

Protocolo del Registro Argentino para evaluar compromiso hepático y manejo de la Infección por Dengue

(DEN-HEP -Ar-Reg).

Grupo de Trabajo: médicos especialistas en hepatología de la Sociedad Argentina de Hepatología (SAHE)

Dra. Gualano Gisela

Introducción

El dengue (DEN) es una enfermedad infecciosa sistémica y dinámica, causada por un virus que se transmite a través de la picadura de un mosquito perteneciente al género Aedes, principalmente el Aedes Aegypti. Perteneciente a la familia Flaviviridae y existen cuatro variantes, los serotipos DEN1, DEN2, DEN3 y DEN4

Situación actual

Teniendo en cuenta que hay en general un subregistro y subreporte de casos, se evidencia que hay un aumento a nivel mundial de los casos de DEN. En la región de las Américas, el número de casos de DEN registrados durante el primer semestre del 2024 superó al máximo número de casos reportado en un año. Siendo los dos países de la región con mayor número de casos fatales Brasil con 3.643 (82,4%) y Argentina con 355 (8,0%).

En nuestro país se observó una persistencia de casos de DEN durante todo el período analizado de la temporada 2023/2024 -incluyendo la época invernal, con un aumento sostenido del número de casos desde la SE 40/2023, lo que representa un adelantamiento del aumento estacional respecto a temporadas previas. Los casos acumulados notificado desde la semana (SE) 31/2023 hasta la SE 24/2024 fueron de 529.625 (95% autóctonos) con una incidencia acumulada para dicha temporada de 1125 casos cada cien mil habitantes. Representando 3,18 veces más que lo registrado en el mismo período de la temporada anterior -2022/2023-. Las regiones del país más afectadas, según el número de casos fueron el NOA (n=2083), NEA (n=1601), y Centro (n=1074). En cuanto a los serotipos, se han identificado la circulación de los 3 tipos en casos autóctonos, con predominio de DEN-2, seguido de DEN-1 (entre ambos concentran más del 99,9% de los casos) y algunos pocos casos de DEN-3. (1)

Según el reporte del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS 2.0), en nuestro país de 226 pacientes fallecidos por DEN, las comorbilidades más relacionadas fueron la enfermedad cardíaca (n= 43), la obesidad (n=30), la diabetes (n=29) hipertensión arterial(n=23), y un solo caso se asoció con alcoholismo y no hay reportes de hepatopatías crónicas asociada. Se pudo determinar en 171 pacientes el serotipo involucrado, siendo en 102 el serotipo DEN-2, en 67 el serotipo DEN-1, mientras que en dos casos se detectó coinfección de ambos serotipos.

Cuadro clínico

Los síntomas clínicos por DEN van desde casos asintomáticos hasta mortales. El DEN es en general una enfermedad que causa síntomas leves, suele presentarse con los síntomas clásicos de fiebre, cefalea retroorbitaria, mialgia, artralgia (“fiebre quebranta huesos”), dolor abdominal, náuseas y vómitos con inapetencia, seguidos de erupción cutánea y prurito. El dengue grave (DG), antes llamada [fiebre hemorrágica del dengue] se caracteriza por la presencia del síndrome de fuga capilar, un aumento de la permeabilidad capilar que conduce a la fuga de plasma hacia el espacio pleural y la cavidad peritoneal, y puede causar una perfusión tisular inadecuada, lo que se denomina síndrome de choque por dengue (SCD).(2,3) Un hallazgo que podría predecir dicho acontecimiento es el edema de la pared de la vesícula biliar constatado por ecografía como aumento del espesor de la pared de la misma.(4) En cuanto a la inmunidad que genera es serotipo-específica por lo que la infección con un serotipo determinado confiere inmunidad permanente contra el mismo (inmunidad homóloga), y sólo por unos meses contra el resto de los serotipos (inmunidad heteróloga).

