



Universidad de Guayaquil

**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

**TÍTULO
“CAUSAS DE HEPATITIS REACTIVA EN PACIENTES CON
SIGNOS DE ALARMA DE DENGUE”**

**AUTORES:
BUSTMANTE GUERRERO RAYNER ANDRES
CASQUETE GÓMEZ GABRIEL ANGEL**

**TUTOR:
DRA. ACUÑA CUMBA MARIA LUISA**

GUAYAQUIL, OCTUBRE 2020



Universidad de Guayaquil

**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

**TÍTULO
“CAUSAS DE HEPATITIS REACTIVA EN PACIENTES CON
SIGNOS DE ALARMA DE DENGUE”**

**AUTORES:
BUSTMANTE GUERRERO RAYNER ANDRES
CASQUETE GÓMEZ GABRIEL ANGEL**

**TUTOR:
DRA. ACUÑA CUMBA MARIA LUISA**

GUAYAQUIL, OCTUBRE 2020



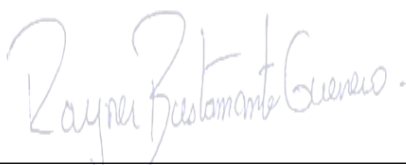
REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA		
FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE GRADUACIÓN		
TÍTULO Y SUBTÍTULO:	“CAUSAS DE HEPATITIS REACTIVA EN PACIENTES CON SIGNOS DE ALARMA DE DENGUE”	
AUTOR(ES) (apellidos/nombres):	BUSTAMANTE GUERRERO RAYNER ANDRES CASQUETE GOMEZ GABRIEL ANGEL	
REVISOR(ES)/TUTOR(ES) (apellidos/nombres):	TUTOR: DRA. ACUÑA CUMBA MARIA LUISA ASESOR: DRA. VELASTEGUI EGUEZ JACQUELINE	
INSTITUCIÓN:	UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL	
UNIDAD/FACULTAD:	CIENCIAS MEDICAS	
MAESTRÍA/ESPECIALIDAD :	MEDICINA GENERAL	
GRADO OBTENIDO:	MEDICO	
FECHA DE PUBLICACIÓN:	18/10/2020	No. DE PÁGINAS: 74
ÁREAS TEMÁTICAS:	SALUD HUMANA	
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	DENGUE CON SIGNOS DE ALARMA, HEPATITIS REACTIVA.	
RESUMEN/ABSTRACT (150-250 palabras): Antecedentes: El dengue es una enfermedad viral transmitida por artrópodos. Según la OMS/OPS a nivel mundial, en el último año se detectan alrededor de 1'914,207 casos. La enfermedad tiene un periodo de incubación de 1-7 días. La hepatitis reactiva, una de las complicaciones de la enfermedad, se presenta con más frecuencia en los pacientes hospitalizados. Objetivo: Determinar las posibles causas de hepatitis reactiva en pacientes con dengue con signos de alarma. Metodología: Es una investigación de tipo cuantitativa con diseño no experimental, de corte transversal, observacional y analítico. Resultados: Para este estudio se tomó a 230 pacientes con diagnóstico de dengue con signos de alarma, del hospital general Martin Icaza de la ciudad de Babahoyo, durante los años 2018-2020. Se demostró que, de los 230 pacientes con dengue con signos de alarma, 87 durante su estancia hospitalaria realizaron algún grado de lesión hepática, Por lo tanto, se concluye que el tropismo del virus hacia el hígado tiende a lesionar de manera leve al hepatocito. El serotipo DENV-1, que circula con mayor frecuencia en el país, existe una relación importante con los casos registrados de hepatitis reactiva. El uso de paracetamol, de forma continua, durante toda la estancia hospitalaria del paciente, tiende a aumentar las enzimas hepáticas.		
ADJUNTO PDF:	☐ SI	☐ NO
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: 098 121 2686 0960137538	E-mail: leons_ray@hotmail.es Gabriel_casquete95@hotmail.es
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN:	Nombre: UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL Teléfono: (03)2848487 Ext. 123 E-mail: www.ug.edu.ec	

FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA/CARRERA
DE MEDICINA

UNIDAD DE TITULACIÓN

**LICENCIA GRATUITA INTRANSFERIBLE EXCLUSIVA PARA EL
USO NO COMERCIAL DE LA OBRA CON FINES NO
ACADÉMICOS**

Nosotros, BUSTAMANTE GUERRERO RAYNER ANDRES con CI: 1207958347 y CASQUETE GOMEZ GABRIEL ANGEL con CI: 0956105894 certificamos que los contenidos desarrollados en este trabajo de titulación, cuyo título es **“CAUSAS DE HEPATITIS REACTIVA EN PACIETES CON SIGNOS DE ALARMA DE DENGUE”** son de nuestra absoluta propiedad y responsabilidad Y SEGÚN EL Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN*, autorizo el uso de una licencia gratuita intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la presente obra con fines no académicos, en favor de la Universidad de Guayaquil, para que haga uso del mismo, como fuera pertinente.



Bustamante Guerrero Rayner Andrés
CI: 1207958347



Casquete Gómez Gabriel Ángel
CI: 0956105894

*CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN (Registro Oficial n. 899 - Dic./2016) Artículo 114.- De los titulares de derechos de obras creadas en las instituciones de educación superior y centros educativos.- En el caso de las obras creadas en centros educativos, universidades, escuelas politécnicas, institutos superiores técnicos, tecnológicos, pedagógicos, de artes y los conservatorios superiores, e institutos públicos de investigación como resultado de su actividad académica o de investigación tales como trabajos de titulación, proyectos de investigación o innovación, artículos académicos, u otros análogos, sin perjuicio de que pueda existir relación de dependencia, la titularidad de los derechos patrimoniales corresponderá a los autores. Sin embargo, el establecimiento tendrá una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra con fines académicos.



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE MEDICINA

UNIDAD DE TITULACIÓN

CERTIFICADO PORCENTAJE DE SIMILITUD

Habiendo sido nombrado **DRA. ACUNA CUMBA MARIA LUISA**, tutor del trabajo de titulación, certifico que el presente trabajo de titulación ha sido elaborado por **CASQUETE GOMEZ GABRIEL ANGEL** y **BUSTAMANTE GUERRERO RAYNER ANDRES**, con mi respectiva supervisión como requerimiento parcial para la obtención del título de **MÉDICO**.

Se informa que el trabajo de titulación: **"CAUSAS DE HEPATITIS REACTIVA EN PACIENTES CON SIGNOS DE ALARMA DE DENGUE"**, ha sido orientado durante todo el periodo de ejecución en el programa antiplagio (URKUND) quedando el 6% de coincidencia.



<https://secure.urkund.com/old/view/77144858-585270-301203#FckxDSmgDAXQuzB/ReZibMhVog4VaiuGsmSsevc4w5veL33PtB8ZWw4MJWjw0EJHzhLlO1hABR1sKFCoQR3aYTcfywPpnJ8133M813ilXTapVijZK1ulkf6/AA-->

[Handwritten signature of Dra. Acuña Cumba María Luisa]

DRA. ACUÑA CUMBA MARÍA LUISA

C.I. 0902234343



ANEXO 4

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA/CARRERA DE MEDICINA
UNIDAD DE TITULACIÓN

INFORME DEL DOCENTE TUTOR

Guayaquil, 29/09/2020

SR. DR.
BYRON LOPEZ SILVA
DIRECTOR (A) DE CARRERA
FACULTAD DE CIENCIAS
MÉDICAS
UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

De mis consideraciones:

Envío a Ud. el Informe correspondiente a la tutoría realizada al Trabajo de Titulación **CAUSAS DE HEPATITIS REACTIVA EN PACIENTES CON SIGNOS DE ALARMA DE DENGUE** del estudiante **CASQUETE GOMEZ GABRIEL ANGEL**, indicando han cumplido con todos los parámetros establecidos en la normativa vigente:

- El trabajo es el resultado de una investigación.
- El estudiante demuestra conocimiento profesional integral.
- El trabajo presenta una propuesta en el área de conocimiento.
- El nivel de argumentación es coherente con el campo de conocimiento.

Adicionalmente, se adjunta el certificado de porcentaje de similitud y la valoración del trabajo de titulación con la respectiva calificación.

Dando por concluida esta tutoría de trabajo de titulación, **CERTIFICO**, para los fines pertinentes, que el (los) estudiante (s) está (n) apto (s) para continuar con el proceso de revisión final.

Atentamente,

DRA. ACUÑA CUMBA MARIA LUISA
TUTOR DE TRABAJO DE TITULACIÓN

C.I: 0902234343



ANEXO 4

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA/CARRERA DE MEDICINA
UNIDAD DE TITULACIÓN

INFORME DEL DOCENTE TUTOR

Guayaquil, 29/09/2020

SR. DR.
BYRON LOPEZ SILVA
DIRECTOR (A) DE CARRERA
FACULTAD DE CIENCIAS
MÉDICAS
UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

De mis consideraciones:

Envío a Ud. el Informe correspondiente a la tutoría realizada al Trabajo de Titulación **CAUSAS DE HEPATITIS REACTIVA EN PACIENTES CON SIGNOS DE ALARMA DE DENGUE** de la estudiante **BUSTAMANTE GUERRERO RAYNER ANDRÉS**, indicando han cumplido con todos los parámetros establecidos en la normativa vigente:

- El trabajo es el resultado de una investigación.
- El estudiante demuestra conocimiento profesional integral.
- El trabajo presenta una propuesta en el área de conocimiento.
- El nivel de argumentación es coherente con el campo de conocimiento.

Adicionalmente, se adjunta el certificado de porcentaje de similitud y la valoración del trabajo de titulación con la respectiva calificación.

Dando por concluida esta tutoría de trabajo de titulación, **CERTIFICO**, para los fines pertinentes, que el (los) estudiante (s) está (n) apto (s) para continuar con el proceso de revisión final.

Atentamente,

DRA. ACUÑA CUMBA MARIA LUISA
TUTOR DE TRABAJO DE TITULACIÓN

C.I: 0902234343



ANEXO 7

Universidad de Guayaquil
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA
UNIDAD DE TITULACIÓN

Guayaquil, 29 de septiembre del 2020

Doctor

BYRON LOPEZ SILVA

DIRECTOR (A) DE LA CARRERA DE MEDICINA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
 Ciudad.-

De mis consideraciones:

Envío a usted el informe correspondiente a la **REVISIÓN FINAL** del Trabajo de Titulación **CAUSAS DE HEPATITIS REACTIVA EN PACIENTES CON SIGNOS DE ALARMA DE DENGUE** de los estudiantes **BUSTAMANTE GUERRERO RAYNER ANDRES** y **CASQUETE GOMEZ GABRIEL ANGEL**. Las gestiones realizadas me permiten indicar que el trabajo fue revisado considerando todos los parámetros establecidos en las normativas vigentes, en el cumplimiento de los siguientes aspectos:

Cumplimiento de requisitos de forma:

- El título tiene un máximo de 13 palabras.
- La memoria escrita se ajusta a la estructura establecida.
- El documento se ajusta a las normas de escritura científica seleccionadas por la Facultad.
- La investigación es pertinente con la línea y sublíneas de investigación de la carrera.
- Los soportes teóricos son de máximo 3 años.
- La propuesta presentada es pertinente.

Cumplimiento con el Reglamento de Régimen Académico:

- El trabajo es el resultado de una investigación.
- El estudiante demuestra conocimiento profesional integral.
- El trabajo presenta una propuesta en el área de conocimiento.
- El nivel de argumentación es coherente con el campo de conocimiento.

Adicionalmente, se indica que fue revisado, el certificado de porcentaje de similitud, la valoración del tutor, así como de las páginas preliminares solicitadas, lo cual indica el que el trabajo de investigación cumple con los requisitos exigidos.

Una vez concluida esta revisión, considero que los estudiantes **Bustamante Guerrero Rayner Andrés** y **Casquete Gómez Gabriel Ángel** están aptos para continuar el proceso de titulación. Particular que comunicamos a usted para los fines pertinentes.

Atentamente,

REVISORA: DRA. VELASTEGUI EGUEZ JAQUELINE

DEDICATORIA

El presente trabajo quiero dedicárselo, a mis padres Rayner Bustamante, Ivonne Guerrero, quienes son los pilares fundamentales en mi vida, ya que sin sus enseñanzas disciplina y valores, no sería la persona quien soy ahora.

A mis hermanos Luis Bustamante y Adriana Bustamante, quienes me brindaron su apoyo durante el transcurso de la realización de este trabajo.

A mi sobrino Santiago Barahona, que es una de las razones que me motivan a seguir mejorando día a día, para ser un buen ejemplo de persona para él.

Y por último a Marcela Lucas, quien es una de las personas que me acompaño durante todo está viaje, brindándome consejos y apoyo, para no rendirme frente a las adversidades.

Rayner Andrés Bustamante Guerrero

DEDICATORIA

De mi parte dedico este trabajo de investigación en primera instancia a Dios por todas las bendiciones que derramo hacia mí y mi familia durante el camino recorrido en esta carrera, luego de eso es muy satisfactorio dedicarle esto a mis padres Juana Gómez y Pedro Casquete quienes fueron el pilar fundamental para la formación de mis valores éticos, de mis fortalezas y por mi perseverancia.

A mi hermano Andrés Casquete por velar por mí, por demostrarme que todo lo ganado con trabajo propio siempre tendrá las mejores recompensas. A mi mascota porque ella era la que me acompañó en las noches en vela durante estos 5 largos años.

Al grupo de amigos que me dio la carrera los cuales me motivaron a que siempre tenemos que buscar las maneras de seguir aprendiendo, aunque se tengan que hacer sacrificios, a que cuando encuentras a las personas correctas puedes llegar a los niveles más altos tanto por la lealtad y la inteligencia. Confío en que cada uno de ellos brillara con luz propia en donde se encuentren.

Y por lo último a Angie Torres una de las personas que me ha acompañado durante todo mi internado y me ayudó a dar mi mayor esfuerzo estando de manera incondicional a mi lado.

Gabriel Ángel Casquete Gómez

AGRADECIMIENTO

Un agradecimiento especial, para los directivos del hospital general Martin Icaza, por la disposición de los datos, que ayudaron a la realización, de este trabajo.

Al jefe del área de laboratorio, Rayner Bustamante Paredes, por toda la ayuda proporcionada. Al Dr. Alain Cabrera especialista en medicina interna el cual nos ayudó en la elaboración del tema de nuestra investigación.

A nuestra tutora, Dra. María Acuña Cumba, y nuestra asesora, Dra Jacqueline Velastegui Eguez por guiarnos de manera correcta a la realización de este trabajo.

.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCION	2
CAPÍTULO I EL PROBLEMA	4
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	6
1.3. DETERMINACIÓN DEL PROBLEMA	6
1.4. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	6
1.5. JUSTIFICACIÓN	7
1.6. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	7
1.6.1. Objetivo General	7
1.6.2. Objetivos Específicas	7
CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO	8
2.1. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA	8
2.1.1. Antecedentes históricos	8
2.1.2. Definición	9
2.1.3. Etiología	9
2.1.4. Epidemiología	11
2.1.5. Patogenia	12
2.1.6. Manifestaciones clínicas	15
2.1.7. Diagnóstico de la enfermedad	19
2.1.8. Tratamiento	23
2.1.9. Complicaciones hepáticas del dengue.	26
2.2. TEORIAS SUSTANTIVAS	28
2.3. REFERENTES EMPIRICOS INVETIGATIVOS	31
2.4. MARCO LEGAL	34
2.5. HIPOTESIS	36
2.6. VARIABLES	36
2.6.1. Operacionalización de las variables	37
CAPÍTULO III MARCO METODOLÓGICO	38
3.1. METODOLOGÍA	38
3.2. CARACTERIZACION DE LA ZONA DE TRABAJO	38
3.3. UNIVERSO Y MUESTRA	38
3.3.1. Universo	38
3.3.2. Muestra	38
3.3.3. Criterios de inclusión	38
3.3.4. Criterios de exclusión	39
3.4. INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN O RECOLECCIÓN DE LOS DATOS	39

3.5. PROCESAMIENTO DE DATOS	39
3.6. VIABILIDAD	39
3.7. RECURSOS HUMANOS	40
3.8. RECURSOS FÍSICOS	40
<i>CAPÍTULO IV RESULTADOS Y DISCUSIÓN</i>	41
4.1. RESULTADOS	41
4.2. DISCUSIÓN	50
<i>CAPÍTULO V CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</i>	53
5.1. CONCLUSIONES	53
5.2. RECOMENDACIONES	53
<i>BIBLIOGRAFÍA</i>	55
<i>ANEXOS</i>	59

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1. Operacionalización de las variables</i>	37
<i>Tabla 2. Casos de dengue con signos de alarma 2018 - 2020</i>	41
<i>Tabla 3. Número de pacientes con hepatitis reactiva</i>	42
<i>Tabla 4. Casos de hepatitis reactiva por dengue con signos de alarma de acuerdo con el sexo</i>	45
<i>Tabla 5. Pacientes con dengue con signos de alarma que durante su estancia hospitalaria se utilizó paracetamol en dosis de <4gr.</i>	47
<i>Tabla 7. Clasificación de lesión hepática propuesto por De Souza y Col</i>	48

