Caso clínico

Falla hepática fulminante como presentación inusual de dengue: reporte de un caso

Fulminant liver failure as an unusual presentation of dengue: A case report

Erick Licona-Vera[1], *Anny Margarita Bayona-Moreno*[2], *José de Jesús Bohórquez-Rivero*[3], *José Sáenz-López*[4], *José Restom-Arrieta*[5], *Paula Andrea Parra-Sánchez*[6], *Álvaro Rodríguez-Rodríguez*[7]

Resumen

El dengue es una de las enfermedades virales más conocidas a nivel mundial, especialmente en países endémicos de enfermedades tropicales. Cursa con un cuadro clínico heterogéneo, abarcando desde infecciones asintomáticas hasta presentaciones graves con falla multiorgánica. Se presenta el caso de un paciente masculino que acude al servicio de urgencias por picos febriles de 3 días de evolución, con signos de gravedad compatibles con disfunción multiorgánica secundaria a dengue grave. El paciente mostraba una elevación significativa de las transaminasas y, tras descartar otras etiologías probables, se diagnosticó con falla hepática fulminante. El compromiso hepático no debe ser ignorado, lo que resalta la importancia de sospechar dicha entidad para realizar un diagnóstico oportuno e instaurar tratamientos apropiados de manera temprana. El abordaje del dengue requiere especial cuidado y atención, siendo una enfermedad dinámica; por lo tanto, es necesario evaluar marcadores de daño y de función hepática en los pacientes con dengue.

Palabras clave: dengue grave, virus del dengue, hepatitis, fallo hepático agudo.

Abstract

Dengue is one of the most well-known viral diseases worldwide, especially in countries endemic to tropical diseases. It presents a heterogeneous clinical spectrum, ranging from asymptomatic infec-

[1] Médico, Especialista en Medicina Interna, Fellow de Gastroenterología, CES. Medellín, Colombia.

[2] Médica General, Hospital Regional de Aguachica. Cesar, Colombia.

[3] Médico, Residente de Medicina Interna, Universidad de Cartagena. Cartagena de Indias, Colombia.

[4] Médico, Especialista en Epidemiología, Residente de Radiología e Imágenes Diagnósticas. Universidad del Sinú, Seccional Cartagena. Cartagena de Indias, Colombia. E-mail: josedsaenzlopez@hotmail.com.

[5] Médico General, Universidad del Sinú, Seccional Cartagena. Cartagena de Indias, Colombia.

[6] Médica, Residente de Medicina Interna. Universidad del Sinú, Seccional Cartagena. Cartagena de Indias, Colombia.

[7] Médico, Especialista en Anestesiología, Facultad de Medicina, Universidad del Sinú, Seccional Cartagena. Cartagena de Indias, Colombia.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de interés.
Hepatología 2024;5:211-217. https://doi.org/10.59093/27112330.119.
Asociación Colombiana de Hepatología, 2024.
Recibido el 21 de mayo de 2024; aceptado el 12 de junio de 2024.

CC BY NC ND

tions to severe cases with multiorgan failure. This case involves a male patient who presented to the emergency department with fever spikes of 3 days' duration and signs of severity compatible with multiorgan dysfunction secondary to severe dengue. The patient showed a significant elevation of transaminases and, after ruling out other probable etiologies, was diagnosed with fulminant hepatic failure. Hepatic involvement should not be overlooked, highlighting the importance of suspecting this condition to make an early diagnosis and promptly initiate appropriate treatments. Managing dengue requires special care and attention, as it is a dynamic disease; therefore, it is necessary to evaluate markers of liver damage and function in patients with dengue.

Keywords: severe dengue, dengue virus, hepatitis, acute liver failure.

Introducción

El dengue es el arbovirus más común en humanos y representa un problema de salud pública de preocupación mundial. La enfermedad puede ser causada por cualquiera de los cuatro serotipos del virus del dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4). Este virus de ARN monocatenario pertenece a la familia Flaviviridae y se transmite a través de mosquitos hembra de las especies *Aedes Aegypti* y *Aedes Albopictus*. Ambos vectores circulan libremente en zonas endémicas tropicales y subtropicales, especialmente en Colombia [1,2].