Durante la evolución de la enfermedad varios órganos pueden verse comprometidos, entre ellos se destacan el hígado, el riñón, el cerebro y el corazón. (5)

Afección hepática por dengue

La lesión hepática se observa con frecuencia en la infección por DEN, siendo más prevalente en adultos que en niños, generalmente es leve y autolimitada. Hay gran variación entre los estudios en cuanto a los datos sobre las manifestaciones hepáticas que se ven comprometidos en esta enfermedad, por ejemplo, la elevación de las transaminasas, se describe en el 45-97% y la hepatomegalia en el 28-72%. (6)

En el año 2002 durante la epidemia por DEN causada por el serotipo 3 en Río de Janeiro de los 1.585 casos confirmados serológicamente, el 44,5% presentó alteraciones leves en los niveles de aminotransferasas, el 16,9% x tres veces el valor normal y el 3,8% de los pacientes había progresado a hepatitis aguda con valores de transaminasas x10 VN) (7).

Entre los posibles mecanismos fisiopatológicos que podría el virus del DEN causar lesión hepática se destacan la combinación de la lesión viral directa a nivel de los hepatocitos, ocasionando una hepatitis leve. Mientras que los cuadros de hepatitis grave o la falla hepática aguda se asocian a la desregulación grave de la respuesta inmunes del huésped a la infección y al síndrome de choque por dengue con la consecuente lesión hepática isquémica por hipoperfusión tisular.

La hepatitis grave inducida por dengue, que se define por un aumento de más de 10 veces en las transaminasas, ocurre en el 4%-15% de los pacientes y se asocia con formas graves de dengue.

La insuficiencia hepática aguda es inusual, en la literatura se describen reportes de casos, está asociada a la duración de la enfermedad y con el desarrollo de SCD, presentándose con valores elevados de transaminasas y bilirrubina a predominio directa, también se asocia a importante hepatomegalia y ascitis. Los serotipos DEN 1, 2 y 3 fueron detectados en los pacientes que fallecieron por insuficiencia hepática tanto en infección por DEN primarias o secundarias.(8-11)

La observación histopatológica de las muestras hepáticas se restringe a casos fatales debido al riesgo de diátesis hemorrágica en pacientes agudos. El virus podría tener una fase de replicación en los hepatocitos, causando lesión hepática, estimulando así la apoptosis, también se describe la presencia de esteatosis microvesicular y el desarrollo de cuerpos de Councilman (12).

Hasta la fecha No se han reportado casos de enfermedad hepática crónica como resultado de la infección por dengue.

Protocolo del Registro Argentino para evaluar compromiso hepático y manejo de la Infección por Dengue

(DEN-HEP -Ar-Reg).

Es un estudio de tipo retrospectivo- prospectivo multicéntrico observacional para evaluar la afección hepática en los pacientes con Dengue

Objetivos primarios:

1)Evaluar el compromiso hepático en los pacientes que hayan presentado y/o presenten un diagnóstico de dengue (DEN) Idealmente confirmados por estudios específicos (PCR IgM, NS1, IgG) o por clínica en el contexto epidemiológico según establecido por Ministerio de Salud de la Nación.

2)Establecer relación entre serotipo de DEN y posible daño hepático.

3) Analizar el grado de daño hepático según la clasificación de la enfermedad

4)Describir la asociación de las distintas variables clínicas, de laboratorio, antecedentes hepatológicos, virológicas (serotipo de DEN, infección primaria o secundaria) vacunación anti DEN, que podrían asociarse con distintos grados de compromiso hepático, y la relación de estas determinaciones con DEN grave y mortalidad.

