

ARTÍCULO ORIGINAL

GRAVEDAD Y PRONÓSTICO DE LAS ALTERACIONES HEPATICAS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR DENGUE EN EL HUEM

Jorge Gómez¹, David Berri¹, Johana Ortiz¹, Ledys Gómez¹, Ángela Rumbo¹, Omar Geovanny Pérez¹, Noé Castro G²✉

1. Grupo de investigación en enfermedades parasitarias, tropicales e infecciosas. Departamento de Medicina. Universidad de Pamplona.

2. Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario Erasmo Meoz.

RESUMEN

El objetivo de la presente investigación es determinar la gravedad y el pronóstico de las alteraciones de la función hepática que se presentan en los pacientes con dengue. Se estudiaron los pacientes con diagnóstico de dengue del servicio de urgencias y medicina interna del Hospital Universitario Erasmo Meoz, realizándoles examen físico y pruebas de laboratorio y ecografía con el fin de detectar alteraciones de la función hepática. Posteriormente se aplicaron escalas que permitan clasificar la gravedad y el pronóstico de las alteraciones encontradas. Se estudió una muestra de 50 pacientes con diagnóstico de dengue por IgM positiva, encontrándose que 44 pacientes presentaron algún tipo de alteración de la función hepática, sea detectada mediante examen físico, pruebas de laboratorio, ecografía abdominal, o en varias de estas. Se aplicó la clasificación del compromiso hepático propuesto por De Souza y colaboradores, encontrándose que 24 de los pacientes con alteraciones hepáticas (58,5%) se catalogaron como grado de hepatitis C, y solo 6 pacientes (14,6%) se clasificaron como grado D. Respecto a la aplicación de los criterios de falla hepática aguda de la ASSLD, se encontró que una paciente cumplió todos los ítems necesarios para ser catalogada como falla hepática aguda. La presencia de alteraciones hepáticas debidas a la infección por dengue fue un evento común en los pacientes observados. Sin embargo, se debe considerar el impacto clínico de estas alteraciones.

Palabras clave: Dengue, alteraciones hepáticas, pronóstico, gravedad.

SERIOUSNESS AND PROGNOSIS OF HEPATIC ALTERATIONS IN HOSPITALIZED PATIENTS BECAUSE OF DENGUE IN THE HUEM

SUMMARY

The objective of this article is to determine the severity and prognosis of the altered hepatic functions that present the patients with dengue. We studied patients with a diagnosis of dengue in the emergency and internal medicine department from the Erasmo Meoz Unversitary Hospital by doing a physic exam and laboratory tests and also echography to find altered hepatic function. Posteriorly were applied scales that allow classifying the seriousness and prognosis of the results. We conducted a sample of 50 patients with Dengue determined by IgM Positive, finding that 44 patients showed an altered hepatic function on the physic exam, laboratory test, and abdominal echography or all of them. The hepatic seriousness was classified by De Souza Scale finding that 24 of the patients with altered hepatic functions (58,5%) were classified as Hepatitis C and only 6 patients (14,6%) were classified as hepatitis D. About the criterion application for acute hepatic failure of the American Association for the study of liver diseases (ASSLD), it was found that one patient had all the necessary items for the acute hepatic failure classification. The presence of hepatic alterations because of dengue infection was a very common event among the patients viewed. However it has to be considered the clinical impact of these alterations.

KEYWODRS: Dengue, altered hepatic, prognosis, severity.

✉ Correspondencia: Omar Geovanny Pérez. Departamento de Medicina. Dirección: Calle 6BN 12E-23, Los Acacios, Cúcuta, Colombia. Teléfono: (7) 5893938, correo electrónico: geoperez@unipamplona.edu.co

INTRODUCCIÓN

El dengue es una infección viral transmitida por mosquitos, que se presenta en todas las regiones tropicales y subtropicales del planeta. El agente etiológico es un arbovirus compuesto por RNA que pertenece a la familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus* y del cual existen 4 serotipos (DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4), los cuales se transmiten al hombre por el mosquito *Aedes aegypti* (1). El principal factor de riesgo para padecer dengue es habitar o visitar zonas, especialmente urbanas, que se encuentren por debajo de 1800 msnm, y donde sea común la presencia del vector y del virus (2). Por todo esto, se considera que el dengue es una enfermedad de importancia en salud pública, y debido a su fácil transmisión ha llegado a presentarse en más de 150 países y se estima que más de 2500 millones de personas están en riesgo de contraer el dengue, y así mismo, cada año se producen entre 50 y 100 millones de infecciones por el virus del dengue en el mundo (3).

