

IMPACTO DEL COMPROMISO HEPÁTICO EN INFECCION POR VIRUS
DENGUE EN NIÑOS DEL HUILA – COLOMBIA

HECTOR FABIAN ACOSTA ORTIZ
MIGUEL ANDRES BAYONA OSPINA

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
POSTGRADO DE PEDIATRIA
NEIVA - HUILA
2011

IMPACTO DEL COMPROMISO HEPÁTICO EN INFECCION POR VIRUS
DENGUE EN NIÑOS DEL HUILA – COLOMBIA

HECTOR FABIAN ACOSTA ORTIZ
MIGUEL ANDRES BAYONA OSPINA

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Médico
Pediatra.

Asesor

DORIS MARTHA SALGADO DE PANQUEBA

Pediatra Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Docente del
Departamento de Pediatría de la Universidad Surcolombiana
Enfermedades Infecciosas *London School of Hygiene & Tropical Medicine*, UK.

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
POSGRADO DE PEDIATRIA
NEIVA - HUILA
2011

Nota de aceptación:

Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Neiva, Octubre del 2011

DEDICATORIA

A Dios por todas las oportunidades que ha puesto en mi camino; a mis padres por su
paciencia y apoyo incondicional.

**HECTOR FABIAN
MIGUEL ANDRES**

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos:

A la Doctora Doris Salgado de Panqueba, Pediatra asesora, por su dedicación, paciencia, sus valiosos aportes en aras del conocimiento de la Pediatría.

A todos los docentes de la especialización, por contribuir cada uno a nuestra formación profesional.

A los pequeños pacientes y a sus familias por permitirnos contribuir con su colaboración, un grano de arena al desarrollo de la ciencia.

A todos los participantes mil gracias.....

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	13
1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	14
2. JUSTIFICACIÓN	15
3. MARCO TEORICO	19
4. OBJETIVOS	25
4.1 OBJETIVO GENERAL	25
4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	25
5. DISEÑO METODOLOGICO	26
5.1 TIPO DE ESTUDIO	26
5.2 ÁREA	26
5.3 POBLACIÓN	27
5.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	27
5.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	28
6. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	29
7. PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCION DE LA INFORMACION	35
7.1 TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA EL PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS	35
7.1.1 Técnicas	36
7.2 PROCESAMIENTO DE DATOS Y ANALISIS DE RESULTADOS	37

		Pág.
7.3	CONSIDERACIONES ETICAS	37
7.3.1	Aspectos éticos	37
8.	RESULTADOS	39
9.	DISCUSION	46
10.	CONCLUSIONES	50
	BIBLIOGRAFIA	51
	ANEXOS	56

LISTA DE TABLAS

		Pág.
Tabla 1.	Datos generales de acuerdo a clasificación de la enfermedad	40
Tabla 2.	Compromiso hepático de acuerdo a severidad de dengue	42
Tabla 3.	Compromiso hepático y severidad en pacientes leptospira positivo (15 pacientes – 13.8%)	43

LISTA DE GRAFICAS

		Pág.
Grafica 1.	Promedios y porcentajes de principales variables a estudio	39
Grafica 2.	Porcentaje de compromiso Hepático según Grado de Severidad	41
Grafica 3.	Compromiso hepático y hepatitis viral A	42
Grafica 4.	Número de Casos Leptospira (+) en Dengue severo	43
Grafica 5.	Número de casos Leptospira (+) Dengue con signos de Alarma	44
Grafica 6.	Prevalencia de leptospira	44

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A. Revisión sistemática bibliográfica	57
Anexo B. Signos y síntomas: Clasificados de acuerdo al compromiso hepático	64
Anexo C. Signos y síntomas gastrointestinales según clasificación	65
Anexo D. Promedio de resultados de laboratorio según Grado de Compromiso Hepático	66
Anexo E. Porcentaje de hallazgos clínicos según grado de Compromiso Hepático	67
Anexo F. Interleuquinas comparación dengue con signos de alarma y dengue severo	68

RESUMEN

El dengue es la enfermedad viral de transmisión vectorial más importante en el hemisferio para el siglo XXI, con formas graves en su presentación, entre las cuales se incluye el compromiso hepático. Se llevó a cabo un estudio descriptivo retrospectivo, de 108 pacientes pediátricos, evaluándose el grado de afectación de este órgano, y teniendo en cuenta la severidad y frecuencia del mismo. Se valoraron parámetros clínicos y de laboratorio, así como se hizo diagnóstico diferencial con las enfermedades más prevalentes en la región.

Palabras claves: Dengue, disfunción hepática, hepatitis, signos de alarma, severidad.

ABSTRACT

Dengue is the vector-borne viral disease most important in the hemisphere for the XXI century, with severe in its presentation, including hepatic involvement is included. They conducted a retrospective study of 108 pediatric patients, evaluating the degree of involvement of this organ, and taking into account the severity and frequency of it. We evaluated clinical and laboratory parameters, and differential diagnosis was the most prevalent diseases in the region.

Keywords: Dengue, hepatic dysfunction, hepatitis, warning signs, severity.

INTRODUCCION

Se considera al dengue como la enfermedad viral de transmisión vectorial mas importante en el hemisferio para el siglo XXI, con el agravante que son los países de las Américas especialmente la región Andina la de mayor incremento de casos en la ultima década, relacionándose con mayor mortalidad especialmente en el grupo menor de 15 años, con formas graves en su presentación y consideradas en la clasificación revisada, como con falla de órgano entre las cuales encontramos el hígado como blanco descrito.

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

¿Realmente el compromiso hepático es marcador de dengue severo?

2. JUSTIFICACIÓN

El dengue sigue siendo la primera enfermedad viral transmitida por vectores en el mundo y año tras año ha aumentado su importancia como problema de salud pública, comprometiendo cerca de la mitad de la población mundial con alto riesgo de enfermar o morir, anualmente ocurren más de 500.000 casos de fiebre dengue hemorrágico en el mundo con más de 20,000 defunciones, el 95% de los casos son niños. El dengue es endémico en 112 países en el mundo, además de la carga de sufrimiento que produce la enfermedad, su control es costoso y el efecto negativo de las epidemias en el desarrollo socioeconómico de los países es muy marcado.

En las Américas entre 1948 y 1972 el *Aedes aegypti*, vector del dengue y de la fiebre amarilla fue erradicado en 21 países de nuestro continente. Sin embargo para la década de los 70, el abandono de los programas trajo como resultado la reinfestación de los países perdiéndose el esfuerzo realizado en los años anteriores. En 1997, prácticamente todos los países de América se encontraban reinfestados y han ocurrido numerosas epidemias de dengue y de dengue hemorrágico en la región, lo que se ha convertido progresivamente en un problema de salud.

En 1985 la Organización Panamericana de la Salud (OPS) aprobó una resolución que recomendó a los países la ejecución de la estrategia de control del *Aedes aegypti*, pero la situación del dengue continuó empeorando en los años subsiguientes.

La creciente hiperendemicidad del dengue con la circulación de varios serotipos, constituye un serio factor de riesgo para el agravamiento de la situación actual, en la región, se ha observado un incremento de la incidencia, la frecuencia de la actividad epidémica, el número de serotipos del dengue que circulan en la región, así como la emergencia del FHD-SCD en las Américas. Esta situación se debe a la existencia de condiciones epidemiológicas, socioeconómicas, culturales, entomológicas y ambientales que favorecen la presencia de criaderos de *Aedes aegypti*, la circulación simultánea de diferentes serotipos y la dinámica poblacional a nivel urbano. En las Américas se ha identificado 4 zonas de las cuales la andina presenta una mayor expansión de la enfermedad con epidemias periódicas cada 3 a 4 años y algunas no esperadas como la de Bolivia y Argentina en los últimos años.

En Colombia, los territorios situados por debajo de los 2.200 mts snm con temperaturas promedio de 27° y humedad relativa mayor del 50%, equivalente a 900.000 Km. de los 1.138.000 Km. de extensión del país, el *Aedes aegypti* es el principal transmisor del dengue, con diferentes escenarios de transmisión, pero de predominio urbano.

Se estima que la población en riesgo de enfermar y morir por dengue en Colombia es de alrededor de 24 millones de personas.

Una característica que ha determinado la transmisión endemo-epidémica e hiperendémica de dengue en el país, ha estado determinado por circulación simultánea y alternativa de varios serotipos DEN 1, DEN 2 DEN 3, DEN 4, resultando un escenario de endemia e hiperendemia

Escenarios ecoepidemiológicos de transmisión del dengue en Colombia

Región Atlántica
Región Pacífica
Región Andina
Región Oriental
Región Orinoquia
Región Amazonía

El Departamento del Huila durante los últimos años ha mostrado una tendencia variable, para el 2000 la incidencia fue de 16,75 x 100.000hb, 16.8 para el 2002, en el año 2003 con un total de 2331 casos, 2004 con 4342, en 2005 se registraron 2046 de los cuales 1335 (65,2%) fueron dengue clásico y 711 (34,8%) dengue hemorrágico, en 2006 se notificaron 2011 casos de los cuales 1288 (64%) son clásicos y 723 (36%) hemorrágicos con una incidencia para dengue clásico de 192,1 x 100.000 hab. y 146,3 para hemorrágico.

Casos de mortalidad por Año

2000	1
2001	4
2002	1
2003	3
2004	4

2005	3
2006	4
2007	3

Tradicionalmente el cuadro de choque ha sido interpretado como la causa más importante de complicaciones y mortalidad en los niños afectados por esta enfermedad, pero a partir de finales de los 90 , un nuevo concepto comenzó a tomar fuerza en las evoluciones inadecuadas de los pacientes, este fue definido como “manifestaciones atípicas”, todas ellas relacionadas con el compromiso visceral de la enfermedad, con afectación de órganos y células de las cuales la más significativas por su curso potencialmente mortal son el tracto digestivo, HIGADO, miocardio, encéfalo y riñón.

Las descripciones del compromiso de órganos es escasa pero los reportes cada vez mayores de casos con comportamiento no esperado y desenlaces fatales han hecho que la comunidad científica vuelva sus ojos a la enfermedad e involucre dentro de las manifestaciones clínicas estas que cada vez mas son las responsables de mortalidad.

El compromiso hepático ha sido descrito con timidez desde el comienzo de la explicación de la historia natural en las forma complicadas, en el Sudeste Asiático, sin embargo la relevancia que ha ido adquiriendo la enfermedad la ha convertido en la primera causa de hospitalización en las unidades de cuidados intensivos por falla hepática superando a las hepatitis virales tradicionales, parecida situación se ha observado en India.

Este tema en América, Brasil es el país pionero en los estudios, con aportes tan importantes como los de Souza con la clasificación de severidad.

En Colombia los reportes de compromiso visceral son los de Santander y Salgado en el Huila, en los cuales la importancia radica en haber trascendido el choque y encontrar como causa de mortalidad entre otras la hepatitis fulminante, pero no existe un estudio que describa, determine y cuantifique la importancia de las manifestaciones hepáticas en el curso de la evolución general del cuadro.

Es por eso que consideramos fundamental estudiar este aspecto de la enfermedad para tener claridad en su presentación, en la evolución, en la determinación de la clínica y laboratorios que nos permitan predecir y anticiparnos

a los cuadros más severos, es decir, a las formas de hepatitis fulminante, para de esta manera incidir en la mortalidad por esta causa.

Para el Huila, el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, centro de referencia de III nivel para la región se han documentado 6 casos de mortalidad por el virus, donde el compromiso hepático se presentó en 4 de ellos, esto corrobora y afianza la importancia de este tipo de estudios.

