

## Revisión de la literatura

# Fisiopatología implicada en las complicaciones hepáticas de la fase crítica en pacientes con infección por el virus del dengue.

## Pathophysiology involved in liver complications in the critical phase in patients with dengue virus infection.

Andrea Álvarez-Lombana<sup>1,a</sup>, Juan-Felipe González-Apraez<sup>1,a</sup>, Sandra Moreno-Correa<sup>2,a</sup>

1. Estudiante de Medicina, Semillero de Innovadores en Salud ISSEM.
  2. Odontóloga, Magíster en Ciencias Biomédicas, Profesora Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.
- a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana (Colombia).

### CORRESPONDENCIA

Andrea Álvarez Lombana  
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-2369-4503>  
Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana, Cali (Colombia).  
E-mail: [andrea1898@javerianacali.edu.co](mailto:andrea1898@javerianacali.edu.co)

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 21 de junio del 2021.

ACEPTADO: 04 de mayo de 2023.

### RESUMEN

**Introducción:** La infección por dengue es una enfermedad causada por uno de los cuatro serotipos del virus del dengue, transmitida por el mosquito del género *Aedes*. Genera cuadro clínico asintomático o sintomático como fiebre, cefalea, dolor retro-ocular, mialgias, entre otros. La patología puede incluir diferentes órganos blancos, entre los cuales el hígado es uno de los más susceptibles, causando afectación y variedad de manifestaciones clínicas. **Objetivo:** Describir la fisiopatología implicada en las complicaciones hepáticas de la fase crítica en pacientes con infección por el virus del dengue. **Materiales y métodos:** Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en Medline mediante las pautas de declaración PRISMA con ayuda de los descriptores en salud tipo MeSH *Dengue, Gastrointestinal disease, dengue hemorrhagic, liver, severe dengue y hepatic manifestations*. **Resultados:** Se revisaron 20 publicaciones entre 2005 y 2020. El tipo de publicación más frecuente corresponde a revisiones de tema (50 %), seguido por reportes de caso (25%), estudios clínicos (15%) y casos y controles (10%). Del total de publicaciones, el 100% de las publicaciones describe la fisiopatología implicada en las complicaciones hepáticas de la fase crítica de pacientes con infección por el virus del dengue. Con base a estos estudios, se puede evidenciar que el compromiso hepático en la infección de dengue puede variar desde un compromiso subclínico con cambios bioquímicos hasta enfermedad hepática grave como insuficiencia hepática aguda. Esto se da como resultado de una toxicidad viral directa o una lesión inmunológica desregulada en respuesta al virus, sin embargo, la fisiopatología de la afectación hepática en el dengue no está del todo clara todavía. **Conclusión:** El compromiso hepático dentro de la infección por dengue se puede presentar en aquellos pacientes que presentan cuadros clínicos graves, debido al tropismo por los hepatocitos y las células de Kupffer que presentan los diferentes serotipos del DENV. Aquellos pacientes que presentan afectación hepática se manifiesta con síntomas como hepatomegalia, dolor en hipocondrio derecho, ictericia, elevación de enzimas hepáticas, náuseas, vómitos e insuficiencia hepática.

**Palabras clave:** Dengue, enfermedad gastrointestinal, dengue hemorrágico, hígado, dengue grave y manifestaciones hepáticas.

### ABSTRACT

**Introduction:** Dengue infection is a disease caused by one of the four serotypes of the dengue virus, transmitted by the *Aedes* genus mosquito. It leads to asymptomatic or symptomatic clinical presentations, including fever, headache, retro-ocular pain, myalgia, among others. The pathology can affect various organs, with the liver being one of the most susceptible, resulting in a range of clinical manifestations. **Objective:** The objective of this study is to describe the pathophysiology involved in liver complications during the critical phase of patients with dengue virus infection. **Materials and methods:** We conducted a systematic literature search in Medline following the PRISMA guidelines, using health descriptors such as MeSH terms *Dengue, Gastrointestinal disease, Dengue hemorrhagic, Liver, Severe dengue, and Hepatic manifestations*. **Results:** We reviewed 20 publications between 2005 and 2020. The most frequent types of publications were subject reviews (50%), followed by case reports (25%), clinical studies (15%), and case-control studies (10%). All publications (100%) describe the pathophysiology involved in liver complications during the critical phase of patients with dengue virus infection. Based on these studies, liver involvement in dengue infection can range from subclinical changes in biochemical markers to severe liver diseases, such as acute liver failure. The liver damage results from either direct viral toxicity or dysregulated immune response to the virus. However, the complete pathophysiology of liver involvement in dengue remains unclear. **Conclusion:** Hepatic involvement in dengue infection is observed in patients with severe clinical manifestations, attributed to the tropism of different DENV serotypes for hepatocytes and Kupffer cells. Patients with liver involvement exhibit symptoms such as hepatomegaly, pain in the right upper quadrant, jaundice, elevated liver enzymes, nausea, vomiting, and liver failure.

**Key words:** Dengue, gastrointestinal disease, dengue hemorrhagic, liver, severe dengue and hepatic manifestations.

Álvarez-Lombana A, González-Apraez JF, Moreno-Correa S. Fisiopatología implicada en las complicaciones hepáticas de la fase crítica en pacientes con infección por el virus del dengue. *Salutem Scientia Spiritus* 2023; 9(2):30-41.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

## INTRODUCCIÓN

La infección por el virus del dengue es una enfermedad causada por uno de los cuatro serotipos del virus del género flavivirus, llamados DENV1, DENV2, DENV3 y DENV4.<sup>1</sup> Transmitida por mosquitos del género *Aedes*, el principal vector es el mosquito hembra *Aedes aegypti* y existe un vector secundario que es el mosquito *Aedes albopictus*, los cuales se han distribuido ampliamente en zonas tropicales y subtropicales que se han extendido a nivel mundial gracias al aumento de los viajes y el comercio.<sup>2</sup> La presentación clínica puede ser asintomática o presentarse con diversas manifestaciones clínicas como: fiebre, cefalea, dolor retroorbitario, mialgias, artralgias, salpullido, manifestaciones hemorrágicas y leucopenia.<sup>3</sup> El curso de la enfermedad consta de tres fases las cuales son fase febril, fase de convalecencia y fase crítica. La primera fase se caracteriza por fiebre que puede o no estar acompañado de cefalea, mialgias, artralgias y erupción macular.<sup>4</sup> La fase crítica que es afebril y suele ser asintomática que también puede presentarse con aumento de la permeabilidad capilar y con o sin signos de alarma. La última fase se caracteriza porque la pérdida de plasma y la hemorragia se resuelven, los signos vitales se estabilizan y los líquidos acumulados se reabsorben.<sup>5</sup>

El hígado es el órgano más común involucrado en el virus del dengue, que puede cursar desde una elevación asintomática de las transaminasas hepáticas hasta insuficiencia hepática aguda.<sup>6</sup> La patogenia de la lesión hepática en el dengue es un proceso mediado principalmente por células T que implica la interacción entre los anticuerpos y el endotelio, adicionalmente una tormenta de citoquinas como IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$  e INF- $\gamma$  que actúan en los primeros días posteriormente IL-4, IL-5 e IL-10 contribuyen al transcurso de la enfermedad.<sup>7</sup> Dentro de las manifestaciones clínicas se encuentra un aumento de aspartato aminotransferasa (AST) y Alanina aminotransferasa (ALT) donde se destaca un mayor aumento de AST dentro de la infección por dengue.<sup>8</sup> Esta elevación de enzimas hepáticas puede estar acompañado de dolor abdominal, náuseas, vómitos, anorexia y en casos de dengue grave hepatomegalia. Finalmente puede llegar a desarrollar insuficiencia hepática después de la reanimación de un shock profundo debido a hipoperfusión o hipoxia prolongada caracterizada por ictericia, dolor abdominal y ascitis.<sup>9</sup>