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1. Casos de dengue con signos de alarma 2018 – 2020.</i>	41
<i>Figura 2. Número de pacientes con hepatitis reactiva</i>	42
<i>Figura 3. Incidencia de hepatitis reactiva en pacientes con dengue con signos de alarma</i>	42
<i>Figura 4. Serotipo circulante del virus del dengue durante los años 2018-2020 a nivel nacional</i>	43
<i>Figura 5 . Serotipo circulante año 2018 nivel nacional</i>	43
<i>Figura 6. Serotipo circulante año 2019 nivel nacional</i>	44
<i>Figura 7. Serotipo circulante año 2020 nivel nacional</i>	44
<i>Figura 8. Casos de hepatitis reactiva por dengue con signos de alarma de acuerdo con el sexo</i>	45
<i>Figura 9. Prevalencia de casos de hepatitis reactiva en pacientes con dengue con signos de alarma, de acuerdo con el sexo.</i>	45
<i>Figura 10. Casos de hepatitis reactiva por grupo de edades</i>	46
<i>Figura 11. Porcentajes de casos de hepatitis reactiva de acuerdo con grupos de edades</i>	46
<i>Figura 12. Uso de paracetamol en pacientes con dengue con signos de alarma</i>	47
<i>Figura 13. Porcentajes de pacientes que presentaron hepatitis reactiva con el uso de paracetamol a dosis <4gr/día.</i>	48
<i>Figura 14. Casos de lesiones hepáticas, en pacientes que cursaron con dengue con signos de alarma</i>	49
<i>Figura 15. Porcentajes de casos de lesión hepática en pacientes con dengue con signos de alarma</i>	49

RESUMEN

Antecedentes: El dengue es una enfermedad viral transmitida por artrópodos. Según la OMS/OPS a nivel mundial, en el último año se detectan alrededor de 1'914,207 casos. La enfermedad tiene un periodo de incubación de 1-7 días. La hepatitis reactiva, una de las complicaciones de la enfermedad, se presenta con más frecuencia en los pacientes hospitalizados. **Objetivo:** Determinar las posibles causas de hepatitis reactiva en pacientes con dengue con signos de alarma. **Metodología:** Es una investigación de tipo cuantitativa con diseño no experimental, de corte transversal, observacional y analítico. **Resultados:** Para este estudio se tomó a 230 pacientes con diagnóstico de dengue con signos de alarma, del hospital general Martín Icaza de la ciudad de Babahoyo, durante los años 2018-2020. Se demostró que, de los 230 pacientes con dengue con signos de alarma, 87 durante su estancia hospitalaria realizaron algún grado de lesión hepática, Por lo tanto, se **concluye que** el tropismo del virus hacia el hígado tiende a lesionar de manera leve al hepatocito. El serotipo DENV-1, que circula con mayor frecuencia en el país, existe una relación importante con los casos registrados de hepatitis reactiva. El uso de paracetamol, de forma continua, durante toda la estancia hospitalaria del paciente, tiende a aumentar las enzimas hepáticas.

ABSTRACT

Background: Dengue is a viral disease transmitted by arthropods. According to WHO / PAHO worldwide, in the last year around 1,914,207 cases have been detected. The disease has an incubation period of 1-7 days. Reactive hepatitis, one of the complications of the disease, occurs more frequently in hospitalized patients. **Objective:** To determine the possible causes of reactive hepatitis in dengue patients with warning signs. **Methodology:** It is a quantitative research with a non-experimental, cross-sectional, observational and analytical design. **Results:** For this study, 230 patients with a diagnosis of dengue with alarm signs were taken from the Martin Icaza general hospital in the city of Babahoyo, during the years 2018-2020. It was shown that, of the 230 patients with dengue with warning signs, 87 during their hospital stay carried out some degree of liver injury. **Therefore, it is concluded** that the tropism of the virus towards the liver tends to slightly injure the hepatocyte. The DENV-1 serotype, which circulates most frequently in the country, has an important relationship with the registered cases of reactive hepatitis. The use of paracetamol, continuously, throughout the patient's hospital stay, tends to increase liver enzymes.

INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad infecciosa, de gran impacto a nivel mundial, específicamente en áreas tropicales y subtropicales, la vía de transmisión es por medio del artrópodo, del género Aedes, de las cuales las especies Aegypti y Albopictus son frecuentes.

Según la organización mundial de la salud en el año 2019 se han registrado más de 1'914,207 casos. Entre la semana epidemiológica (SE) 1y la SE 52 de 2018 en la Región de las Américas se notificaron 560.586 casos de dengue (incidencia de 57,3 casos por 100.000 habitantes), incluidas 336 defunciones. De esos, 209.192 (37,3%) fueron confirmados por criterios de laboratorio. Del total de casos reportados, 3.535 (0,63%) fueron clasificados como dengue grave.

En Ecuador se detectaron aproximadamente durante el 2018, 3.094 casos con una tasa de incidencia de 18,17% y se reportó un fallecimiento; mientras que, en el año 2019 se han notificado 8.416 casos con una tasa de incidencia de 49%; con 6 fallecidos confirmados, hasta la presente fecha se han detectado 12755 casos, teniendo así un crecimiento exponencial en relación con los últimos años.

La enfermedad es producida por la inoculación del virus por parte del mosquito Aedes Aegypti, actualmente la existe 4 serotipos de la enfermedad, DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4, DENV-5. El vector posee un ciclo de vida que cursa con 3 estadios entre ellos tenemos: Huevo, Larva y Pupa estos serán acuáticos y luego se vuelven aéreos completando su ciclo entre los 7 a 13 días en las regiones tropicales. La hembra pondrá de 300 y 750 huevos durante toda su vida para esto influirá la temperatura y las ingestas de sangre, en condiciones ideales vivirán entre 131-225 días máximo podría durar un 1 mes.

La patogenia del dengue se centrará en la reacción del sistema inmune humoral ya que la presentación del antígeno estaría implicada en la replicación del virus a nivel sistemático. La cantidad de células infectadas, así como el nivel de viremia, podrían ser determinantes en la relación de citoquinas pro

inflamatorias y antiinflamatorias, así como del nivel de quimiocinas y otros mediadores.

Actualmente la OMS, clasifica a la enfermedad de acuerdo con las manifestaciones clínicas que presente, esta se divide en dengue con y sin signos de alarma, en casos aislados dengue grave. Entre las manifestaciones clínicas comunes tenemos mialgias, artralgias, exantema cutáneo, fiebre, dolor abdominal, hemorragias, cefalea y complicaciones como insuficiencia hepática, miocarditis, encefalitis entre otras.

El diagnóstico de esta enfermedad se dispone de diversos métodos entre los que destacan, el aislamiento del virus en el cultivo, detección genómica viral con el uso de RT-PCR, captura y detección de la proteína NS1 por métodos de ELISA, o por parte de la inmunidad del paciente en respuesta a la infección de este, es decir a través de la cuantificación de la inmunoglobulina M y G.

El presente estudio busca detectar, las posibles causas de la aparición de hepatitis, como complicación de la enfermedad, tomando como universo, pacientes que estuvieron con diagnóstico de dengue con signos de alarma en el Hospital Martín Icaza, de la ciudad de Babahoyo.

CAPÍTULO I

EL PROBLEMA

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El dengue es una enfermedad viral transmitida por artrópodos, del género *Aedes*, donde las especies *Aegypti* y *Albopictus* son frecuentes. Entre los serotipos del dengue tenemos DENV -1, DENV-2, DENV-3, DENV-4, DENV-5; cada una con la misma capacidad patogénica de manifestar la enfermedad. El dengue posee un gran impacto a nivel mundial en cuanto a la morbilidad, y mortalidad en pacientes de todas las edades.

Según la OMS/OPS a nivel mundial, en el último año se detectan alrededor de 1'914,207 casos. En Latinoamérica y el Caribe se detectaron 2'029.342, es decir casi 208 casos por cada 100.000 habitantes. Uno de los países con más incidencia de la enfermedad es Brasil, con un total de 1'345.994 personas contagiadas con dengue, mientras que en Guatemala es un país con mayor porcentaje de letalidad, ya que el 0,32% han fallecidos. En Ecuador se detectaron aproximadamente durante el 2018, 3.094 casos con una tasa de incidencia de 18,17% y se reportó un fallecimiento; mientras que, en el año 2019 se han notificado 8.416 casos con una tasa de incidencia de 49%; con 6 fallecidos confirmados, hasta la presente fecha se han detectado 12755 casos, teniendo así un crecimiento exponencial en relación con los últimos años.

La enfermedad tiene un periodo de incubación de 1-7 días, en donde podemos clasificar en 3 fases las cuales son: una fase febril, la fase crítica, y la fase de recuperación; de acuerdo con las manifestaciones clínicas podemos clasificar a esta enfermedad en 3 grupos: pacientes que presenten náuseas, vómitos, cefaleas, mialgias, artralgias, leucopenia, se lo cataloga como dengue sin signos de alarma. Aquellos que presenten dolor espontáneo, vómitos persistentes, sangrados, acumulación de fluidos, hemoconcentración y leucopenia se catalogará como dengue con signos de alarma, y por último cuando se presenten signos de shock e insuficiencia respiratoria, hemorragia severa, daño hepático y neurológico será clasificado como dengue grave.

La hepatitis reactiva, una de las complicaciones de la enfermedad, se presenta con más frecuencia en los pacientes, la alta carga viral y su tropismo por el hepatocito, el estado inmunológico del hospedador puede ser entre los tantos factores que desencadenen dicha complicación. Adicionalmente puede estar involucrado la conducta terapéutica, al utilizar medicamentos que se metabolizan en el hígado que ayudan a mejorar la sintomatología clínica del paciente.

Los signos que pueden manifestarse corresponden a la elevación de enzimas hepáticas como la TGO y TGP, descenso de proteínas plasmáticas y factores de coagulación, todas estas realizando sinergia para desencadenar hemorragias, acumulación de líquidos (derrame pleural, ascitis, etc.), shock, entre otras. El tratamiento del dengue corresponde a la forma de la enfermedad que se esté manifestando en el paciente, que va desde un tratamiento ambulatorio con terapias de rehidratación y antipiréticos orales, hasta la hospitalización y cuidado intensivo, mediante el monitoreo continuo de signos vitales, la reposición de líquidos y medicación por vía endovenosa.

Este país siendo una zona subtropical y en vías desarrollo, el impacto que tiene el dengue, es tan drástico que afecta de manera negativa en la población, tanto en la parte de la salud como en la situación socioeconómica de las personas. A pesar de contar con las actividades que realiza el ministerio de salud pública en cuanto a la promoción y prevención del dengue, en el primer nivel de atención de salud con el proyecto “Juntos contra el dengue”, la falta de concientización por parte de la población y la poca atención en zonas vulnerables por parte del gobierno hace que sea más complicado bajar el índice de la enfermedad en el país.

La presente investigación abarca específicamente una de las ciudades más azotada por esta enfermedad Babahoyo, siendo capital de la provincia de Los Ríos nuestro objetivo, de los cuales parte de la población en riesgo ha sido hospitalizado en el hospital general Martín Icaza, bajo el diagnóstico de dengue con signos de alarma, durante la rotación por el área de medicina interna, despierta el interés y la inquietud de determinar, las diferentes causas que desencadena, la hepatitis reactiva en pacientes con dengue con signos de

alarma, ya que no solo es posible que la propia enfermedad desencadene tal hecho, sin que coexistan otros factores que potencien la aparición de la misma.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las posibles causas de la aparición de hepatitis reactiva en pacientes diagnosticados con dengue con signos de alarma, hospitalizados en el área de medicina interna del hospital general Martin Icaza, de la ciudad de Babahoyo durante los años 2018-2020?

1.3. DETERMINACIÓN DEL PROBLEMA

Campo: Pacientes con diagnóstico de dengue con signos de alarma en el Hospital Martin Icaza del cantón Babahoyo.

Área: Hospitalización Medicina interna.

Aspecto: Hepatitis reactiva como complicación del dengue con signos de alarma.

1.4. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las causas de aparición de hepatitis como complicación en pacientes con dengue con signo de alarma?

¿Qué serotipos del virus del dengue presentan predisposición a la aparición de la hepatitis como complicación en pacientes con dengue con signo de alarma?

¿Cuál es el impacto de la hepatitis reactiva en pacientes con dengue con signos de alarma?

¿De qué manera, influye el tratamiento farmacológico en la aparición de lesión hepática en pacientes con dengue con signos de alarma?

1.5. JUSTIFICACIÓN

Esta investigación se basa en determinar las posibles causas, por las cuales los pacientes del hospital general Martín Icaza, ingresados con el diagnóstico de dengue con signos de alarma durante su estancia en el área de hospitalización generan hepatitis reactiva.

Esta complicación del dengue con signos de alarma repercute de manera negativa en la evolución de los pacientes hospitalizados, prolongando su estancia hospitalaria, es por tal motivo que la identificación temprana y oportuna de los posibles factores que provoquen la aparición de esta nos permita prevenir el desarrollo de la enfermedad.

Para el presente estudio tomamos datos proporcionados por el área de estadística y del área de laboratorio del hospital general Martín Icaza, de la ciudad de Babahoyo, utilizando como referencias pacientes hospitalizados en el área de medicina interna durante los años 2018-2020.

1.6. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.6.1. Objetivo General

- Determinar las posibles causas de la hepatitis reactiva de pacientes que cursaron con dengue con signos de alarma.

1.6.2. Objetivos Específicas

- Analizar la incidencia de la hepatitis reactiva en pacientes con dengue con signos de alarma
- Considerar la relación de la presencia de hepatitis reactiva, con el serotipo circulante durante los años 2018-2020
- Establecer la incidencia de la hepatitis reactiva, de acuerdo con el sexo y grupo etario.
- Identificar si existe relación, con la presencia de hepatitis, el uso de antipiréticos como terapéutica de la enfermedad.
- Determinar el tipo de lesión hepática que presentaron los pacientes con dengue con signos de alarma que cursaron con hepatitis reactiva.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

2.1.1. Antecedentes históricos

Sabiendo que el dengue es una enfermedad que ha estado presente hace mucho tiempo algunos relatos sobre esta patología muestran su aparición en filadelfia más específicamente en la isla java en 1779 donde se reconocieron algunos brotes del dengue. (1)

Uno de los reportes más antiguos data de la dinastía chin los cuales lo publicaron en la enciclopedia china de síntomas de las enfermedades y remedios dando el nombre de “agua venenosa” por su relación con los insectos que rodeaban sus ríos luego no solamente tomo ese nombre ya que también fue llamada como “*fiebre quebrantahuesos*” ya que en el siglo pasado se dieron varias epidemias dadas por la intensificación del comercio fluvial entre las regiones del sur de estados unidos con el caribe.(1)

Estableciendo las diferentes interpretaciones que le dieron cada civilización el dengue etimológicamente proviene del suajili “*kadinga pepo*” que significa ataque repentino provocado por un espíritu malo. Carlos Finlay (1833-1915), señala, que tanto la enfermedad como su vector, son autóctonos de América. En 1881 se informaba que *Aedes aegypti* transmitía la fiebre amarilla, se abrió el camino para el estudio de otras enfermedades transmitidas por vectores. (2)

Benjamín Rush (1745-1813) describió una epidemia de fiebre “*rompe huesos*” en Filadelfia durante el año 1780 como una enfermedad con la que los pacientes mencionaban tener uno o varios de los siguientes síntomas: fiebre, dolor de cabeza, severos dolores musculares y articulares, nausea, vomito, exantema, manifestaciones hemorrágicas y astenia en la convalecencia. También hubo denominaciones no relacionadas con la medicina como la del músico y compositor cubano Damaso Pérez Prado el cual creo un ritmo que lo identifico como “dengue” por sus características de tembladera donde se usaban elementos de la música de los pueblos del Congo y Angola. (3)

Durante el siglo XVII, XVIII y XIX tuvo lugar la trata de esclavos lo cual su epicentro el continente africano, se dice que un principio se pensó que el origen del dengue era este continente que se expandió al resto del mundo por el comercio de esclavos. El *Aedes aegypti* es un vector doméstico que vive en aguas estancadas por lo que su reproducción fue siendo incontrolable en el nuevo mundo (1,2)

La Organización Panamericana de la Salud en una reseña histórica señala que la presencia del dengue en las Américas esta enfermedad podría haberse manifestado, por primera vez, en 1635, en Martinica y Guadalupe; La enfermedad fue identificada y nombrada como tal en 1779, su etiología viral se estableció en la década de 1940.(4)

2.1.2. Definición

La enfermedad del dengue es considerada de origen viral y a nivel mundial es considerada una de las importantes desde el ámbito médico, es transmitida por el mosquito del género *Aedes*, de las especies ser el *Aegypti* o *Albopictus* los cuales se reproducen en agua estancada dentro de recipientes o cualquier otro objeto, puede ser causado por cuatro serotipos diferentes como (DENV-1, DENV-2, DENV-3 o DENV-4, desde el 2013 se aisló un quinto serotipo DENV-5) que pertenecen al género flavivirus, de la familia flaviviridae.(4,5)

2.1.3. Etiología

Estudios actuales sugieren que el virus del dengue se originó de un virus de primate no humano hace casi 1 000 años en el continente africano o asiático y que la transmisión al hombre ocurrió en un período entre 320 a 125 años. Los cuatro serotipos pudieran haber surgido a partir de poblaciones de primates separadas desde el punto de vista geográfico o ecológico, lo que permitió la evolución independiente de los serotipos.(6)

Se estima que la diversidad genética del virus dengue debe haber ocurrido casi de manera simultánea para los cuatro virus durante el siglo pasado. La variación genética observada en cada serotipo lo integran en genotipos; el

estudio del gen que codifica la proteína E ha sido el más utilizado para la clasificación. Las cepas de DENV-2 y de DENV-3 de origen asiático se han asociado al desarrollo de epidemias de fiebre hemorrágica del dengue y del síndrome de choque dengue.(7)

Por otra parte, los llamados genotipos americanos de estos dos tipos virales no se han relacionado hasta el momento con la forma severa de la enfermedad.(6) Los estudios realizados por Leitmeyer y otros han demostrado la presencia de determinantes de virulencia localizados en la proteína E y en el extremo 3' no codificante. Las cepas que contienen estos cambios tienen mayor capacidad de replicación en monocitos, en cultivos de células endoteliales y en mosquitos *Aedes aegypti*, lo que sugiere una mayor virulencia.(8)

El Virus del dengue codifica tres proteínas estructurales: la cápside, que protege y rodea el ácido nucleico, la proteína de membrana y la envoltura. Los cuatro serotipos del dengue comparten analogías estructurales y patogénicas con una homología de secuencia de aproximadamente 70% que es mayor entre los serotipos 1-3 y 2-4. Hay una relación más cercana a que el serotipo 2 y 3 se van a asociar a la mayor cantidad de casos graves y fallecidos.(9)

La glicoproteína E tiene la principal relación con la biología del virus y la inmunidad humoral esta proteína es la que estará a cargo mediante la fusión de membrana de formar anticuerpos neutralizantes que serán inhibidores de la hemaglutinación y anticuerpos imunoamplificadores. Se identifican tres dominios antigénicos es esta glicoproteína E que se relacionan de manera adecuada con los tres dominios que presenta en su estructura molecular el virus además que en ella también encontramos el receptor viral.(8)

Encontramos la proteína prM la cual va a proteger a la glicoproteína E del Ph ácido del medio durante la maduración viral lo cual ayudara a que se pueda replicar de mejor manera el virus. El genoma viral codifica siete proteínas no estructurales 5'-C-prM-E-NS1-NS2A-NS2B-NS3-NS4A-NS4B-NS5-3'; la proteína NS1 participa en la maduración viral, la proteína NS3 tiene función helicasa y proteasa y en la NS5 radica la función polimerasa del virus.(10)

En los últimos estudios se ha mostrado que hay la presencia de varias cepas del dengue el mismo huésped, la recombinación entre varias cepas puede llegar a producir mayor viremia y severidad clínica también puede asociarse a cambios de tropismo situación que se la ve en poca incidencia.