3. MARCO TEORICO

El dengue es la enfermedad viral más importante transmitida por mosquitos a nivel mundial. Anualmente ocurren 500.000 casos de fiebre dengue hemorrágico en el mundo, 90% de estos ocurren en menores de 15 años de edad (1). En la actualidad, el dengue es endémico en 112 países en el mundo con una población aproximada susceptible de 3 billones y sin una vacuna disponible para su prevención. El reconocimiento temprano y el tratamiento oportuno son las únicas herramientas para la disminución de la morbimortalidad por esta causa (2).

Cuadros similares al dengue se refieren desde el siglo X en China; en el siglo XVII se refiere un brote de manifestaciones parecidas en el área conocida como las Indias Occidentales y al parecer a finales de ese siglo hay una referencia en Panamá. Una enfermedad similar al dengue se ha venido notificando en las Américas desde hace más de 200 años.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud, en las Américas, en el año 2.002, se reportaron 609.000 casos de dengue de los cuales 17.000 fueron hemorrágicos, el doble de lo estimado para la región en el año 1.995 y con una mortalidad de 225 casos (1,32%) (2). Para el 2.003 en Colombia, se reportaron 46.504 casos de dengue y 4.100 casos de FHD, actualmente se calcula una incidencia de 13 por 100.000 para el país. (3). En el departamento del Huila la incidencia es de 60 casos por 100.000 habitantes de fiebre dengue, cinco veces más alta que el resto del país (4).

En 1.991 aparecen los primeros casos de dengue hemorrágico en el Departamento del Huila y en 1.992 se documenta la primera epidemia pediátrica con 125 casos y una mortalidad del 3,7%. La enfermedad se queda en forma endémica con un promedio de 3 casos por mes; en el año de 1.997 se presentó la segunda epidemia con 246 pacientes pediátricos atendidos en el Hospital Universitario y en esta oportunidad la mortalidad fue del 4,5% (5). Posterior a ello, la endemidad aumentó con un número oscilante entre 6 y 12 casos mensuales hasta el año 2.000, luego esta asciende a 30 casos por mes hasta el año 2.004 (6) cuando se presentó una nueva epidemia con 342 casos pediátricos.

Durante estos años el serotipo viral circulante es el virus DEN 2 en determinaciones por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR). A partir del año 2005 y 2006 se han reportado casos de serotipo 3. Actualmente la circulación de los cuatro serotipos en el departamento está establecida.

El Hospital Universitario de Neiva es centro de referencia en la región Surcolombiana por ser hospital de tercer nivel con una cobertura amplia, siendo el dengue hemorrágico la segunda causa de hospitalización en algunos meses del año en el departamento de pediatría, demostrando la importancia de esta patología en la población infantil en la región. Se ha encontrado un incremento en el número de casos en dos épocas del año, relacionado con los cambios climatológicos, entre los meses de mayo y julio así como de octubre a enero; hubo una tendencia epidémica en el 2004 con más del doble de los casos atendidos históricamente a lo largo de todo un año, además el 2006 presentó un nuevo incremento de casos y aquí si sabemos que se encuentra relacionado con la introducción de serotipo DEN 3 a la región.

En las Américas el único vector conocido es el *Aedes aegypti*, un mosquito perteneciente al subgénero *Stegomyia* del que también hacen parte el *Aedes albopictus*, *Aedes polinesencis* y *Aedes escutellacis* los que pueden actuar también como vectores en otros continentes.

El virus del dengue es un virus RNA de cadena simple, perteneciente a la familia Flaviviridae. Existen 4 serotipos, clasificados de acuerdo a criterios biológicos e inmunológicos. El virión maduro está conformado por 3 proteínas estructurales (Núcleo, membrana del núcleo, envoltura) y 7 proteínas no estructurales (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b, NS5).

El dengue puede ser causado por cualquiera de los serotipos virales. Generalmente, la infección por uno de los serotipos confiere inmunidad protectora contra ese serotipo en particular, pero no contra los otros serotipos. De este modo, al presentarse una segunda infección por un serotipo diferente, puede ocurrir una infección más severa. Esto se asocia con una respuesta inmune dependiente de anticuerpos no neutralizantes desarrollados durante la primera infección. Sin embargo, solo del 2 al 4% de los individuos con una infección secundaria por virus dengue hacen enfermedad severa, entonces el aumento de la respuesta inmune mediada por anticuerpos no explica totalmente este fenómeno. Las razones por las cuales solo algunos individuos desarrollan una infección sintomática son actualmente desconocidas, pero se están realizando diferentes investigaciones para clarificar los mecanismos involucrados.

La respuesta inmune involucra varios aspectos: anticuerpos, citoquinas y células frente a los virus dengue como monocitos, linfocitos B y mastocitos, los cuales producen diferentes citoquinas.

El período de incubación de la infección es de 7 a 10 días; a este le sigue la fase virémica en la cual el paciente está febril e infectante. Luego el paciente puede

recuperarse o progresar a la fase de fuga capilar llegando a fiebre dengue hemorrágica (FDH) o choque por dengue. El pico de la viremia en el plasma se correlaciona con la severidad de las infecciones por dengue (7).

Desde el año 2000 en el Sudeste Asiático se ha replanteado un cuadro de compromiso más amplio mediado indudablemente por el sistema inmune y su activación, pero enfoca a nuevas células comprometidas, a parte del ya conocido compromiso de la célula endotelial y las plaquetas.

Otras células comprometidas son tanto el hepatocito y célula de Kupffer que se ven afectadas por acción viral directa generando muerte y necrosis por citoquinas proinflamatorias que activan la cascada oxidativa y autolesionan a la célula, la apoptosis, la liberación a partir de las mismas de los RANTES que condicionan más daño y llevan a un verdadero cuadro de hepatitis (8).

La enfermedad se caracteriza por un cuadro febril agudo que compromete el estado general, asociado a cefalea, mialgias y leucopenia, la fiebre dengue (FD) es autolimitada en general, sin embargo, existe el riesgo de presentar en el curso de la evolución la forma complicada conocida como fiebre dengue hemorrágico (FDH) cuyas manifestaciones se relacionan con alteraciones de la hemostasia e incremento de la permeabilidad vascular que puede llevar al paciente a choque hipovolémico (SSD) y a la muerte si no se instaura un adecuado manejo (3,9).

La definición de caso de FDH se fundamenta en criterios clínicos y de laboratorio. Un caso de FDH debe cumplir estas cuatro condiciones clínicas:

1. Cuadro febril agudo
2. Manifestación hemorrágicas espontáneas o prueba de torniquete
3. Recuento de plaquetas inferior o igual a $100.000/\text{mm}^3$
4. Fuga vascular demostrada por uno de los siguientes hallazgos:
 - Hemoconcentración: Hematocrito aumentado en 20% o más con respecto al valor en la recuperación o al esperado para la región, la edad y el sexo del paciente.
 - Derrame Pleural o Ascitis

- Hipoproteinemia o Hipoalbuminemia.

El choque está definido por los mismos cuatro criterios del FDH más la presencia de signos de falla circulatoria como hipotensión o presión del pulso menor o igual a 20 mmHg, pulso rápido o débil, piel fría o húmeda, alteración del estado mental. La severidad del DH se clasifica en cuatro grados. Los grados III y IV son equivalentes al SSD, en ellos la prueba de torniquete puede ser negativa. La hemoconcentración y la trombocitopenia son comunes a todos los grados (1, 2, 9).

En algunos pacientes se pueden encontrar otras alteraciones como son las afecciones cardiacas (miocarditis), la hepatitis fulminante, las alteraciones neurológicas y la disfunción renal. Los criterios de severidad de FDH fueron establecidos en el año de 1986 por la OMS basados en las experiencias de epidemias en el sudeste Asiático. En esa oportunidad se establecieron como marcadores de oro la fuga vascular y la falla circulatoria, que clasificaba a la enfermedad en forma complicada con choque grados III y IV, siendo esta la causa de muerte por esta patología (10). Esto contrasta con lo encontrado en los pacientes del Huila en el que las causas de mortalidad fueron diferentes al choque hipovolémico, la mortalidad observada estuvo relacionada con presentaciones atípicas de la infección viral ya mencionadas (9). Esto puede ser explicado por una parte por la explosiva diseminación de la enfermedad en diferentes áreas del mundo con un aumento creciente de los casos y por otro lado, a los avances en el campo de virología e inmunopatología que permiten reconocer no solo nuevas células involucradas en la enfermedad, sino otros mediadores que indudablemente facilitarían la expresión clínica de formas complicadas antes poco descritas (9,10).

La segunda causa de mortalidad encontrada en nuestro departamento (siendo la primera la miocarditis) se relacionó con disfunción hepática; con un cuadro similar al Síndrome de Reyè con importante compromiso de la función hepática e hipoglicemia, presentación que se compagina con lo descrito en la literatura especialmente del Sudeste Asiático (11). A partir de los años 60 se observó en Tailandia un compromiso hepático capaz de producir mortalidad, que fue corroborado posteriormente con estudios histopatológicos de hígado en casos de fatalidad por dengue en niños vietnamitas (12). En los especímenes examinados se encontraron grados diferentes de hepatitis desde focos aislados de necrosis hasta cuadros masivos con agrupamiento celular y cuerpos de Councilman, sugiriendo además mecanismos apoptóticos (11,13).

En Brasil, un estudio de 9 casos de mortalidad por hepatitis fulminante con choque, demostró la presencia del virus en los hepatocitos y en las células de Kupffer en más del 90% de los casos, con escasa reacción inflamatoria, necrosis hepática masiva, hepatitis aguda paucicelular y baja producción de TNF α e IL-2

(14). Un estudio en Tailandia también describe al virus del dengue como la principal causa de la hepatitis fulminante (33%) en niños entre 1 y 15 años, a pesar de ser una región donde la incidencia de virus de la hepatitis A y B es alta (15). En un estudio en Santander, Colombia, se analizaron 913 pacientes pediátricos con dengue hemorrágico, en un periodo de 12 años comprendidos entre 1992 y 2004; de éstos, 168 (18,4%) presentaron manifestaciones inusuales, con una mortalidad de 10 pacientes (6%), tres de ellos con hepatitis con cambios de infiltración grasa y dos de ellos con miocarditis (16). El virus del dengue, se convierte así en una causa frecuente de hepatitis aguda fulminante en áreas endémicas para fiebre dengue como Colombia.

Se plantea que el hepatocito y la célula de Kupffer no solo sufren efectos secundarios por el compromiso sistémico de la enfermedad (17) sino que se convierten en células blanco en las cuales el virus se replica y los cuerpos de Councilman observados anteriormente corresponden a células apoptóticas, guardando una franca semejanza con lo observado en la fiebre amarilla (18). La alteración en el metabolismo y funcionalidad hepática es clara, con incremento de las enzimas hepáticas, convirtiendo esta alteración en un elemento importante en la severidad clínica del paciente. Un estudio muy interesante gradúa el compromiso hepático en cuatro niveles, con relación a los niveles de transaminasas de la siguiente manera (27):

Clasificación de la severidad del compromiso

- Grado A: Niveles normales.
- Grado B: Niveles elevados de 1 a 3 veces.
- Grado C: Niveles elevados de 3 a 10 veces.
- Grado D: Niveles mayores a 10 veces.

No se puede olvidar que la falla hepática induce disminución en la producción de factores de coagulación con bloqueo específicamente en el factor XII en la infección por virus del dengue, situaciones sumadas que facilitan la coagulopatía y el incremento de sangrados (8). Este aspecto del compromiso hepático debe ser tenido muy en cuenta a futuro ya que el comportamiento de la función se convierte en un nuevo predictor de severidad y de fatalidad.

