

Revisión Sistemática

Virología

Kasmera 49(Supl-1):e49S136423, 2021

ISSN 0075-5222 E-ISSN 2477-9628

<https://doi.org/10.5281/zenodo.5588292>



Disfunción hepática asociada a infección por virus dengue: estado del arte. Revisión Sistemática

Liver dysfunction associated with dengue virus infection: state of the art. Systematic Review

Chele-Choez Víctor Emilio  ¹, Lalvay-Arpi Julissa Mishel ¹, Alcocer-Díaz Sirley ¹

¹Universidad Estatal del Sur de Manabí. Facultad de Ciencias de la Salud. Carrera de Laboratorio Clínico. Jipijapa-Manabí. Ecuador.

Resumen

La disfunción hepática es la disminución en las funciones del hígado, lo que limita cumplir con sus principales funciones como es la eliminación de sustancias dañinas del torrente sanguíneo, digestión de alimentos y síntesis de vitaminas. Cuando este órgano es afectado por virus como el dengue, puede causar alteraciones enzimáticas, inflamación, deficiencias más graves. El objetivo de la investigación fue describir la asociación entre la disfunción hepática y la infección por el virus dengue. Se realizó una investigación descriptiva con diseño documental, a través de una revisión sistemática en las bases electrónicas Pubmed, SciELO, Elsevier y Google Académico, incluyendo artículos publicados en los últimos cuatro años en idiomas inglés – español. La disfunción hepática se presenta en forma de transaminitis con alrededor del 65 - 97% en los casos de pacientes con dengue. Se han descrito alteraciones graves y casos con presencia de insuficiencia hepática aguda por dengue. Estudios post-mortem han revelado partículas virales en el tejido hepático. En base al análisis de los estudios se sugiere que la infección por dengue afecta tejidos y órganos, entre ellos el tejido hepático, sin embargo, aún no está bien definido el mecanismo de acción por el cual el virus induce daño al tejido hepático.

Palabras clave: dengue, fallo hepático, transaminasas, hepatocitos.

Abstract

Liver dysfunction is the decrease in liver functions, which limits the fulfillment of its main functions such as the elimination of harmful substances from the bloodstream, digestion of food and synthesis of vitamins. When this organ is affected by viruses such as dengue, it can cause enzymatic alterations, inflammation, more serious deficiencies such as acute liver failure. The objective of the research was to describe the association between liver dysfunction and dengue virus infection. Descriptive research with documentary design was carried out, through a systematic review in the electronic databases Pubmed, SciELO, Elsevier and Google Scholar, including articles published in the last four years in English - Spanish languages. Hepatic dysfunction presents in the form of transaminitis with around 65-97% in the cases of patients with dengue. Serious alterations and cases with the presence of acute liver failure due to dengue have been described. Post-mortem studies have revealed viral particles in liver tissue. Based on the analysis of the studies, it is suggested that dengue infection affects tissues and organs, including liver tissue, however, the mechanism of action by which the virus induces damage to liver tissue is not yet well defined.

Keywords: dengue, hepatic failure, transaminases, hepatocytes.

Recibido: 17/10/2020

Aceptado: 16/04/2021

Publicado: 18/10/2021

Como Citar: Chele-Choez VE, Lalvay-Arpi JM, Alcocer-Díaz S. Disfunción hepática asociada a infección por virus dengue: estado del arte. Revisión Sistemática. Kasmera. 2021;49(Supl-1):e49S136423. doi: 10.5281/zenodo.5588292

Autor de Correspondencia: Chele-Choez Víctor Emilio. E-mail: victor_ch90@hotmail.com

Una lista completa con la información detallada de los autores está disponible al final del artículo.

©2021. Los Autores. **Kasmera**. Publicación del Departamento de Enfermedades Infecciosas y Tropicales de la Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo-Venezuela. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons atribución no comercial (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) que permite el uso no comercial, distribución y reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre y cuando la obra original sea debidamente citada.



Introducción

Se estima de 100 a 400 millones de infecciones por dengue cada año (1). De 390 millones de infecciones, 96 millones son asintomáticas del cual 2 millones evolucionan a infecciones graves de Dengue con signos de alarma y Dengue grave, y alrededor de 21.000 muertes en todo el mundo (2). En América del Sur, alrededor de 14 millones de casos fueron registrados entre 1995-2015 (3). En 2017, en el continente americano se reportaron 577,697 casos, 4.366 de dengue grave y 903 muertes (4). En 1991, Ecuador reportó una tasa de morbilidad por dengue de 0,9 por cien mil habitantes y posteriormente en 2015 una tasa de 263,2 casos por cien mil habitantes (5). La propagación del virus dengue (DENV) afecta el 80% de las provincias. Entre 2011 a 2015 se reportó el predominio de los serotipos DENV-1, DENV-2 y DENV-4 (6).

En cuanto a la disfunción hepática, se presenta en forma de hepatomegalia junto a transaminitis leve o moderada. Alrededor del 65-97% de pacientes con dengue durante los días 7-10 de convalecencia, presentan un aumento máximo de Aspartato aminotransferasa (AST) y Alanina aminotransferasa (ALT) (7). También, la disfunción hepática es definida como la incapacidad que desarrolla el hígado para realizar sus funciones de síntesis y metabolismo. Las causas del daño hepático son principalmente por fármacos, alcohol, infecciones virales (75-80% por Hepatitis C) (8). Los signos y síntomas son ictericia, ascitis, coagulopatías, náuseas, vómitos, sensación de malestar general y dependiendo de la magnitud del daño hepático podría presentarse signos como hemorragias digestivas o encefalopatía hepática (9).

Se ha descrito que la infección por DENV involucra daño hepático (10). El DENV, es transmitida por mosquitos del género *Aedes* (*A. aegypti* principalmente y en menor proporción por *A. albopictus*). Pertenecce a familia flaviviridae y es causado por los cuatro serotipos DENV-1, DENV-2, DENV-3 Y DENV-4 (11). La longitud del genoma viral es aproximadamente de 10.7 kb. Posee tres proteínas estructurales; cápsula (C), premembrana (prM) y envoltura (E) y tiene siete no estructurales (NS1, NS2A, NS3, NS2B, NS4A, NS4B, NS5) (11).

Las características clínicas del DENV varían desde una fase asintomática y ascender a Dengue sin signos de alarma, Dengue con signos de alarma y Dengue grave. El dengue sin signos de alarma, se manifiesta con fiebre, malestar general, náuseas, vómitos, mialgia y dolor en las articulaciones (12). Sin embargo, en el Dengue con signos de alarma y Dengue grave se pueden producir convulsiones febriles, hemorragias leves y el hígado a menudo palpable e ictericia (10). Durante la fase crítica, la extravasación grave de plasma conduce a Shock y acumulación de líquido con dificultad respiratoria, sangrados severos y daño orgánico grave (2). En Ecuador, Perú, Bolivia y Paraguay se encontró en personas con infección por DENV-3 manifestaciones clínicas musculoesqueléticas y gastrointestinales, y aquellas personas con infección por DENV-4 manifestaciones respiratorias y cutáneas (13).