2.1.4. Epidemiología

La incidencia del dengue ha tenido un aumento dramático en las últimas décadas mostrándonos que está presente en 128 países del mundo, en el trópico y el subtrópico, donde afecta a la salud de 3.900 millones de personas desde las zonas urbanas hasta las rurales. El dengue ha sido notificado como endémico en más 100 países entre ellos: Sudamérica tropical, en África subsahariana, Centroamérica, el sureste asiático y Asia suroriental. (4) (11)

De este número de personas que podrían llegar a infectarse 96 millones presentarían síntomas de infección diferentes grados por ello podemos encontrar 500.000 hospitalizaciones por dengue con signos de alarma o shock del dengue, la mayoría en niños. El aumento tan drástico de casos de dengue se puede explicar por la interacción de muchos factores:

1. El crecimiento de la población y la urbanización incontrolada, sobre todo en países tropicales en vías de desarrollo, lo que da lugar a un deterioro de los sistemas de higiene municipales.
2. La falta de control eficaz de las poblaciones de mosquitos en zonas endémicas.
3. El aumento de los viajes en avión, que facilita el transporte del virus entre países.
4. El empeoramiento general, por falta de recursos, de las estructuras de S. Pública de muchos países en los últimos 30 años.

El perfil epidemiológico del dengue en la región de las Américas es muy complejo ya que la persistencia de determinantes sociales como los citados anteriormente han hecho que en esta parte del mundo sea una de las más afectadas. El dengue se ha vuelto endémico en toda América latina, excepto en Uruguay y Chile mostrando que unos 544 millones de personas en esta región

tienen riesgo de contraer esta enfermedad, el mayor número de casos en los últimos años se dio en el 2010: donde se encontraron 1.6 millones de casos; con 50.235 de casos graves y 1.185 defunciones.(2)

En el año 2019 la OPS declaró a Latinoamérica y el Caribe en alerta epidemiológica por dengue esto cuando se contabilizó en el mes de agosto más 2.029.342 casos de la enfermedad casi 208 casos por cada 100.000 habitantes. Brasil, Guatemala, Honduras, Colombia y Ecuador son algunos de los países más afectados. Esto se explicó manifestando que el brote ha afectado especialmente a los países centroamericanos, debido a que esta región ha tenido un periodo más caluroso, aunque esto no será lo más crítico ya que la llegada de la primera y verano podría aumentarse los casos en otros países. (4)

En Ecuador, durante el 2018 se notificaron 3.094 casos; de los cuales 2.965 casos (95,83%) son dengue sin signos de alarma (DSSA), 123 casos (3,98%) son dengue con signos de alarma (DCSA) y 6 casos (0,19%) son dengue grave (DG). En las localidades donde la transmisión del dengue se mantiene de manera endémica durante todo el año, los ciclos epidémicos generalmente coinciden con la temporada de lluvias. (12)

La persistencia de la transmisión del dengue depende de distintos factores socioeconómicos, climáticos y ecológicos, principalmente de aquellos que permiten un aumento de la densidad de los mosquitos vectores en zonas donde está circulando el virus, y estos pueden ser: el almacenamiento de agua por largos periodos de tiempo en recipientes mal tapados o sin tapa; la presencia de basuras que recogen agua lluvia como llantas viejas, envases plásticos desechados, latas, etc.; la falta de mallas protectoras en ventanas y puertas que impidan el ingreso de los mosquitos al interior de las casas; el no uso de mosquiteros durante las horas de descanso, especialmente desde el atardecer hasta el amanecer; entre otros.(4) (5)

2.1.5. Patogenia

Por sistema inmune la infección por virus del dengue ocurre por la picadura de un mosquito a través de la epidermis y la dermis, se infectan las células

inmaduras de Langerhans (células dendríticas epidérmicas) y los queratinocitos. Las células infectadas migran del sitio de la infección hacia los nódulos linfáticos, se reclutan los macrófagos y los monolitos, que se convierten en células blancas de la infección, y el virus se disemina a través del sistema linfático. Como resultado de esta primera viremia se obtiene una población de células de linaje mononuclear como monocitos, células dendríticas (CD) mieloides y macrófagos de hígado y bazo infectados.(13)

Cuando ocurre una segunda infección por serotipos heterólogos hay una concentración alta de complejos del nuevo virus con inmunoglobulina G (IgG) y se forman inmunocomplejos que fagocitan las células mononucleares. La mayoría de estas células muere por apoptosis, mientras que las CD cercanas son estimuladas y producen la mayoría de los mediadores relacionados con los procesos de respuesta inflamatoria del hospedero. La cantidad de células infectadas, así como el nivel de viremia, podrían ser determinantes en la relación de citoquinas pro inflamatorias y antiinflamatorias, así como del nivel de quimoquinas y otros mediadores.(13,14)

En el hígado se puede encontrar que en la infección por dengue en este órgano se presentara necrosis, esteatosis y cuerpos de Councilman que serán células apoptóticas, también observamos la presencia del virus dentro de los hepatocitos por lo que también se puede dar una hepatomegalia, con epigastralgia y discreta elevación de las enzimas hepáticas esto dado por el mismo tropismo del virus y no por una reacción inflamatoria.(15)

En la permeabilidad elevada la hemorragia en el dengue es el resultado del daño del endotelio vascular conllevando a una alteración de la hemostasia por lo cual el organismo trata de resolver esta hemorragia mediante la clausura del vaso dañado por medio de acciones tanto pro coagulantes-anticoagulantes que serán los causantes de la trombocitopenia, debido a este mal funcionamiento plaquetario se origina la salida de líquido intravascular al espacio extravascular por lesión de las claudinas, e- caderina, occludina.(13)

La hipovolemia va a desencadenar una serie de respuestas homeostáticas como consecuencia tendremos resistencia vascular por lo cual el sistema

nervioso central liberara catecolaminas las cuales son responsables de las vasoconstricciones que será la causa de la deshidratación que presentaran los pacientes con dengue.(16) (17)

En la fisiopatología vamos a encontrar 2 hipótesis:

Inmunopotenciación mediada por anticuerpos

Esta teoría se refiere a que una infección subsecuente en personas pre inmunizadas con un serotipo heterólogos podría, por medio de los anticuerpos preexistentes, exacerbar, en lugar de mitigar, la enfermedad; a este fenómeno se le denomina Inmunopotenciación mediada por anticuerpos.(13)

Esto lo encontramos cuando una persona se ha infectado por primera vez por lo cual se producirán anticuerpos neutralizantes contra la infección junto a ellos también se producirán anticuerpos no neutralizantes que reaccionan contra serotipos heterólogos y esto provocara otra infección por un serotipo diferente haciendo que se infesten más células y aumente la replicación del virus en las células esto hará que se liberen mediadores de inflamación y se incremente la permeabilidad vascular.(13)

Hipótesis alterna o complementaria

Plantea que la entrada viral a la célula blanco por medio de los receptores Fc-γ inhibe la respuesta inmune antiviral mediante la producción de IL-6 e IL-10 y la inhibición transcripcional de la producción de IL-12, TNF-α e IFN-γ y, como consecuencia, se crea un ambiente ideal que fomenta la replicación viral.

Esta teoría ayudo a entender porque la fiebre hemorrágica del dengue con signos de alarma es común en infecciones subsecuentes que en las primeras infecciones. Se explica porque durante la infección hay una respuesta anormal de los linfocitos T, lo cual lleva a daño tisular con citólisis e inflamación que se da por un exceso de células T.(17)

Cuando se da una segunda infección durante la fase aguda, se da la activación de los CD8+ hiperreactivos lo cual va a producir una elevada

concentración de citoquinas como IFN- γ , TNF- α e IL-13 lo cual afectara la permeabilidad vascular.(18)

2.1.6. Manifestaciones clínicas

La infección por el virus del dengue puede cursar de manera asintomática (70-80% de los casos) o sintomática (20% de los casos), esto va de acuerdo con la susceptibilidad del huésped, en cuanto a la respuesta inmunológica frente al microorganismo.

Desde el año 1970 la organización mundial de la salud ha clasificado patología de acuerdo a la severidad de su presentación clínica, se había establecido términos como dengue clásico, dengue hemorrágico, y dengue con signos de choque, actualmente estas denominaciones están en desuso, ya que en la mayoría de los países en los cuales presentaron casos confirmados de dengue clásico y hemorrágico, cuya sintomatología y hallazgos por métodos de laboratorio no coincidía con lo descrito en las directrices de la organización mundial de la salud, además de limitaciones en el campo epidemiológico, para la identificación oportuna de la misma. (5).

Es así como, a partir del 2009, se desecha esta clasificación establecen nuevas denominaciones en la cual se considera tan solo 3 categorías de la enfermedad: dengue sin signos de alarma, dengue con signos de alarma y dengue grave, estos son debido a que quedaban casos que no se podían acoplar a las directrices de la antigua clasificación, estas permitirán al personal de salud a identificar de mejor manera, aquellos casos en los que se necesita una mayor atención, y la conducta terapéutica específica a seguir(4).

La enfermedad causada por el dengue presenta 3 fases: una fase febril, una fase crítica y una fase de recuperación.

La fase febril, tiene una duración aproximadamente entre dos a siete días, con una media de cuatro días, esta es de inicio brusco, con aumento súbito de temperatura, además de presentar eritema cutáneo, enrojecimiento facial, malestar general , artralgias, dolor retro.orbitario, exantema rubeoliforme y

cefalea intensa (9). Durante esta fase es muy común encontrar sintomatologías gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarreas. Es importante realizar una prueba de torniquete positivo para poder establecer una diferencia con otras patologías que presente síntomas iguales. En algunos pacientes durante esta fase pueden presentar petequias hasta ligeros sangrando espontáneos a nivel nasal, gingival, en casos muy raros a nivel del tracto gastrointestinal.(5)

En la fase crítica de la enfermedad, se presenta al tercer o quinto día desde la aparición de los síntomas, la temperatura empieza a descender de manera progresiva, hasta alcanzar valores normales entre 37,5° o menos, esta fase se caracteriza por un aumento de la permeabilidad capilar, con extravasación de plasma, que puede ocasionar un shock hipovolémico. Este periodo suele dura aproximadamente 24-48 horas. (19) (5)

Es común encontrar en este periodo de la enfermedad, hemorragias a nivel gastrointestinal, como melena y hematemesis, aunque también se puede manifestar en otras regiones del cuerpo como ´ pulmón, sistema nervioso central, entre otras. En un 20% de los pacientes presentan neutropenia y linfocitosis con disminución progresiva de los niveles de plaquetas, además de valores aumentado del hematocrito. Cuando la hemorragia es severa puede observarse leucocitosis en lugar de leucopenia, haciendo referencia al aumento de células inmaduras como mecanismo compensador por parte de la medula osea, en respuesta a la pérdida del volumen sanguíneo. Es común en esta fase encontrar ascitis y derrame pleural. (20) (21)

En los niños se añaden otros síntomas como letargia, irritabilidad taquipnea y taquicardia. A partir de aquí, depende de la cantidad de plasma extravasado para determinar mejoría o empeoramiento del cuadro clínico.(5) Es importante monitorizar de forma continua la situación hemodinámica del paciente, para una reposición oportuna de la volemia en caso de que se presenten signos de hipoperfusión tisular, y shock, ocasionando acidosis metabólica que conlleva a disfunción orgánica progresiva y eventual coagulación intravascular diseminada. (9).

Por último, la fase de recuperación, se produce una reabsorción del líquido extravasado, retornando hacia el compartimiento intravascular. Este periodo tiene una duración de 48- 72 horas, el paciente mejora clínicamente, cediendo los síntomas gastrointestinales, se estabiliza el estado hemodinámico. Puede presentarse una erupción tardía acompañado de prurito. Se estabiliza los niveles de hematocrito, aumento de los leucocitos, disminución de los linfocitos y el aumento progresivo del recuento plaquetario. (5). En algunos casos puede persistir el derrame pleural, ascitis, esto debido a una administración excesiva de líquidos intravenosos durante el tratamiento de la enfermedad.(4)

La enfermedad del dengue como se lo menciono anteriormente de acuerdo con su gravedad podemos clasificarlo con fines epidemiológicos, clínicos, terapéuticos en 3 tipos: dengue sin signos de alarma, dengue con signos de alarma, dengue grave.

El termino dengue sin signos de alarma hace referencia a aquel cuadro clínico, que se describe en la etapa febril de la enfermedad, es decir náuseas, vómitos, exantema, cefalea, dolor retro orbitario, mialgia, artralgias, petequias con prueba de torniquete positiva, leucopenia, además de haber estado en zonas endémicas de dengue en los últimos 15 días y fiebre con 48 horas de evolución. En adultos la sintomatología es florida, mientras que en niños puede ser oligosintomático y manifestarse como fiebre de origen desconocido.

El Dengue con signos de alarma, se manifestará durante la etapa crítica de la enfermedad, donde puede haber o no una reducción considerable de la fiebre, y apareciendo la extravasación del líquido extracelular y se lo identificara, teniendo en cuenta los criterios anteriormente descrito en la etapa febril de la enfermedad añadiendo manifestaciones clínicas que se conocen como signos de alarma.

Uno de ellos, muy común, es el dolor abdominal intenso o dolor a la palpación del abdomen, este es producida por la presencia de una cantidad elevada de líquido extravasado en las zonas pararrenales y perirrenales, que a su vez irrita los plexos nervioso a nivel retroperitoneal, provocando el dolor intenso, antiguamente se creía que el dolor abdominal que se producía era

ocasionado por la hepatomegalia, actualmente esta teoría queda descartada, ya que en muchos pacientes no suele desarrollarse visceromegalias, pero es muy común que se desarrolle la molestia abdominal, hay que tener en consideración que este síntoma puede asemejarse al dolor que se presenta en el abdomen agudo, pudiendo confundir el diagnóstico.

Los vómitos persistentes se definen como tres o más episodios en una hora, o cuatro en seis horas. Este síntoma contribuyen a un mayor riesgo de hipovolemia en el paciente.(5)

La acumulación de líquidos, generalmente por derrame pleural, ascitis, derrame pericárdico, que sean detectado por métodos clínicos o todo esto respaldado con ultrasonido, radiografías de tórax, tomografía axial computarizada. La presencia de sangrado suele presentarse en la mucosa bucal o nasal (gingivorragia, epistaxis), en el caso de las mujeres pueden manifestarse con metrorragia o hipermenorrea, al nivel digestivo con hematemesis o melena y a nivel urinario con hematuria macroscópica

Con respecto a la esfera cognitiva, se presenta irritabilidad, letargia, muy común en pacientes pediátricos, estas manifestaciones se dan debido a la pobre oxigenación a nivel cerebral por la hipovolemia que está cursando debido a complicaciones de la enfermedad. El aumento progresivo del hematocrito se traduce como un estado de hemoconcentración debido a la extravasación del líquido al tercer espacio, provocando hipovolemia.