La severidad de las manifestaciones atípicas observadas especialmente en los periodos epidémicos ha sido referida por autores Brasileños como dependientes de la virulencia de los serotipos y las cepas circulantes como el sucedido con la última epidemia de virus DEN 3 (20).

Cabe anotar que el dengue no es la única enfermedad que en nuestro medio puede producir la sintomatología descrita, es así como varios trabajos han demostrado confusiones diagnósticas entre leptospirosis, dengue y hepatitis viral, tanto por las semejanzas del cuadro clínico, como por la superposición de presentación estacional, constituyendo por tanto un problema de importancia para la instauración de tratamiento adecuado a un paciente.

De esta manera queda claro que el compromiso visceral por el virus del dengue como manifestación atípica existe, y que este claramente puede llegar a comprometer la evolución del paciente, que existen mecanismos fisiopatogénicos de la afectación de las células hepáticas que han sido identificados, pero que esta es un área que aun requiere mayores estudios, y que es importante describir en nuestro país y región el grado de compromiso y severidad hepática por dengue.

La tabla 1 muestra la relación de artículos que hasta la fecha se han escrito acerca del compromiso hepático en dengue, los cuales fueron hallados mediante una revisión sistemática en PubMed, mediante las palabras clave: dengue, hepatitis.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia y severidad del compromiso hepático en pacientes menores de 14 años, hospitalizados con diagnóstico de infección por virus Dengue en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, entre junio de 2009 a mayo de 2010.

4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Realizar el diagnóstico serológico de infección por virus dengue, y descartar la presencia de otros agentes causales de compromiso hepático en la población del estudio.

Determinar la asociación del compromiso hepático e infección primaria o secundaria por virus Dengue en la población a estudio.

5. DISEÑO METODOLOGICO

5.1 TIPO DE ESTUDIO

Se realizará un estudio descriptivo, retrospectivo de casos, tomando la información de la base de datos del servicio de Infectología Pediátrica del Hospital Universitario “HERNANDO MONCALEANO PERDOMO” (HUHMP), durante el periodo del estudio.

5.2 ÁREA

Se usarán sueros de pacientes procedentes del departamento del Huila, atendidos en el HUHMP de Neiva, almacenados en el laboratorio de inmunología de la Universidad Surcolombiana.

El Departamento de Huila está situado en la parte sur de la región andina, localizado entre los 01°33'08" y 03°47'32" de latitud norte y los 74°28'34" y 76°36'47" de longitud oeste. Cuenta con una superficie de 19.890 km² lo que representa el 1.75 % del territorio nacional.

Limita por el Norte con los departamentos del Tolima y Cundinamarca, por el Este con Meta y Caquetá, por el Sur con Caquetá y Cauca, y por el Oeste con Cauca y Tolima.

El Huila tiene una superficie 19.890 km², con una población de 996.617 habitantes y una densidad de 49.88 Hab/Km², el clima es muy diverso, la temperatura varía de acuerdo con la altitud y el relieve de cada lugar, alterada por los vientos y las lluvias. Los períodos de lluvia son en los meses de abril, mayo, y de octubre a diciembre; el resto del año se considera como época seca, aun cuando se presentan lluvias esporádicas. Sus tierras se distribuyen en los pisos térmicos cálido (5.537 km²), templado (7.731 km²), frío (5.307 km²) y el piso bioclimático páramo (1.356 km²).

El departamento del Huila está dividido en 37 municipios, 4 corregimientos, 120 inspecciones de policía, así como, numerosos caseríos y sitios poblados.

Neiva es la capital del departamento, es una ciudad intermedia de 395.894 habitantes, ubicada a 472 msnm, en un bosque espinoso seco entre las cordilleras central y oriental, cuyas coordenadas son; 2°55'50" de latitud norte y 1°12'40" de longitud, al occidente del meridiano de Bogotá y a 75°17'31" de longitud al oeste del meridiano de Greenwich. Tiene temperatura promedio de 32,5 °C, humedad relativa del 60% y precipitación anual de 1300 mm³ (33).

El Hospital Universitario de Neiva es centro de referencia en la región Surcolombiana por ser hospital de tercer nivel de complejidad; la segunda causa de hospitalización en algunos meses del año en el departamento de pediatría ha sido por dengue hemorrágico demostrando la importancia de esta patología en la población infantil en la región surcolombiana. Se ha encontrado un incremento en el número de casos en dos épocas del año, relacionado con los cambios climatológicos, especialmente entre los meses de mayo y julio así como de octubre a enero.

Los sueros de los pacientes, que serán analizados en este estudio, se encuentran almacenados a -70°C, en el laboratorio de inmunología de la facultad de salud; éste laboratorio pertenece al Grupo de Parasitología y Medicina Tropical de la Universidad Surcolombiana, categoría B de Colciencias.

En el laboratorio de inmunología se hacen las pruebas de laboratorio necesarias para desarrollar los proyectos de investigación adelantados por el grupo, así como pruebas inmunológicas para diagnóstico y seguimiento de pacientes con infecciones recurrentes patológicas o inmunodeficiencias.

5.3 POBLACIÓN

Serán incluidos en este estudio los pacientes menores de 13 años atendidos en el HUHMP de Neiva con criterios clínicos para Dengue según la clasificación de la OMS, que se encuentren en fase aguda de la enfermedad, en el periodo comprendido por el estudio y cuyos sueros se encuentren almacenados en la seroteca del laboratorio de inmunología de la Facultad de Salud.

5.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Sueros de pacientes menores de 13 años, correspondientes a los días 1 a 5 y 14 (+/- 2) de enfermedad, atendidos en el HUHMP de Neiva, entre junio de 2009 a

mayo de 2010, que tengan criterios clínicos para infección por virus dengue según la clasificación de la OMS.

5.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Todo paciente con historia previa de hepatopatía o consumo de medicamentos que puedan alterar la función hepática.

6. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición	Subvariables	Indicadores o categorías	Nivel de Medición	Índice
Diagnóstico clínico de infección por virus Dengue	Incluye criterios epidemiológicos, clínicos y de laboratorio: La presencia de los dos o tres primeros criterios clínicos con los de laboratorio son suficientes para establecer el diagnóstico.	Criterio Epidemiológico: Procedencia de área endémica de dengue clásico y altas tasas de infestación por Aedes Aegypti.	Si o No	Nominal	Porcentaje
		Criterios Clínicos: -Fiebre continua y alta de 2 a 7 días de duración.	Si o No	Nominal	Porcentaje
		-Manifestaciones hemorrágicas: petequias, equimosis, epistaxis, gingivorragias, sangrado de tracto gastrointestinal, o por lo menos prueba de torniquete positiva.	Si o No	Nominal	Porcentaje
		-Hepatomegalia	Si o No	Nominal	Porcentaje
		-Choque	Si o No	Nominal	Porcentaje
		Criterios de laboratorio -Plaquetas menos de 100.000 por ml.	Si o No	Nominal	Porcentaje

		Hemoconcentración: hematocrito por lo menos de 20%.	Si o No	Nominal	Porcentaje
Clasificación de infección por virus Dengue	De acuerdo a los criterios definidos por la OMS se clasificarán en cuatro grados Los grados III y IV constituyen el síndrome de choque dengue	Grado I: Fiebre acompañada de síntomas constitucionales o inespecíficos, la única manifestación hemorrágica es la prueba de torniquete positiva.	Si o No	Nominal	Porcentaje
		Grado II: La manifestación adicional a la anterior es la presencia de hemorragias espontáneas en piel o mucosas.	Si o No	Nominal	Porcentaje
		Grado III: Criterios para grado I y II, adicional a lo anterior:	Si o No	Nominal	Porcentaje
		Criterios de laboratorio	Si o No	Nominal	Porcentaje
		Fuga vascular: Derrame Pleural o Ascitis Hipoproteinemia o Hipoalbuminemia.	Si o No	Nominal	Porcentaje
		Grado IV: Falla circulatoria,	Si o No	Nominal	Porcentaje

		expresada en pulso débil y rápido, estrechamiento de la presión de pulso (menor de 20 mm de Hg) o hipotensión, con la presencia de piel fría, pegajosa e irritabilidad.			
Diagnóstico serológico de infección por virus Dengue	Presencia de antígeno viral: proteína no estructural - NS1- en muestras de fase aguda de la enfermedad.		Si o No	Nominal	Porcentaje
	Presencia de tipo IgM contra antígenos virales específicos del virus Dengue.		Si o No	Nominal	Porcentaje

Diagnóstico serológico de infección otros agentes que pueden causar disfunción hepática	Presencia anticuerpos tipo IgM contra antígenos bacteriano de la leptospira.		Si o No	Nominal	Porcentaje
	Presencia de anticuerpos tipo IgM contra antígenos virales de la hepatitis A.		Si o No	Nominal	Porcentaje
Infección primaria o secundaria por virus dengue	Presencia de parámetros clínicos susceptibles de infección acorde con los criterios OMS	Infección primaria Menos de 4 veces los títulos IgG 2ª muestra	Si o No	Nominal	Porcentaje
		Infección secundaria Aumento 4 veces los títulos IgG en 2ª muestra, comparado con los títulos obtenidos en la primera muestra	Si o No	Nominal	Porcentaje
Signos y síntomas característicos de infección por virus dengue	Manifestaciones clínicas o paraclínicas de infección por virus dengue	Hepatomegalia	Medida en Cm abajo del reborde costal derecho	Razón	Porcentaje
		Fiebre	> 37.5°C (Si o No)	Nominal	Porcentaje

		Petequias	Si o No	Nominal	Porcentaje
		TA	TAS/TADmm Hg	Interval	Porcentaje
		Frecuencia respiratoria (Taquipnea)	Si o No (Fr > 18/min)	Nominal	Porcentaje
		Frecuencia cardiaca (Taquicardia)	Si o No (Fc > 100/min)	Nominal	Porcentaje
		Llenado capilar	Si o No (> 2 seg.)	Nominal	Porcentaje
		Ascitis	Si o No	Nominal	Porcentaje
		Mialgias y Artralgias	Si o No	Nominal	Porcentaje
		Hemoconcentración (HCTO)	Si o No (> 20%)	Nominal	Porcentaje
		Hemoglobina, pérdida aguda	Si o No (< 8g/dl)	Nominal	Porcentaje
		Trombocitopenia	Si o No (Plaquetas < 150.000 U/ μ l)	Nominal	Porcentaje
		Marcadores de Miocarditis EKG y Ecocardiograma	Si o No	Nominal	Porcentaje
		Derrame pleural Rx Lateral de Tórax	Si o No	Nominal	Porcentaje
		Elevación de la PCR	Si o No	Nominal	Porcentaje
Marcadores de función	Determinación sustancias	Prolongación del TP	Si o No	Nominal	Porcentaje
		Prolongación del TPT	Si o No	Nominal	Porcentaje

hepática	sintetizadas en el hígado necesarias para determinar la función adecuada de este órgano	AST	**	Ordinal	Porcentaje
		ALT	**	Ordinal	Porcentaje
		Albúmina normal	Si o No	Nominal	Porcentaje
		Glicemia normal	Si o No	Nominal	Porcentaje
Factores epidemiológicos	Características epidemiológicas inherentes a pacientes que padecen la infección por virus dengue	Edad	Años o meses si < 1 año	Razón	Porcentaje
		Sexo	Masculino o Femenino	Nominal	Porcentaje
		Procedencia	Municipio (área urbana o rural)	Nominal	Porcentaje
		Comuna	1,2,3,o 4....	Ordinal	Porcentaje
		Antecedente de infección por virus dengue	Si/No	Nominal	Porcentaje
		Casos en la familia	Si/No	Razón	Porcentaje
		Antecedentes alérgicos	Si/No	Nominal	Porcentaje

** Para determinar el grado de compromiso hepático en infección por virus dengue, se usa la clasificación de niveles séricos de enzimas hepáticas descritas en el marco teórico.

7. PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCION DE LA INFORMACION

Se realizó una revisión documental de historias clínicas y base de datos.

Para la revisión de las historias clínicas se uso el formato de recolección de datos clínicos y epidemiológicos, establecido por el servicio de infectología pediátrica del HUHMP de Neiva y el Grupo de Parasitología y Medicina Tropical, para la obtención de datos de los pacientes pediátricos con manifestaciones clínicas de infección por virus dengue. La revisión de la base de datos se hará en el servicio de infectología pediátrica del HUHMP de Neiva, donde se encuentran los datos de todos los pacientes que ingresan con diagnóstico clínico de Dengue.

7.1 TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA EL PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS

Se realizará a las muestras de cada paciente las siguientes pruebas:

- Muestra tomada durante los cinco primeros días de inicio de los síntomas:
 - ELISA para detección del antígeno viral NS1, específico para virus dengue. Técnica ELISA PANBIO
 - ELISA para detección de anticuerpos tipo IgM contra el virus de la hepatitis A y la bacteria que produce la leptospirosis. Técnica ELISA PANBIO
 - ELISA para detección de anticuerpos tipo IgM contra antígenos virales del dengue. Técnica ELISA PANBIO
 - ELISA para detección de anticuerpos tipo IgG contra antígenos virales del dengue. Técnica ELISA PANBIO

- Muestra tomada el día 14 (+/- 2 días) de inicio de los síntomas:
 - ELISA para detección de anticuerpos tipo IgG contra antígenos virales del dengue. Técnica ELISA PANBIO

7.1.1 Técnicas. ELISA tipo sandwich:

- **Paso 1:** Fase sólida, fijación al soporte insoluble de anticuerpos policlonales contra (NS1, IgM, IgG, HAV, Leptospira). Lavado para eliminar los anticuerpos fijados deficientemente o no fijados.
- **Paso 2:** adición de la muestra (suero del paciente) para que el (NS1, IgM, IgG, HAV, Leptospira) presente reaccione con los anticuerpos fijados en la fase sólida. Lavado para eliminar los antígenos que no hayan reaccionado y los restos de la muestra no fijados.
- **Paso 3:** adición de anticuerpos específicos monoclonales contra el (NS1, IgM, IgG, HAV, Leptospira), conjugados con una enzima, los cuales reaccionan con los antígenos añadidos con la muestra y que se encuentran fijados a los anticuerpos. Lavado para eliminar los anticuerpos marcados que no hayan reaccionado.
- **Paso 4:** Adición de un substrato sobre el que sea capaz de actuar la enzima marcadora. Detener la reacción cuando se desee.
- **Paso 5:** La intensidad de color se lee en lector para Elisa a una longitud de onda de 450 nm.

Los resultados de laboratorio y de imágenes diagnósticas enunciados en la operacionalización de las variables, serán tomados de la historia clínica o de la base datos de los pacientes con diagnóstico de Dengue del servicio de infectología pediátrica del HUHMP de Neiva.

7.2 PROCESAMIENTO DE DATOS Y ANALISIS DE RESULTADOS

Se hará un análisis de correlación.

Los datos registrados en el Formato pacientes con dengue hemorrágico o tomados de la base datos del servicio de infectología pediátrica del HUHMP de Neiva, serán ingresados a una base de datos en Epi Info versión 3.3.2 del año 2005, se hará un análisis de correlación de datos.

7.3 CONSIDERACIONES ETICAS

Los nombres de los pacientes y su lugar exacto de residencia serán mantenidos en reserva y solo se estudiará el lugar de procedencia con el fin de establecer nexos de tipo epidemiológico que orienten a la caracterización de patrones de la enfermedad.

7.3.1 Aspectos éticos. Este ensayo clínico es realizado teniendo en cuenta los criterios establecidos por declaración de Helsinki, respetando los principios determinados en el reporte Belmont (35,36).

Respeto a las personas.

Beneficencia.

Justicia.

Es requisito para el ingreso al estudio la firma del consentimiento informado por parte de padres o cuidadores legales.

Se tuvieron en cuenta las consideraciones establecidas en la Resolución 8490 de 1993 del Ministerio de la Protección Social Capítulos 1 y 3 (37).

El Protocolo se sometió a consideración por parte del comité de Ética del Hospital Universitario Hernando Moncaleano y de la Facultad de Salud de Universidad Surcolombiana de Neiva.

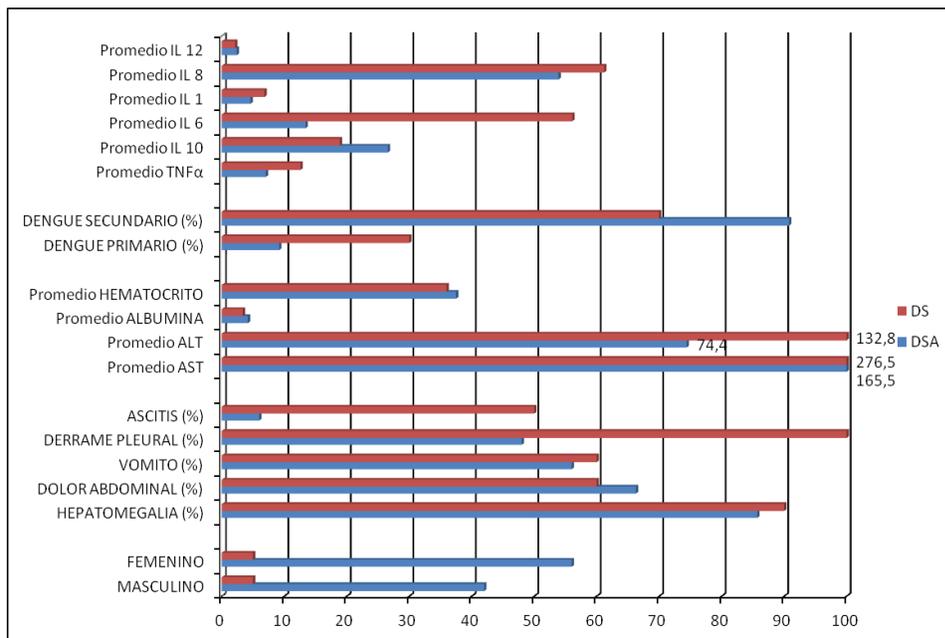
- Retrospectivo
- Sueros de seroteca de laboratorio de inmunología
- Pacientes que han dado su consentimiento informado para otros proyectos y han autorizado en este usar sus muestras para estudios futuros

8. RESULTADOS

De un total de 113 pacientes pediátricos con diagnóstico de dengue, fueron incluidos 108 para el estudio, siendo excluidos 5 pacientes por falta de datos.

Con relación al género, en el grupo de estudio hubo una mayor prevalencia en mujeres, ya que se presentaron 61 casos en estas con un 56.5% contra 47 casos en hombres que corresponde al 43.5% (Grafico 1).

Grafico 1. Promedios y porcentajes de principales variables a estudio.



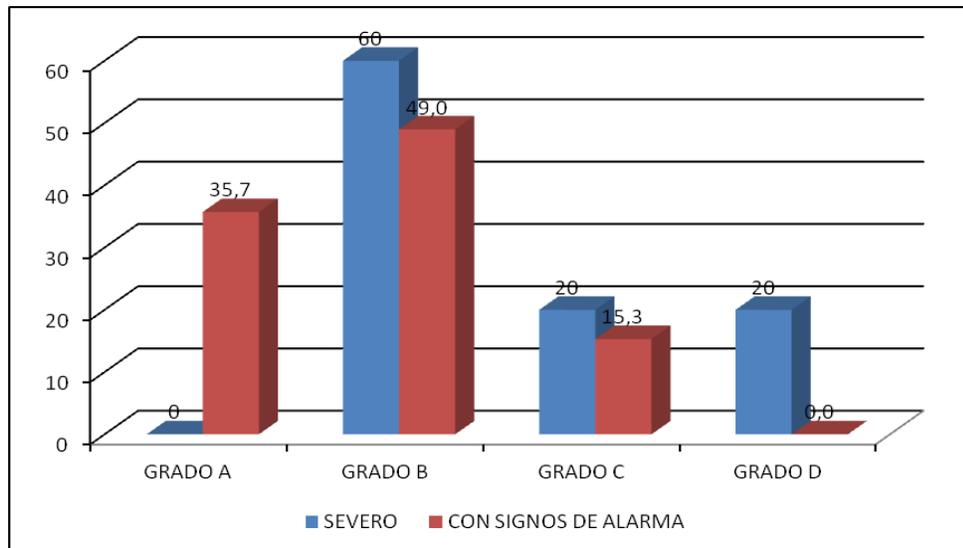
De acuerdo a la clasificación revisada de la OMS, en el estudio se documentaron 98 casos (91.2%) como Dengue con Signos de Alarma (DSA) y 10 casos (8.8%) como Dengue severo (DS).

Tabla 1. Datos generales de acuerdo a clasificación de la enfermedad.

	DSA (98)	DS (10)	TOTAL (108)
SEXO			
Masculino	42	5	47
Femenino	56	5	61
EDAD	5.02	5.4	5.05
DIAS DE FIEBRE	4,3	3,9	4,2
HEPATOMEGALIA	85.7% (84)	90% (9)	86% (93)
DOLOR ABDOMINAL	66.3% (65)	60% (6)	65.7% (71)
VOMITO	56% (55)	60% (6)	56.5% (61)
DERRAME PLEURAL	48% (47)	100% (10)	52.7% (57)
ASCITIS	6% (6)	50% (5)	10% (11)
AST	165.5	276.5	175.8
ALT	74.4	132.8	79.8
ALBUMINA	4.18 (72)	3.36 (5)	4.13 (77)
HEMATOCRITO	37.5 (98)	35.97 (10)	37.3
DENGUE PRIMARIO	9.2% (9)	30% (3)	11.1% (12)
DENGUE SECUNDARIO	90.8% (89)	70% (7)	88.8% (96)
TNF	7.06 (97)	12.67 (10)	7.58 (107)
IL 10	26.57 (97)	18.91 (10)	25.85 (107)
IL 6	13.47 (97)	56.09 (10)	17,46 (107)
IL 1	4.62 (97)	6.83 (10)	4.83 (107)
IL 8	53.96 (96)	61.25 (10)	54.65 (106)
IL 12	2.42 (97)	2.13 (10)	2.39 (107)

La tabla 1 presenta los hallazgos más relevantes en los dos grupos de acuerdo a la clasificación de la enfermedad (DSA y DS). El promedio de edad fue 5.05 años, por lo tanto se observa una mayor frecuencia en escolares. La consulta de los pacientes fue al 4to día en la mayoría de los casos. Entre la sintomatología gastrointestinal cuya presentación vale la pena destacar en los dos grupos, fue la hepatomegalia el signo cardinal del compromiso visceral (86%), seguido del dolor abdominal con 65.7% y tercero por el vomito con 56.5%; no hubo diferencia significativa en esta sintomatología entre los pacientes con DSA y DS (Grafica 2).

Grafica 2. Porcentaje de compromiso Hepático según Grado de Severidad.



Entre los signos de fuga vascular, cabe anotar que los pacientes con dengue severo en su totalidad presentaron derrame pleural y el 50% ascitis, en contraposición al 48% y 6% en pacientes con DSA, respectivamente.

El dengue secundario fue prevalente en nuestra ciudad, con un 88.8%, hecho explicado por la hiperendemicidad de la enfermedad en esta región.