El aumento aparente de complicaciones en adolescentes, adultos y ancianos se debe a la presencia de hemorragias graves, insuficiencia hepática fulminante y encefalopatías en infección dengue sin signos de alarma y dengue con signos de alarma (14). Cabe destacar que la afectación hepática aumenta paralelamente de acuerdo a la gravedad de la infección. La insuficiencia hepática aguda se desarrolla en promedio de 7,5 días después de la fase de fiebre (15).

Los hallazgos de laboratorio de personas con dengue indican trombocitopenia, leucopenia leve o moderada, elevación leve de transaminasas hepáticas (10). Los niveles de ALT y AST en suero son superiores en pacientes de dengue con signos de alarma, que en pacientes con dengue sin signos de alarma (16). La bilirrubina y la fosfatasa alcalina asociada con náuseas y vómitos persistentes se consideran predictores de insuficiencia hepática aguda en personas con AST elevada (17).

Esta revisión se realizó con el fin de actualizar conocimientos y encontrar una posible explicación entre la asociación de la disfunción hepática y la infección por virus dengue. Así mismo describir el mecanismo que utiliza el virus para alterar el tejido hepático y las complicaciones que se derivan de la infección.

Métodos

Tipo de investigación: se realizó una investigación descriptiva con diseño documental, a través de una revisión sistemática, con la finalidad de describir la asociación entre la disfunción hepática y la infección por virus dengue.

Criterios para la valoración de los estudios: se seleccionaron artículos en los que se aplicaron diseños documentales, descriptivos y experimentales, con el propósito de describir la asociación entre la disfunción hepática y la infección por virus dengue.

Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios: esta revisión seleccionó como fuentes de información las bases de datos electrónicas, PubMed, Scielo, Elsevier y Google Académico. Esta estrategia de búsqueda se desarrolló combinando las siguientes palabras clave "Fallo Hepático, transaminasas, Hepatitis, Dengue, Dengue fever, Hepatic Dysfunction, Dengue hemorrhagic fever".

Selección de los artículos: se obtuvieron los artículos con la estrategia de búsqueda y se seleccionaron aquellos que cumplieran con los criterios de inclusión establecidos para la revisión.

Criterios de inclusión:

- Publicaciones realizadas en los últimos 4 años (a partir del 2017 hasta la actualidad).
- Publicaciones en idioma inglés y español.
- Estudios donde se describe la disfunción hepática asociada al virus del dengue.

Proceso de selección de los artículos: se encontraron aproximadamente 68 publicaciones válidas en función del título y objetivos. Se rechazaron 11 estudios; 3 con información repetida y 8 no cumplían con los criterios de inclusión. Posteriormente siguiendo los criterios de inclusión establecidos para esta revisión, se analizaron los métodos de cada artículo (a fin de preseleccionar aquellos cuyo diseño cumpliera con los criterios previamente definidos) y se seleccionaron para un análisis de resultados todos aquellos trabajos con definición clara y precisa de objetivos y con conclusiones acordes con los resultados del análisis.

Resultados

La infección inicial por cualquiera de los cuatro serotipos altera la respuesta inmune del hospedador. La acción viral induce a las células infectadas a expresar mediadores inflamatorios (INF α y β , RANTES e IL-6 y IL-8 entre otras) para recibir respuesta de Células T citotóxicas, Natural Killer (NK) y macrófagos que inducen sustancias frente a las partículas virales detectadas (18).

También, se ha mencionado que los hepatocitos expresan interferón gamma (INF γ) que ayuda a limitar la infección por DENV, sin embargo, la resistencia viral expresando proteínas no estructurales (NS5 y NS4B) contrarresta los efectos del interferón (INF). Se agrega también que las células Kupffer y macrófagos expresan citocinas para inducir mayor respuesta leucocitaria (18) (Figura 1).

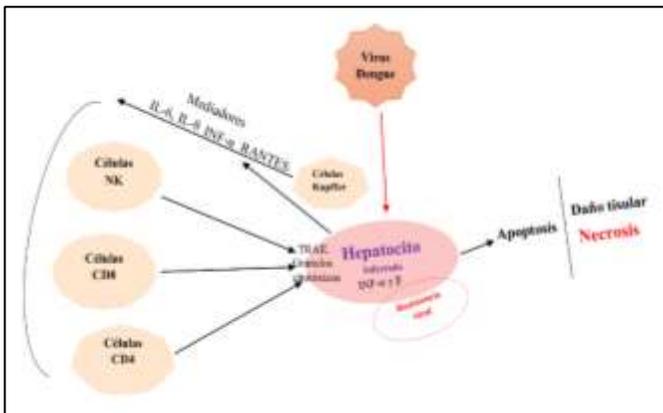


Figura 1. Mecanismo patogénico causado por infección del virus dengue. Modificado. Fuente: Dissanayake HA, Seneviratne S. Liver involvement in dengue viral infections. Reviews in medical virology. 2018 (18).

En el año 2017 en Pakistán participaron 220 pacientes, se encontraron las siguientes concentraciones: AST (68,24 U/L), ALT (69,22 U/L). Así mismo en otro estudio en Pakistán, en el año 2018 fueron incluidos 63 pacientes donde sus niveles de AST fueron de 2466 U/L y ALT de 1382 U/L (25). En el 2019 en un estudio se encontraron 5 casos de dengue con Insuficiencia Hepática Aguda de 156 pacientes, presentaron AST y ALT en concentraciones de 13282 U/L y

3167 U/L respectivamente (29). Así mismo, en un Hospital Universitario de la India se analizaron 520 pacientes de los cuales 299 tenían hepatomegalia por lo que sus niveles de AST eran más altos que la ALT, con una concentración de 283,44 U/L de la AST y de la ALT con niveles de 123,4 U/L. De igual manera la Unidad de Cuidados Intensivos de un hospital multidisciplinario en la India, un total de 96 pacientes con afecciones hepáticas de un 96.8% el resultado de la AST fue de 299,5 U/L y de la ALT de 163 U/L (22,23). También en otro estudio con 1111 personas incluidas, el 25,1% tenían niveles normales de transaminasa a diferencia de un 22,86% con una elevación moderada de las transaminasas y el 4,32% presentaban transaminasas 10 veces niveles elevados fuera de lo normal. Finalmente, un estudio a 10108 personas, 36 destacan una bilirrubina total de 5,02 mg/dl, AST de 5406 U/L, ALT de 2005,78 U/L, GGT de 251,81 U/L, fosfatasa alcalina de 261 U/L (24). Las alteraciones hepáticas son muy frecuentes en la infección por el virus dengue; en un reporte de caso, paciente de 3 meses luego del deceso a casusa de dengue grave reveló como hallazgo significativo necrosis hepática (26) (Tabla 1).

Así mismo, Kularantne y col. en uno de sus estudios realizados en el año 2018 dan a conocer, tres pacientes que tenían DENV, presentaron AST más elevado que ALT y también necrosis hemorrágica del hígado y se detectó ARN viral en una parte del tejido de corazón e hígado mediante PCR. Por otro lado, Win y col., (28) en Tailandia en el año 2019, en pacientes que murieron a causa de dengue, 7 de 13 niños revelaron necrosis hepática y partículas específicas del virus.

La infección por virus dengue puede diseminarse a diferentes tejidos u órganos del cuerpo, presentando diferentes complicaciones dependiendo de la gravedad de la infección (29) (Tabla 2).

