

Hepatitis aguda por dengue virus y hepatotoxicidad por acetaminofén: A propósito de un caso

Abraham Katime Zúñiga MD¹, César Suárez Parejo MD²

RESUMEN

El dengue es una zoonosis de origen viral de alta incidencia a nivel mundial.

Su espectro clínico comprende desde el dengue clásico hasta el síndrome de shock por dengue hemorrágico. La hepatitis es una complicación frecuente en los pacientes con dengue, y se debe diferenciar de otras hepatitis de origen viral por el predominio de AST sobre ALT, además, en estos pacientes se ha descrito de forma asociada hepatotoxicidad por Acetaminofén.

Palabras Clave

Dengue - Hepatitis - Transaminasas - Acetaminofén - Hepatotoxicidad.

ABSTRACT

The Dengue is a zoonosis viral's etiology with mundial high incidence.

Its clinical spectrum is Wide from classic dengue until hemorrhagic dengue shock. The Hepatitis is a frequent complication in this patients, and we must distinguish from other virals hepatitis for predominate AST upon ALT, moreover, there are cases associates with Acetaminofén hepatotoxicity.

Key Words

Dengue-Hepatitis-Aminotransferases-Acetaminofén Hepatotoxicity

INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad infecciosa aguda, causada por un virus de la familia Flaviviridae (Togaviridae), género Flavivirus (Arbovirus), con cuatro serotipos (DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4), transmitida por la picadura de la hembra del mosquito *Aedes aegypti*, *A. albopictus*, *A. scutellaris* y *A. polynesiensis*.

Esta Zoonosis presenta un gran espectro clínico, desde el Dengue clásico hasta el síndrome de shock por Dengue Hemorrágico. A nivel mundial se presentan anualmente entre 80 y 100 millones de casos, y

aproximadamente un 40% de la población habita en zonas de riesgo para dengue (17-21).

REVISIÓN DE LA LITERATURA

La Hepatitis es una complicación frecuente en los pacientes con Dengue (1). En cuanto a su incidencia, se ha reportado lo siguiente. (Tabla 1)

1. Kuo y col. (Taiwán) (1) encontró niveles de transaminasas en rango hepático (más de diez veces de los valores normales para AST y ALT) en el 11.1 y 7.4% de los pacientes con Dengue respectivamente.

¹ Especialista En Medicina Interna
E-mail: katime@doctor.com Website: www.galeon.com/katime/

² Especialista En Medicina Interna y Gastroenterología
E-mail: csuarezpar@hotmail.com
Fecha recibido: 16-08-05 - Fecha aceptado: 14-09-2005

Tabla 1. Comportamiento de las transaminasas en pacientes con dengue.

ESTUDIO	NORMALES (%)		↑< 3X (%)		↑3-10X (%)		↑>10X (%)	
	AST	ALT	AST	ALT	AST	ALT	AST	ALT
Kuo y col.(1)	6.7	17.8					11.1	10.4
Nimmannitya y col.(2)		74				18		8
Mohan y col. (4)	4	4						
De Souza y col.(3)	36.6	55	43.9	32.1	16.1	11.1	3.4	1.8
Nguyen y col. (29)	2.3	62.7						
Carlini-Shandra (25)								
Halstead (26)	20	20						
Tsai (27)								
WHO 1998 (21)								

- Nimmannitya y col. (Asia) (2) reportó transaminasas en rango hepatítico para ALT en el 8% de los pacientes.
- De Souza y col. (Brasil) (3) describió transaminasas en rango hepatítico para AST y ALT en el 3.4 y 1.8% de los pacientes con Dengue respectivamente.

El serotipo DEN-3 es el más asociado a compromiso hepático (3, 12, 14-15, 22). En pacientes estudiados con dengue, se ha detectado antígeno viral a nivel de hepatocitos y células de Kupffer. Los hepatocitos son los principales sitios de replicación del virus dengue en el hígado, además, este induce apoptosis en dichas células, y en base a esto se ha establecido la patogénesis del compromiso hepático en pacientes con infección por dengue (15-17).

Característicamente el compromiso hepático en Dengue es más frecuente en: (3, 5-7, 22, 29).

- Sexo femenino.
- Grupo etareo entre 15-34 años.
- Infección secuencial (Ig G positiva).
- Dengue hemorrágico (principalmente asociado a hemorragia gastrointestinal).
- Encefalopatía asociada a virus dengue.
- Pacientes con hepatopatías de base.