La patogenia de la infección del dengue inicia cuando el agente viral es introducido al hospedero por medio de la saliva del mosquito infectado. El virus se multiplica en el punto de inoculación y a nivel de los ganglios linfáticos; a partir de estos alcanza el torrente sanguíneo y alcanza los diferentes órganos a afectar (4). El virus presenta un marcado tropismo por los órganos del sistema reticuloendotelial, como médula ósea, hígado, bazo, y ganglios linfáticos (5).

Después de un periodo de incubación que varía de 3 a 7 días, inician los síntomas que se agrupan en 3 fases de la enfermedad (6). La fase febril, es el estadio inicial de la enfermedad que se caracteriza por la aparición de fiebre alta y repentina, con temperaturas superiores a 38,5° C, que puede durar entre 2 a 7 días, y generalmente se acompaña de otros síntomas generales tales como cefalea,

mialgias y artralgias, náuseas y vómito, entre otros; en esta fase es importante detectar la presencia de signos de alarma tales como hepatomegalia, petequias, equimosis o trombocitopenia (1,7); la fase crítica, dura de 24 a 48 horas y se caracteriza por un aumento en la permeabilidad capilar paralela al incremento de los niveles del hematocrito, posterior a la disminución de la temperatura (1,7). Clínicamente y por lo general, este periodo dura de 24 a 48 horas, y puede estar precedida por leucopenia con neutropenia y linfocitosis, y puede asociarse con hemorragia de las mucosas nasal y de las encías, así como con sangrado vaginal en mujeres en edad fértil, y hematemesis. El derrame pleural y la ascitis pueden ser clínicamente detectables en función del grado de pérdida de plasma y del volumen de líquidos administrados (7).

La infección por el virus del dengue puede cursar en forma asintomática o expresarse con un espectro clínico amplio que involucra los sistemas vascular, muscular y hematológico y que incluye síntomas generales hasta manifestaciones graves, que en determinados casos puede conducir a choque y muerte (1,7). Los cuadros más graves de la enfermedad se han observado en aquellos pacientes que sufren una segunda infección por un serotipo diferente del virus (4). Dichas manifestaciones graves de la enfermedad pueden afectar diversos sistemas, como el sistema nervioso central, miocardio, hígado o pulmones (8). Se ha establecido que las alteraciones de la función hepática en la infección por dengue cursan con elevación de las transaminasas TGO y TGP (9-11). Además, dichas alteraciones hepáticas se relacionan con manifestaciones clínicas tales como hepatomegalia dolorosa, ictericia y sangrados, así como, hallazgos ecográficos como edema perivesicular, líquido libre en cavidad abdominal, derrame pleural y hepatomegalia (12,13).

Los mecanismos de interacción entre las células hepáticas y el virus del dengue no están claramente definidos (4). Se cree que el virus del dengue es capaz de unirse al heparan sulfato, un glucosaminoglucano que se ubica en la superficie celular; esta unión está involucrada en la entrada del virus a las células (14). La unión a estas partículas celulares genera cambios estructurales en las células hepáticas que permite la unión de más receptores virales, y es posible que factores específicos de diferenciación celular cumplan un rol importante en la replicación del virus dentro del hepatocito (15). La muerte celular se produce por la respuesta inmunitaria celular y humoral, efectos nocivos directos por parte del virus, y daño a los componentes celulares (15).

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de serie de casos. Para ello, inicialmente se estudiaron los pacientes con diagnóstico presuntivo de dengue que ingresaron a los servicios de urgencias y medicina interna del Hospital Universitario Erasmo Meoz de Cúcuta, en el periodo comprendido entre el 1 de agosto de 2013 y el 30 de abril de 2014. Los criterios de inclusión para la participación en el estudio fueron ser mayor de 15 años, aprobar el consentimiento informado para participar, y tener diagnóstico de dengue confirmado con IgM para dengue positiva. Se excluyeron aquellos pacientes con diagnóstico alternativo de otra enfermedad febril.