Así tenemos, las manifestaciones hemorrágicas son más usuales cuando existe una etapa de dengue grave presenciando fragilidad capilar, equimosis, sangrado gingival y sangrados frecuentes a nivel gastrointestinal. Respecto al compromiso pulmonar en pacientes con dengue sin signos de alarma no presentan dificultad respiratoria a diferencia en los pacientes con Shock por dengue pueden desarrollar desde una disnea hasta un cuadro clínico de síndrome de dificultad respiratoria aguda. En cuanto a las manifestaciones cardíacas se va a presentar una depresión miocárdica como complicación importante en pacientes con dengue grave (17,30).

Entre las manifestaciones hepáticas se pueden distinguir desde una inflamación y elevación de pruebas del perfil hepático y avanzar a una insuficiencia hepática aguda. Por otro lado, respecto a las manifestaciones neurológicas se considera como características clínicas principal la encefalitis, sin embargo, en un estudio donde se incluyeron a 498 personas solo 28 personas presentaron problemas neurológicos destacando parestesia. En las manifestaciones orales se encuentran principalmente la presencia de eritema hemorrágico gingival (2,19,27). Por otra parte, en las manifestaciones dermatológicas en un

estudio con 387 pacientes incluidos prevaleció principalmente en 55 personas con dengue, erupciones cutáneas. También el virus afecta el tejido renal encontrándose en un estudio de 2416 pacientes, 218 con proteinuria y los pacientes con shock pueden desarrollar disminución de perfusión renal y avanzar a una necrosis tubular. Así mismo, dependiendo de la gravedad de la infección, el compromiso ocular va a afectar un 7-40% de individuo con manifestaciones como las hemorragias subconjuntivales y entre otras (18,24,37) (Tabla 3).

Prevención y control de la enfermedad del dengue: como todavía no existen medicamentos eficientes para tratar el dengue grave, la prevención sigue siendo la

acción más importante para reducir el riesgo de infección por dengue. Se experimentan de manera eficiente dos formas principales de prevenir la infección por dengue: el control de mosquitos por control de larvas o de adultos, y la reducción de las picaduras de mosquitos, especialmente durante las horas del día. Las personas que experimentan fiebre por la infección por DENV no deben estar en un ambiente donde puedan ser picados por mosquitos. Si esto no es posible, deben quedarse en casa hasta que no tengan fiebre y, por lo tanto, ya no sean infecciosos, generalmente de 3 a 5 días después del inicio de las manifestaciones clínicas de la enfermedad (37).

Tabla 1. Alteraciones de las pruebas de funcionalismo hepático

Año	Lugar	Título	Hallazgos
2017	Pakistán	Perfil de afectación hepática en infecciones de dengue en población pakistani adulta	Un total de 220 pacientes fueron incluidos, 164 fueron casos de dengue sin signos de alarma, 52 casos con signos de alarma y 4 con dengue grave. En los pacientes sin signos de alarma, la elevación media de AST fue de 68,24 U/L y ALT con 69,22 U/L, bilirrubina sérica de 0,74 mg/dl y Fosfatasa alcalina con valor medio de 264,8 mg/dl. Por el contrario, los pacientes con dengue con signos de alarma los niveles medios de AST y ALT fueron 98,92 U/L y 103,71 U/L respectivamente. La bilirrubina sérica media de 0,88 mg/dl y fosfatasa alcalina 278,71 mg/dl (7).
2018	Pakistán	Hepatitis aguda en infecciones causadas por el virus del dengue en el sur de Punjab, Pakistán	Ishtiaq y col., (19) estudiaron a 63 pacientes con infección por dengue, el 79,3% eran casos sin signos de alarma, 7,9% casos con signos de alarma. Sus niveles de transaminasas medidas revelaron una media de AST con 2466 U/L y ALT con 1382 U/L.
2019	India	Insuficiencia hepática aguda en el dengue presenta algunas características peculiares.	Kumar y col., (20) en su estudio, encontraron 5 casos de dengue con Insuficiencia Hepática Aguda de 156 pacientes con evidencia de hepatitis (fueron descartadas previamente Hepatitis A, B, C y E). Estos pacientes presentaron AST y ALT en concentraciones de 13282 U/l y 3167 U/l respectivamente.
2019	India	Perfil clínico-laboratorio del síndrome de dengue expandido: nuestra experiencia en un hospital universitario	Se analizaron 520 pacientes con dengue. Presentaron evidencia de hepatomegalia 299 pacientes confirmada por ultrasonido. Se observaron niveles más altos de AST en relación a los niveles de ALT. Con niveles medios de AST (media 283,44 U/L) y ALT (media 123,4 U/L) (21).
2019	India	Perfil clínico y resultado de la fiebre del dengue en la unidad de cuidados intensivos multidisciplinares de un hospital de nivel terciario en la India	Se estudiaron a 96 pacientes con dengue. La afectación hepática fue entre el 96.8%. En 76 pacientes sobrevivientes los resultados de las transaminasas fueron AST (IQR) de 299,5 U/L (148-1098,5) y ALT (IQR) de 163 U/L (83,75-469,5). Por el contrario, en 20 casos fatales los pacientes tuvieron transaminasas de AST con 4936 U/L (2431,5-14340,3) y ALT con 1412 U/L (613-3832,75) (22).
2019	Mumbai	Estudio de compromiso hepático y trombocitopenia en el dengue.	El estudio incluyó 1111 personas confirmadas con dengue, del cual, el 25,11% tenían niveles normales de transaminasas. Por otro lado, el 47,7% presentaba transaminitis leve, un 22,86% elevación de AST o ALT moderada y el 4,32% restante presentaba transaminasas elevadas más de 10 veces respecto al rango de referencia. También informaron que 658 pacientes tenían problemas de trombocitopenia con afectación hepática (23).
2020	India	Hepatitis por dengue con insuficiencia hepática aguda: características clínicas, bioquímicas, histopatológicas y predictores del resultado.	Devarbhavi y col., (24) realizaron una investigación incluyendo a 10108 pacientes confirmados con dengue. Del total de pacientes, 36 casos graves presentaron; bilirrubina total de 5,02 mg/dl, Bilirrubina directa de 3,13 mg/dl, AST de 5406 U/l, ALT de 2005,78 U/l, gamma glutamil transferasa (GGT) de 251,81 U/l (24-566), fosfatasa alcalina de 261 U/l (24).

IQR= Mediana (rango intercuartil). Fuente: Dissanayake, Harsha A y colaboradores (18). Alteraciones en las pruebas funcionales hepática.