El dengue exhibe un curso clínico heterogéneo, que puede variar desde una infección asintomática hasta pacientes con choque por dengue. Se ha clasificado según su gravedad en dengue sin signos de alarma, dengue con signos de alarma (dolor abdominal, vómitos persistentes, acumulación de fluidos, sangrado de mucosas, letargo, compromiso hepático y aumento del hematocrito con disminución de plaquetas), y dengue grave. Este último, a pesar de ser menos frecuente, puede provocar desenlaces fatales y se caracteriza por hemorragia, aumento de la permeabilidad capilar y disfunción orgánica específica (principalmente en hígado, corazón, cerebro y riñones), o en casos aún más graves, por síndrome de disfunción orgánica múltiple. Específicamente, la afectación hepática en el dengue puede variar desde una elevación asintomática de las enzimas hepáticas hasta la progresión a falla hepática fulminante (FHF, del inglés *Fulminant Liver Failure*), una manifestación rara o atípica de la enfermedad en pacientes adultos (1,2). Se presenta el caso de un paciente colombiano con FHF inducida por dengue con el propósito de informar a médicos y partes interesadas sobre una presentación inusual o atípica de la enfermedad en nuestra región. Además, se resalta la importancia de un seguimiento cuidadoso de los signos de daño y función hepática en pacientes con dengue y se discuten elementos importantes para comprender la mencionada entidad.

Caso clínico

Paciente masculino de 67 años de edad, sin comorbilidades previas y sin antecedentes toxicológicos conocidos, que ingresó al servicio de urgencias de un hospital en Cartagena de Indias, Colombia, por presentar un cuadro clínico de 3 días de evolución caracterizado por picos febriles no cuantificados, dolor abdominal localizado en el epigastrio e irradiado a hipocondrio derecho, de intensidad moderada, acompañado de astenia, adinamia, mialgias y artralgias. Los signos vitales a su ingreso fueron los siguientes: tensión arterial (TA): 80/50 (60) mmHg, frecuencia cardiaca (FC): 112 latidos/minuto, frecuencia res-

piratoria (FR): 27 respiraciones/minuto, temperatura (T): 39 °C y saturación de oxígeno (SaO_2): 86 %. Como datos positivos al examen físico, se evidenció tinte ictérico generalizado, encefalopatía dada por alteración en el patrón del sueño, confusión, signos clínicos de deshidratación y taquipnea con uso de musculatura accesoria. Además, se observó hepatomegalia dolorosa grado II, llenado capilar mayor de 3 segundos y frialdad distal. La analítica sanguínea se observa en la **tabla 1**.

Por otra parte, la radiografía de tórax no evidenció opacidades pulmonares y la ecografía de abdomen total reportó hepatomegalia homogénea, descartando patología biliar. Por lo tanto, se enfocó inicialmente como falla multiorgánica secundaria a choqué séptico, donde predominaban los signos de falla hepática, trombocitopenia moderada y lesión renal aguda. Ingresó a la unidad de cuidados intensivos (UCI) donde requirió ventilación mecánica invasiva y reanimación hídrica guiada por objetivos, sin lograr una respuesta satisfactoria, lo que llevó a iniciar terapia vasopresora. Posteriormente, se indicó vitamina K para abordar la coagulopatía asociada y se inició antibioticoterapia de amplio espectro para manejar el choque séptico de origen hepato-biliar, previa toma de muestras para hemocultivos periféricos y urocultivo. Además, se realizaron cultivo y análisis citoquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR). Debido a la severidad clínica, se ordenaron pruebas complementarias como serología para VIH, VDRL, antígeno de superficie del virus de hepatitis B, anticuerpos contra el virus de hepatitis C y RT-PCR para COVID-19. También se ordenó serología para el virus del dengue, leptospira y gota gruesa con extendido de sangre periférica ante sospecha de malaria, debido al nexo epidemiológico y predominio de la falla hepática asociada a coagulopatía y trombocitopenia.

En el análisis de seguimiento a las 12 horas (**tabla 1**), se observó que los hemocultivos, el urocultivo y el cultivo de LCR fueron negativos, al igual que el análisis citoquímico, que no mostró ninguna alteración. Dentro del perfil infeccioso solicitado, solo fue positivo el NS1 y el IgM para dengue y negativo para los demás virus, la serología para leptospira y gota gruesa fue negativa. Tras revisar los resultados, se determinó que el paciente presentaba un caso de dengue grave con síndrome de choque por dengue, además de hepatitis fulminante secundaria a la infección por el virus del dengue. El paciente evolucionó tórpidamente con empeoramiento hemodinámico y requerimiento de segundo soporte vasopresor. Se evidenció progresión de oliguria hacia la anuria, por lo que se ordenó una valoración por servicio de nefrología crítica con el fin de instaurar soporte de hemodiálisis y considerar el inicio de plasmaféresis. Se inició tratamiento con corticoides endovenosos y se solicitó la realización de una esofagogastroduodenoscopia, así como una transfusión de plaquetas por trombocitopenia sintomática, caracterizada por la presencia de deposiciones melénicas en una ocasión. En las siguientes seis horas de evolución, la gasometría arterial control reveló empeoramiento de lactacidemia. El paciente falleció en las horas siguientes a su ingreso hospitalario debido al falla multiorgánica, a pesar de las maniobras de reanimación cardiopulmonar. No se realizó una necropsia clínica. Debido al desenlace fatal e inestabilidad durante el curso de su enfermedad, no se pudieron obtener comentarios del paciente sobre las decisiones clínicas; sin embargo, se contó con el consentimiento médico informado por parte de sus familiares.

