

# Caracterización de la función hepática en un grupo de pacientes con dengue en el departamento del Meta

Alba Jiménez, Mauricio Melo

## Resumen

**Objetivos.** Describir en pacientes que presenten dengue clásico o dengue hemorrágico los hallazgos, clínicos y pruebas de función hepática. Establecer si estas alteraciones pueden eventualmente servir para diferenciar dengue clásico de hemorrágico y de cuadro febriles que no sean dengue.

**Metodología.** El diseño es descriptivo de corte transversal, en el que se observó el comportamiento de las pruebas hepáticas (AST, ALT, bilirrubinas, fosfatasa alcalina) en pacientes con diagnóstico de dengue clásico y dengue hemorrágico y además se hizo una exploración de asociación en estas pruebas. Análisis en Epi-*info* 6.0.

**Resultados.** Se ingresaron 32 pacientes que presentaban sintomatología compatible con dengue y la serología IgM positiva anti-dengue. Dengue hemorrágico: 13 (35%). Dengue clásico: 19 (51%). No dengue por serología negativa: 5 (14%) 18 (56%) femenino y 14 (44%) masculino. Los síntomas más frecuentemente hallados fueron fiebre 32 (100 %), cefalea 24 (75%), vómito 22 (69%). Manifestaciones hemorrágicas 4 (13%). No hubo síntomas de enfermedad hepática. El patrón de laboratorio de función hepática mostró: Bilirrubina total media: 0.56 mg/dl (0.44-0.68). Bilirrubina directa media: 0.27 mg/dl (0.20-0.34) Bilirrubina indirecta: Media: 0.31 mg/dl (0.20-0.42) Transaminasas AST: media: 165 U/L (101-229). ALT: media: 157 U/L (78-236). Fosfatasa alcalina: media: 300 U/L (254-346). La bilirrubina directa > 0.27 mg/dl, pudiera diferenciar entre dengue clásico y hemorrágico ya que el OR = 3.50. Sensibilidad: 53.8%. Especificidad: 94.7 y (VPP) = 87.5 %. También se observó que el valor de bilirrubina directa: > 0.27 mg /dl puede diferenciar cuadro de dengue de aquellos que no son dengue con OR: 2.74. Sensibilidad: 40.6. Especificidad: 80 %. VPP: 92.9 %.

**Conclusiones.** Las alteraciones en la función hepática en pacientes con dengue se presentan más en dengue hemorrágico y son moderadas. La bilirrubina directa pudiera ser un eventual predictor de dengue hemorrágico.

Alba Y. Jiménez Hernández, Bacterióloga. Saludcoop E.P.S, Acacias, Meta. Mauricio Alberto Melo P., M.D. Internista, Gastroenterólogo. Clínica Martha, Villavicencio, Meta.

**Palabras clave.** Dengue, dengue hemorrágico, pruebas funcionales hepáticas.

## Summary

**Objectives.** This paper describes in patients with dengue fever or dengue hemorrhagic fever, the clinical findings and laboratory pattern of liver function.

We'll study if those abnormal levels differ between dengue fever and dengue hemorrhagic fever or use to show other non dengue fever.

**Methods.** Design is cross sectional study in order to find pattern of liver involvement (AST, ALT, Bilirubins, Alkaline Phosphatase) in patients with dengue fever and dengue hemorrhagic fever, and explore association among that laboratory test.

**Results.** We studied 32 patients who had classic dengue fever and serology IgM anti-dengue positive.

Dengue hemorrhagic fever: 13 (35%). Classic dengue fever: 19 (51%). Non dengue- serology negative: 5 (14 %). Female 18 (56%), male 14 (44%). The most common clinical findings were: fever 32 (100 %), headache 24 (75%), vomiting 22 (69%), bleeding 4 (13%). There were no clinical findings of liver disease.

The laboratory pattern of liver function was: Bilirubin: mean 0.56 mg/dL (0.44-0.68), Direct Bilirubin: mean 0.27 mg/dL (0.20-0.34); Indirect Bilirubin: mean 0.31 (0.20-0.42); AST: mean 165 U/L (101-229); ALT: mean 157 (78-236); ALP: mean 300 (254-346). The Direct Bilirubin >0.27 can able to identify the infection as dengue hemorrhagic fever or classic dengue fever, OR = 3.50, Sensibility: 53.8 %, Specificity: 94.7 % and VPP =87.5%. The Direct Bilirubin: >0.27 mg /dL also can able to identify the infection as dengue fever or other fever causes no dengue. OR= 2.74, Sensibility: 40.6, Specificity: 80 %, VPP: 92.9 %

**Conclusions.** The impact in liver function in patients with dengue was more important in dengue hemorrhagic fever, however liver profile showed that liver dysfunction was mildly elevated. The Direct Bilirubin should be useful to identify the infection as Dengue Hemorrhagic Fever or classic Fever.

