

# COMPLICACIONES HEPATICAS POR EL VIRUS DEL DENGUE EN UN PACIENTE DE LA E.S.E HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL CARIBE

*Genailys Morales Kuast, Deyanis Arnedo Rodriguez, Daniellis Diaz Julio, Bleidis Lastra Martinez, Yurlenis Payares Castro, Bertha Guerrero Morales.*

## RESUMEN

### Introducción

El dengue es una enfermedad viral aguda, endemo-epidémica, causada por un arbovirus de la familia Flaviviridae y transmitida por la picadura de hembras de mosquitos del género *Aedes*, principalmente el *aegypti*. El virus posee cuatro serotipos (DENV1, DENV2, DENV3, DENV4), los cuales están circulando simultáneamente en el país. Los serotipos no desencadenan inmunidad cruzada, lo cual significa que una persona puede infectarse y enfermar hasta cuatro veces.

### Objetivo

Analizar un estudio de las implicaciones hepáticas por el virus del dengue en un paciente de la E.S.E Hospital Universitario del Caribe a partir de la recolección y análisis de los datos, que permita generar información oportuna, válida y confiable para orientar medidas de prevención y control de esta enfermedad.

### Materiales y Métodos

Se realizó una revisión a partir de artículos en español e inglés en las bases de datos de las diferentes revistas de salud a nivel nacional e internacional con los descriptores dengue, virus, complicaciones, epidemiología.

### Conclusión

Las infecciones por dengue Tienen diversas formas clínicas desde cuadros indiferenciados, asintomáticos hasta formas graves que llevan a shock y fallas en órganos vitales, pero debe ser enfocada como una sola enfermedad.

**Palabras Claves:** *Dengue, factor de riesgo, epidemiologia, complicaciones, prevención, control.*

## SUMMARY

### Introduction

Dengue fever is an acute, endemo-epidemic viral disease caused by an arbovirus of the family Flaviviridae and transmitted by the bite of female mosquitoes of the genus *Aedes*, mainly *aegypti*. The virus has four serotypes (DENV1, DENV2, DENV3, DENV4), which are circulating simultaneously in the country. The serotypes do not trigger cross immunity, which means that a person can become infected and get sick up to four times.

### Objective

To analyze a study of the hepatic implications of the dengue virus in a patient of the ESE Hospital Universitario del Caribe, based on the collection and analysis of the data, which allows the generation of timely, valid and reliable information to guide prevention and control measures, this sickness.

### Materials and methods

A review was made from articles in Spanish and English in the databases of the different national and international health journals with the descriptors dengue, virus, complications, epidemiology.

### Conclusion

Dengue infections have various clinical forms from undifferentiated, asymptomatic to severe forms that lead to shock and failure in vital organs, but must be focused as a single disease.

**Keywords:** *Dengue, risk factor, epidemiology, complications, prevention, control.*

## INTRODUCCION

El dengue es una enfermedad viral aguda, endemo-epidémica, causada por un arbovirus de la familia Flaviviridae y transmitida por la picadura de hembras de mosquitos del género *Aedes*, principalmente el *aegypti*. El virus posee cuatro serotipos (DENV1, DENV2, DENV3, DENV4), los cuales están circulando simultáneamente en el país. Los serotipos no desencadenan inmunidad cruzada, lo cual significa que una persona puede infectarse y enfermar hasta cuatro veces. (1). Aunque, en teoría, una persona podría padecer dengue hasta cuatro veces a lo largo de su vida (una por cada serotipo), hasta el momento solo se han comprobado hasta tres infecciones en un mismo individuo. Cualquier serotipo puede producir formas graves de la enfermedad, aunque los serotipos 2 y 3 han sido asociados a la mayor cantidad de casos graves y fallecidos (2).

