

ALTERACIÓN HEPÁTICA POR DENGUE Y SU ASOCIACIÓN AL CONSUMO DE ACETAMINOFÉN

Luis Enrique Duarte Arévalos ^{a,b}, Alicia Belén Marín Duarte ^{a,b},
 Ana Lucía Domínguez Kallus ^{a,b}, Osmar Nicolás Giménez Gómez ^{a,b}

a. Universidad Nacional de Itapúa, Paraguay.

b. Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Nacional de Itapúa, SOCIEM UNI.

CIMEL 2018; 23(2) xx-xx

RESUMEN

Objetivo: Identificar las alteraciones del hepatograma de pacientes internados por dengue en el Hospital Regional de Encarnación (HRE) durante enero a abril de 2016, señalando la posible asociación entre el grado de alteración del hepatograma con la dosificación de acetaminofén durante el tratamiento de infección. **Métodos:** estudio observacional, descriptivo, retrospectivo con componente analítico, muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Se realizó la revisión de fichas clínicas de los pacientes con dengue, evaluando y extrayendo de dichas fichas los datos de valor y variables necesarias para la elaboración del trabajo. **Resultados:** Fueron estudiados 73 pacientes con diagnóstico de dengue durante el periodo de tiempo establecido en la investigación, los cuales consumieron acetaminofén durante la infección por el virus. En cuanto a las alteraciones del hepatograma, 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). **Discusión:** Se observa una marcada alteración del hepatograma en aquellos pacientes internados por dengue que consumieron acetaminofén durante la fase de infección, valores muy semejantes a los que arroja la literatura. Ante una probable sinergia entre el tropismo hepático del virus y la toxicidad misma del acetaminofén, se intentó comprobar la asociación entre ambos. A pesar de la alta incidencia de daño hepático en los pacientes estudiados, el análisis estadístico no resultó significativo.

Palabras clave: dengue, transaminasas, acetaminofén.

HEPATIC ALTERATION BY DENGUE AND ITS ASSOCIATION TO THE CONSUMPTION OF ACETAMINOFEN

ABSTRACT

Objective: To identify the alterations of the hepatogram of patients hospitalized for dengue in the Regional Hospital of Encarnación (HRE) from January to April 2016, indicating the possible association between the degree of alteration of the hepatogram with the dosage of acetaminophen during the treatment of infection. **Methods:** observational, descriptive, retrospective study with analytical component, non-probabilistic sampling of consecutive cases. The clinical records of patients with dengue were reviewed, evaluating and extracting from these records the data of value and variables necessary for the elaboration of the work. **Results:** We studied 73 patients diagnosed with dengue during the period of time established in the investigation, who consumed acetaminophen during infection by the virus. Regarding the alterations of the hepatogram, it was observed that, of these patients, 61 of them presented alterations of the hepatogram in the GOT transaminase (83.6% of the total, with alteration mean: 137UI / L) and at the same time 58 patients presented alteration of GPT (79.5% of the total, with alteration mean: 123 IU / L). **Discussion:** A marked alteration of the hepatogram was observed in those patients hospitalized for dengue who consumed acetaminophen during the infection phase, values very similar to those shown in the literature. Given the probable synergy between the liver tropism of the virus and the toxicity of acetaminophen itself, an attempt was made to verify the association between the two. Despite the high incidence of liver damage in the patients studied, the statistical analysis was not significant.

Keywords: Dengue, transaminases, acetaminophen.

Citar como: Duarte L et al. Alteración hepática por dengue y su asociación al consumo de acetaminofén. CIMEL 2018;23(2): xx-xx.