Discusión

La insuficiencia hepática aguda grave, se describe como falla hepática fulminante

Tabla 1. Perfil hepático y gasometría arterial de ingreso y control posterior.

Perfil hepático	Ingreso	A las 12 horas
Bilirrubina total (mg/dL)	4	4,6
Bilirrubina directa (mg/dL)	3,1	3,8
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	0,9	0,8
Fosfatasa alcalina (U/L)	185	188
AST (U/L)	6.250	8.220
ALT (U/L)	5.124	6.225
TP (segundos)	20,5	35,2
INR	1,7	3,2
Albúmina (g/dL)	2,8	-
Hemograma		
Leucocitos (cel/mm^3)	17.600	23.000
Plaquetas (cel/mm^3)	58.000	19.000
Hemoglobina (g/dL)	11	10,5
Hematocrito (%)	33	35
Función renal		
Nitrógeno ureico (mg/dL)	22	-
Creatinina (mg/dL)	2,3	-
Gasometría arterial		
pH	7.1	6,8
pCO2 (mmHg)	28	23
pO2 (mmHg)	61	74
HCO3 (mmol/L)	10	6
BE	-8	-14
pO2/FiO2 (mmHg/%)	1,20	1,85
Lactato (mmol/L)	14	22

AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; TP: tiempo de protrombina; TPT: tiempo parcial de tromboplastina; INR: índice normalizado internacional; pH: potencial de hidrógeno; pCO2: presión parcial de dióxido de carbono; pO2: presión parcial de oxígeno; HCO3: bicarbonato; BE: exceso de la base; FiO2: fracción inspirada de oxígeno.

o hepatitis fulminante, debido a su condición de rápido deterioro multiorgánico, lo cual está asociado a una elevada mortalidad [3]. Es un síndrome poco frecuente que se caracteriza por una falla grave de la función hepática, operacionalmente definida por la prolongación del INR (del inglés *International Normalized Ratio*) >1,5 o la actividad de protrombina <40 %, junto con signos de encefalopatía hepática (EH) de cualquier grado de severidad (grados I-IV de West Haven), en individuos sin enfermedad hepática previamente conocida [3,4].

Particularmente, la relación entre el dengue y la FHF es poco frecuente en cuanto a su presentación y tiene una alta tasa de mortalidad debido a sus complicaciones, tales como encefalopatía hepática, edema cerebral, hipertensión endocraneal, insuficiencia renal, acidosis metabólica, coagulopatía grave, manifestaciones hemorrágicas, alteraciones electrolíticas y cardiocirculatorias, entre otras. Se presume que la génesis de esta afección en el dengue es el resultado de una toxicidad viral directa o una respuesta inmunológica desregulada al virus [1,2,5]. Múltiples estudios histopatológicos en especímenes posmortem de pacientes que cursaron con choque por dengue, han demostrado a nivel hepático una variedad de patrones que incluyen esteatosis microvesicular, necrosis hepatocelular con cuerpos de Councilman asociados, destrucción de células de Kupffer e infiltrados inflamatorios en los tractos portahepáticos. Los antígenos del dengue y el ARN viral también fueron encontrados en estos casos fatales, y el virus del dengue ha logrado ser aislado del tejido hepático; en este sentido, se ha demostrado que los hepatocitos y las células de Kupffer no solo sufren efectos secundarios del compromiso sistémico de la enfermedad, sino que también se convierten en uno de los principales sitios de replicación del virus dengue en el hígado, causando una apoptosis de las mismas [1,4,5].

