

Casos clínicos

SÍNDROME DE HIPERSENSIBILIDAD A IBUPROFENO CON AFECTACIÓN HEPÁTICA

E. Martínez-Amate, R. Carreño-González, G. Peláez-Díaz, M. González-Sánchez, J.F. Suárez-Crespo, J.L. Vega-Saénz

Hospital Torrecárdenas. Almería.

Resumen

El síndrome de hipersensibilidad inducido por tóxicos es una reacción adversa grave e impredecible descrita con varios fármacos y productos naturales entre los que destacan por su frecuencia los anticomiciales, algunos antibióticos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Se caracteriza por la aparición de una serie de signos y síntomas que si bien no son patognómicos de esta entidad, sí son sugerentes de la misma como: fiebre, rash cutáneo, eosinofilia, edema periorbitario, etc., con o sin afectación de otros órganos (hígado, pulmones, riñones...). Debido a su difícil diagnóstico, ya que requiere un alto índice de sospecha, se trata de una patología infradiagnosticada e infranotificada. A continuación, presentamos el caso de un paciente que, tras tres ingresos en nuestro hospital fue diagnosticado de este síndrome como consecuencia del consumo de Ibuprofeno previo a cada uno de sus ingresos.

Palabras claves: Síndrome de hipersensibilidad a fármacos, Síndrome firmado, Síndrome de metabolitos reactivos, Hepatotoxicidad, Ibuprofeno, Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), Rash con Eosinofilia.

Observación clínica

Varón de 43 años, sin alergias medicamentosas conocidas ni antecedentes personales de interés.

CORRESPONDENCIA

Eva Martínez Amate
Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Torrecárdenas
Paraje Torrecárdenas s/n. 04009 Almería.

evamartinezamate@hotmail.com

Ingresa por primera vez por cuadro de fiebre (39°C), artromialgias, tos no productiva, exantema, prurito y cefalea de 3 días de evolución que había autotratado en su domicilio con Ibuprofeno 600 mg/8 horas. En analítica de ingreso destacaba la presencia de eosinofilia de 12,6%, VSG de 43, PCR de 17,49 mg/dl, GGT de 348,4 U/L y FA de 160 U/L con serologías de VEB, Brucella, CMV, VHB, VHC y Rickettsia y hemocultivos negativos. Durante su ingreso evoluciona clínica y analíticamente de forma favorable con tratamiento antibiótico empírico (Levofloxacino y Ceftriaxona) así como antitérmicos tipo Paracetamol siendo finalmente, derivado al alta con el diagnóstico de infección de vías respiratorias bajas.

Al mes siguiente, vuelve a ingresar por cuadro de cefalea, diarrea con 10 deposiciones al día, sin productos patológicos acompañada de dolor abdominal, fiebre de 38,5°C, inyección conjuntival, exantema pruriginoso e insuficiencia renal. Analíticamente destacaba: leucocitosis: 20510/UL, (neutrófilos 86,6%; eosinófilos: 8,7%), urea: 110 mg/dl, creatinina: 5,58 mg/dl, PCR: 25,50 mg/dl. El paciente, tan sólo refiere consumo de analgésicos como Ibuprofeno para aliviar sus síntomas. Durante su hospitalización, evoluciona adecuadamente tras hidratación e instauración precoz de dieta astringente, siendo diagnosticado de diarrea secundaria a antibióticos e Insuficiencia Renal Aguda Prerenal.

Diez días después reingresa por fiebre, artromialgias, exantema, prurito y nuevamente deterioro de la función renal. Ante este tercer episodio, se realizó nueva anamnesis exhaustiva, encontrándose un nexo común entre los tres episodios, el consumo previo de Ibuprofeno. De hecho, el paciente percibió esta relación causa-efecto en el segundo ingreso y lo corroboró en el tercer ingreso, donde la aparición de los síntomas fue inmediatamente posterior al consumo del fármaco. En las pruebas de laboratorio, llamaba la atención la presencia de leucocitosis 15.650/UL, neutrofilia, eosinofilia, urea 86 mg/dl, creatinina 3.6 mg/dl, PCR 24.23 mg/dl, Ig

E 430 U/ml. Ante la sospecha clínica de reacción tóxica al ibuprofeno, se valoró objetivamente esta posibilidad bajo los criterios de la escala de CIOMS, comprobándose una relación temporal entre la aparición de los síntomas y el consumo del fármaco. El cuadro se resolvió finalmente con la suspensión del fármaco y una adecuada rehidratación. En este caso el paciente fue dado de alta con diagnóstico de reacción de hipersensibilidad a ibuprofeno y por tanto, fue comunicado al Registro Español de Hepatotoxicidad, extrayéndose muestra sanguínea para futuros estudios mecanísticos.

Tras la contraindicación para el consumo de ibuprofeno al alta, el paciente permanece actualmente asintomático y con analíticas rigurosamente normales.

Discusión

El síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos es un tipo de reacción adversa a fármacos, grave y poco frecuente que ha recibido distintas nomenclaturas desde que se describió por primera vez en 1998: Síndrome de Metabolitos Reactivos, Síndrome Firmado o Rash con Eosinofilia y síntomas sistémicos inducido por fármacos^{1, 2}.

El diagnóstico de esta entidad es difícil y suele ser tardío en la mayoría de los casos como consecuencia de la presentación clínica inespecífica.