Dengue grave según por la organización mundial de la salud se define como aquel paciente que se encuentra con choque o dificultad respiratoria debida a una extravasación del plasma, sangrado considerado clínicamente grave, compromiso de grave de órganos diana (5). Para que el paciente llegue a esta condición, debe haber una disminución de la fiebre y un importante aumento de la permeabilidad vascular, produciendo hipovolemia y que además esta no sea corregida a tiempo por parte del personal médico. Un paciente que este cursando con choque debido al dengue mantiene una presión arterial de <20mmhg, extremidades frías, llenado capilar lento y piel moteada. Esto produce

un estado de hipoxia generando un cuadro de acidosis metabólica y fallo multiorgánico, logrando así que el estado clínico sea complicado de manejar.

Las hemorragias graves que se presentan en el dengue grave pueden tener múltiples causas, entre las más comunes, tenemos desequilibrio entre coagulación y fibrinólisis, trombocitopenia moderada-severa, incluso la administración de medicamentos que predisponen al sangrado tal es el caso de los antiinflamatorios no esteroideos, el ácido acetilsalicílico o los anticoagulantes, todos estos claro esta contraindicados desde las fases iniciales de la enfermedad. (22)

Además, los pacientes pueden cursar con falla orgánica, como, por ejemplo, estos pueden sufrir de insuficiencia hepática aguda, miocarditis, encefalitis o insuficiencia renal, como complicaciones frecuentes.(5)

2.1.7. Diagnóstico de la enfermedad

Actualmente se disponen de diversos métodos para poder diagnosticar la enfermedad del dengue, entre las que destacan están, el aislamiento del virus en cultivo, detección genómica viral con el uso de RT-PCR, captura y detección de la proteína NS1 por métodos de ELISA, o por parte de la inmunidad del paciente en respuesta a la infección de este, es decir a través de la cuantificación de inmunoglobulina M e inmunoglobulina G. (23)

2.1.7.1.Aislamiento del virus

Tradicionalmente, este método diagnostico era bastante utilizado, actualmente con el avance tecnológico en el campo de la medicina, se encuentra en desuso, siendo reemplazados con métodos menos laboriosos. Se toman muestras clínicas de los pacientes y se cultivan en una variedad de líneas celulares de mosquitos (AP- 61, Tra-284, AP64, C6 / 36 y CLA-1 o de mamífero (Células LLCMK2, Vero y BHK-21) o en mosquitos vivos(9). La que más frecuentemente se utiliza es la línea celular del mosquito Aedes Albopictus C6/36, pero la que muestra mejor sensibilidad es la inoculación de mosquitos vivos.

Los resultados más exitosos en este tipo de prueba se dan cuando el paciente experimenta fiebre, hasta 5 días después de haber iniciado los síntomas de inicio de la enfermedad.

El inconveniente con este método es el largo tiempo que se puede tomar el aislamiento del microorganismo, con el resultado correspondiente. El aislamiento viral se considera la prueba de oro, por ser una prueba específica e inequívoca de la presencia del microorganismo y viabilidad de este.(5)

2.1.7.2.Reacción de cadena de polimerasa (RT-PCR)

Este es uno de los métodos que más se utiliza y que con gran éxito permite determinar la infección DENV, y es que el éxito de esta prueba es tal que permite obtener resultados el mismo día que se toma la muestra clínica, además de ser más sensible (80%), específica(100%) y económica.(9). El ARN viral se extraerá de suero, sangre, plasma y tejidos incluidas aquellas que han sido fijada con formalina, recientemente también se puede extraer por parte de la saliva(8)

Esta habitualmente se la utiliza en la etapa aguda de la enfermedad, es decir los primeros 5 días de inicio de los síntomas de la patología. Una de la limitación que tendría este método es que es necesario tener un laboratorio con equipo especializado y de tener personal capacitado para el análisis de estas.

2.1.7.3.Detección de antígeno NS1

La proteína viral no estructural NS1, se secreta a partir de las células infectadas, se encuentra en niveles elevados circulando en la sangre y se puede detectar desde el inicio de los síntomas hasta 9 días o más después del inicio de la enfermedad.(24) Se ha demostrado que la presencia de la proteína NS1 puede ser considerado como un marcador sustituto de la viremia.

Estudios mencionan que niveles elevados de este antígeno, es un fuerte indicador de que la enfermedad progrese a un estado más severo. Este método ayuda a tener una oportunidad potencial, para el diagnóstico temprano y específico del dengue, ya que se puede detectar antes de que se desarrollen anticuerpos IgM específicos contra la enfermedad.

Hay que tener en cuenta que los resultados negativos no excluyen el diagnóstico de dengue y es por eso por lo que se toma de referencia la detección de anticuerpos contra la enfermedad.

2.1.7.4.Serología

En la actualidad, con el avance tecnológico que ha ido creciendo a pasos gigantescos, contamos con diversos métodos para el diagnóstico serológico de la enfermedad, en los que destacan: ensayos de inhibición de hemaglutinación, pruebas de fijación del complemento, pruebas de transferencia puntual, Western Blot, pruebas de anticuerpos inmunoflorescentes indirecto, método de ELISA, entre otros.(9)

El suero es la muestra que se toma en la mayoría de la veces para el diagnóstico por este método, algunos autores determinan que también se puede utilizar de manera oportuna el plasma, la sangre y los tejidos de órganos tales como el hígado, bazo, ganglios linfáticos, pulmón y en casos postmortem se ha evidenciado el tejido cerebral como muestra para determinar la presencia del virus por este medio(8)

Los ensayos de hemaglutinación, junto con los ELISA, al momento de determinar presencia de anticuerpos IgM e IgG, son los métodos diagnósticos que se emplean con más frecuencia además de ser muy útiles para la detección del virus. Aunque la técnica de inhibición de la hemaglutinación es el Gold Standard para poder detectar anticuerpos IgG, en la práctica diaria, la prueba de ELISA de IgG es la más utilizada y permite detectar la presencia de esos anticuerpos e incluso determinar su título.(5)

Los anticuerpos IgM, normalmente se detectan en la fase de convalecencia temprana de la enfermedad, es decir aparecen entre el día tres al día cinco de la infección, alcanzando su punto máximo semanas después de la fase de recuperación, incluso se han presentado casos en la cual se ha detectado durante la fase aguda de la infección.(9)

La IgG, su presencia indica infección pasada, esta no aparece durante la fase aguda de la enfermedad primaria. La IgG evoluciona de manera relativamente lenta, con títulos bajos después de 8 a 10 días desde el inicio de la fiebre.(8)

Hay casos que, durante una infección secundaria, se produce una respuesta amnésica de la misma, debido a los diferentes serotipos que presenta el virus durante la infección de la enfermedad del dengue, apareciendo tan solo a 3 días, con títulos altos poco después del inicio de la fiebre después o de haber iniciado la enfermedad.(8).

Sin embargo, la presencia de altos títulos de anticuerpos IgG en una muestra de suero o la seroconversión o incremento de cuatro o más veces del título de anticuerpos en un suero pareado obtenido de un caso clínicamente sospechoso de dengue indica infección reciente o infección confirmada, respectivamente. Ese criterio podría ser de suma utilidad en los casos de infecciones secundarias que no muestran niveles detectables de anticuerpos IgM.(5)

Uno de los inconvenientes, al momento de realizar el diagnostico serológico de la enfermedad, es lo complicado que puede ser donde circula otros virus del género flavivirus, esto por el inconveniente de los epítomos de reacción cruzada compartidos en la proteína del flavivirus E, provocando reactividad cruzada de los anticuerpos.(9). Entonces cuando se sospeche la presencia de un flavivirus que no sea dengue, debe realizarse la prueba de neutralización viral en el suero pareado frente a los flavivirus sospechados, como único método serológico para determinar con certeza el agente etiológico.(5)

Además, para evitar los falsos positivos, se debe realizar métodos de diagnósticos combinados es decir, utilizar tanto el método de obtención de anticuerpos IgG-IgM, acoplado con el método de detección de la proteína no estructural NS1 del virus.(8)

2.1.8. Tratamiento

Una vez realizada una correcta anamnesis, examen físico y pruebas de laboratorio correspondiente. Se debe clasificar, de acuerdo con todos los datos anteriormente recolectado, sobre qué tipo de dengue se está presentando, con la clasificación propuesta por la OMS. Es decir que cada uno de estos, presenta una conducta terapéutica distinta a seguir.

La organización mundial de la salud clasifica a estos pacientes con respecto al tratamiento en 3 grupos: Grupo A, Grupo B, Grupo C. el grupo B a su vez se clasifica en Grupo B1 y B2. El grupo A se enfoca al tratamiento ambulatorio, es decir en el hogar, el Grupo B1 aquellos que se remiten a la unidades de dengue para observación y manejo de su infección y las afecciones asociadas, el grupo B2, para aquellos en lo que es necesario la administración de líquidos intravenosos, y por último el grupo C, en aquellos pacientes que presente algún tipo de complicación de la enfermedad, que se necesite tratamiento de urgencia.(5)

Grupo A: Pacientes que pueden ser tratados de manera ambulatoria. El manejo de estos pacientes se basa en la administración de líquidos por vía oral, para mantener una correcta hidratación, además con antipiréticos para controlar la fiebre. Estos pacientes no manifiestan ningún signo de alarma, razón por la cual, es manejado de manera ambulatoria. Se recomienda el monitorio cada día y el hemograma a realizarse cada 48 horas.(5). Es importante además dialogar con el paciente sobre los signos de alarma que se puedan presentar durante el transcurso de la enfermedad y que necesite atención hospitalaria.

El manejo es el siguiente: al hablar de hidratación por vía oral es necesario que por lo menos se ingiera 250ml o más en el día, en niños, tener en cuenta la cantidad que se administra por el riesgo de alteración hidroelectrolítica. El antipirético a utilizar es el paracetamol 500mg cada 6 horas, tener en consideración que la dosis máxima es de 4g al día, en niños se maneja dosis de 10mg/kg cada 6 horas. Contraindicado el uso de antiinflamatorios no esteroideos, esteroides, antibióticos o anticoagulantes, También utilizar medios físicos para controlar la fiebre, tales como baños con agua fría, aplicación de paños fríos,

entre otros. Y por último tomar medidas de precaución al eliminar los criaderos del vector.

Grupo B1: Dengue sin signos de alarma, más afección asociada o riesgo sociales. En este grupo de pacientes, hay que tener en consideración que presentan situaciones que podría complicar el curso de la enfermedad, ya sea embarazo, neonatos, pacientes adultos mayores, con enfermedades asociados como diabetes mellitus, hipertensión arterial, asma, insuficiencia renal, enfermedades hematológicas, hepatopatías, uso crónico de anticoagulantes, etc. Aquellas condiciones en la cual el paciente vive solo, o se encuentra alejado de alguna unidad hospitalaria.

En esta parte es necesario tener como prioridad controlado las condiciones asociadas. Se debe estimular la ingestión de líquidos por vía oral, en caso de no tolerar la vía oral, se procede a la administración endovenosa con lactato de ringer o solución salina a razón de 2 a 3ml por kilo hora, además de estar con un control estricto de la temperatura, realizar control de laboratorio de hematocrito, plaquetas, glucosa, leucocitos, control de diuresis y estar atento de que presente signos de alarma.

Grupo B2: dengue con signos de alarma. Aquí se evidencia los signos de alarma ya detallados anteriormente, el objetivo principal es evitar el choque.

Lo principal que se debe de realizar es una terapia de reposición hídrica lo más pronto posible, se empieza con la administración de solución cristaloides, a razón de 10ml/kg pasar en una hora, luego valorar signos vitales, en caso de que presente mejoría clínica y la diuresis esta conservada a razón de $>1\text{ml/kg}$, se reduce el goteo a 5-7ml/kg durante las siguientes dos a cuatro horas, se valoran signos vitales y control de diuresis, si hay mejoría se procede a dejar en 2ml/kg como mantenimiento(5).

En caso de que no haya mejoría se procede a administrar hasta 3 cargas de 10ml/kg, y si aun así no mejora se procederá a manejar como dengue grave. La mejoría de estos pacientes se evidencia con la respectiva desaparición de lo

signos de alarma, estabilización de los signos vitales en valores normales, no evidencias de hemoconcentración por laboratorio, tolerancia a la vía oral.(5)

Grupo C: dengue grave. Iniciamos con rehidratación endovenosa con solución cristaloidea una dosis de 20ml/kg infundido a 30 minutos, se valorará la situación hemodinámica del paciente y verificar el hematocrito, en caso de mejoría, se procede a realizar una infusión con 10ml/kg por una hora y realizar una nueva valoración de signos vitales de la mano con pruebas de laboratorio para verificar el estado de hemoconcentración del paciente. Si la evolución clínica es favorable, se disminuye la perfusión a razón de 5-7ml/kg en 4-6 horas, y posteriormente si evoluciona favorablemente, se deja con dosis de mantenimiento ya descrito en la sección anterior.

Si después de la primera carga, la paciente continua con signos de choque se procede a repetir la dosis de volumen 20ml/kg en 30 minutos. Si persisten los signos de choque, se realiza una tercera carga y si aun así no hay mejoría clínica, además de que no disminuye el hematocrito, se considerara la administración de soluciones coloides a 10-20ml/kg en una hora, si hay mejoría clínica se procede a regresar a la administración de soluciones cristaloides con dosis de 10ml/kg, continuando, reduciéndose progresivamente según la evolución clínica. En caso de que no haya mejoría se procede a realizar otra carga de coloide a razón de 10-20ml/kg en una hora. En caso de que no haya mejoría, se evalúa la situación hemodinámica, y si indagara otras posibles causas de choque y en lo posible tratar el problema de base.(23)

Adicionalmente es necesario evaluar los tiempos de coagulación del paciente, si el fibrinógeno se encuentra en valores <100mg/dl, se procede a la transfusión de crioprecipitados 1 unidades por cada 10kg del paciente. Si el fibrinógeno es >100mg/dl, y los tiempos de trombina y protrombina elevados se procede a la transfusión de plasma fresco congelado 10ml/kg en 30 min. Pacientes con trombocitopenia marcada deberán guardar absoluto reposo y evitar micro traumatismo que predisponen al sangrado activo.(5)

2.1.9. Complicaciones hepáticas del dengue.

El compromiso hepático en lo que respecta al dengue, va desde cambios bioquímicos leves, como aumento de enzimas hepáticas, hasta incluso en casos más graves, insuficiencia hepática, tal es el caso de la hepatitis fulminante por dengue en donde el paciente manifiesta ictericia, aumento de transaminasas más allá de 10 veces a su valor normal, y además alteraciones con los tiempos de coagulación, hipoalbuminemia y alteración a nivel cognitivo.(14,15)

La patogenia del daño hepático en la enfermedad del dengue se puede presentar por los efectos citotóxicos directos por parte del virus y la lesión inmunitaria del hospedero. (25)

El DENV es reconocido por las células de Kupffer y macrófagos que se encuentran al nivel de hígado, estas al tener contacto con las partículas del virus liberan citocinas y quimiocinas que activan las células inflamatorias, en este caso las células TH1 liberan citocinas pro inflamatorias que provocan lesión de las células parenquimatosas del tejido hepático.