Clasificar a los pacientes en 4 grupos según parámetros de aumento de transaminasas y grado de compromiso de la funcionalidad hepática

Grupo A - niveles normales de aminotransferasa, según valor lab referencia (AST < VN y/o ALT <VN)

Grupo B - aminotransferasa elevada, con niveles elevados de al menos una de las enzimas (AST y/o ALT > VN pero < 3VN)

Grupo C : aminotransferasa elevada, con los niveles de al menos una de las enzimas aumentadas a más de tres veces los valores de referencia ASTy/oALT > 3 VN pero< 10 VN

grado D - hepatitis aguda, con aumento de los niveles de aminotransferasa a por lo menos 10 veces sus valores normales AST o ALT > 10 VN sin compromiso de la funcionalidad hepática TP > 50%

Grado E: falla hepática fulminante (paciente con Den y signos de falla hepática TP < 50%,y encefalopatía hepática

Objetivos secundarios: examinar la evolución de los distintos parámetros hepatológicos clínicos y de laboratorio luego de haber cursado la infección. ver 1 o 3 meses)

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 16 años que presenten y/o hayan presentado diagnóstico clínico y/o serológico de DEN, según normas de salud pública vigente indicadas por Ministerio de Salud de la Nación y/o Provincial.
- Firma consentimiento informado
- Pacientes en el ámbito ambulatorio o internado. De instituciones públicas o privadas

Criterios de Exclusión

-Hepatitis agudas por otras causas: Hepatitis virales agudas (HAV, HCV, HBV, HEV, E. BARR CMV), de etiología autoinmunes, injuria hepática aguda inducida por drogas (DILI), metabólicas (Enfermedad de Wilson) y hepatitis alcohólica.

Recolección de Datos

Se realizará el registro de datos médicos clínicos, laboratorio, serologías, evolución en formato tipo Excel (con variables asignadas en formato numérico)

- 1) Datos de filiación (completos para registro de cada investigador) puede ser
- 2) Provincia y localidad
- 3) Se considerará como día 1 (registrar fecha) al inicio de los síntomas de la enfermedad (coincidentes con fiebre y resto de síntomas clásicos de Dengue)
- 4) Completar si se dispone lab pre infección DEN opcional
- 5) Antecedente de DEN previo
- 6) Esquema de vacunación para DEN (esquema completo o incompleto)
- 7) Diagnóstico de DEN a evaluar posibilidad de serología/ Serotipo
- 8) Clasif de DEN según ultima guía OPS ver apéndice
- 9) Controles de lab a criterio médico
- 10) AST ALT 3 meses post DEN

Consideraciones Éticas

El protocolo será evaluado por un Comité de Docencia y Ética previo a su implementación.

Todos los pacientes a incluir deberán firmar un Consentimiento informado donde consta la protección de la confidencialidad y datos personales.

El Protocolo de ser aprobado, será registrado.

Este Proyecto se presentará además para evaluación de los Comité de Docencia e Investigación y de Ética Institucionales. Se mantendrá la confidencialidad de los datos de los pacientes a través de su codificación (iniciales de nombres y 3 últimos números de DNI) observando la ley 25326/2010 de Protección de Datos Personales.

Normativa.

1. “Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud en seres humanos” ISBN; 978-929036090-2. Versión original publicada por CIOMS en 2016 bajo el título: International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans. ISBN;978-929036088-9. 2017 organización Panamericana de la Salud (OPS) y Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS)
2. Resolución 1480/2011 Ministerio de Salud Pública de la Nación

Impacto de los resultados

El presente proyecto permitirá conocer en “el mundo real de la práctica clínica” el compromiso hepático que se produce en paciente con DEN, mejorar el manejo temprano de la infección mejorar la notificación de los casos y evaluar la efectividad de los tratamientos

Gran parte de los registros disponibles provienen de otros países: En Argentina no hay hasta la actualidad estudios publicados en este campo. En nuestro país podría impactar en el manejo diagnóstico, terapéutico oportuno y preventivo.

