

Falla hepática aguda fulminante secundaria a dengue severo en un niño: reporte de un caso

Fulminant acute liver failure secondary to severe dengue in a child: case report

Jesús Domínguez-Rojas^{1,2,a}, Lizbeth Cabrera-Rojas^{1,a}, Tommy Prado-Gómez^{1,a},
Noé Atamari-Anahui^{1,3,b}

¹ Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña. Lima, Perú.

² LARed Network, Red Colaborativa Pediátrica de Latinoamérica. Montevideo, Uruguay.

³ Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud, Vicerrectorado de Investigación, Universidad San Ignacio de Loyola. Lima, Perú.

^a Médico especialista en Cuidados Intensivos Pediátricos, ^b Médico especialista en Pediatría.

Recibido: 30/10/2023

Aprobado: 29/04/2024

En línea: 26/06/2024

Contribuciones de autoría

JDR: conceptualización, metodología, investigación, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición. **LCR:** investigación, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición. **TPG:** investigación, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición. **NAA:** metodología, investigación, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición.

Conflictos de intereses

Los autores declaramos no tener conflictos de interés.

Fuente de financiamiento

Autofinanciado.

Citar como

Domínguez-Rojas J, Cabrera-Rojas L, Prado-Gómez T, Atamari-Anahui N. Falla hepática aguda fulminante secundaria a dengue severo en un niño: reporte de un caso. *Rev Gastroenterol Peru.* 2024;44(2):150-4. doi: 10.47892/rgp.2024.442.1625

RESUMEN

El dengue es una enfermedad infecciosa frecuente en áreas tropicales como Perú. Este virus puede producir complicaciones poco reportadas y potencialmente fatales como la falla hepática aguda. Reportamos el caso de un niño de 7 años que presentó fiebre, cefalea y dolor abdominal. En la ecografía se encontró hepatomegalia y en los laboratorios se observó trombocitopenia severa y elevación de transaminasas. Durante la hospitalización fue diagnosticado como dengue severo y desarrolló falla hepática aguda, injuria renal y encefalopatía. A pesar del manejo de soporte y la ventilación asistida, desarrolló disfunción orgánica múltiple con refractariedad a fluidos y fuga capilar. La falla hepática aguda secundaria a dengue severo es una complicación rara con desenlace desfavorable.

Palabras clave: Dengue; Falla hepática; Insuficiencia renal; Encefalopatía hepática; Niño (fuente: DeCS Bireme).

ABSTRACT

Dengue is a common infectious disease in tropical areas such as Peru. This virus can cause underreported and potentially fatal complications such as acute liver failure. We report the case of a 7-year-old boy who presented with fever, headache, and abdominal pain. On ultrasound, we found hepatomegaly and labs severe thrombocytopenia and elevated transaminases. During hospitalization he was diagnosed with severe dengue and developed acute liver failure, kidney injury, and encephalopathy. Although intensive care management and assisted ventilation, he developed multiple organ dysfunctions with fluid refractoriness and capillary leak. Acute liver failure secondary to severe dengue is a rare complication with an unfavorable outcome.

Keywords: Dengue; Liver failure; Renal insufficiency; Hepatic encephalopathy; Child (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La falla hepática aguda se caracteriza por un deterioro progresivo de la función hepática que produce coagulopatía y encefalopatía. En países desarrollados la causa principal es la intoxicación por paracetamol y en países de medianos y bajos recursos económicos, las infecciones virales, uso de medicinas tradicionales y drogas ⁽¹⁾. El dengue es una arbovirosis producida por la picadura del mosquito hembra *Aedes aegypti* que contiene al virus del dengue. Este virus pertenece a la familia *Flaviviridae*, tiene cuatro serotipos y tres proteínas estructurales: cápside (C), membrana (M) y envoltura (E), esta última contiene siete proteínas no estructurales responsables de la respuesta inmune del huésped ⁽²⁾.