Con respecto a las enzimas hepáticas se encontró un nivel promedio mayor para la AST con 175.8 contra 79.8 para la ALT, y observándose niveles también mayores en pacientes con DS con AST en 276.5 y ALT en 132.8, contra 165.5 y 74.4 en pacientes con DSA, respectivamente.

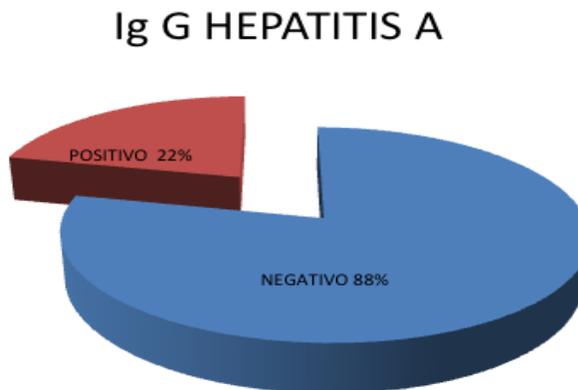
De acuerdo a la clasificación descrita, el 67.5% de pacientes tuvieron compromiso hepático (grados B, C o D), tomando en cuenta los niveles de ALT para la clasificación, a diferencia de lo realizado por de Souza que tuvo en cuenta el nivel más elevado de cualquiera de las dos enzimas, ya que como se ha mencionado es mas especifica de lesión hepática, y observando que los niveles de AST en nuestro estudio estuvieron en niveles superiores a lo normal en el 95% de los pacientes. Entre los pacientes con DSA, no se observaron pacientes con clasificación grado D, con aumento de los niveles para el grado B de un 48.9% y el grado C un 15.3%. Del grupo clasificado como DS, no hubo pacientes con transaminasas normales, pero llama la atención que el 60% de estos pacientes

solo tuvieron ALT en niveles hasta 3 veces superiores a los normales (grado B); solo 2 pacientes del estudio tuvieron DS y además clasificación grado D de compromiso hepático (Tabla 2 – Grafica 3).

Tabla 2. Compromiso hepático de acuerdo a severidad de dengue.

	SEVERO	CON SIGNOS DE ALARMA	TOTAL
GRADO A	0	35	32.4% (35)
GRADO B	6	48	50% (54)
GRADO C	2	15	15.7% (17)
GRADO D	2	0	1.85% (2)
TOTAL	10	98	100% (108)

Grafica 3. Compromiso hepático y hepatitis viral A.



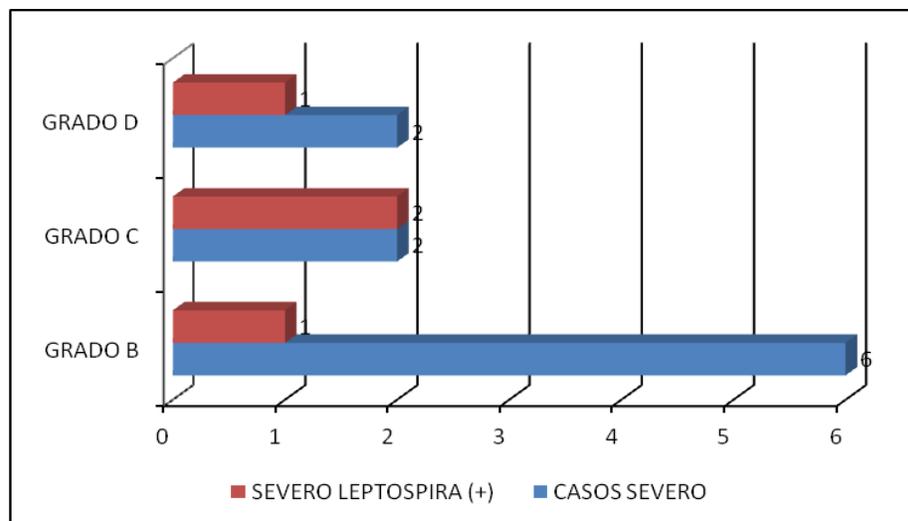
En todos los pacientes se demostró la infección por dengue, con serología positiva (IgM) para este virus. Se hizo diagnostico diferencial con otros agentes causales de compromiso hepático y fiebre en la población objetivo, por lo que se realizaron estudios para hepatitis A (Grafica 3) y leptospirosis, encontrando una seroprevalencia de 22% para hepatitis A (26 casos con IgG positiva) pero ninguno con infección activa por este virus (IgM negativo en todos los casos). Para leptospirosis, se encontraron 14% (15 pacientes) seropositivos, de esto cabe anotar que el 93.3% (14 casos) de los pacientes con serología positiva tenían algún grado de compromiso hepático (grados B, C o D), y al tener en cuenta el total de casos clasificados como DS el 40% (4 de 10) tenían IgM positiva para

leptospira contra un 11.2% (11 de 98) en los pacientes con DSA (Tabla 3 – Graficas 4, 5 y 6).

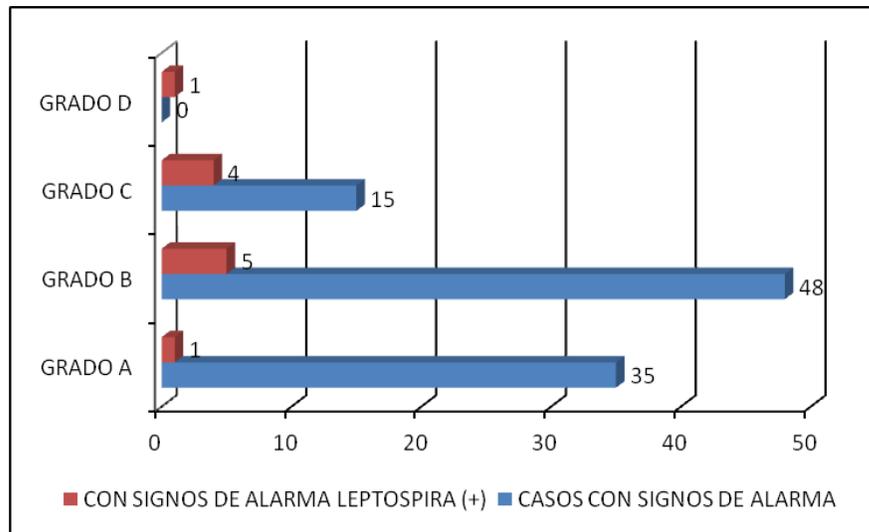
Tabla 3. Compromiso hepático y severidad en pacientes leptospira positivo (15 pacientes – 13.8%).

	SEVERO	CON SIGNOS DE ALARMA	TOTAL
GRADO A	0	9% (1)	6.6% (1)
GRADO B	25% (1)	45.4% (5)	40% (6)
GRADO C	50% (2)	36.3% (4)	40% (6)
GRADO D	25% (1)	9% (1)	13.3% (2)
TOTAL	26.6% (4)	73.4% (11)	100% (15)

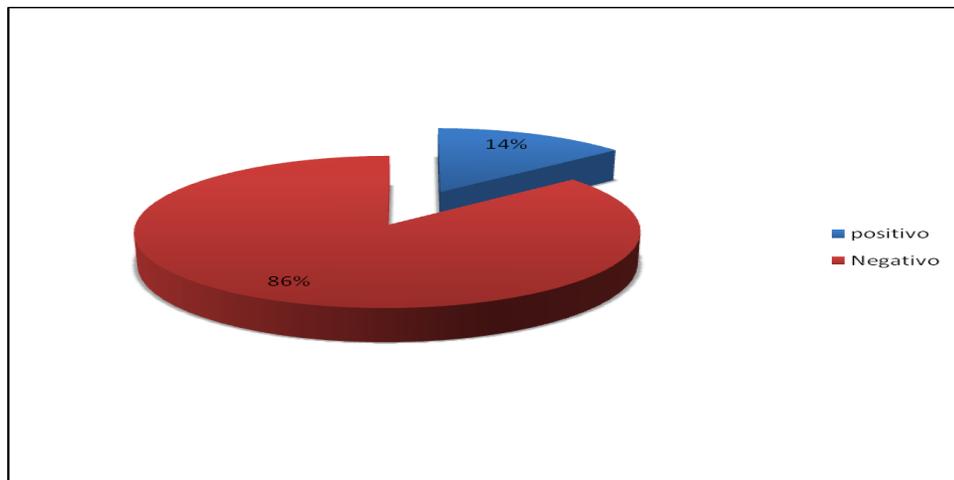
Grafica 4. Número de Casos Leptospira (+) en Dengue severo.



Grafica 5. Número de casos Leptospira (+) Dengue con signos de Alarma.



Grafica 6. Prevalencia de leptospira.



Con relación a las interleuquinas estudiadas, se observó mayores niveles en IL 1, 6, 8 y TNF alfa en los pacientes con DS, siendo esta diferencia importante para la IL 6, todas estas reconocidas por jugar un papel relevante en la fisiopatología de la infección por el virus dengue, principalmente en los casos severos de esta enfermedad.

Al observar la Tabla 1, donde se enumeran las variables más importantes divididas de acuerdo al grado de compromiso hepático, se observa que el grado D de compromiso hubo un mayor promedio de edad, teniendo en cuenta que solo son 2 pacientes, al igual que el género femenino principalmente en los grupos A y C presento mayor prevalencia, y equilibrio en los grupos B y D. La hepatomegalia es el hallazgo más constante en el apartado de signos y síntomas, con 100% de presencia en el grado D. Solo se observo una leve diferencia en los niveles de las pruebas de coagulación para el grado D.

Los promedios de valores de transaminasas de acuerdo a la severidad del compromiso hepático, mostraron como era de esperarse mayores niveles en la AST, con valores para el grado A de 82.6 (mayor al nivel normal dado que se tuvo en cuenta para clasificar la ALT), grado B con 160.35, grado C de 360.64 y grado D de 654; y con relación a la ALT en grado A de 27.64, grado B 66.38, grado C de 179.76 y grado D de 507.5.

Con relación a los niveles de interleuquinas, se observo gran variabilidad, no encontrándose diferencias significativas con relación a aumento de acuerdo a mayor severidad, como si se había identificado al categorizarlas de acuerdo a la clasificación del dengue.

9. DISCUSION

El compromiso hepático en dengue se describe como la organopatía más frecuente, siendo este resultado de afectación multifactorial.

La evaluación de algunos elementos bioquímicos de función hepática permiten clasificar el grado de compromiso de este órgano, como ha sido planteado por la Organización mundial de la salud y en el Brasil por de Souza, siendo estos últimos más cercanos a permitir una identificación más oportuna que nos permita orientar hacia severidad por organopatía.

En la clasificación revisada de dengue, se incluyó luego de un gran debate, el compromiso de órgano como marcador de severidad, y entre estos la hepatitis teniendo en cuenta valores de transaminasas mayores a 1000 UI/L; desconocemos los criterios por los cuales se escogió este nivel, ya que está claramente establecido y definido también por de Souza, niveles mayores a diez veces el valor normal para definir la hepatitis.

La frecuencia del compromiso hepático de la población estudiada fue del 67.5%, según los diferentes grados propuestos por de Souza utilizando las enzimas hepáticas como marcadores de severidad. En este estudio brasileño citado, se tuvo en cuenta la transaminasa más elevada para definir el grado de compromiso, sin tener en cuenta la mayor especificidad de la ALT como marcadora de daño hepático, ya que observaron valores similares para las dos enzimas.

En promedio en nuestro estudio, el incremento en los niveles de AST fue superior al de ALT, tanto en DSA como en DS. El significado exacto de esto en dengue es incierto. Se ha sugerido que se debe a la liberación de AST de miocitos (21) o monocitos (11) dañados en la infección por dengue. Dicho hallazgo ha sido utilizado para diferenciarlo de otras patologías, como por ejemplo la hepatitis A, donde se presenta mayor aumento de la ALT.