TRANSAMINASAS

Por lo general el curso clínico es autolimitado, con muy raros casos de progresión a falla hepática fulminante. (1-3, 8, 12-13, 16, 22-24, 28-30).

A diferencia de otras hepatitis virales, en la hepatitis por dengue existe una mayor elevación de AST con respecto a ALT (3, 29). Es de recordar que la ALT se encuentra primariamente en el hígado; en cambio, la AST es hallada adicionalmente en músculo cardíaco, músculo esquelético, riñones, cerebro, páncreas, pulmones, leucocitos y eritrocitos en orden decreciente de concentración (9-11). Lo anterior se ha asociado a la liberación de AST por lesión de miocitos durante la infección por dengue. (3, 12).

La cinética de las transaminasas en hepatitis por dengue, evidencia un pico entre el séptimo y noveno día con disminución progresiva y normalización entre 2 y 8 semanas. (1, 3-4, 12).

En cuanto a otros paraclínicos en hepatitis por dengue se ha reportado: (1, 3, 6).

- Hiperbilirrubinemia en el 7.2-29.7% de los casos, a expensas de ambas fracciones, sin superar los 30 mmol/L.
- Fosfatasa alcalina aumentada en el 16.3% de los casos.

3. Gamma-Glutamil Transpeptidasa incrementada en el 83% de los casos.
4. Inversión de la relación Albumina-Globulina en el 51.3% de los pacientes.
5. Trombocitopenia en el 75.6% de los casos.
6. Velocidad de Sedimentación Globular normal o baja, lo cual puede estar en relación a la hemoconcentración presente en las formas hemorrágicas de la enfermedad.

La utilización de drogas hepatotóxicas (ejemplo acetaminofén o paracetamol) puede agravar la lesión hepática primaria del virus dengue (3) (12).

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente masculino de 56 años de edad, quien presentó cuadro inicialmente dado por fiebre intermitente cuantificada en 38.5 grados asociada a malestar general, hiporexia, astenia, adinamia, mialgias, osteodínias y artralgias generalizadas; este se automedicó con acetaminofén 500 mg vía oral cada 8 horas y ciprofloxacina 500 mg vía oral cada 12 horas completando 5 dosis sin mejoría, al quinto día de evolución comenzó a presentar cefalea frontal tipo peso de moderada intensidad, dolor retro-ocular y náuseas; al séptimo día coluria y denoto ictericia a nivel de escleras, consultando a urgencias al noveno día, siendo hospitalizado para estudio.

Como antecedentes cabe anotar procedencia de zona tropical y paludismo no complicado a los 18 años de edad. El examen físico de ingreso evidenció un paciente con deshidratación grado I por mucosa oral seca; signos vitales dentro de parámetros normales, escleras y mucosas con tinte icterico, además de leve dolor a la palpación de hipocondrio derecho sin hepatomegalia. Se estableció un diagnóstico de síndrome febril tropical, se solicitaron estudios paraclínicos y se medicó con acetaminofén 1 gramo vía oral cada 6 horas y Ranitidina 50 mg IV cada 8 horas.

Al día 13 de evolución el paciente se tornó afebril y al 16 desapareció la cefalea, persistiendo solamente ligero discomfort abdominal, la ictericia y coluria se tornaron más intensas.

El paciente recibió durante 9 días continuos ranitidina IV 150 mg/día y acetaminofén 4 gramos VO/día por 8 días – 2 gramos VO/día por 3 días para una dosis total acumulada teniendo en cuenta el periodo automedicado de 53 gramos.

PARACLÍNICOS

Cuadros hemáticos y VSG

Tabla 2. Cuadros hemáticos y vsG

Día*	HB	HTO	Leuc	N	L	M	E	C	Plaq	VSG
6	14.4	44.3	9800	65	27	6	2	0	NR	NR**
8	14,6	44	5000	70	30	0	0	0	130000	43
9	14,3	42	9900	43	37	2	18	0	194000	NR
13									108000	
16									126000	
32	14,3	43	10000	24	70	0	6	0	NR	NR
50	13,9	41	7600	39	54	4	4	0	175000	NR
86	14,4	42,1	7100	36	53	1	10	0	128000	

* Día de evolución del cuadro clínico

** No registrado

HB: hemoglobina; HTO: hematocrito; N: neutrofilos; L: linfocitos; M: monolitos; E: eosinofilos; C: cayados; Leuc: leucocitos; Plaq: plaquetas;

VSG: velocidad de sedimentación globular (mm/h).