Tabla 2. Afectación hepática en la infección por virus dengue

Año	Lugar	Título	Hallazgos
2017	India	¿Está surgiendo el dengue como una causa importante de insuficiencia hepática aguda en regiones endémicas?	En un reporte de caso, un paciente varón de 3 meses de edad, con ictericia profunda y sangrado múltiple. Reveló en el examen abdominal hepatomegalia (8cm). Los hallazgos en biopsia de hígado post-mortem mostraron necrosis hepática multilobulillar y panlobulillar (26).
2018	Sri Lanka	El corazón y el hígado están infectados en casos fatales de dengue: tres estudios de caso basados en PCR.	Kularatne y col., (27) estudiaron tres pacientes con dengue. Presentaron fiebre de 3 días y shock; taquicardia, miocarditis, pérdida de plasma, ascitis, aumento exponencial de transaminasa (concentraciones más elevadas de AST en referencia a ALT). Necrosis hemorrágica del hígado y detección de ARN viral en tejido del corazón e hígado por PCR.
2019	Tailandia	Características ultraestructurales de las muestras de hígado humano de pacientes que murieron de fiebre hemorrágica del dengue.	Win y col., (28) realizaron un estudio post-mortem en 7 de 13 niños con dengue. Presentaron manifestaciones hemorrágicas, hepatomegalia, liberación de líquido vascular, shock, ascitis. Los estudios de tejido revelaron necrosis hepática, esteatosis, hiperplasia de células Kupffer y hemofagocitosis. Además, se encontró ARN específico del dengue (proteína E, NS1 y NS3) dentro de los hepatocitos.

Fuente: Singh, Lavleen y colaboradores. (26). Heart and liver are infected in fatal cases of dengue: three PCR based case studies.

Tabla 3. Complicaciones en la infección por virus dengue

Tipo de Complicación	Características clínicas
Manifestaciones hemorrágicas	En el dengue no grave las características hemorrágicas se presentan en forma de petequias dispersas en la piel, fragilidad capilar, equimosis. La epistaxis y sangrado gingival suelen ser graves. Ante la presencia de shock por dengue el sangrado es frecuente a nivel gastrointestinal (30).
Compromiso pulmonar	El derrame pleural es la principal manifestación que se encuentra, a su vez, es factor de riesgo frecuente de disnea en pacientes con dengue con signos de alarma. La afectación respiratoria grave es rara en dengue no grave. Sin embargo, se ha descrito que el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es frecuente en Dengue grave (30).
Manifestaciones cardíacas	La bradicardia sinusal se presenta como arritmia frecuente. También se ha encontrado miocarditis entre 9-15% de los casos de dengue. Se ha descrito también la presencia de depresión miocárdica mayormente en pacientes con dengue con signos de alarma y dengue grave (12).
Manifestaciones hepáticas	Se presentan en forma de hepatomegalia, transaminitis leve o moderada, bilirubinemia. La insuficiencia hepática aguda es poco frecuente. La gravedad de afectación hepática evoluciona conforme la infección por dengue avanza (15,17).
Manifestaciones neurológicas	Se ha reportado que las características neurológicas en dengue principalmente son encefalitis, encefalopatía y meningitis (31). Un estudio reveló de 498 personas confirmados de dengue, el 5,6% (28 personas) presentaban características clínicas neurológicas, de los cuales, 3,8% tenía parestesia, 1% encefalopatía, 0,8% convulsiones, 0,4% meningoencefalitis, 0,4% con paresia y 0,2% encefalitis (32).
Manifestaciones orales	En dengue con signos de alarma se ha observado comúnmente eritema hemorrágico gingival, costras labiales y vesículas en los labios y paladar (33).
Manifestaciones dermatológicas	En un estudio donde se incluyeron a 387 pacientes, se observaron erupciones cutáneas en 55 pacientes con dengue sin signos de alarma (34).
Manifestaciones renales	De 2416 pacientes con dengue incluidos en la investigación, 218 presentaron proteinuria como característica renal frecuente. También mencionaron que los pacientes con shock por dengue debido a la liberación de líquido vascular tienen riesgo de disminución de la perfusión renal y necrosis tubular (35).
Manifestaciones oculares	La prevalencia de afectación ocular en personas con dengue varía entre 7 y 40%, y depende de la gravedad de la infección. Las manifestaciones pueden ser hemorragias subconjuntivales, neuropatía óptica y panofthalmitis (36).

Fuente: Eswarappa, Mahesh y colaboradores. (35). Manifestations of dengue viral infection.

A nivel global, las estrategias que complementan el sistema de control y prevención del dengue están enfocadas en; control de vectores, vigilancia en base a un sistema de monitoreo integral de salud, preparación para emergencias, desarrollo de capacidades e investigación de control de vectores (38). Las estrategias

más habituales de control del dengue se centran en reducir al vector y prevenir el contacto mosquito - humano a través de los siguientes enunciados:

- Reducción de la fuente (localización y destrucción del reservorio de mosquitos).

- Uso de larvicidas para controlar mosquitos juveniles (etapas de la vida que ocurren en el agua).
- Uso de adulticidas en aerosol para controlar mosquitos adultos.

Los programas ineficaces de control de vectores permitieron la propagación de las especies de mosquitos *Aedes*. Por lo tanto, la resistencia a los insecticidas es un desafío que puede conducir al fracaso de los programas de control del dengue y complica aún más las actividades de controlar el aumento de la magnitud de las futuras epidemias de dengue. El análisis económico de otras tecnologías de control del dengue en desarrollo, como los métodos genéticos de insectos estériles, la infección de mosquitos con *Wolbachia* y la vacuna, son importantes para guiar la inversión en estas tecnologías. Pero debido a las limitaciones presupuestarias y prioridades en competencia, el control efectivo de mosquitos es débil en la mayoría de los países endémicos de DENV, por lo que resulta en una "mentalidad de crisis" centrada en la implementación de métodos de control de emergencia en respuesta a epidemias (8).

Desarrollo de vacunas contra el dengue: el desarrollo de vacunas contra el dengue se vio obstaculizado. Primero, la evolución de las cepas de virus dentro de los 4 serotipos y sus genotipos es a menudo rápida e impredecible. En segundo lugar, sigue en una dificultad en ausencia de un modelo animal preciso que imite la patogénesis de la infección por el dengue en humanos, combinado con una clara falta de conocimientos sobre los principales factores de riesgo de resultado grave. Existen ciertos modelos de animales: ratones inmunocomprometidos deficientes en receptores de interferón tipo I y II y primates no humanos (NHP), adecuados para evaluar la actividad protectora de las vacunas contra el dengue, sin embargo, el uso de dichos animales representa un grave dilema ético, especialmente en la Unión Europea. Su sustitución progresiva por pruebas biológicas *in vitro* es un tema de actualidad (37).

Actualmente, la primera vacuna contra la infección por dengue probada, es conocida como CYD-TBV (Dengvaxia), es una mezcla de cuatro virus monovalentes adquiridos del vector de la vacuna 17D del virus de la fiebre amarilla (YFV). Los genes que codifican las proteínas estructurales prM y E del YFV han sido reemplazados por los genes correspondientes de DENV-1, 2, 3 y 4. La vacuna se autorizó por primera vez a finales del 2015 después de un ensayo inicial en Tailandia, seguido de 2 ensayos de eficacia en varios países latinoamericanos y asiáticos. En general, en estos ensayos participaron aproximadamente 35000 niños de 2 a 16 años. CYD-TDV, administrado a sujetos humanos en tres dosis (0, 6, 12 meses) (39).

Así mismo, otros ensayos relevaron una eficacia de la vacuna que dependía de la edad, el estado serológico y el serotipo. También mostraron un beneficio a nivel de la población. A pesar de la licencia en 20 países endémicos por DENV hasta la fecha, CYD-TDV se ha introducido en sólo 2 programas de salud pública subnacionales: Filipinas

y Brasil. Después de un comunicado de prensa en noviembre de 2017 sobre la preocupación por la seguridad de las personas seronegativas, Filipinas decidió suspender su programa, mientras que Brasil completó su programa, pero no lo amplió. A finales del 2017, se proporcionó evidencia de que los receptores seronegativos de Dengvaxia de todas las edades eran más propensos a la enfermedad por dengue grave (39,40).