**Key words.** Dengue Fever, Dengue Hemorrhagic fever, liver profile dysfunction.

Rev Colomb Gastroenterol 2004;19:171-177.

## Introducción

El dengue es una infección tropical por mosquitos causada por uno de cuatro serotipos del virus dengue, y es un importante problema de salud pública en países tropicales donde hay millones de casos y miles de muertes cada año. En Colombia es también un importante problema de salud pública. Desde 1971 se ha notificado la presencia de dengue en el territorio nacional, y en 1990 se presentó por primera vez una epidemia de dengue hemorrágico; desde entonces los casos siguen aumentando por los cambios del clima, con mayor predominio en el Meta y otros siete departamentos (1).

En Colombia no existen estudios acerca de las alteraciones de las enzimas hepáticas en pacientes con dengue, mientras que en estudios hechos en países asiáticos se mencionan alteraciones severas en forma ocasional y relacionada con complicaciones como la encefalopatía y falla hepática aguda en pacientes diagnosticados con dengue.

En el presente trabajo se analizan y discuten las alteraciones de la función hepática en unos pacientes diagnosticados con dengue, para hacerlas conocer a la comunidad médica.

## Fiebre por dengue

El dengue clásico es primariamente una enfermedad en niños mayores y adultos; está caracterizado por un inicio súbito de fiebre y una variedad de signos y síntomas inespecíficos incluyendo cefalea frontal, dolor retro-orbital, dolor de cuerpo, náuseas, vómito, dolor articular, diaforesis y brote. Los pacientes pueden estar anoréxicos, con sabor metálico en la boca y tener un leve dolor de garganta. La constipación se reporta ocasionalmente; la diarrea y los síntomas respiratorios son raramente reportados y son debidos a infecciones concomitantes. La temperatura inicial se eleva hasta 38,5°C y la fiebre tarda de 2 a 7 días. Se nota una relativa bradicardia pesar de la fiebre. Puede haber irritación conjuntival e inflamación de la garganta. La presencia de linfadenopatías es común. El brote es variable y ocurre en 50% de los pacientes en forma temprana o como erupción tardía. Un segundo brote ocurre entre el día 2-6 de la enfermedad, es escarlatiniforme o máculo papular. Este brote usualmente empieza en el tronco y se disemina a la cara y las extremidades. En algunos casos se observa un intenso patrón eritematoso, con islas de piel normal.

La duración de este segundo brote es de 2-3 días. Al final de la fase febril de la enfermedad o después de que la temperatura cae, aparecen las petequias separadas o confluentes. Un intenso prurito es seguido de descamación de las palmas de las manos y plantas de los pies.

Las manifestaciones hemorrágicas en el dengue clásico no son infrecuentes y varían de leves a severas.

Las hemorragias cutáneas incluyen petequias y púrpuras, otras manifestaciones son sangrado intestinal, epistaxis y hemorragias gastrointestinales. La hematuria y la ictericia son raras.

Los hallazgos de laboratorio asociados con dengue clásico incluyen neutropenia seguida de linfocitosis, con marcada aparición de linfocitos atípicos. Las enzimas hepáticas en el suero están levemente elevadas. La trombocitopenia es común: se ha informado en epidemias que 34% de los pacientes con dengue clásico tienen conteo de plaquetas de menos de 100.000/mm<sup>3</sup> (2-4). Es generalmente auto limitado y raramente fatal, la fase segunda de la enfermedad tarda de 3-7 días, pero la fase de convalecencia puede prolongarse por semanas, se asocia con cansancio y depresión, sobre todo en adultos. Esta infección no deja secuelas permanentes (1, 2, 5-9).

## Dengue hemorrágico (FDH)

El dengue hemorrágico es una enfermedad de niños menores de quince años de edad, aunque también ocurre en adultos. Está caracterizada por el inicio súbito de fiebre con al menos 2-7 días de síntomas y signos no específicos.

Durante la fase aguda de la enfermedad es difícil distinguir el dengue hemorrágico del dengue clásico o de otras enfermedades tropicales. El diagnóstico diferencial durante la fase aguda incluye sarampión, rubéola, tifoidea, leptospirosis, malaria y otras enfermedades agudas hemorrágicas. Los niños frecuentemente tienen infección concurrente con otros virus y bacterias causando síntomas respiratorios superiores. No hay signos o síntomas patognomónicos durante la fase aguda.