Química

Tabla 3. Química

Día	AST	ALT	BD	BI	TP	TPT	FALK	CREAT
8								1,26
9	1520	695	1,5	1,2			415	
13	611	498						
16	1615	1510						
16	1095	1795	4,6	2,3				
19	1559	2800	6,8	4,3	12	30		
22	65	345						
32	63	50	1,3	2,15				
50	33	42	0.6	1,4				
86	18	24	0.5	0.5				

BD: bilirrubina directa; BI: bilirrubina indirecta; FALK: fosfatasa alcalina; CREAT: creatinina.

Parciales de orina

Tabla 4. Parciales de orina

Día	PH	D	LEUC	HEM	EPIT	BACT	NIT	CRIST
6	7	1010	2-6	4-8	+	+	-	-
9	6	1020	0-2	8-10	+	++	-	UA++

D: densidad; HEM: hemátis; EPIT: epiteliales; BACT: bacterias; NIT: nitritos; CRIST: cristales; UA: uratos amorfos.

Serologías

Tabla 5. Serologías

DIA	SEROLOGÍAS	RESULTADO
12	HBSAg	NEGATIVO
12	ANTI – VHC	NEGATIVO
12	ANTI – VHA IgM	NEGATIVO
12	ANTI – DENGUE IgM	REACTIVO
12	ANTI – LEPTOSPIRA IgM	NEGATIVO
12	ANTI – HBc Ig M	NEGATIVO

Antígenos febriles

Tabla 6. Antígenos febriles

DIA	H	O	PA	PB	BA	POX19	OTROS
8	1:80	1:20	-	-	-	1:80	-
9	1:640	-	1:320	-	-	-	-

PA: paratyphi A; PB: paratyphi B; POX19: proteus OX19

Gota gruesa – hemoparásitos

Tabla 7. Gota gruesa - hemoparásitos.

DIA	RESULTADO
8	NEGATIVO
9	NEGATIVO
10	NEGATIVO

Imágenes diagnósticas

Tabla 8. Imágenes diagnósticas

A. ECOGRAFÍA HEPATOBILIAR
- Día 9: colecistitis acalculosa
- Día 21: normal
B. RADIOGRAFÍA DE TÓRAX PA
- Día 9: normal

DISCUSIÓN

El caso descrito anteriormente corresponde a un dengue clásico complicado con Hepatitis, inicialmente se observa un aumento de transaminasas en rango hepatítico 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 hiperbilirrubinemia de predominio directo que coinciden con la variación de la relación AST/ALT.

La normalización de las pruebas de función hepática se denota a partir de la quinta semana de evolución del cuadro, persistiendo como única anomalía inversión de la fórmula leucocitaria con linfocitosis.

No es de extrañar el falso de positivo en la Reacción de Widal-Felix con altos títulos y seroconversión en un lapso de 24 horas para anti-H y anti-paratyphia, teniendo en cuenta la amplia gama de reacciones cruzadas descritas en esta prueba, dentro de las cuales se encuentra la infección por virus dengue.

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.

Referencias

1. Kuo C-H, Tai D-I, Chang-Chien C-S, et-al. Liver biochemical test and dengue fever. *Am J Trop Med Hyg.* 1992; 47(3):265-270.
2. Nimmannitya S. Clinical spectrum and management of dengue haemorrhagic fever. *SE Asian J Trop Med Pub Health* 1987; 18(3):392-7.
3. De Souza L-J, Galvao J, Ribeiro R-M, et al. Aminotransferase changes and acute hepatitis