DOI: <https://doi.org/10.23961/cimel.v23i2.1086>

INTRODUCCIÓN

El dengue es una patología que se ha incrementado de modo dramático en las últimas décadas. Actualmente está en 128 países del mundo, en el trópico y el subtropical, afectando de esta manera la salud de 3.900 millones de personas que viven allí, ya sea en zonas urbanas y periurbanas o rurales. En los últimos años se han notificado epidemias de dengue y/o dengue hemorrágico en Latinoamérica, zona del mundo en la que está incrementando particularmente su incidencia. Según datos de la OMS los casos de dengue se quintuplicaron en las Américas entre 2003 y 2013. Entre 2009 y 2012, se dieron a conocer anualmente en promedio más de un millón

de casos, con más de 33.900 casos graves y 835 fallecimientos. El año 2013 presentó cifras que la catalogaron como el año de mayor epidemia en la historia de Latinoamérica, con más de 2,3 millones de casos, 37.705 casos graves y 1.289 fallecidos (1). Las tasas de mortalidad mencionadas pueden resultar alarmantes, ya que la Organización Mundial de la Salud estima que el 98 % de los fallecimientos por dengue pueden prevenirse (2).

En Paraguay la primera epidemia de dengue se reportó en los años 1989 – 1990 causado en su mayor parte por el serotipo 1. Posteriormente, otra segunda gran epidemia se presentó en el año 2007 causado por el serotipo 3. Desde

2009 se evidencia una co-circulación de serotipos 1 y 2, notificándose entre los años 2009 al 2015 un aumento sostenido de casos y una tercera gran epidemia en el año 2013, donde hubo 145429 casos reportados (3).

La acentuada tendencia de reacción del virus es conocida por los órganos del sistema fagocítico mononuclear, como la médula ósea, bazo, ganglios linfáticos y el hígado (4). Esta enfermedad infecciosa es hepatotropa, ya que a través de muestras de biopsia hepática, se revelaron partículas virales y antígenos del virus en células hepáticas (5).

Las transaminasas son enzimas partícipes en la transferencia de grupos amino de aspartato y alanina al ácido cetoglutarico. La transaminasa glutámico-oxalacética (GOT), se halla en el musculo cardiaco y esquelético, el cerebro y el riñón, así como en el hígado. Su valor normal es de hasta 37 UI/L en el hombre y 31 UI/L en la mujer. La transaminasa glutámico-pirúvica (GPT) se encuentra casi exclusivamente en el hígado y es, por ende, el indicador más específico de injuria celular hepática. Su valor normal es de hasta 40 UI/L en el hombre y 31 UI/L en la mujer. La fosfatasa alcalina (FA o FASA) es una enzima presente en la membrana canalicular del hepatocito. Su valor normal en el adulto es de 98 a 279 UI/L. El 80% de la que se detecta en sangre es de origen hepático y óseo.(6) Su incremento puede hacer sospechar trastorno hepático, y a su vez, valores inferiores al rango suelen verse en trastornos como hipotiroidismo, escorbuto, enfermedad celiaca, acondroplasia, desnutrición grave, déficit de Cinc y de Magnesio, ciertas cirugías cardiacas, entre otras (7).

En relación a la bilirrubina (BT), su concentración sérica normal varía entre 0,3 y 1 mg/dL. Cuando se eleva más allá de los 2 mg/dL, clínicamente se expresa como ictericia (6). Su descenso tiene escasa relevancia clínica y puede verse en las anemias aplásicas o ferropénicas intensas (7).

La lesión hepática se manifiesta con acrecentamiento importante de la alanino aminotransferasa (GPT o ALT) y la aspartato aminotransferasa (GOT o AST). A la exploración física se cotejan dolor abdominal, ictericia y hepatomegalia, semejante a lo observado en otras hepatitis provocadas por virus hepatotropos clásicos. En la hepatitis por virus del dengue los niveles de GOT son mayores que los de GPT, no obstante, en los otros tipos de hepatitis virales, los niveles de GPT se encuentran aumentados (4).

El aumento de las transaminasas se constata en un 60% y no se relaciona de manera constante con hallazgos clínicos de disfunción hepática (4). Se toma en consideración a la hepa-

titis si es que el incremento de las enzimas hepáticas excede 10 veces el valor de referencia fisiológico (7). En la mencionada patología, las enzimas aumentan hasta el noveno día de enfermedad y se normalizan en las tres semanas siguientes (8). Es rara la persistencia de sintomatología y alteraciones analíticas después de los dos meses. En la persistencia de hepatitis, se involucran ya mecanismos inmunológicos (9).