Se sabe que la infección por dengue se puede expandir hacia otros órganos o sistemas como el sistema cardiovascular, sistema nervioso, el hígado, los riñones y el intestino.<sup>9</sup> La elevación de las transaminasas hepáticas, la bilirrubina y la fosfatasa alcalina se observa comúnmente y son identificadas como predictores de insuficiencia hepática aguda. Esta afección hepática es típicamente la de una hepatitis que varía desde leve alteración de enzimas hepáticas hasta una hepatitis fulminante. También se han reportado otras afecciones hepáticas y gastrointestinales como la colecistitis acalculosa o la hemorragia digestiva alta que están presentes en

múltiples casos de dengue.<sup>10,11</sup> Las manifestaciones hepáticas son el resultado de una toxicidad viral directa o una lesión inmunológica desregulada en respuesta al virus, la cual enmarca un gran problema en el concepto de progresión de la infección por dengue.<sup>11</sup> Es decir que la progresión de esta enfermedad es de fundamental cuidado, puesto que a medida que va avanzando en el tiempo y son ignorados o puestos a un lado los signos de alarma, así la enfermedad puede comenzar a afectar varios sistemas del cuerpo generando así varias complicaciones o enfermedades concomitantes que no estaban previstas y no son tan comunes.<sup>12</sup>

Por lo tanto es importante conocer la fisiopatología, mecanismos patogénicos y factores determinantes que están involucrados en todas las manifestaciones de las diferentes fases de la infección por dengue, haciendo énfasis en las manifestaciones hepáticas y gastrointestinales que comienzan a aparecer en la fase crítica de los pacientes con este virus.<sup>10</sup> Asimismo, es necesario evaluar los signos de alarma que se presenten, puesto que son señales de que la infección está avanzando y es esta etapa en la que se tiene que estar más atento para poder actuar de manera eficaz y acertada con un correcto manejo y enfoque terapéutico para lograr una resolución de la enfermedad y no generar un síndrome expandido de dengue a otros órganos (13)

Al ser una enfermedad endémica en muchos países, es muy común encontrar el dengue en los servicios de urgencias a diario, lo que representa un evidente problema de salud pública. Como es una enfermedad tan común, es conveniente comprender cada fase, cada síntoma, cada signo y cada complicación, ya que cada vez más se encuentran infecciones aún más severas que empeoran el estado de salud de los pacientes rápidamente llegando a comprometer su vida.<sup>11</sup> Por consiguiente, el objetivo de esta revisión se basa en describir la fisiopatología implicada en las complicaciones hepáticas que aparecen en la fase crítica de pacientes con infección por el virus del dengue.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura acerca del tema en la base de datos MEDLINE de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos a través del motor de búsqueda PubMed, mediante las pautas de la declaración PRISMA y los descriptores en ciencias de la salud *dengue*, *gastrointestinal disease*, *dengue hemorrhagic*, *liver*, *severe dengue* y *hepatic manifestations*, obtenidos del *Medical Subject Headings* (MeSH), combinados entre sí con el operador booleano *AND*. Se tuvieron en cuenta diferentes tipos de estudios, entre los cuales se encontraron estudios descriptivos, casos y controles, estudios de cohorte retrospectivos, revisiones sistemáticas de la literatura y metanálisis, realizados en humanos y publicados entre 2000 y 2021 (ventana de 21 años). Los criterios de inclusión fueron los siguientes: Artículos ubicados entre los años 2000 y 2021, estudios

## Complicaciones hepáticas de la fase crítica en pacientes con dengue

realizados sólo en humanos e investigaciones de tipo casos y controles, estudios descriptivos, estudios de cohorte retrospectivos, revisiones sistemáticas de la literatura y metanálisis. Inicialmente, se identificaron 245 publicaciones y de estos se seleccionaron 180 artículos al filtrar la búsqueda por “humans”. Luego, se eligieron 110 artículos al aplicar el filtro “language” (inglés y español). Por último, se incluyeron 20 artículos que respondieron la pregunta de investigación ¿Cual es la fisiopatología implicada en las complicaciones hepáticas que aparecen en la fase crítica de pacientes con infección por el virus del dengue? (Figura 1).

### RESULTADOS

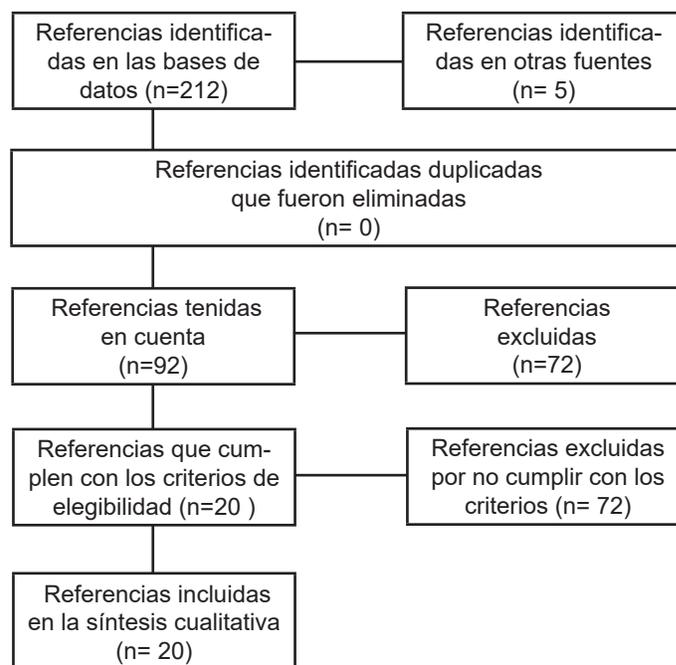
De acuerdo a la literatura revisada, los 20 artículos que se tuvieron en cuenta después de realizado el filtro de exclusión, logran describir la fisiopatología implicada en las complicaciones hepáticas que aparecen en la fase crítica de pacientes con infección por el virus del dengue. Para los 20 artículos se tuvieron en cuenta una serie de categorías tales como: Año de publicación, país, revista, tipo de estudio, población de estudio, manifestaciones clínicas, resultados del estudio y objetivo del estudio. El análisis bibliométrico de los 20 artículos incluidos en esta revisión permitió identificar que se publicaron entre los años 2005 y 2020. Respecto a los países de publicación, 4 artículos resultaron procedentes de Estados Unidos, 3 de India, 2 de Sri Lanka, 2 de Colombia, 2 de Reino Unido, 1 de Venezuela, 1 de Brasil, 1 de Japón, 1 de Singapur, 1 de China, 1 de Malasia y 1 de Ethiopia. Tomando presente los tipos de estudio, hay diez revisiones de tema, 3 estudios clínicos, dos casos y controles y cinco reportes de caso. Por consiguiente y tomando en consideración las categorías revisadas, todos los artículos responden de manera clara a la pregunta de investigación planteada, describiendo la fisiopatología implicada en las complicaciones hepáticas que aparecen en la fase crítica de pacientes con infección por el virus del dengue. Los estudios incluidos se encuentran en la Tabla 1.

