Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Hepatitis aguda medicamentosa por nifedipino

R. Cuartero Gutiérrez[a], J. Aguaviva Bascuñana[b], P. Lafita Bailo[a], J. Mozota Duarte[a] ,J.L Martínez González[a] y N. Flaquer Terrasa[c]

[a]*Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. [b]Doctor en Medicina y Cirugía. Médico del 061 de Aragón. [c]Médico Interno Residente en Geriatría.

INTRODUCCIÓN

Las elevaciones bruscas de transaminasas y bilirrubina son un hallazgo frecuente en las consultas de Atención Primaria. La causa más frecuente son las hepatitis víricas, el consumo de sustancias hepatotóxicas (fármacos, alcohol o alimentos),y las obstrucciones intra o extrahepáticas de la vía biliar relacionados con tumores hepáticos o pancreatitis.

Las hepatopatías por fármacos constituyen un problema clínico muy importante por su potencial gravedad y porque su resolución requiere la supresión de la exposición al agente responsable.

La ausencia de criterios diagnósticos específicos exige que el médico tenga siempre en cuenta la posibilidad de una etiología tóxica ante toda enfermedad hepática aguda o crónica cuya causa no sea aparente.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Paciente varón de 51 años con antecedentes de cólicos nefríticos de repetición desde el año 1994, obesidad en tratamiento dietético e hipertensión arterial (HTA) en tratamiento con nifedipino desde hace un año.

Acude a nuestra consulta refiriendo desde hace 15 días astenia intensa, anorexia, sensación nauseosa y discreta inestabilidad, mejorando esta sintomatología levemente en la última semana coincidiendo con la retirada voluntaria de su medicación habitual (nifedipino 30 mg/ día).

Exploración física

Paciente consciente y orientado con subictericia conjuntival.

Tensión arterial (TA): 160/100 mmHg.

Exploración abdominal: abdomen blando, globuloso con abundante panículo adiposo +++, sin circulación colateral y una dudosa hepatomegalia. Peristaltismo abdominal presente.

Auscultación cardíaca y pulmonar dentro de la normalidad.

Deposiciones y orina sin alteraciones.

Exploraciones complementarias

Hematología: hematíes 5.470.000/mm^3, hemoglobina 17 mg/dl, hematocrito 49,2 %, VCM 89,9, plaquetas 187.000/mm^3.

Bioquímica: glucosa 71 mg/dl; urea 27 mg/dl; ácido úrico 6,7 mg/dl; creatinina 1,16 mg/dl; colesterol 206 mg/dl con fracciones dentro de la normalidad; bilirrubina total 3,08 mg/dl; bilirrubina directa 1,70 mg/dl; GOT 1372 U/l; GPT 584 U/l; GGT 264 U/l; LDH 439 U/l; fosfatasa alcalina 336 U/l. Ionograma y amilasas dentro de la normalidad.

Serologías de hepatitis A, B y C citomegalovirus y virus de Epstein-Barr negativos.

Ecografía abdominal urgente: litiasis biliar múltiple sin signos de ictericia obstructiva.

Evolución

Decidimos continuar con la suspensión de nifedipino, realizar analítica inicial en la primera semana de agosto de 2001 y realizar un control analítico a los 21 días, además de acudir semanalmente a la consulta para seguimiento de sintomatología, donde refiere encontrarse progresivamente mejor hasta permanecer asintomático desde hace 4-5 días.

Bioquímica: GOT 314 U/I; GPT 117 U/I; GGT 217 U/I; fosfatasa alcalina 336 U/I; bilirrubina total 2,31 mg/dl; bilirrubina directa 0,73 mg/dl, proteinograma dentro de la normalidad.

Dada la mejoría clínica decidimos continuar con la retirada de nifedipino y realizar nuevo control analítico dentro de un mes, además de revisar la HTA semanalmente.

Bioquímica (después de un mes): GOT 41 U/I; GPT 45 U/I; GGT 110 U/I; bilirrubina total 0,77 mg/dl, bilirrubina directa 0,13 mg/dl.

Discusión

Las reacciones hepatotóxicas inducidas por fármacos reproducen todos los tipos anatomoclínicos de enfermedad hepática. Aunque habitualmente cada fármaco es capaz de inducir un determinado tipo de lesión, algunos pue-

Correspondencia:
R. Cuartero Gutiérrez.
C/ Cruz del Sur, 3. 1º E.
22005 Huesca.

Recibido el 2-4-2002; aceptado para su publicación el 26-6-2002.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

den causar lesiones diferentes en pacientes distintos (tabla 1).