Las células naturales killer, provocan apoptosis de los cuerpos celulares, lo que puede resultar en una enfermedad grave. Los macrófagos expresan una proteína TLR, que reconocen el ARN viral, ocasionando la producción de IL-8, IFN alfa y beta, provocando un efecto protector contra la infección viral. La infiltración de células NK, alcanza su punto máximo en el primer día de la infección, mientras que las células TCD8 Y TCD4 alcanza su punto máximo en el quinto día de la infección. Las células NK inducen los mecanismos de apoptosis de las células hepáticas.(15)

La gravedad de la lesión hepática, establecida por aumento de las enzimas hepáticas, se manifiesta de acuerdo con múltiples estudios durante el sexto o séptimo día de la infección, con aumento de IL-10 y IL-17, no con la extensión de la viremia.(15)

Los cambios histopatológicos producido por DENV a nivel hepático, que fueron detectado en pacientes fallecidos con afectación hepática, se observaron

diferentes tipos de afectación hepática, durante la fase aguda de la enfermedad y estos se dan por el resultado de la apoptosis, daño hipóxico debido a la perfusión hepática alterada, aumento de estrés oxidativo y lesión inmunomediada(14), esto se evidencio con la presencia de esteatosis micro vesicular, necrosis hepatocelular, hiperplasia de células de Kupffer, cuerpos de Councilman que es un indicador apoptosis y además de infiltrados de células inflamatorias con presencia de linfocitos TCD4 y TCD8, y una mayor expresión de interferón gamma.(15)

Entre las manifestaciones clínicas habitualmente que se pueden encontrar tenemos, hepatomegalia dolorosa, ictericia, hemorragias, presencia de edema peri vesicular, liquido libre en cavidad abdominal, derrame pericárdico, derrame pleural.(26)

El mejor indicador de lesión hepática es la valoración de las transaminasas. La transaminasa glutámico-oxalecetica (TGO), se encuentra en mínimas proporciones en musculo cardiaco, esquelético, tejido cerebral y en el riñón, además por supuesto en el hígado. Su valor oscila en los 30-37UI/L, la enzima de exclusividad que se produce por las células hepáticas es la transaminasa glutámico-pirúvica (TGP), sus valores son de 30-40UI/L, cabe recalcar este es uno de los indicadores más específico de daño hepático.(27)

De acuerdo a un estudio realizado en el año 2017, arrojo como resultados en que la AST se encontró elevada en el 80% en pacientes con dengue severo, y el 75% de los pacientes con dengue con y sin signos de alarma, mientras que la ALT elevada se observa en el 54% de los pacientes con dengue grave y 52% en pacientes con dengue con y sin signos de alarma.(25)

Se establece una clasificación de acuerdo a la elevación de las transaminasas en relación con el grado de afectación hepática de la cuales tenemos: Grado A, aquellos que presentan niveles normales de transaminasas, Grado B, elevación transaminasas con aumento de al menos una de las enzimas, Grado C, elevación de transaminasas, con elevación de una de las enzimas en más de tres veces a los valores referenciales y por ultimo Grado D, hepatitis

aguda, con niveles aumentadas de transaminasas 10 veces a los valores normales.(27)

Las transaminasas, disminuyen sus valores, a niveles normales después de 21 días de la enfermedad, en la cual la ALT permanece más elevada que la AST, debido a su vida media.(14)

No se sabe con ciencia exacta si fármacos con metabolismo hepático a dosis elevadas, como los AINES, paracetamol aumenta el riesgo de gravedad en cuanto a la afectación hepática en el dengue(15). En un estudio realizado en el 2018, en Paraguay se menciona la asociación del uso de paracetamol a dosis terapéutica en pacientes con dengue, con el daño hepático, cuyos resultados mencionan que, en 43 pacientes, solo el 16% de estos mostraron niveles elevados de enzimas hepáticas, dando así que no hay mayor relación este factor con el compromiso hepático.(27)

El compromiso hepático, como complicación de la infección por el virus del dengue, no precisa un tratamiento específico. Se recomienda mantener una correcta hidratación, para mantener la perfusión hepática conservada. Existen diversos estudios que manifiestan, el uso de N-acetilcisteína, en pacientes con compromiso hepático, si bien este medicamento se utiliza como antídoto, en las intoxicaciones agudas por paracetamol, además de poseer efectos antioxidantes, con efectos antiinflamatorios, razón por la cual, se encuentra bajo ensayos clínicos, para determinar su efecto en pacientes con insuficiencia hepáticas aguda no inducida por paracetamol.(15,28)

2.2. TEORIAS SUSTANTIVAS

La organización mundial OMS define al dengue como una enfermedad viral transmitida por mosquitos que se ha propagado rápidamente en todas las regiones de la OMS en los últimos años. El virus del dengue se transmite principalmente por mosquitos hembra de la especie *Aedes aegypti* y, en menor medida, por *A. Albopictus*. Estos mosquitos también transmiten la fiebre chikungunya, la fiebre amarilla y la infección por el virus del Zika. La enfermedad está muy extendida en los trópicos, con variaciones locales de riesgo que

dependen en gran medida de las precipitaciones, la temperatura y la rápida urbanización no planificada. (4)

El dengue severo (antes conocido como dengue hemorrágico) se identificó por primera vez en la década de 1950 durante una epidemia de la enfermedad en Filipinas y Tailandia. Hoy en día afecta a la mayoría de los países de Asia y América Latina y se ha convertido en la principal causa de hospitalizaciones y muertes de niños y adultos en estas regiones.(4)

La OPS también argumenta que el dengue es una enfermedad infecciosa sistémica dinámica. La infección puede ser asintomático o expresar que con un amplio espectro clínico contiene términos serios y no serios. Después del período de incubación la enfermedad comienza abruptamente y pasa por tres fases: febril, crítica y Restauración. (5)

Para una enfermedad, cuyas manifestaciones son complejas, el tratamiento es relativamente simple, barato y muy eficaz para salvar vidas mientras se llevan a cabo las intervenciones correctas y oportunas. La clave es la identificación, comprensión temprana de los problemas clínicos en las distintas fases de la enfermedad, lo que conduce a un enfoque racional para el tratamiento de casos y una buena respuesta clínica.(4)

Las actividades y decisiones de manejo, triaje y tratamiento en los niveles de atención primaria y secundaria donde los pacientes son atendidos y evaluados primero, son importantes para determinar el resultado clínico del dengue. Una buena atención básica no solo reduce el número de hospitalizaciones innecesario, pero también salva la vida de los pacientes con dengue. La notificación temprana de los casos de dengue que se tratan en atención primaria, y, en segundo lugar, es fundamental identificar los brotes e iniciar la respuesta. a tiempo.

El Ministerios de salud pública (MSP) muestra que el dengue puede ocurrir más de una vez en una persona, dependiendo del serotipo circulante. Cuando una persona está infectada con uno de los serotipos, la inmunidad es permanente para ese serotipo y la inmunidad cruzada para los otros serotipos solo por un corto tiempo. poder infectarse después de los otros serotipos. Los signos de alerta o manifestación grave del dengue se producen cuando una persona se

infecta con uno de los serotipos por primera vez y luego con otro serotipo después de un tiempo, lo que provoca un aumento de anticuerpos para el primer serotipo y el primer serotipo. no da lugar a la producción de anticuerpos para el segundo; Entonces, por un lado, existe una respuesta inmune exagerada para un virus que no está en el cuerpo, y, por otro lado, aumenta la cantidad de virus del serotipo que no es atacado, lo que promueve el desarrollo de la gravedad de los síntomas.(29)

La principal medida para prevenir el dengue es el control de vectores. Por lo tanto, además de la vigilancia epidemiológica en áreas endémicas, es importante realizar estudios entomológicos en curso que incluyan el monitoreo de la distribución y densidad de *Aedes aegypti* y *Aedes Albopictus*, resistencia a insecticidas de mosquitos y serotipos virales circulantes en vectores. Además, las campañas de comunicación sobre qué es el dengue, cuál es el modo de transmisión y qué puede hacer el público en general en casa, en el trabajo, en el centro de estudios o en cualquier otro lugar para prevenir la transmisión, son muy importantes.(29)

Los pacientes ingresados entre el 2018 y 2020 con un diagnóstico de Dengue con signos de alarma en el Hospital Martin Icaza de Babahoyo durante su estancia cierto porcentaje curso con Hepatitis reactiva apoyado con diagnósticos imagenológicos y de laboratorio aparte de su clínica esto lleva a que los pacientes permanezcan ingresados hasta que vuelvan a encontrarse con una mejoría en relación a la lesión hepática que presenta mediante los nuevos resultados de los exámenes al contrario también se observaron pacientes que fueron diagnosticados con dengue con signos de alarma pero en su estancia en la hospitalización no cursaron con hepatitis reactiva y fueron egresados de manera exitosa de su cuadro clínico, por lo cual analizar los motivos del porque se presenta esta complicación y cómo actuar cuando ya se está cursando es uno de los problemas más importantes que se observó en esta casa de salud ya que en ella año a año se encuentra la gran mayoría de los casos de dengue de la zona.

2.3. REFERENTES EMPIRICOS INVETIGATIVOS

Los Dres. Ramon Yefrin Maradiaga, Elvin Omar Videa, Elis Estiven Cruz Corrales, Juan Daniel Alvarado Cortes en su estudio ***“coinfección hepatitis por dengue y hepatitis A”*** determinan que la hepatitis por coinfección dengue-hepatitis A es una enfermedad poco documentada, con reportes de casos en Asia y Europa, ya que las manifestaciones clínicas y de laboratorio son similares. Paciente masculino de 29 años, Tegucigalpa, Honduras, evaluada en julio de 2016 con fiebre de 5 días, intermitente, 38 ° C, con escalofríos, mialgias y artralgias, signos vitales estables. A los tres días presenta ictericia, acompañada de astenia, náuseas, vómitos y dolor en el cuadrante superior derecho. Serología del dengue Anticuerpos IgG e IgM e IgM para Hepatitis A positivos, TGO 366 UI / y TGP 392 UI / l, bilirrubina total 7,09 mg / dl. Evolución: ingresó por 5 días, con mejoría diaria, fue dado de alta y se revaluó con una TGO 37 UI / l, TGP 212 UI / l, bilirrubina total de 1,69 mg / dl. La coinfección dengue-hepatitis A es parte del diagnóstico diferencial de hepatitis viral, los casos deben buscarse en América ya que son patologías endémicas.(30)

En el siguiente estudio los Dres Sarah María Regueira betancourt, Manuel de Jesús Díaz Pérez en su investigación ***“Hepatitis reactiva a dengue”*** presentan el caso de un paciente blanco de 43 años, médico de profesión, que ingresó en el hospital por sospecha clínica de dengue con sangrado cutáneo. Durante su estancia hospitalaria presentó trombocitopenia, aumento de hematocrito y hepatomegalia, que se detectaron en la exploración física y se verificaron mediante ecografía, y engrosamiento de las paredes de la vesícula biliar sin ictericia. Debido a la persistencia de los síntomas, tras el alta y de forma ambulatoria, se confirmó la presencia de hepatomegalia y elevación de enzimas hepáticas, que tardó más de un mes en normalizarse. Se ha desarrollado satisfactoriamente. En condiciones epidémicas, se recomienda realizar un estudio de las enzimas hepáticas y una ecografía en pacientes con síntomas y signos que sugieran daño hepático por dengue.(31)

Los Dres. Nereida Valero C, Ivette Reyes V, Yraima Larreal E, Mery Maldonado E. en su estudio de ***“Aminotransferasas séricas en pacientes con***

dengue tipo 3", se observó que 112 pacientes con dengue (60,86%) presentaron aumento de aminotransferasas séricas y 72 casos (39,13%) con dengue los valores fueron normales. Al analizar por sexo, del total de pacientes con dengue que presentaron aumento de aminotransferasas, el 68,0% de la población masculina presentó valores altos, mientras que en la femenina fue 52,38% ($p < 0,05$). En pacientes con dengue con aminotransferasas elevadas, la ALT media fue $21,3 \pm 8,3$ U / L y en pacientes con hepatitis B aguda $29,7 \pm 18,8$ U / L ($p < 0,01$). El control sano: $8,4 \pm 2,5$ U / L (Figura 1). Se observaron valores de ALT de $7,6 \pm 2,0$ U / L en pacientes que no presentaban valores de aminotransferasas alterados. (32)

En el siguiente **"Estudio gravedad y pronóstico de las alteraciones hepáticas en pacientes hospitalizados por dengue en el HUEM"** realizado por los Dres. Jorge Gómez, David Berri, Johana Ortiz, Ledys Gómez, Ángela Rumbo, Omar Geovanny Pérez, Noé Castro G. Se examinó una muestra de 50 pacientes diagnosticados de dengue por IgM positivo, con 44 pacientes con algún tipo de cambio en la función hepática, probado mediante examen físico, pruebas de laboratorio, ecografía abdominal o más. Lo sé aplicó el método descrito por De Souza et al. propuesta de clasificación del compromiso hepático, señalando que 24 de los pacientes con defectos hepáticos (58,5%) fueron clasificados como hepatitis C, y solo 6 Los pacientes (14,6%) se clasificaron como Grado D. En relación con la aplicación de los criterios de insuficiencia hepática En ASSLD aguda, se encontró que un paciente cumplía con todos los criterios para catalogar como insuficiencia hepática aguda. La presencia de anomalías hepáticas debidas a la infección por dengue fue un evento común en pacientes observados. Sin embargo, se deben considerar las implicaciones clínicas. (26)

En el estudio **"alteración hepática por dengue y su asociación al consumo de acetaminofén"** realizado por duarte y colaboradores, determinan que fueron estudiados 73 pacientes con diagnóstico de dengue, los cuales consumieron acetaminofén durante el transcurso de la enfermedad. En cuanto a las alteraciones de las enzimas hepáticas, se observó que, de dichos pacientes, 61 de ellos presentaron alteraciones del hepatograma en la transaminasa GOT

(83,6% del total, con media de alteración: 137UI/L) y al mismo tiempo 58 pacientes presentaron alteración de GPT (79,5% del total, con media de alteración: 123 UI/L). (27)

Wang y sus colaboradores en el estudio ***“Evaluation of aminotransferase abnormality in dengue patients: A meta análisis”***, donde se realizó un análisis retrospectivo de 15 estudios realizados por distintos autores tomando como referencia, el aumento de las aminotransferasas hepática en la infección por el virus dengue. Esta investigación demostró que la anomalía de la aminotransferasa hepática es común en las infecciones por dengue. El nivel anormal de AST ocurre con la proporción más alta de 80% en dengue grave y 75% en Dengue con signos de alarma, seguido de ALT con 54% en dengue grave y 52% en dengue con signos de alarma, respectivamente. AST y ALT se pueden utilizar como indicadores de la lesión hepática, así como para el diagnóstico y el efecto del tratamiento en la infección por dengue.(25)

En el estudio, ***“Liver involvement in dengue viral infections”*** propuesto por Harsha A. Dissanayake y Suranjith L. Seneviratne, se determina el impacto que tiene la infección viral por dengue y el mecanismo del daño hepático que se puede producir, se logró concluir que la lesión hepática en el dengue puede deberse a efectos citopáticos virales directos sobre los hepatocitos y a la lesión inmunomediada.(15)

La infección con una cepa más virulenta y cargas virales más altas permitiría la replicación viral para superar los mecanismos de defensa del huésped. La infección extensa de los hepatocitos conduciría a una mayor lesión de los hepatocitos mediada por efectos citopáticos virales, activación de células inflamatorias y posiblemente disfunción circulatoria. La enfermedad hepática en la infección por el virus del dengue a menudo se resuelve por sí sola y no requiere un tratamiento específico. En casos graves, puede ser útil la N - acetilcisteína. (15)

Samitha Fernando, Ananda Wijewickrama, Laksiri Gomes, Chameera T. Punchihewa, SDP Madusanka, Harsha Dissanayake, Chandima Jeewandara, Hemantha Peiris, Graham S. Ogg en su estudio ***“Patrones y causas de***

afectación hepática en la infección aguda por dengue”, en la cual se tomo muestras de sangre diarias seriadas de 55 pacientes adultos con dengue desde el momento del ingreso hasta el alta y se evaluaron las pruebas de función hepática, cargas virales y citocinas. Se pudo determinar que Los niveles de aspartato transaminasa (AST), alanina transaminasa (ALT) y gamma glutamil transferasa (GGT) estuvieron elevados en pacientes con infección por dengue durante toda la enfermedad. Los niveles más altos de AST se observaron el día 6 de la enfermedad y los niveles de AST y GGT fueron significativamente más altos en pacientes con dengue severo, en comparación con aquellos con dengue no severo el día 5 y 6 de la enfermedad. Tres pacientes con dengue severo tenían valores de AST y ALT > 1000 / UI en ausencia de pérdida de líquido. El pico de los niveles de AST y los niveles más bajos de albúmina sérica se observaron 24 h antes de la fuga máxima de líquido y 24 h después del pico de viremia. Tanto los niveles de IL-10 como de IL-17 en suero se elevaron durante la enfermedad temprana y fueron significativamente más altos en aquellos con dengue severo en comparación con dengue no severo.(14)

2.4. MARCO LEGAL

Con respecto a la constitución del ecuador se establece:

Art. 32.- La salud es un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la alimentación, la educación, la cultura física, el trabajo, la seguridad social, los ambientes sanos y otros que sustentan el buen vivir.

El Estado garantizará este derecho mediante políticas económicas, sociales, culturales, educativas y ambientales; y el acceso permanente, oportuno y sin exclusión a programas, acciones y servicios de promoción y atención integral de salud, salud sexual y salud reproductiva. La prestación de los servicios de salud se regirá por los principios de equidad, universalidad, solidaridad, interculturalidad, calidad, eficiencia, eficacia, precaución y bioética, con enfoque de género y generacional.

Art. 33.- *El trabajo es un derecho y un deber social, y un derecho económico, fuente de realización personal y base de la economía. El Estado garantizará a las personas trabajadoras el pleno respeto a su dignidad, una vida decorosa, remuneraciones y retribuciones justas y el desempeño de un trabajo saludable y libremente escogido o aceptado.*

Art. 40.- *Se reconoce a las personas el derecho a migrar. No se identificará ni se considerará a ningún ser humano como ilegal por su condición migratoria. El Estado, a través de las entidades correspondientes, desarrollará entre otras las siguientes acciones para el ejercicio de los derechos de las personas ecuatorianas en el exterior, cualquiera sea su condición migratoria:*

- *Ofrecerá asistencia a ellas y a sus familias, ya sea que éstas residan en el exterior o en el país.*
- *Ofrecerá atención, servicios de asesoría y protección integral para que puedan ejercer libremente sus derechos. (...)*
- *Promoverá sus vínculos con el Ecuador, facilitará la reunificación familiar y estimulará el retorno voluntario. (...)*

Art. 361.- *El Estado ejercerá la rectoría del sistema a través de la autoridad sanitaria nacional, será responsable de formular la política nacional de salud, y normará, regulará y controlará todas las actividades relacionadas con la salud, así como el funcionamiento de las entidades del sector.*

Y por último en la ley orgánica de salud, nos menciona:

Art. 4.- *La autoridad sanitaria nacional es el Ministerio de Salud Pública, entidad a la que corresponde el ejercicio de las funciones de rectoría en salud; así como la responsabilidad de la aplicación, control y vigilancia del cumplimiento de esta Ley; y, las normas que dicte para su plena vigencia serán obligatorias.*

Art. 196.- *La autoridad sanitaria nacional analizará los distintos aspectos relacionados con la formación de recursos humanos en salud, teniendo en cuenta las necesidades nacionales y locales, con la finalidad de promover entre*

las instituciones formadoras de recursos humanos en salud, reformas en los planes y programas de formación y capacitación.

2.5. HIPOTESIS

H0: El tropismo del virus hacia el hepatocito, la respuesta inmunológica del paciente y el uso de fármacos con metabolismo hepático durante su estancia hospitalaria, son posibles causas de hepatitis reactiva en pacientes con dengue con signos de alarma.

