

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MEDICO CIRUJANO

“Alteraciones del perfil hepático como factores pronósticos de severidad en pacientes con diagnóstico de dengue del Hospital Cesar Garayar García de Iquitos.”

Área de Investigación:
Enfermedades infecciosas y tropicales

Autor:
Ruiz Mayora, Maria Pia

Jurado Evaluador:
Presidente: Geldres Alcantara, Tomas Fernando
Secretario: Montoya Gonzalez, Jaime Alberto
Vocal: Castro Pinedo, Diana Vanessa

Asesor:
Sánchez Rodrigo, Paul
Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1233-8052>

Trujillo – Perú
2023

Fecha de sustentación: 04/08/2023

TESIS MARIA PIA RUIZ

INFORME DE ORIGINALIDAD

15%

INDICE DE SIMILITUD

14%

FUENTES DE INTERNET

2%

PUBLICACIONES

7%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

repositorio.upao.edu.pe

Fuente de Internet

7%

2

Submitted to Universidad Privada Antenor Orrego

Trabajo del estudiante

2%

3

hdl.handle.net

Fuente de Internet

1%

4

Submitted to UNIV DE LAS AMERICAS

Trabajo del estudiante

1%

5

www.slideshare.net

Fuente de Internet

1%

6

aprenderly.com

Fuente de Internet

1%

7

doaj.org

Fuente de Internet

1%

8

scolarite.fmp-usmba.ac.ma

Fuente de Internet

1%

9

repositorio.cientifica.edu.pe

Fuente de Internet


Dr. Paul Sánchez Rodríguez
MÉDICO INFECTOLOGO
CNP 48837 RNE 28981

1%


Dr. Paul Sánchez Rodríguez
MÉDICO INFECTOLOGO
CNP 48837 RNE 28981

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía

Activo

Declaración de originalidad

Yo, Paul Sanchez Rodrigo, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada “Alteraciones del perfil hepático como factores pronósticos de severidad en pacientes con diagnóstico de dengue del Hospital Cesar Garayar García de Iquitos.”, autor Maria Pia Ruiz Mayora, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 15%. Así lo consiana el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el (04 de Agosto del 2023).
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

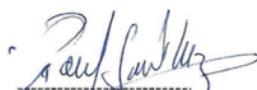
Lugar y fecha: Trujillo, 04 de Agosto del 2023

Apellidos y nombres del asesor: : Sanchez Rodrigo, Paul

DNI: 40314295

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1233-8052>

FIRMA



Dr. Paul Sánchez Rodrigo
MÉDICO INFECTOLOGO
CMP 45937 RNE 28381

Apellidos y nombres del autor: Ruiz Mayora, Maria Pia

DNI: 70616586

FIRMA



DEDICATORIA

A Dios, por brindarme salud y sabiduría, por haber permitido que siga cumpliendo con mis objetivos, además de su amor infinito.

A mi papá, que desde el cielo ilumina mi camino, que se fue de mi vida para enseñarme a ser una mujer más fuerte, gracias por siempre creer y confiar en mi.

A mi mamá, por ser mi soporte y mi apoyo incondicional, por estar ahí en las buenas y en las malas.

A mis hermanos, Franco y Pritsi, por ser mis compañeros en este camino de aprendizaje, gracias por su paciencia y por ser mi guía de enseñanzas.

A mi abuelita Elmit, por ser un angelito que cuida siempre de mí, por su amor incondicional.

AGRADECIMIENTO

A mi asesor, Dr. Paul Sanchez, gracias por sus conocimientos y tiempo brindado durante todo el proceso del proyecto de investigación.

A mi co-asesor, Dr. Carlos Coral, por su amabilidad y consejos brindado en todo mi tiempo de internado en el Hospital Cesar Garayar Garcia de Iquitos.

RESUMEN

Objetivo: Determinar si la alteración de parámetros del perfil hepático son factores predictores de dengue severo.

Material y métodos: Se realizó un estudio de casos y controles en 114 pacientes. Fueron 38 casos con dengue severo y 76 controles con dengue no severo. Se analizaron parámetros clínicos y laboratoriales, incluyendo bilirrubinas, transaminasas, fosfatasa alcalina e INR, de todos los pacientes en la etapa febril de la enfermedad (no mayor a 4 días de iniciado los síntomas) para posteriormente compararse en frecuencias y calcular el OR con un intervalo de confianza al 95%, los resultados fueron significativos al obtener un valor de p menor a 0.05.

Resultados: La elevación de TGOT se presentó en el 100% de pacientes con dengue severo (OR 1.1 IC 95% 1.03 – 1.20 p =0.03), la elevación de TGPT se presentó en el 97.4% de pacientes con dengue severo (OR 12.33 IC 95% 1.58 – 96.09 p=0.0003) y la fosfatasa alcalina se elevó en el 65.8% de pacientes con dengue severo (OR 16.34 IC 95% 6.05 – 44.11 p< 0.001). Los signos de sangrado y el dolor abdominal se asociaron significativamente al desarrollo de dengue severo.

Conclusión: La elevación de TGOT, TGPT, FA y la presencia de dolor abdominal o signos de sangrado son factores predictores de dengue severo.

Palabras clave: Dengue, hígado, transaminasas.

ABSTRACT

Objective: To determine if the alteration of liver profile parameters are predictive factors of severe dengue.

Material and methods: A case-control study was carried out in 114 patients. There were 38 cases with severe dengue and 76 controls with non-severe dengue. Clinical and laboratory parameters were analyzed, including bilirubin, transaminases, alkaline phosphatase and INR, of all patients in the febrile stage of the disease (no more than 4 days after the onset of symptoms) to subsequently compare frequencies and calculate the OR with a 95% confidence interval, the results were significant when obtaining a p value less than 0.05.

Results: TGOT elevation occurred in 100% of patients with severe dengue (OR 1.1 95% CI 1.03 - 1.20 $p=0.03$), TGPT elevation occurred in 97.4% of patients with severe dengue (OR 12.33 CI 95% 1.58 – 96.09 $p=0.0003$) and alkaline phosphatase increased in 65.8% of patients with severe dengue (OR 16.34 95% CI 6.05 – 44.11 $p<0.001$). Signs of bleeding and abdominal pain were significantly associated with the development of severe dengue.