### DISCUSIÓN

En esta revisión de literatura se analizaron publicaciones de los últimos 16 años (2005 a 2020) sobre la fisiopatología implicada en las complicaciones hepáticas que aparecen en la fase crítica de pacientes con infección por el virus del dengue. La discusión se realizó de acuerdo a los subtemas de mayor relevancia dentro del área estudiada.

#### Síntomas frecuentes en las infecciones por Dengue

La infección por el virus del dengue se caracteriza por presentar un curso clínico variable, con síntomas cambiantes dependiendo de la edad del paciente, el tipo de virus del dengue identificado y de la respuesta inmunológica del paciente. Que pueden ir desde una presentación asintomática hasta signos de alarma.<sup>2,3</sup>



**Figura 1.** Estrategia de selección de los artículos a partir de la Declaración PRISMA

En niños las infecciones primarias por DENV de tipo 1 a DENV de tipo 2 se presentan en la mayoría de los casos con un curso leve de la enfermedad, los otros serotipos de la enfermedad pueden empeorar a una fase crítica de la enfermedad. En adultos existe diferencia entre los serotipos, en aquellos con el serotipo 1 y 3 presentan altas tasas de fiebre comparados a los serotipo 2 y 4 en donde se presenta alzas térmicas.<sup>6</sup> En el caso de infecciones secundarias por dengue representan riesgo elevado para presentar un cuadro clínico grave. La mayoría de las infecciones por DENV presentan una enfermedad leve conocida como fiebre del dengue que incluye dos fases, la fase febril y la fase de convalecencia.<sup>7,8</sup>

La fase febril se caracteriza por fiebre mayor a 38.5 grados centígrados, acompañado de cefalea, vómitos y náuseas, mialgias, artralgias, eritema y dolor retro-ocular. Dentro de los cuales los más frecuentes son la cefalea, dolor ocular, y el dolor articular que se presentan entre el 60 a 80% de todos los casos, el eritema en tórax, abdomen y extremidades que puede ocurrir en alrededor del 50% de los pacientes.<sup>13,14</sup> Las manifestaciones gastrointestinales como anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea son menos frecuentes.<sup>18</sup> Otras manifestaciones respiratorias o hemorrágicas varían e incluyen un pequeño porcentaje de presentación. En un estudio descriptivo de corte transversal y prospectivo realizado en el municipio de Quibdó (Chocó, Colombia), en donde se escogieron 469 pacientes con fiebre menor o igual a siete

Tabla 1. Artículos incluidos en la síntesis cualitativa.

Título	Año	País	Nombre de la revista	Tipo estudio	Resultados	Objetivo del estudio	Conclusiones
Recent advances in understanding dengue	2019	USA	F1000Research	Revisión sistemática	La vacuna contra el dengue más avanzada es una quimera de genes estructurales de los cuatro DENV con la vacuna contra la fiebre amarilla no estructural - genómica. Esta vacuna se probó para determinar la eficacia y seguridad en ensayos clínicos controlados con placebo en los que participaron 35,000 niños (2 a 16 años) en 10 países endémicos de dengue.	Esta revisión considera la contribución del síndrome de histiocitosis hemofagocítica a los casos de dengue, el papel del movimiento de seres humanos en la epidemiología del dengue, y programas de control de modelado y planificación.	Los cuatro DENV están relacionados genéticamente y son biológicamente similares. El dengue no es el único patógeno viral humano que circula en grupos relacionados biológica o genéticamente. Muchos enterovirus y virus respiratorios existen en grupos de patógenos estrechamente relacionados. Aunque cierto grado de protección cruzada puede acompañar infecciones secuenciales con miembros de estos grupos, la mayoría de los resultados no se estudian o comprenden bien.
"Repurposing of N-Acetylcysteine for the treatment of Dengue Virus-Induced Acute Liver Failure"	2020	Ethiopia	Dovepress	Estudio clínico	Varios informes de casos y series de casos mostraron que los pacientes que recibieron NAC se recuperaron de su estado clínico. Además, un estudio preclínico mostró que la N-acetilcisteína tiene efectos anti-dengue. La N-acetilcisteína podría usarse como terapia definitiva en el virus del dengue. Esto podría animar a los investigadores a investigar más a fondo la importancia de la N-acetilcisteína para la hepatitis inducida por el virus del dengue.	Esta revisión analiza el uso terapéutico de la N-acetilcisteína para la enfermedad hepática aguda inducida por el dengue.	La infección por el virus del dengue y sus complicaciones asociadas se están convirtiendo en una carga global y no tiene una modalidad de tratamiento específica. Para prevenir complicaciones y mortalidad asociadas al virus del dengue, es importante buscar opciones terapéuticas prometedoras. La N-acetilcisteína tiene una importancia crucial en el tratamiento de la enfermedad hepática aguda inducida por el dengue, posiblemente reduciendo el estrés oxidativo, por su actividad antiviral directa y aumentando el flujo sanguíneo al hígado.
"Progress towards understanding the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever"	2017	China	Virologica Sinica	Revisión sistemática	Los mecanismos implicados en la patogénesis de la FHD incluyen el antígeno viral de la proteína no estructural 1 (NS1) y sus anticuerpos, variación del genoma del virus, siRNA, mejora dependiente de anticuerpos (ADE), y la presencia de memoria cruzada de las células T reactivas. NS1 y sus anticuerpos contribuyen a la patogénesis del dengue hemorrágico al desencadenar la activación del complemento y luego provocando la producción de citocinas inflamatorias, induciendo autofagia en las células endoteliales, mejorando la replicación de DENV, induciendo trastornos autoinmunes.	Esta revisión resume el progreso actual de los estudios sobre la patogenia del dengue hemorrágico, que puede proporcionar información importante para lograr un control eficaz del dengue en el futuro.	Los médicos y científicos se han centrado cada vez más en comprender la patogenia del dengue hemorrágico a partir de varias perspectivas; Sin embargo, los mecanismos subyacentes a esta patogenia aún no están completamente aclarados. Estudios adicionales son necesarios con urgencia para mejorar nuestra comprensión de la patogenia del DH, que es importante para el desarrollo de terapias efectivas y estrategias de vacuna contra la infección por DENV.
"Beyond thrombocytopaenia, haemorrhage and shock: the expanded dengue syndrome"	2018	Sri Lanka	Pathogens and Global Health	Revisión sistemática	Se categorizan las diversas manifestaciones del dengue a continuación de acuerdo con el sistema de órganos primarios involucrados. Se utilizaron datos de estudios observacionales para estimar la frecuencia de aparición de ciertas manifestaciones. Para muchas manifestaciones, los datos sólo estaban disponibles a partir de informes de casos, y no fue posible estimar la frecuencia de ocurrencia.	La infección por dengue se presenta clásicamente con fiebre, trombocitopenia y diversos grados de pérdida de plasma, lo que da lugar a un shock. Sin embargo, otras manifestaciones involucran el sistema cardiovascular, el sistema nervioso, el hígado, los riñones, el intestino, entre otros.	La infección por dengue puede resultar en una gran cantidad de casos clínicos, manifestaciones, que involucran a casi todos los sistemas en el cuerpo. Aparecen manifestaciones cardíacas y neurológicas siendo el más común de estos, la encefalitis por dengue que es una causa importante de muerte. Las complicaciones respiratorias son relativamente menos frecuentes y no hay informes de afectación de órganos endocrinos. La relación entre la gravedad del dengue y estas manifestaciones atípicas no se comprende completamente, y ocurren complicaciones graves sin las características clásicas del shock de dengue.

Tabla 1. Artículos incluidos en la síntesis cualitativa (Continuación).