- in patients with dengue fever: analysis of 1,585 cases. *BJID* 2004; 8(2):156-163.
4. Mohan B, Patwari A.K, Anand V.K, et al. Hepatic dysfunction in childhood dengue infection. *J Trop Pediatrics* 2000; 46:40-3.
 5. Wahid S.F.S.A, Sanusi S, Zawawi M.M, et al. A comparison of the pattern of liver involvement in dengue hemorrhagic fever with classic dengue Fever. *SE Asian J Trop Med Pub Health* 2000; 31(2):259-63.
 6. Del Valle Díaz S, Piñera M, Guasch F. Hepatitis reactiva por virus del dengue hemorrágico. *Rev Cubana Med Trop* 2001; 53(1):28-31.
 7. Tschickoingh S, Mangray S, Barrow S, Jankcy N, Lewis M. Dengue hemorrhagic fever. Medicine arrival in Trinidad. *West Indian Med J* 1997; 46(2):38-42.
 8. Fabre A, Couvelard A, Degott C. Dengue virus induced hepatitis with chronic calcific changes. *Gut* 2001; 49:864-865.
 9. Pratt DS; Kaplan MM. Laboratory test, in Schiff's Diseases of the liver, 8th ed, ER Schiff et al (eds). Philadelphia, Lippincott, 1999.
 10. Sherman KE. Alanine aminotransferase in clinical practice. *Arch Intern Med* 1991; 151:260-5.
 11. Kamath PS. Clinical approach to the patient with abnormal liver function test results. *Mayo Clin Proc* 1996; 71:1089-94.
 12. De Souza L-J, Goncalves H, Souto J, et al. Hepatitis in dengue shock syndrome. *BJID* 2002; 6(6):322-327.
 13. George R, Liam C.K, Chua C.T, et al. Unusual clinical manifestations of dengue virus infection. *SE Asian J Trop Med Pub Health* 1988; 19(4):585-90.
 14. Figueroa R., Ramos C. Dengue virus (serotype 3) circulation in endemic countries and reappearance in America. *Arch Med Res* 2000; 31:429-30.
 15. Miagostovich M.P, Santos F.B, De Simone T.S, et al. Genetic characterization of dengue virus type 3 isolates in the State of Rio de Janeiro, 2001. *Braz J Med Biol Res* 2002;35:1-4.
 16. Couvelard A, Marianneau P, Bedel C, et al. Report of a fatal case of dengue infection with hepatitis: demonstration of dengue antigens in hepatocytes and liver apoptosis. *Hum Pathol* 1999; 30:1106-10.
 17. Guzman MG, Kouri G. Dengue: an update. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:33-42.
 18. Gibbons RV, Vaughn DW. Dengue: an escalating problem. *BMJ* 2002; 324:1563-6.
 19. Chin, J. Control of communicable diseases manual. Washington, DC: American Public Health Association. 17th ed. 2000.
 20. Ericsson C, Steffen R. Dengue fever in international travelers. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 31(1): 144-147.
 21. World Health Organization. The World Report, 1998. Geneva: World Health Organization.
 22. Lawn S-D, Tilley R, Lloyd G; et al. Dengue Hemorrhagic Fever with Fulminant Hepatic Failure in an Immigrant Returning to Bangladesh. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 37:e1-e4.
 23. Alvarez M-E, Ramirez-Ronda C-H. Dengue and Hepatic Failure. *Am J Med.* 1985 Nov; 79(5):670-4.
 24. Lum L-C, Lam S-K, George R, Devi S. Fulminant hepatitis in dengue infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1993; 24(3):467-71.
 25. Carlini M.E, Shandera W.X. Infectious diseases: Viral and rickettsial. In L.M. Tierney S.J. McPhee, M.A. Papadakis (Eds.), *Current Medical Diagnosis & Treatment.* Stamford Connecticut: Appleton & Lange. 40th ed. 2001: pp.1330-1331.
 26. Halstead S. Dengue fever/dengue hemorrhagic fever. In W.E. Nelson, R.E. Behrman, R.M. Kliegman, A.M. Arvin (Eds.), *Nelson textbook of pediatrics.* Philadelphia: W.B. Saunders Company. 16th ed. 2000. pp. 1005-1008.
 27. Tsai T. Yellow fever, dengue, dengue hemorrhagic fever, Japanese encephalitis, St. Louis encephalitis, tick-borne encephalitis. In G. Mandell, J. Bennett,

- & R. Dolin (Eds.). Principles and practices of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone. 5th ed. 2000. pp. 1714-1731.
28. Sirivichayakul C, Sabcharoen A, Chanthavanich P, et al. Dengue infection with unusual manifestations: a case report. J Med Assoc Thai 2000; 83:325-9.
29. Nguyen TL, Nguyen TH, Tieu NT. The impact of dengue haemorrhagic fever on liver function. Res Virol 1997; 148:273-7.
30. Munasinghe DR, Rajasuriya K. Hepatitis in Dengue-Fever. Ceylon Med J. 1967; 12(4):222-3.