Conclusions: The elevation of TGOT, TGPT, FA and the presence of abdominal pain or signs of bleeding are predictive factors of severe dengue.

Key words: Dengue, liver, transaminases.

PRESENTACIÓN

En vista de cumplir el Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad Privada Antenor Orrego, presento la Tesis titulada “Alteraciones del perfil hepático como factores pronósticos de severidad en pacientes con diagnóstico de dengue del Hospital Cesar Garayar García de Iquitos”.

Expongo esta tesis a la evaluación del jurado para obtener el Título de Médico Cirujano.

CONTENIDO

I. INTRODUCCIÓN.....	10
II. ENUNCIADO DEL PROBLEMA	14
III. HIPÓTESIS.....	14
IV. OBJETIVOS.....	14
V. MATERIAL Y MÉTODOS	15
VI. RESULTADOS	24
VII. DISCUSIÓN.....	27
VIII.CONCLUSIONES	29
IX. RECOMENDACIONES.....	30
X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
XI. ANEXOS.....	36

I. INTRODUCCIÓN

Las infecciones por el virus del dengue (DENV) son una enfermedad viral común transmitida por mosquitos, predominantemente por el *Aedes aegypti*, con un recuento anual estimado de 60 millones de casos y 10 000 muertes asociadas en todo el mundo. Perú es un país endémico para el dengue, con una incidencia reportada en 2022 de 77.98 por cada 100 mil habitantes. En los últimos años se ha experimentado un aumento exponencial de casos, desde 2018 hasta 2021 los casos incrementaron de 4698 a 44838 respectivamente y en 2020 se registraron 88 fallecidos.^{1,2}

La mayoría de las infecciones por DENV son asintomáticas o causan enfermedad febril autolimitada o fiebre del dengue (FD), un pequeño porcentaje de pacientes puede desarrollar complicaciones graves como Síndrome de choque por dengue (SSD) y fiebre hemorrágica del dengue (FHD). Actualmente la clasificación más utilizada para la infección por dengue es la proporcionada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2009, dengue sin signos de alarma, dengue con signos de alarma y dengue grave.^{3,4}

La infección por el virus del dengue es un problema de salud pública en las regiones tropicales y subtropicales del mundo. La detección de la progresión de la enfermedad durante la fase febril, por lo tanto, tiene un papel importante en la mejora de la gestión de los casos y la reducción de la carga sanitaria por esta enfermedad y dado a que las formas más graves de dengue ocurren relativamente tarde en el curso de la enfermedad se crea la oportunidad de identificar a pacientes con alta probabilidad de progresión a estas complicaciones⁵⁻⁷.

En aras de detectar infecciones que pueden progresar a dengue grave, además de los diversos factores virológicos, se han investigado varios factores clínicos y del huésped que podrían conferir cierto riesgo de desarrollar una forma más grave de dengue, incluido el estado inmunitario del huésped, genética, sexo, edad, embarazo y presencia de comorbilidades como diabetes mellitus (DM) e hipertensión arterial (HTA) y obesidad han demostrado tener relación con la severidad del cuadro de dengue. El aumento del hematocrito y a la disminución

asociada de plaquetas, la enfermedad renal crónica, el dolor abdominal y los signos de sangrado fueron asociados como predictores importantes de dengue severo.^{8,9}

Para ayudar a los médicos en la detección temprana de la progresión de la enfermedad, se ha recomendado el uso de señales de advertencia detalladas como indicadores tempranos de fuga de plasma. Si bien el uso de estas señales de advertencia logra alta sensibilidad en la detección de personas en riesgo de progresión de la enfermedad durante la fase febril, sustancialmente aumenta el número de ingresos innecesarios, particularmente en áreas endémicas y durante epidemias^{10,11}.

Existe evidencia amplia sobre la afectación hepática en relación a la severidad de dengue, desde la lesión leve con elevación de distintos marcadores bioquímicos como transaminasas (TGO y TGP), fosfatasa alcalina (FA), lactato deshidrogenasa (LDH), a lesión grave de los hepatocitos conllevando a un estado de ictericia. La hepatotoxicidad directa y la respuesta inmune deficiente contra el virus es responsable de la disfunción hepática. A la vez se ha descrito la asociación del INR como marcador independiente de muerte en pacientes con hepatitis grave inducida por dengue.¹²⁻¹⁴

La relación fisiológica directa entre la infección por el virus del dengue y la disfunción hepática aún no se ha contemplado por completo, sin embargo, se ha propuesto como mecanismo la invasión directa del virus del dengue al tejido hepático. Estudios recientes han propuesto que, en respuesta a la infección por el virus del dengue, la mayor presencia de células asesinas naturales (NK) en el hígado aumentan los niveles de interleucina-10, interleucina-17 e interleucina-22 lo cual puede contribuir a la apoptosis de las células hepáticas^{15,16}.

La invasión viral del hígado puede dar lugar a disfunción micro circulatoria, debido a lesión endotelial venular o sinusoidal, causando isquemia y muerte de las células endoteliales en el hígado, así como el depósito de complejos inmunes dentro de las células hepáticas con células T CD4+ y CD8+ junto con una mayor expresión de interferón- γ , implicando así a las células Th1. El uso reciente o concurrente de medicamentos hepatotóxicos entre individuos infectados por

dengue también ha demostrado modificación en los efectos de la infección por el virus del dengue en las células hepáticas.^{17,18}

Ahmed A, et al (Arabia, 2015); evaluaron la utilidad de las pruebas de función hepática para el reconocimiento temprano y la predicción de la gravedad del dengue en pacientes hospitalizados en un estudio analítico. Los casos ingresados de Dengue se dividieron en 3 grupos; incrementos leves, moderados y severos en aminotransferasas. De los 353 pacientes con edad media de 37,12 ± 15,45 años, 245 (69,4%) eran del sexo masculino y 108 (30,6%) del sexo femenino. Setenta y cinco pacientes (21,2 %) tuvieron elevación leve de las aminotransferasas (aumentos de 2 veces), 265 pacientes (75,1 %) tuvieron aumentos moderados (3 a 4 veces) y 13 (3,7%) tuvieron aumentos severos (> 4 veces más). La alaninotransferasa fue estadísticamente más alta en los pacientes con septicemia, insuficiencia hepática y renal (valor $p \leq 0,05$). La alaninotransferasa fue mayor en casi todas las complicaciones ($p < 0,05$) y se asoció con estancia hospitalaria prolongada ($p < 0,05$)¹⁹.