El curso clínico de una infección por dengue puede variar desde una infección asintomática hasta las formas más severas de la enfermedad. Siendo la fiebre del dengue clásico la forma benigna de la enfermedad a los Cinco a ocho días después de la picadura del mosquito, el paciente desarrolla los síntomas mientras que la Fiebre hemorrágica del dengue y el Síndrome de Choque (FHD/SCD), son las manifestaciones severas de la infección y pueden presentarse en dos poblaciones diferentes: Pacientes que ya tuvieron infección con alguno de los serotipos de Dengue y tienen anticuerpos circulantes y niños menores de 1 años que nacieron de madres inmunes(3). Se ha descrito que el virus Dengue puede producir disfunción hepática moderada, incluso casos severos, sobre todo en el continente asiático, con elevación importante de los niveles séricos de transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina, llegando incluso a valores similares a los de una hepatitis viral producida por el virus de Hepatitis (4)

Antes de 1970, solo nueve países habían sufrido epidemias de dengue grave. Ahora, la enfermedad es endémica en más de 100 países de las regiones de África, las Américas, el Mediterráneo Oriental, Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental. Las regiones más gravemente afectadas son las Américas, Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental (5). El dengue es un problema creciente para la Salud Pública mundial, debido a varios factores: el cambio climático, el aumento de la población mundial en áreas urbanas de ocurrencia rápida y desorganizada, la insuficiente provisión de agua potable que obliga a su almacenamiento en recipientes caseros habitualmente descubiertos, la inadecuada recolección de residuos y la gran producción de recipientes descartables que sirven como criaderos de mosquitos al igual que los neumáticos desechados. A esto se suman el aumento de viajes y migraciones, fallas en el control de los vectores y la falta de una vacuna eficaz para prevenir la enfermedad (2).

En Colombia se han reportado según los últimos datos publicados por el Instituto Nacional de Salud, sólo en enero de 2019 se notificaron 6.310 casos de dengue – 210 diarios–, de los que 3.606 presentaban signos de alarma y 78 eran graves. El 52,8% de los afectados son hombres. Mientras que en las epidemias de 2016 se registraron 101.016 casos; en 2013, 125.554, y en 2010, 156.977. En las últimas semanas de 2018, en cambio, se presentó un crecimiento de la enfermedad, con 173 casos por cada 100 mil habitantes, doblando la incidencia de 2017 (90 por cada 100 mil habitantes) (6)

## **MATERIALES Y METODOS**

Se realizó una revisión a partir de artículos en español e inglés en las bases de datos de las diferentes revistas de salud a nivel nacional e internacional con los descriptores dengue, virus, complicaciones, epidemiología. Se usaron también

términos de búsqueda tales como: manifestaciones clínicas, prevención, medicina, Asimismo se revisaron datos registrados por la OMS y los publicados por los periódicos nacionales e instituciones gubernamentales. Criterios de inclusión: artículos científicos con modalidad de casos clínicos, revisión bibliográfica, y trabajo original publicados dentro del período de tiempo 2009-2016.

## **DESARROLLO**

El dengue es una enfermedad causada por un virus que se transmite a través de la picadura de un mosquito perteneciente al género *Aedes*, principalmente el *Aedes aegypti*, vector de la enfermedad.

Este mosquito tiene hábitos domiciliarios, por lo que la transmisión es predominantemente doméstica. En otros continentes, otras especies de mosquitos del género *Aedes* han sido involucradas en la transmisión del dengue. El virus del dengue pertenece a la familia *Flaviviridae* y existen cuatro variantes, los serotipos 1, 2, 3 y 4.

La inmunidad es serotipo-específica por lo que la infección con un serotipo determinado confiere inmunidad permanente contra el mismo (inmunidad homóloga), y sólo por unos meses contra el resto de los serotipos (inmunidad heteróloga). Aunque, en teoría, una persona podría padecer dengue hasta cuatro veces a lo largo de su vida (una por cada serotipo), hasta el momento solo se han comprobado hasta tres infecciones en un mismo individuo. Cualquier serotipo puede producir formas graves de la enfermedad, aunque los serotipos 2 y 3 han sido asociados a la mayor cantidad de casos graves y fallecidos.