El estado crítico es durante la fase de efervescencia, pero los signos de falla circulatoria o las manifestaciones hemorrágicas pueden ocurrir 24 horas antes o después de que la temperatura cae.

Las pruebas sanguíneas muestran trombocitopenia y hemoconcentración relativa, la cual puede ser una evidencia de síndrome de fuga vascular.

Las manifestaciones hemorrágicas más comunes son hemorragias cutáneas tipo petequias, equimosis, lesiones purpúricas. La epistaxis, el sangrado intestinal y hematuria son poco comunes. La prueba del torniquete, la cual consiste en mantener el tensiómetro inflado de tal modo que mantenga la presión media durante 3-5 minutos, se quita el manguito y se marca un cuadrado en el antebrazo de 2,5 x 2,5 cm, y se procede a contar el número de petequias que aparecieron, considerando normal hasta 20 petequias. Sobre este número el signo es positivo; e indica que el paciente tiene una fragilidad capilar aumentada y es de ayuda diagnóstica para el clínico.

Las petequias son la manifestación hemorrágica más observada, aparecen en las extremidades pero

pueden encontrarse en el tronco y la cara. Las lesiones purpúricas aparecen en varias partes del cuerpo, pero son más frecuentes en los sitios de venopunción (1, 2, 5-10).

## Materiales y métodos

**Tipo de estudio:** se trata de un estudio de corte transversal, en el que se observará el comportamiento de las pruebas hepáticas (AST, ALT, bilirrubinas, fosfatasa alcalina) en pacientes con diagnóstico de dengue.

**Población:** se estudiaron pacientes ingresados al servicio de urgencias y hospitalización. Los pacientes ingresaron al estudio por un sistema de muestreo no probabilístico por conveniencia.

**Tamaño de la muestra:** de acuerdo con la prevalencia del dengue en el departamento (0,32%) para el año 2002 y una población de referencia aproximada de 350.000. Se hizo el cálculo de la muestra empleando la fórmula de paquete estadístico EpiInfo 6.04.

**Procedimiento de colección de casos:** se ingresaron pacientes con diagnóstico clínico de dengue, para lo cual se aplicaron los criterios de la OMS a partir de lo cual se definió el caso, a todos los ingresados se les tomó una muestra de sangre para hacer la serología de dengue, así como también pruebas de función hepática por una vez, esta muestra de sangre se tomó al quinto día de la evolución de la enfermedad en tubo seco, luego se centrifugó y se llevó al laboratorio, del Servicio de Salud del Meta. Durante el transporte se mantuvo a 4 grados centígrados.

Los casos positivos, para la serología IgM anti dengue se incluyeron dentro del estudio y los que resultaron negativos se excluyeron del análisis que nos ocupa, no obstante se tuvo en cuenta el número total para determinar la correlación entre la sintomatología clínica y los hallazgos de laboratorio.

## Criterios de inclusión

Se tuvo en cuenta para ingresar al estudio a todo paciente que cumplió por lo menos con tres de los cuatro criterios en la definición que sigue de caso:

### Definición de caso

La OMS ha establecido cuatro criterios para notificar el DH: 1) fiebre; 2) manifestaciones hemorrágicas, que incluyen por lo menos una prueba de torniquete positiva (excepto en casos de choque) y más tarde fenómenos hemorrágicos leves o graves; 3) trombocitopenia ( $100\ 000/\text{mm}^3$  o menos); 4) hemoconcentración (aumento del hematocrito de 20% o más), o bien pruebas objetivas de permeabilidad dado que una prueba del torniquete positiva es en sí un fenómeno hemorrágico provocado de carácter leve, para los fines de este estudio se interpretó el segundo criterio como cualquier manifestación hemorrágica, incluso fenó-

menos hemorrágicos menores tales como los implicados en una prueba del torniquete positiva. Siguiendo las pautas de la OMS, se estimó que la hipoalbuminemia o las efusiones pleurales o abdominales (documentadas por radiografía, ultrasonografía o tomografía computadorizada), o ambas afecciones, eran pruebas objetivas de la permeabilidad capilar citada en el cuarto criterio. El síndrome de choque del dengue se definió de acuerdo con los criterios antedichos, sumados a un descenso de la tensión del pulso (20 mm Hg). Para determinar la gravedad del DH se recurrió a los grados establecidos por la OMS (19): I) una prueba del torniquete positiva como única manifestación hemorrágica; II) hemorragia espontánea; III) signos de insuficiencia circulatoria (descenso de la tensión de pulso o hipotensión); IV) choque profundo con tensión arterial y pulso indetectables (5-7).