Anusha M, et al (India, 2021); evaluaron la prevalencia de enfermedad hepática en pacientes con dengue y para correlacionar la gravedad de la enfermedad con el grado de disfunción hepática en un estudio observacional transversal retrospectivo incluyendo 120 pacientes con dengue confirmado por serología, se encontró elevación de las transaminasas glutámico-oxaloacético en 66,7%, 78,6% y 91,7% pacientes de dengue sin signos de alarma, con signos de alarma y dengue grave respectivamente. La transaminasa glutámico-pirúvica sérica estaba elevada en 42,4%, 52,4% y 91,7% pacientes de dengue sin señales de advertencia, con señales de advertencia y graves respectivamente. La hipoalbuminemia (50,8%) se observó con más frecuencia en pacientes con dengue grave ($p < 0,0001$)²⁰.

Ayaz F, et al (Turquía, 2020); determinó la relación entre los niveles elevados de alanina aminotransferasa (ALT) en la presentación y el desarrollo de dengue grave por medio de un estudio transversal durante un período de seis meses, se inscribieron 65 pacientes con dengue y se registraron sus niveles de ALT en el momento de la presentación. Del total de 65 pacientes, 45 (69,2%) eran hombres y 20 (30,8%) eran mujeres. El dengue clásico estuvo presente en 18

(27,7%) pacientes, mientras que 47 (72,3%) pacientes desarrollaron dengue severo. Los pacientes con dengue sin síntomas de severidad tenían un nivel medio de ALT de 131,67 (\pm 244,48) U/L en la presentación, mientras que los pacientes con dengue con signos de alarma y dengue severo tenían un nivel medio de ALT de 228,15 (\pm 467,88) U/L en la presentación. Se aplicó la prueba U de Mann-Whitney para comparar las diferencias entre los niveles de ALT de ambos grupos, y el valor de p resultó ser 0,018 ($<$ 0,05).²¹

Soni A, et al (India, 2018); evaluaron la frecuencia y el espectro de la disfunción hepática en pacientes con infección por dengue en un estudio de análisis de registros hospitalarios en un centro de atención terciaria. Se incluyeron en el estudio un total de 281 pacientes. Los pacientes se clasificaron como dengue clásico (FD) 88,3%, dengue hemorrágico (DHF) 7,5% y síndrome de choque por dengue (DSS) 4,3%. La edad media fue de 43,13 (\pm 15,50) años y la relación hombre: mujer fue de 2:1. La transaminasa glutámico-oxalacética sérica alterada (SGOT) y/o la transaminasa glutámico pirúvica sérica alterada (SGPT) estaban presentes en el 98,9 % de los pacientes. La bilirrubina total media, SGOT, SGPT, albúmina, ALP (fosfatasa alcalina) e INR (índice internacional normalizado) los valores fueron 0,95mg/dl, 687,28U/L, 293,65U/L, 3,71g/dl, 112,14U/L y 1,30 respectivamente. El grado de aumento de SGOT, SGPT, INR, Bilirrubina y ALP fue significativamente mayor en DHF y DSS, en comparación con DF.²²

La infección por dengue es una condición que presenta el carácter de patología endémica en algunas regiones de nuestro país, en estos ámbitos geográficos se verifica de manera periódica la aparición de brotes que comprometen a grandes grupos poblacionales, es por ello que reviste importancia su investigación por constituirse en un problema de salud pública en nuestro contexto asistencial y regional en particular, si bien existen factores que se han definido como pautas para identificar el curso de severidad de esta infección; recientemente se ha descrito la asociación entre las alteraciones de la función hepática como pronósticos de evolución desfavorable; considerando que el perfil hepático es un examen solicitado rutinariamente en nuestra sede hospitalaria, consideramos pertinente evaluar sus alteraciones como elementos predictores de formas severas de dengue, al no haber identificado estudios similares previos es que nos proponemos realizar el presente estudio.

II. ENUNCIADO DEL PROBLEMA

¿Las alteraciones en bilirrubinas, TGOT, TGPT, FA e INR son factores pronósticos de severidad en pacientes con diagnóstico de dengue en el Hospital Cesar Garayar García de Iquitos del departamento de Medicina interna durante el periodo 2018 – 2021?

III. HIPÓTESIS

3.1 Hipótesis alterna (Ha)

Las alteraciones de bilirrubinas, TGOT, TGPT, FA e INR en el perfil hepático son factores pronósticos de severidad en pacientes con diagnóstico de dengue en el Hospital Cesar Garayar García de Iquitos

3.2 Hipótesis nula (H0)

Las alteraciones de bilirrubinas, TGOT, TGPT, FA e INR en el perfil hepático no son factores pronósticos de severidad en pacientes con diagnóstico de dengue en el Hospital Cesar Garayar García de Iquitos.

IV. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Determinar si las alteraciones de bilirrubinas, TGOT, TGPT, FA e INR son factores pronósticos de severidad en pacientes con diagnóstico de dengue en el Hospital Cesar Garayar García de Iquitos del departamento de Medicina interna durante el periodo 2018 – 2021.

4.2 Objetivos específicos

1. Determinar la frecuencia de pacientes con alteraciones de bilirrubinas, TGOT, TGPT, FA e INR en pacientes que tengan diagnóstico de dengue severo y no severo.

