

## Falla hepática aguda inducida por dengue

## Dengue-induced acute liver failure

GLORIA PÉREZ-MINGAN, PAOLA BLANCO-PERTUZ, ÓSCAR IGLESIAS-JIMÉNEZ • CARTAGENA (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2890>

## Resumen

El dengue se consolida como problema de salud pública de importancia epidemiológica a nivel mundial; su curso es usualmente benigno, sin embargo; algunos pacientes desarrollan dengue grave con falla orgánica multisistémica; es de resaltar que la falla hepática aguda por dengue es poco frecuente pero potencialmente letal; en este contexto se presentará el siguiente caso clínico de hombre adulto que desarrolla falla hepática aguda por dengue. (*Acta Med Colomb 2022; 48 (suplemento)*). DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2890>.

**Palabras clave:** *falla hepática, dengue.*

## Abstract

Dengue has become an epidemiologically significant public health problem worldwide. It is usually benign; however, some patients develop severe dengue with multisystem organ failure. It should be noted that dengue-induced liver failure is rare but potentially lethal. In this context, we present the following clinical case of an adult male with dengue-induced acute liver failure. (*Acta Med Colomb 2022; 48 (suplemento)*). DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2890>

**Keywords:** *liver failure, dengue.*

Dras Gloria Pérez-Mingan; Paola María Blanco Pertúz: Residentes de Medicina Interna segundo año Universidad de Cartagena; Dr. Óscar Iglesias Jiménez: Residente de Medicina Interna de Tercer año Universidad de Cartagena. E.S.E Hospital Universitario del Caribe. Cartagena (Colombia).

Correspondencia: Dra. Gloria Pérez-Mingan. Cartagena (Colombia).

E-Mail: [gloria.perezmi777@gmail.com](mailto:gloria.perezmi777@gmail.com)

Recibido: 13/X/2022 Aceptado: 16/XI/2022

## Introducción

El dengue es la arbovirosis más importante en los países tropicales y uno de los principales problemas de salud pública en el mundo. Es una de las infecciones emergentes con rápida distribución en países tropicales y subtropicales. Anualmente se presentan entre 100 y 400 millones de casos alrededor del mundo, y es causa de muerte en aproximadamente 20 000 personas.

Su prevalencia y mortalidad aumentan año tras año convirtiéndola en la enfermedad tropical transmitida por vectores más importante alrededor del mundo y uno de los principales problemas que enfrenta la Salud Pública (1). Tan sólo en la primera mitad del año 2022 se han reportado aproximadamente 2 011 038 casos en las Américas de los que 32 327 se registraron en Colombia, país en donde la mayor incidencia provino de lugares como Cartagena, Amazonas y Barranquilla (2). Estadísticamente en este periodo de tiempo es el segundo país con mayor cantidad de dengue en América con una proporción de dengue severo respecto al total de casos de 1.89%, estando por encima del promedio regional de 0.12% (3).

Se presenta el caso de un paciente adulto quien consultó tardíamente en el curso de un dengue grave con FHA fulminante y tuvo un desenlace fatal, con el objetivo de resaltar que cada vez son más frecuentes las formas atípicas y severas de la infección por DENV.

## Presentación de caso clínico

Paciente masculino de 30 años quien fue remitido de primer nivel de atención, donde ingresó por cuadro de siete días de fiebre, astenia, dolor retro-ocular, mialgias y artralgias. Estos síntomas cedieron luego de seis días y consecutivamente apareció dolor abdominal en hipocondrio derecho, y hematemesis franca en dos ocasiones. Se reportó taquicardia sin otras alteraciones hemodinámicas. Realizan serología NS1 para dengue con resultado positivo. Por impresión diagnóstica de infección por DENV con signos de alarma inician soporte hídrico, y remiten para manejo intrahospitalario. Dentro de sus antecedentes personales no se documentó enfermedad hepática previa, uso drogas de abuso o hepatotóxicas, ni infección pasada por dengue.

A su ingreso al servicio de urgencias se encuentra en mal estado general con palidez mucocutánea, presión arterial de 100/60 mmHg, frecuencia cardíaca de 107 latidos/min, temperatura de 36° Celsius y frecuencia respiratoria de 17 por minuto. Saturación de oxígeno de 97% con FiO<sub>2</sub> (fracción inspirada de oxígeno) al 21%, con llenado capilar mayor de tres segundos. Extremidades frías y pálidas.

Al examen físico fue evidente gingivorragia, rash máculopapular en tórax y extremidades. El abdomen fue doloroso a la palpación en hipocondrio derecho, sin hepato-esplenomegalia. Se encontró somnoliento con desorientación en tiempo y persona, y escala de Glasgow de 13.