Los daños histopatológicos presenciados son la necrosis centrolobulillar y de la zona media, esteatosis, hiperplasia de las células de Kupfer, infiltración portal de monocitos y cuerpos acidófilos, así como de partículas virales intracelulares. Necrosis hepáticas de ratones infectados experimentalmente han mostrado también eritrofagocitosis y hemorragias (10).

Se han establecido gradaciones con respecto al compromiso hepático por dengue, entre las que se describe la gradación de De Souza y Col. en el que se realizó un análisis de 1.585 casos de dengue confirmados serológicamente en el Centro de Referencia de Dengue en Campos dos Goytacazes, estado de Río de Janeiro. Partiendo de dicho análisis, el grado de agresión hepática se estableció de acuerdo con las alteraciones en los niveles de aminotransferasa:

Grado A: niveles normales de aminotransferasas.

Grado B: elevación de aminotransferasas, con aumento de los niveles de al menos una de las enzimas.

Grado C: elevación de aminotransferasas, con los niveles de al menos una de las enzimas incrementadas a más de tres veces los valores de referencia.

Grado D: hepatitis aguda, con niveles de aminotransferasas aumentadas a por lo menos 10 veces sus valores normales (8).

Un estudio hecho por Mendez et.al evidenció que una de los rasgos clínicos fundamentales del dengue es la aparición de fiebre en el 100 % de los enfermos (11), la misma que según el protocolo avalado por la OMS debe ser tratada con acetaminofén, ya que este fármaco representa uno de los más inocuos y de menor efectos colaterales (12).

Por medio del protocolo de manejo clínico de dengue, en Paraguay, el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, promueve la utilización casi exclusiva de acetaminofén para la fiebre, siendo recomendada la utilización de dipirona solo en casos de niños con precedentes de convulsión febril o extremo disconfort por la fiebre. La dosis de acetaminofén recomendada, en adultos es de 500 a 1.000 mg por vía oral,

no administrado antes de seis horas y con una dosis máxima diaria de 4 gramos; en niños la dosis es de 10 a 15 mg/kg/por vez, hasta cada seis horas, utilizando asimismo medios físicos (13).

La concentración sanguínea de acetaminofén guarda relación con la intensidad de la injuria hepática (una concentración >300 µg/ml a las 4h de la ingestión pronostica daño grave, mientras que una concentración <150 µg/ml indica que la posibilidad de que se produzca daño hepático es muy baja). En intoxicaciones con este fármaco, las anomalías máximas y la insuficiencia hepática pueden presentarse hasta cuatro a seis días posteriores a su consumo y no son raras las elevaciones de aminotransferasa próximas a 10 000 U, es decir, concentraciones que sobrepasan con mucho a las observadas en enfermos con hepatitis viral (14).

El objetivo general que se propuso en esta investigación fue la de identificar las alteraciones del hepatograma de pacientes internados por dengue en el HRE durante el periodo de enero a abril de 2016.

MATERIALES Y MÉTODOS

Es un estudio de diseño metodológico de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo con componente analítico. El lugar de la investigación fue el Hospital Regional de Encarnación ubicado entre las calles Independencia Nacional y Jorge Memmel, Itapúa, Paraguay. El periodo de estudio fue de enero a abril de 2016, considerándose estos meses por ser los de mayor índice de casos de dengue.

La población diana o Población enfocada fueron aquellos pacientes que dieron positivo a la prueba serológica para el dengue, la población accesible aquellos pacientes con diagnóstico de dengue, internados en el HRE, entre enero a abril de 2016. La muestra fueron aquellos pacientes con serología positiva para el dengue, internados en el HRE, durante enero a abril del 2016 y que hayan cumplido con los criterios de investigación tanto de inclusión (Internación en el servicio de Clínica Médica, con diagnóstico de dengue) como de exclusión (Patología hepática previa conocida por el paciente y mencionada en la historia clínica, pacientes en cuya ficha no se encuentren los datos necesarios para la investigación).