En mayo de 2019, se aprobó el CYD-TDV para su uso en personas seropositivas de 9 hasta los 16 años de edad que viven en áreas endémicas de los EEUU. Por su parte la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que para los países que consideren la vacunación con CYD-TDV como parte de su programa de control contra el dengue, se realice una estrategia de detección previa a la vacunación de modo que solo se vacunen las personas seropositivas al dengue (40)

Discusión

Estos resultados sugieren que la infección causada por virus del dengue al infectar los hepatocitos y las células de Kupffer desencadena dos importantes factores que interactúan entre sí, como son; la tormenta de citocinas y la activación de leucocitos, esto con el objetivo de dar una respuesta a la infección generada por el virus. A medida que la infección avanza existe una resistencia viral, ocasionando mayor circulación de mediadores inflamatorios y células, lo que induciría apoptosis de células infectadas, posibilitando; elevación de transaminasas y un posible daño tisular (41). Así mismo otras investigaciones complementan los hallazgos mencionados anteriormente revelando que durante la fase aguda de la enfermedad prevalece la interleucina (IL-10) seguida del Factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), Interleucina-8 (IL-8) e interleucina-6 (IL-6), y durante la etapa de disminución de fiebre el TNF α fue el más expresado. Este estudio concluye que la activación endotelial dada por la expresión de IL-6, IL-8 y TNF α no solo contribuye a las manifestaciones hemorrágicas en dengue sin signos de alarma y con signos de alarma, sino, también a la difusión hepática progresiva hacia una hepatitis (42). Una limitación en la interpretación de estos datos fue que los estudios encontrados hacen referencia al mecanismo de infección del virus dengue en ensayos animales (43).

En cuanto a la alteración de las pruebas de perfil hepáticas, estos hallazgos son indicativos de que el virus dengue afecta el tejido hepático originando elevación de enzimas hepáticas como AST y ALT, encontrándose en mayor concentración la AST posiblemente porque esta enzima se encuentra en diferentes tejidos (44). Estos resultados son consistentes con los reportados por Shah y col., (45) quienes mencionan que los niveles de AST se encuentran mayormente elevado ya que no es una enzima específica del hígado; encontrándose en los eritrocitos, miocitos, tejido cardíaco y otros, a diferencia de la ALT que es una enzima secretada principalmente por el hígado. Además, mencionan que los valores de AST

y ALT eran más altos en pacientes con dengue grave a diferencia de los pacientes con dengue no grave (39).

Además de la elevación de las transaminasas un estudio reporta aumento de otras pruebas utilizadas para evaluar funcionalismo hepático, encontrándose niveles elevados de bilirrubina sérica y fosfatos alcalina. También es importante mencionar que estudios realizados en Pakistán e India refieren niveles de enzimas hepáticas desde leves a moderados y muy elevados fuera de lo normal dependiendo del estado clínico del paciente. En relación al estudio mencionado anteriormente se puede inferir que en pacientes con dengue sin signos de alarma existen niveles de transaminasas moderados a diferencia de los pacientes con signos de alarma y los pacientes con dengue grave (46), los niveles de sus enzimas hepáticas van ascender a niveles más altos. Una pequeña proporción de pacientes ya sean niños, jóvenes o adultos puede desarrollar un dengue grave hasta 10 veces mayor sus niveles de AST y ALT fuera de lo normal como menciona el estudio en Mumbai (47). Una limitante en la interpretación de estos datos fue que la distribución de las poblaciones fue heterogénea (22,23). Así mismo no se encontraron estudios de los años mencionados en Latinoamérica, posiblemente porque se realizó la búsqueda en 4 bases de datos (32,33).

También, los hallazgos sobre la afectación hepática por dengue revelan en los estudios de Sri Lanka y Tailandia, la existencia de características clínicas similares durante la infección (hemorragias, hepatomegalia, liberación de líquido vascular, shock, ascitis), también se menciona en el estudio realizado en Tailandia la presencia de otras manifestaciones como son esteatosis o hígado graso, presencia de hiperplasia de células Kupffer y hemofagocitosis a diferencia de los resultados encontrados en Sri Lanka (48). Por todo lo expuesto anteriormente se evidencia la alteración del tejido hepático en la infección por virus dengue encontrándose ARN viral en los hepatocitos y también necrosis grave del tejido. También en base a los hallazgos encontrados el virus afecta al tejido cardíaco y otros órganos (49).

Por otro lado, en referencia a las complicaciones por dengue, se define claramente que el virus afecta diferentes órganos con múltiples y variadas manifestaciones clínicas. Otros estudios también mencionan la afectación multiorgánica por DENV, Shastri y col., (50) en su estudio incluyeron a 137 pacientes con dengue confirmados por serología. Indicaron que un 19,7% tenían afectación multiorgánica. Así mismo, en un estudio realizado por Lin y col., (49) a 528 pacientes diagnosticados con dengue, reportaron manifestaciones dermatológicas (erupción 26,7% y equimosis 2,3%), manifestación hemorrágica (sangrados en 4,2%) y el 43,7% afectación hepática, no se encontraron manifestaciones pulmonares, neurológicas y renales. Estos hallazgos indican que el virus dengue es un virus multisistémico afectando varios tejidos y órganos esenciales, sugiriendo la replicación del virus en los órganos afectados y una respuesta inflamatoria local (50).

Finalmente, existen muchos retos para controlar y prevenir la infección por virus del dengue, las medidas establecidas por las entidades competentes ayudan a reducir combatiendo focos de infecciones en zonas de riesgo, sin embargo, las condiciones medioambientales, la urbanización y otros factores ayudan a la evolución del vector transmisor. Otras medidas que se han venido desarrollando es la obtención de una vacuna eficiente que, de inmunización contra el virus y sus serotipos circulantes, pero se ha obstaculizado por falta de pruebas in vivo y dilemas éticos. En años más recientes se ha elaborado una vacuna, in vitro, que se ha usado en ensayos realizados en Filipinas, Brasil y recientemente en 2019 se aprobó para su uso en comunidades endémicas de Estados Unidos, sin embargo, la eficacia de la vacuna no ha resultado como se esperaba, existe posibilidad de que los pacientes seronegativos desarrollen más rápido un dengue grave, pero, por otro lado, la vacuna ha sido muy eficiente en personas seropositivas mejorando la capacidad de respuesta inmune

Conclusiones

Se realizó una revisión sistemática de múltiples estudios para la comprensión de la infección por el virus del dengue y su asociación con el daño hepático. A partir de los resultados de esta revisión se puede concluir:

En el mecanismo de infección del virus dengue en el tejido hepático se induce una respuesta inmunitaria innata con la producción de células NK y macrófagos. Así mismo hay activación de la inmunidad adaptativa con la producción de células T citotóxicas. Además de ello se libera una gran variedad de citocinas proinflamatorias como INF α y β , RANTES e IL-6 y IL-8 entre otras para erradicar la infección.