En los pacientes con dengue se observan niveles elevados de aspartato (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) en un rango del 63 % al 97 % y del 45 % al 96 %, respectivamente; sin embargo, solo el 4 % de los casos presentan un aumento de transaminasas superior a 10 veces su rango de referencia. Cabe recordar que, en comparación con otras hepatitis virales, en la hepatitis inducida por el dengue se destaca una mayor elevación de AST con respecto a ALT; esta relación se presume que obedece a la liberación de AST durante la lesión miocitaria [5,6]. Es imprescindible conocer el comportamiento de los marcadores de daño hepático en pacientes con hepatitis fulminante por dengue (**tabla 2**). De igual forma, en la FHF, el lactato posee un rol importante como marcador de daño hepático inminente [1,3].

Tanto el diagnóstico como el tratamiento de la hepatitis fulminante deben realizarse lo más pronto posible con el fin de minimizar los daños y secuelas. Los pacientes deben ser atendidos en una unidad de cuidados intensivos (UCI) que cuente con todos los recursos necesarios para su manejo [3]. Asimismo, el diagnóstico de hepatitis fulminante debe incluir una investigación sobre la exposición a tóxicos o fármacos, particularmente el paracetamol, y aún más en el escenario del dengue, debido a que una sobredosis de este medicamento puede empeorar la lesión hepática primaria causada por del virus dengue [2,3].

De acuerdo con la evidencia científica actual, no existe un tratamiento específico para la FHF asociada al dengue [1]. Diversas terapias se han extrapolado a este escenario para evaluar su utilidad en estos pacientes. El uso de N-acetilcisteína (NAC), que se utiliza para para tratar la toxicidad por paracetamol, ha sido evaluado en el contexto de la falla hepática aguda causada por otras etiologías, incluida la hepatitis viral. La NAC ha demostrado ser beneficiosa en el tratamiento de la encefalopatía hepática temprana (grado I y II) ya que puede mejorar la función hepática y reducir los niveles de toxinas en el cerebro en las etapas iniciales de la enfermedad, proporcionando un alivio significativo de los síntomas neurológicos. No obstante, en casos de encefalopatía avanzada, la eficacia disminuye considerablemente, limitando la capacidad del organismo para responder positivamente al tratamiento y requiriendo otros enfo-

Tabla 2. Comportamiento de las pruebas de bioquímica hepática en la hepatitis fulminante por dengue (valores extremos durante el curso de la enfermedad).

Autores	Plaquetas (10^3cel/µL)	AST (U/L)	ALT (U/L)	TP (s)	TPT (s)	Bilirrubina total (mg/dL)	Bilirrubina indirecta (mg/dL)	Fosfatasa alcalina (U/L)
Arunpriyandan, *et al.* [1]	12	1.080	670	-	-	11,4	-	144
Suganthan *et al.* [2]	27	28.373	8.648	21,3	-	4,05	1,88	187
Faheem M, *et al.* [5]	10,8	-	1.913	9	32	3,6	-	1.112
Yadav K, *et al.* [8]	35	7.254	2.492	-	-	-	-	-
Techapornroong M, *et al.* [9]	25	13.600	3.370	18,5	-	3	1,77	-
Nakaviroj S, *et al.* [10]	15	19.321	3.920	-	-	8,0	-	-

ques terapéuticos [1,2,5]. En una serie de casos realizada por Dissanayake *et al.*, que incluyó a 30 pacientes con dengue y hepatitis grave, se observó un beneficio potencial del uso de la NAC, reflejado en una notable mejoría clínica y bioquímica, con una reducción estadísticamente significativa de la AST y ALT e incremento en el recuento las plaquetas [6].

La plasmaféresis se considera un pilar terapéutico potencialmente beneficioso para estos pacientes, con la premisa de que atenúa la activación inmune innata, mejorando así la supervivencia libre de trasplante hepático y, en última instancia, el desenlace general. Esta hipótesis ha sido bien estudiada en un reciente ensayo controlado aleatorizado realizado por Larsen *et al.* [7]. Además, existen reportes y series de casos que han demostrado una mejora significativa en la función hepática después de la plasmaféresis en pacientes con FHF por dengue [8,9]. Incluso las directrices SEARO de la OMS (Organización Mundial de la Salud en el Sudeste Asiático) recomiendan la plasmaféresis como una opción terapéutica en pacientes con dengue grave y encefalopatía hepática que siguen deteriorándose a pesar del tratamiento médico estándar [10].