El dengue es un problema creciente para la Salud Pública mundial, debido a varios factores: el cambio climático, el aumento de la población mundial en áreas urbanas de ocurrencia rápida y desorganizada, la insuficiente provisión de agua potable que obliga a su almacenamiento en recipientes caseros habitualmente descubiertos, la inadecuada recolección de residuos y la gran producción de recipientes descartables que sirven como criaderos de mosquitos al igual que los neumáticos desechados. A esto se suman el aumento de viajes y migraciones, fallas en el control de los vectores y la falta de una vacuna eficaz para prevenir la enfermedad

## **2. FORMA DE TRANSMISIÓN**

El dengue se transmite por la picadura de un mosquito infectado con el virus que, para estarlo, debe haber picado previamente a una persona infectada en período de viremia.

Las personas infectadas presentan viremia desde un día antes y hasta cinco o seis días posteriores a la aparición de la fiebre. Si durante la viremia el mosquito pica a esta persona, se infecta. (20)

## **ESTRUCTURA**

El DENV es un virus icosaedro de 50 nm, aproximadamente, conformado por una membrana lipídica (obtenida de las células del huésped), sobre la cual se insertan las proteínas de membrana y de envoltura. El interior del virus contiene el complejo riboproteico conformado por la proteína de la cápside y el genoma viral que consiste en una única hebra de ARN de sentido positivo que codifica para un polipéptido único, que contiene tanto las proteínas estructurales, que harán parte de la partícula viral, como las proteínas no estructurales, que intervienen durante los procesos de ensamblaje y replicación del ARN genómico.

### **3. PROTEÍNAS VIRALES**

#### **3.1 PROTEÍNA C.**

La proteína de la cápside, también conocida como proteína Core o de cubierta, pesa 11 kDa, aproximadamente. Su estructura secundaria consiste en cuatro hélices alfa que cumplen diferentes funciones: las hélices 3 y 4 son hidrofóbicas y anclan la proteína a la membrana del retículo endoplásmico.

La hélice 1, ubicada en el extremo N-terminal de la proteína y orientada hacia el citoplasma, posee aminoácidos de carácter básico que se asocian y unen fuertemente al ARN genómico recién sintetizado; de esta manera, se forma el complejo riboproteico o nucleocápside que protege al ARN viral de la degradación y promueve la organización del ARN en el interior de la partícula viral en formación. (21)

#### **3.2. PROTEÍNA DE ENVOLTURA E**

La proteína de envoltura tiene un peso molecular de 50 kDa, posee tres dominios denominados I, II y III, y se distribuye sobre la superficie del virus, formando complejos homodiméricos de tipo cabeza-cola. Los dominios II y III de cada uno de las proteínas del homodímero son determinantes para las interacciones entre el virus y los receptores de las células vulnerables. (21)

#### **3.3. PROTEÍNAS NO ESTRUCTURALES**

La glicoproteína NS1 presenta 3 categorías: Residentes del retículo endoplasmático, ancladas a membrana y la forma secretada (que puede estar en el espacio extracelular, con lo cual puede estimular el sistema inmune). En el suero de pacientes con DENV se ha demostrado la presencia de inmunoglobulinas contra

esta proteína. Las Inmunoglobulinas contra la NS1 (in vitro) pueden provocar lisis mediada por complemento y dependiente de anticuerpos en células infectadas y no infectadas, lo que explica en parte el daño al endotelio, y sus consecuencias fisiopatológicas. (21)

#### **4. CICLO VIRAL**

Tanto en las células de mamíferos como en las del mosquito vector el ciclo inicia con el acercamiento del DENV a la superficie de la célula. La proteína E interactúa con proteínas y proteoglucanos (como el heparán sulfato) de la membrana celular, con lo que se medía la unión y endocitosis. Los proteoglucanos por su alta carga negativa favorecen el acercamiento de la partícula viral.(22)

#### **5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

La infección por dengue puede ser clínicamente inaparente o puede causar una enfermedad de variada intensidad. Luego de un período de incubación que puede ser de 5 a 7 días, (se han observado casos con un período de incubación de 3 hasta 14 días), podrán aparecer las manifestaciones clínicas, aunque una alta proporción de las personas infectadas cursarán de manera asintomática.