A los pacientes seleccionados se les solicitó dar su consentimiento informado en un documento destinado para tal fin, y de igual (encefalopatía) en un paciente con una enfermedad de curso menor a 26 semanas (16). Los criterios del Hospital colegio Rey establece el pronóstico en pacientes con falla $>17,5$ mg/dL, intervalo de 7 días entre el inicio de ictericia y la encefalopatía; sí el paciente cumple más criterios peor es el pronóstico

forma se les aplicó el formato de historia clínica diseñado para detectar la presencia alteraciones de la función hepática; así mismo se solicitaron las pruebas de laboratorio y ecografía abdominal con el fin de encontrar alteraciones hepáticas. Dichas pruebas fueron: TGO, TGP, bilirrubina total y directa, fosfatasa alcalina, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, proteínas totales, albumina e IgM para dengue, esta última con el fin de confirmar o descartar el diagnóstico de dengue. Las pruebas de laboratorio y ecográficas fueron realizadas acorde a los protocolos del HUEM. Posterior al egreso del paciente se realizó la recolección de los resultados de laboratorio mediante revisión de las historias clínicas.

Clasificación clínica

Para realizar la clasificación de los pacientes de acuerdo a la gravedad y el pronóstico de sus alteraciones hepáticas se usaron varias escalas encontradas en la literatura. La clasificación del compromiso hepático propuesta por De Souza y colaboradores establece que este daño puede agruparse en grado A (niveles normales de transaminasas), grado B (aumento de transaminasas de una a tres veces su valor normal), grado C (aumento de transaminasas entre 3 y 10 veces su valor normal) o grado D (hepatitis con transaminasas por encima de 10 veces su valor normal) (10).

La asociación americana para el estudio de la enfermedad hepática define falla hepática aguda se define como anomalías de la coagulación con INR ≥ 1.5 , y algún grado de alteración mental hepática aguda bajo los siguientes criterios: edad <10 años o >40 años, tiempo de protrombina >50 segundos o INR $>3,5$, bilirrubina sérica (16). La escala de Child-Pugh generalmente se utiliza en la estadificación de la cirrosis hepática, y clasifica el daño en grado A (5-6

puntos), grado B (7-9 puntos), grado C (10 a 15 puntos) (17). Adicionalmente se compararon los días de estancia hospitalaria entre los pacientes con dengue que presentaron alteraciones hepáticas y aquellos sin dicha afectación.

El almacenamiento y análisis de datos se llevó a cabo con el programa SPSS statistics 19®.

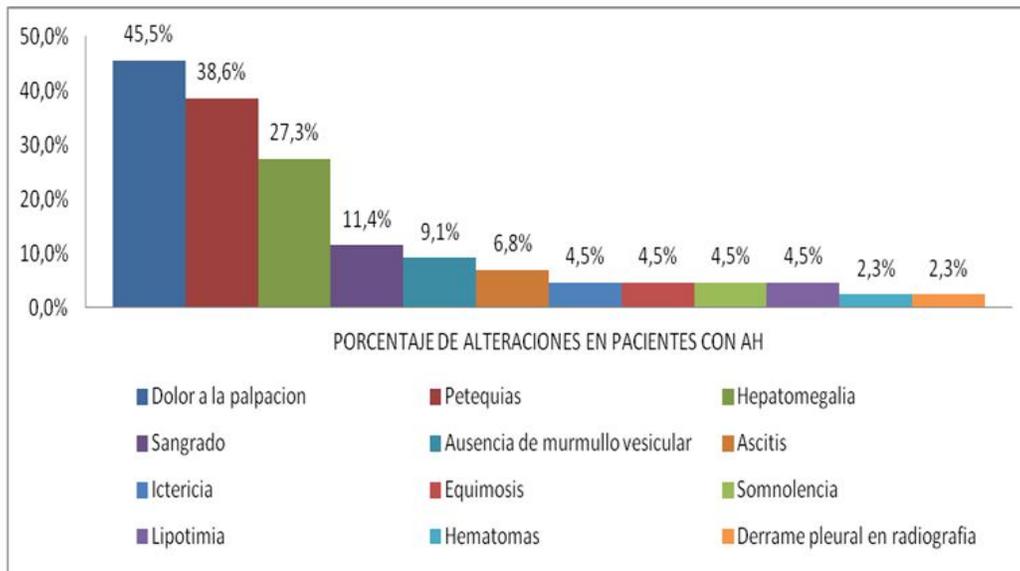
RESULTADOS

En total se evaluaron 96 pacientes; sin embargo, se confirmó la infección por dengue con prueba IgM positiva en 50 casos. El 48% de los pacientes tuvo entre 25 y 34 años, y se encontró un leve predominio de casos hacia el sexo masculino (60%). El 74% de los pacientes tuvo como lugar de procedencia el área metropolitana de la ciudad, distribuidos así: 22

pacientes (44%) provenían de Cúcuta, 10 pacientes (20%) provenían de Villa del Rosario y 5 pacientes (10%) de Los Patios.