El trasplante hepático no es recomendable en pacientes con enfermedades sistémicas debido a los riesgos y complicaciones asociadas. Estas condiciones, que afectan múltiples órganos y sistemas del cuerpo, aumentan la probabilidad de resultados adversos tanto durante como después del trasplante. Los reportes de trasplantes hepáticos en pacientes con dengue son escasos, lo que sugiere que esta intervención no se considera una opción viable en el contexto de esta enfermedad viral. Además, debido al número limitado de donantes, no es fácil proporcionar un trasplante de hígado a todos los pacientes con FHF [1]. En su lugar, se han introducido métodos de diálisis con albúmina, como el sistema de recir-

culación molecular adsorbente (MARS, del inglés *Molecular Adsorbent Recirculating System*), obteniendo un beneficio particular entre los pacientes con inestabilidad hemodinámica. A este sistema se le atribuye el ocasionar un incremento en la resistencia vascular sistémica que podría resultar en una mejor perfusión tisular. También existe evidencia de que los pacientes disminuyen los niveles de lactato, IL-6, TNF-α, y tienen un cambio del estado hiperdinámico a una condición normal después de 35 horas del primer tratamiento, exhibiendo una mayor supervivencia sin necesidad de trasplante [4,6,9]. A pesar de estos hallazgos, es necesaria la génesis de nuevos ensayos clínicos para reforzar la evidencia sobre las distintas opciones terapéuticas en el escenario de pacientes con FHF por dengue.

Conclusión

El abordaje del dengue requiere especial cuidado y atención, especialmente debido al riesgo de compromiso hepático que puede resultar en una FHF, empeorando así el pronóstico del paciente. El caso descrito anteriormente refuerza la literatura médica sobre las presentaciones atípicas y potencialmente mortales del dengue, que a menudo requieren manejo en Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Es esencial que el personal de salud en estos entornos esté familiarizado y consciente sobre las presentaciones atípicas de la enfermedad. Aunque las guías basadas en evidencia para el tratamiento de la FHF en el dengue son actualmente limitadas, es esencial mantenerse actualizado sobre las nuevas terapias disponibles para esta afección. Asimismo, se destaca la importancia del seguimiento de los marcadores de daño y función hepática en pacientes con dengue.

Referencias

1. **Arunpriyandan V, Sundaresan K.** Fulminant hepatic failure in dengue fever without plasma leakage: A case report. Cureus 2022;14:e23964. https://doi.org/10.7759/cureus.23964.
2. **Suganthan N, Sakthilingham G, Kumanan T.** Dengue fever complicated with acute liver failure: A case report of expanded dengue syndrome and literature review. SAGE Open Med Case Rep 2020;8:2050313X20913428. https://doi.org/10.1177/2050313X20913428.
3. **Moreno R.** Hepatitis fulminante. Rev Gastroenterol México 2013;78:101-102
4. **Trung DT, Thao le TT, Hien TT, Hung NT, Vinh NN, Hien PT, et al.** Liver involvement associated with dengue infection in adults in Vietnam. Am J Trop Med Hyg 2010;83:774-780. https://doi.org/10.4269/ajtmh.2010.10-0090.
5. **Faheem M, Osama M, Khurram M, Mujeeb Khan M, Rehman HU, et al.** Dengue fever induced fulminant hepatic failure. J Rawalpindi Med Coll (JRMC) 2016;20:331-332.
6. **Dissanayake DM, Gunaratne WM, Kumarihamy KW, Kularatne SA, Kumarasiri PV.** Use of intravenous N-acetylcysteine in acute severe hepatitis due to severe dengue infection: A case series. BMC Infect Dis 2021;21:978. https://doi.org/10.1186/s12879-021-06681-9.
7. **Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, Rasmussen A, Isoniemi H, Patel VC et al.** High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial. J Hepatol 2016;64:69-78. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.08.018
8. **Yadav K, Mahay H, Gupta R.** Therapeutic plasma exchange as a rescue therapy in three patients of severe dengue with hyperferritinemia and acute hepatic failure: A case series. Int J Surg Med 2019;5:79-82. https://doi.org/10.5455/ijsm.severe-Dengue-with-Hyperferritinemia-and-acute-hepatic-failure.
9. **Techapornroong M, Kitjarak M, Chetanachan M, Nakaviroj S.** Dengue hemorrhagic fever with acute liver failure, a case report with total plasma exchange therapy. J Contin Edu Health Prof 2016;33:230-235.
10. **Nakaviroj S.** First case report of high-volume therapeutic plasma exchange as a rescue therapy in dengue hemorrhagic fever with acute liver failure. Chula Med J 2021;65:335-338. https://doi.org/10.58837/CHULA.CMJ.65.3.11.