En cuanto a las pruebas de funcionalismo hepático se encontró elevación de enzimas como la AST, ALT, fosfatasa alcalina y aumento de la bilirrubina sérica, además de ello se encontró ARN viral en los hepatocitos sugiriendo estos hallazgos que el virus dengue afecta tejido hepático.

Con respecto a las complicaciones derivadas de la infección por dengue se evidencia que es un virus que afecta una variedad de órganos y que estas pueden presentarse a medida que la enfermedad avanza, mayormente en casos de dengue grave.

En referencia a la prevención y control actualmente existen medidas establecidas por la OMS. También se está probando la primera vacuna contra la enfermedad, llamada CYD-TDV utilizada en países de Filipinas y Brasil, así como, en Estados Unidos, teniendo eficiencia sólo en pacientes seropositivos.

Conflicto de Relaciones y Actividades

Los autores declaran no presentar conflictos de interés y relaciones durante la realización del estudio

Financiamiento

El estudio fue financiado por la Universidad Estatal del Sur de Manabí (UNESUM).

Referencias Bibliográficas

- Organización Mundial de la Salud. Dengue and severe dengue [Internet]. 2021 [citado 1 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>.
- Muller DA, Depelsenaire ACI, Young PR. Clinical and Laboratory Diagnosis of Dengue Virus Infection. *J Infect Dis* [Internet]. 2017;215(suppl_2):S89-95. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw649> DOI: [10.1093/infdis/jiw649](https://doi.org/10.1093/infdis/jiw649) PMID [28403441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28403441/)
- Nunes PCG, Daumas RP, Sánchez-Arcila JC, Nogueira RMR, Horta MAP, dos Santos FB. 30 years of fatal dengue cases in Brazil: a review. *BMC Public Health* [Internet]. 2019;19(1):329. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6641-4> DOI: [10.1186/s12889-019-6641-4](https://doi.org/10.1186/s12889-019-6641-4) PMID [30898104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30898104/) PMCID [PMC6429821](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6429821/)
- Salles TS, da Encarnação Sá-Guimarães T, de Alvarenga ESL, Guimarães-Ribeiro V, de Meneses MDF, de Castro-Salles PF, et al. History, epidemiology and diagnostics of dengue in the American and Brazilian contexts: a review. *Parasit Vectors* [Internet]. 2018;11(1):264. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2830-8> DOI: [10.1186/s13071-018-2830-8](https://doi.org/10.1186/s13071-018-2830-8) PMID [29690895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29690895/) PMCID [PMC5937836](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5937836/)
- Masciadri V. Panorama sobre el dengue en los Estados miembros del Mercosur (1991-2015). *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2019;43:e11. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/49672> DOI: [10.26633/RPSP.2019.11](https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.11) PMID [31093235](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31093235/) PMCID [PMC6393726](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6393726/)
- Real-Cotto JJ, Regato Arrata ME, Burgos Yépez VE, Jurado Cobeña ET. Evolución del virus dengue en el Ecuador: Período 2000 a 2015. *An la Fac Med* [Internet]. 2017;78(1):29-35. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832017000100005 DOI: [10.15381/anales.v78i1.13018](https://doi.org/10.15381/anales.v78i1.13018)
- Iqtadar S, Akbar N, Huma N, Randhawa FA. Profile of hepatic involvement in dengue infections in adult Pakistani population. *Pakistan J Med Sci* [Internet]. 2017;33(4):963-7. Disponible en: <http://pjms.com.pk/index.php/pjms/article/view/13026> DOI: [10.12669/pjms.334.13026](https://doi.org/10.12669/pjms.334.13026) PMID [29067074](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29067074/) PMCID [PMC5648973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5648973/)
- Ramos Peñafiel CO, Santoyo Sánchez A, Castellanos S H, Martínez M C, Olarte I, Martínez M A. Insuficiencia hepática crónica y hemostasia. *Rev Colomb Gastroenterol* [Internet]. 2017;32(4):349-67. Disponible en: <https://revistagastrocol.com/index.php/rcg/article/view/178> DOI: [10.22516/25007440.178](https://doi.org/10.22516/25007440.178)
- Gozzing Vidal CF, Ponce Rodríguez JE, Quiroz Zurita BP, Macancela Feijoo MV. RECIAMUC [Internet]. 2020;4(1):384-94. Disponible en: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/463> DOI: [10.26820/reciamuc/4.\(1\).enero.2020.384-394](https://doi.org/10.26820/reciamuc/4.(1).enero.2020.384-394)
- Murugesan A, Manoharan M. Dengue Virus. En: Ennaji MM, editor. *Emerging and Reemerging Viral Pathogens* [Internet]. Vol 1. London-United Kingdom: Academic Press; 2020. p. 281-359. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128194003000168> DOI: [10.1016/B978-0-12-819400-3.00016-8](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819400-3.00016-8)
- Elong Ngono A, Shresta S. Immune Response to Dengue and Zika. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 2018;36(1):279-308. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042617-053142> DOI: [10.1146/annurev-immunol-042617-053142](https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042617-053142) PMID [29345964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29345964/) PMCID: [PMC591021](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC591021/)
- Larreal Y, Valero N, Estévez J, Reyes I, Maldonado M, Espina LM, et al. Alteraciones Hepáticas en Pacientes con Dengue. *Invest Clin* [Internet]. 2005;46(2):169-78. Disponible en: <https://www.produccioncientificaluz.org/index.php/investigacion/article/view/28579> PMID [16001748](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16001748/)
- Torres JR, Orduna TA, Piña-Pozas M, Vázquez-Vega D, Sarti E. Epidemiological Characteristics of Dengue Disease in Latin America and in the Caribbean: A Systematic Review of the Literature. *J Trop Med* [Internet]. 2017;2017:8045435. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2017/8045435> DOI: [10.1155/2017/8045435](https://doi.org/10.1155/2017/8045435) PMID [28392806](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28392806/) PMCID [PMC5368385](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5368385/)
- Tantawichien T, Thisayakorn U. Dengue. En: Singh S, editor. *Neglected Tropical Diseases - South Asia* [Internet]. Cham: Springer; 2017. p. 329-48. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-68493-2_10 DOI: [10.1007/978-3-319-68493-2_10](https://doi.org/10.1007/978-3-319-68493-2_10)
- Masia R, Misraji J. Liver and Bile Duct Infections. En: Kradin RL (editor). *Diagnostic Pathology of Infectious Disease* [Internet]. 2.a ed. Philadelphia, PA-USA: Elsevier; 2018. p. 272-322. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323445856000114> DOI: [10.1016/B978-0-323-44585-6.00011-4](https://doi.org/10.1016/B978-0-323-44585-6.00011-4)
- Begum F, Das S, Mukherjee D, Mal S, Ray U. Insight into the Tropism of Dengue Virus in Humans. *Viruses* [Internet]. 2019;11(12):1136. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4915/11/12/1136> DOI: [10.3390/v11121136](https://doi.org/10.3390/v11121136) PMID [31835302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31835302/) PMCID [PMC6950149](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6950149/)