Se observó que en 44 pacientes (88%) existió algún tipo de alteración de la función hepática, sea detectada mediante examen físico, pruebas de laboratorio, ecografía abdominal, o con anomalías en varias de estas modalidades. De esta cifra, 10 pacientes se clasificaron como dengue sin signos de alarma, 30 presentaron signos de alarma y 4 se catalogaron como dengue grave. En los pacientes con alteraciones de la función hepática se observó que la anomalía del examen físico más común fue la presencia de dolor a la palpación abdominal en 20 pacientes (45,5%), seguida de petequias vistas en 17 pacientes (38,6%); se encontró hepatomegalia en 12 pacientes (27,3%) (Ver gráfica 1).

Gráfica 1. Hallazgos físicos en los pacientes con dengue que presentaron alteraciones hepáticas.



Se realizaron pruebas de transaminasas en 45 pacientes observándose valores alterados

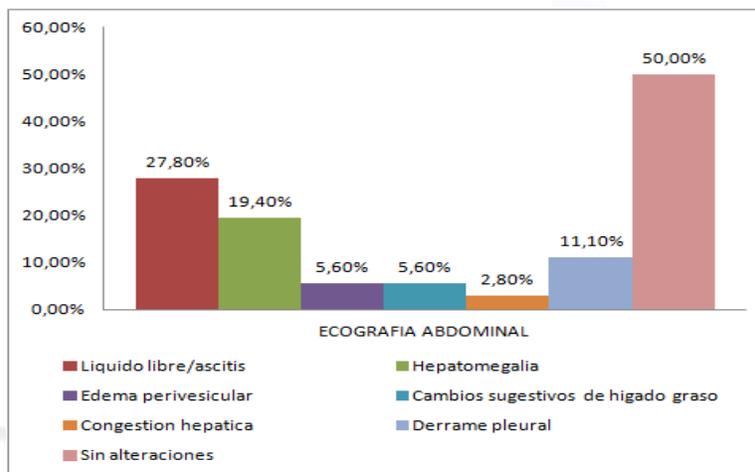
de TGO y TGP en 42 (93,3%) y 40 (88,8%) pacientes respectivamente (ver tabla 1).

Tabla 1. Medidas de tendencia central de los resultados obtenidos en las pruebas de laboratorio realizadas en los pacientes con dengue.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
BILIRRUBINA TOTAL	29	,19	3,23	,6190	,60601
BILIRRUBINA DIRECTA	29	,09	1,80	,2979	,30932
TGO	45	16,51	1628,80	237,2456	331,14841
TGP	45	13,00	1340,62	172,8738	247,71677
FOSFATASA ALCALINA	29	104,95	522,30	223,2890	89,72308
ALBUMINA	31	2,42	4,25	3,4897	,40148
PROTEINAS TOTALES	30	4,34	7,56	6,0127	,82516
TIEMPO DE PROTROMBINA	45	8,1	17,0	10,640	1,7244
INR	45	,85	1,50	1,0938	,16184
TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA	38	20,9	47,8	36,945	6,3992

Se realizó ecografía abdominal en 36 pacientes y fue normal en 18 pacientes (50%). La alteración que se observó con mayor frecuencia fue la presencia de líquido libre o ascitis, encontrada en 10 (55,6%) pacientes, seguida de hepatomegalia vista en 8 ecografías (36,8%) y derrame pleural en 4 ecografías (22,2%) (Ver gráfica 2).

Gráfica 2. Resultados ecográficos observados en los pacientes con dengue.



Al clasificar el grado de compromiso hepático según lo propuesto por De Souza y colaboradores¹⁰ se observó que tres pacientes (6,7%) se ubicaron dentro del grado A, 10 pacientes (22,2%) se clasificaron dentro del grado B, 26 pacientes (57,8%) se ubicaron dentro del grado C, y seis pacientes se clasificaron dentro del grado D (13,3%) (Ver tabla 2).