Los síntomas suelen aparecer tras 48-72 horas de la ingesta del fármaco, aunque en pacientes previamente sensibilizados puede presentarse en las primeras 24 horas. El cuadro se caracteriza por la aparición de fiebre y rash generalizado papulo-pustular o exantematoso que puede progresar a dermatitis exfoliativa o incluso a formas clínicas similares al Síndrome de Steven-Johnson o Síndrome de Lyell. Con menos frecuencia, pueden aparecer: linfadenopatías, eosinofilia, mialgias, astenia, hiporexia, diarrea y afectación de órganos internos. El hígado es el órgano que se afecta con más frecuencia, pudiendo involucrar al riñón (nefritis intersticial o vasculitis), al Sistema Nervioso (encefalitis o meningitis aséptica), al pulmón (vasculitis, neumonitis intersticial, y distrés respiratorio), al páncreas (pancreatitis aguda), y al colon (enterocolitis y colitis eosinofílica).

Analíticamente es frecuente encontrar linfocitosis atípica, eosinofilia, y a veces trombopenia, agranulocitosis o anemia. La alteración de los parámetros hepáticos está presente hasta en el 50% de los pacientes.

La patogenia de este síndrome es desconocida. En la mayor parte de los casos, parece ser que los metabolitos reactivos de una molécula, resultantes del metabolismo hepático de sustancias xenobióticas, son los causantes finales del daño hepático (síndrome de metabolitos reactivos)^{3, 4}.

La incidencia estimada de síndrome de metabolitos reactivos secundario al consumo de AINEs es de 1 a 10 casos por 100.000 exposiciones al año^{5, 7}. El mayor número

de incidencias publicadas corresponde a Diclofenaco y Sulindaco⁸.

Los factores de riesgo posiblemente relacionados con el desarrollo de reacciones adversas hepáticas (RAH) por AINES son el sexo femenino, la edad mayor de 50 años, el uso concomitante de otros fármacos con potencial hepatotóxico, la presencia de hepatitis C crónica y en algunos casos el tipo de enfermedad para la que se prescribe el tratamiento, ya que se ha descrito una mayor frecuencia en pacientes con Artritis Reumatoide o Lupus Eritematoso Sistémico⁷.

El ibuprofeno se considera una causa rara de hepatotoxicidad en adultos con una incidencia lesión hepática aguda de 1,6/100.000 pacientes expuestos. Generalmente cursa en forma de hepatitis aguda con patrón mixto^{9, 10, 11}.

El pronóstico de estos pacientes puede ser fatal hasta en el 10% de los casos, y la principal causa de muerte es el fallo hepático^{12, 13}. La primera y principal medida es la retirada del tóxico sospechoso. A veces puede ser de ayuda la utilización de corticoides sistémicos. En los casos con afectación multiorgánica grave es necesario complementar el tratamiento esteroideo con los específicos del órgano afectado: hemodiálisis, trasplante hepático, etc.

Este caso a su vez, representa un ilustrativo ejemplo de cómo el diagnóstico de esta entidad es difícil y conlleva un retraso en el mismo debido a la inespecificidad de las manifestaciones clínicas y analíticas y como una historia clínica exhaustiva y la relación temporal entre el consumo del fármaco y la aparición del cuadro, son la clave diagnóstica.

Con esta publicación pretendemos dar a conocer reacciones como ésta que, debido a su escasa frecuencia, resulta esencial su comunicación y la caracterización fenotípica y genotípica del sujeto afecto, pues sólo éste, con su idiosincrasia, constituye el campo de estudio de esta patología, aún hoy día desconocida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bem mrad M, Leclerc-Mercier S, Blanche p, Franck N, Rozember F, Fulla, Y, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome. *Medicine*. 2009; 88:131-40.
2. Knowles SR, Uetrecht J, Shear Nh. Idiosyncratic drug reactions: The reactive metabolite syndromes. *Lancet*. 2009; 356:1587-91.
3. Handoko KB, Van Puijenbroek EP, Bijil AH, Hermens WA, Zwart-van Rikom Je. Influence of chemical structure on hypersensitivity reactions induced by antiepileptic drugs: The role of the aromatic ring. *Drug Saf*. 2008;8:695-702.
4. Naisbitt DJ, Williams DP, Pirmohamed M, Kitteringham NR, Park BK, Reactive metabolites and their role in drug reactions. *Curr Opi Allergy Clin Immunol*. 2001; 1:317-25.
5. Carson JL, Willet LR. Toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. An overview of the epidemiological evidence. *Drugs* 1993; 46:243-248.
6. García Rodríguez LA, Williams R, Derby LE, Jick SS. Acute liver

injury associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. *Arch Intern Med.* 1994; 154: 311-6.

7. Teoh NC, Farrell GC. Hepatotoxicity associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Liver Dis.* 2003; 7:401-13.

8. O'Connor N, Dargan PI, Jones AL. Hepatocellular damage from non-steroidal anti-inflammatory drugs. *QJM.* 2003; 96: 787-91.

9. Sternlieb P, Robinson RM. Stevens-Johnson syndrome plus toxic hepatitis due to ibuprofen. *N Y Stat J Med.* 1978; 78:1239-43.

10. Chitturi S, George J. Hepatotoxicity of commonly used drugs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antihypertensives, antidiabetic agents, anticonvulsants, lipid lowering agents, psychotropic drugs. *Semin Liver Dis.* 2002; 22:169-83.

11. Liew Woei Kang, Mona Iancovici Kidon, Chiang Wn Chin, Lim Siok Hoon, Chan Yoke Hwee and Ng Kee Chong. Severe anaphylactic reaction to Ibuprofeno in a child with recurrent urticaria. *Pediatrics* 2007; 120; e742-3744.

12. Pohle T, Menzel J, Domschke W. Minocycline and fulminant hepatic failure necessitating liver transplantation. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:560-1.

13. Zuliani E, Zwahlen H, Gilliet F, et al. Vancomycin-induced hypersensitivity reaction with acute renal failure: resolution following cyclosporine treatment. *Clin Nephrol.* 2005; 64:155-8.