Título	Año	País	Nombre de la revista	Tipo estudio	Resultados	Objetivo del estudio	Conclusiones
Dengue haemorrhagic fever presenting with cholestatic hepatitis: two case reports and a review of literature	2014	Sri Lanka	BMC Research Notes	Reporte de caso	Este caso clínico describe dos pacientes de sexo femenino de 30 y 46 años que presentaron fiebre, ictericia y el análisis bioquímico reveló ictericia colestásica. Evolución del cuadro clínico y caída de las plaquetas provocaron investigaciones serológicas en forma de antígeno de la proteína 1 no estructural del dengue e inmunoglobulina M del dengue que confirmaron la infección aguda por dengue.	Dos casos raros de pacientes adultos con dengue hemorrágico presentando un tipo de ictericia colestásica.	Estos casos resaltan la importancia de considerar el dengue como diagnóstico diferencial incluso en presencia de ictericia colestásica, especialmente en países donde el dengue es endémico, y en viajeros. El diagnóstico temprano de la fiebre del dengue y la administración oportuna del manejo de líquidos de apoyo es esencial para prevenir la morbilidad y la mortalidad.
Dengue	2012	USA	The New England Journal of medicine.	Revisión sistemática	Los nuevos enfoques de control de vectores incluyen la liberación de mosquitos machos genéticamente modificados que esterilizan la población de hembras de tipo salvaje, reduciendo así la producción de huevos y el tamaño de la población de la próxima generación que estaría disponible para la transmisión potencial del virus del dengue. Una estrategia alternativa implica la introducción embrionaria de cepas de la bacteria intracelular obligada.	Esta revisión destaca nuestra comprensión actual del dengue, incluidas sus manifestaciones clínicas, patogénesis, pruebas que se utilizan para diagnosticar, su manejo y prevención.	El campo de la investigación del dengue se ha fortalecido durante la última década, impulsado por el creciente reconocimiento de la carga de la enfermedad junto con la perspectiva de una vacuna contra el dengue. Sin embargo, ninguna vacuna puede ser una panacea global inmediata, y los esfuerzos para mejorar el tratamiento mediante la aplicación de las mejores prácticas existentes en el triaje y el manejo de fluidos, junto con los esfuerzos para desarrollar nuevos antivirales u otros medicamentos terapéuticos, debe continuar. Asimismo, deberían fomentarse enfoques innovadores para prevenir la transmisión del virus, mediante la modificación de las poblaciones de mosquitos.
Dengue virus and the host innate immune response	2018	USA	Emerging Microbes & Infections	Revisión sistemática	Actualmente existe una vacuna autorizada, Dengvaxia por Sanofi-Pasteur, que utiliza la secuencia del dengue prM-E en una columna vertebral del virus de la fiebre amarilla. Sin embargo, la administración de la vacuna ha sido ampliamente criticada, ya que solo tiene alrededor del 60% de eficacia. No hay antivirales aprobados para DENV. Es necesario comprender el papel de la respuesta inmune innata al DENV para poder producir una vacuna o antiviral eficaz contra el DENV.	Para entender cómo reacciona el sistema inmunológico a infección y cómo el virus evade la respuesta inmunitaria para desarrollar antivirales y vacunas eficaces.	El DENV es un flavivirus transmitido por mosquitos que es endémico en muchos países tropicales y subtropicales. Las proteínas NS son responsables de la replicación viral y la evasión inmune innata del huésped. La respuesta inmune innata al DENV no está bien caracterizada ni tampoco el papel exacto de las proteínas NS para evadir la respuesta inmune. La principal respuesta inmune innata es el IFN tipo I y el principal mecanismo de evasión del virus es apuntar contra la respuesta IFN tipo I.
Dengue Fever, Causes, Complications, and Vaccine Strategies	2016	India	Journal of Immunology Research	Revisión sistemática	Las respuestas inmunitarias predominantes a una infección natural por DENV son altamente reactivas cruzadas, en presencia de serotipos específicos muy limitados. Esto podría considerarse una estrategia de evasión o mejora de la enfermedad de los DENV. Respuesta inmune obtenida por la mayoría de los enfoques de la vacuna contra el dengue basados en general, el virus puede ser similar a las infecciones naturales por DENV y por lo tanto, enfermedades o estrategias de mejora inmunológica.	En este contexto, deben explorarse estrategias alternativas para desarrollar una vacuna candidata diseñada que no permita la producción de anticuerpos potenciadores, ya que puede expandir el paraguas de la eficacia para incluir a los lactantes y las personas sin experiencia.	La absoluta necesidad de una vacuna DENV tetraivalente eficaz, la falta de un modelo adecuado de enfermedad animal y los correlatos inmunitarios de la protección de enfermedades siguen siendo algunos de los principales obstáculos en el desarrollo de una vacuna eficaz contra el dengue. Desde los ratones de tipo salvaje no replican los signos clínicos de los humanos. infección por dengue, los modelos de ratones modificados genéticamente han sido desarrollado con considerable éxito para imitar algunos aspectos de la infección humana.

Tabla 1. Artículos incluidos en la síntesis cualitativa (Continuación).

Título	Año	País	Nombre de la revista	Tipo estudio	Resultados	Objetivo del estudio	Conclusiones
Dengue and its effects on liver	2015	India	World J Clin Cases	Revisión sistemática	En un estudio de Tailandia, encontraron que el dengue es una causa importante de IHA entre niños, con 12 de cada 35 niños (34%) de 1 a 15 años, matriculados entre febrero de 2000 y diciembre de 2001, con serología de dengue positiva. En una extensión adicional, el mismo grupo inscribió 14 hijos de ALF desde junio de 2002 a diciembre de 2006, en un estudio reciente y encontró que 2 de ellos se deben a dengue. Se han formado 5 (18,5%) casos confirmados de dengue en una cohorte de estudio de 27 niños con ALF del norte de la India."	La presente revisión se centra en las manifestaciones hepáticas del dengue.	El dengue tiene un amplio espectro de manifestaciones. Los efectos en el hígado suelen ser asintomáticos, pero pueden ser atípicos y de diversa gravedad. De asintomático niveles elevados de transaminasas a hepáticas fulminantes fracaso, las manifestaciones variables son un gran desafío a los médicos que tratan la afección. Hepático. La participación es más común y más grave en niños en comparación con adultos."
Compromiso gastrointestinal agudo en pacientes con dengue por serotipo 4. Comunicación de un caso y revisión de la literatura	2013	USA	Rev Chilena Infectol	Reporte de caso	Se presenta el primer caso documentado en el Perú, de dengue causado por el serotipo 4 con compromiso gastrointestinal (colecistitis aguda alitiásica y hepatitis aguda moderada). Se debería considerar esta complicación en todo paciente con dengue que presenta dolor abdominal persistente en el hipocondrio derecho, asociado a náuseas y vómitos. Sin embargo, deben considerarse también otros diagnósticos diferenciales de abdomen agudo. El signo de Murphy y la ultrasonografía permiten el diagnóstico de colecistitis, mientras que la medición de las enzimas hepáticas (ALT y AST) establecen el grado de compromiso hepático.	"Reportamos por primera vez en Perú, un caso causado por el virus del dengue serotipo 4 con afectación gastrointestinal significativa (colecistitis aguda acalculosa y hepatitis aguda)." <p>El dengue es la arbovirosis más importante del mundo y causa un amplio espectro clínico. Presentamos el primer caso de dengue causado por el serotipo 4 (DENV-4) en Perú con compromiso gastrointestinal (colecistitis aguda alitiásica y hepatitis aguda moderada). Se presenta una revisión de la literatura médica sobre este tipo de presentación, enfatizando la importancia y características del dolor abdominal (hipocondrio derecho), el signo de Murphy, los hallazgos ultrasonográficos y la medición de las enzimas hepáticas para establecer el diagnóstico y manejo adecuado."</p>	
Alteraciones hepáticas en pacientes con dengue.	2005	Venezuela	Scielo	casos y controles	En los resultados de laboratorio se observó leucopenia (72,5%) en ambas formas de Dengue y en pacientes con FHD, trombocitopenia severa (<50.000xmm3) y TP y TPT alargados en 70,9%, 23,0% y 42,3%, respectivamente. El valor de transaminasas resultó hasta cinco veces más elevado que el valor normal (p<0,005) en 36,8% de los pacientes con DC y en 74,4% con FHD, con predominio de AST en ambos grupos. Los resultados sugieren daño hepático durante el curso del Dengue. Esto permite afirmar que la infección por virus Dengue puede causar disfunción hepática aguda y debe ser considerada en el diagnóstico diferencial con otras infecciones virales con disfunción hepática.	Los objetivos del trabajo fueron determinar alteraciones en las pruebas de funcionalismo hepático en pacientes con Dengue y relacionar clínica y serológicamente la infección viral.	Este estudio resalta también la necesidad del aislamiento y la identificación de los diferentes serotipos del virus que conformaría la verdadera vigilancia virológica, que unida con la vigilancia epidemiológica, clínica, serológica y entomológica sería la clave para el control de esta enfermedad, cada vez con mayor afectación multisistémica