Las infecciones sintomáticas pueden variar desde formas leves de la enfermedad, que solo se manifiestan con un cuadro febril agudo, de duración limitada (2 a 7 días) a otros cuya fiebre se asocia a intenso malestar general, cefalea, dolor retro ocular, dolor muscular y dolores articulares. En no más del 50% de los casos estos síntomas pueden acompañarse de un exantema en la mayoría de los casos pruriginoso, no patognomónico.

Algunos casos de dengue pueden evolucionar a formas graves (dengue grave) en las que hay manifestaciones hemorrágicas, pérdida de plasma debida al aumento de la permeabilidad vascular, (lo que ocasiona un incremento del hematocrito) y presencia de colecciones líquidas en cavidades serosas (derrame pleural, ascitis y derrame pericárdico).

Cabe resaltar la diferencia entre El dengue y el Chikungunya que son enfermedades similares en sintomatología, pero es importante saber distinguirlas para poder dar el tratamiento adecuado.

#### **Diferencia entre dengue y chikungunya**

<b>Aspectos</b>	<b>Dengue</b>	<b>Chikungunya</b>
Letalidad	Del 1 al 5%	0,4 al 0,9%

Dolor retro-orbitario	Habitual	Poco frecuente
Vector transmisor	Aedes aegypti	Aedes albopictus
Fiebre	de 2 a 7 días	de 4 a 10 días
Leucopenia	Habitual	Frecuente
Trombocitopenia	Fuerte descenso al pasar la enfermedad	Descenso lento y bajo
Sangrado	habitual	Poco frecuente
Picadura	nocturna	diurna y nocturna
Erupción cutánea	Habitual	Habitual
Evolución	Astenia, algunas semanas	Artralgia crónica

### **CUADRO DE SHOCK.**

Los casos de dengue grave son más frecuentes en personas que ya padecieron dengue por un serotipo (infección primaria) y se infectan nuevamente (infección secundaria) con un serotipo diferente al que le ocasionó el primer cuadro. Este fenómeno puede ocurrir hasta muchos años después de ocurrida la infección primaria, pero no implica necesariamente que toda infección secundaria conduzca a dengue grave. No obstante, también la infección primaria puede asociarse a dengue grave, en relación a virulencia de la cepa o a otros factores del hospedero.

Finalmente, existen otras formas clínicas de dengue menos frecuentes, que se caracterizan por la afectación especialmente intensa de un órgano o sistema: encefalitis, miocarditis, hepatopatía, y afectación renal con insuficiencia renal aguda.

El dengue es una enfermedad sistémica y muy dinámica, en la que en pocas horas un paciente puede pasar de un cuadro leve a un cuadro grave. Al inicio de la fiebre, no es posible predecir si el paciente tendrá síntomas y signos leves todo el tiempo, o si evolucionará a una forma grave de la enfermedad. Por lo tanto, el equipo de salud debe realizar un seguimiento estricto del paciente, y éste junto a su grupo familiar deben estar atentos a los signos de alarma, controlando a todo paciente con dengue hasta al menos 48 horas de finalizada la etapa febril.

Las manifestaciones clínicas del dengue pueden dividirse en tres etapas:

- Etapa febril
- Etapa crítica
- Etapa de recuperación

La etapa febril, que es de duración variable (entre 3 a 6 días en niños y 4 a 7 días en adultos), se asocia a la viremia, durante la cual existe una alta posibilidad de transmisión de la enfermedad si la persona es picada por un mosquito vector. En esta etapa el paciente puede tener además de la fiebre, dolor muscular y articular, cefalea, astenia, exantema, prurito, y síntomas digestivos tales como: discreto dolor abdominal y, a veces, diarrea. Es frecuente la presencia de leucopenia con linfocitosis relativa, trombocitopenia e incremento de las transaminasas.