H1: El tropismo del virus hacia el hepatocito, la respuesta inmunológica del paciente y el uso de fármacos con metabolismo hepático durante su estancia hospitalaria, no son posibles causas de hepatitis reactiva en pacientes con dengue con signos de alarma.

2.6. VARIABLES

Variable independiente:

- Dengue

Variable dependiente:

- Signos de alarma del dengue
- Hepatitis reactiva

Variable intermitente

- Edad
- Sexo

2.6.1. Operacionalización de las variables

Tabla 1. Operacionalización de las variables

Variables	Definición	Indicadores	Escala Valorativa	Tipo de variable	Fuente
Variable Independiente: Dengue con signos de alarma	El dengue es una enfermedad vírica transmitida por artrópodos, del género <i>Aedes aegypti</i> , que cursa con dolor abdominal, vómitos, diarrea, hemorragias	LABORATORIO Serología	Signos y síntomas Inmunoglobulina M NS1 Hematocrito Recuento plaquetario	Cualitativo Cuantitativa	HCI
VARIABLE DEPENDIENTE: HEPATITIS REACTIVA	Inflamación del hígado de manera inespecífica que causa alteraciones en su funcionalidad.	CLINICA LABORATORIO VIRULENCIA FARMACOS	TGO TGP Signos y síntomas	Cualitativo Cualitativo y Cuantativo	HCI
Variable INTERMITENTE: EDAD SEXO	Tiempo vivido de una persona desde el momento que nace Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie	Años cumplidos Masculino Femenino	Años cumplidos	Cuantitativo Cualitativa	HCI

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

3.1. METODOLOGÍA

La metodología que se usó para esta investigación es la de tipo cuantitativa con diseño no experimental, de corte transversal, cuyo método es de manera observacional y analítico.

3.2. CARACTERIZACION DE LA ZONA DE TRABAJO

El Trabajo de estudio se realizó en el “HOSPITAL GENERAL MARTIN ICAZA” (HGMI), casa de salud del Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP) y pertenece a la Red Pública Integral de Salud (RIPS). El HGMI se localiza en la Av. Malecón entre Barreiro y Ricaurte, de la ciudad de Babahoyo, perteneciendo a la Zona 5 y a la Provincia de los Ríos, Ecuador.

3.3. UNIVERSO Y MUESTRA

3.3.1. Universo

Corresponden a 230 pacientes hospitalizados en el área de medicina interna del hospital general Martin Icaza de la ciudad de Babahoyo, que, comprendidos desde enero del año 2018 hasta julio del año 2020, bajo el diagnóstico de dengue con signos de alarma.

3.3.2. Muestra

Se decide trabajar con 87 pacientes que durante su estancia hospitalaria realizaron, afectación hepática, confirmada por clínica y datos de laboratorios.

3.3.3. Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de dengue con signos de alarma del Hospital General Martin Icaza durante el periodo de enero del 2018 a julio del 2020.
- Pacientes con diagnósticos de dengue con signos de alarma confirmado por laboratorio

- Pacientes que reflejen aumento de los niveles de transaminasas como indicador de lesión hepática.

3.3.4. Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de dengue sin signos de alarma del Hospital general Martín Icaza durante el periodo de enero 2018 a julio del 2020.
- Pacientes que no reflejen aumento de niveles de transaminasas como indicador de lesión hepática.

3.4. INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN O RECOLECCIÓN DE LOS DATOS

La recolección de la información acerca de los pacientes hospitalizados con dengue con signos de alarma, por medio de los datos digitales que dispone la unidad hospitalaria, proporcionados por el área de estadística.

3.5. PROCESAMIENTO DE DATOS

El procesamiento de datos se realizó con la ayuda del programa de Microsoft Excel, en el cual se clasificó a las pacientes de acuerdo a la información obtenida por las historias clínicas, además de información proporcionada de parte del departamento de laboratorio del hospital.

Se usó programa Microsoft Word para poder hacer la tabulación y el porcentaje de datos de la información y realizar el respectivo análisis de ella, para una buena interpretación del estudio.

3.6. VIABILIDAD

La presente investigación se llevó a cabo en el Hospital General Martín Icaza con el cual se contó con el apoyo y colaboración de las autoridades, del departamento de estadística, gerencia y dirección general de la institución.

Para la correcta recolección de datos, respetando el ámbito ético y legal, con la certificación del Vicedecanato de la Facultad de Ciencias Médicas de la

Universidad de Guayaquil, de la aprobación de nuestro tema de estudio, para poder solicitar la información confidencial relacionada con la elaboración de nuestro tema.

3.7. RECURSOS HUMANOS

➤ Investigadores: Rayner Andrés Bustamante Guerrero. Gabriel Ángel Casquete Gómez

- Docente-Tutor: Dra. Acuña
- Área de estadística del HOSPITAL GENERAL MARTIN ICAZA
- Área de epidemiología del HOSPITAL GENERAL MARTIN ICAZA
- Área de laboratorio del HOSPITAL GENERAL MARTIN ICAZA.

3.8. RECURSOS FÍSICOS

- Laptop
- Impresora Epson
- Hojas de Papel Bond
- Pendrive
- Bolígrafos
- Lápiz
- Resaltadores
- Mascarillas
- Historias Clínicas

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. RESULTADOS

Tabla 2. Casos de dengue con signos de alarma 2018 - 2020

CASOS DE DENGUE CON SIGNOS DE ALARMA	
2018	21
2019	100
2020	109
TOTAL	230

Fuente: Hospital Martin Icaza

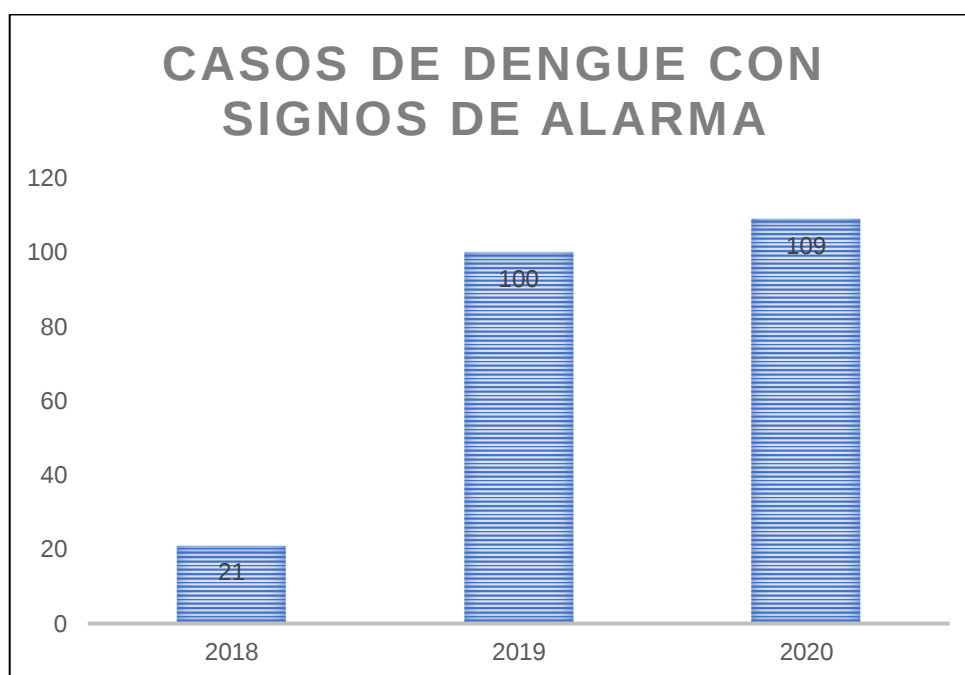


Figura 1. Casos de dengue con signos de alarma 2018 – 2020.

Fuente: Hospital Martin Icaza

De acuerdo con los datos proporcionados por el Hospital General Martin Icaza, durante enero del 2018 hasta el mes de julio del 2020, se reportaron un total de 230 casos de dengue con signos de alarma. Durante el año 2018, tenemos un total de 21 casos, en el año 2019 de 100 casos y por último en lo que va del 2020 un total de 109 casos, mostrando así un aumento significativo en los dos últimos años en comparación del 2018.

Tabla 3. Número de pacientes con hepatitis reactiva

CASOS DE HEPATITS POR DENGUE DURANTE SU ESTANCIA HOSPITALARIA	
2018	3
2019	36
2020	48
TOTAL	87

Fuente: Hospital Martin Icaza

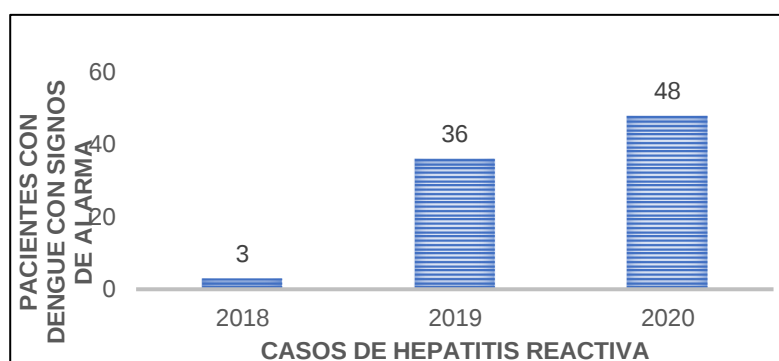


Figura 2. Número de pacientes con hepatitis reactiva

Fuente: Hospital Martin Icaza

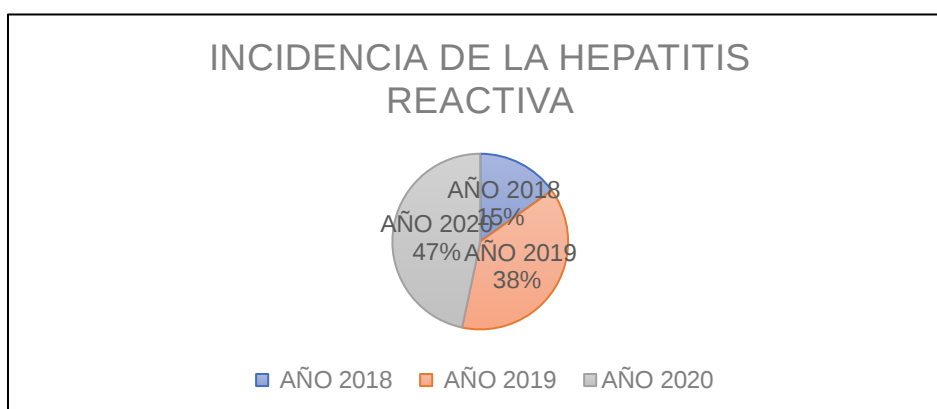


Figura 3. Incidencia de hepatitis reactiva en pacientes con dengue con signos de alarma

Fuente: Hospital Martin Icaza

Durante su estancia hospitalaria, de acuerdo con los datos proporcionados, por las historias clínicas y determinación de enzimas hepáticas por datos de laboratorio, pudimos denotar que, de los 230 pacientes con dengue con signos de alarma, 87 pacientes durante su estancia hospitalaria realizaron algún grado de lesión hepática. Teniendo en cuenta que el 15% de estos pacientes fueron registrados en el 2018, el 38% durante el 2019, y por último hasta la presente fecha 47% registrados en el 2020.

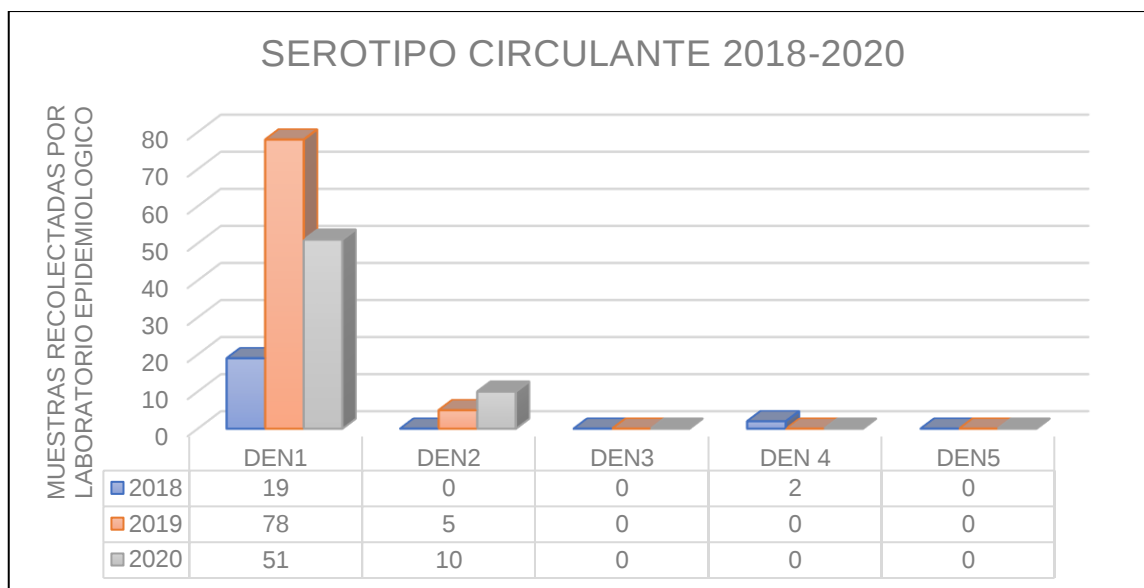


Figura 4. Serotipo circulante del virus del dengue durante los años 2018-2020 a nivel nacional

Fuente: Hospital Martin Icaza.

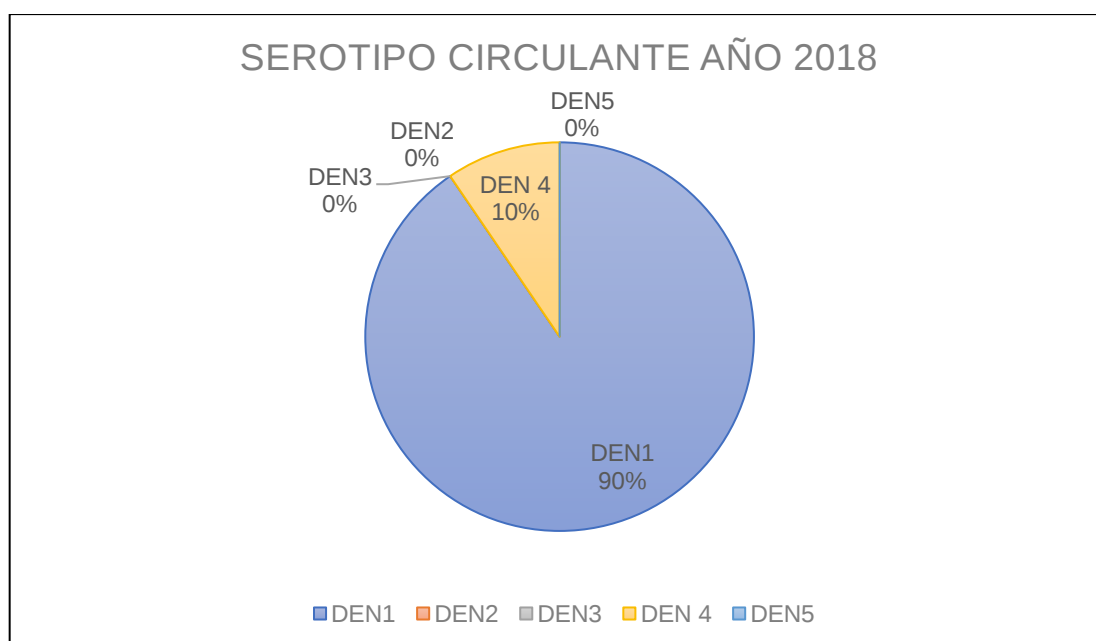


Figura 5 . Serotipo circulante año 2018 nivel nacional

Fuente: Hospital Martin Icaza.

En el siguiente grafico observamos la presencia del serotipo circulante en el año 2018 en donde encontramos la prevalencia del serotipo DENV-1 en un 90%, por otro lado, encontramos que no es la única serología presente en el país también encontramos el serotipo DENV-4 en un 10 %.