Se realizan paraclínicos con hemograma que evidencia anemia severa normocítica normocrómica heterogénea (6.9 g/dL), plaquetopenia severa (30.000/ mm<sup>3</sup>), aminotransferasas con elevación significativa (AST: 7100 U/L, ALT: 6800 U/L) hiperbilirrubinemia (bilirrubina total: 2.3 mg/dL), prolongación de tiempos de coagulación con tiempo de protrombina: 19 segundos (control: 11 segundos), tiempo de tromboplastina: 47 segundos (control: 25 segundos), acidosis metabólica severa e hiperlactatemia (pH: 6.89, lactato 22). El reporte completo de los paraclínicos de ingreso se especifica en la Tabla 1.

Con confirmación de primoinfección por dengue con criterios de gravedad y compromiso multiorgánico por hepatitis grave, bicitopenia, lesión renal aguda y encefalopatía se traslada a UCI posterior a reanimación con cristaloideos, transfusión de dos unidades de glóbulos rojos y seis unidades de plaquetas.

A su ingreso a cuidados intensivos presenta un rápido deterioro de la conciencia a estado de coma, y también de sus parámetros hemodinámicos siendo necesario el soporte ventilatorio mecánico y hemodinámico con norepinefrina y vasopresina. La evolución comparativa de los paraclínicos tomados en las siguientes horas se muestra en la Tabla 2.

**Tabla 1.** Resumen de laboratorios y estudio de imágenes realizados al ingreso.

| Pruebas diagnósticas                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hemograma y química sanguínea</b>                                                                                                                                                                                                                                                                    | Hemoglobina: 6.9 g/dL, hematocrito: 20.7%, VCM: 80, HCM: 29, IDE: 21%, leucocitos: 5000/mm <sup>3</sup> neutrófilos: 3500 mm <sup>3</sup> , linfocitos: 1500/mm <sup>3</sup> , plaquetas: 28.000/mm <sup>3</sup> , AST: 7100 u/L, ALT 6800 u/L, bilirrubina total: 2.3 mg/dL, bilirrubina directa: 0.6 mg/dL, bilirrubina indirecta: 1.7 mg/dL, fosfatasa alcalina 245 U/L, GGT: 147 U/L, Sodio: 136 mEq/L, Potasio: 3.9 mEq/L, Cloro 105 mEq/L, Magnesio: 2.2 mg/dL, glicemia: 78 mg/dL. |
| <b>Tiempos de coagulación</b>                                                                                                                                                                                                                                                                           | TP: 19 seg. (control: 11 seg), INR: 1.7, TPT: 47 segs (control: 25 segundos).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Serologías</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                       | VIH: negativo, IgM hepatitis A: negativo, AgSHB: negativo, Anti-VHC: Negativo Antígeno NS1: Positivo, IgM Dengue Positivo, IgG Dengue Negativo, Gota gruesa: Negativo, IgM leptospira Spp: negativo, Ig G leptospira Spp: negativo.                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Gases arteriales</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                 | pH: 6.85, pCO <sub>2</sub> : 41, pO <sub>2</sub> : 62, HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> : 7, BE: -23, pO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> : 152, lactato: 22.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Abreviaturas: AST: aspartato aminotransferasa, ALT: Alanino aminotransferasa, GGT: Gamma-glutamyl transferasa, TP: tiempo de protrombina, INR: índice internacional normalizado, TPT: tiempo de tromboplastina, VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana, anti-VHC: anticuerpos contra la hepatitis C. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

**Tabla 2.** Controles seriados de paraclínicos en UCI.

| Paraclínicos - Horas | Hemoglobina (g/dL) | Hematocrito (%) | Plaquetas (cel/mm <sup>3</sup> ) | AST (U/L) | ALT (U/L) |
|----------------------|--------------------|-----------------|----------------------------------|-----------|-----------|
| 14:00                | 6.9                | 20.7            | 12 600                           | 7100      | 6800      |
| 20:00                | 5.8                | 17.4            | 25 200                           | 7500      | 6900      |
| 00:00                | 6.5                | 19.5            | 51 000                           | 7800      | 7500      |

Ante la caída progresiva de la hemoglobina, la trombocitopenia grave y el sangrado activo se indicó un nuevo set de transfusión de glóbulos rojos, plasma fresco congelado y plaquetas en relación 1-1-1 en tres ocasiones consecutivas.