Comparando los resultados de este estudio con los referenciados por De Souza en 2004, donde toma como punto de referencia para la clasificación de severidad los niveles de ALT al ser más específica de daño hepático, se concluye que hay gran similitud en los datos obtenidos, donde el grado de severidad A fue del 34,8% para de Souza y 32,4% para nosotros; grado B 44,5% y 50%; grado C 16,9% y 15,7% y grado D 3,8 y 1,8% respectivamente. Resultados similares han sido encontrados por varios autores principalmente en lugares donde ocurre

coocirculación de serotipos del virus dengue (11, 19, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29)

En nuestro estudio dos de cada 3 pacientes tuvo compromiso hepático, observándose en nuestra casuística solo dos pacientes con hepatitis claramente definida, y siendo estos dos pacientes también clasificados como dengue severo.

Acerca de la severidad y el compromiso hepático en el paciente con Dengue ha existido la discusión si esta gravedad es dada por el virus, per se, o secundario a la hipoxemia como resultado del choque hipovolemico (30). Múltiples estudios han demostrado la capacidad del virus de infectar el hepatocito y la célula de Kupffer (31, 32, 33, 34, 35) encontrándose el virus en especímenes posmortem mediante diferente técnicas. Un estudio en Vietnam encontró como pacientes con compromiso hepático severo que ingresaron a cuidado intensivo, no presentaron cifras de hipotensión (30), lo que avalaría la hipótesis de que el virus, sin otros factores como el shock, produce compromiso en este órgano. Por otra parte, en pacientes con dengue, se han encontrado factores que agravan el compromiso hepático (11): 1) el shock prolongado y la hemorragia, la acidosis metabólica y la CID, 2) medicamentos como acetaminofen y salicilatos, y 3) el daño hepático pre-existente. En nuestro estudio los 2 pacientes con dengue severo y clasificación del compromiso hepático grado D ingresaron a unidad de cuidado intensivo pediátrico por esta organopatía, sin presencia de choque documentado. Estos hallazgos pueden aun mas resaltarse teniendo en cuenta los resultados obtenidos con los niveles de interleuquinas. Es así como al dividir a nuestros pacientes en grupos de DSA y DS, si se observo una leve diferencia (Grafica 10), con aumento de algunas de estas interleuquinas en los pacientes con DS, principalmente la interleuquina 6, hecho que se ha descrito en la literatura (36, 37). Sin embargo esto no se evidencio cuando clasificamos a los pacientes de acuerdo al grado de compromiso hepático (Grafica 8). Esto nos permite definir que la severidad del dengue si depende claramente de mecanismos inmunológicos, pero al momento de establecer la severidad del compromiso hepático se encuentran involucrados otros factores además de dicha respuesta inflamatoria, y que por lo tanto podríamos inferir que la acción directa del virus desempeña un papel fundamental en la afectación de este órgano.

Entre los síntomas gastrointestinales asociados con el dengue (Grafica 9), el más preponderante en el grupo con un 86% fue el dolor abdominal, síntoma cardinal identificado como signo de alarma, y que se observo en los dos pacientes con dengue severo y hepatitis, por lo que siempre deberá tenerse en cuenta al momento de valorar estos pacientes. Además los signos de fuga, como son la ascitis y el derrame pleural, presentaron mayor prevalencia en los pacientes con dengue severo y en aquellos con compromiso hepático grado D, por lo que el examen clínico concienzudo buscando identificar estos síntomas, nunca se deberá

subestimar al momento de determinar la severidad para el enfoque de estos pacientes.

Con relación a la definición de diagnóstico serológico para dengue y el diagnóstico diferencial con otros agentes causales de compromiso hepático, podemos decir que el estudio nos permite inicialmente definir que todos los pacientes tenían el diagnóstico de dengue, por lo que esta enfermedad dada su alta prevalencia en nuestra región, continua siendo uno de los diagnósticos a tener en cuenta en el enfoque inicial del paciente febril pediátrico. No existió coinfección demostrable del dengue con alguno de estos dos patógenos, pero los hallazgos nos permitieron establecer la seroprevalencia para estas dos enfermedades en nuestra región.

Es así como tenemos que 1 de cada 4 pacientes en nuestra población pediátrica es seropositivo para hepatitis A.

Aun más importante ha sido la determinación de un 14% de seroprevalencia para *Leptospira*. Esta enfermedad no es de notificación obligatoria en nuestro país, por lo que no se tienen datos estadísticos precisos de su prevalencia. En estudios internacionales, se menciona a Colombia como un país de baja incidencia, con solo 1.6 anual por millón de habitantes (38). Se han documentado prevalencias en otros países, que varían principalmente de acuerdo a la edad y ocupación de la población a estudiar. Con valores de seroprevalencia como: Somalia 51%, Barbados 43%, India 33%, USA 31%, Bolivia 31%, España 21%, Corea 16%, Italia 12% (39). Un estudio pediátrico en Vietnam, encontró seroprevalencia a los 5 años de 11.41%, de los 5 a 10 años de 12.11% y de 18.16% de 10 a 20 años, con incidencia baja de sintomatología (40). En nuestro país, se han identificado anticuerpos anti *Leptospira* entre 5.2% a 60.9% (41-43), identificando tres factores asociados la infección: estrato rural, tenencia de mascotas caninas y contacto con roedores en el trabajo.

Es relevante tener en cuenta que la mayoría de pacientes tienen enfermedad subclínica o muy leve. La tasa exacta de leptospirosis sintomática o asintomática en niños no se conoce. Hay datos de India de 90% con infección subclínica o no documentada. Se sabe que se manifiesta como síndrome febril inespecífico en 70%, meningitis aséptica en 20% o disfunción hepatorenal en 10% (90% anictérica) (40). De esta forma es fundamental considerar a la leptospira como germen frecuente en nuestra región al momento de realizar el diagnóstico diferencial del paciente que consulta con un cuadro febril, conociendo claramente su cuadro clínico, con el fin de realizar un diagnóstico adecuado y dar el tratamiento específico temprano correspondiente.

Los estudios diagnósticos de los niños se hicieron con determinación serológica en todos los casos (IgG e IgM para dengue), evidenciándose dengue primario en el 10%, pues como es de esperarse son los pacientes con cuadros secundarios quienes presentaran las formas complicadas.

Las formas secundarias se encuentran más frecuentemente en zonas endémicas como la nuestra donde a la fecha se encuentra la coocurrencia de los 4 serotipos virales, sumado a una importante presencia de vector, especialmente en los últimos tiempos relacionada con los cambios ambientales, con épocas lluviosas profusas, seguidas de épocas con temperaturas muy elevadas que favorecen la multiplicación de aedes, en sitios con difíciles condiciones de salubridad especialmente la dificultad en la disponibilidad de acueductos y la inadecuada conservación de agua potable.

10. CONCLUSIONES

La consideración del compromiso hepático en dengue es válida como pudo demostrarse en esta serie en la que por lo menos 2 de cada 3 pacientes presento alteración de la bioquímica hepática, y en dos se observo hepatitis franca.

La organopatía por dengue tiene como órgano mas importante en su ataque después del endotelio al hígado, y ello contribuye a las manifestaciones de tipo gastrointestinal que se hace evidente en ellos y en la actualidad deben ser evaluados como signos de alarma, además una serie de complicaciones metabólicas y hematológicas asociadas a este pueden contribuir con el agravamiento y fatalidad de los pacientes si no son tenidas en cuenta.

Deberá definirse el compromiso hepático severo a partir de valores reconocidos universalmente, como son los valores mayores a 10 veces lo normal, y de esta manera identificar como signo de severidad este hallazgo de laboratorio, con el fin de tratar adecuadamente, evitando consecuencias graves.

La consideración del dengue severo siempre debe ser motivo de vigilancia en zonas endémicas donde las formas secundarias son la principal forma de los cuadros asociadas a severidad.

Es fundamental tener en cuenta una enfermedad como la leptospirosis en el diagnostico diferencial del paciente pediátrico febril, conociendo claramente su sintomatología, al igual que la realización de pruebas rápidas para diagnostico temprano de esta y otras enfermedades prevalentes en nuestra región.

Dada la relevancia del compromiso hepático en la severidad de la enfermedad se hacen necesarias herramientas de diagnostico y predicción temprana de complicaciones que permitan un tratamiento oportuno e integral.

BIBLIOGRAFIA

- 1- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever. Geneva 1997.
- 2- _____ . Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever. Fact. Sheet. Geneva 2002; 117.
- 3-GUBLER DJ, Kuno G. Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever. Wallingford, UK 1997; CAB International. Chap 13: 273-79.
4. SECRETARÍA DE SALUD DEPARTAMENTAL. Análisis de la morbilidad y mortalidad- dengue. Boletín Epidemiológico Huila 2003; 2: 89-93.
5. SALGADO D, RODRÍGUEZ J, VEGA R. Dengue hemorrágico emergencia pediátrica en el Huila. Pediatría 1997; 34: 78-83
6. SALGADO D, NARVÁEZ C. Dengue hemorrágico. Temas pediátricos 2002; 19:5-24
7. GUZMAN MG, KOURI G. Dengue: an update. Lancet Infect Dis 2002;2:33-42.
8. Lei H, Yeh T, Liu H, Lin Y, Chen S. Immunopathogenesis of dengue virus infection. J Biomed Sci 2001; 8:377-88.
9. PANAMERICAN HEALTH ORGANIZATION: Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever in the Americas: Guidelines for Prevention and Control. Scientific Publication No. 548, Washington, 1994, 98.
10. ROTHMAN A. Dengue: defining protective versus pathologic immunity. J Clin Invest 2004; 113: 946-51.
11. NNGUYE TL, NGUYEN TH, TIEU NT. The impact of dengue haemorrhagic fever on liver function. Res Virol. 1997; 148: 273-77.

