

ARTÍCULO ORIGINAL

Alteración de transferasas en pacientes con Dengue en un Hospital Provincial de Córdoba

Zini, Isabel Cecilia^{1,2*}; Gallego, Fernando¹; Collino, César Juan Gerrardo^{1,3}

¹ Servicio de Laboratorio, Hospital Guillermo Rawson, Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba. Córdoba, Argentina.

² Centro de Química Aplicada (CEQUIMAP), Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.

³ Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología (CIBICI-CONICET), Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.

Contacto: Cecilia Zini. E-mail: chechu_zini@hotmail.com

Resumen

Diferentes parámetros de laboratorio se ven alterados durante el curso de la infección el virus del Dengue. Su determinación y seguimiento es indispensable para evaluar la evolución del paciente infectado. Si bien la elevación de las transferasas (ASAT y ALAT) es un hallazgo frecuente, en la mayoría de los casos leve y autolimitada, su cuantificación es un elemento importante para valorar la función hepática, cuya afectación puede llevar al paciente a cuadros clínicos graves y potencialmente fatales. El objetivo del presente estudio fue realizar un análisis sobre el comportamiento de diferentes parámetros de laboratorio, especialmente de las enzimas ASAT y ALAT, durante la infección por el virus del dengue. Se analizaron las historias clínicas de 108 pacientes con diagnóstico de dengue confirmado que asistieron al Hospital G. Rawson de la ciudad de Córdoba en el período comprendido entre enero y abril de 2016. Equipamiento empleado: autoanalizador químico TARGA-BT3000 Plus (Wiener) y contador hematológico CELL-DYN 1800 (Abbott). El análisis estadístico de los datos se realizó con el *Software Infostat* versión 2011. Se observó un descenso significativo del recuento de glóbulos blancos y plaquetas a partir del tercer día luego del comienzo de los síntomas. El aumento de las transferasas se evidenció en un 84,3% y 75,9% para ASAT y ALAT respectivamente. No se encontró un incremento diferencial entre estas enzimas, así como tampoco entre el incremento en los pacientes ambulatorios respecto de los internados. Demostramos un incremento paulatino de los niveles de transferasas en los primeros días de la infección, evidenciando la necesidad de realizar estas determinaciones en momentos específicos. Sería interesante realizar nuevos estudios con un seguimiento continuo y prospectivo durante un tiempo prolongado posterior al inicio de sintomatología para realizar una evaluación más amplia del comportamiento de las transferasas.

Palabras clave: Dengue, transferasas, hígado, fiebre, virus.

Abstract

In the course of Dengue disease, different laboratory parameters are altered, being necessary to determine them and to monitor the evaluation and evolution of patient's condition. The increase in transferases (AST and ALT) is a common finding and although in most cases this increase is mild and self-limiting, quantification is important to assess liver function, as liver damage can lead patients to serious and potentially fatal general condition. The aim of this study was to analyze the behavior of different laboratory parameters, especially AST and ALT enzymes during Dengue infection. Medical records of 108 patients with confirmed diagnosis of Dengue attending Rawson Hospital, city of Córdoba, Argentina, between January and April 2016 were analyzed. The equipment used was: a chemical autoanalyzer TARGA-BT3000 Plus (Wiener) and a CELL-DYN 1800 hematology analyzer (Abbott). Data were statistically analyzed using the *Infostat software* version 2011. A significant decrease was observed in white blood cells and platelets counts from the third day after the onset of symptoms. An increase in transferases was observed in 84.3% and 75.9% for AST and ALT, respectively. No differences in the levels of the enzymes were found when comparing them with each other or when comparing patients with outpatients. We found a gradual increase in transferase levels in the early days of infection, demonstrating the need to make these determinations at specific times. It would be interesting to conduct new studies where continuous and prospective follow-up was carried out in a prolonged period after the onset of symptoms for a broader behavioral assessment of transferases.

Key words: dengue disease, transferases, liver, fever, virus.

Introducción

El dengue es hoy la enfermedad viral más importante transmitida por artrópodos, en términos de morbilidad, mortalidad y afectación económica. Su principal vector es el mosquito *Aedes aegypti*, el cual tiene hábitos domiciliarios, por lo que la transmisión es predominantemente doméstica¹. Su comportamiento en Argentina es epidémico y en el período comprendido entre los meses de enero y mayo de 2016 se notificaron más de 39000 casos confirmados².

