación de esta prueba en pacientes críticos con sepsis puede conducir a diagnósticos rápidos y precisos de anomalías de la coagulación [16].

### 2.3. ALTERACIÓN EN LA FIBRINÓLISIS

- Un estudio publicado en la Journal of Thrombosis and Haemostasis del 2006 pretendió determinar sensibilidad del ROTEM a las anomalías de la coagulación inducida por endotoxemia y validar su correlación con marcadores bio-humorales de coagulación y fibrinólisis. Se incluyeron veinte pacientes a los que se les suministró 2 ng/kg de endotoxina o solución salina. Los resultados mostraron un acortamiento del CT (P:<0.05, IC 0.26-0.46) estadísticamente significativo y una correlación inversa de éste con niveles de fragmentos de protrombina; además de un aumento de la máxima lisis (ML) lo que evidencia un estado hipofibrinolítico (P: <0.05, IC: 25-5.2) vs placebo y una correlación positiva con el activador del plasminógeno tisular [17] .
- Michael Adamzik y colaboradores publicaron en el año 2010 un estudio de cohorte cuyo objetivo fue determinar si las variables de la Tromboelastometría (TEM) son potenciales biomarcadores en adultos con sepsis grave, por lo que reclutó un total de 56 pacientes con diagnóstico de sepsis grave comparados con 52 controles postquirúrgicos y se tomaron muestras en las primeras 24 horas; los resultados mostraron que los pacientes sépticos vs los controles postoperatorios evidenciaron un aumento del índice de lisis estadísticamente significativo ( $97\% \pm 0.3$  frente a  $92 \pm 0.5$ ; P <0.001) y de la procalcitonina ( $2,5 \text{ ng / mL} \pm 0,5$  frente a  $30.6 \pm 8.7$ ; P <0.001 ), en tanto los demás parámetros del ROTEM así como las concentraciones de proteína "C" reactiva e interleucina 6 no mostraron ser diferentes entre los grupos y el tiempo de coagulación fue ligeramente prolongado. El análisis ROC demostró un área bajo la curva (AUC) de 0.901 (CI 0.838 - 0.964) para el índice de lisis y 0.756 (CI 0.666 - 0.846) para

la procalcitonina, con una sensibilidad del 84.2%, una especificidad del 94.2% y un odds ratio de 85,3 (IC 21.7 – 334.5) para el índice de lisis. Por lo que se concluye que este parámetro es superior a la procalcitonina, proteína C e interleucina-6 como biomarcador de sepsis grave en adultos [18] .

- Un estudio publicado en marzo del 2011 indujo de forma experimental un estado de endotoxemia en cerdos mediante la infusión de lipopolisacáridos (LPS) con objetivo determinar si el ROTEM detecta los respectivos cambios en la coagulación; simultáneamente se realizó mediciones antes, durante, al finalizar la infusión así como en 2, 3, 4 y 5 horas después de finalizada la misma. Además se hizo mediciones de los niveles del activador del plasminógeno tisular (t-PA) y el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1). Sus hallazgos fueron un acortamiento significativo del CT en el NATEM 2 horas posterior a la finalización de la infusión de LPS, contrastando el retraso en la activación de la coagulación reflejado en las pruebas rutinarias (TPTa, INR). Adicionalmente la MCF disminuyó significativamente en el NATEM y FIFTEM desde el inicio hasta el último punto de tiempo (de  $64,6 \pm 7,8$  y  $35,1 \pm 12,8$  mm a  $52,8 \pm 4,6$  y  $21,4 \pm 11,8$  mm, respectivamente;  $P = 0,01$  para ambos parámetros). Se observó un aumento agudo y transitorio de t-PA que no tuvo inferencia sobre la lisis máxima en el NATEM. El PAI-1 aumentó significativamente 3 horas después del inicio de la infusión de LPS, paralelamente a una disminución en la lisis máxima lo que denota aparentemente un estado hipofibrinolítico. Se demuestra experimentalmente la superioridad del ROTEM en la detección de la activación inicial de la coagulación y el consumo de los sustratos de la misma [19] .
- La Journal of Critical Care 2015 publicó un estudio prospectivo observacional en donde se seleccionaron pacientes adultos con sepsis analizando fragmentos de protrombina, inhibidor del activador del plasminógeno-1 (APAI-1), ROTEM y pruebas rutinarias de coagulación. Los resultados incluyeron una actividad funcional de APAI-1 aumentada relacionada con la severidad de la insuficiencia orgánica ( $P = 0.01$ ) en comparación con los controles sanos (intervalo de confianza del 95%, -65,4 a -29,9). Al igual que hubo una tendencia a la baja en el parámetro de máxima lisis (ML) con un aumento de la insuficiencia orgánica múltiple ( $p = 0,001$ ) [20].

## 2.4. SIN CAMBIOS EN LOS VALORES DE LAS PRUEBAS VISCOELÁSTICAS

- A nivel local se encontró un estudio descriptivo realizado en la Unidad de Cuidado intensivo adultos de la Clínica Shaio; que tomó como población pacientes con diagnóstico de sepsis de cualquier origen desde marzo del 2008 a mayo del 2011 (n=45), con el objetivo de describir las alteraciones funcionales determinadas por Tromboelastografía y su concordancia con las pruebas tradicionales. Se obtuvo un TEG normal en un 13.5%, baja función plaquetaria 6.6%, hiperfunción plaquetaria 26.6%, déficit de factores de coagulación 37.7% e hipofibrinogenemia 11.1%. Finalmente un estado de hipocoagulidad 35.5% e hipercoagulidad del 4.4% determinado por el índice de coagulación; con una concordancia respecto a las pruebas convencionales que en ningún caso fue significativa [21]. Otro estudio fue llevado a cabo en la Unidad Médica de alta Especialidad en México DF de tipo observacional prospectivo, que tomo como muestra 15 pacientes mayores de 18 años con sepsis severa; allí se evaluaron las anormalidades de la coagulación en la fase aguda de la enfermedad mediante el perfil de coagulación y las medidas de la tromboelastografía realizadas en el día uno y tres a partir del diagnóstico comparando ambos grupos con el nivel de severidad de la enfermedad mediante los sistemas de APACHE y SOFA. Se demostró una relación directa con el incremento del dímero D y la proteína C y una disminución de proteína S y antitrombina III con el incremento de los sistemas APACHE y SOFA del día uno al día tres; de igual manera se demostró una relación directa con el alargamiento del tiempo de reacción, tiempo de coagulación y un acortamiento del índice de coagulación con el incremento en los puntajes de los sistemas de severidad de la enfermedad, sin embargo no se encontró una correlación positiva [22]
- En una publicación de la British Journal of Haematology de mayo de 2006 se plantea un estudio realizado en dos cohortes de un total de 71 pacientes , los casos correspondieron a adultos con diagnóstico de sepsis grave (total 39 pacientes) vs controles sanos (total 32 pacientes ); con objetivo de establecer el efecto de la sepsis en ensayos hemostáticos globales, se realizó análisis de TP, TPTa , el TT, el fibrinógeno, los factores II, V, VII, VIII, IX , X, XI y XII, proteína C y antitrombina ; se hizo medición de la generación de trombina atreves de trombo grafía automatizada en plasma rico y pobre en plaquetas, análisis de la forma de la onda de coágulos y finalmente análisis ROTEM con dosis bajas de factor tisular activo. Los resultados mostraron que los pacientes con sepsis gravetienen coagulantes de rutina anormales (niveles disminuidos de factos II, V, VII,X, XI y XII, antitrombina y proteína C) y retraso en el inicio de la hemostasia (retraso en el inicio de la generación de trombina), medido por los tres ensayos

hemostáticos globales con factor tisular de baja concentración pero que una vez activada la hemostasia, la propagación y la formación de coágulos eran normales o mejoradas. En cuanto al análisis ROTEM se apreció una prolongación del tiempo de coagulación y se aumentó la tasa de elasticidad creciente del coágulo de fibrina y la velocidad de formación de coágulos [23]

- Andersen MG y colaboradores realizaron un estudio observacional prospectivo publicado en el Acta Anestesiológica Escandinava del 2014; con una muestra de 36 pacientes incluyendo sepsis grave o shock séptico. Tomaron pruebas sanguíneas e información sobre la transfusión de productos sanguíneos durante 3 días consecutivos y el día 7 si el paciente todavía estaba en la unidad de cuidados intensivos. Se llevaron a cabo análisis de generación de trombina, Tromboelastometria (ROTEM®) y pruebas convencionales de coagulación. El ROTEM® reveló un estado general normo-coagulable entre los pacientes con sepsis grave o shock séptico. Los análisis de coagulación convencional mostraron resultados divergentes con hipercoagulabilidad, tendencia en la reducción de la antitrombina y en la fase aguda aumento del fibrinógeno, fibrina y D-dímero. Otras alteraciones de la coagulación como una disminución del tiempo de protrombina y un tiempo parcial de tromboplastina activada prolongado fueron también registradas. Un total de 12 pacientes recibieron transfusión con plasma fresco congelado. El ROTEM mostro normocoagulidad en tanto las pruebas convencionales evidenciaron un estado hipocoagulable [24]

### 2.3. REVISIONES DE LA LITERATURA Y REVISIONES SISTEMÁTICAS

- En una revisión sistemática de la literatura publicada en la Critical Care. 2014; Se hizo una búsqueda de información en el MEDLINE, EMBASE y the Cochrane Library desde enero de 1980 a diciembre del 2012, con objeto de establecer el valor de la tromboelastografía de rotación (TEG) y tromboelastometria (ROTEM) en comparación con las pruebas de coagulación estándar para detectar híper o hipocoagulabilidad en pacientes con sepsis. Además, se evaluó el valor de TEG / ROTEM para identificar pacientes con sepsis que puedan beneficiarse de terapias que interfieren con el sistema de coagulación. Aportando la siguiente información:

Los parámetros que definen Hipocoagulación en las pruebas viscoelásticas son una prolongación del tiempo R o tiempo de coagulación (CT) en el ROTEM y tiempo K o tiempo de formación del coagulo (CFT) con disminución de la máxima amplitud o máxima firmeza del coagulo (MFC) por ROTEM y ángulo alfa; manera contraria un estado de Hipercoagulación se define como el acortamiento del tiempo R y del tiempo K con aumento de la máxima amplitud y del ángulo alfa.

Se concluye que la calidad de la evidencia que apoya el uso del TEG y el ROTEM para detectar coagulopatía inducida por sepsis es baja.

La combinación del CFT o tiempo K, MCF o máxima amplitud y el ángulo alfa proporciona una sensibilidad del 100% y una especificidad del 75%.

Un estado de Hipercoagulación es más evidente en la fase aguda de la sepsis.

Un estado de Hipocoagulación al igual que un TPTa prolongado es un predictor independiente de mortalidad a los 28 días [25].

- En la actualización anual en Medicina Intensiva y de Emergencia del 2014 se realizó una revisión de la utilidad de las pruebas viscoelásticas en pacientes críticos sin sangrado sus conclusiones fueron en primera instancia acerca de la detección de la coagulopatía en sepsis mediante el uso de TEG/TEM, indicando resultados contradictorios pues se cuentan con estudios que evidencian un estado de hipocoagulación vs estado de hipercoagulación o sin cambios en las mediciones y esto es derivado básicamente de la falta de definiciones uniformes entre los diferentes estados, distintos momentos en las mediciones, diferentes estadios de gravedad de la enfermedad, no obstante los pacientes cuyo desenlace ha sido la CID se aprecia un estado hacia la hipocoagulación el cual se asocia a mal pronóstico, siendo el parámetro MA un predictor independiente de mortalidad a los 28 días [26] .

- Una revisión de la literatura publicada en la Current Opinion in Anaesthesiology 2015 acerca de la fisiopatología de la sepsis entendida como un proceso dinámico que involucra mecanismos de inflamación y trombosis. Expone que la calidad de la evidencia que supone el TEG como monitoreo de rutina en sepsis es baja con escasa validez interna, así como las definiciones de Hipocoagulidad e Hipercoagulidad no están aún estandarizadas. No obstante un estado de Hipocoagulidad se correlaciona con alta mortalidad por progreso a Falla orgánica múltiple y se asocia a CID con mayor frecuencia y postula El ROTEM como mejor predictor de supervivencia que el SOFA y SAPS II [27]
- Una revisión sistemática realizada por la Colaboración Cochrane publicada en el 2016 tiene como objetivo determinar las ventajas y efectos deletéreos de la terapia transfusional guiada por TEG o ROTEM en población adulta y pediátrica con sangrado, analizando resultados como mortalidad general, episodios de hemorragia con análisis de subgrupos y de sensibilidad, se implementó adicionalmente el análisis secuencial de ensayos (CST) para estimar la cantidad de evidencia recopilada hasta el momento. Sus hallazgos fueron los siguientes:

Partiendo del hecho de que el análisis de ensayo secuencial indica que en el momento se cuenta con un 54% del tamaño de información requerida para emitir un resultado sólido; se concluye una reducción del requerimiento de glóbulos rojos del 14% (RR 0,86; IC del 95%: 0,79 a 0,94; I2 = 0%), reducción de la necesidad de plasma fresco congelado (FFP) del 43% IC 0,33 a 0,96 e I2 = 80%), disminución de la transfusión plaquetaria del 25% (RR 0,73; IC del 95%: 0,60 a 0,88; I2 = 0%) y reducción de los requerimientos de terapia combinada con FFP y plaquetas del 56%. RR 0,44, IC del 95% 0,28 a 0,81, I2 = 0%). Se observó una reducción del riesgo del 54% de insuficiencia renal dependiente de la diálisis (RR 0,46; IC del 95%: 0,28 a 0,76; I2 = 0%). Todos los análisis con o sin significación, indican un beneficio de usar una terapia de transfusión guiada por TEG o ROTEM.

La mayoría de los pacientes reclutados en esta revisión (96%) fueron usuarios electivos de cirugía cardíaca, de los cuales la mayoría eran adultos (1304/1435, 91%); lo que conduce a una disminución de la validez externa en otros escenarios como el trauma, la sepsis etc. [28]

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Enfermedad por Virus dengue es un problema en salud Pública a nivel mundial con mayor repercusión en Zonas del Trópico y subtropical relacionadas con el hábitat del vector; a pesar de los esfuerzos económicos, técnicos y científicos aún sigue generando una alta mortalidad. A nivel mundial, se estima que 390 millones de casos (IC : 95% ,284-528 millones de infecciones de dengue) son reportados anualmente y 96 millones son clasificadas con algún grado de gravedad, de estos el 70% se producen en Asia, 16% en África y el 14% en las Américas [29].

En nuestra región de acuerdo al Boletín Epidemiológico emitido por la Secretaria de Salud Departamental en la semana 52 del año 2015 se encontró en zona de brote con un total de 4710 casos, de los cuales 198 fueron por Dengue Grave.

La tasa de incidencia para el país fue de 347 casos por 100.000 habitantes vs para el Departamento 586.7 casos por 100.000 habitantes; con notificación de 19 muertes por Dengue de las cuales se confirmaron 4 casos por laboratorio; con estos resultados la letalidad por dengue en el Departamento del Huila es de 2% vs el país 5.2% [30].