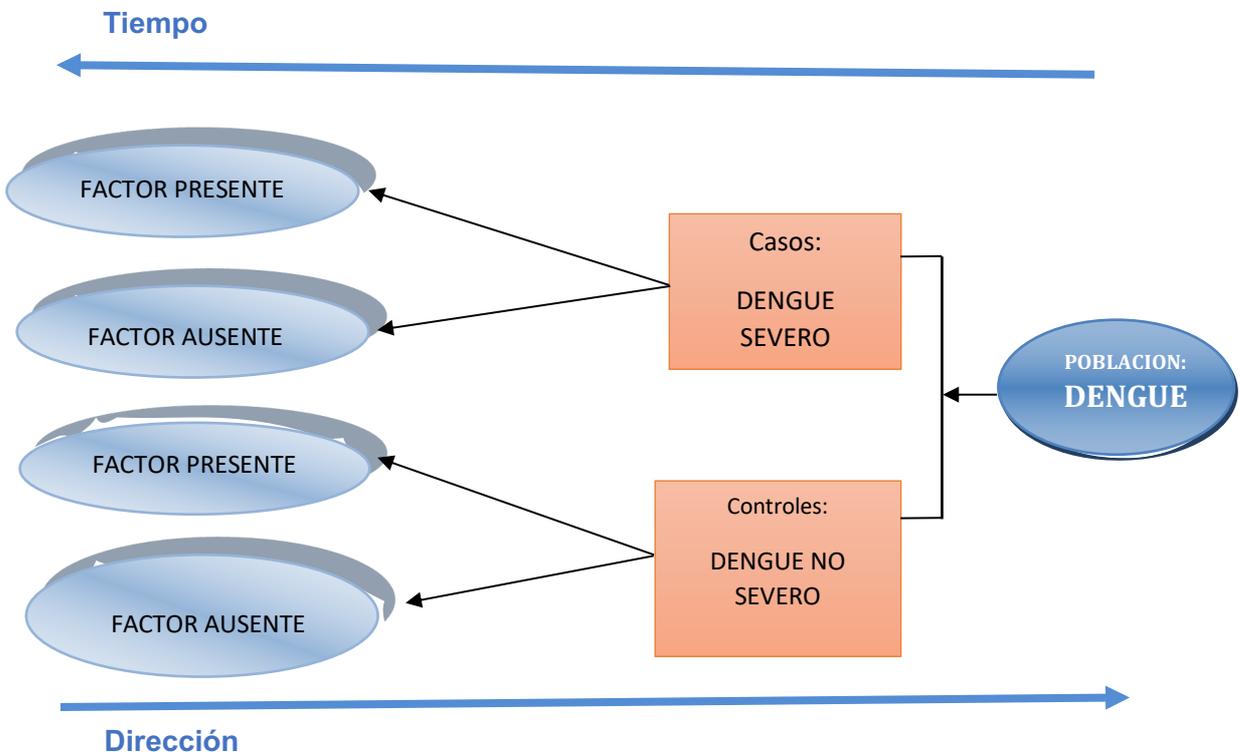
2. Determinar la frecuencia de pacientes sin alteraciones de bilirrubinas, TGOT, TGPT, FA e INR que tengan diagnóstico de dengue severo y no severo.
3. Comparar las frecuencias de ambos grupos de pacientes y calcular la razón de momios para cada variable.
4. Determinar si las variables intervinientes están asociadas a dengue severo.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Diseño de estudio

Corresponde a un estudio retrospectivo de casos y controles

Diseño específico:



5.2 Población, muestra y muestro

Población:

- **Población accesible:** Pacientes con diagnóstico de dengue atendidos en el Departamento de Medicina Interna durante el periodo 2018 – 2021 del Hospital Cesar Garayar García de Iquitos.
- **Población de estudio:** Pacientes con diagnóstico de dengue atendidos en el Departamento de Medicina Interna durante el periodo 2018 – 2021 del Hospital Cesar Garayar García de Iquitos que cumplan los criterios de selección.

5.3 Criterios de selección

Criterios de Inclusión de Casos:

- Pacientes con diagnóstico de dengue, mayores de 15 años y que cuenten con resultado de pruebas de función hepática alterada en la fase aguda de la enfermedad (No mayor a 4 días).

Criterios de Inclusión de Controles:

- Pacientes con diagnóstico de dengue, mayores de 15 años y que cuenten con resultado de pruebas de función hepática normal en la fase aguda de la enfermedad (No mayor a 4 días).

Criterios de exclusión de ambos grupos:

- Pacientes con enfermedad hepática crónica.
- Pacientes con historia de consumo de sustancias hepatotóxicas.
- Pacientes con infecciones concomitantes como hepatitis, leptospirosis, malaria.
- Pacientes con historia de esteatosis hepática alcohólica y no alcohólica.

5.4 Muestra

Unidad de Análisis

- Estará constituido por cada paciente con diagnóstico de dengue atendido en el Departamento de Medicina Interna durante el periodo 2018 – 2021 del Hospital Cesar Garayar García de Iquitos y que cuenten con datos de función hepática.

Unidad de Muestreo

- La misma que la unidad de análisis

Tamaño muestral:

- Formula23

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 P(1 - P)(r + 1)}{d^2 r}$$

Donde:

$$P = \frac{p_2 + r p_1}{1 + r} =$$

$$d = p_1 - p_2$$

$$Z_{\alpha/2} = 1,96 \text{ para } \alpha = 0.05$$

$$Z_{\beta} = 0,84 \text{ para } \beta = 0.20$$

$$P_1 = 0.92 \text{ (Ref. 20)}$$

$$P_2 = 0.66 \text{ (Ref. 20)}$$

$$R: 2$$

$$n = 38$$

CASOS (Dengue grave): 38 pacientes.

CONTROLES (Dengue no grave): 76 pacientes.

5.5 Variables:

VARIABLE	TIPO	ESCALA	INDICADORES	REGISTRO
DEPENDIENTE: Dengue Severo	Cualitativa	Nominal	Criterios de la OMS 2007.	SI - NO
VARIABLE INDEPENDIENTE: Hiperbilirrubinemia	Cualitativa	Nominal	Perfil hepático	1. ≥ 1 mg/dl: Si 2. < 1 mg/dl: No
Elevación de TGOT	Cualitativa	Nominal	Perfil hepático	1. M: > 40 U/L: Si 2. F: > 32 U/L: Si
Elevación de TGPT	Cualitativa	Nominal	Perfil hepático	1. M >33 U/L: Si 2. F > 25 U/L: Si
Elevación de fosfatasa alcalina.	Cualitativa	Nominal	Perfil hepático	1. M: >115 U/L: Si 2. F: >100 U/L: Si
INR prolongado	Cualitativa	Nominal	Perfil hepático	1. > 1.2 UI: Si

VARIABLES INTERVINIENTES:				
Anemia	Cualitativa	Nominal	Hemograma	SI – NO
Diabetes	Cualitativa	Nominal	Glicemia	SI – NO
Hipertensión arterial	Cualitativa	Nominal	Presión arterial	SI – NO
Obesidad	Cualitativa	Nominal	Índice de masa corporal	SI – NO
Edad	Cuantitativa	De razón	Historia clínica	15,16,17...100 años
Sexo	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Hombre- Mujer
Enfermedad renal	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	SI – NO
Hematocrito	Cuantitativa	De razón	Hemograma	10, 20, 30 ... 40
Plaquetas	Cuantitativa	De razón	Hemograma	10000, 20000 .. 50000
Dolor abdominal	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	SI – NO
Vómitos	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	SI – NO
Signos de sangrado	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	SI – NO