### Criterios de exclusión

- Paciente con una causa definida infecciosa o no de la fiebre.
- Paciente con enfermedades conocidas de las plaquetas.
- Paciente que no quiera ingresar al estudio.
- Pacientes con enfermedad hepática conocida de origen viral tipo A, B, C, D.
- Pacientes con enfermedad hepática tóxica conocida por medicamentos.
- Pacientes con otras enfermedades hepáticas como cirrosis o cáncer hepático.

En algunos pacientes se desarrollan grandes lesiones purpúricas en el tronco y extremidades. En otros pacientes el sangrado por los sitios de venopunción es profuso. Los pacientes más severamente enfermos tienen hemorragias gastrointestinales. Los niños con shock lucen somnolientos, exhiben petequias en cara y tienen cianosis peribucal (6, 7).

## Resultados

Se obtuvieron muestras para serología dengue, hemoglobina, hematocrito y conteo de plaquetas de un total de 37 pacientes. Un total de 32 pacientes fueron positivos para la serología - dengue.

De acuerdo con los hallazgos clínicos y paraclínicos se clasificaron así:

Dengue hemorrágico: 13 (35,13 %) y dengue clásico: 19 (51,35 %)

No clasificado como dengue por serología negativa: 5 (13,5 %)

La sintomatología más frecuente asociada con el dengue se muestra en la Tabla 1.

En la Tabla 2 se muestra una descripción comparativa de las principales variables clínicas entre dengue clásico y hemorrágico.

En la Tabla 3 se pueden observar los hallazgos relativos a las pruebas de función hepática realizadas a

**Tabla 1.** Frecuencia de las manifestaciones clínicas.

Manifestaciones	Frecuencia
Fiebre	32 (100 %)
Cefalea	24 (75 %)
Vómito	22 (69 %)
Dolor abdominal	21 (66%)
Mialgias	20 (63%)
Dolor retroocular	16 (50 %)
Manifestaciones hemorrágicas	4 (13 %)
Hepatomegalia	0 (0 %)
Ictericia	0 (0 %)

Llama la atención la ausencia de signología relativa a compromiso hepático por dengue. Los demás síntomas son los usuales en dengue.

**Tabla 2.** Variables clínicas comparativas dengue y dengue hemorrágico.

	Dengue clásico n=19	Dengue hemorrágico n = 13
Género	Femenino 11 (58 %)	Femenino 7 (54 %)
Edad	Media 35, mediana 35, moda 5	Media 31, mediana 29, moda 28
Dengue anterior	Sí 3 (16 %)	Sí 2 (15 %)
Síntomas más frecuentes	Fiebre 19 (100 %) Cefalea 12 (63 %) Mialgia 13 % (68%) Dolor abdominal 11 (58 %) Dolor retroocular 9 (47 %) Vómito 11 (58 %)	Fiebre 13 (100 %) Cefalea 12 (92%) Mialgias 7 % (54 %) Dolor abdominal 10 (77 %) Dolor retroocular 7(54 %) Vómito 7 (85 %)
Signos ausentes	Ictericia 19 (100 %) Hepatomeg 19(100%)	Ictericia 13 (100 %) Hepatomeg 13 (100%)
Signos hemorrágicos	Ninguna	3 (23 %)
P. de torniquete	Negativa 19 (100 %)	Negativa 13 (100%)
Hemoconcentración	No presentaron	10 (77%)
Plaquetopenia	18 (95%)	13 (100 %)
Conteo plaquetas	Media: 67.200	Media: 67.200

**Tabla 3.** Pruebas de función hepática de pacientes con dengue n = 32

	B total	B dta	B ind	AST	ALT	F. alc
Valor normal	Hasta 1,0 mg/dl	Hasta 0,20 mg /dl	Hasta 0,80 mg/dl	12-46 U/l	3-50 U/l	65-300 U/l
Media	0,56	0,27	0,31	165	157	300
Desv Standard	0,35	0,20	0,32	174	219	123
Varianza	0,12	0,04	0,10	30476	48237	15164
Mínimo	0,14	0,03	0,02	7	10	128
Máximo	1,74	1,0	1,69	760	1192	517
Intervalo de confianza 95%	0,44-0,68	0,20-.34	0,20-0,42	101-229	78-236	254-346

Se resalta en este cuadro el hecho que las alteraciones estuvieron presentes en las transaminasas AST 3 a 5 veces el valor normal y ALT 3- 4 veces el valor normal.

También hay alteración en el valor de la bilirrubina directa. No se detectaron alteraciones en los demás parámetros de laboratorio.

los 32 pacientes con dengue resaltando el dato de la media de cada prueba.