Tabla 1. Artículos incluidos en la síntesis cualitativa (Continuación).

Título	Año	País	Nombre de la revista	Tipo estudio	Resultados	Objetivo del estudio	Conclusiones
Hepatitis aguda por dengue virus y hepatotoxicidad por acetaminofén: A propósito de un caso	2005	Colombia	Scielo	Reporte de caso	El caso descrito anteriormente corresponde a un dengue clásico complicado con Hepatitis, inicialmente se observa un aumento de transaminasas en rango hepático con predominio de AST sobre ALT, posteriormente se evidencia elevación progresiva de estas con cambio de la relación AST/ALT, este viraje se atribuye a hepatotoxicidad por acetaminofén o paracetamol, como fue descrito en la revisión de la literatura. Llama la atención linfocitosis e hiperbilirubinemia de predominio directo que coinciden con la variación de la relación AST/ALT.	Describir el reporte de caso	Como conclusión, se sugiere evitar el uso de acetaminofén e incluso en dosis óptimas (2-4 gramos / día) en pacientes con infección por dengue y compromiso hepático, teniendo en cuenta la alta incidencia de hepatotoxicidad asociada en estos pacientes por este medicamento.
Dengue	2008	Brasil	Scielo	Revisión sistemática	El choque por dengue está presente en la inmensa mayoría de los enfermos que agravan y fallecen, como causa directa de muerte o dando paso a complicaciones tales como: hemorragias masivas, coagulación intravascular diseminada, edema pulmonar no cardiogénico, fallo múltiple de órganos (síndrome de hipoperfusión-reperusión). Más que complicaciones del dengue se trata de complicaciones del choque prolongado o recurrente. Prevenir el choque o tratarlo precoz y efectivamente significa prevenir las demás complicaciones de la FHD y evitar la muerte.	El enfermo puede empeorar súbitamente y presentar choque por dengue, con grandes hemorragias digestivas y elevada mortalidad. No existe droga antiviral, pero la muerte puede evitarse mediante la infusión intravenosa precoz de soluciones cristaloides. Algunos candidatos vacunales están actualmente en ensayo clínico.	ha existido progreso significativo en el desarrollo de candidatos vacunales en los últimos años que constituyen una promesa de que en tiempo relativamente corto se pueda disponer comercialmente de una vacuna. Se trabaja en vacunas con virus vivos atenuados, distintos tipos de virus quiméricos, como fiebre amarilla/dengue (Monath et al., 2002) y dengue/dengue, entre otros, virus completo inactivado, vacunas DNA y vacunas de subunidades.
Virus del dengue: estructura y ciclo viral	2011	Colombia	Infectio	Revisión de tema	En resumen, durante la infección por DENV la respuesta inmunitaria puede resolver la infección, sin causar grandes traumatismos en el individuo o, por el contrario, puede llevar al organismo a un aparente caos, donde la constante estimulación conlleva a la activación celular, el aumento de la expresión de mediadores y de receptores que inducen en algunos casos daños tisulares irreversibles, lo que aumenta la gravedad de la enfermedad.	En la presente revisión, se presenta una breve actualización sobre la estructura y biología del DENV, de su ciclo viral intracelular y, finalmente, se introducen algunos conceptos sobre la inmunopatogenia de la enfermedad producida por este agente.	Es indudable que el nuevo conocimiento sobre la estructura y la función de las diferentes proteínas virales y sobre el ciclo viral, aumenta las posibilidades de plantear nuevas estrategias farmacológicas o vacunales que permitan evitar o tratar la enfermedad.
Dengue Sentinel Traveler Surveillance: Monthly and Yearly Notification Trends among Japanese Travelers, 2006-2014	2016	Japón	PLoS Negl Trop Dis	casos y controles	Hubo 1007 casos importados de dengue japoneses (Bali, Indonesia (n=202), Filipinas (n=230), Tailandia (n=160) e India (n=152)). De acuerdo con la estimación de la tasa de notificación mensual entre los viajeros alcanzó su punto máximo en agosto en Tailandia, septiembre en Filipinas y en Bali durante abril con un pico más pequeño en agosto.	El dengue se está convirtiendo en una amenaza cada vez mayor para los países no endémicos. En Japón, el número notificado de casos importados ha ido en aumento, y en 2014 se confirmó el primer brote nacional de dengue en casi 70 años, lo que destaca la necesidad de una mayor conciencia de la situación y una evaluación de riesgos mejor informada.	Los viajeros a países donde el dengue es endémico parecen servir como "centinelas" fiables, y las tendencias en el riesgo estimado de infección por dengue entre los viajeros japoneses reflejan de cerca las tendencias locales del dengue, tanto estacional como anualmente. La vigilancia centinela de viajeros puede contribuir al asesoramiento previo al viaje basado en pruebas y ayudar a informar las evaluaciones de riesgo y la toma de decisiones para la importación y, potencialmente, para la transmisión secundaria posterior.

Tabla 1. Artículos incluidos en la síntesis cualitativa (Continuación).