Referencias bibliográficas

- 1) Boletín Epidemiológico Nacional N° 709, SE24, año 2024
- 2) Martínez-Torres E, Polanco-Anaya AC, Pleites-Sandoval EB. Why and how children with dengue die? *Rev Cubana Med Trop.* 2008;60:40-7
- 3) Martínez E. Dengue. Rio de Janeiro: Editorial Fiocruz; 2005. p. 1-342
- 4) Setiawan Nw, Samsi TK, Wulur H, Sugianto D, Pool TN. Dengue hemorrhagic fever: ultrasound as an aid to predict the severity of the disease. *Pediatr Radiol.* 1998;28:1-4.
- 5) Binh PT, Natheus S, Huong VTQ, Deparis X, Merechal V. Early clinical and biological features of severe clinical manifestations of dengue in Vietnamese adults. *J Clin Virol.* 2009;45:276-80.
- 6) Chongsrisawat V, Hutagalung Y, Pravaraean Y. Liver function test results and outcomes in children with acute liver failure due to dengue infection Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2009;40:47-53. 31 DENGUE: Guías de atención para enfermos en la región de las Américas
- 7) Souza LJ, Alves JG, Nogueira RMR, Gicovate Neto C, Bastos DA, Siqueira EWS, Souto Filho JID, Cezário TA, Soares CE, Carneiro Re. Aminotransferase changes and acute hepatitis in patients with dengue fever: analysis of 1,585 cases. *Braz J Infect Dis.* 2004;8: 156-63.
- 8) Rajat Jhamb et al./Asian Pacific Journal of Tropical Medicine (2011)323-324
- 9) Alvarez ME, Ramirez-Ronda CH. Dengue and hepatic failure. *Am J Med* 1985; 79:670-674.
- 10) Lawn SD, Tilley R, Lloyd G, Finlayson C, Tolley H, Newman P, et al. Dengue hemorrhagic fever with fulminant hepatic failure in an immigrant returning to Bangladesh. *Clin Infect Dis* 2003;
- 11) Huerre MR, Lan NT, Marianneau P. Liver histopathology and biological correlates in five cases of fatal dengue fever in Vietnamese children. *Virchows Arch* 2001; 438(2): 107-115.
- 12) Tongluk T, Roongruedee C, Piyawat K, Acute liver failure and death predictors in patients with dengue-induced severe hepatitis Retrospective study *World J Gastroenterol* 2020 September 7; 26(33): 4983-4995

Resumen de última guía de DENGUE para enfermos en la región de las Américas) OPS año 2010

El dengue (DEN) es una enfermedad infecciosa sistémica y dinámica que puede cursar en forma asintomática o expresarse con un amplio espectro clínico, que pueden ser hasta graves y en algunos casos fatales. Después del período de incubación, la enfermedad comienza abruptamente y pasa por tres fases: febril, crítica y de recuperación. Si bien es una enfermedad compleja en cuanto a sus manifestaciones, el tratamiento es relativamente simple y efectivo, siempre y cuando se hagan las intervenciones correctas y oportunas.

Curso de la enfermedad: el DEN presenta distintas fases:

- **Fase febril:** dura entre 2 a 7 días. En esta fase además de los síntomas habituales de la enfermedad, el hígado suele estar aumentado de tamaño y ser doloroso a la palpación.(1)
La mayoría de los pacientes mejoran después del descenso de la fiebre, y se consideran casos de DEN sin signos de alarma y pasan a la fase de convalecencia. Por otro lado, un número menor de pacientes pueden progresar a la fase crítica. En estos casos, la presencia de signos de alarma (*dolor abdominal intenso, vómito persistente, acumulación de líquidos, sangrado de mucosas, Letargia o irritabilidad, hepatomegalia mayor de 2 cm Laboratorio; Aumento del hematocrito (Hto) , rápida caída de las plaquetas*) son casos de DEN con signos de alarma ayudan a identificar el inicio de la fase crítica y la extravasación de plasma. Estos pacientes con signos de alarma casi siempre se recuperan con la re hidratación intravenosa temprana. No obstante, algunos pueden deteriorarse progresivamente y se consideran como casos de DEN grave.
- **Fase Crítica** ocurre inmediatamente con la desaparición de la fiebre, por lo general, en los primeros 3 a 7 días, puede aumentar la permeabilidad capilar paralelamente con los niveles del hematocrito. El período de extravasación de plasma, clínicamente por lo general, dura de 24 a 72 horas y puede asociarse con hemorragias. (digestivas, ginecológicas etc.)
La leucopenia, seguida de una rápida disminución del recuento de plaquetas, suele preceder a la extravasación de plasma. Los pacientes sin un gran aumento de la permeabilidad capilar mejoran, mientras que aquellos con mayor permeabilidad capilar pueden empeorar como resultado de la pérdida de volumen plasmático. El grado de extravasación de plasma es variable. El derrame pleural y la ascitis pueden