El virus del dengue pertenece al género *Flavivirus*, de la familia *Flaviridae* y el serocomplejo que forma está constituido por cuatro serotipos (DENV-1 a DENV-4) relacionados antigénicamente, que producen por lo general una enfermedad febril autolimitada. Sin embargo ésta tiene un espectro de síntomas y signos muy amplio que incluye desde fiebre, cefalea, malestar general, dolores articulares, exantema y leucopenia hasta formas graves que se presentan con choque hipovolémico por extravasación de plasma, trombocitopenia moderada o intensa y grandes hemorragias en aparato digestivo y otras localizaciones^{1,3}. Dado que es una enfermedad sistémica, el dengue tiene un profundo efecto sobre múltiples órganos, siendo el hígado uno de los más afectados. Las manifestaciones hepáticas pueden ser consecuencia directa del virus como también de una respuesta inmunológica exacerbada⁴. Con respecto al efecto directo del virus, se ha encontrado la presencia de antígenos virales en el tejido hepático y se conoce que el virus tiene la capacidad de replicarse tanto en los hepatocitos como en las células de Kupffer. Cada serotipo podría estar asociado con diferentes grados de compromiso hepático, tal es así que DENV-1, DENV-2 y DENV-3 han sido aislados en tejido hepático de pacientes fallecidos por insuficiencia hepática fulminante⁵. Las características clínicas que sugieren esta afectación son dolor abdominal, náuseas, vómitos y anorexia. La hepatomegalia y la hiperbilirrubinemia se han detectado en un porcentaje variable de pacientes⁶. La elevación de las enzimas aspartato amino transferasa (ASAT) y alanino amino transferasa (ALAT) es el hallazgo más frecuente y, si bien en la mayoría de los casos esta alteración es leve y autolimitada⁷⁻⁸, su valoración es importante pues dan cuenta de la afectación del órgano y por lo tanto de su capacidad funcional. Distintos estudios han observado la elevación de estas enzimas hepáticas en un 45 a 96 % de los casos, siendo el aumento de ASAT más frecuente y de mayor proporción que el de ALAT. Además, la relación incrementada de ASAT/ALAT sería útil para el diagnóstico diferencial de la hepatitis aguda causada por los virus de hepatitis A, B o C en los que raramente se observa este incremento⁹⁻¹⁰.

El Hospital G. Rawson de la ciudad de Córdoba es el centro de referencia para la región centro/norte del país en lo pertinente a enfermedades infecto-contagiosas, por ello cuenta con la experiencia necesaria para el abordaje de epidemias como la de Dengue. Sin embargo, no se han realizado estudios que describan el comportamiento del virus en la región.

El objetivo de este trabajo fue evaluar el comportamien-

to de diferentes parámetros de laboratorio, entre ellos las transferasas como analitos más relevantes, y su correlación con la evolución clínica de pacientes con enfermedad de dengue durante la última epidemia en la ciudad de Córdoba.

Materiales y métodos

Pacientes y muestras:

Se realizó un estudio retrospectivo longitudinal para lo cual se seleccionaron 108 pacientes que asistieron al Hospital G. Rawson de la provincia de Córdoba en el período comprendido entre el 1 de enero y el 30 de abril de 2016 con diagnóstico confirmado para Dengue. Se consideró como Dengue confirmado al diagnóstico realizado por laboratorio y/o por nexo epidemiológico. Se excluyeron del estudio los pacientes que hubieran viajado a zonas con circulación viral activa y aquellos que cursaren con alguna hepatitis (de tipo viral o autoinmune).

Se analizaron las historias clínicas de los pacientes registrando edad, sexo, fecha de inicio de los síntomas y signos y fecha de consulta. Se analizaron los siguientes análisis de laboratorio: hemoglobina (Hb), hematocrito (Hct), glóbulos blancos (GB), recuento de plaquetas (Plaq), ASAT y ALAT, contemplando los resultados de la primera consulta y de los controles clínicos subsiguientes.

Para el análisis de los parámetros hematológicos se utilizaron muestras de sangre periférica anticoagulada con EDTA-K3 y los mismos fueron determinados en el equipo CELL DYN 1800 (Abbott, N° de serie: 22952AY).

Las determinaciones de transferasas se realizaron en muestras de suero y fueron analizadas en el equipo TARGA BT3000 Plus (Wiener, N° de serie: 41060030) que utiliza métodos cinéticos UV optimizados para la cuantificación de estas enzimas.

Las pruebas de laboratorio que se realizaron para confirmar infección por dengue fueron: detección de IgM específica para virus del dengue (método: ELISA); detección de AgNS1 (método: ELISA); detección del genoma viral (método: PCR en tiempo real para los cuatro serotipos "in-house" desarrollada por Laboratorio Central de la Provincia de Córdoba).

Aspectos éticos: El presente proyecto fue evaluado y aprobado por el Comité de Capacitación y Docencia del Hospital G. Rawson. Los autores del trabajo se comprometieron a resguardar la confidencialidad de los pacientes y los datos obtenidos.

Análisis de datos: Para el análisis de los datos obtenidos, se utilizó el programa *InfoStat Versión 2011*. Para la evaluación de los parámetros donde la distribución de los datos fue normal (GB, Plaq, Hct, y Hb) se aplicó *test-t* cuando se compararon dos grupos, y *ANOVA* (método de comparación DGC) cuando se compararon más de dos grupos de manera

simultánea; mientras que para la evaluación de los parámetros donde la distribución de los datos no fue normal (ALAT y ASAT) se utilizó el *test Wilcoxon* cuando se compararon dos grupos, y *ANOVA no paramétrico (Kruskal Wallis)* para los casos donde se compararon más de dos grupos simultáneamente. Se consideró significancia estadística a los resultados con $p\text{-valor} \leq 0,05$.

Resultados

Se estudiaron 108 pacientes, 43 fueron mujeres (39,8%) y 65 hombres (60,2%). El rango de edades evaluado fue de 12 a 78 años, con una mediana de 32 años. El serotipo viral encontrado en la totalidad de los pacientes fue DENV-1. El 22,2% (24) de estos pacientes fueron internados en la Unidad de Dengue (UD), según los criterios adoptados por el hospital, basados en la clasificación revisada del Dengue OMS-DENCO 2009^{1,11}. Las manifestaciones clínicas generales que se presentaron con mayor frecuencia fueron fiebre (100%) cefalea (86,1%), mialgia (81,5%), dolor retroocular (67,6%) y artralgia (66,7%). En cuanto a los síntomas gastrointestinales el 34,3% presentó dolor abdominal, el 35,2% diarrea y el 20,4% vómitos (Tabla I). Debido a que la fiebre fue la manifestación clínica común para todos los pacientes diagnosticados, se la consideró como el síntoma más relevante a tener en cuenta para evaluar la cinética de los analitos a lo largo de la evolución clínica de la enfermedad.

El número de determinaciones de control de laboratorio realizado durante el seguimiento de los pacientes no fue homogéneo; esto fue debido principalmente a factores como

Tabla I. Descripción de la población estudiada.

Cantidad (n = 108)	
Parámetro	Frecuencia Encontrada
Fiebre	108 (100%)*
Internación requerida	24 (22,2%)
Cefalea	93 (86,1%)
Mialgia	88 (81,5%)
Artralgia	72 (66,7%)
Dolor retro ocular	73 (67,6%)
Dolor abdominal	37 (34,3%)
Diarrea	38 (35,2%)
Vómitos	22 (20,4%)

► n: Cantidad de pacientes. *Cantidad absoluta (porcentaje).

la cantidad de días transcurridos desde el inicio de la fiebre hasta el momento de la primera consulta, la evolución de la patología (situación que condiciona los parámetros solicitados), la eventual internación del paciente en la UD donde la toma de muestras para la realización de controles es diaria en cada paciente, mientras que en pacientes ambulatorios es cada 48 hs; entre otros factores.

Cuando se evaluó la cinética de los parámetros hematológicos respecto de los días de evolución, observamos un descenso significativo de los GB ($p\text{-valor} < 0,0001$), con un promedio de 3.500/ μL , en el período comprendido entre los

Tabla II. Comparación de valores de recuento de Glóbulos Blancos y Plaquetas según condición clínica.

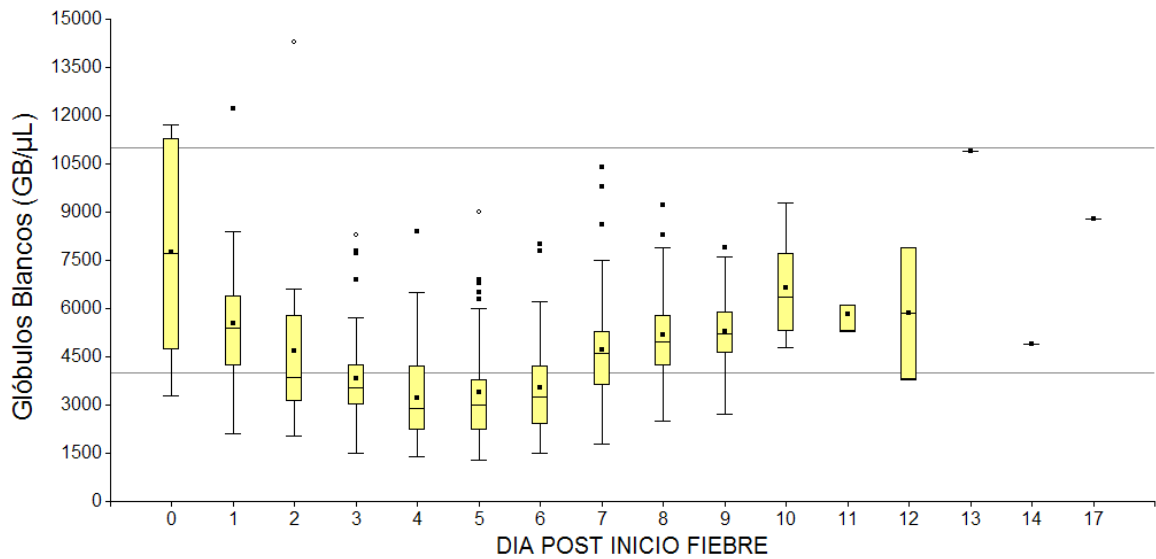
		n	Media	D.S.	p-valor (*)
Glóbulos Blancos (cel./ μL)	Internado	107	3.531	1.840	<0,0001
	No Internado	242	4.417	1.840	
Plaquetas (cel./ μL)	Internado	107	107.275	52.051	<0,0001
	No internado	242	161.229	70.168	

► n: Número de determinaciones. D.S.: Desviación Estándar. (*) *Test-t*

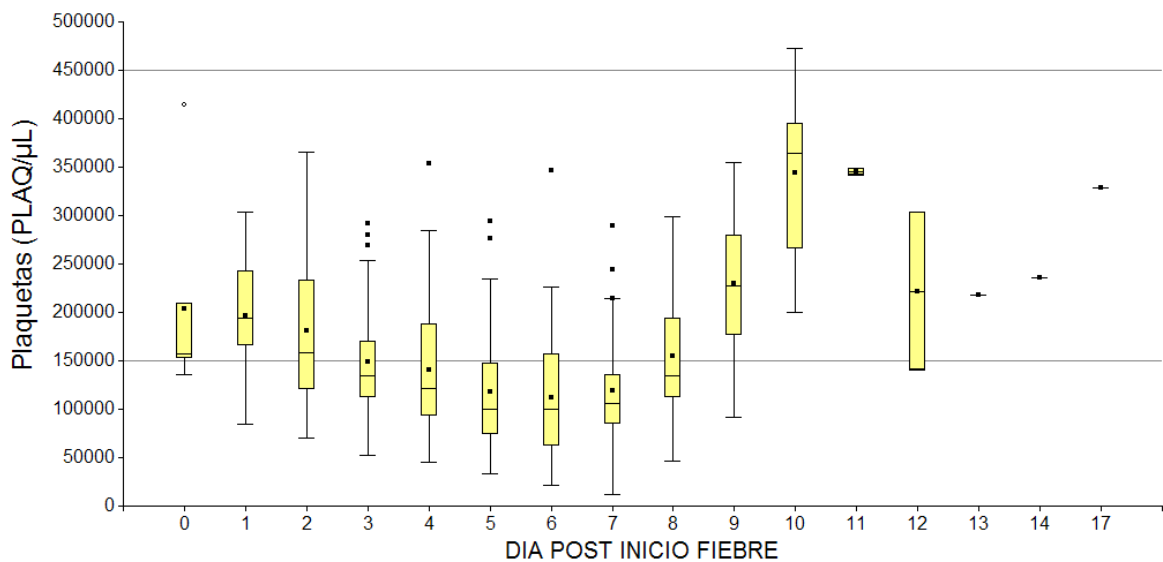
Tabla III. Actividades de ASAT y ALAT en función de los días evaluados post inicio de fiebre.

Días post inicio fiebre	n	ASAT		ALAT		p-valor (**)
		Mediana(*)	[Rango]	Mediana(*)	[Rango]	
1	17	32	[17-88]	34	[15-153]	0,8766
2	16	39	[15-117]	38	[13-109]	0,8357
3	39	41	[14-453]	32	[10-655]	0,042
4	37	62	[16-687]	48	[13-440]	0,1581
5	44	64	[21-574]	51	[16-604]	0,1215
6	46	86	[22-1149]	68	[10-725]	0,1721
7	37	94	[22-699]	87	[19-875]	0,8115
8	28	106	[29-660]	114	[34-697]	0,8698
9	16	102	[14-509]	146	[17-452]	0,3964

► n: Número de determinaciones. (*) Actividades de ASAT y ALAT expresados en UI/L. (**) *Test de Wilcoxon*.

Figura 1. Diagrama de cajas. Evolución de los parámetros Glóbulos Blancos y Plaquetas.

► Figura 1-A: Diagrama de Cajas que representa el Recuento de Glóbulos Blancos en función del día post- inicio fiebre. Las líneas superior e inferior corresponden al intervalo de referencia biológico (4000-11000 cel/μL).



► Figura 1-B: Diagrama de Cajas que representa el Recuento de Plaquetas en función del día post- inicio fiebre. Las líneas superior e inferior corresponden al intervalo de referencia (150.000-450.000 cel/μL).

días 3 a 6 post inicio de la fiebre y una plaquetopenia (p-valor < 0,0001) desde el día 3 al 7, con una media de 127.000/μL. Ambos analitos restablecieron sus valores a normales luego de los días indicados (Figura 1). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de GB y de Plaq en pacientes internados respecto a los pacientes ambulatorios, los cuales se pueden observar en tabla II. Para el caso de Hct y Hb no se encontraron diferencias significativas en función de los días post inicio de fiebre (p-valor > 0,05) y tampoco se encontró esta diferencia entre pacientes internados y pacientes que no requirieron internación (datos no mostrados).

Con respecto a las enzimas transferasas, se observó un

aumento en los niveles de ASAT y ALAT en 91 (84,3%) y 82 (75,9%) pacientes respectivamente. Los intervalos de referencia biológicos para nuestra población son hasta 38 UI/L para ASAT y hasta 41 UI/L para ALAT. En nuestro estudio encontramos que la concentración de ambas enzimas se modifica desde el momento de inicio de la fiebre, y esta modificación posee una clara tendencia al incremento durante la evolución (figura 2). Los resultados muestran un marcado aumento a partir del sexto y séptimo día posteriores al inicio de fiebre para ASAT y ALAT, respectivamente. Se evaluó el aumento de las dos enzimas hepáticas, y además se evaluó si el mismo ocurría de manera significativa contrastando una enzima respecto a la otra en los distintos días; y se encontró

Tabla IV. Actividades de ASAT y ALAT hallados en función de la situación de internación

Días post inicio fiebre		ASAT				ALAT			
		n	Mediana(*)	[Rango]	P-valor(**)	n	Mediana(*)	[Rango]	P-valor(**)
1	Internados	4	59	[32-88]	0,1252	4	80	[34-153]	0,0109
1	No Internados	13	31	[17-67]		13	30	[15-63]	
2	Internados	6	37	[19-117]	0,7128	6	34	[13-109]	0,7925
2	No Internados	10	41	[15-83]		10	43	[18-99]	
3	Internados	14	42	[14-121]	0,482	13	43	[11-108]	0,23
3	No Internados	25	39	[16-453]		25	26	[10-655]	
4	Internados	11	91	[36-687]	0,0808	11	48	[13-440]	0,5167
4	No Internados	26	51	[16-135]		26	47	[20-137]	
5	Internados	19	67	[21-574]	0,8035	19	49	[16-604]	0,387
5	No Internados	25	59	[34-356]		25	56	[19-302]	
6	Internados	16	118	[22-1149]	0,4817	15	62	[10-725]	0,5551
6	No Internados	30	77	[27-473]		30	71	[27-358]	
7	Internados	15	143	[29-699]	0,3613	15	147	[19-875]	0,5016
7	No Internados	22	79	[22-455]		23	83	[25-377]	
8	Internados	6	192	[37-507]	0,2509	6	99	[37-542]	0,9331
8	No Internados	22	95	[29-660]		22	115	[34-697]	
9	Internados	3	134	[47-228]	> 0,9999	3	173	[99-373]	0,6107
9	No Internados	13	70	[14-509]		13	118	[17-452]	

► n: Número de determinaciones. (*) Valores de ASAT y ALAT expresados en UI/L. (**) Test de Wilcoxon.

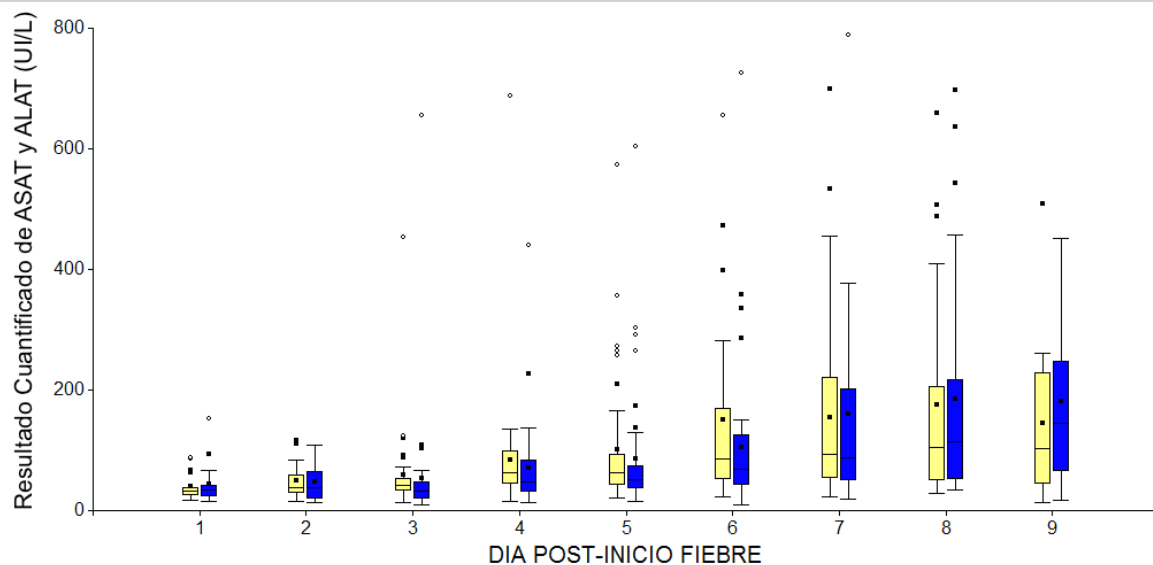
que en el tercer día posterior al inicio de fiebre hubo una diferencia significativa (p-valor 0,042; mediana ASAT 41 UI/L; mediana ALAT 32 UI/L), mientras que en el resto de los días no se observaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla III). También se evaluó la asociación entre la concentración de las enzimas y la internación de los pacientes. Para el caso de ASAT no se encontró asociación en ninguno de los días post inicio de fiebre que se evaluaron (p-valores

> 0,05); mientras que para el caso de ALAT se encontraron similares resultados, a excepción del día 1 desde el inicio de fiebre para el cual se encontró un p-valor 0,0109, donde las medianas fueron de 80 UI/L para los pacientes internados y 30 UI/L para los pacientes no internados (Tabla IV).

Discusión

Con este estudio describimos la experiencia de una epi-

Figura 2. Comparación: aumento de actividades enzimáticas en función del día post inicio fiebre



► Diagrama de Cajas que representa la concentración de las enzimas ASAT [cajas color amarillo] y ALAT [cajas color azul] en función de los días post inicio de fiebre.

demia de Dengue, en la región Centro del país, donde el único serotipo circulante fue DENV-1. Presentamos la frecuencia de aparición de las manifestaciones clínicas encontradas, que se corresponden con un cuadro leve y autolimitado, ya que no se observaron síntomas graves, como hemorragias o choques hipovolémicos. Si bien hubo un 22,2% de pacientes que fueron internados, los criterios para la internación no siempre implicaron un cuadro de mayor gravedad, sino condiciones de vulnerabilidad y/o enfermedades preexistentes de los pacientes. Podemos correlacionar este aspecto con el hallazgo de un Htc sin cambios significativos entre pacientes ambulatorios con respecto a internados, ya que la alteración de este parámetro está íntimamente relacionada con cuadros graves de la enfermedad, observados principalmente en infecciones causadas por otros serotipos¹¹.

El comportamiento de los GB y las Plaques es el descrito por las guías pertinentes y diferentes artículos^{3,12}.

Debido a la escasa información en nuestro medio sobre lo que sucede con las transferasas durante la infección, en este trabajo analizamos con mayor detenimiento el comportamiento de estas enzimas.

La evidencia clínica de la afectación del hígado en esta infección está dada principalmente por el aumento de los niveles de las transferasas en sangre periférica. Numerosos estudios en países donde esta arbovirosis también es epidémica, han descrito altos porcentajes de elevación: De Souza¹⁰ en Brasil describió un aumento de 63,4% para ASAT y 45% para ALAT, Lee y col.⁸ 86% y 46% en Singapur, Carolinose y col.¹³ en India 68.7% y 49.5%, resultados que se corresponden con el 84,3% y 75,9% que obtuvimos en el presente trabajo.

En un estudio realizado en Vietnam⁹ sobre 644 pacientes, se observó que los niveles de transferasas aumentaban ligeramente en el período febril (1-3 días), se incrementaban luego en el período crítico (4-6 días) y alcanzaban el pico máximo de incremento en la etapa de convalecencia (día 7-10). Esto coincide con nuestro estudio donde observamos un marcado aumento a partir del sexto y séptimo día desde el comienzo de la fiebre para ASAT y ALAT, respectivamente. Los valores alcanzados en estos días son similares para ambas enzimas, tal como describió Itha¹⁴, y a diferencia de otros estudios donde ASAT aumenta significativamente más que ALAT¹⁵. En este sentido, trabajos precedentes han propuesto utilizar la relación ASAT/ALAT incrementada para el diagnóstico diferencial de Dengue con hepatitis causadas por los virus A, B o C y como marcador temprano de la infección por dengue¹³. En este estudio, y en virtud de los resultados que hemos obtenido, no podríamos avalar esta propuesta ya que nuestros resultados no son coincidentes con la misma.

Por otro lado, Lee y col. demostraron que si bien hay asociación entre el aumento de los niveles de ASAT y ALAT y la severidad de la enfermedad, esta no permite discriminar el grado de riesgo de la enfermedad⁸. Esta situación coincide con nuestros resultados en los que no hallamos diferencias

significativas entre los valores determinados en pacientes ambulatorios con respecto a aquellos que, por la gravedad de su cuadro clínico, requirieron internación.

Otros estudios^{6,16} se basan en la estratificación de la afectación hepática propuesta por De Souza^{10,17} que divide la misma según los niveles de transferasas: Grado A: niveles normales de transferasas; Grado B: elevación de al menos una de las enzimas; Grado C: elevación en tres veces el valor de referencia de alguna de las transferasas y Grado D: hepatitis aguda con nivel de transferasas 10 veces aumentado respecto de su valor normal. Sin embargo, en esta clasificación no se tiene en cuenta el día de toma de muestra. En base a nuestros resultados, demostramos que el aumento de las enzimas es paulatino, y por ello no resulta indistinto determinarlas en cualquier momento de la evolución de la enfermedad. Por lo antes mencionado, consideramos relevante replantear esta clasificación, en la cual se debería especificar la proporción del aumento de las enzimas hepáticas en función del día en que se encuentre el paciente desde el inicio de los síntomas.

En nuestro estudio describimos lo que ocurre con la cinética de concentración para las enzimas hepáticas hasta el noveno día post inicio de la fiebre. Pudimos observar una tendencia constante de aumento en las actividades enzimáticas a lo largo de los días evaluados; sin embargo no fuimos capaces de definir el valor máximo alcanzado y el tiempo que se tarda en alcanzarlo, como tampoco cual es el período de tiempo específico en el cual las concentraciones se estabilizan y comienzan a descender hasta alcanzar nuevamente su valor normal. Sería muy interesante realizar un seguimiento continuo en un período de tiempo más prolongado para definir estas instancias y así realizar una evaluación más amplia del comportamiento de las transferasas a lo largo de la evolución de la enfermedad, así como también durante el período de recuperación.

Referencias bibliográficas

1. Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación. Enfermedades Infecciosas: Dengue. Guía para el equipo de Salud. 5^{ta} Ed. 2015.
2. Boletín Integrado de Vigilancia. Ministerio de Salud de la Nación. N314 SE24. <http://www.msal.gov.ar/index.php/home/boletin-integrado-de-vigilancia>.
3. Martínez Torres E. Dengue Estud. Av. São Paulo 2008;22(6):33-52.
4. Jayanta S, Vishal S. Dengue and its effects on liver. World J Clin Cases 2015;3(2):125-131
5. Vinodh BN, Bammigatti C, Kumar A, Mittal V. Dengue fever with acute liver failure. J Postgrad Med 2005; 51:322-323.
6. Gandhi K, Shetty M. Profile of liver function test in patients with dengue infection in South India. Med J DY Patil Univ 2013; 6:370-372.
7. Wong M, Shen E. The utility of liver function tests in dengue. Ann Acad Med Singapore 2008;37:82-83

8. Lee LK, Gan VC, Lee VJ, Tan AS, Leo YS. Clinical Relevance and Discriminatory Value of Elevated Liver Aminotransferase Levels for Dengue Severity. *PLoS Negl Trop Dis* 2012;6(6):e1676
9. Wills B, DinhThe T. Liver involvement associated with dengue infection in adults in Vietnam. *Am J Trop Med Hyg* 2010;83:774-780
10. Souza LJ, Alves JG, Nogueira RM, Gicovate Neto C, Bastos DA, Siqueira EW, SoutoFilho JT, CezárioTdeA, Soares CE, Carneiro R da C. Aminotransferase changes and acute hepatitis in patients with dengue fever: analysis of 1,585 cases. *Braz J Infect Dis* 2004;8:156-163.
11. Marín J, Vilcarromero S, Forshey M, Celis-Salinas J, Ramal-Asayag C, Morrison A. Compromiso gastrointestinal agudo en pacientes con dengue por serotipo 4. Comunicación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Chilena Infectol* 2013; 30:541-547.
12. Prathyusha C, SrinivasaRao M, Sudarsini P, Uma MaheswaraRao K. Clínico-haematological profile and outcome of dengue fever in children. *Int J Curr Microbiol App Sci* 2013;2(10):338-346.
13. Carolinerose J, Palaniswamy A, Vijayarani H. Alterations in enzyme levels in dengue patients Salem, Tamilnadu. *Journal of global biosciences* 2015;4(2):1497-1507.
14. Itha S, Kashyap R, Krishnan N, Saraswat VA, Choudhuri G, Aggarwal. Profile of liver involvement in dengue virus infection. *Nat Med J India* 2005;18(3):127-130.
15. Nguyen TL, Nguyen TH, Tieu N. The impact of dengue haemorrhagic fever on liver function. *Res Virol* 1997;148:273-277.
16. Acosta H, Bayona M, Zabaleta T, Villar L, Narváez C, Rodríguez J, Salgado D. Dengue-related hepatic compromise in children from the Huila department of Colombia. *Revista de Salud Pública* 2012;14(6),982-992.
17. Souza LJ, Nogueira RM, Soares LC, Soares CE, Ribas BF, Alves FP, Rodrigues Vieira F, Baldi Pessanha, F. The impact of dengue on liver function as evaluated by aminotransferase levels. *Braz J InfectDis* 2007;11:407-410.