Título	Año	País	Nombre de la revista	Tipo estudio	Resultados	Objetivo del estudio	Conclusiones
Severe dengue and liver involvement: an overview and review of the literature	2020	Singapur	Expert Rev Anti Infect	Revisión sistemática	"El uso de paracetamol en el dengue para el alivio de los síntomas puede ser perjudicial sin el beneficio del alivio de los síntomas en los pacientes con dengue.  La seguridad de las estatinas en el dengue se ha demostrado en un ensayo controlado aleatorio retrospectivo y prospectivo."	Este artículo resume la literatura disponible sobre los cambios en la definición de dengue grave, la patogenia de la afectación hepática en el dengue, las manifestaciones clínicas y los predictores de mortalidad en el dengue grave con afectación hepática, el impacto de las coinfecciones por hepatitis vírica	La hepatitis se observa comúnmente en el dengue, sin embargo, el grado de elevación de las transaminasas no se correlacionó bien con la gravedad de la enfermedad en los estudios observacionales, excepto en los ancianos. La patogenia subyacente de la lesión hepática aún se está dilucidando y se requieren más estudios para comprender completamente las vías celulares. La hepatitis viral aguda o crónica no parece afectar los resultados del dengue.
Liver involvement in dengue viral infections	2018	Reino Unido	Reviews in medical virology	Revisión sistemática	Comprender la patología y patogenia de la enfermedad hepática en el dengue tiene importantes implicaciones para el manejo. En primer lugar, la presencia de vómitos excesivos, dolor abdominal e hipersensibilidad en el hipocondrio derecho deben hacer sospechar de afectación hepática. Un aumento de las enzimas hepáticas deben alertar al médico sobre la posibilidad de pérdida de plasma, ya que es más común en el dengue hemorrágico. Un aumento de AST mayor que ALT favorecerá el diagnóstico de dengue sobre otras causas de hepatitis viral.	"Discutir el enlace entre las manifestaciones clínicas y la patogenia en la implicación del hígado en infecciones por dengue"	Una cantidad sustancial de datos clínico-epidemiológicos sugiere que la implicación del hígado es común en la infección por dengue. El alcance y la gravedad de la lesión hepática, varía desde transaminasas levemente elevadas hasta insuficiencia hepática fulminante. La lesión en el hígado en la infección por dengue puede deberse a efectos citopáticos virales directos sobre los hepatocitos y a la lesión inmunomediada.
Evaluation of Creatine Kinase and liver enzymes in identification of severe dengue	2017	Malasia	BMC infectious Disease	Estudio clínico estudio de cohortes retrospectivo	Entre los 365 casos revisados, veintidós (6%) pacientes tenían dengue grave. Se encontró que AST y ALT son buenos para identificar el dengue severo. El índice compuesto AST 2 / ALT fue el más preciso (AUC 0,83; IC del 95%: 0,73 - 0,93). El punto de corte óptimo fue 402 con una sensibilidad del 59,1% (IC del 95%: 36,4 - 79,3%) y una especificidad del 92,4% (IC del 95%: 89,1 - 95,0%). El corte modificado de 653 tenía una sensibilidad del 40,9% (IC del 95%: 20,7 - 63,7%) y una especificidad del 97,4% (IC del 95%: 95,1 - 98,8%).	Evaluar la función de CK, AST y ALT elevadas en la identificación temprana del dengue grave. Aclarar y cuantificar las correlaciones entre los biomarcadores: CK, AST, ALT, Hct, albúmina sérica, recuento de plaquetas y WBC.	El índice compuesto AST /ALT se puede utilizar como marcador para la identificación de dengue grave en función de la AST y la ALT al ingreso, con dos opciones de valores de corte, 402 y 653. Es más probable que la AST sea de origen hepático y la CK no proporciona un valor adicional.
Patterns and causes of liver involvement in acute dengue infection	2016	Reino Unido	BMC infectious Disease	Estudio clínico	Según las guías de la OMS de 2009, 33 pacientes tenían NSD y 22 tenían SD. Ninguno de los pacientes desarrolló shock. Tres pacientes que desarrollaron SD tenían diabetes y uno tenía hipertensión, mientras que 2 pacientes con NSD tenían diabetes y uno tenía hipertensión. Las características clínicas de los 33 pacientes (edad media 33,60, DE $\pm$ 13,26) con NSD y 22 pacientes con DE (edad media 30,36, DE $\pm$ 14,23). De los 22 pacientes con SD, 3 de ellos no tenían ninguna evidencia de pérdida de líquido, pero se clasificaron como con SD ya que sus transaminasas hepáticas estaban elevadas > 1000 / Ul,	Identificar el patrón en el cambio de las enzimas hepáticas a lo largo de la enfermedad y su asociación con el grado de viremia, la aparición y extensión de la pérdida de plasma y los mediadores inflamatorios.	La lesión hepática asociada al dengue parece alcanzar su punto máximo alrededor del día 6 y 7. Por lo tanto, las pruebas de función hepática realizadas en fechas anteriores podrían no reflejar el grado de afectación hepática en la infección aguda. Dado que puede producirse una afectación hepática grave en ausencia de viremia, y dado que está asociada con niveles elevados de IL-17 e IL-10, deben investigarse los posibles mecanismos inmunitarios que provocan daño hepático.

Tabla 1. Artículos incluidos en la síntesis cualitativa (Continuación).

Título	Año	País	Nombre de la revista	Tipo estudio	Resultados	Objetivo del estudio	Conclusiones
Dengue and liver disease	2008	India	Scandinavian Journal of Infectious	Reporte de caso	Todos nuestros pacientes tenían transaminasas hepáticas en miles, excepto 4 pacientes, cuyo SGPT fue de 888 UI /l, sugerente de disfunción hepática severa. Además, cuando la disfunción hepática se asoció con encefalopatía, la mortalidad fue extremadamente alta como se ha visto en otros países.	Establecer la relación entre la disfunción hepática severa como manifestación de dengue y la encefalopatía hepática	La disfunción hepática grave es una manifestación del dengue poco común y cuando se asocia con la encefalopatía tiene una tasa de mortalidad muy alta.

días, de los cuales 133 presentaban un diagnóstico positivo para virus del dengue los síntomas más frecuentes fueron fiebre con un (100%), cefalea con 92,1%, escalofríos (66,2%), mialgias o artralgia (46,3%), náuseas y vómitos (43,3%), dolor abdominal (24,2%) y dolor retro-ocular (15,7%).<sup>20</sup>

Es importante mencionar que en un metaanálisis realizado a brotes de dengue entre el año 1995-2015 se demostró que el síntoma más frecuente observado fue fiebre con un (98,1%), seguido de malestar general (76%), cefalea (75,7%), astenia (74,3%). También se evidenciaron manifestaciones hemorrágicas en el 25,8% de los pacientes de los cuales las petequias fueron las más común.<sup>16</sup>

Adicionalmente, en un estudio retrospectivo realizado a 1300 pacientes del Hospital Universitario pediátrico del Cerro con sospecha de dengue en edades comprendidas entre 1 y 15 años. Se demostró que en aquellos paciente con diagnóstico confirmado para infección de dengue, las manifestaciones clínicas más frecuentes están representadas por la fiebre (100%), que constituye el signo más constante, seguida de cefalea (50%), exantema (56,5%), dolor retro-ocular (31,5%), artralgia (28,8) y la prueba de lazo positiva (21,9). Por lo cual se evidencia una constante entre los dos primeros signos o síntomas clínicos, destacando como el principal la fiebre en un 100% de pacientes, seguido de cefalea. El tercer puesto es disputado entre escalofríos, malestar general y exantema, después se evidencia diversidad dependiendo de la población a estudio destacando síntomas como dolor retro-ocular, artralgia, náuseas, vómitos y dolor general.<sup>11,12</sup>

Algunos pacientes con dengue en fase febril evoluciona a dengue grave, con una incidencia anual de alrededor 500.000, en la que los pacientes pueden mostrar hematomas con marcada trombocitopenia o recuentos de plaquetas extremadamente bajos.<sup>21</sup>

### Grupos de edad que presentan complicaciones

La incidencia de las manifestaciones hepáticas en dengue se presenta de forma muy diversa, debido a que existen diferencias en las cepas virales, susceptibilidades y comorbilidades del hospedador, los grupos de edad que pueden presentar estas complicaciones son variables, en diversos estudios muestra predominancia en adultos con una edad media entre 30-35 años y además una gran incidencia en la población pediátrica.<sup>14,16</sup>