La infección viral del dengue es endémica en países tropicales como el Perú. Los niños si bien pueden cursar asintomáticos o presentar picos febriles después de la infección, a comparación de los adultos están más propensos a desarrollar un síndrome de shock por dengue o dengue severo la cual es la principal causa de muerte ⁽²⁻⁴⁾. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha

Correspondence:

Noé Atamari-Anahui
Dirección: Av. La Fontana 550, La Molina, Lima, Perú
Teléfono: (+51) 984140761
E-mail: noe.atamari@gmail.com

clasificado esta enfermedad en dengue con o sin signos de alarma y dengue severo. El dengue severo se caracteriza por severa fuga de plasma que incluye signos de shock y acumulación de fluidos asociados a distrés respiratorio, sangrado y compromiso de órganos como la elevación de transaminasas ≥ 1000 UI/L, alteración del sensorio y afectación cardíaca o de otros órganos ⁽⁵⁾.

El hígado es uno de los principales órganos afectados por el dengue, sin embargo la falla hepática aguda es una complicación poco reportada ⁽⁶⁾. El compromiso hepático del dengue se caracteriza por elevación de transaminasas, siendo más frecuente en adultos (47%) que en niños (26%) ⁽⁷⁾, mientras que la incidencia de falla hepática aguda reportada es 0,3% en adultos ⁽⁸⁾ y 1,1% en niños, elevándose a 17% en aquellos con dengue severo ⁽⁹⁾.

La fisiopatología del daño hepático aún no es clara, pero se menciona tres posibles mecanismos: a) efecto citopático caracterizado por toxicidad directa del virus a los hepatocitos y células de Kupffer, donde el virus se replica intracelularmente produciendo óxido nítrico e interferón alfa (IFN- α) y son mediados por interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) desarrollando la apoptosis celular ⁽¹⁰⁾, b) mediada por respuesta inmune desregulada al virus la cual es inducida por células Th1, células NK, células CD8+ y producción elevada de FNT- α , IFN- α e interleucinas como la IL-10 e IL-17 generando daño hepático ^(11,12), y c) mala perfusión hepática ⁽¹³⁾.

En el año 2023, se ha observado un incremento marcado en el número de casos de dengue en el Perú afectando tanto a adultos como a niños ⁽¹⁴⁾. El objetivo del reporte es describir el caso de un niño con dengue severo que desarrolló falla hepática aguda que a pesar de la terapia de soporte brindada tuvo un desenlace fatal.

CASO CLÍNICO

Niño varón de 7 años, mestizo, cinco días antes del ingreso presenta fiebre mayor de 38,5°C, dolor abdominal, dolor articular y cefalea. Antecedente de alergia a antiinflamatorios no esteroideos. No tenía historia de hospitalizaciones, cirugías previas, ni otros antecedentes personales o familiares de importancia.

En emergencia se encontraba alerta, febril con saturación 95% (FiO₂ ambiental), distensión abdominal asociado a dolor y ligero edema bipalpebral. En los exámenes de laboratorio se encontró hemoglobina 12 gr/dl, hematocrito 46%, trombocitopenia severa 8000 células/mm³, proteína C reactiva 24 mg/dL, aspartato aminotransferasa (AST) 1846 U/L y alanina aminotransferasa (ALT) 629 U/L. Debido a sintomatología y al alto número de casos de dengue reportados en la zona, se solicitó serología IgM e IgG para dengue que salió positivo igual que el dengue NS1Ag FIA, la serología para citomegalovirus, herpes simple I y II, hepatitis A, B y C y los hemocultivos fueron negativos. Con estos resultados, estábamos frente a un

caso confirmado de dengue grave y se decidió su pase a la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP).