DEFINICIÓN OPERACIONAL:

1. **Infección por virus de dengue:** Contemplado en la historia clínica ya sea por diagnóstico basado en manifestaciones clínicas por zona endémica o por prueba serológica. La clasificación de dengue grave y no grave se basa en las definiciones operacionales de la OMS 2009, considerando como forma grave a la infección por DENV que incluye al menos uno de los siguientes: ³
 - a. Pérdida grave de plasma que conduce a:
 - i. Estado de choque
 - ii. Disnea por acumulación de fluidos en pulmón.
 - b. Sangrado severo (según evaluación médica)
 - c. Afectación grave de órganos:
 - i. AST o ALT \geq 1000 U/L
 - ii. Alteración de la conciencia
 - iii. Falla de órgano
2. **Hiperbilirrubinemia:** Marcador bioquímico de daño hepático, la bilirrubina sérica mide parte de la capacidad del hígado para desintoxicar metabolitos y transportar aniones orgánicos a la bilis. Se considerará elevado cuando la bilirrubina total sea mayor de 1mg/DL o 17 micro mol/L. ¹⁵
3. **TGOT:** También llamada aspartato aminotransferasa, enzima presente en hígado, músculo cardíaco y esquelético y en cerebro. Marcador por su ubicación, inespecífico de daño hepático que será considerado como elevado en hombres cuando supere las 40 U/L y en mujeres cuando sobrepase las 32 U/L. ¹⁵
4. **TGPT:** También llamada alanina aminotransferasa, enzima de naturaleza principalmente hepática, es un marcador más específico de lesión hepatocelular. Sera considerada como elevada cuando sobrepase las 33 U/L en varones y 25U/L en mujeres. ¹⁵
5. **Fosfatasa alcalina:** Deriva predominantemente del hígado y huesos, por su naturaleza es un indicador inespecífico de daño hepático,

debido a las variaciones que presenta con la edad y el embarazo. Será considerada como elevada si supera las 115 U/L en varones y 100 U/L en mujeres. ¹⁵

6. **INR:** Calculado como la relación entre el tiempo de protrombina del paciente y un control de referencia obtenido por la OMS, puede evaluar la función sintética del hígado y será considerado como prolongado al superar el valor de 1.2 UI. ¹⁵
7. **Anemia:** Definida según los niveles de hemoglobina en una muestra de sangre periférica, siendo considerada como tal con valores inferiores a 12 y 13 g/dL para mujeres y varones respectivamente. El diagnóstico tendrá que ser descrito en la historia clínica del caso de dengue. ¹⁵
8. **Diabetes Mellitus:** Alteración metabólica caracterizada por episodios de hiperglicemia, que cumple con alguno de los 4 criterios siguientes:
 - a. Glicemia (en cualquier momento) \geq 200 mg/dl, asociada a síntomas clásicos (poliuria, polidipsia, baja de peso)
 - b. Dos o más glicemias \geq 126 mg/ dl.
 - c. Respuesta a la sobrecarga a la glucosa alterada con una glicemia a los 120 minutos post sobrecarga \geq 200 mg/dl.
 - d. Hemoglobina glicosilada $>$ 6.5%El diagnóstico tendrá que ser descrito en la historia clínica del caso de dengue.
9. **Hipertensión arterial:** Enfermedad crónica caracterizada por el aumento de valores de la presión arterial, se considerará como tal si la presión arterial sistólica es $>$ a 130 mmHg o la presión arterial diastólica es $>$ a 80 mmhg obtenida como registro de la última toma de presión arterial registrada en la historia clínica o si el diagnóstico es descrito en la misma. ¹⁰
10. **Obesidad:** Aumento de peso sobre el estándar considerado por un IMC mayor a 30 kg/m². ¹⁰
11. **Sexo:** Sexo del paciente según su fenotipo, reportado en la historia clínica.
12. **Edad:** Edad cronológica del paciente reportado en la historia clínica.

- 13. Enfermedad renal crónica:** La enfermedad renal crónica se define como la presencia de daño renal (generalmente detectado como excreción urinaria de albúmina de ≥ 30 mg/día o equivalente) o disminución de la función renal (definida como tasa de filtración glomerular estimada [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m²) **para tres o más meses**, independientemente de la causa. ²⁸
- 14. Hematocrito:** Aumento de hematocrito por encima de los valores normales para la edad y sexo de la persona. ²⁸
- 15. Plaquetas:** disminución de plaquetas por debajo de los valores normales para la persona. ²⁸
- 16. Dolor abdominal:** Síntoma de incomodidad y des confort descrito por el paciente. ²⁸
- 17. Vómitos:** Expulsión de contenido del tubo alimenticio por la boca, evidenciables en la evaluación clínica o mencionados por el paciente como parte de su historia clínica. ²⁸
- 18. Signos de sangrado:** Contemplados en la evaluación física, se considerarán a la epistaxis, sangrado de encías, hematemesis, melena, sangrado de piel o gastrointestinal. ²⁸

5.6 Procedimientos y Técnicas

Se incluyeron a pacientes con diagnóstico de dengue que cumplieran con los criterios de selección, atendidos en el Departamento de Medicina interna durante el periodo 2018 – 2021. Los datos de los mismos fueron recogidos en la ficha de recolección de datos (Anexo 1), entre ellos se encontraron parámetros clínicos y laboratoriales que corresponden a la fase aguda de la enfermedad (no mayor a 4 días). Posteriormente los datos fueron colocados en una tabla de Excel para su posterior análisis estadístico.

5.7 Plan de análisis de datos

Estadística descriptiva

- Los resultados para las variables cualitativas se presentan en tablas cruzadas, con frecuencias absolutas y porcentuales. Para las variables cuantitativas se presentarán en media (medianas) y/o desviación estándar (rango intercuartílico).

Estadística analítica

- Se utilizó análisis bivariado con la prueba de chi-cuadrado de Pearson con riesgo relativo usando intervalos de confianza del 95%. La significancia estadística se consideró al obtener un valor del 5% ($p < 0,05$.)