En un estudio clínico realizado en India en donde se escogieron 10108 pacientes con diagnóstico positivo para dengue se mostró que de ellos el 0,35% desarrolló insuficiencia hepática aguda del cual se calculó la edad media de 32,6 años con un tope máximo de 70 y una edad mínima de 10 años.<sup>16</sup>

En otro estudio de cohortes realizado en Brasil en donde se incluyen 185 pacientes con un diagnóstico confirmado de dengue,

en 23,2% presentaron dengue hemorrágico con complicaciones hepáticas, la edad media resultó en 32,7 años.<sup>18</sup>

En un estudio observacional prospectivo realizado a 102 niños hospitalizados (entre 1-12 años) con infección de dengue, se evidenció insuficiencia hepática aguda en esta población, se calculó la mediana de edad en donde se obtiene un resultado de 72 meses, en donde la elevación de transaminasas fue la anomalía más común (92%).<sup>22</sup>

### Frecuencia de las complicaciones hepáticas

El compromiso hepático se produce en múltiples casos y está manifestado por una elevación de las transaminasas ALT y AST, en las que los valores de AST se elevan más frecuentemente y con mayor proporción que las ALT y representan un riesgo de desarrollar insuficiencia hepática aguda.<sup>14,16</sup> Existe una relación entre los niveles de carga viral y las enzimas hepáticas ya que la carga viral se asocia a una mayor gravedad.<sup>14,15</sup> Por otro lado, hay una asociación entre los niveles elevados de transaminasas y una infección secundaria independientemente del serotipo presente. No obstante un estudio en Bangkok reportó un mayor compromiso hepático por los serotipos 3 y 4 y de igual manera, se ha logrado obtener evidencia de que el serotipo DEN-3 es el que está más relacionado con el compromiso hepático y se ha detectado el antígeno viral a nivel de los hepatocitos y las células de Kupffer.<sup>17,21</sup>

Diversos estudios han demostrado que el dolor abdominal, la anorexia, las náuseas y vómitos tienen aproximadamente una tasa de presentación del 50% en dengue, la hepatomegalia es un signo relativamente común con un porcentaje de 79% de presentación, la ictericia de aproximadamente 17% y la hepatomegalia de 88.5% en pacientes con dengue hemorrágico y 96% en pacientes con síndrome de choque por dengue.<sup>22</sup>

El compromiso hepático del dengue es más frecuente en los siguientes: en el sexo femenino, en pacientes que tengan infección secuencial con IgG positiva, pacientes con encefalopatía asociada al virus del dengue, pacientes con dengue de tipo hemorrágico principalmente asociado a hemorragia gastrointestinal, pacientes con hepatopatías de base. El rango de edad en el que se encuentra más compromiso hepático es entre los 15 y 35 años aunque también se han encontrado casos en niños menores de 10 años, más que todo aquellos que han tenido infecciones previas por dengue, que tengan plaquetas bajas y valores elevados de hematocrito, además en los niños está mucho más marcado el aumento de las transaminasas con progresión a dengue grave en comparación con los adultos, puesto que en los adultos el nivel máximo de las transaminasas no se correlacionó con la gravedad del dengue.<sup>16,18,21</sup>

La insuficiencia hepática por dengue no es tan común, sin embargo se han notificado casos tanto en lactantes como en adultos

y generalmente se presenta una semana después del inicio de la fiebre. No obstante, la gran mayoría de casos de insuficiencia hepática aguda por dengue se recuperan y de hecho hay estudios que han demostrado que los niños con insuficiencia hepática aguda por dengue pueden tener un mejor pronóstico que los que sufren insuficiencia hepática por otras causas.<sup>18</sup>

### Fisiopatología de las complicaciones hepáticas

Se ha evidenciado que el dengue tiene un gran efecto en múltiples órganos, tanto en el riñón, como en cerebro, corazón e hígado, siendo este último el más común.<sup>14</sup> El compromiso hepático en la infección de dengue puede variar desde un compromiso subclínico con cambios bioquímicos hasta enfermedad hepática grave como insuficiencia hepática aguda. Dicho compromiso se caracteriza por dolor en hipocondrio derecho, hepatomegalia dolorosa y elevación de enzimas hepáticas.<sup>16</sup> Los niveles de AST son mayores que los de ALT, aún más durante la primera semana de la infección, la AST que es liberada por los miocitos dañados podría justificar los niveles más altos de AST comparada con ALT. Existe una relación entre el aumento de los niveles de estas transaminasas y el aumento de la gravedad de la enfermedad, ya que se muestran más elevadas en pacientes con dengue grave que en pacientes con dengue no complicado.<sup>15,16</sup> Estas manifestaciones hepáticas se presentan como el resultado de una toxicidad viral directa o una lesión inmunológica desregulada en respuesta al virus. Sin embargo, la fisiopatología de la afectación hepática en el dengue no está del todo clara, pero se han descrito algunos mecanismos involucrados en el proceso patogénico de la enfermedad.<sup>17,18</sup>

Cabe resaltar que el dengue es una enfermedad de tipo multisistémico por lo que también hay presencia de alteraciones como aumento de la permeabilidad vascular hipovolemia, anomalías en los mecanismos de hemostasia, petequias, epistaxis, melenas, hematemesis y derrame pleural, esto debido a que el virus tiene un tropismo marcado por los órganos del sistema monocítico macrofágico como lo son la médula ósea, el bazo, el hígado y los nódulos linfáticos.<sup>18,20,22</sup>

En cuanto a la clínica encontrada en los paraclínicos de pacientes con compromiso hepático por infección de dengue, hay hiperbilirrubinemia en el 8-29% de los casos a expensas de ambas bilirrubinas, tanto la directa como la indirecta, fosfatasa alcalina aumentada en 20,3 % de los casos, gamma glutamil transpeptidasa aumentada en el 84% de los casos, hay inversión de la relación albúmina- globulina en el 52,3% de los casos, trombocitopenia en el 78,6% de los casos y velocidad de sedimentación globular baja.<sup>20</sup>

En el compromiso hepático existe una mayor elevación de los niveles de la AST en comparación con ALT, por lo que es importante recordar que la AST no solo se encuentra en hígado sino también

## Complicaciones hepáticas de la fase crítica en pacientes con dengue

en corazón, músculo esquelético, cerebro, páncreas y riñones.<sup>20</sup> Se ha asociado la mayor elevación de AST con la liberación de esta enzima por lesión de miocitos durante la infección por dengue. La cinética de las transaminasas en la infección por dengue, se ha evidenciado un pico entre el séptimo y el noveno día y una disminución progresiva y posterior normalización entre la segunda y octava semanas.<sup>21,22</sup>

Se debe tener en cuenta que los hepatocitos y las células de Kupffer son los principales objetivos de la infección con compromiso hepático. Se ha demostrado que el polisacárido heparán sulfato tiene un rol fundamental en la invasión del virus en los hepatocitos y al mismo tiempo se ha explicado que la proteína E-cadherina tiene un papel importante en la unión del virus a las células.<sup>17,19</sup> Por otro lado, se ha explicado que la unión del virus del dengue a los hepatocitos es de tipo facilitadora, es decir que una unión genera el vínculo de otras partículas y posterior al enlace del virus se da la internalización, la cual es realizada por medio de una fusión directa o endocitosis.<sup>19</sup>