ser clínicamente detectables en función del grado de pérdida de plasma y del volumen de líquidos administrados.

El aumento del hematocrito, así como el estrechamiento de la presión arterial diferencial, o presión de pulso, y la caída de la presión arterial media, reflejan la intensidad de la extravasación de plasma.

El shock ocurre cuando un volumen crítico de plasma se pierde por extravasación, casi siempre es precedido por los signos de alarma anteriormente mencionados. Cuando se produce el shock, la temperatura corporal puede estar por debajo de lo normal. Si el período de shock es prolongado o recurrente, resulta en la hipoperfusión de órganos que da como resultado su deterioro progresivo, acidosis metabólica y coagulopatía de consumo. (CID) Todo esto conduce a hemorragias graves que causan disminución del hematocrito, leucocitosis y agravamiento del estado de shock. Las hemorragias en esta fase se presentan principalmente en el aparato digestivo (hematemesis, melena), pero pueden hacerlo en el pulmón o en el sistema nervioso central. Cuando hay hemorragia grave, en lugar de leucopenia puede observarse que el recuento total de glóbulos blancos aumenta.

El compromiso grave de diferentes órganos, como la **hepatitis grave**, la encefalitis, la miocarditis y la hemorragia profusa, también puede desarrollarse sin extravasación evidente de plasma o shock (2). también puede haber compromiso de otros órganos como el riñón, el pulmón e intestino .

- **Fase de recuperación** en esta etapa se produce una reabsorción gradual del líquido extravasado. Hay una mejoría del estado general, mejoran los síntomas gastrointestinales, se estabiliza el estado hemodinámico, y se incrementa la diuresis. Algunas veces puede presentarse una erupción en forma de "islas blancas en un mar rojo" y puede producirse prurito generalizado. La bradicardia y las alteraciones electrocardiográficas son comunes durante esta etapa. El hematocrito se estabiliza o puede ser menor debido al efecto de dilución del líquido reabsorbido. Por lo general, el número de glóbulos blancos comienza a subir poco después de la desaparición de la fiebre. La recuperación en el número de plaquetas suele ser posterior a la de los glóbulos blancos. La dificultad respiratoria, el derrame pleural y **la ascitis masiva se pueden producir en cualquier momento** si es excesiva o prolongada la administración de líquidos intravenosos. Durante la fase crítica o la de recuperación. También, puede dar lugar a edema pulmonar o insuficiencia cardíaca congestiva.

Clasificación DEN .

A) DEN SIN SIGNOS DE ALARMA:

- **Fiebre** y dos o más de las siguientes manifestaciones:
- Náuseas, vómitos
- Exantema Mialgias y artralgias
- Petequias o test positivo del torniquete

Lab : Leucopenia Confirmado por laboratorio: PCR, cultivo, serología

B) DENGUE CON SIGNOS DE ALARMA Requiere observación estricta e intervención médica:

1-Dolor abdominal intenso y continuo

2- Vómito persistente

3-Acumulación de líquidos

4-Sangrado de mucosas

5- Letargia; irritabilidad

6- Hepatomegalia mayor de 2 cm

Lab: Aumento del hematocrito junto con rápida caída de las plaquetas (evaluar al menos en dos mediciones, durante el seguimiento del paciente).