En menos de 24 horas desde su ingreso presentó signos claros de hipoperfusión con llenado capilar prolongado, piel fría, pálida, cutis marmóreo, sangrado activo a través de mucosas y de origen digestivo. Pese a las medidas de soporte establecidas, presentó evento de parada cardiorrespiratoria en asistolia, refractario a pesar de las maniobras de reanimación realizadas durante 20 minutos.

## Discusión

El virus del dengue (DENV) tiene cuatro serotipos (DEN 1-4) y se transmite por la picadura del mosquito *Aedes* (4). En su fisiopatogenia han sido descritos algunos efectos hepatotóxicos lo que posibilita que la afectación del hígado sea un común denominador en los pacientes quienes lo padecen. Como se presentó en el cuadro clínico descrito, el dengue produce con frecuencia elevación de las aminotransferasas, siendo poco usual la alteración de las bilirrubinas y la albúmina sérica (5). Así mismo, el paciente desarrolló falla hepática aguda (FHA) por dengue, patología que aunque es infrecuente tiene alta mortalidad, no sólo por alteración en las funciones de síntesis y de detoxificación, sino porque refleja una respuesta inflamatoria severa frente a la infección (6). En la práctica, aparte del uso de medicamentos y algunos virus hepatotropos, el dengue debería ser considerado como un diagnóstico diferencial de FHA en los países de alta endemicidad como Colombia, por el incremento considerable de su prevalencia en las últimas décadas debido a las malas condiciones de higiene y el cambio climático (2, 7).

Aproximadamente 25% de las personas infectadas experimentan un cuadro febril autolimitado, abrupto asociado a dolor retro-orbital, cefalea, mialgias, artralgias, náuseas, vómito, diarrea, rash y anormalidades bioquímicas leves a moderadas. Sin embargo, tiene un amplio rango de presentación que va desde las formas asintomáticas hasta el curso grave como sucedió en el caso descrito, que se presenta sólo en 5% de los casos y afecta casi cualquier órgano y el hígado es el más comúnmente comprometido (9). Actualmente se considera que el compromiso hepático se presenta en 60-90% de los pacientes con hepatomegalia, elevación de las aminotransferasas, ictericia, y en última estancia la FHA (5, 8-11).

El compromiso hepático severo suele ser más frecuente en niños (12), especialmente si tuvieron infección pasada por dengue, valores altos de hematocrito, bajos de plaquetas, fuga plasmática y se asocia con a los serotipos DEN-3 y DEN-4, mientras que en los adultos habitualmente tiene un curso leve, con una ocurrencia extremadamente rara de la FHA (13). Se manifiesta con dolor en hipocondrio derecho, hepatomegalia dolorosa, elevación de las aminotransferasas, hiperbilirrubinemia e hipoalbuminemia, los síntomas más comúnmente asociados son anorexia, náusea, vómito, y dolor abdominal (14). El signo más común es la hepatomegalia, que también se ha descrito como un factor de riesgo para dengue grave con un OR de 4.75 (IC: 1.76-12.57) y que no predice la elevación simultánea de las enzimas hepáticas (15).

La FHA por dengue no tiene un tratamiento específico, sin embargo, dentro del ejercicio terapéutico conviene identificar aquellos pacientes con enfermedad hepática crónica, excluir enfermedades hepatobiliares tratables o emergentes, considerar el riesgo individual de pacientes con condiciones específicas como los diabéticos y excluir etiologías como la lesión hepática inducida por fármacos (DILI), debido a que son grupos de riesgo (16). El uso de N-acetil-cisteína por su actividad antioxidante, ha sido descrito en múltiples reportes de casos generalmente con buenos resultados cuando se usa de manera temprana en pacientes con encefalopatía hepática por DENV (17). El uso actual de sistemas no biológicos como el de recirculación molecular adsorbente (MARS, por sus siglas en inglés), se ha practicado con seguridad en FHA de diferentes etiologías, mostrando beneficios sobre la ictericia, la inestabilidad hemodinámica, la hipertensión portal y endocraneana, y la encefalopatía hepática con reportes favorables en la FHA por dengue (18). Finalmente, el éxito con resolución del shock por dengue y la FHA gracias al trasplante hepático ha sido documentado en pocos casos por la baja disponibilidad en países donde el DENV es prevalente, pero pudiera ser una alternativa en centros que cuenten con programa de trasplante (19-20).