Tabla 2. Pacientes con alteraciones hepáticas según grado de compromiso hepático

CLASIFICACION DEL COMPROMISO HEPATICO			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
GRADO A	2	4,9	4,9
B	9	22,0	26,8
C	24	58,5	85,4
D	6	14,6	100,0
Total	41	100,0	

Se realizó la aplicación de los criterios para falla hepática aguda de la asociación americana para el estudio de la enfermedad hepática en 43 pacientes estudiados y se encontró que solo un paciente (2,3%) con dengue cumplió dichos criterios. Respecto a la aplicación de los criterios del King's College Hospital, se realizó en 44 pacientes, encontrándose que ningún paciente tenía todos los parámetros; 37 pacientes (84,1%) no cumplieron ningún criterio, en tanto 7 pacientes (15,9%) cumplieron un solo parámetro, edad mayor a 40 años. La aplicación de la escala de Child-Pugh se realizó en 33 pacientes, y se encontró que 27 (81,8%) de estos estuvieron clasificados en categoría A, mientras que 6 pacientes (18,2%) se agruparon dentro de la categoría B, y ningún paciente cumplió el puntaje para la categoría C. Sin embargo, de los 6 pacientes que se clasificaron como categoría B, 2 pacientes requirieron unidad de cuidado intensivo, y una de estas cumplió con los criterios de falla hepática aguda de AASLD (16).

En los pacientes con dengue que no presentaron ningún tipo de alteración de la función hepática el tiempo de estancia hospitalaria en promedio fue de 1,7 días, con un valor máximo de 4 días en dos pacientes. En los pacientes con dengue que presentaron alteraciones de la función hepática el tiempo promedio de estancia hospitalaria fue de 4,17 días, con un valor mínimo de 2 días y un valor máximo de 8 días, y con una moda de 5 días (Ver tabla 3).

Tabla 3. Tiempo de estancia hospitalaria con dengue con o sin alteraciones hepáticas.

	PRESENCIA DE ALTERACIONES HEPATICAS		Total
	NO	SI	
ESTANCIA 2	2	8	10
3	1	8	9
4	2	12	14
5	1	12	13
6	0	2	2
8	0	2	2
Total	6	44	50

DISCUSIÓN

Al estudiar 50 pacientes con diagnóstico confirmado de dengue con IgM positiva se encontró alteración de cualquier tipo al realizar el examen físico en 30 personas (60%). La presencia de dolor a la palpación abdominal en epigastrio e hipocondrio derecho fue la alteración más común al observarse en 20 pacientes (40%), cifra que coincide por lo descrito por Larreal y colaboradores, quienes observaron dicha anomalía en 38,7% de sus pacientes (5). La presencia de dolor abdominal constituye un signo importante y frecuente en los pacientes con dengue que presentan alteraciones hepáticas (18). La presencia de petequias, descritas en 17 pacientes (34%) coincide con lo descrito por Larreal y colaboradores quienes lo encontraron en 41,8% de sus pacientes (5); se encontró hepatomegalia en 12 pacientes (24%), cifra similar a lo hallado por Stave y colaboradores, que observaron esta alteración en 26,3% de los pacientes pediátricos estudiados (19). Sin embargo, el porcentaje de pacientes con hepatomegalia es levemente superior a lo observado en estudios realizados en Asia, donde encontraron esta anomalía entre el 12-20% (20,21). La presencia de otros hallazgos como ictericia o ascitis fue poco común.

Respecto a las pruebas de laboratorio se observó elevación de las transaminasas, TGO y TGP en el 93,3% y 88,8% de los pacientes, respectivamente; estos resultados son similares a lo encontrado en estudios asiáticos y en un estudio realizado en Colombia (9,19,21), pero difieren de lo descrito otros estudios realizados en Latinoamérica (5,10). Esto puede deberse a que todos los serotipos del virus del dengue tienen una capacidad diferente para afectar el sistema hepático, siendo el serotipo DEN-3 el que más se ha asociado con compromiso de este sistema (10,22).