Algunos pacientes pueden desarrollar manifestaciones hemorrágicas leves tales como epistaxis, gingivorragias, petequias, púrpuras o equimosis, sin que correspondan a un cuadro de dengue grave. También en algunos pacientes puede detectarse extravasación plasmática, pero sin que la misma tenga significado hemodinámico. Estos casos no deben ser considerados como dengue grave. Los sangrados ginecológicos, tanto la menorragia como la metrorragia, pueden ser de intensidad variable. Las pacientes pueden requerir internación para una mejor observación o para un tratamiento de reposición de líquidos o de sangre. Estas pacientes NO serán consideradas como casos de dengue grave. Para esta clasificación se requieren otros parámetros.

#### **LOS SIGNOS DE ALARMA SON:**

- Dolor abdominal intenso y sostenido.
- Vómitos persistentes.
- Derrame seroso (en peritoneo, pleura o pericardio) detectado por clínica, por laboratorio (hipoalbuminemia) o por imágenes (ecografía de abdomen o Rx de tórax).
- Sangrado de mucosas.
- Cambio en el estado mental del paciente: somnolencia o irritabilidad.
- Hepatomegalia (> 2 cm). (la hepatomegalia brusca se observa sobre todo en niños)
- Si está disponible: incremento brusco del hematocrito concomitante con rápida disminución del recuento de plaquetas.

#### **Identificar los signos de alarma permite:**

- iniciar precozmente la reposición de líquidos por vía intravenosa, y prevenir el shock, con la consecuente disminución de la mortalidad (23).



## **Exámenes de laboratorio:**

Al inicio del padecimiento la cuenta de leucocitos puede ser normal o ligeramente elevada, pero conforme avanza el proceso febril el número total de leucocitos y neutrófilos baja con linfocitosis relativa y linfocitos atípicos. En el día 0, cuando desciende la fiebre es cuando la leucopenia alcanza su máximo. Durante la convalecencia la cuenta de leucocitos se normaliza a los 2 ó 3 días, pero continúa baja si se presenta el cuadro de Dengue Hemorrágico. Si hay leucocitosis con aumento de neutrófilos y forma en banda, y elevación de la PCR se investigará la presencia de una infección bacteriana agregada. El cambio del número de plaquetas acompaña al descenso y ascenso de los leucocitos. Aunque es más frecuente que se presente Dengue Hemorrágico (DH) cuando la cuenta de plaquetas está por debajo de 100.000/mm<sup>3</sup>, en algunos reportes se citan cifras de 110.000/mm<sup>3</sup> en presencia de dicho cuadro clínico. El hematocrito es signo de hemoconcentración secundario a la hipovolemia. La Organización Mundial de la Salud considera diagnóstico de DH una variación igual o mayor de 20% del hematocrito: aumento con respecto a un valor inicial, o descenso durante la convalecencia con respecto al período crítico<sup>35</sup>. Pero si al paciente se le trata su hipovolemia muy tempranamente, no se observan estos cambios

- La alanina y aspartato aminotransferasas están elevadas, y el tiempo de protrombina está alargado.

En pocos casos las bilirrubinas están elevadas. El aumento en la permeabilidad vascular se manifiesta con el escape de proteínas del espacio intra-vascular. Este fenómeno es más notable en el DH. Las globulinas, de valor peso molecular que la albúmina, escapan por la Zónula Occludens. La albúmina, aunque de menor peso molecular, debido a su gran carga negativa tiene limitado su escape, pero siempre lo hace. En nuestros casos de DH una disminución de entre 10% y 27% de los niveles plasmáticos de albúmina fue la norma. La proteína C reactiva (PCR) se eleva ligeramente en casos de Dengue, y sus niveles son más elevados en pacientes con DH. En las infecciones bacterianas los niveles de PCR son mucho más elevados, pero algunos no dan valor estadísticamente significativos para diferenciar entre una infección por virus y otra bacteriana. La procalcitonina es una mejor arma para diferenciar entre una infección bacteriana y otra viral, ya que se eleva significativamente durante las primeras

Generalmente se emplean 5 pruebas serológicas para el diagnóstico del Dengue, pero dos son las más usadas.