Se remarca en este cuadro el hecho que las alteraciones estuvieron presentes en la transaminasas (AST 3 a 5 veces el valor normal y ALT 3- 4 veces el valor normal).

También hay alteración en el valor de la bilirrubina directa.

No se detectaron alteraciones en los demás parámetros de laboratorio.

En la Tabla 4 se establece cuáles parámetros de laboratorio en dengue clásico o dengue hemorrágico presentaron alteraciones y en qué proporciones.

Con la ayuda del EPIINFO 6.0 y las calculadoras estadísticas EpiTable y Statcalc se elaboraron tablas de 2 x 2 con el objetivo de establecer si alguna de las alteraciones de las pruebas de función hepática es de utilidad como prueba tamiz en la diferenciación del dengue clásico y el hemorrágico. Se obtuvieron los resultados de la Tabla 5.

Como dentro del grupo de pacientes estudiados se presentaron casos de estados febriles que no resultaron positivos en la serología, nos preguntamos si las alteraciones funcionales de las pruebas hepáticas pudieran ser un predictor para diferenciar fiebre cuyo origen sea dengue, de las que puedan tener otra etiología encontrando que la bilirrubina directa puede eventualmente utilizarse como predictor. Los hallazgos se muestran en la Tabla 6.

## Discusión

La secuencia de las infecciones parece ser un factor de riesgo importante para desencadenar el cuadro de dengue. En Tailandia se ha demostrado una asociación con la secuencia de D1-D2, mientras que en Indonesia y Malasia la secuencia D1-D3 se asocia con los cuadros severos (4). La hipótesis propuesta por Halstead quedó confirmada por la epidemia de FHD/SCD que ocurrió en Cuba en 1981. En este país no se habían registrado casos de dengue desde la segunda

**Tabla 4.** Pruebas funcionales hepáticas en dengue clásico o hemorrágico.

	Dengue clásico	Dengue hemorrágico	No dengue
Parámetro			
Bilirrubina total	1 (5%)	1 (8%)	1 (20 %)
Bilirrubina directa	6 (32%)	7 (54 %)	1 (20 %)
Bilirrubina indirecta	1 (5%)	1(8%)	0 (0%)
Ast	11 (58 %)	10 (83%)	0 (0%)
Alt	11 (58%)	10 (83 %)	0 (0%)
Fosfatasa alcalina	3 (18 %)	4 (31%)	1 (20 %)

Se establece en cada grupo estudiado cuáles parámetros de laboratorio presentaron alteraciones y en qué proporciones.

Se destaca el hecho que las alteraciones más frecuentes se presentaron en el nivel de bilirrubinas directa y las transaminasas.

**Tabla 5.** Resumen tablas 2x2. para diferenciar dengue clásico de hemorrágico.

	OR	INT-CONF OR	MANTEL -H P=	T FISHER	SENS %	ESP %	VPP %	VPN %
<b>BILIRR TOTAL</b>								
ALTA	1,5	0.0-62.16	0.78	0.65	7.7	94.7	50	60
<b>BILIRR DTA</b>								
ALTA >0,27	3.50	0.68-19.2	0.08	0.082	53.8	94.7	87.5	75
<b>BILIRR INDTA</b>								
ALTA >0,8	1,50	0.0-62.12	0.78	0.65	7.7	94.7	50	60
<b>AST</b>								
AST ALTA >100U	0.85	0.16-4.42	0.82	-----	53.8	42.1	38.9	57.1
AST > 165,2U	0.57	0.08-3.6	0.46	0.69	25.8	63.2	30	57.1
AST > 200 U	0.25	0.01-2.96	0.22	0.36	8.3	73.1	16.7	56
<b>ALT</b>								
ALT > 100 U	0.85	0.16-4.42	0.82	-----	53.8	42.1	38.9	57.1
ALT >157,2	0.39	0.04-2.95	0.30	0.42	15.3	68.4	25	54.3
ALT > 200	0.23	0.01-2.61	0.19	0.36	7.7	73.1	16.7	53
<b>FOSF ALCAL.</b>								
F. ALC ALTA >300	2.90	0.29-15.95	0.40	0.66	30	82.4	57.1	60.9
F. ALC > 400	1.63	0.0-71.43	0.74	1.00	11.1	92.9	50	61.9

**Tabla 6.** Resumen de tablas 2x2 para diferenciar dengue de estados febriles no dengue.

	OR	INT CONF OR	MANTEL-H P=	T FISHER	SENS %	ESP %	VPP %	VPN %
<b>Bilirrubina directa</b>								
Alta >0.27	2.74	0.23-72.18	0.34	0.36	40.6	80	92.9	17.9
<b>Fosfatasa alcalina</b>								
>400	1.22	0.09-33.60	0.87	1.00	23	80	87.5	14.5