Se realizó ecografía abdominal en 36 pacientes encontrándose la presencia de líquido libre en cavidad y/o ascitis en 10 pacientes (27,8%), seguida de hepatomegalia en 7 pacientes (19,4%) y derrame pleural en observado en 4 pacientes (11,1%). En la literatura internacional, las alteraciones ecográficas más comunes son la presencia de edema perivesicular, hepatomegalia, y ascitis, aún con mayor frecuencia que lo observado en este estudio (5,13).

Al aplicar la clasificación del grado de hepatitis por dengue se observó que 4,9% de los pacientes se catalogaron como grado A, 22% de los pacientes se clasificaron dentro del grado B, 58,5% se ubicaron dentro del grado C, y 14,6% como grado D, lo cual sugiere que en más del 70% de los pacientes estudiados se encontró un grado de elevación importante de los niveles de transaminasas. Este hallazgo difiere de lo encontrado por otros autores (10,18), quienes observaron que el porcentaje de pacientes clasificados como grado C o D era menor al 20%. De los pacientes clasificados como dengue grave, tres se clasificaron como grado C y uno como grado D, en tanto que la mayoría de los pacientes clasificados como dengue con signos de alarma se agruparon en los grados B y C.

Al aplicar los criterios de falla hepática de AASLD se encontró que solo un paciente se consideró como falla hepática aguda por dengue, llegando esta paciente a requerir estancia en unidad de cuidado intensivo, presentando alteraciones al examen físico, anormalidades en casi todos los parámetros de laboratorio (excepto en bilirrubinas y fosfatasa alcalina), y además hallazgos anormales en la ecografía abdominal (líquido libre y hepatomegalia); en este caso las alteraciones de la función hepática por virus del dengue presentaron un impacto importante sobre el estado clínico de la paciente. Sin embargo, se ha descrito que los pacientes con dengue que

presentan alteraciones de tipo hepático no llegan a cumplir con criterios de falla hepática aguda (23).

Así mismo, al aplicar los criterios del King's College Hospital se observó que ningún paciente cumplió con todos los ítems. De esta forma se puede deducir que las alteraciones hepáticas causadas por la infección por dengue cursan con buen pronóstico, lo cual es acorde al curso natural de la enfermedad, y además coincide con lo descrito en la literatura (23). De igual forma, al aplicar la escala de Child-Pugh se observó que 6 pacientes se agruparon dentro de la categoría B de los cuales 2 pacientes requirieron UCI, y ningún paciente cumplió el puntaje para la categoría C. En el estudio realizado por Lee y colaboradores se observó que la mayoría de pacientes se clasificaron dentro del grado A y B de la clasificación de Child-Pugh (23).

El promedio de la estancia hospitalaria fue mayor en aquellos pacientes que presentaron alteraciones de la función hepática, con un valor máximo 8 días en pacientes con alteraciones respecto a un valor máximo de 4 días en aquellos que no presentaron dichas disfunciones. Sin embargo, puede que la presencia de alteraciones de la función hepática causadas por dengue no sea el único factor que influya en esta mayor duración de la estancia hospitalaria, como por ejemplo, debido a la presencia de otros fenómenos como extravasación de líquidos, acidosis metabólica, hiponatremia, miocarditis, pancreatitis u otras alteraciones secundarias a la infección por dengue, como lo menciona la literatura (20,24).

CONCLUSIÓN

En este estudio, la presencia de alteraciones hepáticas debidas a la infección por dengue fue un evento común en los pacientes observados (88%). Sin embargo, debe considerarse si estas

alteraciones tienen un impacto importante sobre el estado clínico de los pacientes con dengue, a pesar de que se observó un aumento de la estancia hospitalaria en aquellos pacientes que presentaron dengue con alteraciones de la función hepática.