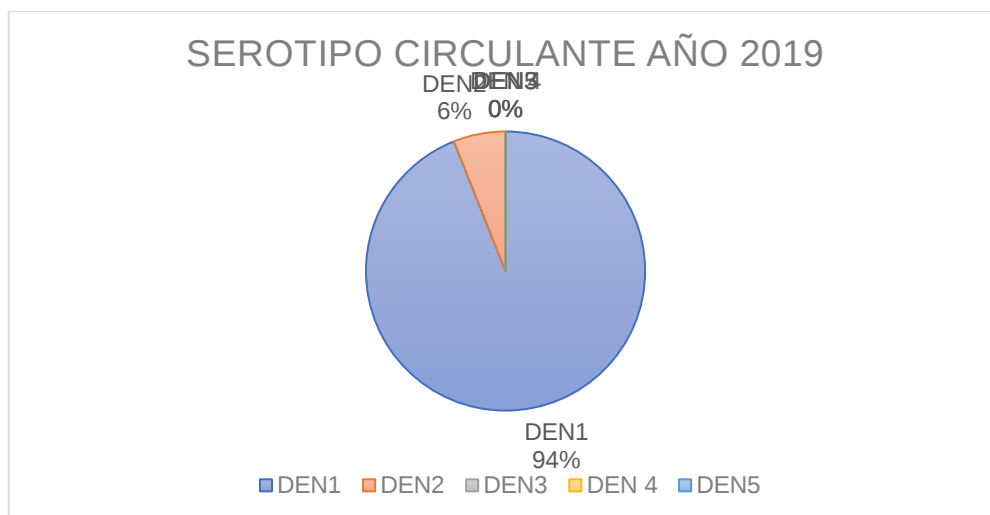


Figura 6. Serotipo circulante año 2019 nivel nacional

Fuente: Hospital Martin Icaza

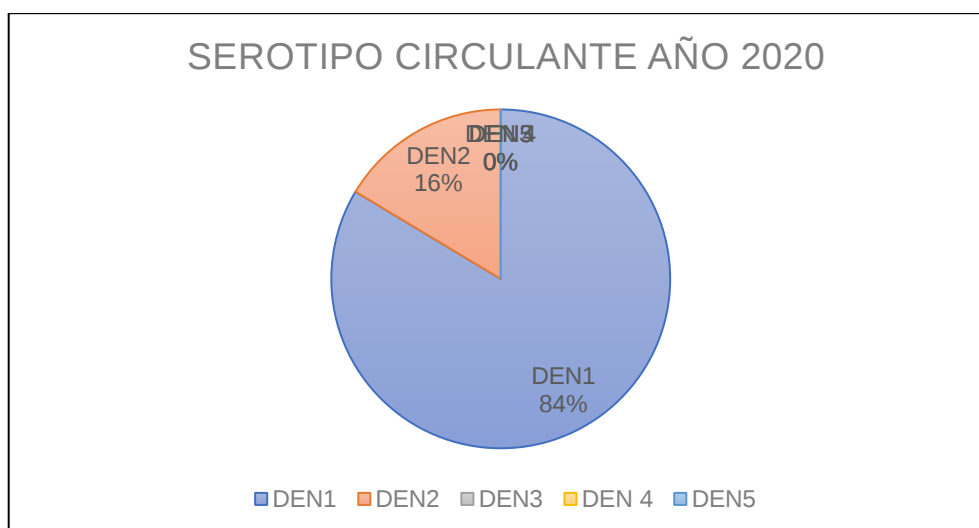


Figura 7. Serotipo circulante año 2020 nivel nacional

Fuente: Hospital Martin Icaza.

Se procede a analizar, datos proporcionados por el sistema de vigilancia nacional, donde por medio de estudios de detección de serotipos de la enfermedad, pudimos concluir que el serotipo que circulo con mayor proporción en el país durante los años 2018-2019, se trató del DENV-1. Durante el 2018, el 90% de muestras procesadas arrojan como resultado al serotipo DENV-1, mientras que el 10% de las muestras recolectadas, arrojan al serotipo DENV-4. En el 2019 el 94% de las muestras procesadas, dan como serotipo predominante el DENV-1 y en el 6% al DENV-4. Por último, de lo que va del 2020, el 84% de pruebas recolectadas, se manifiesta con la presencia del serotipo DENV-1, y el 16% DENV-2

Tabla 4. Casos de hepatitis reactiva por dengue con signos de alarma de acuerdo con el sexo

CASOS DE HEPATITS POR DENGUE POR SEXO			
AÑO	MASCULINO	FEMENINO	TOTAL
2018	0	3	3
2019	22	14	35
2020	24	25	49
TOTAL	46	42	87

Fuente: Hospital Martin Icaza

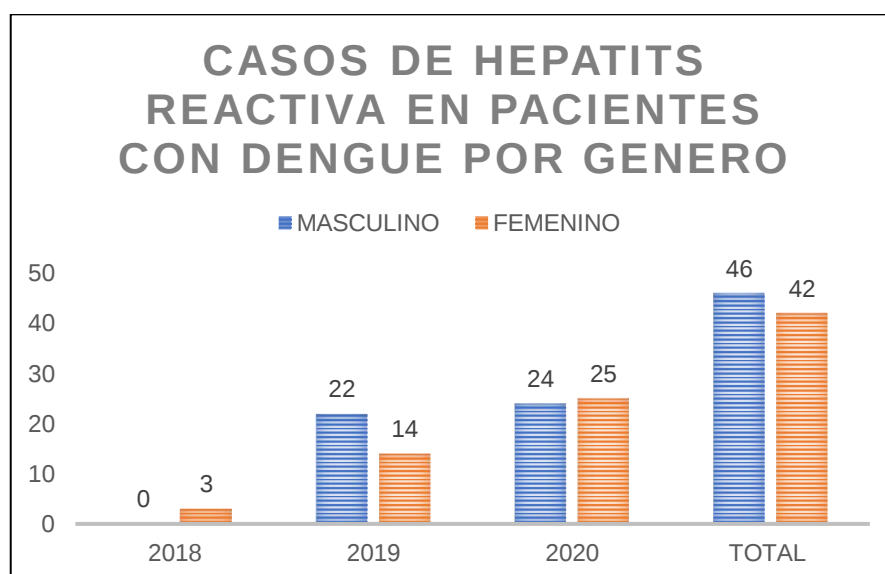


Figura 8. Casos de hepatitis reactiva por dengue con signos de alarma de acuerdo con el sexo

Fuente: Hospital Martin Icaza

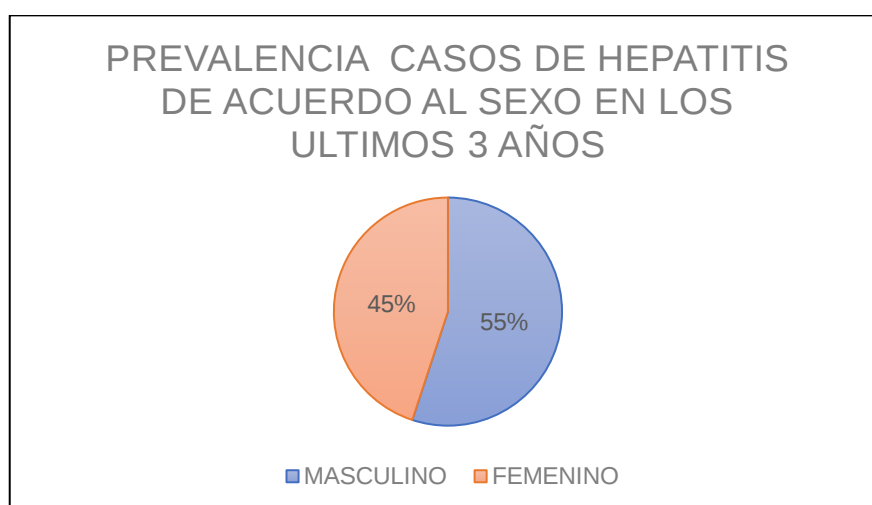


Figura 9. Prevalencia de casos de hepatitis reactiva en pacientes con dengue con signos de alarma, de acuerdo con el sexo.

Fuente: Hospital Martin Icaza.

Se puede apreciar como la presencia de la lesión hepática, en pacientes con dengue con signos de alarma, muestra una prevalencia en el sexo masculino en los últimos 3 años, que denota con un 55% de los casos, mientras que el 45% corresponden al sexo femenino.

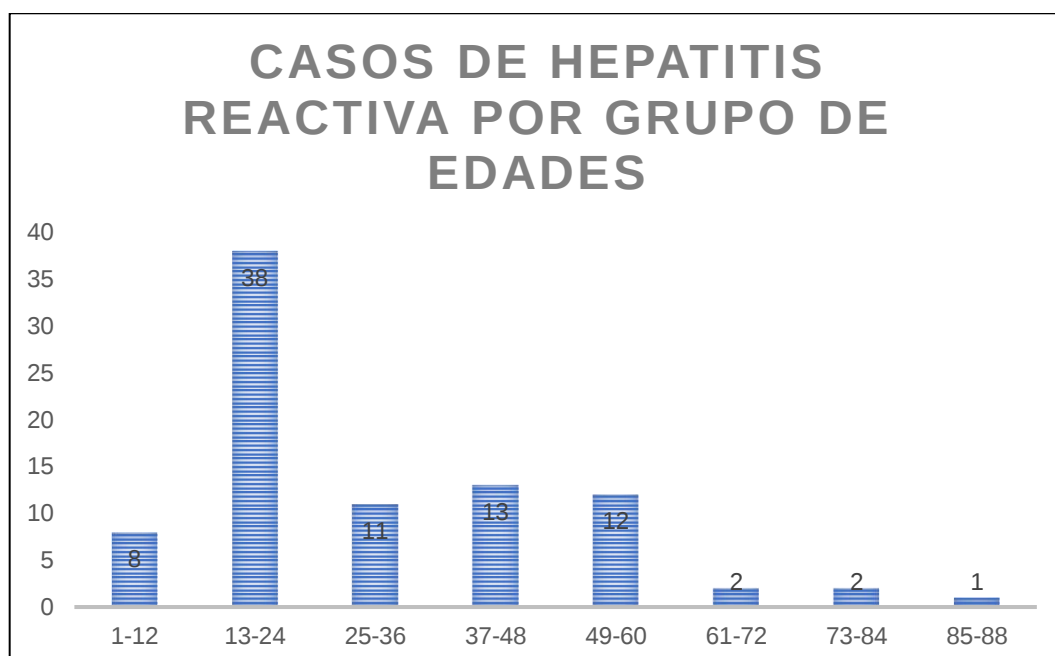


Figura 10. Casos de hepatitis reactiva por grupo de edades

Fuente: Hospital Martin Icaza

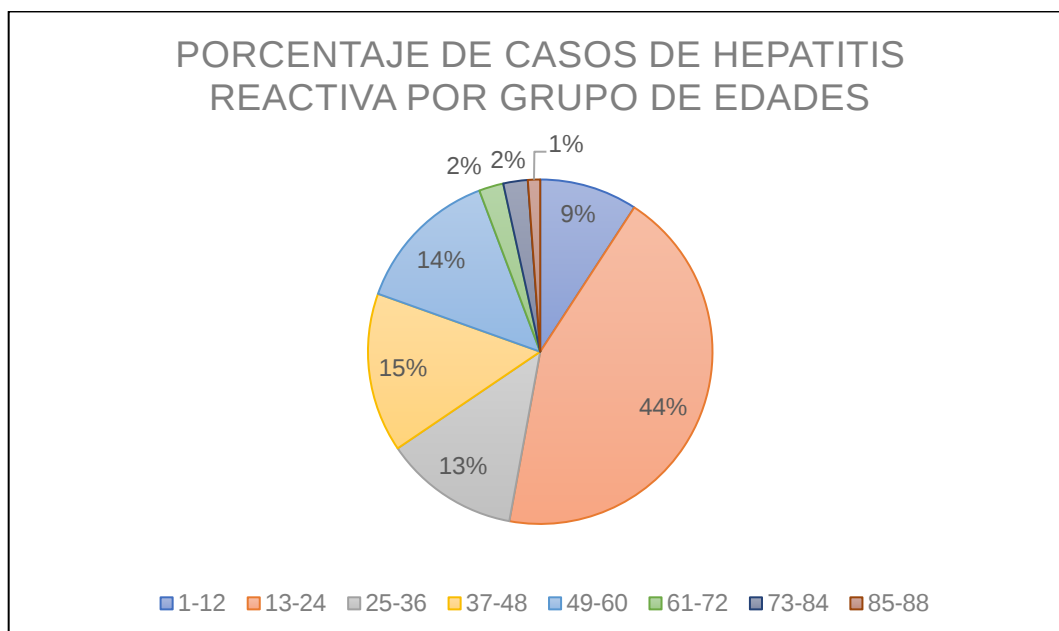


Figura 11. Porcentajes de casos de hepatitis reactiva de acuerdo con grupos de edades

Fuente: Hospital Martin Icaza

En cuanto a la edad, de los 87 casos registrados de hepatitis reactiva, el 44% de los pacientes se encuentra en un rango de edad que va de los 13-24 años, un 15% entre los 37-48 años, el 14% entre los 49-60 años, el 13% entre los 25-36 años, el 9% entre 1-12 años de edad, el 2% entre los 61-72, 73-84 años de edad respectivamente y por último el 1% en pacientes de 85-88 años de edad.

Tabla 5. Pacientes con dengue con signos de alarma que durante su estancia hospitalaria se utilizó paracetamol en dosis de <4gr.

AÑO	PACIENTES CON DENGUE CON SIGNOS DE ALARMA TRATADOS CON PARACETAMOL <4GR/DIA	PACIENTES CON HEPATITIS REACTIVA DOSIS DE PARACETAMOL <4GR/DIA	PACIENTES SIN HEPATITIS REACTIVA DOSIS DE PARACETAMOL <4GR/DIA
2018	21	3	18
2019	100	36	64
2020	109	48	61
TOTAL	230	87	143

Fuente: Hospital Martin Icaza

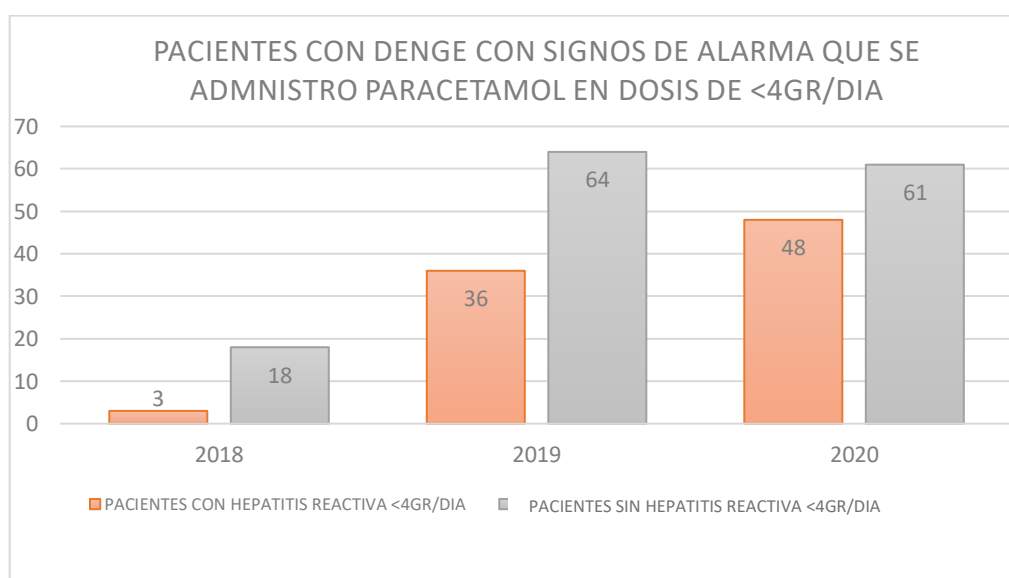


Figura 12. Uso de paracetamol en pacientes con dengue con signos de alarma

Fuente: Hospital Martin Icaza.

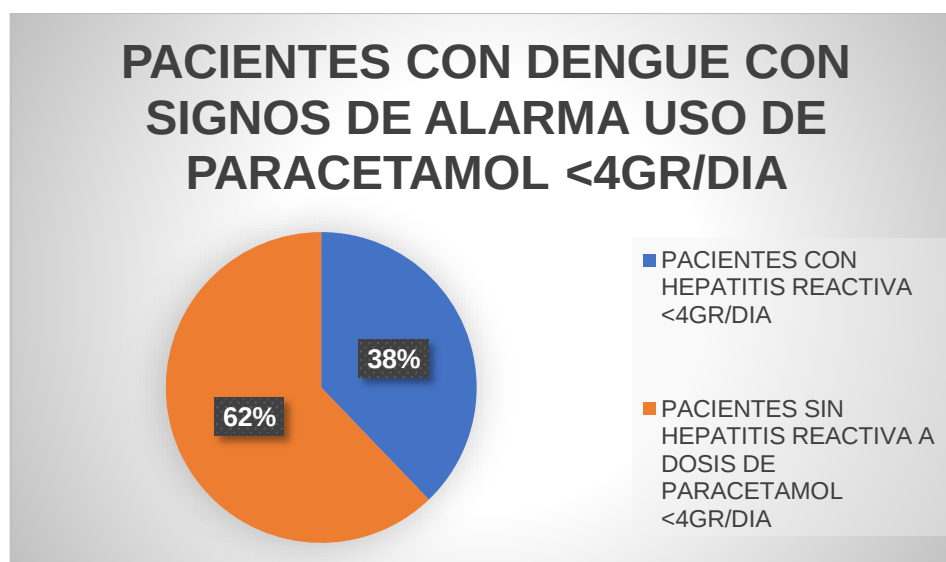


Figura 13. Porcentajes de pacientes que presentaron hepatitis reactiva con el uso de paracetamol a dosis <4gr/día.