C) DENGUE GRAVE

Puede presentarse con

1. Escape importante de fluidos que genera shock, acumulación de fluidos en pulmón y disnea

2. Hemorragia grave HDA, y otras

3. Daño importante de órganos

Hígado: AST o ALT mayor o igual a 1.000

SNC, corazón y otros órganos

A) DEN SIN Signos de alarma

La descripción clínica coincide con la fase febril del dengue. Este cuadro clínico puede ser muy florido en los adultos y presentarse con algunos o todos los síntomas y/o signos "típicos" de la enfermedad. El cuadro suele durar generalmente menos de una semana y luego para a una fase de convalecencia que puede durar varias semanas. ###(VER HIGADO Y DEN

B) DEN CON signos de alarma

Cuando baja la fiebre, el paciente que presente los signos de alarma son el resultado de un incremento de la permeabilidad capilar y marcan el inicio de la fase crítica.

1- **El dolor abdominal:** es intenso y continuo: no se asocia con la hepatomegalia de aparición más o menos brusca durante la fase crítica del dengue, ni a presuntas erosiones de la mucosa gástrica, tal como se demostró durante la primera epidemia de dengue hemorrágico en la región de las Américas, ocurrida en Cuba en 1981. La nueva hipótesis es que el dolor intenso referido al epigastrio es un dolor reflejo asociado a una relativa gran cantidad de líquido extravasado hacia las zonas pararenales y perirrenales, que irrita los plexos nerviosos presentes en la región retroperitoneal (3). En un estudios de ultrasonido realizados en niños indonesios con choque por dengue, de los cuales, en 77% se observaron "masas"

líquidas perirrenales y pararrenales, las cuales no se presentaron en los niños sin choque(4) . Además, el engrosamiento súbito de la pared de la vesícula biliar por extravasación de plasma, puede producir dolor en el hipocondrio derecho, sin signos de inflamación, lo cual algunos han considerado erróneamente como colecistitis alitiásica. La extravasación ocurre también en la pared de las asas intestinales, que aumentan bruscamente de volumen por el líquido acumulado debajo de la capa serosa lo cual provoca dolor abdominal de cualquier localización. Este dolor puede ser tan intenso como para simular cuadros de abdomen agudo

- 2- **Vómitos persistentes:** se pueden presentar en una hora >3 o más episodios , o >5 en seis horas. Impiden una adecuada hidratación oral y contribuyen a la hipovolemia. El vómito frecuente se ha reconocido como un signo clínico de gravedad(5)
- 3- **Acumulación de líquidos:** derrame pleural, ascitis o derrame pericárdico y se detecta clínicamente, por radiología o por ultrasonido, sin que se asocie a dificultad respiratoria ni a compromiso hemodinámico, en cuyo caso se clasifica como dengue grave.
- 4- **Sangrado de mucosas:** puede presentarse en encías, nariz, vagina, aparato digestivo (hematemesis, melena) o riñón (hematuria).
- 5- **Alteración del estado de conciencia:** puede presentarse irritabilidad (inquietud) o somnolencia o letargia), con un puntaje en la escala de coma de Glasgow menor de 15.
- 6- **Hepatomegalia:** el borde hepático se palpa más de 2 cm por debajo del margen costal.

C) DEN GRAVE

Puede presentarse insuficiencia hepática aguda, encefalopatía, miocardiopatía o encefalitis, incluso en ausencia de extravasación grave del plasma o choque. Este compromiso serio de órganos es por sí solo criterio de dengue grave. La manifestación clínica es semejante a la de la afectación de estos órganos cuando se produce por otras causas. Tal es el caso de la hepatitis grave por dengue, en la que el paciente puede presentar ictericia (signo que no es frecuente en la enfermedad dengue), así como aumento exagerado de las enzimas, trastornos de la coagulación (particularmente, prolongación del tiempo de protrombina) y manifestaciones neurológicas