Aunque se han logrado grandes avances en el entendimiento de la fisiopatología de la enfermedad aún se realizan grandes esfuerzos para establecer los parámetros que permitan detectar de manera precoz la población con alta probabilidad de complicación y de esta manera hacer un seguimiento estrecho para implantar de manera precoz y oportuna un tratamiento eficiente; es bajo esa premisa que las pruebas que detectan tempranamente la coagulopatía por dengue han tenido una gran aceptación. No obstante los exámenes tradicionales tienen el limitante de ofrecer una mirada parcial del fenómeno de la coagulación donde interactúan las plaquetas, los factores de coagulación y el endotelio; el TEG por el contrario es una evaluación gráfica global de los fenómenos de formación y lisis del coágulo, por todo lo anterior se postula la siguiente pregunta: ¿Cuáles son los desórdenes de la coagulación en dengue grave descritos por Tromboelastografía y pruebas convencionales?



#### 4. JUSTIFICACIÓN

Aunque la Enfermedad por el Virus del Dengue es considerada una patología prevenible, porque es bien conocido el mecanismo de transmisión y contagio sigue teniendo hoy un rol protagonista dentro de las causas comunes de mortalidad en la población pediátrica, a pesar de los muchos avances en el campo de la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento es aun hoy, un reto para cualquier profesional de la salud enfrentado a sus catastróficas consecuencias.

En Colombia el dengue ha generado enormes pérdidas económicas y sociales especialmente durante los picos epidémicos. Se estimó que para el año 2014 en Colombia se gastó 85.63 dólares por caso de dengue no hospitalizado, 793.16 dólares por caso Hospitalizado y 125.526 dólares por caso de Dengue grave y esta misma proyección realizada por el Instituto Nacional de Salud predijo un costo para el 2014 de 14.338.064 dólares en manejo del dengue grave [31].

Dado que se invierte un gran rubro en el tratamiento de pacientes críticos parece prudente realizar no solo la detección precoz de los paciente con mayor riesgo si no también hacer un manejo guiado a objetivos; sin embargo la pruebas convencionales de la coagulación tienen la desventaja de no permitir evaluar la velocidad de formación del coagulo, su firmeza ni su tendencia a la dilución como tampoco los efectos de los inhibidores plaquetarios, solo permiten evaluar la primera fase de la coagulación ; por el contrario la prueba TEG nos permiten tener un conocimiento global del proceso de hemostasia en corto tiempo y a la cabecera del paciente orientando las medidas terapéuticas con un uso racional de los hemoderivados y minimizando los efectos adversos de los mismo. Es por eso que las pruebas viscoelásticas se perfilan como una herramienta prometedora en la comprensión de la coagulopatía asociada a dengue.

Dado que el sistema más comprometido es el hemostático como sucede en otro tipo de patologías como la sepsis y en donde ya hay evidencia de la correlación entre los estados de Híper e hipocoagulidad con el pronóstico de los pacientes; siendo más ominoso un estado de hipocoagulidad pues se relaciona con el desarrollo de CID y fallo orgánico, resulta fácil pretender extrapolar este conocimiento a nuestra patología de interés, empezando con la simple descripción de las alteraciones de la

coagulación de los pacientes con dengue grave bajo la óptica de la tromboelastografía.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1 OBJETIVO GENERAL

Caracterizar los desórdenes de la coagulación mediante el uso de Tromboelastografía y pruebas tradicionales en pacientes con diagnóstico de Dengue grave en la población pediátrica del HUN durante el periodo comprendido entre el 19 de marzo del 2015 y el 31 de enero del 2017.

### 5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Caracterización epidemiológica de la población a estudio (Sexo, Edad, Procedencia, día transcurrido de enfermedad a la toma del TEG).
- Describir la frecuencia de presentación de los diferentes parámetros TEG (Tiempo de reacción, tiempo de coagulación, ángulo alfa, máxima amplitud, índice de lisis).
- Descripción de la frecuencia de las alteraciones mostradas en las pruebas convencionales (TP, TPT, INR, Dímero D, recuento de plaquetas, hematocrito, fibrinógeno, proteinuria, rayos x de tórax) en pacientes con diagnóstico de dengue grave.

## 6. MARCO TEÓRICO

### 6.1 ENFERMEDAD DEL VIRUS DENGUE

El virus del dengue, es un miembro del género *Flavivirus* de la familia *Flaviviridae*, es un virus transmitido por artrópodos que incluye cuatro serotipos diferentes (DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4). La Organización Mundial de la salud (OMS) considera el dengue como un problema importante de salud pública mundial en el trópico y el subtropico. El dengue se ha incrementado 30 veces en todo el mundo entre 1960 y 2010, debido a una mayor tasa de crecimiento poblacional, calentamiento global, urbanización no planificada, control de mosquitos ineficiente, frecuentes viajes en avión y falta de centros de salud. Dos mil quinientos millones de personas residen en regiones endémicas de dengue y alrededor de 400 millones de infecciones ocurren por año, con una tasa de mortalidad del 5-20% superado en algunas zonas. El primer caso de dengue como una enfermedad se registró en Madrás- India en 1780, la primera epidemia virológicamente comprobada de Fiebre Dengue (DF) en la India se produjo en Calcuta y Costa Oriental en 1963-64. La Infección por el virus del dengue tiene un espectro clínico variado desde enfermedad asintomática hasta el sangrado severo, choque y fallo orgánico, por lo tanto un diagnóstico exacto es difícil y se basa en la confirmación de laboratorio; la condición suele ser autolimitada y la terapia antiviral no está disponible actualmente [32].

De acuerdo al último boletín del año 2015 emitido por el Instituto Nacional de Salud en Colombia se han notificado 94.916 casos de dengue, el 98,6 % corresponde a dengue y el 1,4 % a dengue grave; la incidencia nacional es de 355 casos x 100 000 habitantes, superada por 19 entidades territoriales, siendo Tolima, Meta, Boyacá, Casanare, Quindío, Cundinamarca, Putumayo y Huila las entidades que presentaron proporciones de incidencia superiores a 580 casos por 100 000 habitantes en riesgo. Se han confirmado 72 muertes por dengue, lo que representa una letalidad del 5,3 % para dengue grave [30].

### 6.1.1. Etiopatogenia.

Las propuestas que se han formulado para explicar el dengue grave y fatal son más o menos en orden cronológico, las siguientes:

#### 6.1.1.1. *Permeabilidad vascular mediada por antígeno-anticuerpo-complemento*

Durante una segunda infección por dengue heterotípica; la circulación simultánea de anticuerpos Ig G y antígenos del virus del dengue activan la vía del complemento a través de C3 e inician la cascada C1, C4, C2, lo que contribuye a una reducción del nivel de C3. El aumento resultante de los niveles de C3a y C5a son anafilatoxinas que median la permeabilidad vascular.

#### 6.1.1.2. *Infección Dengue mejorada dependiente de anticuerpo*

Este fenómeno fue descubierto cuando se observó que el virus dengue fácilmente creció in vitro en cultivos de monocitos de sangre periférica obtenido a partir de monos o seres humanos dengue-inmunes, pero menos en monocitos de no inmunes. Poco después, se descubrió que este fenómeno estaba mediado por anticuerpos contra dengue.

#### 6.1.1.3. *Respuesta de células T exagerada*

La permeabilidad vascular se ha atribuido a citoquinas, como interleucina-2 (IL-2) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), liberadas por grupos de células T hiperactivas que acompañan la respuesta inmune en una segunda infección por virus Dengue heterotípica.

#### 6.1.1.4. *Cepas virulentas del virus Dengue*

El concepto de los virus del dengue "virulentos" o "no virulentos" fue desarrollado cuando se observó que el genotipo Americano de dengue virus 2 no produjo un gran brote de DHF / DSS en Iquitos, Perú, durante un brote de 1995 en una población que era altamente inmune.

#### *6.1.1.5. Inmunidad Heterófila*

En extensa literatura experimental se describe observaciones en modelos de ratón; se propone como una enfermedad autoinmune de corta duración resultante de respuestas de los tejidos a patógenos destruidos por anticuerpos producidos contra las proteínas NS1 DENV, estos anticuerpos tiene una reacción cruzada con las células endoteliales huésped, proteínas de coagulación y células hepáticas. Se piensa que estos anticuerpos alcanzan niveles patológicos en una segunda infección.

#### *6.1.1.6. Respuesta mal dirigida de células T a la infección*

El análisis de los fenotipos funcionales de las células T CD8 en DHF reveló que el reconocimiento entre los diferentes péptidos del virus Dengue se asoció con una reducción del potencial citolítico de la citosinas sin menguar su producción; la respuesta al patógeno con células T heterologas selectivamente defectuosas puede dar lugar a la producción de citosinas y quiomocinas que generarían aumento en la permeabilidad vascular.

#### *6.1.1.7. La infección directa de las células mieloides*

Una serie de estudios in vitro sugieren que los resultados de permeabilidad vascular, citosinas u otros factores son generados por la infección por el virus Dengue en células mieloides.

#### *6.1.1.8. La infección directa de las células endoteliales*

El virus dengue crece fácilmente en las células endoteliales humanas con la generación de productos que aumentan la permeabilidad vascular. La actividad transcripcional, producción de proteínas y la expresión de proteínas en la superficie celular son alteradas significativamente por la infección [33].

### 6.1.2. Alteraciones en el sistema hemostático.

Los hallazgos paraclínicos más frecuentes incluyen hematocrito alto, glóbulos blancos bajos, neutrófilos bajos, linfocitos altos, linfocitos atípicos aumentados, plaquetas bajas, tiempo de tromboplastina parcial activado ligeramente prolongado (TPTa) y tiempo de protrombina (TP) y tiempo de trombina ligeramente prolongado o normal (TT). La gran parte de los pacientes se recuperan espontáneamente o una/dos semanas después de la defervescencia; no obstante otros en tanto debutan con choque prolongado por agotamiento del volumen intravascular 2rio a fuga o sangrado por disfunción endotelial, trombocitopenia, disfunción plaquetaria y coagulopatía o en el peor escenario CID [34].

#### 6.1.2.1 *Elevación del hematocrito*

Se debe a la fuga de plasma del compartimento intravascular por aumento de la permeabilidad vascular que comienza en la fase febril y se acentúa aún más durante la fase tóxica. El hematocrito más alto se encuentra al inicio de la defervescencia (D0), después de lo cual comienza a disminuir. El daño endotelial puede ser originado por el propio virus del dengue, la secreción de citosinas de los monocitos / macrófagos y / o la activación del complemento. Se ha postulado que los niveles reducidos de factores del complemento C3, C4 y C5 son el resultado del consumo de C3 a través de la activación de las vías clásica y alterna. La elevación de mediadores como la proteína quimiotáctica-1 del monocito (MCP-1) así como IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ , también se elevan y pueden contribuir al aumento de la permeabilidad endotelial. La evidencia de lesión endotelial ha sido demostrada por los niveles plasmáticos elevados del factor de von Willebrand (vWF) durante la enfermedad aguda.

#### 6.1.2.2. *Recuento de plaquetas bajo*

El conteo plaquetario empieza a descender durante la fase febril alcanzando su nadir durante la fase tóxica. La explicación fisiológica tiene su asiento en tres procesos; en primera instancia depresión medula ósea con descenso en la producción, aumento en su destrucción evidenciado por el aumento de los megacariocitos y acortamiento en la supervivencia plaquetaria y por último aumento del consumo de plaquetas derivado de la interacción entre plaquetas y células endoteliales infectadas con el virus. Finalmente la función plaquetaria está

comprometida durante la fase aguda de la enfermedad manifestándose como agregación plaquetaria alterada al ADP y aumentos concurrentes en el plasma [35].

#### *6.1.2.3. Recuentos de neutrófilos y linfocitos*

Las células blancas, neutrófilos y linfocitos se encuentran en sus niveles más bajos en los días uno a tres pre-defervescencia (D-1 a D-3) con aumento hacia el día D0. Se ha demostrado una correlación negativa significativa entre el aumento de la MPC-1 e IL-6 y el conteo de neutrófilos en los días D-1 y D-2, y en los días D0, D+1 y D+2 respectivamente. Los linfocitos atípicos aumentan en D-2 a D-1 alcanzando su nivel más alto en D + 1 a D + 2.

#### *6.1.2.4. Activación de la coagulación y fibrinólisis*

Las alteraciones hematológicas evidenciadas por la prolongación leve en los TPTa, PT y TT son frecuentes en el D0 excepto en el dengue grave donde son significativamente más prolongados en D-1, D0 y D +1. Estos cambios se han justificados en parte al compromiso hepático como en la activación de la coagulación, observándose reducciones variables en las actividades de los factores de coagulación incluyendo protrombina, V, VII, VIII, IX, X, antitrombina y  $\alpha$ -2 antiplasmina durante la fase aguda de la enfermedad con un aumento gradual durante el periodo de convaleciente. Se aprecia también aumento transitorio del factor tisular (TF) durante la fase febril, particularmente en el shock con normalización gradual durante la fase de convalecencia. Sin embargo, los productos de degradación de la fibrina tales como el dímero D no se elevaron significativamente hasta un grado compatible con el CID, con la excepción de los sujetos con shock profundo.

En cuanto al sistema fibrinolítico se demostró un ligero aumento de los niveles de activador tisular del plasminógeno (t-PA) acompañado de un ligero aumento de los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno -1 (PAI-1) y del inhibidor de la fibrinólisis activado por la trombina (TAFI) durante las fases febril y tóxica. Sin embargo los niveles de PAI-1 fueron significativamente mayores en pacientes con mal pronóstico clínico. Adicionalmente los niveles plasmáticos de antitrombina son habitualmente normales, aunque los niveles de proteína C y proteína S se reducen



ligeramente durante las fases febril y tóxica en pacientes con manifestaciones hemorrágicas pero de forma significativa en el shock por dengue [34].

Además de las explicaciones mencionadas anteriormente se postula:

- Una reactividad cruzada entre las proteínas del virus con factores coagulantes y fibrinolíticos, células endoteliales, plaquetas y hepatocitos, lo que puede contribuir a trombocitopenia, pérdida vascular y daño hepático.
- Algunas citoquinas y quimiocinas pro inflamatorias están elevadas en pacientes con dengue, incluyendo el factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF) que puede inducir la expresión y secreción de otras citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa e interleucina-1b que a su vez promueve la síntesis del factor activador de plaquetas (PAF) el cual media la agregación plaquetaria y la inflamación.
- La infección por el virus Dengue pueden afectar la expresión de moléculas relacionadas con la hemostasia en diferentes células como PAI-1 y la trombosmodulina relacionada con la activación de la proteína C involucrada a su vez en la inactivación de los FV y FVIII. Igualmente ha demostrado una relación estadísticamente significativa entre los niveles del factor tisular (FT) y el inhibidor de la vía del factor tisular con la gravedad de los síntomas de la enfermedad [36].
- La unión de la proteína NS1 del virus Dengue al endotelio y su posterior reconocimiento por anticuerpos anti-NS1 también pueden contribuir a la pérdida vascular, agregado al hecho de que puede unirse tanto a la trombina como a la protrombina [37].

### 6.1.3 Presentación clínica.

El dengue es una enfermedad dinámica que puede tener tres fases: febril, crítica y recuperación. La fase febril puede durar 2 a 7 días, la fase crítica puede tener lugar entre 3er y 7mo días después del inicio de la enfermedad. Una prueba de torniquete

positiva en esta fase indica un aumento de la probabilidad de dengue. La fase de recuperación ocurre 2 a 3 días después de la fase crítica. El dengue tiene un amplio espectro de presentaciones clínicas, a menudo son impredecibles. Los niños son más propensos al desarrollo de shock debido a su micro-vasculatura más permeable, en tanto la hemorragia grave, encefalopatía y el compromiso hepático son más comunes en los adultos. En la fase crítica durante la transición de la fase febril a fase afebril, los pacientes pueden experimentar un aumento de la permeabilidad capilar con la manifestación de las señales de peligro, sobre todo como consecuencia de la pérdida de plasma; leucopenia seguida de una rápida disminución en el recuento de plaquetas por lo general precede a la pérdida de plasma. Sin embargo es durante este periodo en que los pacientes pueden debutar con las mayores complicaciones desde enfermedad hemorrágica hasta falla orgánica multisistémica [38].