La hepatitis aguda secundaria a fármacos consiste en un cuadro de enfermedad hepática indistinguible de una hepatitis vírica. Su espectro clínico comprende desde formas asintomáticas, que sólo pueden reconocerse mediante el examen bioquímico de pacientes tratados, hasta formas con insuficiencia grave. Las formas asintomáticas son benignas y la elevación de las transaminasas suele desaparecer a pesar de proseguir la administración del fármaco. En los casos sintomáticos es esencial interrumpir la medicación lo más precozmente posible para evitar la progresividad de las lesiones, presentando elevaciones intensas de las transaminasas. La elevación de la bilirrubina es secundaria al descenso del flujo biliar por inhibición de la función ductal, en tanto que en otras ocasiones es secundaria a alteración del polo biliar del hepatocito por el efecto farmacológico. A diferencia de la colestasis extrahepática causada por obstrucción de la vía biliar por litiasis que cursa con ictericia variable, coluria, hipo o acolia, con elevación mínima de enzimas hepáticas.

Tabla 1. Fármacos empleados habitualmente en Atención Primaria capaces de causar enfermedad hepática

Antiácidos	
Cimetidina	HA
Ranitidina	HA
Anticonvulsivantes	
Carbamacepina	HA, G
Hidantoina	HA,HC
Valproato	E
Antihipertensivos	
Captopril	HC
Alfametildopa	HA, G
Clorotiacida	HC
Hidralazina	HA,G
Antibióticos	
Ácido clavulámico	HC
Clindamicina	HA
Eritromicina	HC
Penicilinas	HA
Sulfamidas	G,HA,HC
Quinolonas	HA
Tetraciclinas	E
Antifúngicos	
Ketoconazol	HA,HC
Antirreumaticos analgésicos	
Paracetamol	HA
Ibuprofeno	HC
Indometacina	HA,HC
Naproxeno	HA,HC
Piroxican	HA
Salicilatos	HA
Surlindac	HA
Sales de Oro	HA, C
Cardiovasculares	
Amiodarona	EH
Diltiazen	HC,G
Procainamida	G
Verapamilo	HA
Psicofármacos	
Clordiazepóxido	HC
Diazepan	HA,G
Haloperidol	HC
ADT	HA
ISRS	HA

C: colestasis; E: esteatosis; EH: esteatohepatitis; HA: hepatitis aguda; HC: hepatitis crónica: G: granulomas.

La hepatitis colestásica medicamentosa se traduce por la elevación de la fosfatasa alcalina y la GGT y por el depósito de pigmento biliar en los canalículos biliares y en los hepatocitos. Menor expresividad clínica con necrosis lobulillares menos intensas y elevación de las transaminasas escasas. Tras la supresión del fármaco remiten los síntomas en pocas semanas.

Los granulomas causados por tóxicos pueden aparecer asociados a una hepatitis aguda o colestásica o como expresión de lesión única. No se pueden distinguir histológicamente de los granulomas causados por otros agentes.

La hepatitis crónica por fármacos se caracteriza por una alteración de la función hepática asintomática. La supresión del fármaco remite generalmente la situación clínica e histológica, salvo en situaciones en que ya se ha desarrollado la cirrosis

En ocasiones hay fármacos que causan tumores hepáticos. La mayoría son adenomas hepatocelulares; generalmente son únicos y encapsulados cuyo peligro estriba en su posible fisuración y producir hemoperitoneo. La relación entre adenoma hepático y anticonceptivos orales está demostrada, aunque su incidencia es muy baja.

El profesional sanitario debe tener un alto índice de sospecha en toda hepatitis aguda que aparezca en cualquier paciente sometido a tratamiento farmacológico, especialmente si no tenemos motivos para atribuir la enfermedad a otra etiología (detección de marcadores serológicos de infección vírica, hepatitis isquémica, tumores, etc.).

En este caso se trataba de una hepatitis aguda medicamentosa que mejoró clínica y analíticamente con la supresión del fármaco.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Babany G, Uzzan F, Larrey D. Alcoholic-like liver lesions induced by nifedipine. Hepatol 1989; 9(2):252-3.

Farreras Rozman Medicina Interna. 12ª edición 1992; 245-321.

FEDRA (Base de datos española de reacciones adversas a medicamentos). 5 casos.

Lay CS, Tsai YT, Kong CW, Lee FY. The influence of verapamil and nifedipine on hepatic indocyanine grren clearance in patients with HbsAg-positive and ascites. Clin Farmacol 1998;44(4):453-7.

Sawaya GF, Robertson PA. Hepatotoxicity with administration of nifedipine for treatment of preterm labor. Obstet Gynecol 1992;167(2):512-3.

Vademécun internacional Especialidades farmaceúticas y biológicas. Productos y artículos de parafarmacia. Métodos diagnósticos. Edición 42ª. 2001; 367-9.