Fuente: Hospital Martin Icaza

En el siguiente estudio, se tomó como referencia los casos de pacientes con dengue con signos de alarma que durante su estancia hospitalaria se administró, paracetamol en dosis de <4gr/día, de los cuales 87 pacientes se evidencio aumento de enzimas hepáticas y 147 pacientes no manifestó aumento de enzimas hepáticas. Con una incidencia

Tabla 6. Clasificación de lesión hepática propuesto por De Souza y Col

CLASIFICACION DE LESION HEPATICA POR DE SOUZA Y COL.					
AÑO 2018		AÑO 2019		AÑO 2020	
GRADO A	0	GRADO A	0	GRADO A	0
GRADO B	3	GRADO B	5	GRADO B	16
GRADO C	0	GRADO C	17	GRADO C	29
GRADO D	0	GRADO D	14	GRADO D	3
TOTAL	3	TOTAL	36	TOTAL	48

Fuente: Hospital Martin Icaza

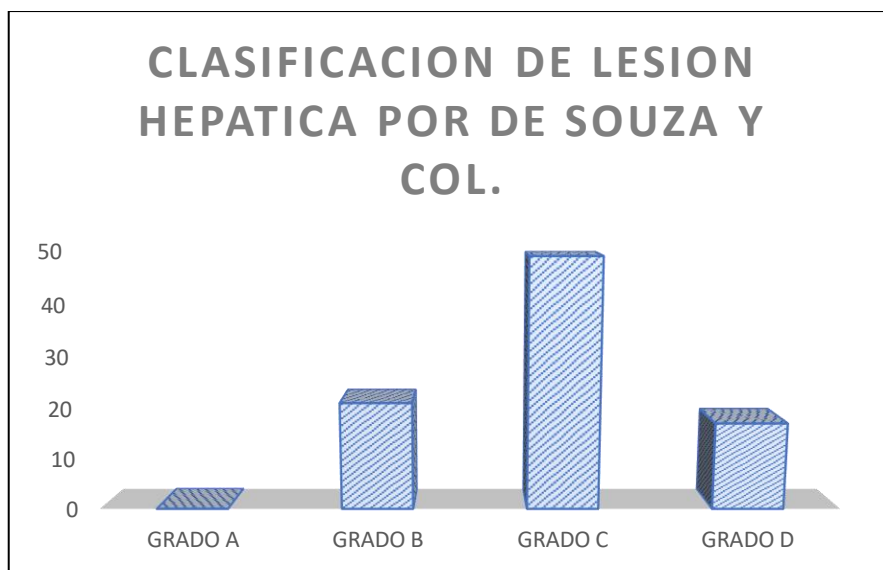


Figura 14. Casos de lesiones hepáticas, en pacientes que cursaron con dengue con signos de alarma

Fuente: Hospital Martin Icaza

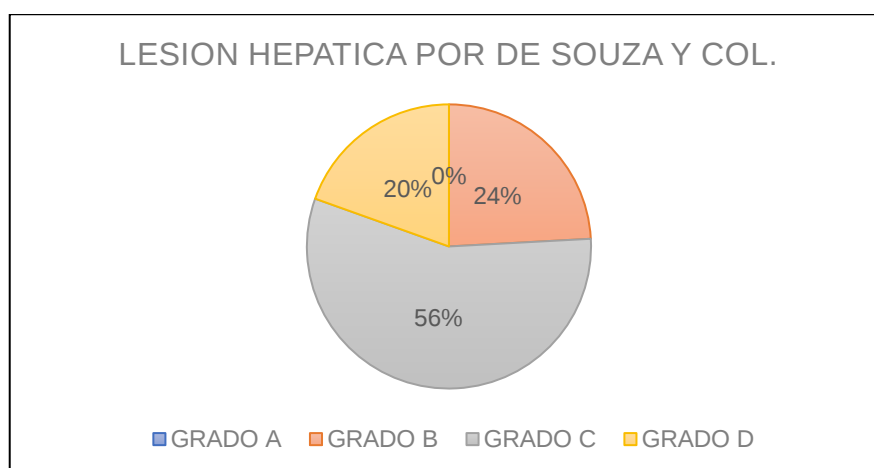


Figura 15. Porcentajes de casos de lesión hepática en pacientes con dengue con signos de alarma

Fuente: Hospital Martin Icaza.

Con los 87 casos de hepatitis que se presentaron durante los 3 últimos años, se procede a realizar una clasificación de acuerdo al grado de lesión hepática, propuesta por De Souza y col, donde clasifica el tipo de daño de acuerdo con los niveles de enzimas hepáticas que presentó el paciente. En la cual el 56% de los pacientes se los cataloga en grado C, un 24% en grado B y el 20% en grado D.

4.2. DISCUSIÓN

En nuestro estudio para observar la incidencia de la hepatitis reactiva en pacientes que cursan con dengue con signos de alarma, se evidencia que entre los años 2018 y 2020, 87 pacientes presentaron hepatitis reactiva lo cual concuerda con el estudio de La Dra. Sarah Regueira y el Dr. Manuel de Jesús Díaz en su estudio de “**hepatitis reactiva a virus dengue**” realizado en el 2016 en Cuba, presentando un caso clínico en donde nos demuestran que una paciente llega a la consulta por presentar un cuadro clínico característico de dengue a la cual se le realizan los exámenes correspondientes donde se observa una trombocitopenia (plaquetas: 88.000) y una hemoconcentración (Hcto: 0.42) por lo que se decide su ingreso a la casa hospitalaria, en su estancia se observa que las enzimas hepáticas como TGO y TGP triplican su normalidad (TGP:286,5 TGO:293,9), al examen físico se denota aumento del tamaño aproximadamente 2 cm, doloroso a la palpación por lo tanto se encuentra una hepatitis reactiva la paciente evoluciona satisfactoriamente disminuyendo los valores de las enzimas hepáticas.(31)

Se demuestra que, aunque no constituye a un signo de mal pronóstico la aparición de una patología hepática entorpece la evolución normal de un paciente con dengue es por ello por lo que estos estudios promueven realizar ecografías y exámenes complementarios de las funciones hepáticas.

Otro estudio que también fomenta la similitud a nuestra investigación es el realizado por Los Dres. Ramon Yefrin Maradiaga, Elvin Omar Videira, Elis Estiven Cruz Corrales, Juan Daniel Alvarado Cortes en su reporte de “**Caso de coinfección hepatitis por dengue y hepatitis A**”, realizado en el 2016 en Honduras establecen que las coinfecciones dengue-hepatitis son parte de los diagnósticos diferenciales de hepatitis virales, debe buscarse casos en América al ser patologías endémicas. (30)

En su presentación vemos que un paciente consulta por clínica característica de dengue pero que al tercer día se observa ictericia que luego se vuelve generalizada al realizarse los exámenes complementarios se observa hemoglobina 15,7 g/dl, hematocrito 43,6 %, leucocitos 6130/mm³, plaquetas

301.000/mm³, TP 11,7 seg., TTP 25,4 seg., INR 0,99, TGO: 366.4, TGP: 392,2, BILLRUBINA DIRECTA: 4.70MG/DL, BILLIRUBINA INDIRECTA: 2.39MG/DL. En serología para dengue IgM e IgM para Hepatitis A positivo. La evolución del paciente fue favorable, el mismo no desarrolló insuficiencia hepática aguda ni otras complicaciones y el manejo fue con medidas de sostén.

Samitha Fernando, Ananda Wijewickrama, Laksiri Gomes, Chameera T. Punchihewa, SDP Madusanka, Harsha Dissanayake, Chandima Jeewandara, Hemantha Peiris, Graham S. Ogg en su estudio ***“Patrones y causas de afectación hepática en la infección aguda por dengue”***, muestran que en 55 pacientes con dengue agudo se mantuvo la vigilancia de las enzimas hepáticas, de las cargas virales y citocinas en donde como ya lo hemos demostrado se da una elevación de las transaminasas(14), pero en concordancia con nuestros estudios se encontraron las serologías DENV-1 y DENV-2 dentro de estos 55 pacientes lo que puede demostrar la relación de estos serotipos con la complicación antes mencionada.

Los resultados obtenidos de los tipos serológicos en nuestra investigación que circularon dentro de los tres últimos años nos muestran que el DENV-1 es una de los serotipos que más se encontró dentro en las pruebas seguido del DENV-2 y por último el DENV-4.

En otro de nuestros estudios donde buscamos encontrar si existe relación entre la presencia de hepatitis reactiva con el consumo de antipiréticos durante su hospitalización tuvimos una incidencia del 75% y 25% respectivamente de los cuales 65 pacientes se evidencio aumento de enzimas hepáticas, a dosis de 3 gramos al día, mientras que en 22 pacientes a dosis <2 gramos al día.

Concordando con el estudio ***“Alteración hepática por dengue y su asociación al consumo de acetaminofén”*** de los Dres. Luis Enrique Duarte Arévalos, Alicia Belén Marín Duarte, Ana Lucía Domínguez Kallus, Osmar Nicolás Giménez Gómez donde muestran un estudio de 73 pacientes los cuales muestran una elevación de las transaminasas TGO y TGP con diferentes variaciones de sus porcentajes de los cuales concluyeron que existe un alto

grado de alteración de los análisis bioquímicos hepáticos en los pacientes infectados por dengue y tratados con acetaminofén.(27)

Los resultados de estos análisis no pudieron arrojar estadísticas significativas y al compararlos con nuestro estudio se comparten los mismos objetivos y al igual se comparte la opinión de que se debe hacer investigaciones más profundas de la acción del acetaminofén con la presencia de hepatitis reactiva.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. CONCLUSIONES

Luego de una extensa revisión bibliográfica, de comparar estudios anteriores ya propuestos, podemos concluir que:

El tropismo del virus hacia el hígado tiende a lesionar de manera leve al hepatocito, se concluye que además de por si el virus no tiende a lesionar el órgano de manera frecuente, es decir que además de eso existen otros factores que suelen repercutir en la aparición de esta como es la edad y el sexo del paciente, siendo así más frecuente en pacientes masculinos, y de edades comprendidas de 13-24 años, posiblemente asociados a hábitos sociales, alimenticios, y culturales.

El serotipo DENV-1, que circulo con mayor frecuencia en el país durante los años 2018-2020, se pudo comprobar que existe una relación importante con los casos registrados de hepatitis reactiva.

El uso de paracetamol, de forma continua, a dosis de 3 gramos al día, durante toda la estancia hospitalaria del paciente, tiende a lesionar los hepatocitos, pero no parece influir de manera significativa en la aparición de hepatitis reactiva.

5.2. RECOMENDACIONES

Se recomienda al personal de salud, la captación oportuna y temprana de pacientes con dengue con signos de alarma utilizando como método diagnóstico, la detección de NS1, en los primeros 5 días de la aparición de los síntomas, para poder así estudiar de mejor manera la evolución de la enfermedad.

Utilizar otros marcadores de lesión hepática, tales como bilirrubinas, GGT que son más específicas para valorar el grado de lesión, siempre acompañado de ecografías, para la detección oportuna de la lesión.

Antes de realizar el tratamiento con el uso de paracetamol, primero valorar, el compromiso hepático que puede tener el paciente, hasta el momento que se tenga una idea clara del compromiso hepático, se recomienda usar métodos físicos, para disminuir síntomas de alza térmica, y dosis bajas de paracetamol <3gramos al día, como prevención.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dengue [Internet]. Fundación io. 2019 [citado 12 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://fundacionio.com/salud-io/enfermedades/virus/dengue/>
2. Mattar S, Montero A J, González Tous M. La historia del dengue aún no termina. Rev MVZ Córdoba. 19 de marzo de 2019;7177-9.
3. Historia | DENGUE [Internet]. [citado 21 de septiembre de 2020]. Disponible en: <http://www.santacruz.gob.bo/sczsalud/accionesanitaria/dengue/contenido/247/10001>
4. Dengue - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 12 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/dengue#:~:text=Dengue%20con%20signos%20de%20alarma,y%20aumento%20progresivo%20del%20hematocrito>.
5. Pan American Health Organization, Espinal MA, World Health Organization. Dengue: guías para la atención de enfermos en la región de las Américas. 2016.
6. Hasan S, Jamdar S, Alalowi M, Al Ageel Al Beaiji S. Dengue virus: A global human threat: Review of literature. J Int Soc Prev Community Dent. 2016;6(1):1.
7. Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, World Health Organization, editores. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control. New ed. Geneva: TDR : World Health Organization; 2009. 147 p.
8. Guzman MG, Harris E. Dengue. The Lancet. enero de 2015;385(9966):453-65.

9. Muller DA, Depelsenair ACI, Young PR. Clinical and Laboratory Diagnosis of Dengue Virus Infection. *J Infect Dis.* 1 de marzo de 2017;215(suppl_2):S89-95.
10. Uno N, Ross TM. Dengue virus and the host innate immune response. *Emerg Microbes Infect.* 1 de diciembre de 2018;7(1):1-11.
11. Dengue y dengue grave [Internet]. [citado 12 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
12. Real-Cotto JJ, Regato Arrata ME, Burgos Yépez VE, Jurado Cobeña ET. Evolución del virus dengue en el Ecuador. Período 2000 a 2015. *An Fac Med.* 16 de mayo de 2017;78(1):29.
13. Durán CA, Lanza TM, Plata JA. FISIOPATOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DEL DENGUE. *REV MED HONDUR.* 2010;78(3):6.
14. Fernando S, Wijewickrama A, Gomes L, Punchihewa CT, Madusanka SDP, Dissanayake H, et al. Patterns and causes of liver involvement in acute dengue infection. *BMC Infect Dis.* diciembre de 2016;16(1):319.
15. Dissanayake HA, Seneviratne SL. Liver involvement in dengue viral infections. *Rev Med Virol.* marzo de 2018;28(2):e1971.
16. Schaefer TJ, Panda PK, Wolford RW. Dengue Fever [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2020 [citado 12 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430732/>
17. Yacoub S, Mongkolsapaya J, Screaton G. The pathogenesis of dengue: *Curr Opin Infect Dis.* junio de 2013;26(3):284-9.
18. Kuczera D, Assolini JP, Tomiotto-Pellissier F, Pavanelli WR, Silveira GF. Highlights for Dengue Immunopathogenesis: Antibody-Dependent Enhancement, Cytokine Storm, and Beyond. *J Interferon Cytokine Res.* febrero de 2018;38(2):69-80.

19. Martínez LC, Morales CC, Licor MM, Núñez M. Consideraciones clínicas y terapéuticas sobre el dengue. :18.

20. Álvarez Tercero A, Vargas Fernández R. Dengue: presentación e importancia de factor activación de plaquetas en la evolución de la fase crítica. Rev Medica Sinerg. 1 de noviembre de 2019;4(11):e294.

21. Cotto JJ. Caracterización clínica del dengue con signos de alarma y grave, en hospitales de Guayaquil. 2017;18.

22. Rajadel REM, Hernández AJF. Epistaxis. Consideraciones sobre el tratamiento clínico y terapéutico en la atención primaria de salud. :10.

23. Frantchez DV, Fornelli R, Sartori GP, Arteta Z, Sosa L, Medina J. Dengue en adultos: diagnóstico, tratamiento y abordaje de situaciones especiales. :9.

24. Teixeira MG, Barreto ML. Diagnosis and management of dengue. BMJ. 18 de diciembre de 2009;339(nov18 3):b4338-b4338.

25. Wang X-J, Wei H-X, Jiang S-C, He C, Xu X-J, Peng H-J. Evaluation of aminotransferase abnormality in dengue patients: A meta analysis. Acta Trop. abril de 2016;156:130-6.

26. Gómez J, Berri D, Ortiz J, Gómez L, Rumbo Á, Pérez OG. GRAVEDAD Y PRONÓSTICO DE LAS ALTERACIONES HEPATICAS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR DENGUE EN EL HUEM. :9.

27. Duarte Arévalos LE, Duarte LE. ALTERACION HEPATICA POR DENGUE Y SU ASOCIACION AL CONSUMO DE ACETAMINOFEN. Cienc E Investig Medico Estud Latinoam [Internet]. 30 de septiembre de 2018 [citado 12 de septiembre de 2020];23(2). Disponible en: <https://www.cimel.felsocem.net/index.php/CIMEL/article/view/1086>

28. Gillissen A. Grundlagen der antiinflammatorischen Wirkung von N-Acetylcystein und dessen therapeutische Einsatzmöglichkeiten. Pneumologie. septiembre de 2011;65(09):549-57.
29. Ecuador en alerta para prevenir el contagio del dengue – Ministerio de Salud Pública [Internet]. [citado 11 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/estrategia-nacional-de-control-del-dengue/>
30. Maradiaga RY, Videa EO, Corrales EEC, Cortes DA. COINFECCIÓN HEPATITIS POR DENGUE Y HEPATITIS A: REPORTE DE CASO. Discov Med. 2:4.
31. Dra. Sarah María Regueira Betancourt, Dr. Manuel de Jesús Díaz Pérez. PRESENTACIÓN DE CASO HEPATITIS REACTIVA A VIRUS DENGUE. 2016.
32. Valero C N, Reyes V I, Larreal E Y, Maldonado E M. Aminotransferasas séricas en pacientes con Dengue tipo 3. Rev Médica Chile [Internet]. octubre de 2007 [citado 11 de octubre de 2020];135(10). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872007001000011&lng=en&nrm=iso&tlng=en

ANEXO

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

Hospital General Martín Icaza
DEPARTAMENTO DE ADMISIONES-ESTADÍSTICA

Babahoyo, 16 de Septiembre del 2020

CERTIFICACION

Certifico que la información proporcionada del Departamento de Admisión del Hospital Provincial General Martín Icaza a los Internos de Medicina Sres. Bustamante Guerrero Rayner Andrés con cedula de ciudadana 1207958347; y Casquete Gómez Gabriel Ángel con cedula de ciudadanía 0956105894, son datos originales que se encuentran en los archivos de la Institución los mismos que les sirvió de apoyo para el desarrollo de la tesis con el tema **CAUSAS DE HEPATITIS REACTIVA EN PACIENTES CON SIGNOS DE ALARMA DE DENGUE.**

Certificación que hago extensivo para que los interesados den el uso que estime conveniente.

Ing. Amparito Acuña C.

RESPONSABLE DE ADMISION-ESTADISTICA
HOSPITAL GENERAL MARTIN ICAZA

Lenín



EL GOBIERNO
DE TODOS