12. FABRE A, COUVERLAND A, DEGOTT C, LAGORCE-PAGES C. Dengue virus induced Hepatitis with chronic calcific changes. *Gut* 2001; 49: 864-65.
13. DEREK SW. A formidable challenge the diagnosis and treatment of viral Myocarditis in children. *Crit Care Clin* 2003; 19: 365-91.
14. CARVALHO MF, NICOL A, COOPER L, YEARSLEY M, RODRIGUEZ A, NUOVO G. Histologic, viral, and molecular correlates of dengue fever infection of the liver using highly sensitive immunohistochemistry. *Diagn Mol Pathol*. 2006;15:223-8.
15. POOVORAWAN Y, HUTAGALUNG Y, CHONGSRISAWAT V, BOUVILLE I, BOCK HL. Dengue virus infection: a major cause of acute hepatic failure in Thai children. *Ann Trop Paediatr*. 2006;26:17-23.
16. MÉNDEZ A, GONZÁLEZ G. Manifestaciones clínicas inusuales del dengue hemorrágico en niños. *Biomédica* 2006;26:61-70.
17. GUBLER DJ, KUNO G. Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever. Wallingford UK 1997; CAB International. Chap 13: 273-79.
18. HUERRE MR, LAN N, MARIANNEAU P, HUE N, KHUN H, HUNG N. Liver histopathology and biological correlates in five cases of fatal dengue fever in Vietnamese's children. *Virchows Arch* 2001; 438: 107-15.
19. KUO C, TAI DI, CHANG-CHIENG LAN, C-K. Liver biochemical test and dengue Fever. *Am J Trop Med Hyg* 1992; 47: 265- 70.
20. KANKIRAWATANA, CHOKEPHAIBULKIT K, CHOKEPHAIBULKIT K, YOKSAN S, PONGTHAPISIT V. Dengue infection presenting with central nervous system manifestation. *J Child Neurol*. 2000 Aug; 15(8):544-46
21. Chung, H.K., Dar, I.T., Chi, S.C., Chi, K.L., Shue, S.C., Yun, F.L. Liver biochemical tests and dengue fever. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg*. 1992. 62, 682—692

22. Wills B, Dinh The T. Liver involvement associated with dengue infection in adults in Vietnam. 2010. *Am J of Trop Med and Hyg.*
23. Alishah H, Om P. Severity of acute hepatitis and its outcome in patients with dengue fever in a tertiary care hospital Karachi, Pakistan. 2010. *BMC Gastr.*
24. Guzman M, Limonta D. Apoptosis in tissues from fatal dengue shock syndrome. 2007. *J Clin Vir.*
25. Valero C N, Reyes V I, Larreal E Y, Maldonado E M. Aminotransferases serum level in patients with dengue type 3. *Rev Med Chil.* 2007.
26. Larreal Y, Valero N. Estevez J, Reyes I, Maldonado M, Espina LM, Arias J, Melean E, Añez G, Atencion R. Hepatic alterations in patients with dengue. *Invest Clin.* 2005.
27. Souza LJ, Alves JG. Aminotransferase changes and acute hepatitis in patients with dengue fever: analysis of 1,585 cases. *Braz J Infect Dis.* 2004.
28. Nimmannitya S, Thisyakorn U, Hemsrichart V. Dengue haemorrhagic fever with unusual manifestations. *Sout A J Trop Med Pub Health.* 1987.
29. Mohan B, Patwari A. Hepatic dysfunction in childhood dengue infection. *J Trop Ped.* 2000.
30. Petdachai W. Hepatic dysfunction in children with dengue shock syndrome. *Hep Dengue Bull.* 2005.
31. Burke, T. Dengue haemorrhagic fever: a pathological study. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 62, 682—692. 1968.
32. Rosen, L., Khin, M.M., Tin, U. Recovery of virus from the liver of children with fatal dengue: reflections on the pathogenesis of the disease and its possible analogy with that of yellow fever. *Res. Virol.* 140, 351—360. 1989.

33. Sumarmo, W.H., Jahja, E., Gubler, D., Suharyono, W., Sorensen, K. Clinical observations on virologically confirmed fatal dengue infections in Jakarta, Indonesia. *Bull. World Health Organ.* 61, 693—701. 1983.
34. Rosen, L., Drouet, M.T., Deubel, V. Detection of dengue viral RNA by reverse transcription-polymerase chain reaction in the liver and lymphoid but not in the brain in fatal human infection. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 61, 720—724. 1999.
35. Jessie, K., Fong, M.Y., Devi, S., Lam, S.K., Wong, K. Localization of dengue virus in naturally infected human tissues, by immunohistochemistry and in situ hybridization. *J. Infect. Dis.* 189, 1411—1418. 2004.
36. Chaturvedi, U.C., Elbishbishi, E.A., Agarwal, R., Raghupathy, R., Nagar, R., Tandon, R., Pacha, A.S., Younis, O.I., Azizeh, F., Sequential production of cytokines by dengue virus-infected human peripheral blood leukocyte cultures. *J. Med. Virol.* 59, 335—340. 1999.
37. Levy A, Valero N, Espina LM, Añez G, Arias J, Mosquera J. Increment of interleukin 6, tumour necrosis factor alpha, nitric oxide, C-reactive protein and apoptosis in dengue. *Trans R Soc Trop Med and Hyg.* 104, 16-23. 2010.
38. Pappas G, Papadimitriou P, Siozopoulou V, Christou L, Akritidis N. The globalization of leptospirosis: worldwide incidence trends. *Int J Inf Dis* 12, 351-357. 2008.
39. Zunino E, Pizarro R. Leptospirosis: Puesta al día. *Rev Chil Infect*: 24(3): 220-226. 2007.
40. Tullu MS, Karande S. Leptospirosis in children: A review for family physicians. *Indian J Med Sci*; 63: 368-78. 2009.
41. FERRO B. y RODRIGUEZ AL. Seroprevalencia de infección por leptospira en habitantes de barrios periféricos de Cali. *Biomedica* 2006; 26: 250-7.
42. OCHOA J.; SANCHEZ A. Y RUIZ I. Epidemiología de la leptospirosis en una zona andina de producción pecuaria. *Infectio*, Vol 5, 2001.

43. GONGORA A.; PARRA J.; APONTE L Y GOMEZ L. Seroprevalencia de *Leptospira* spp. En grupos de población de Villavicencio, Colombia. Rev. Salud Pub. 10 (2): 269-278, 2008.

ANEXOS

Anexo A. Revisión sistemática bibliográfica.

	Autor	Año	Nombre articulo	Revista
1	Kumar A, Jhamb R.	2011	Dengue fever presenting as acute liver failure – a case report	Asian Pacific journal of Tropical medicine
2	Dumortier C, Djossou F.	2010	Factors associated with increased serum alanine aminotransferase levels during the French Guiana dengue epidemic of 2005-2006	Infectious diseases in clinical practice
3	Wills B, Dinh The T.	2010	Liver involvement associated with dengue infection in adults in Vietnam	American Journal of Tropical Medicine and Hygiene
4	Alishah H, Om P.	2010	Severity of acute hepatitis and its outcome in patients with dengue fever in a tertiary care hospital Karachi, Pakistan	BMC Gastroenterology
5	Newton P, Syhavong B.	2010	The infective causes of hepatitis and jaundice amongst hospitalized patients in Vientiane, Laos.	Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene
6	Cabie A, Thomas L	2010	Predictors of severe manifestations in a cohort of adult dengue patients	Journal of clinical virology
7	Soundravally R, Narayanan P.	2010	Fulminant hepatic failure in an infant with severa dengue infection	Indian Journal of pediatrics
8	Voranush Ch, Yanee H, Poovorawan Y.	2009	Liver function test results and outcomes in children with acute liver failure due to dengue infection	Southeast asian J Trop Med Public Health
9	Bijayini B, Rama Ch.	2009	Co-infections due to leptospira, dengue and hepatitis E: a diagnostic challenge	J Infect Dev Ctries
10	Yakoob J, Jafri W, Siddiqui S, Riaz M.	2009	Dengue fever with hepatitis E and hepatitis A infection.	J Pak Med Assoc
11	Shah, Ira.	2008	Dengue and liver disease.	Scandinavian

				Journal of Infectious Diseases
12	Souza LJ, Coelho JM, Silva EJ, Abukater M, Almeida FC, Fonte AS, Souza LA	2008	Acute hepatitis due to dengue virus in a chronic hepatitis patient.	Braz J Infect Dis.
13	Tang Y, Kou Z, Tang X, Zhang F, Yao X, Liu S, Jin X.	2008	Unique impacts of HBV co-infection on clinical and laboratory findings in a recent dengue outbreak in China.	Am J Trop Med Hyg.
14	Guzman M, Limonta D.	2007	Apoptosis in tissues from fatal dengue shock syndrome	Journal of clinical virology
15	de Souza LJ, Nogueira RM, Cordeiro L, Cordeiro CE, Fernandes B, et al.	2007	The impact of Dengue on Liver function as evaluated by aminotransferase levels.	The Brazilian Journal of Infectious Diseases
16	Valero C N, Reyes V I, Larreal E Y, Maldonado E M.	2007	[Aminotransferases serum levels in patients with Dengue type 3].	Rev Med Chil.
17	Suh SJ, Seo YS, Ahn JH, Park EB, Lee SJ, Sohn JU, Um SH.	2007	A case of imported Dengue fever with acute hepatitis	Korean J Hepatol
18	de Souza AI, Nogueira JM, Pereira MM.	2007	[Anti-Leptospira antibodies in patients in the State of Mato Grosso do Sul with clinical suspicion of dengue or viral hepatitis].	Rev Soc Bras Med Trop.
19	Ling LM, Wilder-Smith A, Leo YS.	2007	Fulminant hepatitis in dengue haemorrhagic fever.	J Clin Virol.
20	de Macedo FC, Nicol AF, Cooper LD, Yearsley M, Pires AR, Nuovo GJ.	2006	Histologic, viral, and molecular correlates of dengue fever infection of the liver using highly sensitive	Diagn Mol Pathol

			immunohistochemistry	
21	Macaigne G, Froguel E, David F, Deplus R.	2006	[Dengue infection: a rare cause of acute hepatitis diagnosed in the Paris area].	Gastroenterol Clin Biol.
22	Poovorawan Y, Hutagalung Y, Chongsrisawat V, Boudville I, Bock HL.	2006	Dengue virus infection: a major cause of acute hepatic failure in Thai children.	Ann Trop Paediatr.
23	Seneviratne SL, Malavige GN, de Silva HJ.	2006	Pathogenesis of liver involvement during dengue viral infections.	Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.
24	Larreal Y, Valero N, Estévez J, Reyes I, Maldonado M, Espina LM, Arias J, Meleán E, Añez G, Atencio R.	2005	[Hepatic alterations in patients with dengue].	Invest Clin.
25	Petdachai W.	2005	Hepatic dysfunction in children with dengue shock syndrome.	Hepatic Dengue Bulletin
26	Mourão MP, Lacerda MV, Bastos Mde S, Albuquerque BC, Alecrim WD.	2004	Dengue hemorrhagic fever and acute hepatitis: a case report.	Braz J Infect Dis.
27	Souza LJ, Alves JG, Nogueira RM, Gicovate Neto C, Bastos DA, Siqueira EW, Souto Filho JT, Cezário Tde A, Soares CE, Carneiro Rda C.	2004	Aminotransferase changes and acute hepatitis in patients with dengue fever: analysis of 1,585 cases.	Braz J Infect Dis.
28	de Souza LJ, Gonçalves Carneiro H, Souto Filho JT, Ferreira de	2002	Hepatitis in dengue shock syndrome.	Braz J Infect Dis.

