

HEPATITIS AGUDA TÓXICO-MEDICAMENTOSA DE EVOLUCIÓN TÓRPIDA E INFRECUENTE

M. Lázaro-Sáez, R. Bendezú-García, R. Carreño-González, O. Patrón-Román, M. Casado-Martín

Departamento de Aparato Digestivo. Hospital Torrecárdenas. Almería.

Introducción

La hepatotoxicidad es un diagnóstico infrecuente, no únicamente debido a su relativa rareza en comparación con otras etiologías de enfermedad hepática sino a la ausencia de parámetros, clínicos o de laboratorio específicos.

La enfermedad hepática de origen tóxico supone entre 1/600 a 1/3500 de todos los ingresos hospitalarios, aproximadamente el 5% de las hospitalizaciones por ictericia y el 10% de las hepatitis agudas ictericas. En sujetos mayores de 50 años, especialmente mujeres, la hepatotoxicidad como por ejemplo debido a AINES, es la causa más probable (40%) de hepatitis aguda.

Presentamos el caso de una hepatitis aguda diagnosticada inicialmente como secundaria a toxicidad farmacológica y cuya evolución hizo poner en duda el diagnóstico.

Caso clínico

Paciente mujer de 52 años con antecedente de síndrome ansioso en tratamiento con Alprazolam, y un accidente cerebrovascular reciente secundario a hipertensión arterial por lo que empieza tratamiento con Captopril®. Doce días posteriores a su inicio presenta cuadro progresivo de astenia, hiporexia, ictericia, coluria y prurito asociado a alteración de

las enzimas de función hepática y del perfil de coagulación motivo por el que es remitida a nuestro Centro Hospitalario. A su ingreso presentaba como parámetros analíticos: INR de 1.5, bilirrubina total: 28.5 mg/dL, con predominio de bilirrubina directa: 27.4 mg/dL, aspartato aminotransferasa: 933 U/L, alanino aminotransferasa: 1486 U/L y un factor V de 18%. La primera sospecha diagnóstica fue de hepatitis aguda tóxica al ser descartadas la etiología viral, metabólica, autoinmune e isquémica, asimismo presentaba una escala de María y Vitorino de probable etiología tóxica-medicamentosa, por lo que se realiza la retirada de los fármacos potencialmente involucrados, obteniéndose una normalización de las cifras de coagulación y descenso de las transaminasas y bilirrubina.

En días posteriores se objetivó un nuevo pico de las cifras de bilirrubina llegando a alcanzar valores de 37 mg/dL, por lo que se procedió a un estudio etiológico más exhaustivo que incluyó serología de hepatitis viral E, colangiografía magnética, estudio del metabolismo del cobre y autoanticuerpos. Tras la positividad de los anticuerpos antimitocondriales y la posibilidad de un síndrome de Overlap se inició tratamiento empírico con metilprednisolona 1mg/Kg/día y su posterior descenso por 1 mes sin obtener mejoría clínica ni analítica.

Se realizó una biopsia hepática cuyos hallazgos correspondían a una hepatopatía colestásica sin signos de hepatitis aguda, con espacios porta normales y con gran número de mitosis, además no se observaron signos anatomopatológicos de hepatitis autoinmune, por lo que finalmente se realizó el diagnóstico de hepatitis tóxica-medicamentosa secundaria a la toma de Captopril®.

Dentro de las complicaciones de una insuficiencia hepática subaguda, una de las más frecuentes son las infecciones, que aconteció en nuestra paciente, falleciendo finalmente por una infección respiratoria.

CORRESPONDENCIA

Dr. Bendezú-García
Paseo Marítimo N°78, planta 4 puerta 3.
Almería 04007

alvarobendezu@hotmail.com

Discusión

Los medicamentos están a menudo relacionados con la etiología de la lesión hepática aguda de origen desconocido. En los últimos 30 años el hallazgo de estas alteraciones ha sido la principal causa de retirada de los medicamentos del mercado¹. Mucha de la información sobre la toxicidad hepática en relación a los fármacos ha sido proporcionada por el reporte de casos clínicos o del registro de sus efectos adversos².

A pesar de que los fármacos sean uno de los mayores responsables de la elevación de las transaminasas en bajo rango, como lo demuestra un reciente estudio realizado dentro de la provincia de Almería, hay que tener en cuenta que la lesión hepática aguda clínicamente relevante en relación al uso de drogas, como etiología más probable, es un suceso muy raro en la población general^{3,4}.

Cuando estemos ante la sospecha de una hepatitis en relación a medicamentos, debemos tener en cuenta si ha habido exposición a la droga dentro de 15 días (patrón hepatocelular) ó 30 días (patrón agudo colestásico o mixto) antes del inicio de los síntomas^{5,6}.

El Captopril[®] ha alcanzado un uso generalizado como un agente eficaz en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca y la hipertensión arterial y como cualquier medicamento la posibilidad de producir efectos adversos ha sido ya reportada, como son la toxicidad renal, dérmica y hematológica. En cuanto a la lesión hepática aguda, la mayoría de las descripciones han hecho hincapié en las características colestásicas, aunque una lesión mixta, es decir de daño hepatocelular y colestásico, también ha sido comunicada⁷. Además de la lesión aguda, el Captopril[®], puede ocasionar un daño hepático crónico caracterizado por la presencia de un patrón colestásico o mixto, tal y como reportaron *Andrade et al* en un seguimiento a largo plazo realizado en España⁸.

Este caso debe servir para concienciarnos de estar alerta sobre una posible hepatitis tóxico-medicamentosa en el diagnóstico diferencial de la hepatitis aguda colestásica, a pesar de que los fármacos responsables no sean los más frecuentemente relacionados y los hallazgos clínicos y analíticos no cursen de manera habitual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lasser KE, Allen PD, Woolhandler SJ, Himmelstein DU, Wolfe SM, Bor DH. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *JAMA* 2002; 287: 2215–20.
2. Friis H, Andreasen PB. Drug-induced hepatic injury: an analysis of 1100 cases reported to the Danish Committee on Adverse Drug Reactions between 1978 and 1987. *J Intern Med* 1992; 232: 133–8.
3. Ibañez L, Pérez E, Vidal X, Laporte JR. Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive, or metabolic diseases: epidemiological and clinical features, and exposure to drugs. *J Hepatol* 2002; 37: 592–600.

4. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002; 36:451–5.

5. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990; 11: 272–6.

6. Sabaté M, Ibañez L, Pérez E, Vidal X, Buti M, Xiol X et al. Risk of acute liver injury associated with the use of drugs: a multicentre population survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1401–09.

7. Crantock L, Prentice R, Power L. Cholestatic jaundice associated with captopril therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6:528-30.

8. Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, García-Muoz B, Borraz Y, Pachkoria K et al. Outcome of Acute Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury: Long-Term Follow-up in a Hepatotoxicity Registry. *Hepatology* 2006; 44: 1581-88.