La presentación hemorrágica así como el shock tienen en común el rápido aumento de la permeabilidad vascular que se traduce en derrame pleural y ascitis al terminar la fase febril, en tanto las presentaciones inusuales, el compromiso orgánico se caracteriza por choque prolongado con disfunción multiorgánica, otra categoría incluye pacientes con enfermedades subyacentes y la co-infección.

La Organización Mundial de la Salud clasifica los pacientes en tres grupos de acuerdo a la presentación clínica: Dengue sin signos de alarma, dengue con signos de alarma y Dengue grave [39].

Aunque la muerte por Dengue es 99% evitable, cada año alrededor de 20.000 muertes ocurren en más de 100 países. De tal manera no solamente influyen factores biológicos sino sociales y culturales que determinan esta amplia cifra. En una revisión sistemática realizada en el año 2015 que tomó literatura desde 1997 al 2013 se exponen los siguientes determinantes de mortalidad de tipo sociocultural [40].

- Edad: El grupo más afectado fueron los menores de 15 años con especial énfasis en los menores de 5 años. Además existe alta frecuencia reportada en los adultos principalmente en la región de las Américas. Determinante relacionado con el estado inmunológico, tipo de infección y comorbilidades.

- Comorbilidades existentes: Aunque esta condición es ominosa, no fue descrita como una relación directa con mortalidad; las más citadas fueron Diabetes, infección bacteriana y Embarazo.
- Tipo de infección y estado inmunológico: Infecciones secundarias generan formas severas y presentaciones clínicas inusuales.
- Sexo: Un mayor número de casos de fueron descritos en mujeres, aunque la mayoría de las muertes ocurrieron en hombres. Las diferencias de género estaban relacionadas con la búsqueda de atención médica es decir patrones de comportamiento diferentes.
- Etnia: Un papel protector fue descrito en la ascendencia africana y un factor de riesgo para la raza caucásica .Se describe como factor determinante en relación con el estatus socioeconómico y comportamiento cultural.
- Ocupación: Algunas ocupaciones se enumeran (en su mayoría en los informes de casos individuales), pero ninguno estaba directamente relacionada con un desenlace fatal.
- Ingresos: No hubo informes individuales sobre los casos fatales, aunque se relaciona con el nivel socioeconómico, el ingreso no se informó como un determinante de la mortalidad del dengue.
- Educación: El nivel de educación fue descrito en algunos casos. En el análisis del contenido, se observó que la educación fue descrita como un factor determinante de la mortalidad relacionada con el conocimiento del dengue de los pacientes y el personal sanitario.

En cuanto a las manifestaciones clínicas la hepatomegalia, letargo, dolor abdominal, sangrado, hemoconcentración y trombocitopenia, todos los que hace referencia como señales de advertencia las Directrices de la OMS de 2009, fueron parámetros clínicos y de laboratorio asociados de forma independiente con la gravedad en más de un estudio. El reconocimiento de estas señales de advertencia conocidas asociados a la enfermedad grave del dengue pone de manifiesto la utilidad de la clasificación de la OMS de 2009 [41].

Una revisión sistemática realizada desde 01 enero del 2000 a 01 de agosto del 2012 reportó lo siguiente : Cinco síntomas demostraron un mayor riesgo de Enfermedad Grave del Dengue (SSD) , incluyendo sangrado [OR:13.617; 95% intervalo de confianza (IC): 3.281, 56.508], vómitos / náuseas (OR: 1,692; IC del 95%: 1.256, 2.280), dolor abdominal (OR: 2,278;IC del 95%: 1.631, 3.182), signos cutáneos (OR: 2.031; IC del 95%: 1.269, 3.250), y hepatomegalia (OR: 4,751; IC del 95%: 1.769, 12.570). Entre los cuatro síntomas relacionados con el sangrado se incluye hematemesis, melena, sangrado de las encías, y epistaxis (OR: 6,174; IC del 95%: 2,66, 14.334;  $P < 0,001$ ) y melena (OR: 10.351; IC del 95%: 3.065, 34.956;  $P < 0,001$ ) se asociaron significativamente con SSD. No se encontraron asociaciones significativas con SSD de género, letargo, dolor retro orbital, diarrea, o prueba de torniquete, mientras el dolor de cabeza pareció protector (OR: 0,555; IC del 95%: 0,455, 0,676) [42].

#### **6.1.4** Predictores de complicación.

Dado el espectro clínico variable con potenciales riesgos para la vida, en los últimos años se han realizado grandes esfuerzos en identificar aquellos pacientes que requerirán una estrecha vigilancia; a continuación se exponen algunas herramientas que se han postulado para tal fin:

##### *6.1.4.1. Proteína sérica, urea y proporción de linfocitos*

En Singapur país con una alta proporción de casos de dengue en adultos se ha incluido un nivel bajo en proteínas, un nivel alto en urea sérica y baja proporción de linfocitos como predictores de desarrollo de enfermedad hemorrágica entre los pacientes hospitalizados por dengue con un alto nivel de sensibilidad y valor predictivo negativo pero especificidad deficiente. Posteriormente en otro estudio de

cohorte se ha sugerido los anteriores exámenes como una herramienta útil en la clasificación de los pacientes que requieren hospitalización frente a los manejados ambulatoriamente [43] [44].

#### 6.1.4.2. *Recuento plaquetario y Hematocrito*

El recuento de plaquetario tienden a caer sobre el curso de la enfermedad, alcanzando su punto más bajo poco después de desaparición de la fiebre, antes de demostrar una respuesta rápida recuperación los recuentos más bajos ( $<50 \times 10^9 / l$ ; intervalo normal de  $150 \text{ a } 400 \times 10^9 / l$ ) se observan con mayor frecuencia en la enfermedad grave y se consideran un factor de riesgo de sangrado [45] [46].

Actualmente la identificación clínica de fuga vascular es difícil el método de supervisión de fuga vascular se basa en la identificación de hemoconcentración relativa, determinada mediante el seguimiento de los cambios en las mediciones seriadas del hematocrito, considerándose un aumento de más de 20% del valor basal como significativo. Sin embargo, este método puede ser bastante insensible, sobre todo si el paciente está recibiendo tratamiento con líquidos por vía parenteral y también está limitada por el hecho de que no se conoce de manera habitual un valor de referencia de cada individuo [47].

Si realizamos una asociación aumento del Hematocrito y Descenso plaquetario se obtiene tiene un RR de 6.9 con un IC 2.3 -21.1 y una confiabilidad del 95 % para predecir Síndrome Shock Dengue y Dengue Hemorrágico.

#### 6.1.4.3. *Enzimas hepáticas*

La afectación hepática es frecuente en el dengue y las enzimas hepáticas están habitualmente elevadas en las formas graves, las alteraciones más marcadas se asocian por lo general a perfiles de mayor complicación pero su utilidad en la discriminación entre dengue grave y no grave ha demostrado ser deficiente. Además, los niveles de enzimas hepáticas tienen un pico tarde en el curso de la

enfermedad, por lo general durante la segunda semana, lo que limita su utilidad como marcador pronóstico [48] [49].

#### *6.1.4.4. Proteinuria, índice Proteína/creatinina*

La relación proteína / creatinina en orina (UPCR) se ha sugerido como un posible predictor de gravedad, con un UPCRs máximos observados en los casos de dengue hemorrágico en comparación con los casos de adultos con fiebre Dengue [50]. Sin embargo, un estudio que describe la magnitud y la cinética de la excreción urinaria de albúmina en una gran población pediátrica encontró que aunque la excreción de albúmina se aumentó en los pacientes confirmados de dengue, con un tiempo de tendencia significativa que muestra los valores máximos durante la fase crítica; la discriminación entre pacientes de diferente gravedad era pobre y la albuminuria no era útil en la predicción de la aparición de complicaciones [51].

#### *6.1.4.5. Tiempos de coagulación*

Con la lesión endotelial, hay una liberación de componentes procoagulantes, activación de la cascada de coagulación con la generación de trombina, aumento de la actividad antifibrinolítica y consumo de factores anticoagulantes esto se verá reflejado en la prolongación de los tiempos de coagulación TP (Tiempo de Protrombina > 14”), TPTA (Tiempo parcial de tromboplastina activado >44”) y TT (Tiempo de trombina > 16”). Todos ellos son predictores para Shock Dengue en la fase febril con un RR 4,7; 7,1 y 9,9 respectivamente [47].

#### *6.1.4.6. Ecografía*

Los estudios que utilizan ultrasonido han demostrado que el derrame pleural, la ascitis y el edema de la pared de vesícula son comunes durante la fase crítica y se correlacionan con la gravedad enfermedad, siendo esta ultima un predictor precoz de la enfermedad [52] [53]. Además los estudios de ultrasonido de serie indican que la pérdida de plasma subclínica se puede detectar ya en los días 2 a 3

de fiebre (30) y es mejor para predecir la progresión de la enfermedad que otros marcadores de fuga plasmática como hematocrito y albumina [54]. Por lo tanto la ecografía puede ser una herramienta útil de seguimiento y cuando sea posible debe ser considerada en la evaluación general durante la fase febril. Sin embargo hay ciertas limitaciones, especialmente la falta de rangos normales definidos para los parámetros de interés, la variabilidad en las mediciones obtenidas por diferentes operadores y la falta de especificidad de los hallazgos [55].

#### *6.1.4.7. Marcadores inmunológicos y carga viral*

Una Viremia mayor se considera un reflejo de una mayor proporción de células infectadas y se ha relacionado con severidad de la enfermedad. Sin embargo, diferencias en el serotipo son evidentes el virus dengue tipo 1 debuta con una clínica relativamente menos severa [56].

La proteína soluble no estructural-1 (NS1) generalmente se correlaciona con los niveles de viremia y son generalmente más altos en pacientes con enfermedad severa que en aquellos sin complicaciones. Un mayor nivel de NS1 dentro de las 72 horas del inicio de la fiebre predice los pacientes quienes desarrollaron DH en el periodo de defervescencia [57] y se ha sugerido que NS1 puede jugar un papel patógeno en el proceso de fuga capilar, a través de la activación del complemento y la generación de anafilotoxinas y el complejo terminal del complemento SC5b-9 [58]. No obstante la cinética conocida de la NS1 puede estar influenciada por varios factores , entre ellos el serotipo con niveles más bajos observados en infecciones DENV2 que en DENV1 después de ajustar la carga viral y la inmunidad del huésped con tiempos de eliminación más rápidas en la infección secundaria que en la primaria. Por lo tanto, la magnitud de la antigenemia de la NS1 por sí sola no es suficiente para explicar el resultado y esto probablemente afecta la utilidad general de la NS1 como un biomarcador potencial [59].

#### *6.1.4.8. Marcadores de Activación endotelial y disrupción vascular*

La molécula soluble de adhesión intercelular-1 (SICAM-1) y la molécula soluble de adhesión vascular-1 (sVCAM-1) han demostrado estar aumentadas en pacientes con dengue en comparación con los controles y se correlaciona con gravedad de la enfermedad [60].

La trombomodulina soluble un marcador no específico de activación endotelial, también se encontró aumentada en el 2do y 3er día de defervescencia y se correlaciona bien con la gravedad de la enfermedad [61].

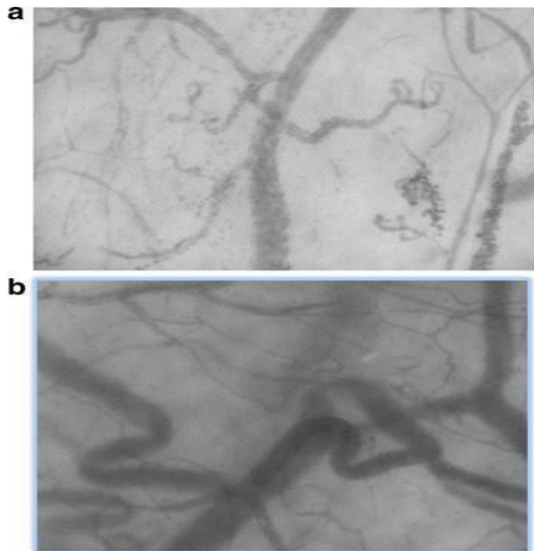
Tanto las proteínas del DENV y la NS1 se conoce, se unen al sulfato de heparán un constituyente principal de la capa de glicocalix una estructura gelatinosa de carga negativa que recubre la superficie luminal de la microvascular. La evidencia sugiere que sus niveles se elevan durante la fase febril temprana [58] [59] aunque se requiere más estudios que indiquen su potencial predictor de aquellos pacientes propensos a desarrollar enfermedad grave.

#### *6.1.4.9. Monitoria de flujo de la microcirculación:*

La disfunción de la microcirculación secundario a la hipoperfusión tisular condiciona una insuficiencia mitocondrial y muerte celular que se relaciona con la disfunción multiorganica en la Sepsis severa [62]. De acuerdo con esta hipótesis, la optimización hemodinámica temprana resulta beneficiosa en las etapas tempranas y no ultimas del Shock [63]. En las últimas dos décadas, junto con los exámenes imagenológicos en tiempo real se encuentra la imagen espectral de polarización ortogonal (OPS) y la imagen de corriente secundaria de campo oscuro (SDF) aplicada en la evaluación del colapso microcirculatorio ocurrido en etapas tempranas del choque; siendo independientes de la presión arterial se constituyen en fuertes predictores de gravedad [64] [65]. Actualmente los patrones de alteración de flujo micocirculatorio en el Dengue son desconocidos; sin embargo en un estudio de caso de Brasil la participación de dos pacientes con DSS, se identificaron patrones muy anormales de la microcirculación muy anormales , que mejoró tras la resolución de choque [66]



**Figura 2** A. Fase febril tardía en Dengue mostrando reducción de la densidad total vascular con extravasación de hematíes. B. Fase de recuperación con densidad normal de los vasos.



Fuente: [www. http://bmcmedicine.biomedcentral.com/](http://bmcmedicine.biomedcentral.com/) Imagen de corriente secundaria de campo oscuro en dengue (SDF).

## 6.2 PRUEBAS VISCOELASTICAS

El tromboelastograma es un dispositivo, que mide las propiedades visco elásticas de la sangre, de una forma dinámica y global, ya que documenta la integración de las plaquetas con la cascada de la coagulación.

Historia y terminología: La Tromboelastografía (TEG) fue descrita en 1948 por Helmut Hartert en Heidelberg, antes incluso de la introducción del TTPA. Adquirió gran popularidad en la década de los 80 como una técnica capaz de evaluar el proceso hemostático de forma global coincidiendo con el auge de los programas de trasplante hepático. Aunque éste método proporcionaba información importante desde sus inicios, su uso en la práctica clínica en aquel momento resultaba complicado por la dificultad de manejo y su sensibilidad extrema a la vibración. En 1993, el término TEG fue registrado por Haemoscope Corporation IL, USA, y en la actualidad Haemoscope es una división de Haemonetics Corporation. Posteriormente, Pentapharm GMBH Munich, patentó su dispositivo, basado en los mismos principios de funcionamiento y usa el término ROTEM (tromboelastometría

rotacional). Los test que realizan son similares pero unos con la terminación TEG (Tromboelastografía, Tromboelastograma) y los otros con la terminación TEM (Tromboelastometría, Temograma). En la actualidad ambos dispositivos, mejorados tecnológicamente son de más fácil manejo y menos sensibles a la vibración o al choque, de forma que pueden utilizarse en el área quirúrgica para obtener resultados inmediatos [67].