La bilirrubina directa pudiera utilizarse por parte de clínico como una ayuda en la diferenciación de dengue y estado febriles no dengue.

guerra mundial. Durante 1977-1978, ocurrió una epidemia de dengue clásico, ocasionada por el serotipo 1 que afectó a gran parte de la población, en 1981 se registró una epidemia de FHD/SCD, causada por el serotipo 2; los estudios seroepidemiológicos demostraron que la mayoría de los pacientes graves y los casos fatales, tenían una respuesta secundaria de anticuerpos. En otras epidemias de FHD/SCD hay evidencias de que el fenómeno de “facilitación inmunológica mediada por anticuerpos” puede ser un factor de riesgo importante; sin embargo, no todos los individuos que tienen una respuesta secundaria de anticuerpos desarrollan cuadros severos cuando son infectados con un segundo serotipo. Este comportamiento estaría relacionado con el compromiso neurológico y hepático severo (11). Las observaciones de diferentes investigadores han mostrado para la mayoría de casos en los que no hay un antecedente de dengue previo que los cambios en la función hepática como ya se ha mencionado (el nivel de enzimas hepáticas AST, ALT, así como las bilirrubinas, fosfatasa alcalina) experimentan una leve alteración en

paciente con dengue (primera vez o repetición); sin embargo no hay un consenso al respecto, dado que no hay una definición de hepatitis por dengue y si ésta es realmente un peligro. Tampoco hay consenso acerca de cómo prevenirla o cómo indicarle al médico que la tenga en cuenta y en nuestro medio no se sabe bien cuál es el comportamiento de la función hepática en pacientes con dengue (2).

En estudios reciente hechos en Asia se ha encontrado que las alteraciones en la función hepática están en relación directa con la severidad del dengue. Sobre un total de 50 pacientes clasificados como dengue hemorrágico (DHF) y clásico (DF) se encontró que 12 % presentaron hiperbilirrubinemia. La elevación de las bilirrubinas fue mayor en dengue hemorrágico (14,2 micromol/l, VN=5-50) que en clásico (10,9 micromol/l, VN 5=30). El promedio de ALT fue de 9 U/l en DHF y 90,8 U/l en DF. Los niveles de fosfatasa alcalina fueron en promedio 102,2 (VN: 23-325 U/l) en DHF y 93,3 U/l (VN:34-258) en DF. La ALT y la fosfatasa alcalina fueron más altas en pacientes con sangrado espontáneo. Ninguno de los pacientes desarrolló hepatitis fulminante (12,13).

El impacto del dengue sobre la función del hígado también ha sido estudiado en otros países asiáticos como Vietnam en el que en un hospital pediátrico se estudiaron 45 casos de dengue con características hemorrágicas (DHF), confirmados por serología y aislamiento viral, en el que se evidenció alteración de la AST en 97,78 % de los casos y de la ALT en 37,3%. La elevación de la ALT o AST llegó a ser hasta 5 veces el valor normal; esta alteración se consideró leve. Mencionan igualmente en este artículo que se han visto alteraciones severas en forma ocasional y relacionadas

a complicaciones como la encefalopatía y se podrían considerar como falla hepática aguda (11,14).

En el hospital "Saturnino Lora" de Santiago de Cuba, en el año 2001 un grupo de pacientes con dengue, longitudinal y prospectivo de 37 pacientes con hepatitis reactiva por virus del dengue hemorrágico, que fueron seguidos de forma clínica, humoral y ecográfica hasta el año, con el objetivo de caracterizar la enfermedad y su evolución. Los resultados se analizaron de forma porcentual y arrojaron un predominio del proceso morbo en las mujeres y los jóvenes, de la fiebre como síntoma y de la hepatomegalia como signo (10). La trombocitopenia y elevación del hematocrito siguieron a las transaminasas como valores de laboratorio más alterados, mientras que ecográficamente el edema perivesicular fue el elemento más llamativo. El seguimiento permitió apreciar una rápida recuperación clínica y de las transaminasas, pero se observó una persistencia de la inversión del índice serina-globulina y de la hepatomegalia en casi la cuarta parte de los enfermos (10).