REFERENCIAS

1. **Organización Mundial de la Salud.** Dengue: Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. La Paz, Bolivia. 2009; pp. 3-12; 14-17.
2. **Ministerio de la protección social.** Guías de promoción de la salud y prevención de enfermedades en la salud pública: Guía de atención del dengue. Bogotá, Colombia. 2007. p. 147-148.
3. **Organización Mundial de la Salud.** Dengue y dengue hemorrágico. Centro de prensa, Nota descriptiva N° 117. Enero. 2012. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/es/>
4. **Llop A, Valdéz V, Zuazo J.** Microbiología y parasitología médicas. Tomo II. La Habana Cuba: Editorial Ciencias médicas. 2001; p.314-17.
5. **Larreal Y, Valero N, Estévez J, Reyes I, Maldonado M, Espina, L M, Arias J, Meleán E, Añez G, Atencio R.** Alteraciones hepáticas en pacientes con dengue. *Investigación Clínica.* 2005;46(2):169-78.
6. **Simmons C, Farrar J, Vinh N, Wills B.** Current Concepts Dengue. *New England Journal of medicine.* 2012;366(15): 1423-432.
7. **Organización Panamericana de la Salud.** Dengue: Guía de atención para enfermos en la región de las Américas. La Paz, Bolivia. 2010. p.1-10; 18-20.
8. **Méndez A, González G.** Manifestaciones clínicas inusuales del dengue hemorrágico en niños. *Revista Biomédica.* 2006;26:61-70.
9. **Kuo C, Tai D, Chang C, Lan C, Chiou S, Liaw Y.** Liver biochemical tests and dengue fever. *Am J Trop Med Hyg.* 1992;47(3):265-70.
10. **De Souza, LJ, Galvão, J, Ribeiro RM, Gicovate C, Assed D, Da Silva EW, Souto, JT, De Abreu T, Soares CE, Da Costa R.** Aminotransferase Changes and Acute Hepatitis in Patients With Dengue Fever: Analysis of 1,585 Cases. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases.* 2004;8(2):156-163.
11. **Parkash O, Almas A, Jafri S, Hamid S, Akhtar J, Alishah H.** Severity of acute hepatitis and its outcome in patients with dengue fever in a tertiary care hospital Karachi, Pakistan. *BMC Gastroenterology.* 2010; 10. p. 43-50.
12. **Del Valle S, Piñera M, Saent, FG.** Hepatitis reactiva por virus del dengue hemorrágico. *Revista Cubana de Medicina Tropical.* 2001;53(1):28-31.
13. **Martínez J.** Caracterización clinicoepidemiológica y ecográfica de pacientes con dengue confirmado. *MEDISAN.* 2010;14(5):665-74.
14. **Thepparit C, PhoolcharoenNW, Suksanpaisan L, Smith D.** Internalization and Propagation of the Dengue Virus in Human Hepatoma (HepG2) Cells. *Intervirolgy.* 2004;47. p.78-86.
15. **Seneviratne S, Malavige G, de silva H.** Pathogenesis of liver involvement during dengue viral infections. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 2006;100. p. 608-14.
16. **Polson J, Lee W.** AASLD Position Paper. The Management of Acute Liver Failure. *Hepatology.* 2005;41(5):1179-197.
17. **Fauci A, Kasper D, Longo D, Braunwald E, Hauser S, Jameson L, Loscalzo J.**

- Principios de medicina interna de Harrison. 17ª edición. Estados Unidos de América: McGraw-Hill companies, Inc. 2008. p. 1923.
18. **Acosta H, Bayona M, Zabaleta T, Villar L, Narváez C, Rodríguez J, Salgado D.** Compromiso hepático por Dengue en niños del Huila, Colombia. *Revista Salud pública.* 2012;14(6):978-88.
 19. **Stave K, Herrera E.** Manifestaciones clínicas inusuales del dengue hemorrágico en niños. *Revista de ciencias biomédicas.* 2013;4(1):69-74.
 20. **Singh R, Goyala O, Kaur D, Goyala P, Kumarb R, Puric S.** Liver function tests in patients with dengue viral infection. *Dengue bulletin.* 2008;32:110-17.
 21. **Itha S, Kashyap R, Krishnani N, Saraswat V, Choudhuri G, Aggarwal R.** Profile of liver involvement in dengue virus infection. *The national medical journal of India.* 2005;18(3): 127-30.
 22. **Leitmeyer K, Vaughn D, Watts D, Salas R, Villalobos I, Ramos C, Rico R.** Dengue virus structural differences that correlate with pathogenesis. *Journal of virology.* 1999;73(6): 4738-747.
 23. **Lee LK, Gan VC, Lee VL, Tan, AS, Leo YS, Lye DC.** Clinical relevance and discriminatory value of elevated liver aminotransferase levels for dengue severity. *Plos Neglected tropical diseases.* 2012;6(6):1-8.
 24. **Méndez A, González G.** Manifestaciones clínicas inusuales del dengue hemorrágico en niños. *Biomédica.* 2006;26 p. 61-70.