Esta prueba se realiza in Vitro, empleando una cubeta o copa en donde se depositan 0,36cc de sangre, la cual se gradúa previamente de acuerdo a la temperatura del paciente y durante un período de 10 segundos la muestra es sometida a un proceso de rotación y de oscilación a 4°45".

**Figura 3.** Tromboelastografo.



Fuente: Laboratorio Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo [68]

La sangre depositada en la copa, se encuentra en contacto con un pin, el cual se halla suspendido libremente dentro de la muestra y que, a su vez, está conectado por su extremo distal a una guía o cable de torsión que lo hace girar; a medida que la sangre se coagula modifica la resistencia del pin; estas variaciones obtenidas por las características del coágulo y de su etapa evolutiva, son registradas por un transductor electromecánico, el cual convierte la rotación del pin en una señal eléctrica, documentando así las distintas etapas de la coagulación, es decir, la formación de la fibrina, la retracción del coágulo, la agregación plaquetaria y la lisis del coágulo[69].

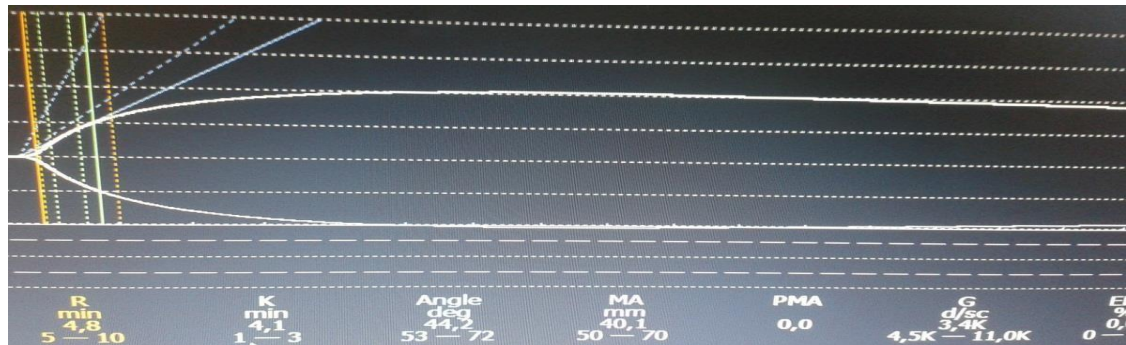
Dicho movimiento es graficado en un computador, y produce los siguientes datos:

- R en el TEG y CT en el ROTEM: Tiempo de Reacción: Periodo transcurrido entre la colocación de la sangre y el comienzo de la formación de fibrina. Refleja la acción de las proteínas (factores) de la coagulación. Se prolonga en: anticoagulación con heparina; warfarina; en déficit de los factores de coagulación, ya sea congénito o adquirido; por hemorragia o hemodilución, u otra entidad clínica que haga disfuncionales las proteínas de la coagulación. Los valores normales son entre 4 y 8 minutos.
- K en el TEG y CFT Tiempo de formación del Coágulo en el ROTEM: Tiempo de Coagulación: Tiempo desde el comienzo de la formación del coágulo hasta la máxima fuerza de éste. Se acorta cuando hay aumento en la función plaquetaria o aumento de fibrinógeno, y se prolonga al existir déficit de proteínas de coagulación, anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios. El valor normal es de 0-4 minutos.
- Ángulo alfa: Está formado por el brazo de R y la pendiente de K. Representa la velocidad de formación del coágulo. Aumenta en hiperagregabilidad plaquetaria, o en elevación del fibrinógeno; por el contrario, disminuye con bajas concentraciones plasmáticas de fibrinógeno, anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios. El valor normal es de 47°- 74°.
- MA en el TEG y MCF Máxima Firmeza del Coágulo en el ROTEM. Evalúa la interacción entre la fibrina y las plaquetas; en especial, la función plaquetaria. Disminuye en presencia de antiagregantes plaquetarios o trombocitopenia marcada, y aumenta en hiperagregabilidad plaquetaria. El valor normal es de 55-73 mm.
- Lisis máxima en el ROTEM y Lisis a los 30 y 60 minutos (LY30-LY 60) en el TEG Refleja el porcentaje de la lisis del coágulo posterior a la MA, lo que expresa la estabilidad de este. Se incrementa en fibrinólisis. El valor normal es del 0 % al 8 %. En el TEG miden el porcentaje de lisis producido 30 y 60 minutos después de alcanzar la MA. LY30 es patológico por encima de 7,5%.

- G: Mide de forma global la firmeza del coágulo. El valor normal es de 6-13 dinas por cm<sup>2</sup>.
- IC: Índice de coagulación: Mide de forma global el estado de la coagulación. El valor normal es de -3 a 3. Los valores inferiores a -3 son indicadores de hipocoagulabilidad, y los mayores a 3, indicadores de hipercoagulabilidad. Este es un índice del estado hemostático global que integra R, K,  $\alpha$ , y MA.

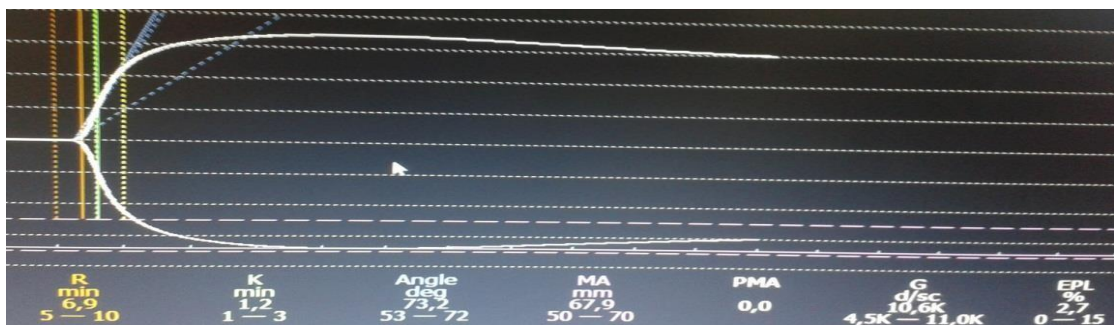
Imágenes de tromboelastografía:

**Figura 4.** Estado de Hipocoagulabilidad [68]



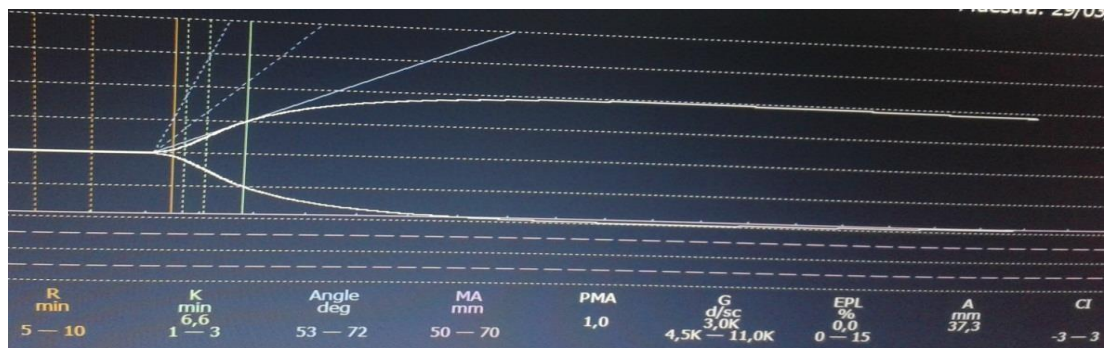
Fuente: Laboratorio Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo

**Figura 5.** Estado de Hipercoagulabilidad, Hiperagregabilidad plaquetaria [68].



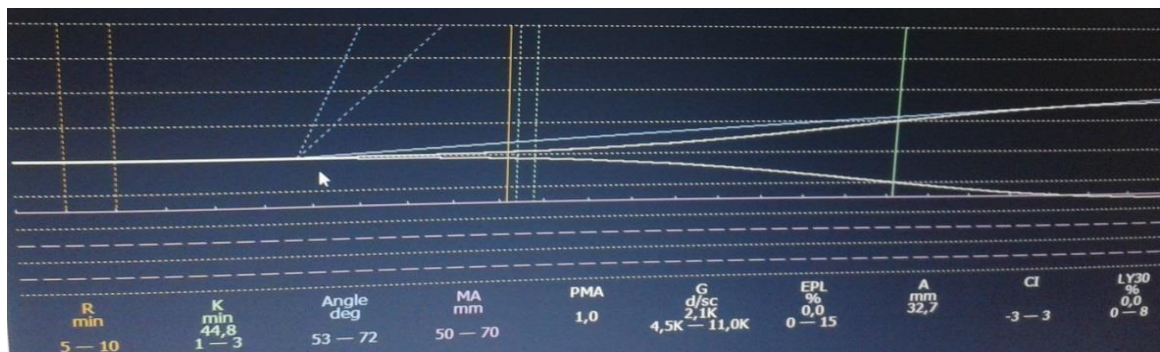
Fuente: Laboratorio Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo

**Figura 6.** Estado de Déficit de los Factores de coagulación, Hipofunción plaquetaria [68]



Fuente: Laboratorio Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo

**Figura 7.** Estado global de Hipocoagulidad [68].



Fuente: Laboratorio Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo

**Test realizables:**

ROTEM: Los test se realizan sobre sangre citratada lo que obliga a la reversión del citrato mediante la adición de cloruro cálcico a la muestra de sangre del paciente. El pipeteo en el ROTEM es totalmente automático por lo que facilita de forma importante el proceso.

- EXTEM: test global in vitro semicuantitativo sobre sangre citratada recalcificada mediante activación del sistema extrínseco por tromboplastina (factor tisular). Mide desde el inicio de la cascada de la coagulación hasta la consolidación del coágulo y posterior fibrinólisis (función de los factores VII, X, V, II, I, las plaquetas y la fibrinólisis).
- INTEM: test global in vitro semicuantitativo sobre sangre citratada recalcificada mediante activación del sistema intrínseco por ácido eláxico, medición desde la activación de la cascada de la coagulación hasta la consolidación del coágulo y su posterior fibrinólisis (función de los factores XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I, las plaquetas y la fibrinólisis).
- FIBTEM: monitorización específica de la función del fibrinógeno. La coagulación es activada como en EXTEM pero el reactivo contiene citocalasina D que inactiva las plaquetas. El coágulo resultante es por tanto, dependiente únicamente de la formación de fibrina y la polimerización de la misma. Comparado con EXTEM podemos inferir la contribución de las plaquetas a la firmeza máxima del coágulo.
- APTTEM: la coagulación es activada como en EXTEM pero el reactivo contiene apterinina, por lo que realiza una inhibición in-vitro de la fibrinólisis. Al comparar EXTEM con APTTEM detectaremos si existe o no fibrinólisis según APTTEM mejore o no los resultados del EXTEM.
- HEPTTEM: la activación de la coagulación es como en INTEM pero el reactivo contiene heparinasa. Comparando INTEM con HEPTTEM podemos detectar si las alteraciones de la coagulación se deben a la heparina y por tanto son corregibles con protamina.
- NATTEM: test global in vitro semicuantitativo sobre sangre citratada recalcificada sin activador de la coagulación. Activación por contacto con las superficies de la

cubeta y el cilindro. Los test sin activación de la coagulación, también realizable con TEG tienen escasa utilidad en la práctica clínica puesto que requieren un largo periodo de tiempo hasta que se produce la coagulación y se obtienen los resultados, ofreciendo pocas ventajas respecto a las pruebas habituales de la coagulación (48).

TEG: Los test en el TEG® pueden realizarse sobre sangre citratada, en caso de que no se pueda procesar de forma inmediata la muestra, lo que requerirá la reversión del citrato mediante la adición en la cubeta de 20 µl de cloruro cálcico 0,2M, o sobre sangre sin anticoagular, inmediatamente tras la extracción de la muestra del paciente (máximo 4 minutos). En el caso del TEG el pipeteo es manual, siguiendo las instrucciones de cada uno de los test.

- Kaolin: test global activado por caolín. Mide la activación de la coagulación, la consolidación del coágulo y posterior fibrinólisis.
- Heparinasa: mide si existe efecto de heparina comparándolo con el test de kaolín normal. Este test se realiza igual que el test de kaolín pero mediante el uso de una cubeta de color azul que contiene heparinasa.
- Fibrinógeno funcional: test en el que se añade a la muestra de sangre, factor tisular e inhibidor plaquetario para discriminar la función del fibrinógeno diferenciándola de la de las plaquetas. Da una estimación del nivel funcional de fibrinógeno.
- RapidTEG: test que acelera el proceso de coagulación mediante la estimulación simultánea de las vías de coagulación intrínseca y extrínseca mediante la adición a la muestra sanguínea de factor tisular, caolín y fosfolípidos. Proporciona resultados más rápidos útiles en la monitorización de la anticoagulación con heparina mediante un tiempo específico (TEG ACT) y ha sido también usado para la evaluación rápida de la coagulación y fibrinólisis en el paciente politraumatizado.

- PlateletMapping: test que permite monitorizar el tratamiento antiagregante plaquetario con fármacos de diverso mecanismo de acción. Activa las plaquetas mediante la adición de ADP, ácido araquidónico o ambos. Útil para detectar riesgo trombótico o hemorrágico en el paciente quirúrgico antiagregado.

Hoy en día, y cada vez más a menudo, la TEG se utiliza en múltiples situaciones clínicas; su uso se amplía cada día más. Dentro de las principales.

#### Ventajas de la utilización de la TEG

- Rapidez de los resultados (minutos).
- Facilidad para realizarla y para interpretarla.
- Requiere solamente 1 ml de sangre para su realización.
- Evalúa en forma global la coagulación desde la formación del coágulo hasta su destrucción (fibrinólisis).
- Ayuda en la diferenciación entre sangrado debido a alteración de la coagulación y hemostasia quirúrgica inadecuada.
- Detecta la hipercoagulabilidad, especialmente en trauma y en cirugía, y sirve como predictor de eventos trombóticos postoperatorios.
- Tiene en cuenta la temperatura real del paciente
- Racionaliza la utilización de productos sanguíneos y agentes hemostáticos.



- Se pueden efectuar ensayos terapéuticos in vitro en el tromboelastógrafo antes de aplicarlos al paciente [70].