El tipo de muestreo fue no probabilístico de casos consecutivos. Se tomó como tamaño muestral el 100% de los pacientes diagnosticados con dengue durante el tiempo establecido para la investigación. Las variables de interés fueron: fracciones del Hepatograma (GOT, GPT, FA, Bilirrubina), sexo,

edad, gradación de De Souza, dosificación de acetaminofén, consumo ambulatorio previo de acetaminofén.

Con respecto a los procedimientos, se realizó la toma de muestra a través de la búsqueda de fichas clínicas en el Departamento de Archivos del HRE. Una vez encontradas, fueron excluidas aquellas que no cumplían con los criterios de selección, y fueron recopiladas las diferentes variables en estudio, en una hoja diseñada para el efecto.

Para la comprobación de la hipótesis fue utilizada la prueba de Chi Cuadrado, con un valor significativo de p menor a 0,05, previo procesamiento de datos en una hoja de cálculo de Microsoft Excel 2013.

Se resalta que en esta investigación fueron respetados los Principios de Justicia, Beneficencia, no Maleficencia y autonomía del paciente sin presentar los autores ningún tipo de conflicto de intereses. Para su aprobación, el protocolo fue evaluado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Itapúa. En todo momento fue respetado el anonimato de los pacientes.

RESULTADOS

En esta investigación fueron estudiadas 73 fichas clínicas de los diversos pacientes incluidos como muestra del trabajo. Pudo observarse un predominio del sexo femenino en un 78% (N: 57). Con respecto a la edad, el promedio hallado es de 37 ± 20 años, evidenciándose en los extremos una edad mínima de 15 y máxima de 90 años de vida.

En la tabla 1 puede visualizarse una descripción detallada de las alteraciones observadas en cada una de las fracciones del hepatograma.

Tabla 1. Alteraciones de cada fracción del hepatograma (Fuente: datos extraídos de fichas clínicas, Dpto. de Archivos, HRE).

Fracción	# de Pacientes	%	MA	RA	DE
GOT	61	83,6	137 UI/L	32-614 UI/L	120 UI/L
GPT	58	79,5	123 UI/L	34-619 UI/L	120 UI/L
FASA	54	73,9	55 UI/L	30-93 UI/L	16 UI/L
BT	16	21,9	0,37 mg/dL	0,16-1,38 mg/dL	0,34 mg/Dl

MA: Media de alteración, RA: Rango de alteración, DE: Desviación estándar.

A través de estos datos, se pudo evaluar el compromiso hepático por dengue que pudieran presentar los pacientes de acuerdo al grado de alteración de las transaminasas (gráfico 1).

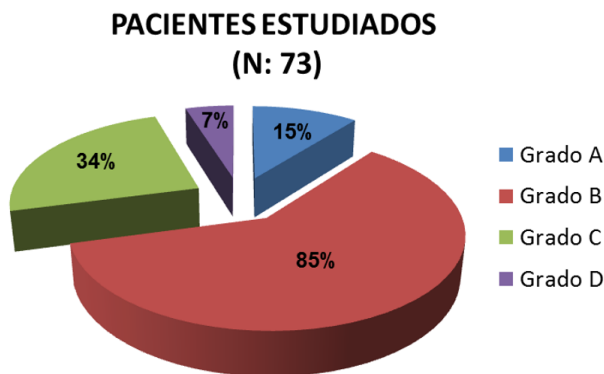


Gráfico 1: Compromiso hepático por dengue. Clasificación propuesta por De Souza y Col. (Fuente: datos extraídos de fichas clínicas, Dpto. de Archivos, HRE).

Las características investigadas acerca el consumo de acetaminofén informaron su uso en dos diferentes rangos de dosificación, y a su vez pudo identificarse un consumo ambulatorio previo en el 59% (N: 43) del total de pacientes, datos que se encuentran detallados en el gráfico 2.