Estadígrafo de estudio:

- Se obtuvo la razón de momios (OR) y su intervalo de confianza según cada variable correspondiente.

5.8 Aspectos éticos

Se solicitó la revisión por el Comité de Ética del Hospital y la Universidad, así mismo se tomó en cuenta el principio de la confidencialidad descrito en la Declaración de Helsinki²⁴ y la Ley General de Salud²⁵. De acuerdo a la Ley General de Salud LEY N° 26842²⁶, Art. 15 “Toda persona, , tiene derecho: a) Al respeto de su personalidad, dignidad e intimidad; b) A exigir la reserva de la información relacionada con el acto médico y su historia clínica, con las excepciones que la ley establece; c) A no ser sometida, sin su consentimiento, a exploración, tratamiento o exhibición con fines docentes; Art. 25: Toda información relativa al acto médico que se realiza, tiene carácter reservado” ,también según en cumplimiento del Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú²⁷. “Art 63: Que se respete la confidencialidad del acto médico y del registro clínico. Art 89: El médico debe mantener el secreto profesional para proteger el derecho del paciente a la confidencialidad de los datos que le ha proporcionado, no debiendo divulgarlos, salvo expresa autorización del paciente”.

VI. RESULTADOS

El estudio incluyó a un total de 114 pacientes, 38 con diagnóstico de dengue severo y 76 no severo. Se calculó la frecuencia de las alteraciones hepáticas en el total de pacientes, y se observó hiperbilirrubinemia en solo el 3.5% de pacientes, TGOT y TGPT estuvieron elevadas en el 93% y 82.5% respectivamente, la fosfatasa alcalina se elevó en el 28.9% de pacientes y el INR se prolongó solo en el 11.4% de los pacientes. (Tabla N°01)

TABLA N° 01 Frecuencia de alteración del perfil hepático de bilirrubinas, TGOT, TGPT, FA e INR en pacientes que tienen diagnóstico de dengue.

Alteraciones del perfil hepático		Frecuencia	%
Hiperbilirrubinemia	Si	4	3.5%
	No	110	96.5%
Elevación de TGOT	Si	106	93.0%
	No	8	7.0%
Elevación de TGPT	Si	94	82.5%
	No	20	17.5%
Elevación de fosfatasa alcalina	Si	33	28.9%
	No	81	71.1%
INR prolongado	Si	13	11.4%
	No	101	88.6%
Total		114	100.0%

Todas las alteraciones del perfil hepático mostraron asociación con dengue severo ($p < 0.05$), sin embargo, solo se asociaron positivamente la elevación de TGOT, TGPT, y FA, con un OR de 1.11 (1.03 – 1.20), 12.33 (1.58 – 96.09) y 16.34 (6.05 – 44.11) respectivamente. (Tabla N°02)

TABLA N° 02 FRECUENCIA DE ALTERACIONES DE PERFIL HEPÁTICO EN PACIENTES CON Y SIN DENGUE SEVERO.

Alteraciones del perfil hepático		Dengue				p	OR (IC 95%)
		Severo		No severo			
		Frecuencia	%	Frecuencia	%		
Hiperbilirrubinemia	Si	4	10.5%	0	0.0%	0.01	0.89 (0.80 - 0.99)
	No	34	89.5%	76	100.0%		Referencia
Elevación de TGOT	Si	38	100.0%	68	89.5%	0.03	1.11 (1.03 - 1.20)
	No	0	0.0%	8	10.5%		Referencia
Elevación de TGPT	Si	37	97.4%	57	75.0%	0.003	12.33 (1.58 - 96.09)
	No	1	2.6%	19	25.0%		Referencia
Elevación de fosfatasa alcalina	Si	25	65.8%	8	10.5%	< 0,001	16.34 (6.05 - 44.11)
	No	13	34.2%	68	89.5%		Referencia
INR prolongado	Si	13	34.2%	0	0.0%	< 0,001	0.65 (0.52 - 0.82)
	No	25	65.8%	76	100.0%		Referencia

Entre las variables intervinientes, se encontró asociación con dengue severo a los vómitos y los signos de sangrado, no hubo diferencias significativas entre el sexo, edad o la presencia de diabetes, HTA, obesidad, Enfermedad Renal, elevación de HTO, disminución de plaquetas o dolor abdominal. (Tabla N°03)

TABLA N° 03 ASOCIACIÓN DE DENGUE SEVERO Y LAS VARIABLES INTERVINIENTES

Variables intervinientes	Dengue				p	
	Severo = 38		No severo = 76			
Edad (años)	25,5 (24)		26 (23)		0.683	
Género	Femenino	19	50.0%	39	51.3%	1
	Masculino	19	50.0%	37	48.7%	
Anemia	Si	8	21.1%	15	19.7%	0.869
	No	30	78.9%	61	80.3%	
Diabetes	Si	3	7.9%	4	5.3%	0.684
	No	35	92.1%	72	94.7%	
HTA	Si	5	13.2%	10	13.2%	1
	No	33	86.8%	66	86.8%	
Obesidad	Si	3	7.9%	5	6.6%	0.795
	No	35	92.1%	71	93.4%	
Enfermedad renal	Si	0	0.0%	0	0.0%	No es posible
	No	38	100.0%	76	100.0%	
HTO	Si	9	23.7%	13	17.1%	0.401
	No	29	76.3%	63	82.9%	
PLT	Si	38	100.0%	76	100.0%	No es posible
	No	0	0.0%	0	0.0%	
Dolor abdominal	Si	38	100.0%	75	98.7%	0.667
	No	0	0.0%	1	1.3%	
Vómitos	Si	36	94.7%	48	63.2%	< 0,001
	No	2	5.3%	28	36.8%	
Signos de sangrado	Si	33	86.8%	1	2.9%	< 0,001
	No	5	13.2%	75	93.8%	

X² de Pearson, p < 0,05 significativo

VII. DISCUSIÓN

En nuestro estudio la prevalencia de dengue severo y no severo fue bastante homogéneo respecto a su distribución en sexo y edad. Se reportó una edad media de 25.5 y 26 años respectivamente, una edad media similar a lo reportado por Gandhi et al. en pacientes con dengue. La distribución en sexo fue muy similar, contrastando con reportes de distribución en relación M: F de 1.9:1 o 0.65:1 como se han reportado por otros estudios, esto principalmente puede deberse a la alta prevalencia de la infección en nuestro medio y sobre todo en el contexto del rebrote en Perú.^{29,30}