## 7. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Tabla Operacionalización de Variables 1.

VARIABLE	Definición	Indicador o categoría.	Nivel de medición.
Sexo.	Condición de tipo orgánica que diferencia al macho de la hembra, al hombre de la mujer.	Masculino, Femenino.	Nominal
Edad.	Tiempo de ha vivido una persona desde su nacimiento.	N.º meses (menor de 1 año) N.º años (mayor de 1 año).	Numérico absoluto.
Procedencia.	Área de origen.	Urbana, Rural.	Nominal.
Dengue Grave.	Paciente con dengue que cumple con cualquiera de los siguientes criterios: Hemorragia severa, shock, signos de fuga vascular, fallo orgánico.	Si y no.	Nominal.
Tiempo de reacción (5 a 10 minutos)	Formación inicial del coágulo.	Minutos	Numérico
Tiempo de formación del coagulo (1 a 3 minutos)	Permite determinar deficiencia de factores o fibrinógeno o aumento de la función plaquetaria.	Minutos	Numérico
Angulo Alfa (53 a 72 grados)	Velocidad de la formación del coágulo	Grados	Numérico
Máxima amplitud (50 a 70 mm)	Momento en el cual el coágulo alcanza su máxima fortaleza.	Milímetros	Numérico
Índice de coagulación (-3 a +3)	Permite establecer hipercoagulidad o fibrinólisis.	No aplica.	Numérico
Día de la enfermedad a la toma del TEG.	Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas.	Días.	Numérico
Tiempo de Tromboplastina parcial activado (Segundos)	Tiempo de tarda un coagulo en formarse en una muestra de sangre.	Segundos.	Numérico absoluto.
Derrame pleural por rayos X de tórax.	Cuando es mayor de 75 cc se hace evidente por radiografía.	Positiva, negativa.	Nominal.
Hematocrito	Volumen de glóbulos rojos con relación al total de la sangre	%	Cuantitativo
Recuento de plaquetas (UI/l).	Cantidad de plaquetas por ml.	(UI/ml)	Cuantitativo
INR.	Razón normalizada internacional.	0,9 a 1.3= normal; 1-2= riesgo bajo; 2-3= riesgo medio; 3-5= riesgo alto.	Ordinal.
Dímero D.	Desechos resultantes de la destrucción de la fibrina, una proteína producida principalmente durante la coagulación sanguínea.	Si y no.	Nominal
Fibrinógeno (mg/dl).	Proteína soluble del plasma sanguíneo precursor de la fibrina.	Mg/dl.	Cuantitativo

## 8. DISEÑO METODOLÓGICO

### 8.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio de tipo descriptivo de reporte de caso. Debido a que la muestra al final no fue lo suficientemente grande para la realización de una serie de casos.

### 8.2 LUGAR

El Hospital Hernando Moncaleano Perdomo (HUN) es un hospital de nivel complementario de referencia para la región sur de Colombia, que incluye el sur del Tolima, Huila, Putumayo y Caquetá, es de destacar que por ser centro de referencia para casos de dengue complicado en la región, solamente se tienen pacientes dengue con signos de alarma y Dengue Grave [68] .

Cabe aclarar que cuenta con servicios de Urgencia, Hospitalización, Unidad de Cuidado intensivo Neonatal, adulto, pediátrico, Gineco-obstétrico y Banco de Sangre las 24 Horas del día; con un total en el servicio de adultos de 16 camas en observación, 16 camas en infectología y 20 camas en UCI, en cuanto al área de pediatría se tienen 28 camas en el servicio de observación, 16 camas en infectología y 14 camas en UCI. Aunque no es el único sitio de referencia de nivel complementario del Departamento del Huila.

### 8.3 POBLACIÓN

Pacientes ingresados en el Hospital Universitario Hernando Moncaleno Perdomo de Neiva a quienes se hizo tromboelastografía.

## **8.4 MUESTRA:**

Se tomó una muestra no probabilística que correspondió a un paciente que ingresó al Hospital Universitario Hernando Moncaleno Perdomo de Neiva con diagnóstico de dengue en el periodo comprendido del 19 de marzo del año 2015 hasta el 31 de enero del 2017, quien cumplió con criterios de inclusión y se descartó los criterios de exclusión a saber los siguientes:

### **8.4.1 Criterios de Inclusión**

- Pacientes con diagnóstico de dengue grave a quienes se le haya realizado Tromboelastografía.
- Pacientes mayores de 1 mes hasta los 14 años.

### **8.4.2 Criterios de Exclusión**

- Pacientes en estado de embarazo.
- Pacientes con antecedente de alteración primaria de la coagulación.
- Pacientes con medicación anticoagulante.
- Pacientes con tromboelastogramas solicitados por una razón diferente a su coagulopatía por enfermedad del dengue.

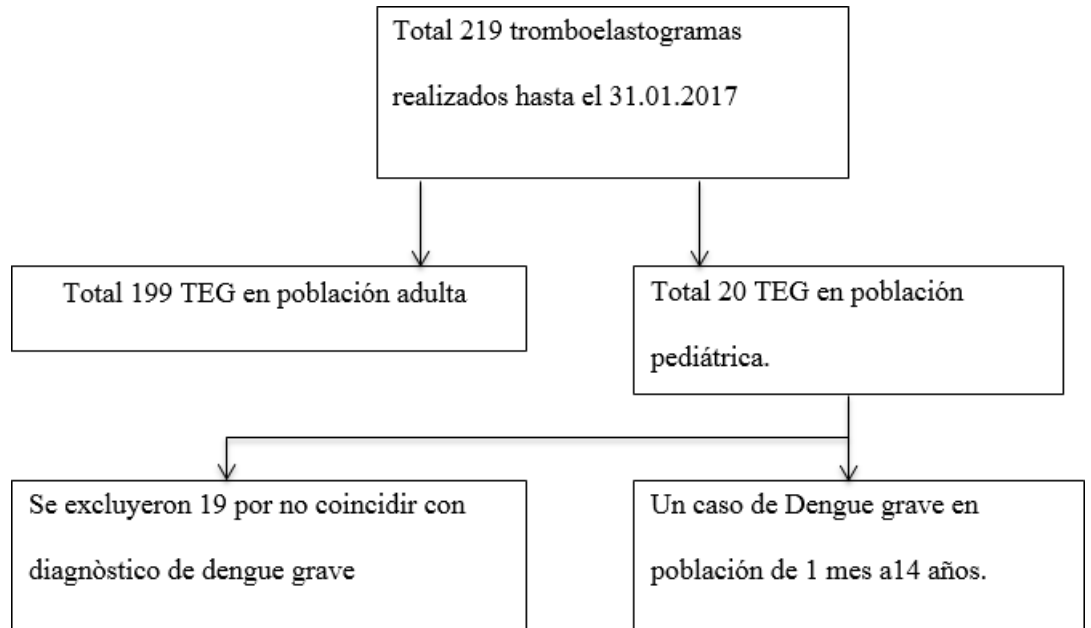
## **8.5 ESTRATEGIA PARA CONTROLAR LAS VARIABLES DE CONFUSIÓN**

Mediante la implementación de los criterios de exclusión se evitó el ingreso de variables de tipo clínico que pudieron alterar los resultados como enfermedades raras de la coagulación, consumo de medicamentos anticoagulantes y estados que fisiológicamente debutan con hipercoagulabilidad como el embarazo y el periodo neonatal. Tomando consciencia del contexto clínico-epidemiológico de la zona con el surgimiento de patologías como el Zika y el Chikungunya cuya sintomatología es similar a la enfermedad de interés sin embargo cabe aclarar que el Dengue grave tiene un mayor compromiso en el sistema hemostático comparada con las anteriores.

## **8.6 TÉCNICA Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS**

Se realizó una búsqueda detallada en los registros de tromboelastogramas realizados a partir del 19 de marzo del 2015 (fecha en que se implementó el examen en el HUN) hasta el 31 de enero del 2017 y posteriormente se filtró la población pediátrica entre 1 mes y 14 años, de estos aquel con diagnóstico de dengue grave. Posteriormente se procedió a la búsqueda de su respectiva historia clínica para la aplicación final del instrumento de recolección de datos.

**Figura 8.** Recolección de datos.



## 8.7 INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Se realizó la validación y confiabilidad del instrumento mediante la evaluación con expertos: Tres profesionales en las áreas de Hematología, Cuidado intensivo pediátrico y Anestesiología Cardiovascular; quienes estuvieron de acuerdo con la pertinencia de las variables incluidas en el mismo. (Ver Anexos)

## 8.8 CODIFICACIÓN Y TABULACIÓN

Se realizó la codificación de algunas de las variables de la siguiente manera:

Tabla Codificación de variables 2.

VARIABLE	Definición Operativa
Sexo.	Masculino=1, Femenino=2.
Procedencia.	Urbana=1, Rural=2.
Dengue Grave.	Sí=1, No=2.
INR.	Normal=1; riesgo bajo=2; riesgo medio=3; riesgo alto=4.
derrame pleural por rayos X de tórax.	Sí=1, No=2.

## 8.9 FUENTE DE INFORMACIÓN

Se utilizó fuentes de información indirecta que corresponden a los registros de Tromboelastografía y la base de datos de Historias clínicas del Hospital universitario de Neiva.

## 8.10 PLAN DE ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se realizó un análisis estadístico netamente descriptivo debido a que al proceder a la búsqueda de casos solo uno cumplía con todos los criterios de inclusión.

## 8.11 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio está clasificado según la resolución 8430 de 1993, como una investigación sin riesgo al ser un estudio retrospectivo en el cual, por definición e intención, no se realizó intervenciones o modificaciones fisiológicas, psicológicas o sociales como parte de nuestros objetivos de estudio. Al tener una direccionalidad retrospectiva se empleó los archivos de los tromboelastogramas realizados hasta el 31 de enero del 2017 y aquel que cumplió los criterios de inclusión fue seleccionado junto con la Historia clínica y demás paraclínicos necesarios para analizar las variables de interés. Los Investigadores firmaron el acuerdo de confidencialidad para poder revisar y llevar privacidad en la información en la historia clínica, los

datos fueron codificados y se salvaguardó la confidencialidad del paciente. Es importante mencionar que la inclusión o no de la información del paciente en el estudio no tuvo ninguna repercusión en las decisiones terapéuticas establecidas para el paciente realizadas por el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. La Información que se obtuvo de la revisión de la historia clínica solo fue analizada por los investigadores de este proyecto.

### **8.11.1 Riesgo**

Proyecto de investigación se clasifica como Sin Riesgo.

### **8.11.2 Alcance**

Con este proyecto investigativo se espera realizar una publicación en una revista indexada en un periodo a corto o mediano plazo. Para el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, contribuirá a la identificación de aquellos pacientes que se beneficiarán de una práctica transfusional temprana y el tipo de componente a transfundir, como también la generación de nuevos conocimientos debido a que no se han publicado estudios en este tema, para la Especialización de Epidemiología de la Universidad Surcolombiana fortalecer la formación investigativa de los profesionales que laboran en el campo o área de la Epidemiología en la Región Surcolombiana; con fundamentos humanos integrales, de compromiso y responsabilidad social. Se espera que este proyecto de investigación genere nuevos conocimientos en los investigadores, mejorar las condiciones clínicas del paciente y aportar al desarrollo investigativo de la universidad Surcolombiana y el hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo, con un mayor acercamiento a la fisiopatología de la coagulopatía por Dengue grave, que contribuya a diezmar los desenlaces fatales de esta patología.

### **8.11.3 Costo – Beneficio**

Reconocer el trabajo de la comunidad científica de la Universidad Surcolombiana y del Hospital Universitario, como también contribuir a la generación de nuevos conocimiento para la actualización de guías y protocolos de atención.



## **8.12 MODELO ADMINISTRATIVO**

### **8.12.1 Cronograma**

Se realizó un cronograma de actividades en función de organizar el tiempo y las actividades a realizar desde el anteproyecto hasta la presentación del informe y de esta forma se ordenó el trabajo de los investigadores. Para mayor comprensión de ello se realizó un diagrama de Ganti (Ver Anexos).

### **8.12.2 Presupuesto: Recurso Humano y Financiero**

El trabajo de investigación contó con recursos humanos y financieros. El trabajo fue realizado por 2 investigadores con la colaboración de 3 asesores dos en la parte científica y uno en lo metodológico. Cada uno de los investigadores definió sus funciones siendo designada la Dra. Mónica Jiménez como directora del proyecto. (Ver Anexos).

En cuanto a los recursos financieros el proyecto fue patrocinado con recursos propios de los investigadores no se solicitaron recursos a instituciones o laboratorios para impedir conflicto de intereses. Se contó con la colaboración en espacios y registros del Hospital Universitario Hernando Moncaleano sin aportación de recursos. (Ver Anexos).

## 9. DESCRIPCIÓN DEL CASO

Un menor masculino de 3 años de edad procedente de área urbana del Municipio de Tello presenta una sintomatología desde el 22.08.2015 a las 12 horas consistente en fiebre de 39 grados, hiporexia, dolor abdominal intenso, emesis recurrente, sin evidencia de sangrado y diuresis no estimada. Debido a la advertencia de trombocitopenia menor de 100.000 asociado a hemoconcentración es remitido a nivel complementario. El día 26.08.2015 ingresa paciente en regulares condiciones generales. SV: TA: 94/55 mmHg, FC: 110 x minuto, FR: 45 x minuto, T: 36.9 °C, SO<sub>2</sub>: 98%, peso: 14 KG; mucosas secas, saliva filante, hipoventilación basal derecha, polipneico, hepatomegalia a 6 cm de reborde costal derecho, llenado capilar a 3" por lo que se hace Dx: dengue con signos de alarma en día 4to y se decide dejar en observación con toma de exámenes de extensión. Estos muestran un trastorno mixto con compensación respiratoria (PH: 7.46 PCO<sub>2</sub>: 28 PO<sub>2</sub>: 130 HCO<sub>3</sub>: 19.9 BE: -3.9 Lactato: 2.9 NA: 132 K: 4.4 CA: 1.14, rayos x de tórax en decúbito lateral derecho (derrame pleural: 27%). Ante la evidencia de signos claros de fuga vascular se decide trasladar a UCI pediátrica.