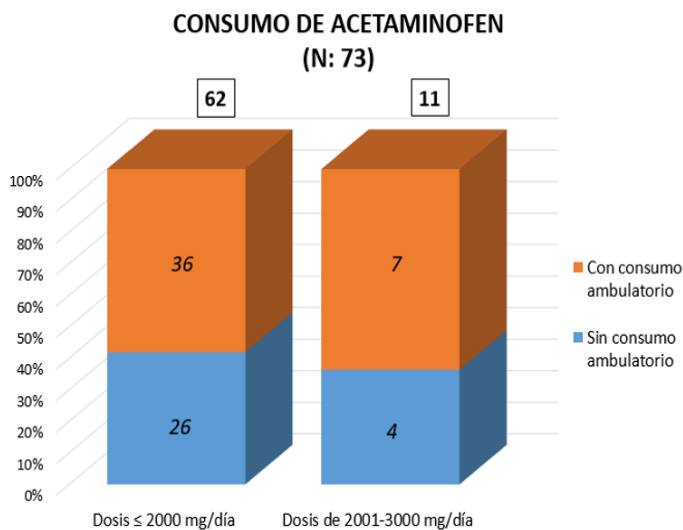


Gráfico 2. Características del consumo de acetaminofén. (Fuente: datos extraídos de fichas clínicas, Dpto. de Archivos, HRE). Dosis de 2001-3000 mg/día.

En la tabla 2 se compara el consumo de acetaminofén en dos rangos de dosis, y el número de pacientes con alteraciones de transaminasa, a fin de dilucidar alguna posible asociación existente entre la dosis consumida y la alteración de transaminasas en pacientes infectados por dengue. Se procedió a realizarse el análisis estadístico a través de la prueba χ^2 devolviendo un valor p mayor a 0,05; no siendo por ello estadísticamente significativa.

Tabla 2: Asociación entre consumo de acetaminofén durante internación y alteraciones de transaminasas (Fuente: datos extraídos de fichas clínicas, Dpto. de Archivos, HRE).

Consumo durante internación	# de pacientes	Transaminasa Normal	Transaminasa Alterada	Valor p
Dosis ≤ 2000 mg/día	62	10 (16%)	52 (84%)	0,5476
Dosis 2001-3000 mg/día	11	1 (9%)	10 (91%)	
Total	73	11	62	

A su vez, se indagó sobre la posible asociación entre el consumo ambulatorio previo de acetaminofén y la alteración de transaminasas séricas, no habiéndose constatado un valor p que refleje significancia estadística (Tabla 3).

Tabla 3. Asociación entre consumo ambulatorio previo de acetaminofén y alteraciones de transaminasas (Fuente: datos extraídos de fichas clínicas, Dpto. de Archivos, HRE).

Consumo ambulatorio previo	# de pacientes	Transaminasa Normal	Transaminasa Alterada	Valor p
Con posterior dosis ≤ 2000 mg/día	36	3 (8%)	33 (92%)	0,6198
Con posterior dosis 2001-3000 mg/día	7	1 (14%)	6 (86%)	
Total	43	4	39	

DISCUSIÓN

En los últimos 10 años, el dengue ha representado un importante problema de salud pública en el Paraguay; su incidencia y distribución geográfica se ha extendido de manera continua con el surgimiento de casos graves. Entre diciembre de 2012 y julio de 2013, se confirmaron laboratorialmente más de 100.000 casos (15). Regionalmente, se ha convertido en una verdadera endemia, evidenciándose picos anuales de epidemia, habiéndose optado justamente para esta investigación, un periodo de tiempo considerado como el de mayor aparición de casos de dengue durante todo el transcurso del año.