La afectación hepática en la infección por dengue tiene un amplio espectro, desde elevación asintomática de las transaminasas hasta insuficiencia hepática fulminante. Al analizar la frecuencia de las alteraciones hepáticas en el total de la población se observó mayor prevalencia de elevación de transaminasas, la TGOT en un 93% y TGPT en un 82.5% de pacientes, siendo similar a los hallazgos de otros estudios como los de Wong et al. y Parkash et al. quienes describieron una elevación de TGOT y TGPT en el 90.6%, 71.7%, 95% y 86% respectivamente.^{31,32}

En la comparación de los grupos de dengue severo y no severo se encontró un OR de 1.11 (IC 95% 1.3 – 1.20 p = 0.03) para la elevación de la TGOT y un OR de 12.33 (IC 95% 1.58 – 96.09 p= 0.003) para la elevación de la TGPT resultados similares a los de Khan et al. con OR de 1.05 para TGOT y 1.9 para TGP, ambos con significancia estadística. Vemos que la elevación de la TGPT presenta un mayor riesgo de desarrollar dengue severo en comparación con la TGOT, resultado que refuerza que la TGPT es un marcador más específico de disfunción hepática.^{33,34}

La hiperbilirrubinemia estuvo presente solo en 4 pacientes (3.5%), resultado similar al de Swamy et al. quien reportó hiperbilirrubinemia solo en el 9.1% de pacientes. Al comparar los grupos de dengue severo y no severo se obtuvo un OR de 0.89 (IC 95% 0.80 - 0.99) por lo cual no se consideró como un hallazgo común en nuestra población, ni como un factor predictor de dengue severo. Las alteraciones en la fosfatasa alcalina e INR se asoció significativamente con

el desarrollo de dengue severo, sobre todo la alteración en FA con un OR de 16.34 (6.05 - 44.11) hallazgos que fueron compatibles con distintos estudios previamente publicados.^{35,36}

En las manifestaciones clínicas no se evidenció asociación entre el dengue severo y la presencia de anemia, HTA, elevación de HTO, disminución de plaquetas, dolor abdominal, obesidad, enfermedad renal crónica y diabetes. En contraste se evidenció que los vómitos y los signos de sangrado estaban fuertemente asociados con el dengue severo con un valor de $p < 0.001$. Estos hallazgos se relacionan con el estudio de Khan et al. en donde encontró que los signos de sangrado tenían un OR de 70.7 (IC 95% 38.4 – 129.9).³⁵

En general nuestros resultados demuestran una fuerte asociación entre todas las alteraciones del perfil hepático con el desarrollo de dengue severo. Tal como se muestra en el estudio de Khan et al. con un OR agrupado de 1.9 (IC 95% 0.97 – 0.99). Pero por sobre todo la elevación de TGOT, TGPT, FA y la presencia de signos de sangrado o dolor abdominal pueden ser indicadores tempranos para el desarrollo de un cuadro de dengue severo. Sin embargo, se necesitan más estudios multicéntricos a mayor escala para confirmar estos hallazgos y posicionar a estos parámetros como un predictor confiable de dengue severo.

VIII. CONCLUSIONES

1. La elevación de TGOT, TGPT y FA son factores predictores de dengue severo en pacientes en etapa febril por infección de dengue.
4. Los signos de sangrado y el dolor abdominal se asocian significativamente al desarrollo de dengue severo en pacientes en etapa febril por infección de dengue.

IX. RECOMENDACIONES

- Se deben realizar estudios a mayor escala para fortalecer los resultados obtenidos en nuestro trabajo a fin de estandarizar la toma de estos parámetros en la etapa inicial de la infección.
- Basado en nuestros hallazgos se debe prestar atención a las señales tempranas de alteración del perfil hepático, sobre todo en el contexto del rebrote de dengue 2023 en Perú.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stanaway JD, Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Coffeng LE, Brady OJ, et al. The Global Burden of Dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis*. junio de 2016;16(6):712-23.
2. Boletines epidemiológicos [Internet]. CDC MINSA. [citado 7 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/publicaciones/boletines-epidemiologicos/>
- 3.-Phuong NTN, Manh DH, Dumre SP, et al. Plasma cell-free DNA: a potential biomarker for early prediction of severe dengue. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2019; 18: 10.
- 4.-Diabetic patients suffering dengue are at risk for development of dengue shock syndrome/ severe dengue: emphasizing the impacts of co-existing comorbidity(ies) and glycemic control on dengue severity. *J Microbiol Immunol Infect* 2020; 53: 69–78.
- 5.-Yacoub S, Lam PK, Huynh TT, et al. Endothelial nitric oxide pathways in the pathophysiology of dengue: a prospective observational study. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 1453–61
- 6.-Vuong NL, Le Duyen HT, Lam PK, et al. C-reactive protein as a potential biomarker for disease progression in dengue: a multicountry observational study. *BMC Med* 2020; 18: 35.
- 7.-Manamperi DMM, Jayamanne D, Somaratne T, Perera N, Wijesinghe MAHU, Fernando AJAL. Predictive value of persistent NS1 antigen positivity for dengue haemorrhagic fever. *Arch Dis Child* 2019; 104 (suppl 2): A113–14