Otros exámenes realizados al ingreso:

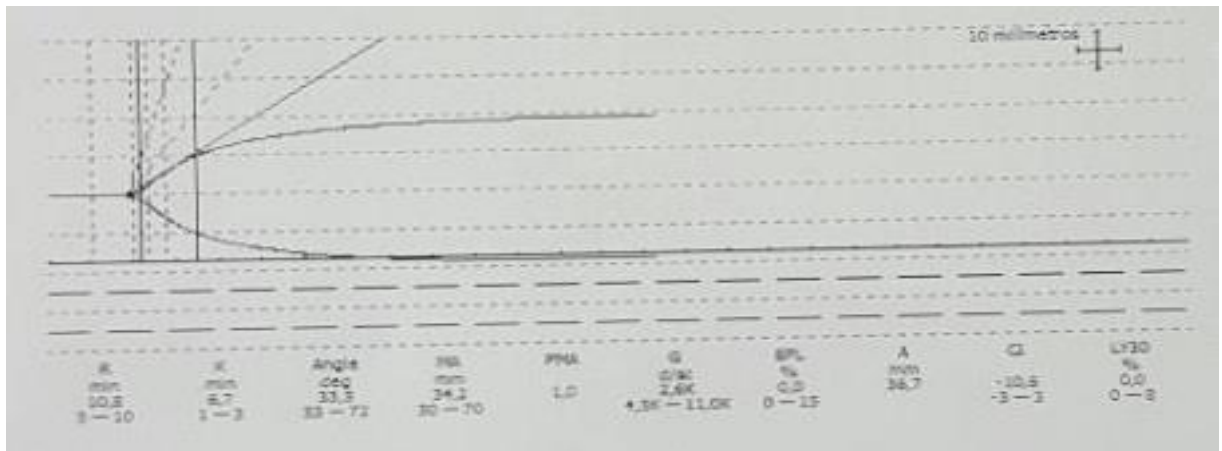
Cloro	98.6 meq/l
cpk mb	24 u/l
CPK	47 u/l
BUN	11 mg/dl
Creatinina	0.4 mg/dl
Leucocitos	8100 /ml
linfocitos	33%
Neutrófilos	52%
Hemoglobina	1.1mg/dl
Hematocrito	44.6%
Plaquetas	49.000xml
Proteína C	4.1 meq/l
Proteínas Totales	5.6 g/dl
TP	10.9 "
TPT	29.1"
Dímero D	451.77 ng/ml
Fibrinógeno	94 mg/dl
Bilirrubina total.	0.2 mg/dl
Bilirrubina directa	0.1 mg/dl
Bilirrubina indirecta	0.1 mg/dl

Ecocardiografía

FE: 52%  
FA: 25%  
FA DEL VD: 21%  
GC: 118 ml/Kg/MIN  
PSPE: 33 mmHg  
ÁREA PORCENTUAL EXPULSIÓN VD: 16%  
DERRAME PERICÁRDICO ANTERIOR 0.83  
CM, APICAL: 1 CM

A las 12 horas de su ingreso se evidencia una coagulopatía por dengue manifestada por sangrados en sitios de veno-punción con un valor de INR normal se cuestiona además disfunción hepática, se solicita tromboelastografía urgente:

**Figura 9.** Tromboelastografía en el día 4to de enfermedad.



Fuente: Laboratorio Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo

**Figura 10.** Valores reales de la tromboelastografía.

Datos de la muestr		Unidad		Valores normales:
R:	10,8	min	<alto>	(5 — 10)
K:	6,7	min	<alto>	(1 — 3)
Angle:	33,5	deg	<bajo>	(53 — 72)
MA:	34,2	mm	<bajo>	(50 — 70)
PMA:	1,0			
G:	2,6K	d/sc	<bajo>	(4,5K — 11,0K)
EPL:	0,0	%		(0 — 15)
A:	36,7	mm		
CI:	-10,6		<bajo>	(-3 — 3)
LY30:	0,0	%		(0 — 8)

Fuente: Laboratorio Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo

Se interpreta como: tromboelastograma con curva sugestiva de déficit de factores de coagulación, déficit de fibrinógeno, disminución de función plaquetaria y alta sospecha de fibrinólisis; se indica iniciar transfusión con crioprecipitado e infusión de ácido tranexámico. A las 16 horas termina transfusión sin complicación. Sin embargo continua en estado crítico, en contexto de síndrome de disfunción orgánica múltiple (cardiovascular, respiratorio, hepático, hematológico, renal), secundario a dengue grave y sepsis con foco no claro (procalcitonina positiva) y riesgo de falla respiratoria aguda.

En el 5to día persiste crítico con signos de anasarca con bajo gasto urinario balance hídrico acumulado del 12%, gases con acidosis metabólica hiperclorémica con hipofibrinoginemia y trombocitopenia severa con sangrado activo por sitio de inserción de catéter central, se ordena trasfusión de plaquetas y crioprecipitados para reposición de fibrinógeno.

Exámenes realizados el día 27/08/2017

CPK	63 U/L
BUN	10 mg/dl
Creatinina	0.36 mg/dl
Leucocitos	14.2000/ml

linfocitos	30.5 %
Neutrófilos	46.1 %
Hemoglobina	10.4 g/dl
Hematocrito	32.4 %
Plaquetas	43.000xml
Proteína C	0.5 mg/dl
TP	10.9 seg
TPT	29.1 seg
Dímero D	461.91 ng/ml
Fibrinógeno	94 mg/dL
Bilirrubina total.	0.5 mg/dl
Bilirrubina directa	0.1 mg/dl
Bilirrubina indirecta	0.4 mg/dl
oxalacetina	85 UI/L

Al 6to día se aprecia mejoría de los signos de hipo perfusión sistémica sin hiperlactatemia con soporte inotropico-lusitropico con milrinone, adrenalina, requiriendo menos aporte hídrico con cristaloides no requirió más coloides (albumina) con SDRA moderado y restricción de mecánica respiratoria (derrame pleural derecho y ascitis), tolerando vía enteral, con coagulopatía de consumo requiriendo soporte con ácido tranexamico tiempos de coagulación prolongados pero no doblados INR de 1,3, con adecuado control de sangrado activo, con hepatitis dengue sin signos de insuficiencia hepática en fase de redistribución hídrica.

#### Otros paraclínicos tomados el 28/08/2015

CPK	63 U/L
BUN	3.0 mg/dl
Creatinina	0.26 mg/dl
Leucocitos	5.800/ml
linfocitos	58.1 %
Neutrófilos	26.8 %
Hemoglobina	9.5 g/dl
Hematocrito	28.2 %
Plaquetas	49.000xml
Proteína C	0.5 mg/dl
TP	10.9 seg
TPT	29.1 seg

Dímero D	29.1 seg
Fibrinógeno	5869.36 ng/ml
Bilirrubina total.	0.5 mg/dl
Bilirrubina directa	0.1 mg/dl
Bilirrubina indirecta	0.4 mg/dl
oxalacetina	85 UI/L

En el 7mo día paciente supera sus terceras 24 hora de fuga, superó pico de fuga vascular secundaria a dengue grave, se inicia desmontes de soporte inotrópico se disminuye aporte hídrico y se favorecer la vía oral.

#### Paraclínicos del 29/08/2015

Leucocitos	8.400x ml
linfocitos	69.5 %
Neutrófilos	17.7 %
Hemoglobina	9.5 g/dl
Hematocrito	29.8 %
Plaquetas	106.000xml
TP	11.9 seg
TPT	28.7 seg

#### Exámenes del 30/08/2015

Leucocitos	7.600xml
linfocitos	59.6 %
Neutrófilos	24.3 %
Hemoglobina	9.9 g/dl
Hematocrito	30.8 %
Plaquetas	166.000xml
TP	10.9 seg
TPT	29.1seg

A continuación se realiza la aplicación del instrumento de recolección de datos permitiendo un comparativo de pruebas tradicionales y tromboelastografía en el día 4to de enfermedad 1er día de fuga vascular.

Tabla Datos de tromboelastografía y Pruebas tradicionales al 4to día de enfermedad 3.

VARIABLE	Nivel de medición.
Tiempo de reacción (5 a 10 minutos)	10.8 min (5-10)= Prolongado
Tiempo de formación del coagulo (1 a 3 minutos)	6.7 min (1-3)= Prolongado
Angulo Alfa (53 a 72 grados)	33.5° (53-72°)=Disminuido
Máxima amplitud (50 a 70 mm)	34.2 mm(50-70)= Disminuido
Índice de coagulación (-3 a +3)	-10.3 (-3 a 3) = Disminuido
Día de la enfermedad a la toma del TEG.	4to
Tiempo de Tromboplastina parcial activado (Segundos)	43" control 29.1"
TP (tiempo de protrombina)	14.3" control 10.9"
Derrame pleural por rayos X de tórax.	Derrame del 27%
Hematocrito	44.6%
Recuento de plaquetas (UI/l).	16.000 x ml
INR.	1.3
Dímero D.	451.7ng/ml = normal
Fibrinógeno (mg/dl).	94.6 mg/dl disminuido

## 10.DISCUSIÓN

El objetivo principal de este trabajo de investigación fue el de Caracterizar los desórdenes de la coagulación mediante el uso de Tromboelastografía y pruebas tradicionales en pacientes con diagnóstico de Dengue grave en la población pediátrica del HUN durante el periodo comprendido entre el 19 de marzo del 2015 y el 31 de enero del 2017. Sin embargo como ya se comentó previamente el tamaño muestral permitió la realización, solo de reporte de un caso del que vale la pena mencionar un estado global de hipocoagulidad (evidenciado por la prolongación del tiempo de coagulación, del tiempo R, aumento de la MA y del ángulo alfa) por tromboelastografía, con el consumo de factores de coagulación procoagulantes como el fibrinógeno y las plaquetas asociado a un estado de hiperfibrinólisis (disminución del índice de lisis a los 30 minutos), lo que condujo de forma coherente al inicio de terapia transfusional con crioprecipitado, concentrado de plaquetas aunado a la infusión de ácido tranexámico con un desenlace favorable a pesar de haber desarrollado una falla orgánica múltiple por compromiso respiratorio, renal, hepático, hematológico y cardiopresor. Al comparar dichos resultados con las pruebas tradicionales se aprecia concordancia con el conteo plaquetario disminuido, bajos niveles de fibrinógeno, TP y TPT prolongados pero no doblados (a pesar del marcado compromiso clínico del paciente), en contraste con un valor de dímero D e INR que debutaron como normales. En primera instancia es importante recordar que el TPTa y el conteo plaquetario disminuido fueron en otros estudios predictores independientes de severidad de la enfermedad [8] [10], no así otros parámetros como el INR, TP y fibrinógeno, siendo más destacado el TPTa.

Al contrastar éste estudio con el referenciado llevado a cabo en usuarios con dengue de manejo ambulatorio y cuyo objetivo fue básicamente describir la prevalencia de las anomalías de la coagulación mediante tromboelastometria (ROTEM) y pruebas tradicionales [1], se aprecia que en este se reportó alteración en las pruebas INTEM que evalúa los factores de la coagulación de la vía intrínseca en un 71%, del EXTEM en un 54.7% evaluador de los factores de la coagulación de la vía extrínseca, con una afectación de solo el 5.7% en el FIFTEM que evalúa el fibrinógeno, en una muestra de 53 pacientes; así como también la ausencia de alteración en las pruebas tradicionales salvo el conteo plaquetario. De aquellos hospitalizados por signos de alarma que solo representó, valga la pena aclarar 3 pacientes de la muestra inicial, se apreció un estado de hipocoagulidad en el INTEM y en menor medida en el EXTEM; por lo que se concluyo en este estudio una mayor sensibilidad en las pruebas viscoelásticas frente a las tradicionales y la presentación de un estado de hipocoagulidad en aquellos casos más graves. Esto es congruente



con los resultados encontrados en el paciente objeto del actual estudio pues en él es claro la presencia de un estado de hipocoagulabilidad.

Confrontando los estudios realizados en sepsis que arrojan resultados concluyentes, hacia el debut de un estado de hipocoagulabilidad asociado a severidad del compromiso orgánico [2-14] es clara su similitud con los resultados encontrados en el menor con dengue grave el cual asoció los parámetros que conceptualizan de forma general hipocoagulabilidad con la gravedad del compromiso orgánico múltiple. No obstante vale la pena considerar las diferencias demográficas, clínicas y epidemiológicas entre las muestras incluidas en estos estudios que hace difícil llegar a una conclusión sólida.

En tanto otros estudios que demuestran resultados completamente diferentes a los anteriores con la manifestación de un estado hipercoagulable [15] [16], respecto al estudio de caso en Dengue Grave; se podría argumentar que los tiempos en los que se analiza la muestra tienen una importante influencia en los resultados; aunque tanto el estado hipo como hipercoagulable se correlacionan con mortalidad, se podría considerar que dado la fisiopatología cambiante de la enfermedad es probable obtener resultados dispares siendo a un limitado el conocimiento de la interacción de todos los componentes del sistema hemostático, aunque algunos de estos estudios sugieren un daño (descenso de la proteína C, syndecan-1 y trombospondina ) y activación (fibrinógeno funcional, Inhibidor del activador del plasminógeno tisular PAI-1) del endotelio en asociación a un estado hipocoagulable [12] [20].

Referente a trabajos donde se considera no solo las alteraciones en los componentes procoagulantes como los factores de coagulación, las plaquetas y el fibrinógeno analizados por los primeros parámetros arrojados en el TEG y el ROTEM; si no que toman en consideración otras medidas como el índice de lisis [22] [23] [24] y su asociación con mortalidad y sobrevivencia se aprecia una aparente semejanza con el resultado del estudio de caso en donde es evidente el estado de hiperfibrinólisis del menor; con esto se podría argumentar que el abordaje de este tipo de pacientes debe ser global porque la hemostasia es el resultado del equilibrio entre componentes que favorecen o se contraponen con la coagulación y ésta es precisamente la mayor ventaja que ofrecen las pruebas visco elásticas una mirada general de todo el proceso de coagulación y fibrinólisis.

Las revisiones sistemáticas y de la literatura que incluyen el valor del TEG y del ROTEM en el diagnóstico de los estados de hipo-hipercoagulabilidad [25-28] coinciden en mencionar la gran heterogeneidad en los resultados, fruto de las importantes variaciones en los diseños metodológicos, características de las muestras, aunado al hecho de que se trata de una condición patológica dinámica y cambiante y la poca estandarización en los conceptos básicos de los estados de hipocoagulabilidad e hipercoagulabilidad; queda claro una asociación entre un mal pronóstico y un estado de déficit global del sistema de coagulación, así como su asociación a CID, una sensibilidad estimada en un 100% con una especificidad del 75%, aun se carece de la suficiente evidencia para arrojar conclusiones sólidas de la importancia de las pruebas viscoelásticas en el diagnóstico y manejo transfusional de los pacientes con sepsis.

Se sugiere como recomendación para optimizar los resultados de futuras investigaciones, en primera instancia una estandarización urgente de los valores y de los parámetros incluidos para conceptualizar los estados de hipo e hipercoagulabilidad, una implementación de medidas secuenciales del examen durante el seguimiento del desarrollo de la enfermedad incluida el periodo de convalecencia o recuperación, además de incluir pacientes con sepsis o dengue en el mismo estado de gravedad de la patología, sin olvidar un tamaño muestral suficiente, estudios de este tipo podrían ayudar a dilucidar la dinámica de enfermedades que aun resultan un reto para los clínicos enfrentados de forma frecuente a estos escenarios.

## 11. LIMITACIONES

Se reconoce las claras limitaciones del estudio que dado su tamaño muestral no permite realizar inferencias sobre el tema en cuestión, aunado a la imposibilidad de permitir un comparativo de los cambios en el tiempo del perfil de coagulación evidenciados por tromboelastografía, que indudablemente dado las características cambiantes de la enfermedad hubiese sido de gran importancia poder reflejar. Sin embargo se espera nuevos estudios que puedan ayudar a aproximarnos en la fisiopatología de la coagulopatía por dengue grave que siendo una enfermedad de larga trayectoria aun nos plantea escenarios de gran desconcierto y desafío.

## 12. CONCLUSIONES

Recociendo la incapacidad del estudio para emitir argumentos solidos sobre el complejo compromiso de la hemostasia en la patología del dengue grave donde se describe el daño endotelial, la reacción cruzada entre antígenos del virus y proteínas del huésped, con consumo de factores de coagulación, hepatitis y CID [34-37]., se observa una gran congruencia con el desarrollo clínico del paciente el cual manifestó un compromiso serio en su sistema de coagulación, hepático, respiratorio, renal y cardiopresor, se objetivo adicionalmente dentro de los exámenes tradicionales un mayor compromiso del conteo plaquetario al compáralo con otros parámetros como los tiempos de coagulación, el INR y el dímero D; aun que se conoce por literatura que este ultimo solo se eleva en situaciones de choque profundo como el caso en mención.

En cuanto a los parámetros usualmente contemplados para definir hipocuagilidad es decir los tiempos de coagulación, de reacción, el ángulo alfa, la máxima amplitud; en el estudio del caso se aprecia una completa congruencia pues son estos los más afectados en el menor, el índice de coagulación así como el porcentaje de lisis a los 30 minutos también se observan disminuidos. Todo esto sucede en el día cuarto de enfermedad pico de la fase de fuga vascular, sin embargo hubiese sido de gran valor haber realizado un control del examen TEG para comparar sus resultados luego de la terapia transfusional con concentrado de plaquetas, crioprecipitado y ácido tranexámico.