En la UCIP, ingreso con presión arterial 86/36 mmHg (<p5), frecuencia cardíaca 113 lpm, frecuencia respiratoria 30 rpm, saturación 90-92% (FiO₂ ambiental). Peso 31 kg (peso ideal 20,5 kg), talla 120 cm, con IMC: 21,53 (>p99). El paciente ingresó poco alerta con edema palpebral, en la auscultación pulmonar había disminución de murmullo vesicular en ambos tórax, ascitis y palpación dolorosa de baja intensidad en hipocondrio derecho, el hígado llegaba hasta 4 cm debajo del reborde costal y se palpaba el bazo. Se manejó con reposición hídrica con cristaloideos, vigilancia estricta del patrón hemodinámico y control de exámenes paraclínicos. Se le realizó una ecografía abdominal encontrándose hepatomegalia, vesícula de paredes engrosadas, presencia de barro biliar y líquido libre en cavidad abdominal 300-350 cc. En la ecografía torácica el espacio pleural derecho se observó líquido anecogénico de un volumen aproximado de 85 cc y en el espacio pleural izquierdo, 50 cc. La ecocardiografía reveló derrame pericárdico laminar y función sistólica conservada.

A los dos días del ingreso a UCIP, el paciente se encontraba alerta con funciones estables, sin embargo, presentó exantema morbiliforme en piel y una hematemesis de escasa cantidad. En los exámenes llamaba la atención el incremento en los niveles de transaminasas. Al quinto día inesperadamente cursó con polipnea, la saturación disminuyó por debajo de 88%, por lo que se decidió manejo de vía aérea avanzada y al no responder, ventilación mecánica. En los exámenes presentaba trombocitopenia, trastorno de coagulación, reactantes inflamatorios elevados, hiperferritinemia, dímero D elevado, creatinina y lactato en incremento (Tabla 1) y en la radiografía derrame pleural bilateral. Se le administró vitamina K 1 mg/kg/día, plasma fresco 10 ml/Kg y aféresis de plaquetas 200ml, evitando sobrecarga hídrica, ceftriaxona a 100 mg/Kg/día y meropenem 120 mg/kg/día, además se inició norepinefrina y diurético en bolos.

Al octavo día, el abdomen se notaba tenso, debido al desarrollo de ascitis refractaria a diuréticos. La ecografía pulmonar mostraba abundante líquido en ambas bases pulmonares, en hemitórax derecho volumen aproximado de 1850 cc y en el izquierdo 1400 cc. Los exámenes mostraron disminución del hematocrito, hiperbilirrubinemia progresiva y persistencia en el trastorno de coagulación (Tabla 1). Se continuó con terapia de soporte.

Al día once, con mayor ictericia y coluria, se suspendió la analgesia y sedación para valorar estado neurológico, evidenciando marcada encefalopatía con pobre reflejos de tos y deglución. Se realizó tomografía cerebral que evidenció marcado edema cerebral con predominio del tálamo y región cerebelosa, sin evidencia de sangrado. Debido a la falla hepática progresiva y la disfunción orgánica múltiple el paciente fallece.

Tabla 1. Valores de laboratorio durante la hospitalización.

Día de hospitalización	Al ingreso	Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos			
		Día 1	Día 5	Día 8	Día 11
Hemoglobina g/dL	12,5	12	10,4	8,9	8,7
Hematocrito %	46	34	31	27	27
Plaquetas cél/mm ³	8 000	90 000	79 000	120 000	110 000
PCR (mg/dL)	24	102	50,8	116,3	107
Tiempo protrombina (seg)	16,1	16,1	31,1	31,1	32,3
INR	1,3	1,29	1,67	1,51	1,75
Tiempo tromboplastina (seg)	32	34,4	52	18,3	31,1
Fibrinógeno mg/dL	250	202	266	210	350
Bilirrubina directa mg/dL		1,9	1,8	4,5	4,7
Bilirrubina indirecta mg/dL		0,3	0,1	0,5	0,5
Aspartato aminotransferasa U/L	1 846	4 122	441	356	311
Alanina aminotransferasa U/L	629	1292	1270	169	101
Gamma-glutamil transferasa U/L		487	350	224	115
Albúmina mg/dL		2,7	2,5	3,4	3,1
Dímero D mg/L			8,3	5,4	
Ferritina ng/mL			10 700	3 809	3 396
Lactato mmol/L		1,2	2,2	4,3	14,2
Urea mg/dL		34	42	69	107
Creatinina mg/dL		0,59	0,65	0,76	1,15