	Souza T, Azevedo C, Côrtes V, Neto CG, Bastos DA, da Silva Siqueira EW.			
29	del Valle Díaz S, Piñera Martínez M, Guasch Saent-Félix F.	2001	[Reactive hepatitis caused by the hemorrhagic dengue virus].	Rev Cubana Med Trop.
30	Fabre A, Couvelard A, Degott C, Lagorce-Pagès C, Bruneel F, Bouvet E, Vachon F.	2001	Dengue virus induced hepatitis with chronic calcific changes.	Gut.
31	Huerre MR, Lan NT, Marianneau P, Hue NB, Khun H, Hung NT, Khen NT, Drouet MT, Huong VT, Ha DQ, Buisson Y, Deubel V.	2001	Liver histopathology and biological correlates in five cases of fatal dengue fever in Vietnamese children.	Virchows Arch.
32	Couvelard A, Marianneau P, Bedel C, Drouet MT, Vachon F, Hénin D, Deubel V.	1999	Report of a fatal case of dengue infection with hepatitis: demonstration of dengue antigens in hepatocytes and liver apoptosis.	Hum Pathol.
33	Tieu N. T., Nguyen T.L.	1997	The impact of dengue hemorrhagic fever on liver function	Res. Virol.
34	Kuo CH, Tai DI, Chang-Chien CS, Lan CK, Chiou SS, Liaw YF.	1992	Liver biochemical tests and dengue fever.	Am J Trop Med Hyg.
35	Wang LY, Chang WY, Lu SN, Chen TP.	1990	Sequential changes of serum transaminase and abdominal sonography in patients with suspected dengue fever	Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi.
36	George R, Liam CK, Chua CT,	1988	Unusual clinical manifestations of dengue	Southeast Asian J Trop Med Public

	Lam SK, Pang T, Geethan R, Foo LS.		virus infection.	Health
37	Álvarez ME, Ramírez-Ronda CH.	1985	Dengue and hepatic failure.	Am J Med.
38	Ishak KG, Walker DH, Coetzer JA, Gardner JJ, Gorelkin L.	1982	Viral hemorrhagic fevers with hepatic involvement: pathologic aspects with clinical correlations.	Prog Liver Dis.
39	Munasinghe DR, Rajasuriya K	1967	Hepatitis in dengue-fever.	Ceylon Med J.
40	Nimmannitya, S., Thisyakorn, U., Hemsrichart, V.,	1987	Dengue haemorrhagic fever with unusual manifestations.	Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health
41	Wahid, S.F., Sanusi, S., Zawawi, M.M., Ali, R.A.	2000	A comparison of the pattern of liver involvement in dengue hemorrhagic fever with classic dengue fever	Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health
42	Mohan, B., Patwari, A.K., Anand, V.K.,	2000	. Hepatic dysfunction in childhood dengue infection	J. Trop. Pediatr.
43	Suvatte, V, Vajaradul, C., Laohapand, T.,	1990	Liver failure and hepatic encephalopathy in DHF/DSS: a correlation study with acetaminophen usage.	Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health
44	Chung, H.K., Dar, I.T., Chi, S.C., Chi, K.L., Shue, S.C., Yun, F.L.	1992	Liver biochemical tests and dengue fever.	
45	Bhamarapravati, N.,	1997	Pathology of dengue infections	
46	Burke, Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 62, 682—692	1968.	Dengue haemorrhagic fever: a pathological study.	Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 62, 682—692
47	Rosen, L., Khin, M.M., Tin, U	1989	.Recovery of virus from the liver of children with fatal dengue: reflections on the pathogenesis of the disease and its possible analogy with that of yellow fever.	Res. Virol. 140, 351—360.

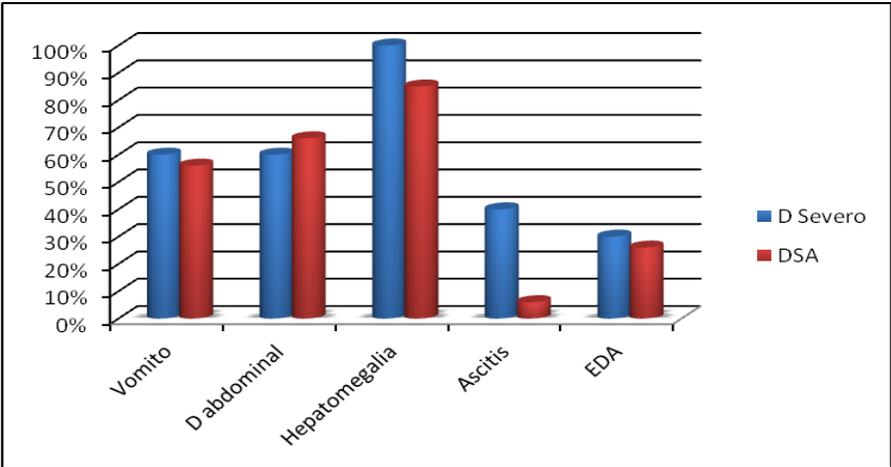
48	Sumarmo, W.H., Jahja, E., Gubler, D., Suharyono, W., Sorensen, K.	1983	Clinical observations on virologically confirmed fatal dengue infections in Jakarta, Indonesia.	. Bull. World Health Organ. 61, 693—701.
49	Rosen, L., Drouet, M.T., Deubel, V.	1999	Detection of dengue viral RNA by reverse transcription-polymerase chain reaction in the liver and lymphoid organs but not in the brain in fatal human infection.	Am. J. Trop. Med. Hyg. 61, 720—724
50	Jessie, K., Fong, M.Y., Devi, S., Lam, S.K., Wong, K.	2004	Localization of dengue virus in naturally infected human tissues, by immunohistochemistry and in situ hybridization	J. Infect. Dis. 189, 1411—1418.)
51	(Marianneau, P., Steffan, A.M., Royer, C., Drouet, M.T., Kirn, A., Deubel, V., 1998..	1998	Differing infection patterns of Dengue and Yellow fever viruses in a human Hepatoma cell line.	J. Infect. Dis. 178, 1270—1278.)
52	Huerre, M.R., Lan, N.T., Marianneau, P., Hue, N.B., Khun, H., Hung, N.T., Khen, N.T., Drouet, M.T., Huong, V.T., Ha, D.Q., Buisson, Y., Deubel, V.,	2001	. Liver histopathology and biological correlates in five cases of fatal dengue fever in Vietnamese children.	2001Virchows Arch. 438, 107—11
53	Chaturvedi, U.C., Elbishbishi, E.A., Agarwal, R., Raghupathy, R., Nagar, R., Tandon, R., Pacha, A.S., Younis, O.I., Azizeh, F.,	1999	. Sequential production of cytokines by dengue virus-infected human peripheral blood leukocyte cultures.	J. Med. Virol. 59, 335—340).
54	Pappas G, Papadimitriou P, Siozopoulou V,	2008	The globalization of leptospirosis: : worldwide incidence trends.	Int J Inf Dis 12, 351-357.

	Christou L, Akritidis N.			
55	Zunino E, Pizarro R.	2007	Leptospirosis: Puesta al día.	Rev Chil Infect: 24(3): 220-226.
56	Tullu MS, Karande S.	2009	Leptospirosis in children: A review for family physicians.	Indian J Med Sci; 63: 368-78.
57		2006	Seroprevalencia de infección por Leptospira en habitantes de barrios periféricos de Cali.	
58		2001	Epidemiología de la leptospirosis en una zona andina de producción pecuaria.	
59	Gongora A, Parra J, Aponte L, Gomez L. Seroprevalencia de Leptospira spp. En grupos de población de Villavicencio, Colombia.	2008	Rev. Salud publica.	10(2): 269-278.
60	Levy A, Valero N, Espina LM, Añez G, Arias J, Mosquera J.	2010	Increment of interleukin 6, tumour necrosis factor alpha, nitric oxide, C-reactive protein and apoptosis in dengue	Trans R Soc Trop Med and Hyg. 104, 16-23.

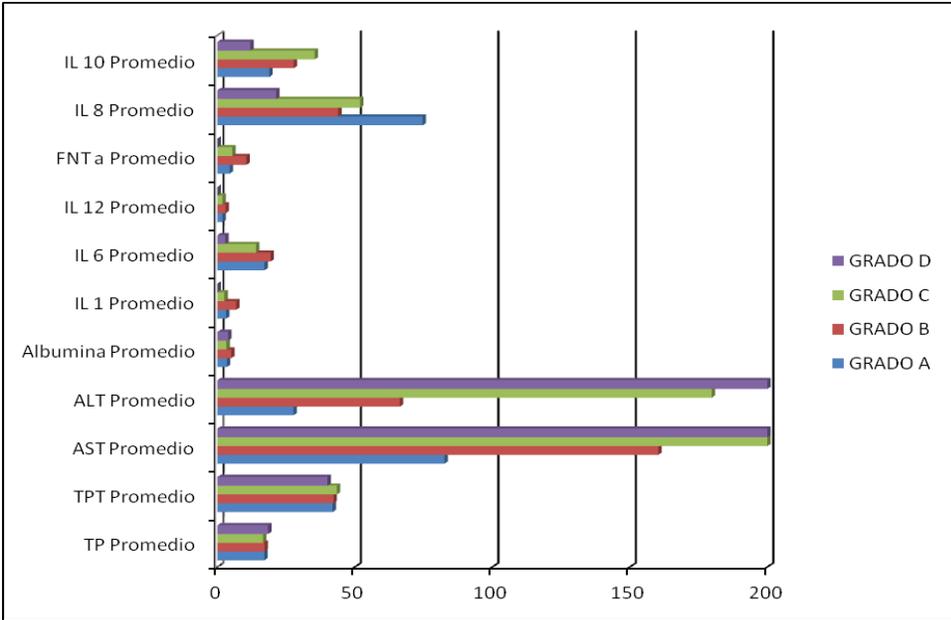
Anexo B. Signos y síntomas: Clasificados de acuerdo al compromiso hepático.

	A (35)	B (54)	C (17)	D (2)
EDAD	4.52	5.18	5.34	8.5
GENERO				
M	40% (14)	50% (27)	29.4% (5)	50% (1)
F	60% (21)	50% (27)	70.6% (12)	50% (1)
HEPATOMEGALIA	85.7% (30)	87% (47)	82.3% (14)	100% (2)
ASCITIS	2.8% (1)	15% (9)	0	50% (1)
DOLOR ABDOMINAL	57% (20)	72.2% (39)	58.8% (10)	100% (2)
TP	17.05 (33)	17.16 (52)	16.57 (16)	18.4 (1)
TPT	41.89 (28)	42.22 (51)	43.45 (16)	40 (1)
AST	82.62	160.35	360.64	654
ALT	27.64	66.38	179.76	507.5
ALBUMINA	3.42 (26)	5.05 (34)	3.29 (15)	3.9 (2)
IL 1	3.15 (34)	6.79 (54)	2.53 (17)	0 (2)
IL 6	17.1 (34)	19.3 (54)	14.04 (17)	2.9 (2)
IL 12	1.87 (34)	2.98 (54)	1.83 (17)	0 (2)
FNT a	4.45 (34)	10.52 (54)	5.4 (17)	0 (2)
IL 8	74.64 (34)	43.95 (53)	51.92 (17)	21.35 (2)
IL 10	18.85 (34)	27.78 (54)	35.38 (17)	11.95 (2)

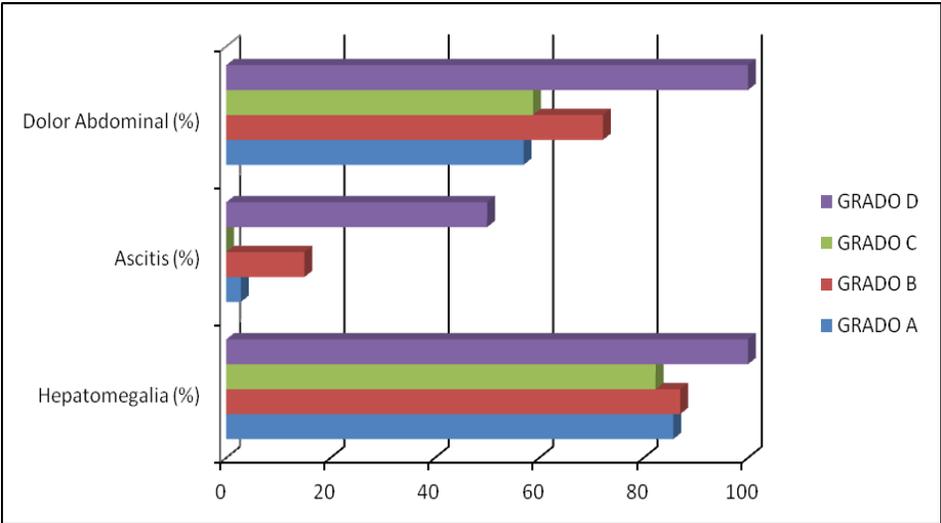
Anexo C. Signos y síntomas gastrointestinales según clasificación.



Anexo D. Promedio de resultados de laboratorio según Grado de Compromiso Hepático



Anexo E. Porcentaje de hallazgos clínicos según grado de Compromiso Hepático



Anexo F. Interleuquinas comparación dengue con signos de alarma y dengue severo.