- 1) Inhibición de la hemaglutinación (IH). Los anticuerpos para la IH aparecen a los 5 ó 6 días del inicio de la enfermedad y persisten por lo menos durante 48 años después de la infección. Durante la infección primaria los títulos de 640 son significativos durante la convalecencia, y en una infección secundaria o terciaria se alcanzan títulos de más de 1.280. En ambos casos los títulos altos persisten por 2 a 3 meses y luego descienden.
- 2) EL MAC-ELISA o captura de IgM por la técnica ELISA es uno de los métodos más recientes. Los anticuerpos anti-Dengue IgM aparecen al 5° día de la enfermedad, pero son mejor detectados entre los días 6° á 10°. Durante la infección primaria los títulos son más altos que los de la IgG, y persisten por más de 60 días. Por medio de la IgG-ELISA se determinan los niveles de IgG que durante la infección secundaria y terciaria son mucho más elevados que la IgM. Estas pruebas no son específicas, ya que se presenta reacción cruzada con otras infecciones por flavivirus. En el comercio han aparecido juegos o “kits” para la determinación rápida de IgM e IgG anti-Dengue ( anti-flavivirus) pero sus resultados aún son controversiales por su variabilidad en la sensibilidad y en la especificidad.(24)

### **Fisiopatología:**

#### **1-Inmunopotenciación mediada por anticuerpos**

Esta teoría se refiere a que una infección subsecuente en personas pre inmunizadas con un serotipo heterólogo podría, por medio de los anticuerpos preexistentes, exacerbar, en lugar de mitigar, la enfermedad; a este fenómeno se le denomina inmunopotenciación mediada por anticuerpos (17,18) Cuando una persona presenta la infección por primera vez se producen anticuerpos neutralizantes contra esa infección, también se producen anticuerpos no neutralizantes que reaccionan contra serotipos heterólogos, y esto provoca que otra infección por un serotipo diferente aumente la entrada del virus mediante receptores Fc- $\gamma$  en los monocitos y los macrófagos, por lo que se infestan mayor cantidad de células y aumenta la replicación del virus en las células con liberación de mediadores que incrementan la permeabilidad vascular.( 18,19)

#### **2-Hipótesis alterna o complementaria**

Plantea que la entrada viral a la célula blanco por medio de los receptores Fc- $\gamma$  inhibe la respuesta inmune antiviral mediante la producción de IL-6 e IL-10 y la inhibición transcripcional de la producción de IL-12, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  y, como consecuencia, se crea un ambiente ideal que fomenta la replicación viral. (18)

a) **Sistema inmune:**

La infección por virus del dengue ocurre por la picadura de un mosquito a través de la epidermis y la dermis, se infectan las células inmaduras de Langerhans (células dendríticas epidermales) y los queratinocitos. Las células infectadas migran del sitio de la infección hacia los nódulos linfáticos, se reclutan los macrófagos y los monolitos, que se convierten en células blancas de la infección, y el virus se disemina a través del sistema linfático. Como resultado de esta primera viremia se obtiene una población de células de linaje mononuclear como monocitos, células dendríticas (CD) mieloides y macrófagos de hígado y bazo infectados. (24)

b) **Hígado:**

durante la infección por dengue se han detectado en el hígado necrosis, esteatosis y cuerpos de Councilman (probablemente células apoptóticas), y aunque el virus del dengue se ha encontrado en el interior de los hepatocitos no hay inflamación del hígado, por lo que la necrosis y la apoptosis observadas son debidas al virus y no a mediadores inflamatorios;18 como manifestación clínica que predominó en los pacientes atendidos estuvo la hepatomegalia, con epigastralgia y discreta elevación de las enzimas hepáticas, lo que se explica por la presencia del virus en la célula hepática.