Las pruebas viscoelásticas constituyen una herramienta valiosa en la evaluación de trastornos de la hemostasia ya que ofrecen una mirada global e integradora de los componentes del sistema de coagulación, aunque aún falta evidencia para llegar a una respuesta definitiva a las cuestiones suscitadas respecto a su uso en patologías como la sepsis y aún más en el dengue; dado su gran ventaja en suministrar resultados en corto tiempo y a la cabecera del paciente resulta fácil su implementación en aquellos casos donde las pruebas tradicionales dadas sus limitaciones no son coherentes a estados clínicos en donde la sintomatología por su gravedad y complejidad supera la visión corta y fragmentada de las pruebas tradicionales de la coagulación.

### 13. BIBLIOGRAFÍA

- [1] F. M. de T. Piza *et al.*, “Thromboelastometry analysis of thrombocytopenic dengue patients: a cross-sectional study,” *BMC Infect. Dis.*, vol. 17, no. 1, p. 89, 2017.
  
- [2] C. U. Nilsson, P. D. Hellkvist, and M. Engström, “Effects of recombinant human activated protein C on the coagulation system: A study with rotational thromboelastometry,” *Acta Anaesthesiol. Scand.*, vol. 52, no. 9, pp. 1246–1249, 2008.
  
- [3] F. Daudel, U. Kessler, H. Folly, J. S. Lienert, J. Takala, and S. M. Jakob, “Thromboelastometry for the assessment of coagulation abnormalities in early and established adult sepsis: a prospective cohort study.,” *Crit. Care*, vol. 13, no. 2, p. R42, 2009.
  
- [4] Sivula *et al.*, “Thromboelastometry in patients with severe sepsis and disseminated intravascular coagulation,” *Blood Coagul. Fibrinolysis*, vol. 20, pp. 6–419, 2009.
  
- [5] P. Sharma and R. Saxena, “A novel thromboelastographic score to identify overt disseminated intravascular coagulation resulting in a hypocoagulable state,” *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 134, no. 1, pp. 97–102, 2010.
  
- [6] M. Adamzik *et al.*, “Comparison of thrombelastometry with simplified acute physiology score II and sequential organ failure assessment scores for the prediction of 30-day survival: a cohort study.,” *Shock*, vol. 35, no. 4, pp. 339–342, 2011.

- [7] T. Brenner *et al.*, “Viscoelastic and aggregometric point-of-care testing in patients with septic shock - Cross-links between inflammation and haemostasis,” *Acta Anaesthesiol. Scand.*, vol. 56, no. 10, pp. 1277–1290, 2012.
- [8] P. B. Massion *et al.*, “Persistent hypocoagulability in patients with septic shock predicts greater hospital mortality: Impact of impaired thrombin generation,” *Intensive Care Med.*, vol. 38, no. 8, pp. 1326–1335, 2012.
- [9] S. R. Ostrowski, N. A. Windeløv, M. Ibsen, N. Haase, A. Perner, and P. I. Johansson, “Consecutive thrombelastography clot strength profiles in patients with severe sepsis and their association with 28-day mortality: A prospective study,” *J. Crit. Care*, vol. 28, no. 3, p. 317.e1-317.e11, 2013.
- [10] Ç. M. Kiliç Y, Topçu I, Bambal H, “Tromboelastography in the evaluation of coagulation disorders in patients with sepsis.,” *Turkish J. Med. Sci.*, p. 44(2):267-72., 2014.
- [11] N. Haase *et al.*, “Thromboelastography in patients with severe sepsis: a prospective cohort study,” *Intensive Care Med.*, vol. 41, no. 1, pp. 77–85, 2015.
- [12] S. R. Ostrowski *et al.*, “Association between biomarkers of endothelial injury and hypocoagulability in patients with severe sepsis: a prospective study.,” *Crit. Care*, vol. 19, no. 1, p. 191, 2015.
- [13] H. Koami *et al.*, “Can the rotational thromboelastometry predict the septic disseminated intravascular coagulation?,” *Blood Coagul. Fibrinolysis*, pp. 1–6, 2015.

- [14] Zhong, Shengjian, et al. "Evaluation of coagulation disorders with thrombelastography in patients with sepsis." *Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue* 28.2 (2016): 153-158.
- [15] V. Osovskikh, M. Vasileva, E. Kraismetnaya, Y. Namestnikov, O. Smirnova, and A. Bautin, "Detecting Hypercoagulability in Sepsis: Thromboelastometry Vs Thrombomodulin-Modified Thrombin Generation Test," *Intensive Care Med. Exp.*, vol. 3, no. Suppl 1, p. A786, 2015.
- [16] B. Adamik, W. Gozdzik, D. Jakubczyk, M. Welna, and A. Kübler, "Coagulation abnormalities identified by thromboelastometry in patients with severe sepsis," *Blood Coagul. Fibrinolysis*, p. 1, 2016.
- [17] A. O. Spiel, F. B. Mayr, C. Firbas, P. Quehenberger, and B. Jilma, "Validation of rotation thrombelastography in a model of systemic activation of fibrinolysis and coagulation in humans," *J. Thromb. Haemost.*, vol. 4, no. 2, pp. 411–416, 2006.
- [18] M. Adamzik *et al.*, "Comparison of thromboelastometry with procalcitonin, interleukin 6, and C-reactive protein as diagnostic tests for severe sepsis in critically ill adults," *Crit. Care*, vol. 14, p. R178, 2010.
- [19] Schöch, Herbert, et al. "Thromboelastometry (TEM®) Findings in disseminated intravascular coagulation in a pig model of endotoxemia." *Molecular Medicine* 17.3 (2011): 266.
- [20] S. Prakash, S. Verghese, D. Roxby, D. Dixon, S. Bihari, and A. Bersten, "Changes in fibrinolysis and severity of organ failure in sepsis: A prospective observational study using point-of-care test-ROTEM," *J. Crit. Care*, vol. 30, no. 2, pp. 264–270, 2015.

- [21] R. A. Meza M. and C. Ruiz Echeverri, "La Tromboelastografía como herramienta útil para la valoración de los trastornos de la coagulación en los pacientes sépticos," 2011.
- [22] Rada, Felipe de Jesús Martín Pérez, María Teresa Macías García, and Raúl Omar Gómez González. "Tromboelastografía vs perfil de coagulación para riesgo de trombosis en el paciente con sepsis severa." *Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias* 10.4 (2011): 2273-2284.
- [23] Collins PW, Macchiavello LI, Lewis SJ, Macartney NJ, Saayman AG, Luddington R, et al. Global tests of haemostasis in critically ill patients with severe sepsis syndrome compared to controls. *Br J Haematol* 2006; 135:220 – 227
- [24] M. G. Andersen, C. L. Hvas, E. Tønnesen, and A. M. Hvas, "Thromboelastometry as a supplementary tool for evaluation of hemostasis in severe sepsis and septic shock," *Acta Anaesthesiol. Scand.*, vol. 58, no. 5, pp. 525–533, 2014.
- [25] Müller, Marcella C., et al. "Utility of thromboelastography and/or thromboelastometry in adults with sepsis: a systematic review." *Critical Care* 18.1 (2014): R30.
- [26] J.-L. Vincent, "Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2014," p. 796, 2014.



- [27] J. Simmons and P. Jf, "The coagulopathy of acute sepsis .," vol. 28, no. 2, p. 25590467, 2015.
- [28] A. Wikkelsø *et al.*, "Thromboelastography ( TEG ) or thromboelastometry ( ROTEM ) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding ( Review ) Thromboelastography ( TEG ) or thromboelastometry ( ROTEM ) to monitor haemostatic treatment vers," no. 8, 2016.
- [29] O. J. Brady *et al.*, "Refining the Global Spatial Limits of Dengue Virus Transmission by Evidence-Based Consensus," *PLoS Negl. Trop. Dis.*, vol. 6, no. 8, 2012.
- [30] Secretaria de Salud Departamental, "BOLETIN EPIDEMIOLOGICODENGUE: SEMANA 52 DEPARTAMENTO DEL HUILA," 2016.
- [31] *et al.* Castañeda-Orjuela C, Díaz H, Alvis-Guzman N, Olarte A, Rodriguez H, Camargo G, "Burden of disease and economic impact of dengue and severe dengue in Colombia, 2011.," *Value Heal. Reg. Issues.* 2012;1(2)123-8
- [32] A. B. S. Hasan S, Jamdar SF, Alalowi M, "Dengue virus: A global human threat: Review of literature.," *J. Int. Soc. Prev. Community Dent.*, p. 6(1):1., 2016.
- [33] HALSTEAD, Scott B. Pathogenesis of dengue: dawn of a new era. F1000Research, 2015, vol. 4.

- [34] A. Chuansumrit and W. Chaiyaratana, "Hemostatic derangement in dengue hemorrhagic fever," *Thromb. Res.*, vol. 133, no. 1, pp. 10–16, 2014.
- [35] E. Hottz, N. D. Tolley, G. A. Zimmerman, A. S. Weyrich, and F. A. Bozza, "Platelets in dengue infection," *Drug Discov. Today Dis. Mech.*, vol. 8, no. 1–2, pp. e33–e38, 2011.
- [36] Z. Jiang, X. Tang, R. Xiao, L. Jiang, and X. Chen, "Dengue virus regulates the expression of hemostasis-related molecules in human vein endothelial cells," *J. Infect.*, vol. 55, no. 2, pp. 2–7, 2007.
- [37] Y.-C. Chuang *et al.*, "Factors contributing to the disturbance of coagulation and fibrinolysis in dengue virus infection.," *J. Formos. Med. Assoc.*, vol. 112, no. 1, pp. 12–7, 2013.
- [38] C. B.-A. Hermann LL, Gupta SB, Manoff SB, Kalayanarooj S, Gibbons RV, "Advances in the understanding, management, and prevention of dengue.," *J. Clin. Virol.*, p. 2015;64:153-9.
- [39] R. V. Carabali M, Hernandez LM, Arauz MJ, Villar LA, "Why are people with dengue dying? A scoping review of determinants for dengue mortality.," *BMC Infect Dis.*, p. 2015;15:301.
- [40] M. A. Ahmed S, Mohammad WW, Hamid F, Akhter A, Afzal RK, "The 2011 dengue haemorrhagic fever outbreak in lahore - an account of clinical parameters and pattern of haemorrhagic complications.," *J. Coll. Physicians Surg. Pakistan.*, p. 2013;23(7):463-7.

- [41] B. P. Wakimoto MD, Camacho LAB, Guaraldo L, Damasceno LS, “Dengue in children: A systematic review of clinical and laboratory factors associated with severity.,” *Expert Rev. Anti-Infective Ther.*, p. 2015;13(12):1441-56.
- [42] et al. Zhang H, Zhou Y, Peng H, Zhang X, Zhou F, Liu Z, “Predictive symptoms and signs of severe dengue disease for patients with dengue fever: a meta-analysis.No Title,” *Biomed Res. Int.*, p. 2014;2014.
- [43] L. Y. Lee VJ, Lye DC, Sun Y, “Decision tree algorithm in deciding hospitalization for adult patients with dengue haemorrhagic fever in Singapore.,” *Trop Med Int Heal.*, p. 2009, 14:1154–1159.
- [44] L. D. Thein TL, Leo YS, Lee VJ, Sun Y, “Validation of probability equation and decision tree in predicting subsequent dengue hemorrhagic fever in adult dengue inpatients in Singapore.,” *Am J Trop Med Hyg* 2011, p. 85:942–945.
- [45] K. T. Brasier AR, Ju H, Garcia J, Spratt HM, Victor SS, Forshey BM, Halsey ES, Comach G, Sierra G, Blair PJ, Rocha C, Morrison AC, Scott TW, Bazan I, “A three-component biomarker panel for prediction of dengue hemorrhagic fever.,” *Am J Trop Med Hyg* 2012, 86341–348.
- [46] I. B. Krishnamurti C, Kalayanarooj S, Cutting MA, Peat RA, Rothwell SW, Reid TJ, Green S, Nisalak A, Endy TP, Vaughn DW, Nimmannitya S, “: Mechanisms of hemorrhage in dengue without circulatory collapse.,” *Am J Trop Med Hyg* 2001, 65840–847
- [47] Sophie Yacoub<sup>1</sup> and Bridget Wills, “Predicting outcome from dengue,” *BMC Med.* 2014, 12147.
- [48] W. B. Trung DT, le Thao TT, Hien TT, Hung NT, Vinh NN, Hien PT, Chinh NT,

Simmons C, "Liver involvement associated with dengue infection in adults in Vietnam.," *Am J Trop Med Hyg* 2010, 83774–780.

- [49] L. D. Lee LK, Gan VC, Lee VJ, Tan AS, Leo YS, "Clinical relevance and discriminatory value of elevated liver aminotransferase levels for dengue severity.," *PLoS Negl Trop Dis* 2012, 6e1676.
- [50] L. D. Vasanwala FF, Thein TL, Leo YS, Gan VC, Hao Y, Lee LK, "Predictive value of proteinuria in adult dengue severity.," *PLoS Negl Trop Dis* 2014, 8e2712.
- [51] W. B. Hanh Tien NT, Lam PK, Duyen HT, Ngoc TV, Ha PT, Kieu NT, Simmons C, Wolbers M, "Assessment of microalbuminuria for early diagnosis and risk prediction in dengue infections.," *PLoS One* 2013, 8e54538.
- [52] V. B. S. Bharath Kumar Reddy KR, Lakshmana RR, "Ultrasonography as a tool in predicting the severity of dengue fever in children—a useful aid in a developing country.," *Pediatr Radiol* 2013, 43:971–977.
- [53] H. E. Colbert JA, Gordon A, Roxelin R, Silva S, Silva J, Rocha C, "Ultrasound measurement of gallbladder wall thickening as a diagnostic test and prognostic indicator for severe dengue in pediatric patients.," *Pediatr Infect DisJ* 2007, 26850–852.
- [54] van der V. A. Michels M, Sumardi U, de Mast Q, Jusuf H, Puspita M, Dewi IM, Sinarta S, Alisjahbana B, "The predictive diagnostic value of serial daily bedside ultrasonography for severe dengue in Indonesian adults.," *PLoS Negl Trop Dis* 2013, 7e2277.
- [55] R. A. Libraty DH, Endy TP, Houg HS, Green S, Kalayanarooj S, Suntayakorn S, Chansiriwongs W, Vaughn DW, Nisalak A, Ennis FA, "Differing influences

of virus burden and immune activation on disease severity in secondary dengue-3 virus infections.," *J Infect Dis* 2002, 185:1213–1221.