## Referencias

1. Castrillón Juan Camilo, Castaño Jhon Carlos, Urcuqui Silvio. Dengue en Colombia: diez años de evolución. *Rev. Chil. Infectol.* [Internet]. 2015 Abr; 32 (2): 142-149. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182015000300002&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182015000300002&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182015000300002>.
2. Instituto Nacional de Salud. Semana epidemiológica 12 20-26 marzo 2022, BES [Internet]. Boletín Epidemiológico Semanal. 2022. Disponible en: [www.ins.gov.co](http://www.ins.gov.co)
3. Epidemiological Update for Dengue, Chikungunya and Zika Region of The Americas. 2010-2022.title [Internet]. 2022. Disponible en: [https://ais.paho.org/ha\\_viz/Arbo/Arbo\\_Bulletin\\_2022.asp?env=pri](https://ais.paho.org/ha_viz/Arbo/Arbo_Bulletin_2022.asp?env=pri)
4. Ambreen Zubair, Asim Ahmad Qureshi yed AMJ. Assessment of Dengue Fever Severity Through Liver Function Test. *Intech [Internet]*. 2018;44 (12):13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1039/C7RA00172J%0Ahttps://www.intechopen.com/books/advanced-biometric-technologies/liveness-detection-in-biometrics%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfa.2011.12.014>
5. Tan SS, Bujang MA. The clinical features and outcomes of acute liver failure associated with dengue infection in adults: A case series. *Brazilian J Infect Dis [Internet]*. 2013; 17(2): 164-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2012.09.007>
6. Samanta, J., & Sharma, V. Dengue and its effects on liver. *World Journal of Clinical Cases*. 2015; 3 (2), 125-131. Disponible en: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i2.1254>.
7. Singh, L., Singh, A., Agarwal, M., & Mishra, S. Is dengue emerging as important cause of acute liver failure in endemic regions?. *World Journal of Clinical Cases*. 2017; 5(7), 303-306. Disponible en: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v5.i7.303>
8. Kularatne, S. A., Dalugama, C. Dengue infection: Global importance, immunopathology and management. *Clinical medicine (London, England)*, 2022;22(1), 9-13. Disponible en: <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-07919>.
9. Leowattana W, Leowattana T. Dengue hemorrhagic fever and the liver. *World J Hepatol*. Acute liver failure and death predictors in patients with dengue-induced severe hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2020;26(33):4983-95. Disponible en: doi: 10.4254/wjg.v13.i12.1968.
11. Lewis J, Mitra A, Chang M. Acute Liver Failure in a Patient With Dengue Shock Syndrome. *ACG Case Reports J*. 2020;7(4):e00371. Disponible en: <https://doi.org/10.14309/crj.0000000000000371>
12. Arora S, Nathaniel SD, Paul JC, Hansdak SG. Acute liver failure in dengue haemorrhagic fever. *BMJ Case Rep*. 2015:1-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-209443>
13. Martínez Vega, R., Phumratanaprapin, W., Phonrat, B., Dhitavat, J., Sutharat, M., Choovichian, V. Differences in Liver Impairment Between Adults and Children with Dengue Infection. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2016. 94(5), 1073-1079. Disponible en: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.15-0507>
14. Suganthan N, Sakthilingham G, Kumaran T. Dengue fever complicated with acute liver failure: A case report of expanded dengue syndrome and literature review. *SAGE Open Med Case Reports*. 2020;8:2050313X2091342. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/2050313X20913428>
15. Thein, T. L., Gan, V. C., Lye, D. C., Yung, C. F., Leo, Y. S. Utilities and limitations of the World Health Organization 2009 warning signs for adult dengue severity. *PLoS neglected tropical diseases*. 2013;7(1), e2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002023>
16. Kulkarni, A. V., Choudhury, A. K., Premkumar, M., Jain, P., Gupta, E., Sarin, S. K. Spectrum, Manifestations and Outcomes of Dengue Infection in Individuals with and without Liver Disease. *Journal of clinical and translational hepatology*, 2019;7(2), 106-111. Disponible en: <https://doi.org/10.14218/JCTH.2018.00047>
17. Tafere, G. G., Wondafrash, D. Z., Demoz, F. B. Repurposing of N-Acetylcysteine for the Treatment of Dengue Virus-Induced Acute Liver Failure. *Hepatic medicine : evidence and research*, 2020;12: 173-178. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/HMER.S263840>
18. Treeprasertsuk, S., Kittitakul, C. Liver complications in adult dengue and current management. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*, 2015; 46 Suppl 1: 99-107.
19. 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 Nov;70(5):1863-1865. Disponible en: 10.1002/hep.30803.20.
20. Kumarasena RS, Niriella MA, Ranawaka CK, Miththinda JK, de Silva AP, Dassanayaka AS, de Silva HJ. Predicting acute liver failure in dengue infection. *Ceylon Med J*. 2016 Mar;61(1):35-6. Disponible en: 10.4038/cmj.v61i1.8260.