Otras publicaciones muestran que la afección hepática puede ser muy intensa en algunas infecciones por dengue, mostrar cifras de enzimas (aspartato, alaninotransferasa y otras) tan elevadas como en la hepatitis viral, así como hepatitis lobular y degeneración grasa con necrosis, esta última de localización mediozonal en la que se puede hallar cuerpos de Councilman en la biopsia hepática (15). Puede producirse falla hepática con encefalopatía en un número no despreciable de casos de FHD grados III y IV, con elevada letalidad. Se han aislado virus dengue 2 y 3 del hígado de pacientes fallecidos por dengue con un cuadro clínico-patológico muy semejante al de la fiebre amarilla (15).

Se ha observado en casos aislados que el virus del dengue puede ocasionar daño severo hepático, como necrosis confluyente, inflamación portal, globular y periportal, comprobada con inmunohistoquímica y estudios de antígenos en células hepáticas; si bien son escasos los reportes de hepatitis asociadas al dengue así como de falla hepática fulminante, se debería tener en cuenta en áreas endémicas de dengue en donde un individuo se vea afectado por una entidad viral que preceda a la falla hepática fulminante. Si bien el individuo de 15 años descrito en este artículo con falla hepática grave no llegó a necesitar trasplante, su seguimiento demostró recuperación casi total pero como secuela se le documentaron calcificaciones residuales en el hígado (16).

En una publicación reciente de un hospital pediátrico de Vietnam y basado en hallazgos de 6 estudios histopatológicos encontraron como lesiones más frecuentes en pacientes fatales por dengue las siguientes anomalías: 1) esteatosis microvascular, 2) necro-

sis hepatocelular y 3) cuerpos de Councilman. La asociación más frecuente de este patrón de daño hepatocelular fue con el virus del dengue tipo 3 (16,17).

En relación a qué valor pueda dársele a las enzimas hepáticas en el diagnóstico del dengue, en el estudio de S. Kalayanarooj (13) se ha mostrado que el VPP de AST para el diagnóstico diferencial entre dengue (DF), dengue hemorrágico (DHF), y fiebre de origen viral no dengue (OFI), mostraron que los niveles de AST fueron significativamente superiores en DHF así  $AST > 40$  U/ml fueron 0,27 el VPP y 0,96 el VPN, si el punto de corte se corre a  $AST > 60$  U/ml los resultados fueron 0,52 el VPP y 0,91 el VPN, lo que muestra que puede haber relación entre la alteración del AST y el diagnóstico del dengue hemorrágico, sin embargo esto no predice si se presentarán alteraciones de la función hepática mayores.

En nuestra serie, así como en las series asiáticas se encontró hiperbilirrubinemia sólo en 10 % de los casos, más en dengue hemorrágico que en clásico.

El patrón de alteración de bilirrubina directa es similar al de las series asiáticas.

La elevación de AST estuvo alrededor de 5 veces el valor máximo del patrón de referencia, y coincide con los estudios asiáticos en ser el parámetro de laboratorio más alterado.

En ningún caso se encontró insuficiencia hepática, como sí se encontró en las series asiáticas.

Kalayanarooj (13) encontró en sus series para la alteración de la AST 40 U/L un VPP de 27 % y VPN de 96 % y para  $AST > 60$  U/L un VPP de 52 % y un VPN de 91%.

En nuestra serie la  $AST > 100$  U/l mostró VPP de 38,9 % y VPN de 53,8, que no se identifica como parámetro para diferenciar dengue clásico del hemorrágico. Sólo confirma el hecho de que existen las alteraciones en el valor de las transaminasas en dengue tanto clásico como hemorrágico y ayudaría al clínico a tener más en cuenta este parámetro para diferenciar los cuadros febriles de otros que no son dengue.

Cuando se subió el punto de corte del valor del AST o ALT no se mejoró la sensibilidad en el diagnóstico de dengue o su diferenciación entre dengue clásico o hemorrágico.

## Recomendaciones

1. En casos en que el clínico tenga duda de si su paciente tiene dengue clásico o hemorrágico, sería recomendable hacer pruebas de función hepática en especial AST y bilirrubinas total y directa.
2. La bilirrubina directa sería eventualmente un marcador que ayudaría diferenciar entre dengue clásico y hemorrágico.
3. Con los resultados obtenidos no se pudo establecer una guía para identificar pacientes que puedan evolucionar hacia falla hepática.

## Conclusiones

En esta serie el dengue tanto clásico como hemorrágico es de mayor incidencia en mujeres.

Encontramos un alto porcentaje de dengue hemorrágico (35 %).

Las manifestaciones clínicas más importantes fueron fiebre, cefalea, vómito y dolor abdominal.

La ictericia y la hepatomegalia no se encontraron en esta serie.

La trombocitopenia, la elevación de transaminasas y la hemoconcentración fueron los parámetros de laboratorio más alterados.