PCR: proteína c reactiva

DISCUSIÓN

En el caso presentado observamos que la falla hepática aguda fulminante secundaria al dengue severo en niños fue una complicación potencialmente mortal. Algunas instituciones reportan entre un 13% a 15,8% de falla hepática en pacientes con dengue severo ^(3,4), y otros, 0,8% de todas las hospitalizaciones por dengue ⁽⁶⁾. Estas diferencias posiblemente se explican por el lugar de estudio y el sesgo de selección, pues en áreas endémicas los reportes que provienen de centros de referencia que manejan pacientes con complicaciones o disfunción orgánica elevan su reporte ^(3,4), pero estudios con mayor cantidad de participantes (niños y adultos), muestran que es una complicación poco frecuente ⁽¹⁾.

El año 2009, la OMS clasificó a la enfermedad por virus del dengue en tres categorías, dengue con o sin signos de alarma y dengue severo ⁽⁵⁾. Esta clasificación se basa en su tres fases de evolución: a) una fase febril donde se evidencia síntomas como vómitos, mialgia, artralgia, cefalea y un exantema maculopapular con elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia, b) una fase crítica que se caracteriza por extravasación vascular produciendo derrame pleural y ascitis con elevación del hematocrito, mayor trombocitopenia con prolongación de los tiempos de coagulación, disminución del fibrinógeno y consecuente riesgo de hemorragia, y c) una fase de recuperación con disminución de los síntomas ⁽²⁾. Es en la fase crítica donde se

produce la mortalidad en los niños, debido a la evolución de la enfermedad y a complicaciones inusuales como la encefalopatía, miocarditis y la falla hepática, llegando a una disfunción orgánica ^(2,4).

En nuestro caso, el paciente presentó al ingreso sintomatología característica del dengue asociada a trombocitopenia severa y elevación de las enzimas hepáticas con predominio de la AST. Este hallazgo es concordante con reportes previos correspondiente a la fase crítica, además, la elevación desproporcionada de la AST se explica por la afectación a otros órganos durante la infección como el corazón, riñón, cerebro y los músculos ^(3,4). También se observó extravasación de líquidos (ascitis y derrame pleural), falla hepática, daño renal y disminución de la hemoglobina, producto de la coagulopatía por consumo y disfunción endotelial ⁽²⁾. Estas características fueron evidentes posteriores al quinto día de ingreso (décimo día de enfermedad). Reportes en otros centros han observado que el inicio de la falla hepática se presenta entre el quinto y sexto día de la enfermedad ^(3,4), y las complicaciones asociadas más frecuentes son el daño renal, shock refractario y consecuente disfunción multiorgánica ^(3,4), similar a evidenciado en nuestro paciente. Una manifestación tardía que se evidenció fue la ictericia, esta característica es poco frecuente en estos pacientes al ingreso, lo que sugieren algunos autores que la falla hepática se precede de una hepatitis anictérica ⁽³⁾.

Estudios en niños reportaron como marcadores laboratoriales de mal pronóstico en pacientes con dengue severo, la prolongación de los tiempos de coagulación ⁽¹⁵⁾, hipoalbuminemia con incremento progresivo de la creatinina producto de la extravasación del plasma ⁽³⁾, e hiperferritinemia ⁽¹⁶⁾, este último asociado a trombocitopenia severa. Todas estas características fueron observadas en el paciente, lo cual a pesar de la terapia de soporte tuvo un desenlace fatal. También se evidenció encefalopatía, una complicación propia del dengue severo producto del daño multisistémico caracterizado por el compromiso hepático, hipoperfusión y edema cerebral ⁽¹⁷⁾.