17. Rajapakse S, Wattagama M, Weeratunga P, Sigera PC, Fernando SD. Beyond thrombocytopaenia, haemorrhage and shock: the expanded dengue syndrome. *Pathog Glob Health* [Internet]. 2018;112(8):404-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/20477724.2018.1552645> DOI: [10.1080/20477724.2018.1552645](https://doi.org/10.1080/20477724.2018.1552645) PMID [30507366](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30507366/) PMCID [PMC6327626](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6327626/)
18. Dissanayake HA, Seneviratne SL. Liver involvement in dengue viral infections. *Rev Med Virol* [Internet]. 2018;28(2):e1971. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/rmv.1971> DOI: [10.1002/rmv.1971](https://doi.org/10.1002/rmv.1971) PMID [29465794](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29465794/)
19. Ishtiaq R, Imran A, Raza H, Anwar Q, Ishtiaq D, Jamil A, et al. Acute Hepatitis in Infections Caused by Dengue Virus in Southern Punjab, Pakistan. *Cureus* [Internet]. 2018;10(12):e3788. Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/13539-acute-hepatitis-in-infections-caused-by-dengue-virus-in-southern-punjab-pakistan> DOI [10.7759/cureus.3788](https://doi.org/10.7759/cureus.3788) PMID [30868002](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30868002/) PMCID: [PMC6402748](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6402748/)
20. Kumar R, Bhushan D, Anand U. Acute Liver Failure in Dengue Present Some Peculiar Features. *J Clin Exp Hepatol* [Internet]. 2019;9(3):416-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.06.522> DOI: [10.1016/j.jceh.2018.06.522](https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.06.522) PMID [31360034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31360034/) PMCID [PMC6637100](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6637100/)
21. Mohanty B, Sunder A, Pathak S. Clinicolaboratory profile of expanded dengue syndrome; Our experience in a teaching hospital. *J Fam Med Prim Care* [Internet]. 2019;8(3):1022-7. Disponible en: <https://www.jfmprc.com/article.asp?issn=2249-4863;year=2019;volume=8;issue=3;spage=1022;epage=1027;aulast=Mohanty> DOI: [10.4103/jfmprc.jfmprc.12.19](https://doi.org/10.4103/jfmprc.jfmprc.12.19) PMID [31041245](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31041245/) PMCID [PMC6482768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6482768/)
22. Padyana M, Karanth S, Vaidya S, Gopaldas JA. Clinical Profile and Outcome of Dengue Fever in Multidisciplinary Intensive Care Unit of a Tertiary Level Hospital in India. *Indian J Crit Care Med* [Internet]. 2019;23(6):270-3. Disponible en: <https://www.ijccm.org/toc/IJCCM/23/6> DOI: [10.5005/jp-journals-10071-23178](https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23178) PMID [31435145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31435145/) PMCID [PMC6698353](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6698353/)
23. Patil NS, Redkar NN, Londhey V, Nabar AS. Study of hepatic involvement and thrombocytopenia in dengue. *J Assoc Physicians India* [Internet]. 2019;67(June):26-9. Disponible en: <https://www.japi.org/q2d45494/study-of-hepatic-involvement-and-thrombocytopenia-in-dengue> PMID [31311214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31311214/)
24. Devarbhavi H, Ganga D, Menon M, Kothari K, Singh R. Dengue hepatitis with acute liver failure: Clinical, biochemical, histopathological characteristics and predictors of outcome. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020;35(7):1223-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jgh.14927> DOI: [10.1111/jgh.14927](https://doi.org/10.1111/jgh.14927) PMID [31749188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31749188/)
25. Duarte Arévalos LE, Duarte LE. Alteración hepática por dengue y su asociación al consumo de acetaminofén. *Cienc e Investig Med Estud Latinoam* [Internet]. 2018;23(2):234-7. Disponible en: <https://www.cimel.felsocem.net/index.php/CIMEL/article/view/1086> DOI: [10.23961/cimel.v23i2.1086](https://doi.org/10.23961/cimel.v23i2.1086)
26. Singh L, Singh A, Agarwal M, Mishra S. Is dengue emerging as important cause of acute liver failure in endemic regions? *World J Clin Cases* [Internet]. 2017;5(7):303. Disponible en: <https://www.wjnet.com/2307-8960/full/v5/i7/303.htm> DOI: [10.12998/wjcc.v5.i7.303](https://doi.org/10.12998/wjcc.v5.i7.303) PMID [28798927](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28798927/) PMCID [PMC5530800](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5530800/)
27. Kularatne SAM, Rajapakse MM, Ralapanawa U, Waduge R, Pathirage LPMMK, Rajapakse RPVJ. Heart and liver are infected in fatal cases of dengue: three PCR based case studies. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2018;18(1):681. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3603-x> DOI: [10.1186/s12879-018-3603-x](https://doi.org/10.1186/s12879-018-3603-x) PMID [30567553](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30567553/) PMCID [PMC6299998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6299998/)
28. Win MM, Charngkaew K, Punyadee N, Aye KS, Win N, Chaisri U, et al. Ultrastructural Features of Human Liver Specimens from Patients Who Died of Dengue Hemorrhagic Fever. *Trop Med Infect Dis*. 2019;4(2):63. DOI: [10.3390/tropicalmed4020063](https://doi.org/10.3390/tropicalmed4020063) PMID [31013708](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31013708/) PMCID [PMC6631216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6631216/)
29. Katime Zúñiga A, Suárez Parejo C. Hepatitis aguda por dengue virus y hepatotoxicidad por acetaminofén: A propósito de un caso. *Rev Colomb Gastroenterol* [Internet]. 2005;20(3):41-6. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=337729267002>
30. Rocha de Almeida R, Paim B, Artimos de Oliveira S, Soares Souza A, Portugal Gomes AC, Escuisato DL, et al. Dengue Hemorrhagic Fever: A State-of-the-Art Review Focused in Pulmonary Involvement. *Lung* [Internet]. 2017;195(4):389-95. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00408-017-0021-6> DOI: [10.1007/s00408-017-0021-6](https://doi.org/10.1007/s00408-017-0021-6) PMID [28612239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28612239/) PMCID [PMC7102422](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7102422/)
31. Li G-H, Ning Z-J, Liu Y-M, Li X-H. Neurological Manifestations of Dengue Infection. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2017;7:449. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcimb.2017.00449> PMID [29119088](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29119088/) PMCID [PMC5660970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5660970/)
32. Tassara MP, Guilarde AO, Rocha BAM da, Féres VC de R, Martelli CMT. Neurological manifestations of dengue in Central Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2017;50(3):379-82. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/b7VXJQ3bn5Yx8J7bsvSL98z/?lang=en> DOI: [10.1590/0037-8682-0444-2016](https://doi.org/10.1590/0037-8682-0444-2016) PMID [28700057](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28700057/)