Los casos clasificados como dengue hemorrágico, presentaron hemorragias activas pero autolimitadas en 23%.

La media del nivel de plaquetas estuvo en 100% de los casos por debajo de 100.000 y no diferencia entre dengue clásico y hemorrágico.

La AST se encontró alterada con valores mayores de 100 U/l en 83% de los pacientes con dengue hemorrágico, sin embargo su VPP para diferenciar dengue clásico de hemorrágico fue de 38,9%.

Existen alteraciones en las pruebas funcionales hepáticas en nuestro grupo de pacientes analizados y son más frecuentes en pacientes con dengue con características hemorrágicas.

Una vez evaluado cada parámetro se encontró que el mejor predictor para diferenciar entre dengue clásico y hemorrágico de acuerdo a si el parámetro está alto o dentro de lo normal, es la bilirrubina directa, pues cuando está alterada mostró un OR de 3,5, una sensibilidad de 53,8, especificidad 94,7, VPP de 87,5 y VPN de 75%.

Otro marcador que puede resultar útil en la diferenciación entre dengue clásico y hemorrágico es la bilirrubina total ya que si el valor es normal tiene una especificidad de 94,5 % lo que reforzaría al clínico a pensar que no se trata de dengue hemorrágico.

La bilirrubina directa podría eventualmente ser un marcador para ayudar al clínico a diferenciar cuadros febriles de dengue de aquellos que no lo son, ya que mostró en su evaluación un OR de

2,74, una especificidad de 80 % y un valor VPP del 92,9.

## Agradecimientos

Los autores agradecen al doctor Jorge Boshell Samper secretario de Salud del Departamento del Meta por sus valiosas sugerencias acerca de este trabajo.

Los autores igualmente agradecen a Marina Stella González, Bacterióloga jefe del Servicio de Salud del Meta por su valiosa colaboración en la practica de las serologías para dengue.

## Referencias

1. Ministerio de salud de Colombia. Protocolos de vigilancia epidemiológica. Instituto Nacional de Salud; 2002.
2. Vélez J, Bedoya. Fundación Clínica Valle del Lilli. Papel del laboratorio en el diagnóstico del dengue. Tesis de grado; 2002.
3. Chiparelli H, Schelotto F. Departamento de bacteriología y virología, Facultad de Medicina, Montevideo (Uruguay). Dengue, una enfermedad emergente muy cerca de nuestro país. Revisión del tema.
4. Alvarado J, Otero W, Archila PE, Rojas E. *Gastroenterología y hepatología* 1996; 569- 580.
5. Dengue y dengue hemorrágico. Guías para su control y prevención. Organización Panamericana de la Salud; 1995: 3- 22.
6. Ramos C, García H, Villaseca J. Fiebre hemorrágica y síndrome de choque por dengue. *Salud Pública de México* 1993; 35(1).
7. Dengue hemorrhagic fever: diagnosis, treatment, and control. Geneva: World Health Organization; 1986:12-14.
8. Martínez E. Temas de enfermedades transmitidas por vectores. Diagnóstico clínico del dengue hemorrágico. *Salud Pública de México* 1995; 37 (supl): s29-s44.
9. Dengue y dengue hemorrágico: aspectos clínicos. *Salud Pública de México* 1995; 37: 529-544.
10. del Valle S, Piñeros M. Hepatitis reactiva por virus del dengue hemorrágico. *Rev Cubana Med Trop* 2001; 53 (1).
11. George R, Liam CK, Chua Ct, Lam Sk, Pang T, Geethan R. Unusual clinical manifestations of dengue virus infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1988; 19: 585-590.
12. Wahid S, Sanusi S, Zawawi M. Abstract. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2000; 31: 259-263.
13. Kalayanarooj S, Vaughn D, Nimmannitya S, Green S, et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *J Infect Diseases* 1997 (August).
14. Nguyen T, Nguyen TH, Tieu NT. The impact of dengue hemorrhagic fever on liver function. *Res Virol* 1997; 148: 237.
15. Bhamarapravati N, Tuchinda P, Boonyapaknavik V. Pathology of Thailand hemorrhagic fever: a study of 100 autopsy cases (abstract). *Ann Trop Med Parasitol* 1967;61: 500-510.
16. Fabre A, Couvelard A, Degott C. Dngue virus induced hepatitis with chronic calcific changes. *Gut* 2001;49:864-865.
17. Huerre M, Nguyen T, Nguyen BH, Khun H. Liver histopathology and biological correlates in five cases of fatal dengue fever in Vietnamese children. *Vir Arch* 2001; 438:107-115.