c) **Células endoteliales:**

El tropismo del dengue en las células endoteliales (CE) es controversial, las CE no tienen receptores Fc- $\gamma$ , por lo que no hay complejos inmunes y la presencia del virus en estas células solo se podría explicar por pinocitosis. In vitro se ha demostrado la replicación de los cuatro serotipos del virus del dengue en CE; la consecuencia de esta infección suele producir daño funcional más que morfológico. En la infección por el virus dengue se observó una pérdida de continuidad en la localización de la proteína de uniones estrechas llamada occludina, lo que coincide con el aumento de la permeabilidad de diversas moléculas de tamaños variables. Asimismo, un modulador significativo de la permeabilidad endotelial es la interacción del cito esqueleto de actina y los componentes de las uniones estrechas. En la infección por dengue se observa una desorganización y una fragmentación de las fibras de actina, con aumento de la permeabilidad vascular. Se presenta apoptosis selectiva de las células endoteliales de la microvasculatura en tejidos pulmonares y abdominales, especialmente en casos fatales, lo que explicaría el intenso derrame vascular observado en la pleura y en las cavidades peritoneales. (25).

## **CONCLUSION**

Las infecciones por dengue Tienen diversas formas clínicas desde cuadros indiferenciados, asintomáticos hasta formas graves que llevan a shock y fallas en órganos vitales, pero debe ser enfocada como una sola enfermedad. La infección viral induce apoptosis de linfocitos T en los primeros días de la infección que de acuerdo a su intensidad puede influir favorablemente en la desaparición del virus o puede provocar la lisis de grandes cantidades de esas células. De acuerdo a la revisión bibliográfica los pacientes que presentan trastornos hepáticos producidos por el virus del dengue presentan alteraciones variables en la función hepática de los pacientes, esta puede ser evidenciada mediante alteración en los niveles de las enzimas aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (FA), así como de bilirrubina total (BT), fracción directa (BD), albúmina y proteínas (PT). En Colombia el dengue representa un problema prioritario en salud pública debido múltiples factores entre ellos la reemergencia e intensa transmisión viral con tendencia creciente. Al finalizar el trabajo concluimos que en la actualidad ningún país ha logrado la erradicación total del vector del dengue, pero que el control de las epidemias puede lograrse, controlando los vectores mediante campañas de fumigación, campañas de educación de la población y también de saneamiento del medio ambiente. Mientras no exista una vacuna que proteja contra la infección de cualquiera de los 4 serotipos del virus, estas medidas son fundamentales para controlar al mosquito y prevenir su propagación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Jorge E. Maldonado, Jorge Boshell Samper. DENGUE. En: Sergio Isaza Villa, Director General del Proyecto Presidente Federación Médica Colombiana: Bogotá, D.C. – Colombia;2013 p. 31-6.
2. Cristina E. Fernández De Kirchner, Juan Luis Manzur, Máximo Andrés Diosque, Marina Kosacoff y Horacio Echenique. Enfermedades infecciosas dengue Diagnóstico de Dengue: GUIA PARA EL EQUIPO DE SALUD. 3ra. Ed. República Argentina; 2013.
3. Javier Moya, Laya Hun, Manuel Piza. Dengue Y Dengue Hemorragico Una Enfermedad Causada Por Disfuncion De Macrofago. Acta Médica Costarricense:2007; 1-5.
4. Yraima Larreal, Nereida Valero, Jesús Estévez, Ivette Reyes, Mery Maldonado, Luz Marina Espina, Julia Arias, Eddy Meleán, Germán Añez y Ricardo Atencio. Alteraciones hepáticas en pacientes con dengue. Invest Clin. 2005; 46(2): 169 – 178.
5. Dengue y dengue grave en la red [ sede web] organización mundial de la salud ; 14 de junio del 2013 [ actualizada el 15 de abril de 2019 ; acceso el 1 de mayo del 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>.
6. se notificaron 6.310 casos de dengue en Colombia en la red [ sede web] Redacción Salud; 11 Feb 2019 [ actualizada el 11 de abril de 2019; acceso el 1 de mayo del 2019]. Disponible en: <https://www.elespectador.com/noticias/salud/enero-se-notificaron-6310-casos-de-dengue-en-colombia-articulo-839067>.
7. San Martin J, Brathwaite O, Zambrano B. The epidemiology of dengue in the Americas over the last three decades a worrisome reality. Am J Trop Med Hyg. 2010; 82: 128–135.
8. Guzman M, Halstead S, Artsob H, Buchy P, Farrar J. Dengue: a continuing global threat. Nature reviews microbiology evaluating diagnostic. Nat Rev Microbiol. 2010; 8(12 Suppl):S7-16.
9. Suchitra Ranjit, Niranjani Kisson. Dengue hemorrhagic fever and shock syndromes. Pediatr Crit Care Med. 2011; 12 (1): 1-10.
10. SIVIGILA. Instituto Nacional de Salud. Colombia. 2000-2009. [Internet] [http://www. Sivigila](http://www.Sivigila).
11. Guzmán M, Kouri G, Pelegrino J. Enfermedades virales emergentes. Rev Cubana Med Trop 2000; 53(1):5-15.
12. Beneson A. Manual para el control de las enfermedades transmisibles. Decimoquinta Edición. Publicación científica 564 OPS; 1997, p 541-549.
13. Martínez E. Dengue y dengue hemorrágico. Primera Edición. Editorial de la Universidad Nacional de Quilmes. 1998; p 15-48.
14. Kuo CH, Tai D, Chang-Chien CS, Lan CK, Chiou SS, Liaw YF. Liver biochemical test and dengue fever. Am J Trop Med Hyg 1992; 47(3):265-270.
15. Fabre A, Couvelard A, Degott C, Lagorce C, Bruneel F, Bouvet E, Vachon A. Dengue virus induced hepatitis with chronic calcific changes. Gut 2001; 49:864-865.
16. Dra. Sarah María Regueira Betancourt\*, Dr. Manuel de Jesús Díaz Pérez\*\*  
Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta Vol. 41, número 3