En relación a las características demográficas, ciertos estudios indican una afectación mayor en el sexo femenino, con una proporción 1:3 con respecto a los hombres, que a su vez

coincide con reportes a nivel nacional (16). Existen dos probables hipótesis que podrían explicar estos datos: El hecho de que las mujeres habitúen ir a los servicios de salud más que los hombres, por lo tanto, el dengue sea notificado en mayor proporción entre ellas, y que las mujeres se encuentran mayoritariamente dentro de la residencia, y, sabiendo que el hábitat preferido del mosquito *Aedes aegypti* son en patios de residencias, son ellas las que están más expuestas a la infección (17). En contrapartida, no siempre la afectación es al sexo femenino en su mayoría, ya que, otras investigaciones a nivel país, como un estudio realizado en el departamento Central, pudo arrojar una mayor prevalencia de pacientes masculinos afectados por dicha infección (18).

Al mismo tiempo, la edad media en esta investigación fue aproximadamente de 37 años, valor no muy alejado de ciertas investigaciones nacionales en las que se observan promedios de 47 años, con una mínima de 16 años y máxima de 86 años, rangos al mismo tiempo bastante cercanos al de este trabajo (16). En la mencionada investigación, así como en este estudio, se pudo ver una mayor afectación en la franja etaria adulta, situación que se justifica con el hecho de que, al ser un grupo tanto social como laboralmente más activo, presentan una necesidad más urgente de consultas, para mejorar su estado de salud de manera precoz y en consecuencia reintegrarse a su ambiente laboral y social lo más antes posible.

En lo que respecta alteraciones en el hepatograma, la alta frecuencia de afectación hepática manifestada en esta investigación se ajusta a los resultados publicados por otros autores (19). En contexto, podemos detallar un trabajo realizado en Ecuador, en el 2013, donde fueron analizados pacientes con diagnóstico de dengue, cuya frecuencia de variación de transaminasas fue de casi el 100% de toda la muestra (GOT: 93,3%; GPT: 96,6%) (20) siendo incluso superior a la frecuencia hallada en esta investigación (GOT: 83,6%; GPT: 79,2%). Otro estudio llevado a cabo en el Hospital Nacional de Itaugúa, Paraguay, donde se evaluó el compromiso sistémico por dengue en 188 sujetos, arrojó una media de alteración de la fracción GOT de 143 UI/L (rango 22-4128 UI/L) y media de GPT de 88 UI/L (rango 11-1829 UI/L) (21), observándose un contraste con respecto a los valores medios de transaminasas encontrados en esta investigación (GOT: 137 UI/L con rango de 32-614 UI/L y GPT: 123 UI/L con rango de 34-619 UI/L).

En cuanto a la bilirrubina sérica, coincidimos con Yraima Larreal y Col (22) sobre la baja significancia clínica que pueda presentar en relación al dengue, ya que en el mencionado

estudio esta fracción se mantuvo dentro de valores normales en un 83,3%, lo que sugiere que la fase de conjugación y/o excreción de la bilirrubina no es afectada en forma importante por el virus. Cabe destacar que, en el caso de esta investigación, no solo se evidenció una poca frecuencia de elevación de bilirrubina, sino que además fueron mayoritarios los valores por debajo del rango normal establecido, dato poco relevante para esta investigación y cuyas probables causas fueron mencionadas en los antecedentes del trabajo.

Los niveles de fosfatasa alcalina sérica, aunque resultaron alterados en los pacientes estudiados, no representan una expresión de alteración por dengue o por intoxicaciones por acetaminofén, esto, debido a que la totalidad de dichas alteraciones fueron por debajo del rango normal establecido, siendo las causas de la misma otro tipo de patologías citadas con anterioridad en este trabajo.

Los antecedentes refieren una evidente y comprobada alteración hepática por consumo de acetaminofén en dosis mayores a la recomendada. Ciertas investigaciones han comprobado que el Ibuprofeno y el acetaminofén son los medicamentos mayormente involucrados en casos leves de Lesión hepática Inducida por Medicamentos (DILI), comúnmente en pacientes menores de 50 años. Estos medicamentos presentan toxicidad hepática dosis-dependiente, por lo que se incriminan en situaciones de abuso o dosis elevada (23).