- 8.-Rodriguez J, Chia PY, Yeo TW, Holmes A, Georgiou P, Yacoub S. Improving dengue diagnostics and management through innovative technology. *Curr Infect Dis Rep* 2018; 20: 25.
- 9.-Nguyen T. Methods to discriminate primary from secondary dengue during acute symptomatic infection. *BMC Infect Dis* 2018;375.
- 10.-Badreddine S, Al-Dhaheri F, Al-Dabbagh A, Al-Amoudi A, AlAmmari M, Elatassi N, Abbas H, Maghlah R, Malibari A, Almoallim H. Dengue fever. Clinical features of 567 consecutive patients admitted to a tertiary care center in Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2017; 38: 1025–1033.
- 11.-Rojas E. Clinical indicators of fatal dengue in two endemic areas of Colombia: a hospital-based case-control study. *Am J Trop Med Hyg* 2019; 100: 411–419.
- 12.-Sreenivasan P. Development of a prognostic prediction model to determine severe dengue in children. *Indian J Pediatr* 2018; 85: 433–439.
- 13.-Bandyopadhyay D, Chattaraj S, Hajra A, Mukhopadhyay S, Ganesan V. A study on spectrum of hepatobiliary dysfunctions and pattern of liver involvement in dengue infection. *J Clin Diagn Res.* 2018;10(5): 21-6.
- 14.- Teerasarntipan T, Chaiteerakij R, Komolmit P, Tangkijvanich P, Treeprasertsuk S. Acute liver failure and death predictors in patients with dengue-induced severe hepatitis. *World J Gastroenterol.* 7 de septiembre de 2020;26(33):4983-95.
- 15.-Tinambunan E, Suryani, Katu S, Halim R, Mubin AH, Sahyuddin. Correlation between hematologic profile and transaminase enzymes with hospitalization duration dengue. *IOP Conf Ser Earth Environ Sci.* 2018;125: 68.

16.-Dissanayake HA, Seneviratne SL. Liver involvement in dengue viral infections. *Rev Med Virol.* 2018;28(2).

17.-Rampengan NH, Daud D, Warouw S, Ganda IJ. Albumin globulin ratio in children with dengue virus infection at Prof. Dr. R D Kandou Hospital, Manado Indonesia. *Bali Med J.* 2018;5(3): 562- 67.

18.-Geetika S. Validation of Serum Aminotransferases Levels to Define Severe Dengue Fever in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2018 Oct;21(4):289-296.

18.-Vivek S. Liver function tests in patients presenting with Dengue fever. *JMSCR* 2018; 6:10.

19.-Ahmed A. Assessment of Dengue Fever Severity Through Liver Function Tests. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan* 2015; 24 (9): 640-644

20.-Anusha M. Liver function in dengue and its correlation with disease severity: a retrospective cross-sectional observational study in a tertiary care center in Coastal India. *Pan African Medical Journal.* 2021;40(261).

21.-Ayaz F. Assessment of Severity of Dengue Fever by Deranged Alanine Aminotransferase Levels." *Cureus* vol. 2020; 12: 9.

22.-Soni A, Patel PM, Malhi NS, et al. Spectrum of liver dysfunction in patients with dengue infection and the markers of severe disease: study from a tertiary care centre in Punjab. *J Liver Res Disord Ther.* 2018;3(4):95-98.

23.-García J, Reding A, López J. Cálculo del tamaño de la muestra. *RME.* 2013; 2 (8): 217-224.

24.-Di M. Declaración de Helsinki, principios y valores bioéticos en juego en la investigación médica con seres humanos. *Revista Colombiana de Bioética* 2015; 6 (1): 125-145.

25.-. - Ley general de salud. No. 26842. Concordancias: Decreto Supremo No. 007-98-SA. Perú: 2012.

26.*Ley General de Salud. Ley N° 29414. Perú 2009*

27.*Código de Ética y Deontología. Colegio Médico del Perú 2007.*

28. *Tsheten T, Clements ACA, Gray DJ, Adhikary RK, Furuya-Kanamori L, Wangdi K. Clinical predictors of severe dengue: a systematic review and meta-analysis. Infect Dis Poverty. 9 de octubre de 2021;10:123.*

29. *Guha-Sapir D, Schimmer B. Dengue fever: new paradigms for a changing epidemiology. Emerg Themes Epidemiol. 2 de marzo de 2005;2(1):1.*

29. Wong M, Shen E. The utility of liver function tests in dengue. *Ann Acad Med Singap.* enero de 2008;37(1):82-3.

30. GANDHI, Kunal; SHETTY, Meenakshi. Profile of liver function test in patients with dengue infection in South India. *Medical Journal of Dr. DY Patil University*, 2013, vol. 6, no 4, p. 370-372.

31. Parkash O, Almas A, Jafri SW, Hamid S, Akhtar J, Alishah H. Severity of acute hepatitis and its outcome in patients with dengue fever in a tertiary care hospital Karachi, Pakistan (South Asia). *BMC Gastroenterol.* 7 de mayo de 2010;10:43.

32. Khan MIH, Anwar E, Agha A, Hassanien NSM, Ullah E, Syed IA, et al. Factors Predicting Severe Dengue in Patients with Dengue Fever. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 16 de febrero de 2013;5(1):e2013014.

33. Wahid SF, Sanusi S, Zawawi MM, Ali RA. A comparison of the pattern of liver involvement in dengue hemorrhagic fever with classic dengue fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* junio de 2000;31(2):259-63.

34. Swamy AM, Mahesh PY, Rajashekar ST. Liver function in dengue and its correlation with disease severity: a retrospective cross-sectional observational study in a tertiary care center in Coastal India. *Pan Afr Med J.* 23 de diciembre de 2021;40:261.

35. Teerasarntipan T, Chaiteerakij R, Komolmit P, Tangkijvanich P, Treeprasertsuk S. Acute liver failure and death predictors in patients with dengue-induced severe hepatitis. *World J Gastroenterol.* 7 de septiembre de 2020;26(33):4983-95.

XI. ANEXOS

ANEXO N° 01

Alteraciones del perfil hepático en el pronóstico de severidad en pacientes con diagnóstico de dengue en el Hospital Cesar Garayar García de Iquitos

PROTOCOLO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha..... N°.....

o DATOS GENERALES:

Edad: _____

Género: _____

Procedencia: _____

Diabetes: Si () No ()

Anemia: Si () No ()

Hipertensión arterial: Si () No ()

Obesidad: Si () No ()

Enfermedad renal: Si () No ()

↑Hematocrito: Si () No ()

↓Plaquetas: Si () No ()

Dolor abdominal: Si () No ()

Vómitos: Si () No ()

Signos de sangrado: Si () No ()

II.- VARIABLE INDEPENDIENTE:

Hiperbilirrubinemia: Si () No ()

Elevación de transaminasa TGOT: Si () No ()

Elevación de transaminasa TGPT: Si () No ()

Elevación de fosfatasa alcalina: Si () No ()

INR prolongado: Si () No ()

III.- VARIABLE DEPENDIENTE:

Dengue: Severo () No severo ()


Dr. Paul Sánchez Rodrigo
MÉDICO INFECTOLOGO
CMP 45937 RNE 28381