- [56] W. B. Duyen HT, Ngoc TV, Do Ha T, Hang VT, Kieu NT, Young PR, Farrar JJ, Simmons CP, Wolbers M, "Kinetics of plasma viremia and soluble nonstructural protein 1 concentrations in dengue: differential effects according to serotype and immune status.," *J Infect Dis* 2011, 203:1292–1300.
- [57] R. A. Libraty DH, Young PR, Pickering D, Endy TP, Kalayanaroj S, Green S, Vaughn DW, Nisalak A, Ennis FA, "High circulating levels of the dengue virus nonstructural protein NS1 early in dengue illness correlate with the development of dengue hemorrhagic fever.," *J Infect Dis* 2002, 186:1165–1168.
- [58] D. M. Avirutnan P, Zhang L, Punyadee N, Manuyakorn A, Puttikhunt C, Kasinrerk W, Malasit P, Atkinson JP, "Secreted NS1 of dengue virus attaches to the surface of cells via interactions with heparan sulfate and chondroitin sulfate E.," *PLoS Pathog* 2007, 3:e183. 75.
- [59] YACOUB, Sophie; WILLS, Bridget. Predicting outcome from dengue. *BMC medicine*, 2014, vol. 12, no 1, p. 147.
- [60] Martínez, Gloria Catalina Bacallao, and Osbel Quintana Morales. "Dengue. Revisión bibliográfica." *Acta Médica del Centro* 7.1 (2013): 96-108
- [61] C. A. Butthep P, Chanhakan S, Tangnararatchakit K, Yoksan S, Pattanapanyasat K, "Elevated soluble thrombomodulin in the febrile stage related to patients at risk for dengue shock syndrome.," *Pediatr Infect Dis J* 2006, 25:894–897.

- [62] J.-L. Vincent and D. De Backer, "Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis.," *Crit. Care*, vol. 9 Suppl 4, pp. S9-12, 2005.
- [63] A. D. Rivers EP, Jaehne AK, Eichhorn-Wharry L, Brown S, "Fluid therapy in septic shock.," *Curr Opin Crit Care* 2010, 16297–308.
- [64] H. S. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, Guglielmi M, Bajaj J, Abate NL, Arnold RC, Colilla S, Zanotti S, "Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival.," *Ann Emerg Med* 2007,4988–98. 98 e81-82. 92.
- [65] D. N. Dondorp AM, Ince C, Charunwatthana P, Hanson J, van Kuijen A, Faiz MA, Rahman MR, Hasan M, Bin Yunus E, Ghose A, Ruangveerayut R, Limmathurotsakul D, Mathura K, White NJ, "Direct in vivo assessment of microcirculatory dysfunction in severe falciparum malaria.," *J Infect Dis* 2008, 19779–84.
- [66] B. E. Caixeta DM, Fialho FM, Azevedo ZM, Collett-Solberg PF, Villela NR, "Evaluation of sublingual microcirculation in children with dengue shock.," *Clin*. 2013, 681061–1064.
- [67] Pertenece, Institución a. la que. 10. TALLER DE TROMBOELASTOGRAFIA. HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO, p. 65.
- [68] [Http://www.hospitaluniversitarioneiva.com.co/](http://www.hospitaluniversitarioneiva.com.co/), "HOSPITAL UNIVERSITARIO

HERNANDO MONCALEANO PERDOMO.” .

- [69] S. M. L. Raffán Sanabria F, Ramírez FJ, Cuervo JA, “Tromboelastografía.” *Rev. Colomb. Anesthesiol.* 2005;33(3)181-6.
- [70] D. L. Gempeler FE, Perea AH, “Tromboelastografía: evaluación global de la coagulación. Aplicaciones en el periodo perioperatorio Thromboelastography: Overall Evaluation of Coagulation. Perioperative Applications.” *Rev Col Anest.* 2011;39(3)410-23.
- [71] J. N. Muller MC, Meijers JC, Vroom MB, “Utility of thromboelastography and/or thromboelastometry in adults with sepsis: a systematic review,” *Crit Care.*, p. 18(1):R30., 2014.

# **ANEXOS**



## ANEXO A. INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

<b>FORMULARIO PARA LA RECOLECCION DE DATOS</b>	<b>ESPECIALIZACION DE EPIDEMIOLOGIA</b>	
	<b>DESORDENES DE LA CUAGULACION EN DENGUE GRAVE DESCRITOS POR TROMBOELASTOGRAFIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO</b>  <b>HERNANDO MONCALEANO PERDOMO</b>	
<p>1. DOCUMENTO _____ 2. FECHA DE NACIMIENTO Día/mes/año/</p> <p>3. EDAD EN AÑOS _____ 4. SEXO MASCULINO _____ FEMENINO _____</p> <p>4. PROCEDENCIA URBANO _____ RURAL _____</p> <p>5. DENGUE GRAVE SI _____ NO _____</p> <p>6. DÍA DE ENFERMEDAD A LA TOMA DE TEG _____</p>		
<p><b>PRUEBAS DE TEG</b></p> <hr/> <p>7. TIEMPO DE REACCIÓN (5 A 10 MINUTOS) _____</p> <p>8. TIEMPO DE FORMACIÓN DEL COAGULO (1 A 3 MINUTOS) _____</p> <p>9. ANGULO ALFA (53 A 72 GRADOS) _____</p> <p>10. AMPLITUD MÁXIMA (50 A 70 MM) _____</p> <p>12. ÍNDICE DE COAGULACIÓN (-3 A +3) _____</p>		
<p><b>PRUEBAS TRADICIONALES</b></p> <hr/> <p>13. RECUENTO DE PLAQUETAS (U/ml) _____</p> <p>14. TP _____ 15. TTP _____</p> <p>16. INR</p> <p>*NORMAL _____ *BAJO RIESGO DE SANGRADO _____ *MEDIO RIESGO DE SANGRADO _____</p> <p>*RIESGO ALTO DE SANGRADO _____</p> <p>17. HEMATOCRITO _____ 18. DIMERO D _____ 19. FIBRINOGENO (mg/dl) _____</p> <p>20. PROTEINURIA SI _____ NO _____ 21. DERRAME PLEURAL SI _____ NO _____</p>		

## ANEXO B. PLANILLA PARA JUICIO DE EXPERTOS

Respetado juez: Usted ha sido seleccionado para evaluar el instrumento formulario para la recolección de datos que hace parte de la investigación DESORDENES DE LA COAGULACIÓN EN DENGUE GRAVE DESCRITOS POR TROMBOELASTOGRAFIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO

La evaluación de los instrumentos es de gran relevancia para lograr que sean válidos y que los resultados obtenidos a partir de estos sean utilizados eficientemente;

Aportando tanto al área investigativa como la labor científica. Agradecemos su valiosa

Colaboración.

NOMBRES Y APELLIDOS DEL JUEZ: \_\_\_\_\_

FORMACIÓN ACADÉMICA \_\_\_\_\_

ÁREAS DE EXPERIENCIA  
PROFESIONAL \_\_\_\_\_

TIEMPO CARGO ACTUAL \_\_\_\_\_

INSTITUCIÓN \_\_\_\_\_

Objetivo de la investigación: Caracterizar los desórdenes de la coagulación mediante el uso de Tromboelastografía y pruebas tradicionales en pacientes con diagnóstico de Dengue grave en la población pediátrica del HUN durante el periodo comprendido entre el 19 de marzo del 2015 y el 31 de enero del 2017.

Objetivo del juicio de expertos: Dar validez y confiabilidad al instrumento a utilizar

Objetivo de la prueba: Recolección de datos para describir las alteraciones fisiológicas en la cuagulopatía por dengue grave por teg y pruebas tradicionales

De acuerdo con los siguientes indicadores califique cada uno de los ítems según corresponda.

CATEGORIA	CALIFICACIÓN	INDICADOR
<p><b>SUFICIENCIA</b></p> <p>Los ítems que pertenecen a una misma dimensión bastan para obtener la Medición de esta.</p>	<p>1. No cumple con el criterio</p> <p>2. Bajo Nivel</p> <p>3. Moderado nivel</p> <p>4. Alto nivel</p>	<p>Los ítems no son suficientes para medir la dimensión.</p> <p>Los ítems miden algún aspecto de la dimensión pero no corresponden con la dimensión total</p> <p>Se deben incrementar algunos ítems para poder evaluar la dimensión completamente</p> <p>Los ítems son suficientes</p>
<p><b>COHERENCIA</b></p> <p>El ítem tiene relación lógica con la dimensión o indicador que esta Midiendo.</p>	<p>1 No cumple con el criterio</p> <p>2. Bajo Nivel</p> <p>3. Moderado nivel</p> <p>4. Alto nivel</p>	<p>El ítem no tiene relación lógica con la dimensión</p> <p>El ítem tiene una relación tangencial con la dimensión.</p> <p>El ítem tiene una relación moderada con la dimensión que está midiendo.</p>

		El ítem se encuentra completamente relacionado con la dimensión que está midiendo.
<b>RELEVANCIA</b> El ítem es esencial o importante, es decir debe ser incluido.	1 No cumple con el criterio  2. Bajo Nivel  3. Moderado nivel  4. Alto nivel	El ítem puede ser eliminado sin que se vea afectada la medición de la dimensión  El ítem tiene alguna relevancia, pero otro ítem puede estar incluyendo lo que mide este  El ítem es relativamente importante.  El ítem es muy relevante y debe ser incluido.

DIMENSIÓN	ÍTEM	SUFICIENCIA	COHERENCIA	RELEVANCIA	OBSERVACIONES
X1					
X2					
X3					

--	--	--	--	--	--

Hay alguna dimensión que hace parte del constructo y no fue evaluada?  
.Cual? \_\_\_\_\_

## ANEXO C. CERTIFICADO DE APROBACIÓN DE COMITÉ DE ÉTICA HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO



COMITÉ DE ÉTICA BIOÉTICA E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL  
UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE NEIVA.

### ACTA DE APROBACIÓN.

ACTA DE APROBACIÓN N°: 002-001

Fecha en que fue sometido a consideración del comité: 21 de Febrero del 2017.

Nombre completo del Proyecto: "ESTUDIO DE LA CUAGULOPATÍA POR DENGUE GRAVE MEDIANTE LA APLICACIÓN DE PRUEBAS VISCO ELÁSTICAS (TROMBOELASTOGRAFIA) Y PRUEBAS TRADICIONALES EN LA POBLACIÓN MAYOR DE 28 DÍAS DE LA UCI PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE NEIVA"

Enmienda Revisada: Ninguna.

Sometido por: Investigadora Mónica Fernanda Jiménez y Co-investigador Rolando Hernández.

El Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo constituyó mediante la Resolución N° 875 del 24 de octubre de 2013 el comité de Ética Bioética e Investigación de cumplimiento a la Resoluciones 8430 de 1993 y 2378 del 2008, actos administrativos expedido por el Ministerio de la Protección Social, lo mismo que para obedecer lo dispuesto por la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO.

El Comité de Ética Bioética e Investigación Certifica que:

1. Sus miembros revisaron los siguientes documentos del presente proyecto.
  - a.  Resumen del proyecto
  - b.  Protocolo de Investigación
  - c.  Formato de Consentimiento Informado
  - d.  Protocolo de Evento Adverso
  - e.  Formato de recolección de datos
  - f.  Folleto del Investigador (si aplica)
  - g.  Resultado de evaluación por otros comités (si aplica)
  - h.  Acuerdo de Confidencialidad para Investigadores
2. El comité consideró que el presente estudio: es válido desde el punto de vista ético, la investigación se considera sin riesgo para las personas que participan. La investigación se ajusta a los estándares de buenas prácticas clínicas.

¡Corazón para servir!  
Calle 9 No. 15-25 PBX: 871 5907 FAX: 871 4415 - 871 4440 Call center: 8671425  
Correo Institucional: [hospital.universitario@huhmp.gov.co](mailto:hospital.universitario@huhmp.gov.co)  
Facebook: ESE Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Twitter: @HUNeiva  
[www.hospitaluniversitarioneiva.com.co](http://www.hospitaluniversitarioneiva.com.co)  
Neiva - Huila

3. El comité considera que las medidas que están siendo tomadas para proteger a los sujetos del estudio son las adecuadas.
4. El comité puede ser convocado a solicitud de algún miembro del comité o de las directivas institucionales para revisar cualquier asunto relacionado con los derechos y el bienestar de los sujetos involucrados en este estudio.
5. El investigador Principal deberá:
  - a. Informar cualquier cambio que se proponga introducir en el proyecto, estos cambios no podrán ejecutarse sin la aprobación previa del comité de ética bioética e investigación de la Institución excepto cuando sea necesario que comprometa la vida del participante del estudio.
  - b. Avisar cualquier situación imprevista que considere que implica riesgo para los sujetos o la comunidad o el medio en el cual se lleva a cabo el estudio.
  - c. Poner en conocimiento al Comité de toda información nueva, importante respecto al estudio, que pueda afectar la relación riesgo / beneficio de los sujetos participantes.
  - d. Informar de la terminación prematura o suspensión del proyecto explicando las causas o razones.
  - e. El investigador se compromete una vez terminado su proyecto en hacer una retroalimentación en el servicio donde realizó la investigación para presentar los resultados del estudio.
  - f. El informe final de la investigación se debe hacer entrega al comité en un plazo máximo de un mes después de terminada la investigación.
  - g. Si el tiempo para el desarrollo del proyecto es más de un año debe presentar un informe anual del proyecto.
  - h. El Investigador se compromete con hacer entrega de un artículo publicado en una revista indexada, refiriendo al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo como entidad participante y patrocinadora de la investigación.
  - i. Si este proyecto avalado va participar en evento académico, informar de manera escrita al Comité de Ética Bioética e Investigación del Hospital UHMP.

Entiendo y acepto las condiciones anteriormente mencionadas por el Comité de Ética.

Nombre Investigadora: Mónica Fernanda Jiménez.

  
Dra. **ÁNGELA MARÍA SALCEDO RESTREPO**  
Presidente Comité de Ética Bioética e Investigación.

## ANEXO D. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	AÑO 2016										AÑO 2017			
	Mes 04	Mes 05	Mes 06	Mes 07	Mes 08	Mes 09	Mes 10	Mes 11	Mes 12	Mes 01	Mes 02	Mes 03	Mes 04	Mes 05
ANTEPROYECTO	X													
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	X	X	X	X	X									
MARCO TEÓRICO	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
DISEÑO DE INSTRUMENTO Y PILOTO								X	X					
EVALUACIÓN DE COMITÉ DE ÉTICA											X			
RECOLECCIÓN DE DATOS												X	X	
ANÁLISIS DE DATOS													X	
PRESENTACIÓN DE PROYECTO A JURADOS														X
MODIFICACIONES Y RECOMENDACIÓN														X



## ANEXO E. PRESUPUESTO

### RECURSO HUMANO

Tabla Recurso humano 5.

Recurso Humano	Responsabilidades
Investigador N°1: Mónica Fernanda Jiménez D.	Realizar el proceso de búsqueda bibliográfica, recolección y análisis de datos, redacción y ejecución del documento final, artículo y sustentación.
Investigador N°2: Rolando Hernandez.	Realizar el proceso de búsqueda bibliográfica, recolección y análisis de datos, redacción y ejecución del documento final, artículo y sustentación.
Asesor N°1: Ana Milena Neyra.	Hacer sugerencias de tipo científico durante el diseño, ejecución y presentación del proyecto.
Asesor N°1: Milton Molano.	Hacer sugerencias de tipo científico durante el diseño, ejecución y presentación del proyecto.
Asesor N.3: Dagoberto Santofimio.	Proponer recomendaciones metodológicas durante todo el proceso de planteamiento, accionar y sustentación del proyecto de investigación.

### RECURSO FINANCIERO

Tabla Rubros 6.

Rubros		Total (\$)
Personal.		
Especialista.	Hora asesoría \$45.000 x 10 horas de cada asesor total 3 asesores	1.350.000
Personal Médico	Hora investigación \$ 30.000 x 200 horas	12.000.000
Equipos		3.000.000
Computación		3.000.000
Materiales:		200.000
Desplazamientos :		500.000
Total		20.050.000