Así también, la misma patogenia del dengue puede perpetuar alteraciones hepáticas en los pacientes. Existen reportes de daño hepático en pacientes que cursan infección por dengue, entre ellos, un trabajo en Perú donde se constató insuficiencia hepática aguda en 87,5 % de pacientes con dengue con signos de alarma (24). Al mismo tiempo, una investigación realizada en Colombia constató compromiso hepático en el 90,2% de pacientes con dengue sin signos de alarma, en el 93% de pacientes con dengue con signos de alarma, y compromiso hepático en el 100% de pacientes con dengue grave (25).

Por ende, esta investigación buscó dilucidar alteraciones exacerbadas del hepatograma, bajo la hipótesis de en una probable sinergia entre el tropismo hepático del virus y la toxicidad misma del acetaminofén. Aunque se haya constatado alta incidencia de daño hepático en los pacientes estudiados, a través del análisis estadístico, no se pudo comprobar la asociación de estos daños con el consumo concomitante de acetaminofén a dosis terapéuticamente altas.

Se concluye que existe un alto grado de alteración del hepatograma en los pacientes infectados por dengue y tratados con acetaminofén. Los resultados del análisis de los datos no arrojaron significancia estadística, por lo que se sugieren realizar investigaciones de mayor proporción abarcando el consumo de acetaminofén de manera más profunda, a fin de establecer puntos de corte que permitan discernir entre daños sobre agregados en la salud de los pacientes.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Fuente de financiamiento: Autofinanciado

Eventos presentados:

- XXII Concurso Internacional de trabajos de Investigación en marco del XXXII Congreso Científico Internacional "Urgencias y Emergencias Médicas" CCI Paraguay 2017.
- III Jornada interna de Jóvenes Investigadores de la Universidad Nacional de Itapúa.