El manejo del dengue severo consiste en la terapia de soporte ⁽²⁾, y aun no existe un tratamiento específico cuando hay evidencia de falla hepática aguda. La N-acetilcisteína ha sido utilizado en algunos centros ^(3,18), como un antioxidante que restaura la reserva hepática de glutatión peroxidasa y reductasa disminuyendo el estrés oxidativo, eliminando los radicales libres y por su actividad vasodilatadora dando un mayor suministro de oxígeno y aumentando el flujo sanguíneo del hígado ⁽¹⁹⁾. No se optó por realizar esta intervención porque el inicio de esta terapia ha demostrado excelentes resultados al inicio de la fase crítica (5 a 6 días de enfermedad) ⁽¹⁸⁾, en el paciente lamentablemente la evidencia de falla hepática se observó al décimo día de enfermedad con extensión de daño a otros órganos. La combinación del recambio plasmático terapéutico y terapia de reemplazo renal continuo (TRRC) también ha sido utilizada, disminuyendo significativamente la mortalidad en 86% comparado con TRRC sola, con mejoramiento de la función hepática, perfil de coagulación y el estado neurológico ⁽²⁰⁾. En el paciente se planteó utilizar esta combinación, pero no se disponía de estos procedimientos en nuestra institución. El trasplante de hígado ha sido reportado en adultos ^(21,22); sin embargo, algunos autores sugieren que solo debe proponerse en algunos casos seleccionados debido al compromiso sistémico del dengue ⁽²³⁾, el cual puede producir disfunción del injerto posterior al trasplante ⁽²⁴⁾.

El dengue severo desarrolla complicaciones como la falla hepática, por lo que es importante vigilar el estado hemodinámico y laboratorio de los pacientes, en especial la función hepática, pues una elevación excesiva de las transaminasas puede preceder a un daño severo del hígado ⁽⁴⁾.

En conclusión, el dengue severo puede presentar complicaciones poco frecuentes como la falla hepática aguda. Es importante la prevención y el manejo inicial de esta enfermedad para una oportuna referencia a centros terciarios para evitar desenlaces fatales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Vento S, Cainelli F. Acute liver failure in low-income and middle-income countries. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(11):1035-45. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00142-5.
- Loi MV, Wang QY, Lee JH. Fluid management in children with severe dengue: a narrative review. *Minerva Pediatr*. 2023;75(1):49-61. doi: 10.23736/S2724-5276.22.06935-X.
- Dogra S, Kumar K, Malhotra S, Jerath N, Sibal A. Acute Liver Failure in Dengue: A Common but Overlooked Entity in Pediatric Patients in Tropical Countries. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;76(2):149-53. doi: 10.1097/MPG.0000000000003646.
- Prasad D, Bhargavanshi A. Clinical Profile, Liver Dysfunction and Outcome of Dengue Infection in Children: A Prospective Observational Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(2):97-101. doi: 10.1097/INF.0000000000002519.
- World Health Organization. Dengue guidelines, for diagnosis, treatment, prevention and control: new edition [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2009 [citado 20 de octubre de 2023]. p. 157. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241547871>
- Pothapregada S, Kamalakannan B, Thulasingham M, Sampath S. Clinically Profiling Pediatric Patients with Dengue. *J Glob Infect Dis*. 2016;8(3):115-20. doi: 10.4103/0974-777X.188596.
- Vega RM, Phumratanaprapin W, Phonrat B, Dhitavat J, Sutherland M, Choovichian V. Differences in Liver Impairment between Adults and Children with Dengue Infection. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;94(5):1073-9. doi: 10.4269/ajtmh.15-0507.
- Kye Mon K, Nontprasert A, Kittittrakul C, Tangkijvanich P, Leowattana W, Poovorawan K. Incidence and Clinical Outcome of Acute Liver Failure Caused by Dengue in a Hospital for Tropical Diseases, Thailand. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;95(6):1338-44. doi: 10.4269/ajtmh.16-0374.
- Laoprasopwattana K, Chaimongkol W, Pruekprasert P, Geater A. Acute Respiratory Failure and Active Bleeding Are the Important Fatality Predictive Factors for Severe Dengue Viral Infection. *PLoS ONE*. 2014;9(12):e114499. doi: 10.1371/journal.pone.0114499.
- Alam R, Rukunuzzaman Md, Nahid KL. Hepatic involvement in childhood dengue infection. *Egypt Liver J*. 2023;13(1):45. doi: 10.1186/s43066-023-00281-9.
- Fernando S, Wijewickrama A, Gomes L, Punchihewa CT, Madusanka SDP, Dissanayake H, et al. Patterns and causes of liver involvement in acute dengue infection. *BMC Infect Dis*. 2016;16:319. doi: 10.1186/s12879-016-1656-2.
- Ferreira RAX, de Oliveira SA, Gandini M, Ferreira L da C, Correa G, Abiraude FM, et al. Circulating cytokines and chemokines associated with plasma leakage and hepatic dysfunction in Brazilian children with dengue fever. *Acta Trop*. 2015;149:138-47. doi: 10.1016/j.actatropica.2015.04.023
- Leowattana W, Leowattana T. Dengue hemorrhagic fever and the liver. *World J Hepatol*. 2021;13(12):1968-76. doi: 10.4254/wjh.v13.i12.1968.
- Sanjeet Bagchi. Dengue outbreak in Peru affects adults and children. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(9):e339. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00229-3.
- Laoprasopwattana K, Binsaii J, Pruekprasert P, Geater A. Prothrombin Time Prolongation was the Most Important Indicator of Severe Bleeding in Children with Severe Dengue Viral Infection. *J Trop Pediatr*. 2017;63(4):314-20. doi: 10.1093/tropej/fmw097.
- Lodha A, Pillai A, Reddy P, Munshi N. Using first-contact serum ferritin to predict severe thrombocytopenia in dengue patients: determination and validation in independent cohorts. *Infect Dis*. 2022;54(6):425-30. doi: 10.1080/23744235.2022.2032823.
- Setiorizaldi I, Tedjaningrum AA, Panggabean CG, Nangin E, Mahardhika JC, Daryanani CP. Pediatric Dengue Encephalopathy: A Review. *Med Clin Update*. 2022;1(1):5-7. doi: 10.58376/mcu.v1i1.5.
- Sriphongphankul H, Liabsuetrakul T, Osatakul S. Clinical Outcomes of Children Diagnosed Dengue-Associated Acute Liver Failure with or without N-Acetylcysteine Treatment: A Retrospective Cohort Study. *J Trop Pediatr*. 2021;67(2):fmab039. doi: 10.1093/tropej/fmab039.
- Tafere GG, Wondafrash DZ, Demoz FB. Repurposing of N-Acetylcysteine for the Treatment of Dengue Virus-Induced

- Acute Liver Failure. *Hepatic Med Evid Res.* 2020;12:173-8. doi: 10.2147/HMER.S263840.
20. Vo LT, Do VC, Trinh TH, Vu T, Nguyen TT. Combined Therapeutic Plasma Exchange and Continuous Renal Replacement Therapy in Children With Dengue-Associated Acute Liver Failure and Shock Syndrome: Single-Center Cohort From Vietnam. *Pediatr Crit Care Med.* 2023;24(10):818-28. doi: 10.1097/PCC.0000000000003304.
21. Chikkala BR, Pandey Y, Acharya R, Sreekumar S, Dey R, Agarwal S, et al. Living Donor Liver Transplant for Dengue-Related Acute Liver Failure: A Case Report. *Exp Clin Transplant.* 2021;19(2):163-6. doi: 10.6002/ect.2020.0217.
22. Galante A, Adeyi O, Lau L, Humar A, Galvin Z, Selzner N, et al. Liver Transplantation for Acute Liver Failure Due to Dengue Fever. *Hepatology.* 2019;70(5):1863-5. doi: 10.1002/hep.30803.
23. Choudhary NS, Saigal S, Soin AS. Letter to the Editor: Liver Transplantation for Acute Liver Failure Because of Dengue Fever: First Successful Reported Case Worldwide. *Hepatology.* 2020;71(1):395-6. doi: 10.1002/hep.30869.
24. Saigal S, Choudhary NS, Saraf N, Kataria S, Mohanka R, Soin AS. Transmission of dengue virus from a donor to a recipient after living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2013;19(12):1413-4. doi: 10.1002/lt.23755.