ISSN 1029-3027 | RNPS 1824 marzo 2016.

17. Dres. Victoria Frantchez\*, Richard Fornelli\*, Julio Medina\*\* Rev Méd Urug 2016; 32(1):43-51.

18. Diana Gómez Marrugo<sup>1</sup>, Ceyla Causil Garcés<sup>2</sup>, Hernando Pinzón Redondo<sup>3</sup>, Amileth Suárez Causado<sup>4</sup>, Carlos Moneriz Pretell. ISSN Electronico 2011-7531 ISSN Impreso 0120-5552 Volumen 30, n.º3, septiembre - diciembre 2014 DOI: <http://dx.doi.org/10.14482/sun.30.3.6245>

19. Jorge Gómez<sup>1</sup>, David Berri<sup>1</sup>, Johana Ortiz<sup>1</sup>, Ledys Gómez<sup>1</sup>, Ángela Rumbo<sup>1</sup>, Omar Geovanny Pérez<sup>1</sup> Noé Castro G. artículo original: gravedad y pronóstico de las alteraciones hepáticas en pacientes hospitalizados por dengue en el HUEM.

20. 1. ENFERMEDADES INFECCIOSAS DENGUE  
<http://www.msal.gob.ar/images/stories/epidemiologia/pdf/guia-dengue.pdf>

21. Myriam L. Velandia, Jaime E. Castellanos : Virus del dengue: Estructura y ciclo viral. 2011; 15(1): Vol: 33-43.

22. Revista clínica de la escuela de medicina UCR – HCJD  
<https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2016/ucr162j.pdf> Año: 2016; Vol: 6 N:11

23. Erick Martinez Torrez. DENGUE; Vol.22 no.64 / 2008

24. <http://www.scielo.sa.cr/pdf/apc/v21n1/a02v21n1.pdf>

25. Arieta CA. El dengue. Monografías.com [Internet]. 2013 [citado 8 Ene 2013]: