



Dengue e injuria hepática: una asociación más frecuente de lo pensado. Revisión de la literatura

Morea Gastón^{1,2}, Güizzo Daiana Macarena¹, Gómez Pagnotta Ricardo Francisco¹, Di Sparti Eugenia^{1,2}, Cassata Andrea Paola^{1,2}, Orlando Juan Manuel^{1,2}, Attorri Silvia María^{1,2}.

1. Servicio de Infectología y Control de Infecciones. Hospital Luis C. Lagomaggiore. Mendoza. Argentina.

2. Área de Infectología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Cuyo. Mendoza. Argentina.

Correo electrónico de contacto: gaston.morea@gmail.com

Recibido: 10 de mayo de 2024 - Aceptado: 12 de mayo de 2024

Resumen

El dengue es una infección viral transmitida por mosquitos en climas tropicales y subtropicales, con 390 millones de casos reportados anualmente en el mundo. Sus manifestaciones clínicas pueden variar desde una infección asintomática hasta una infección grave con insuficiencia multiorgánica. A pesar de que la inmunidad homotípica de por vida se logra después de una infección primaria, la infección heterotípica puede dar lugar a una enfermedad grave. Nuestro objetivo fue caracterizar el impacto de la infección por dengue en la lesión y disfunción hepática. Se realizó un estudio documental, buscando en la base de datos electrónica PubMed para identificar estudios elegibles publicados en los últimos cinco años, escritos en inglés o español, con acceso libre al texto completo del artículo. El compromiso hepático se presenta en forma de hepatomegalia (28 - 72%) y elevación de enzimas aminotransferasas (45 - 97%). Sin embargo, se han descrito lesiones graves e insuficiencia hepática aguda (IHA) inducida por dengue. La progresión de la hepatitis por dengue a IHA es poco frecuente (0.31 - 1.1%). El desarrollo de insuficiencia hepática aguda se asocia con una alta tasa de mortalidad. Los pacientes cirróticos pueden no tener las características clásicas del dengue, y pueden tener un mal pronóstico. Hay poca evidencia del efecto beneficioso de la N-

acetilcisteína en la hepatitis grave por dengue, aunque su uso precoz produciría una marcada mejoría clínica y bioquímica en los pacientes tratados. El sistema de soporte extracorpóreo y el trasplante hepático podrían ser opciones terapéuticas en casos refractarios. La reducción de la mortalidad en estas situaciones depende de la detección precoz de los signos de alarma y de un tratamiento de soporte adecuado. Por el momento, las mejores estrategias para mitigar el dengue y sus complicaciones asociadas, continúan siendo el control entomológico del vector, la prevención de picaduras y la vacuna.

Palabras clave

Dengue; Dengue severo; Compromiso hepático; Injuria hepática; Hepatitis; Insuficiencia hepática aguda.

Abstract

Dengue fever is a common mosquito borne viral infection in tropical and subtropical climates, with 390 million cases being reported annually worldwide. Clinical manifestations of dengue can range from asymptomatic infection to severe infection with multi-organ failure. Even though lifelong homotypic immunity is achieved after a primary infection, heterotypic infection may result in severe disease. We aimed to characterize the impact of dengue infection in liver injury and dysfunction. A documental study was conducted, searching PubMed electronic database to identify eligible studies published in

the last five years, written in English or Spanish, with free access to the full text article. Liver involvement presents in the form of hepatomegaly (28 - 72%) and elevated aminotransferase enzymes (45 - 97%). Nevertheless, severe injury and acute liver failure (ALF) induced by dengue has been described. Dengue hepatitis progression to ALF is rare (0.31 - 1.1%). Development of ALF is associated with a high mortality rate. Cirrhotic patients lack classical features of dengue and may have poor prognosis. There is little evidence of the beneficial effect of N-acetylcysteine in severe dengue hepatitis, although early use may produce marked clinical and biochemical improvement in treated patients. Extracorporeal support system and liver transplantation may be a therapeutic option in refractory cases. Reduction of mortality in these situation depends on early detection of warning signs and adequate supportive treatment. At present, the best strategies to mitigate dengue and its associated complications continue to be vector control interventions, mosquito bites prevention and vaccination.

Key words

Dengue; Severe dengue; Liver involvement; Liver injury; Hepatitis; Acute liver failure.

Introducción

El virus del dengue (DENV) es un virus ARN pequeño que pertenece a la familia *Flaviviridae*, se transmite por mosquitos del género *Aedes*, y se clasifica en cuatro serotipos (DENV1 a DENV4). Representa una de las infecciones transmitidas por vector de más rápida evolución en el último tiempo.¹ Actualmente afecta a 129 países, causando alrededor de 390 millones de casos cada año, de los cuales 96 millones se manifiestan clínicamente.² Su incidencia mundial ha crecido exponencialmente en los últimos años y casi la mitad de la población mundial está ahora en riesgo.³

Las Regiones de las Américas, Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental son las más afectadas, concentrándose en Asia aproximadamente el 70% de la carga mundial total. En la Región de las Américas se notifican alrededor de 3.1 millones

de casos nuevos cada año, siendo los países más afectados Brasil, Colombia, Paraguay y Perú.²

En Argentina, se observa mayor incidencia de casos durante los meses de mayor temperatura. En el actual ciclo epidémico 2023 - 2024, se han notificado hasta el momento 438.010 casos de dengue, de los cuales 420.867 (96%) corresponden al año 2024. En comparación con otros años epidémicos, la actual temporada se caracteriza por un aumento sin precedentes de casos notificados, siendo 3.33 veces mayor que lo registrado para el mismo período en la temporada 2022 - 2023, y 8.9 veces mayor que lo registrado para el correspondiente 2019 - 2020.⁴

En cuanto a la afectación por regiones de Argentina, la región Cuyo concentra hasta el momento el 2.3% de todos los casos notificados en el país, con una incidencia acumulada de 253 casos cada 100.000 habitantes.⁴ Desde el año 2023, se documenta la circulación viral autóctona de DENV en la Provincia de Mendoza, donde se concentra hasta el momento el 1.3% de todos los casos notificados en Argentina.⁵

La mayoría de las infecciones por DENV en pacientes inmunocompetentes, suelen ser asintomáticas, o presentar síntomas leves que se pueden controlar sin intervención médica, por lo que el número real de casos de dengue podría ser superior a los notificados.^{2,6} No obstante, cuando se presenta de forma sintomática, el espectro clínico puede variar desde una enfermedad febril autolimitada relativamente leve, hasta una enfermedad con síntomas graves y potencialmente mortales.⁶

Tradicionalmente, la infección por DENV se clasificaba como fiebre por dengue, fiebre hemorrágica por dengue y síndrome de *shock* por dengue. Sin embargo, la clasificación modificada de la infección por dengue de la Organización Mundial de la Salud (2009), lo divide en tres nuevas categorías: dengue sin signos de alarma, dengue con signos de alarma y dengue grave.⁷

La infección con cada serotipo confiere inmunidad de por vida para el serotipo causante, pero no para las otras cepas.³ En áreas de alta endemicidad y circulación viral heterotípica, la infección secundaria por un serotipo distinto al responsable del episodio previo aumenta el

riesgo de desarrollar dengue grave. En este escenario, distinguir una infección primaria de una secundaria, especialmente en etapas tempranas, resulta todo un desafío sin la disponibilidad de pruebas serológicas.⁸

En el actual ciclo epidémico 2023 - 2024, llama la atención la alta prevalencia de pacientes internados por dengue que presentan grados variables de injuria y/o disfunción hepática, motivo por el cual se propone la siguiente revisión de la literatura.

Dengue e injuria hepática

La lesión hepática asociada con la infección por DENV se notificó por primera vez en el año 1967. A pesar de que DENV no se considera entre los virus hepatotropos clásicos, el hígado es frecuentemente afectado en esta infección, pudiendo observarse complicaciones hepáticas hasta en el 60 - 90% de los pacientes.¹

La incidencia de afectación hepática varía mucho entre los diferentes estudios. Esta variación probablemente se deba a la diferencia en los serotipos de DENV, el grupo de edad analizado y la comorbilidad del paciente, especialmente las enfermedades hepáticas crónicas.¹ Así mismo, algunos estudios lograron demostrar una asociación entre la afectación hepática y las infecciones secundarias por dengue, tomando relevancia la susceptibilidad de la población analizada.⁹ En este sentido, la lesión hepática suele ser más frecuente en el dengue grave.¹

A pesar de que se ha demostrado que los serotipos DENV1 y DENV3 tienen mayor tropismo hepático, existe evidencia que los 4 serotipos pueden afectar el hígado y causar daño hepático grave.⁷

Las características clínicas más sugerentes de lesión hepática relacionada con DENV son la hepatomegalia (28 - 72%) y la elevación de transaminasas (45 - 97%). Los síntomas más referidos son el dolor abdominal (18 - 63%), las náuseas o vómitos (49 - 58%) y la anorexia.¹⁰ También se reportan casos de ictericia clínica (3.6 - 48%) e insuficiencia hepática aguda (IHA).¹

Las transaminasas se elevan con mayor frecuencia en pacientes con formas graves de dengue. Incluso, el nivel de aumento de las

transaminasas parecería depender de la gravedad de la infección. No obstante, en la mayoría de los pacientes, las enzimas hepáticas presentarán una elevación modesta y transitoria (hepatitis leve autolimitada).⁷

Aproximadamente, entre el 63 - 97% y el 45 - 96% de los pacientes con dengue tendrán niveles elevados de aspartato-aminotransferasa (AST o GOT) y alanina-aminotransferasa (ALT o GPT), respectivamente. Es habitual observar una mayor elevación de los niveles de GOT (4 - 5 veces su valor normal de referencia), frente a los niveles de GPT (2 - 3 veces su valor normal de referencia).^{7,10} Posiblemente, la mayor elevación de la primera se debe en parte a la liberación de la misma por parte de los músculos dañados durante la infección.^{1,7,11}

Habitualmente, el nivel más alto de GOT y GPT se alcanzará tardíamente, alrededor del día 7 luego del inicio de la fiebre.¹ Sin embargo, en la mayoría de los casos, los niveles de transaminasas volverán a su valor basal aproximadamente en el día 21 desde el inicio de la enfermedad, teniendo presente que los niveles de GOT tardan más en normalizarse debido a su vida media más prolongada.⁷

En menor frecuencia (4 - 15% de los casos de dengue), se ha descrito una elevación más marcada de las transaminasas, en más de diez veces su valor normal de referencia, denominada "hepatitis grave inducida por dengue" (DISH, por sus siglas en inglés).^{1,7,10}

Aunque la incidencia de IHA en el dengue grave es baja (0.31 - 1.1%), se asocia a una tasa de mortalidad relativamente alta (20 - 68.3%).^{1,10} En este sentido, la progresión de DISH a IHA es rara, y se reporta en menos del 1% de los casos.⁷

En la infección por DENV, las pruebas de funcionalidad hepática podrían reflejar el grado de injuria hepática y del síndrome de fuga capilar.¹⁰ La evaluación de disfunción hepática ha reportado alteraciones en la coagulación en 34 - 42.5% de los casos, con tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial (PTT) y razón internacional normalizada (RIN) prolongados. Cabe destacar que la coagulopatía por consumo (como la coagulación intravascular diseminada), también puede contribuir a esta alteración. Otro parámetro analítico alterado es

la hipoalbuminemia, con un amplio rango de afectación (35.3 - 76%), debido en parte a la heterogeneidad poblacional y la gravedad de la enfermedad.¹

A la fecha, no se han reportado casos de enfermedad hepática crónica como resultado de la infección por DENV.¹⁰

Fisiopatología

El grado de daño hepático en la infección por DENV puede variar de acuerdo con la fisiopatología del mismo. En este sentido, la hepatitis leve puede ser causada por una lesión viral directa en los hepatocitos; mientras que la hepatitis grave o la IHA podrían corresponder a una desregulación grave de la respuesta inmunitaria, a una hipoperfusión hepática grave, o ambas.¹⁰

El mecanismo de la lesión hepatocelular en el dengue es poco conocido. Algunos estudios parecerían demostrar los efectos citopáticos y citolíticos directos del DENV. Aunque la apoptosis de los hepatocitos también podría tener un efecto beneficioso en la inhibición de la replicación y diseminación del virus. Además, los macrófagos y las células de Kupffer reconocen las partículas de DENV, liberando citoquinas y quimiocinas, que activan células proinflamatorias, induciendo daño de las células parenquimatosas y vasodilatación vascular.^{1,6,12}

En una infección secundaria por un serotipo diferente al del primer evento, las células T de memoria de la infección previa, son rápidamente estimuladas. Esto conduce a una respuesta inflamatoria potente. Sin embargo, la respuesta desencadenada por inmunidad cruzada, es menos efectiva contra la nueva cepa de DENV. Así, la activación inmunitaria sería insuficiente para inhibir la cepa del virus actual, pero lo suficientemente potente como para causar daño inmuno-mediado.¹ De este modo, la respuesta inmune exagerada, podría ser el principal mecanismo que contribuye a la falla multiorgánica y a la severidad del dengue.¹⁰

El dengue grave se caracteriza por la presencia de síndrome de fuga capilar, un proceso en el cual el aumento en la permeabilidad capilar conduce a la fuga de plasma hacia el espacio intersticial y cavidades, pudiendo causar hipoperfusión

tisular.¹⁰ La disfunción endotelial, la extravasación de líquidos y el sangrado, se convierten en el sello distintivo del dengue grave. Esto conduce a estrés metabólico, reflejado en el aumento del nivel de lactato.¹² En este contexto, la hipoperfusión hepática que lleva a injuria isquémica secundaria es otro factor que contribuye en la IHA.¹

Una situación poco frecuente, es la coinfección con otros virus hepatotropos (como el virus de la Hepatitis A, B o C). El médico debe tener cuidado de no pasar por alto otra causa de hepatitis en un paciente con fiebre por dengue.¹³ Representa un reto diagnóstico debido a la superposición de sus síntomas. En este caso, los síntomas de cada virus pueden ser más graves y tener más complicaciones, como dengue grave o insuficiencia hepática aguda, aunque la evidencia es controvertida.^{14,15}

El paracetamol es uno de los medicamentos más utilizados en el tratamiento sintomático del dengue. Se encuentra ampliamente disponible y es sustancialmente más tóxico que otros analgésicos. Representa la causa de intoxicación más común en muchos países. En caso de sobredosis, el paracetamol produce hepatotoxicidad dependiente de la dosis, pudiendo llevar a hepatitis e IHA fulminante.¹⁶ Vasikasin *et al*, demostraron que el uso de paracetamol, en dosis de hasta 500 mg cada 4 horas, en pacientes con dengue aumentó significativamente la tasa de elevación de las transaminasas.¹⁷ Teniendo en cuenta que la disfunción hepática es una complicación posible del dengue, y que las enzimas hepáticas elevadas se asocian consistentemente con dengue grave, este ensayo advierte sobre la hepatotoxicidad relacionada al uso del paracetamol, incluso a dosis terapéuticas, en una situación en la que los hepatocitos ya se encuentran estresados. En este sentido, la revisión de la dosis administrada de paracetamol debe ser una práctica de rutina en la evaluación de estos pacientes.

Los estudios anatomopatológicos en humanos son poco frecuentes y limitados, ya que la biopsia hepática representa un estudio invasivo y peligroso. En las muestras analizadas de casos fatales, el hígado tenía niveles significativos de ARN viral.¹² Característicamente se describen cuatro cambios histopatológicos básicos: la

esteatosis micro y macrovesicular, los cuerpos de Councilman, la necrosis hepatocelular y la falta de infiltrado de células inflamatorias.^{1,12}

Tratamiento

Los pilares del tratamiento del dengue son las medidas de sostén y la reanimación meticolosa con fluidos, especialmente en la fase crítica.³ En este sentido, el tratamiento de las complicaciones hepáticas no escapa a esta regla. Aunque no se recomienda ningún tratamiento específico, existe un creciente interés en el uso de N-acetilcisteína (N-ac) intravenosa para el manejo de paciente con IHA asociada a la infección por DENV.⁷ Dado que la IHA inducida por dengue es poco frecuente, los datos relativos a la utilidad de la N-ac se han extrapolado a partir de estudios realizados en IHA de otro origen (como la IHA inducida por paracetamol).⁷

Si bien es difícil determinar el momento exacto de la lesión hepática en este tipo de pacientes, el uso de N-ac intravenosa temprana restaura los antioxidantes hepáticos, y podría mejorar la supervivencia de los pacientes con IHA inducida por dengue con encefalopatía hepática grado 1 o 2.^{10,18} Dissanayake *et al*, evidenciaron que el uso precoz de N-ac produce una marcada mejoría clínica y bioquímica de los pacientes tratados. Además, observaron recuperación *ad integrum* en la mayoría de ellos (con una baja tasa de mortalidad 3.3%). Sin embargo, la mayor limitación de este estudio fue la falta de grupo control.¹⁹ Por lo tanto, es necesario realizar estudios a mayor escala para evaluar la eficacia, dosis, momento de administración y duración del tratamiento con N-ac en pacientes con IHA inducida por dengue.

Entre otras terapias disponibles, los corticosteroides podrían resultar prometedores. Sin embargo, no se ha evaluado su papel en la injuria hepática secundaria al dengue.⁷

Los antibióticos solo estarían recomendados en el caso de infecciones bacterianas secundarias. La infección por DENV genera leucopenia e inmunoparesia que podría predisponer a sobreinfección bacteriana, que incluso puede provocar sepsis o shock séptico.³

El soporte hepático artificial extracorpóreo, como la Diálisis de albúmina de paso único (SPAD, por sus siglas en inglés) y el Sistema de recirculación de adsorbentes moleculares (MARS, por sus siglas en inglés), se ha utilizado en algunos informes de casos y ha mostrado resultados favorables.¹⁰

En 2019 Galante *et al*, reportaron el primer caso en el mundo de trasplante hepático realizado en un paciente con IHA severa inducida por dengue.²⁰ El trasplante de hígado puede considerarse como una opción de tratamiento, sin embargo, resulta todo un desafío en el contexto de la inestabilidad hemodinámica, el alto riesgo de hemorragia y la disfunción orgánica subyacente.⁷

Como observamos, si bien se están investigando opciones terapéuticas efectivas para los pacientes con IHA inducida por dengue, la identificación temprana de los pacientes con riesgo de progresión a IHA y el tratamiento de sostén temprano siguen siendo las mejores opciones para mejorar la supervivencia.¹⁰

Pronóstico

La afectación hepática, en pacientes con infección por DENV, prolonga el curso clínico de la enfermedad, aunque a menudo no se considera un signo de mal pronóstico en individuos sanos.¹¹ Sin embargo, la presencia de enfermedades hepáticas crónicas subyacentes, habituales en adultos de países tropicales y subtropicales, podrían agravar los efectos de la injuria hepática asociada con el dengue.¹ Se ha observado un aumento en el riesgo de desarrollar IHA, estancia hospitalaria más prolongada y mayor tasa de complicaciones, lo que llevaría a una mortalidad significativamente mayor que en aquellos pacientes sin comorbilidad hepática.^{10,11}

Los pacientes con cirrosis pueden no tener las características clásicas de la infección por dengue. Pueden tener ascitis, valores de hemoglobina y recuento de plaquetas en niveles significativamente más bajos. Esta variación es atribuible a la diferencia en la función sintética y la hipertensión portal asociada (con o sin

hiperesplenismo). No obstante, a pesar de observarse trombocitopenia significativa y alteraciones de los tiempos de coagulación, no parecería haber mayor riesgo de sangrados.¹¹

A diferencia de la hepatitis por virus hepatotropos clásicos, la IHA inducida por dengue habitualmente se presenta con características hiperagudas. La rápida y catastrófica progresión, así como la naturaleza multisistémica de la enfermedad, ponen en evidencia la necesidad de duplicar los esfuerzos en reconocer y abordar esta condición.¹²

La IHA inducida por dengue conlleva una elevada tasa de mortalidad (alrededor del 50%), debido a complicaciones como encefalopatía, hemorragia grave, insuficiencia renal y acidosis metabólica.¹⁹ Algunos autores relacionaron los niveles de lactato, el pH y la puntuación del Modelo de enfermedad hepática terminal (MELD, por sus siglas en inglés) como predictores de peor pronóstico.^{1,10,12} Incluso, se ha reportado que la puntuación de la Evaluación de fallo orgánico secuencial (SOFA, por sus siglas en inglés), el RIN máximo, valores de GOT y GPT más elevados, y el nivel de albúmina se asociaron a menor supervivencia.^{8,10,21,22}

Conclusiones

En el contexto de un aumento de casos de dengue sin precedentes en nuestro medio, se vuelve imperativo conocer las características clínicas, evolución, posibles complicaciones, alternativas terapéuticas y pronóstico de esta infección emergente.

La afectación hepática en la infección por DENV es frecuente, de grado variable, de presentación tardía y, habitualmente, de curso autolimitado. Resulta oportuno enfatizar la necesidad de monitorización clínica y analítica de la injuria y la disfunción hepática, debiendo formar parte de la evaluación de rutina de todo paciente con dengue, especialmente en aquellos con formas graves de la enfermedad.

La infección por DENV y sus complicaciones asociadas se están convirtiendo en una carga mundial, y por lo expuesto no se cuenta con una modalidad de tratamiento específica. En este sentido, si bien se están investigando opciones

terapéuticas efectivas, la reducción de la morbi-mortalidad en el dengue grave con injuria hepática dependerá de la detección precoz de los signos de alarma previo al desarrollo de la IHA y del tratamiento de sostén adecuado y oportuno. Por el momento, las mejores estrategias para mitigar la infección por DENV y sus complicaciones asociadas, así como la mortalidad, continúan siendo las medidas de control entomológico del vector, la prevención de picaduras y la reciente incorporación de la vacuna.

Referencias bibliográficas

1. Leowattana W, Leowattana T. Dengue hemorrhagic fever and the liver. *World J Hepatol.* 2021;13(12):1968-1976.
2. Organización Mundial de la Salud. Dengue. [17 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
3. Kularatne SA, Dalugama C. Dengue infection: Global importance, immunopathology and management. *Clin Med (Lond).* 2022;22(1):9-13.
4. Dirección de Epidemiología, Ministerio de Salud de la República Argentina. Boletín Epidemiológico Nacional N° 702. [02 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/04/ben-702_se17.pdf
5. Dirección General de Epidemiología y Gestión Integral de la Calidad en Salud, Ministerio de Salud, Desarrollo Social y Deportes, Provincia de Mendoza. Actualización de la Situación Epidemiológica de Arbovirosis en la Provincia de Mendoza. [19 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.mendoza.gov.ar/wp-content/uploads/sites/7/2023/05/A-DGEyGICS-4.-ACTUALIZACION-ARBOVIROSIS-MENDOZA.-19-5-23.-version-2-1.pdf>
6. Estofolete CF, de Oliveira Mota MT, Bernardes Terzian AC, de Aguiar Milhim
7. BHG, Ribeiro MR, Nunes DV, Mourão MP, Rossi SL, Nogueira ML, Vasilakis N. Unusual clinical manifestations of dengue disease - Real or imagined?. *Acta Trop.*

- 2019;199:105134.
8. Juneja D, Jain R, Nasa P. Dengue induced acute liver failure: A meta summary of case reports. *World J Virol.* 2024;13(1):91457.
 9. Lee IK, Lee NY, Huang WC, Hsu JC, Tai CH, Yang CH, Huang CH, Lin CY, Chang K, Chen YH. In-hospital mortality predictors among hospitalized adults and those with chronic kidney disease with dengue. *J Microbiol Immunol Infect.* 2023;56(5):996-1006.
 10. Alvarez A, Maillard O, Diarra YM, Bertolotti A, Gérardin P. Hepatitis and secondary dengue infection in Reunion island. *Travel Med Infect Dis.* 2024;59:102717.
 11. Teerasartipan T, Chaiteerakij R, Komolmit P, Tangkijvanich P, Treeprasertsuk S. Acute liver failure and death predictors in patients with dengue-induced severe hepatitis. *World J Gastroenterol.* 2020;26(33):4983-4995.
 12. Kulkarni AV, Choudhury AK, Premkumar M, Jain P, Gupta E, Sarin SK. Spectrum, Manifestations and Outcomes of Dengue Infection in Individuals with and without Liver Disease. *J Clin Transl Hepatol.* 2019;7(2):106-111.
 13. 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.* 2020;35(7):1223-1228.
 14. Shah D, Talwar D, Kumar S, Acharya S, Hulkoti V. Fulminant dengue hepatitis in sickle cell disease: Recovery against the odds. *J Family Med Prim Care.* 2022;11(5):2241-2245.
 15. Alberto RC, Jessenia FC, Gerardo SJ et al. Co-infection of dengue and hepatitis a viruses: a rare case report. *Afr J Infect Dis.* 2024;18(2):29-31.
 16. Tietcheu BRG, Babai CN, Ngakou A. Seroprevalence, risk factors and impact of dengue fever/hepatitis B coinfection on liver function parameters in Cameroonian patients. *Clin Exp Hepatol.* 2022;8(2):161-169.
 17. Chidiac AS, Buckley NA, Noghrehchi F, Cairns R. Paracetamol (acetaminophen) overdose and hepatotoxicity: mechanism, treatment, prevention measures, and estimates of burden of disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2023;19(5):297-317.
 18. Vasikasin V, Rojdmrongrattana T, Chuerboonchai W, Siriwiwattana T, Thongtaeparak W, Niyasom S, Lertliewtrakool N, Jitsiri S, Changpradub D. Effect of standard dose paracetamol versus placebo as antipyretic therapy on liver injury in adult dengue infection: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Glob Health.* 2019;7(5):e664-e670.
 19. Tafere GG, Wondafrash DZ, Demoz FB. Repurposing of N-Acetylcysteine for the Treatment of Dengue Virus-Induced Acute Liver Failure. *Hepat Med.* 2020;12:173-178.
 20. Dissanayake DMDIB, Gunaratne WMSN, Kumarihamy KWMPP, Kularatne SAM, Kumarasiri PVR. Use of intravenous N-acetylcysteine in acute severe hepatitis due to severe dengue infection: a case series. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):978.
 21. Galante A, Adeyi O, Lau L, Humar A, Galvin Z, Selzner N, Lilly L, Sapisochin G, Bhat M. Liver Transplantation for Acute Liver Failure Due to Dengue Fever. *Hepatology.* 2019;70:1863-1865.
 22. Che Isa Z, Lim JA, Ain AM, Othman FA, Kueh YC, Tew MM, Masnan MJ, Ibrahim A. Clinical profiles and predictors of survival in severe dengue cases. *Singapore Med J.* 2023. doi: 10.4103/singaporemedj.SMJ-2022-072.
 23. Chagas GCL, Rangel AR, Noronha LM, Veloso FCS, Kassir SB, Oliveira MJC, Meneses GC, da Silva Junior GB, Daher EF. Risk factors for mortality in patients with dengue: A systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health.* 2022;27(8):656-668.