33. Pedrosa MS, de Paiva MHP, Oliveira L, Pereira SMS, da Silva CH V, Pompeu JGF. Oral manifestations related to dengue fever: a systematic review of the literature. *Aust Dent J* [Internet]. 2017;62(4):404-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/adj.12516> DOI: [10.1111/adj.12516](https://doi.org/10.1111/adj.12516) PMID [28379606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28379606/)
34. Mishra A, George A, Abhilash KPP. The relationship between skin rash and outcome in dengue. *J Vector Borne Dis* [Internet]. 2018;55(4):310-4. Disponible en: <https://www.jvbd.org/article.asp?issn=0972-9062> DOI: [10.4103/0972-9062.256567](https://doi.org/10.4103/0972-9062.256567) PMID [30997892](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30997892/)
35. Eswarappa M, Reddy S, John M, Suryadevara S, Madhyashatha R. Renal manifestations of dengue viral infection. *Saudi J Kidney Dis Transplant* [Internet]. 2019;30(2):394-400. Disponible en: <https://www.sjkdt.org/article.asp?issn=1319-2442> DOI: [10.4103/1319-2442.256847](https://doi.org/10.4103/1319-2442.256847) PMID [31031376](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31031376/)
36. Somkijrungraj T, Kongwattananon W. Ocular manifestations of dengue. *Curr Opin Ophthalmol* [Internet]. 2019;30(6):500-5. Disponible en: https://journals.lww.com/co-ophthalmology/Fulltext/2019/11000/Ocular_manifestations_of_dengue.16.aspx DOI: [10.1097/ICU.0000000000000613](https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000613) PMID [31503074](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31503074/)
37. Bos S, Gadea G, Despres P. Dengue: a growing threat requiring vaccine development for disease prevention. *Pathog Glob Health* [Internet]. 2018;112(6):294-305. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/20477724.2018.1514136> DOI: [10.1080/20477724.2018.1514136](https://doi.org/10.1080/20477724.2018.1514136) PMID [30213255](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30213255/) PMCID [PMC6381545](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6381545/)
38. Otu A, Ebenso B, Etokidem A, Chukwuekezie O. Dengue fever - an update review and implications for Nigeria, and similar countries. *Afr Health Sci* [Internet]. 2019;19(2):2000-7. Disponible en: <https://www.ajol.info/index.php/ahs/article/view/189061> DOI: [10.4314/ahs.v19i2.23](https://doi.org/10.4314/ahs.v19i2.23) PMID [31656483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31656483/) PMCID [PMC6794512](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6794512/)
39. Swaminathan S, Khanna N. Dengue vaccine development: Global and Indian scenarios. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2019;84:S80-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.01.029> DOI: [10.1016/j.ijid.2019.01.029](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.01.029) PMID [30684747](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30684747/)
40. Wilder-Smith A. Dengue vaccine development: status and future. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* [Internet]. 2020;63(1):40-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00103-019-03060-3> DOI: [10.1007/s00103-019-03060-3](https://doi.org/10.1007/s00103-019-03060-3) PMID [31784763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31784763/) PMCID: [PMC7224137](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7224137/)
41. Larreal Y, Valero N, Estévez J, Reyes I, Maldonado M, Espina LM, et al. [Hepatic alterations in patients with dengue]. *Invest Clin*. 2005;46(2):169-78. Disponible en: <https://www.produccioncientificaluz.org/index.php/investigacion/article/view/28579> PMID [16001748](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16001748/)
42. Imad HA, Phumratanapapin W, Phonrat B, Chotivanich K, Charunwatthana P, Muangnoicharoen S, et al. Cytokine Expression in Dengue Fever and Dengue Hemorrhagic Fever Patients with Bleeding and Severe Hepatitis. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2020;102(5):943-50. Disponible en: <https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/102/5/article-p943.xml> DOI: [10.4269/ajtmh.19-0487](https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0487) PMID: [32124729](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32124729/) PMCID [PMC7204576](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7204576/)
43. Acosta HF, Bayona MA, Zabaleta TE, Villar LA, Narváez CF, Rodríguez JA, et al. Compromiso hepático por Dengue en niños del Huila, Colombia. *Rev Salud Pública (Bogotá)* [Internet]. 2012;14(6):982-92. Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/rsap/2012.v14n6/982-992>
44. del Valle Díaz S, Piñera Martínez M, Guasch Saent-Félix F. Hepatitis reactiva por virus del dengue hemorrágico. *Rev Cubana Med Trop*. 2001;53(1):28-31. PMID [11826534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11826534/)
45. Shah D, Rathi P. Dengue-Induced Hepatic Injury. *J Assoc Physicians India* [Internet]. 2017;65(12):79-82. Disponible en: <https://www.ijapi.org/a26494c4/dengue-induced-hepatic-injury> PMID [29327526](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29327526/)
46. Valero C N, Reyes V I, Larreal E Y, Maldonado E M. Aminotransferasas séricas en pacientes con Dengue tipo 3. *Rev Med Chil* [Internet]. 2007;135(10):1304-12. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872007001000011&lng=en&nrm=iso&tlng=en PMID [18180838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18180838/)
47. Organización Panamericana de la Salud. Guías para la atención de enfermos en la región de las Américas [Internet]. 2015. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/28232?locale-attribute=es>
48. Frantchez V, Fornelli R, Sartori GP, Arteta Z, Cabrera S, Sosa L, et al. Dengue en adultos: diagnóstico, tratamiento y abordaje de situaciones especiales. *Rev Médica del Uruguay* [Internet]. 2016;32(1):43-51. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902016000100006
49. Lin F, Yang H, Zhang L, Fang S-H, Zhan X-F, Yang L-Y. The analysis of clinical and laboratory data: a large outbreak of dengue fever in Chaozhou, Guangdong province, China. *Arch Virol* [Internet]. 2019;164(8):2131-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00705-019-04266-1> DOI: [10.1007/s00705-019-04266-1](https://doi.org/10.1007/s00705-019-04266-1) PMID [31102050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31102050/) PMCID [PMC6591201](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6591201/)
50. Shastri P, Gupta P, Kumar R. A prospective 3 year study of clinical spectrum and outcome of dengue fever in ICU from a tertiary care hospital in North India. *Indian*

J Anaesth [Internet]. 2020;64(3):181-6. Disponible en: <https://www.ijaweb.org/article.asp?issn=0019-5049>
DOI: [10.4103/ija.IJA_865_19](https://doi.org/10.4103/ija.IJA_865_19) PMID [32346163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32346163/) PMCID [PMC7179772](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7179772/)

Autores:

Correspondencia: Chele-Choez Víctor Emilio. <https://orcid.org/0000-0001-6689-1692>. Universidad Estatal del Sur de Manabí. Facultad de Ciencias de la Salud. Carrera de Laboratorio Clínico. Jipijapa-Manabí. Ecuador. Dirección Postal: Universidad Estatal del Sur de Manabí. Facultad de Ciencias de la Salud. Km 1 1/2 Vía Jipijapa-Noboa. Campus Los Ángeles. Jipijapa-Manabí. Ecuador. E-mail: victor_ch90@hotmail.com

Lalvay-Arpi Julissa Mishel. <https://orcid.org/0000-0001-5609-6740>. Universidad Estatal del Sur de Manabí. Facultad de Ciencias de la Salud. Carrera de Laboratorio Clínico. Jipijapa-Manabí. Ecuador. E-mail: yuli_mishel_1997@hotmail.com

Alcocer-Díaz Sirley. <https://orcid.org/0000-0003-2878-2035>. Universidad Estatal del Sur de Manabí. Facultad de Ciencias de la Salud. Carrera de Laboratorio Clínico. Jipijapa-Manabí. Ecuador. E-mail: sirleyalcocer_15@hotmail.com

Contribución de los Autores:

CCVE, LAJM, y ADS: conceptualización, metodología, validación, análisis formal, investigación, curación de datos, recursos, curación de datos, redacción-revisión y edición, visualización, supervisión, planificación y ejecución, administración de proyectos, adquisición de fondos.