El resultado final de la invasión viral a los hepatocitos genera apoptosis celular por medio de disfunción mitocondrial hipóxica, estrés reticular endoplasmático acelerado y la respuesta inmune, en donde también se han visto implicadas la expresión de TRAIL, un ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF inducido por el virus de dengue y así mismo la señalización de TNF- $\alpha$  y Fas.<sup>20</sup>

Adicionalmente, los linfocitos T ingresan al hígado causando citopatología, por lo que la lesión hepática sería entonces es un proceso patogénico mediado por linfocitos T, implicando una interacción entre el endotelio, anticuerpos y una tormenta de citoquinas con niveles muy altos de IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-4, IL-5 e IL-10 que desata la infección por dengue.<sup>20,22</sup> Adicionalmente, se han encontrado múltiples cambios histológicos en el hígado infectado, entre los cuales encontramos cambios grasos, necrosis de hepatocitos, cuerpos de Councilman que representan los hepatocitos que están pasando por el proceso de apoptosis, infiltrados de células mononucleares en el tracto portal e hiperplasia y destrucción de las células de Kupffer.<sup>17,18,22</sup> Estos cambios patogénicos suelen afectar más que todo la zona media y la zona centrolobulillar del hígado, probablemente debido a que las células de esas zonas pueden ser más sensibles a la anoxia y la respuesta inmune o también se sospecha que pueda ser una zona de preferencia del virus del dengue.<sup>16,18</sup>

### CONCLUSIÓN

La infección por dengue es uno de los grandes problemas de salud pública, sobre todo en los países tropicales ya que aún no se ha logrado una vacuna eficaz para los diferentes serotipos. Por lo tanto, el aporte al conocimiento de su comportamiento es fundamental

para abordar estrategias adecuadas para su control, así como la identificación apropiada y rápida de los signos de alarma, para que el paciente no llegue a presentar una infección grave afectando órganos como hígado, riñón, corazón, intestino etc.

No todos los pacientes llegan a presentar complicaciones, puesto que la infección con síntomas leves y recuperación es la más frecuente, no obstante, es evidente que el compromiso hepático es uno de los habituales debido a que el virus del dengue tiene un especial tropismo por los hepatocitos y las células de Kupffer. Es por esto que la enfermedad puede empezar como una simple virosis y empeorar progresivamente en la fase crítica, presentando los signos de alarma y posteriormente manifestaciones hepáticas como hepatomegalia, dolor en hipocondrio derecho, ictericia, elevación de enzimas hepáticas, náuseas, vómitos e insuficiencia hepática.

Por consiguiente, es fundamental el conocimiento del compromiso hepático y otros órganos del sistema retículo endotelial, los cuales son los más afectados por el virus del dengue, para lograr describir la fisiopatología implicada en las complicaciones hepáticas que aparecen en la fase crítica de pacientes con infección por el virus del dengue y así realizar un abordaje adecuado de la enfermedad para evitar su mortalidad.

### REFERENCIAS

1. Martínez-Torres E. Dengue. *Estudios Avancados*. 2008; 22(64): 33-49. DOI: 10.1590/S0103-40142008000300004
2. Velandia, M, Castellanos, J. Virus del dengue: estructura y ciclo viral. *Infectio*. 2011.15(1), pp.33-43.
3. Organización Mundial de la Salud. Fiebre hemorrágica del dengue: diagnóstico, tratamiento, prevención y control, 2ª edición. OMS, Ginebra 1997. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/41988/1/9241545003\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/41988/1/9241545003_eng.pdf)
4. Fukusumi M, Arashiro T, Arima Y, *et al*. Dengue Sentinel Traveler Surveillance: Monthly and Yearly Notification Trends among Japanese Travelers, 2006-2014. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016; 10 (8): 1-14. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004924.
5. Cameron P, Simmons, Jeremy J *et al*. Dengue. *The New England Journal of Medicine*. 2012; 366:1423-1432. DOI: 10.1056/NEJMra1110265
6. Samanta J, Sharma V. Dengue and its effects on liver. *World J Clin Cases*. 2015; 3(2):125-31. DOI: 10.12998/wjcc.v3.i2.125.
7. Chia PY, Thein TL, Ong SWX, *et al*. Severe dengue and liver involvement: an overview and review of the literature. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020; 18:181. DOI: 10.1080/14787210.2020.1720652
8. Larreal Y, Valero N, Estévez J, Reyes I, Maldonado M, Espina LM, *et al*. Alteraciones Hepáticas en Pacientes con Dengue. *Invest. clín*. 2005; 46(2):169-178.
9. Katime-Zúñiga A, Suárez-Parejo C. Hepatitis aguda por dengue virus y hepato-toxicidad por acetaminofén: A propósito de un caso.

- Rev Col Gastroenterol. 2005; 20(3):41-46.
10. Pang X, Zhang R, Cheng G. Progress towards understanding the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. *Virologica Sinica*. 2017; 32(1):16-22. DOI: 10.1007/s12250-016-3855-9.
  11. Rajapakse S, Wategama M, Weeratunga P, Sigera PC, Fernando SD. Beyond thrombocytopenia, haemorrhage and shock: the expanded dengue syndrome. *Pathog Glob Health*. 2018; 112(8):404-414. DOI: 10.1080/20477724.2018.1552645.
  12. Yudhishdran J, Navinan R, Ratnatilaka A, Jeyalakshmy S. Dengue haemorrhagic fever presenting with cholestatic hepatitis: two case reports and a review of literature. *BMC Res Notes*. 2014; 26 (7):568. DOI: 10.1186/1756-0500-7-568.
  13. Shah I. Dengue and liver disease. *Scand J Infect Dis*. 2008; 40 (11-12):993-4. DOI: 10.1080/00365540802209027.
  14. Fernando S, Wijewickrama A, Gomes L, Punchihewa CT, Madusanka SD, Dissanayake H, Jeewandara C, Peiris H, Ogg GS, Malavige GN. Patterns and causes of liver involvement in acute dengue infection. *BMC Infect Dis*. 2016; 8:16:319. DOI: 10.1186/s12879-016-1656-2.
  15. Dissanayake HA, Seneviratne SL. Liver involvement in dengue viral infections. *Rev Med Virol*. 2018; 28(2). DOI: 10.1002/rmv.1971.
  16. Khetarpal N, Khanna I. Dengue Fever: Causes, Complications, and Vaccine Strategies. *J Immunol Res*. 2016; 2016:6803098. DOI: 10.1155/2016/6803098.
  17. Halstead S. Recent advances in understanding dengue. *F1000Research* 2019, 8(F1000 Faculty Rev):1279. DOI: 10.12688/f1000.
  18. Restrepo B, Piedrahita L, Agudelo I. Infección por dengue: una causa frecuente de síndrome febril en pacientes de Quibdó, Chocó, Colombia. *Biomédica*. 2015. 35(1):131-137. DOI: 10.7705/biomedica.v35i1.2345
  19. Guo C, Zhou Z, Wen Z. Global Epidemiology of Dengue Outbreaks in 1990–2015: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017; 7(317):1-11. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00317
  20. Devarbhavi H, Ganga D, Menon M, Kothari K, Singh R. Dengue Hepatitis with Acute Liver Failure: Clinical, Biochemical, Histopathological Characteristics and Predictors of Outcome. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020; 35(7):1223-1228. DOI: 10.1111/jgh.14927. 2019
  21. Guilarde AO, Turchi JBS, Feres VCR, Rocha B, Levi JE, Martelli CMT. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever among Adults: Clinical Outcomes Related to Viremia, Serotypes, and Antibody Response. *The Journal of Infectious Diseases*. 2008; 197(6):817-824. DOI: 10.1086/528805.
  22. 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