Agradecimientos: A la Dra. Carolina Scott, por haber contribuido enormemente en la elaboración de este trabajo y por haber depositado en nosotros, a través de su gran espíritu, la semilla que hizo crecer nuestras mentes las ganas y entusiasmo por el mundo de la investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Manzo-carvajal VL, Baquerizo-cabrera MB. Perfil epidemiológico del dengue en pacientes adultos Epidemiological profile of dengue in adult patients Perfil epidemiológico da dengue em pacientes adultos. 2017;3:1103-15.
2. Analiza Bonelo, Monica Guzman-Rodriguez JG-C, Carlos Pardo-Villamizar, Diego Vargas, Julio Cesar Mantilla BP. Caracterización inmunopatológica de pulmón e hígado en casos fatales por dengue. *Bio-med Rev del Inst Nac salud.* 2017;37:55.
3. Martínez de Cuellar C, Lovera D, Arbo A. Risk factors associated with dengue mortality in children under 15 years of age in Paraguay, 2010-2013. *Pediatría (Asunción) [Internet].* 2017;44(2):136-42. Available from: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1683-98032017000200136&lng=es&nrm=iso&tlng=es
4. Valero CN, Reyes VI, Larreal EY, Maldonado EM. [Aminotransferases serum levels in patients with Dengue type 3]. *Rev Med Chil.* 2007;135(10):1304-12.
5. Viswanathan S, Iqbal N, Anemon PP, Kumar GS. Fatal fulminant hepatic failure in a diabetic with primary dengue. *J Trop Med.* 2010;
6. Argente; Álvarez. *Semiología Médica.* 2da Ed. Editorial Médica Panamericana; 2014. 799-804 p.
7. Prieto J, Yustre J. *La Clínica y el Laboratorio.* 2015. 1247 p.
8. Souza LJ De, Alves JG, Nogueira RMR, Gicovate Neto C, Bastos DA, Siqueira EWDS, et al. Aminotransferase changes and acute hepatitis in patients with dengue fever: analysis of 1,585 cases. *Braz J Infect Dis.* 2004;8(2):156-63.
9. Tristão-Sá R, Kubelka CF, Zandonade E, Zagne SMO, Rocha N de SM, Zagne LO, et al. Clinical and hepatic evaluation in adult dengue patients: a prospective two-month cohort study. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012;45(6):675-81.
10. Paes MV, Lenzi HL, Nogueira ACM, Nuovo GJ, Pinhão AT, Mota EM, et al. Hepatic damage associated with dengue-2 virus replication in liver cells of BALB/c mice. *Lab Invest.* 2009;89(10):1140-51.
11. Méndez Á, González G. Dengue hemorrágico en niños: diez años de experiencia clínica. *Biomédica.* 2003;23:180-93.
12. Céspedes Lesczinsky M, Torrico A, Tobías Paz F. ARTÍCULO ORIGINAL Efectos de la administración de dipirona en niños tratados por dengue con signos de alarma. 2015;54(3):121-9.
13. Social M de SP y B. Guía de Manejo Clínico. *Dengue Guia de Manejo Clinico.* 2012. 52 p.
14. Harrison, T., Fauci, A., Hauser, S., y Longo D. *Harrison-Principios de Medicina Interna.* McGraw-Hill; 2015. volume 19, pág 2027.
15. Pereira Y, Samudio M, Ojeda A, Cabello Á. Seroprevalencia de la infección por dengue en un distrito del Chaco Paraguayo: Estudio poblacional. *Rev Chil infectología.* 2015;32(6):618-27.
16. Fleitas Mendoza E, Ortiz Ovelar C, Ferreira Gaona MI DRC. Caracterización epidemiológica del dengue en la Unidad de Terapia Intensiva Adultos. Hospital Central "Dr. Emilio Cubas" del Instituto de Previsión Social, Paraguay Epidemiological characterization of dengue in the "Dr. Emilio Cubas" Adult Intensi. *Mem Inst Investig Cienc Salud.* 2015;13(1):31-40.
17. Cardoso IM, Cabidelle A de SA, Borges P de CELP de C e L, Lang CF, Calenti FGFG, Nogueira L de O, et al. Dengue: clinical forms and risk groups in a high incidence city in the Southeastern region of Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011;44(4):430-5.
18. Almada Negrete. Factores de riesgo asociados a la mortalidad en pacientes con dengue en la epidemia 2012-2013. *Rev postgrado la Fac Med [Internet].* 2013; Available from: <http://medicinauni.edu.py/wp-content/uploads/2015/03/factores-de-riesgo-asociado-a-la-mortalidad-en-pacientes-con-dengue-en-la-epidemia-2012-2013.pdf>
19. Samanta J. Dengue and its effects on liver. *World J Clin Cases.* 2015;3(2):125.
20. Ordóñez Paredes. Determinación de dengue mediante detección de Inmunoglobulina M y su relación en la alteración del perfil hepático de los pacientes que acuden al Hospital Teófilo Dávila de Cantón Machala en el periodo octubre 2012 abril 2013. *Loja, Ecuador.* 2013;1-38.
21. Real R, Rojas G, Correa D, Barrios MDLÁ, Aldama F, Pinchi L, et al. Manifestaciones sistémicas del dengue. *Rev Nac.* 2013;5(2):8-16.
22. Larreal Y, Valero N, Estévez J, Reyes I, Maldonado M, Espina LM, et al. Alteraciones hepáticas en pacientes con dengue. *Invest Clin.* 2005;46(2):169-78.
23. Mengual-moreno E, Silva-suarez N, Bessone F. Reporte de casos de lesión hepática inducida por medicamentos en un centro hospitalario de referencia del estado Zulia, Venezuela. 2015;56(1):3-12.
24. López Acosta DS. Incidencia de Dengue con signos de alarma e insuficiencia hepática en el hospital Santa Rosa de Puerto Maldonado en el año 2014. 2015;
25. Rodríguez-salazar CA, Recalde-reyes DP, Mercedes M, Padilla L, Quintero-álvarez L, Carlos J, et al. Asociación Colombiana de Infectología Manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio de una serie de casos febriles agudos con diagnóstico presuntivo de infección por el virus dengue. *Quindío (Colombia).* 2016;20(2):84-92.

Correspondencia:

Luis Enrique Duarte Arévalos

Tel: +595 995 692 015

Correo electrónico: duar556@gmail.com