Localizador web
Artículo 46.138

Variabilidad de la expresión clínica de la toxicidad hepática por éxtasis

O. Núñez, R. Bañares, J. Barrio, L. Menchén, A. de Diego, E. Salinero[a] y G. Clemente

Servicio de Aparato Digestivo. Sección de Hepatología. [a]Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

RESUMEN

La 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA) es un derivado de la anfetamina, conocido como «éxtasis», cuyo uso se está extendiendo, como droga de abuso, por sus efectos euforizantes. Se ha descrito el desarrollo de hipertermia, coagulación intravascular diseminada, rabdomiólisis, fallo renal agudo, arritmias cardíacas y neurotoxicidad en relación con su ingesta. Además, en los últimos años se han descrito casos con afección hepática, asociada o no a los anteriores, que abarca desde hepatitis aguda leve hasta fallo hepático fulminante y muerte. Se presentan 4 casos de toxicidad hepática por «éxtasis», tres de los cuales evolucionaron favorablemente y un cuarto que precisó trasplante hepático (TH). Por tanto, la ingesta de «éxtasis» es una etiología a descartar en el contexto de una hepatitis aguda no viral en pacientes adultos jóvenes o adolescentes.

VARIABILITY OF THE CLINICAL EXPRESSION OF ECSTASY-INDUCED HEPATOTOXICITY

3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) is an amphetamine derivative, known as «ecstasy». Because of its euphoric effects, the use of this substance as a drug of abuse is becoming increasingly widespread. The development of hyperthermia, disseminated intravascular coagulation, rhabdomyolysis, acute renal failure, cardiac arrhythmia and neurotoxicity have been described in association with the use of this drug. Moreover, in the last few years, cases of liver involvement, associated or not with the above-mentioned entities, have been described, ranging from mild acute hepatitis to fulminant hepatic failure and death. We present four cases of ecstasy-induced hepatotoxicity. Outcome was favorable in three patients while the fourth required liver transplantation. Consequently, «ecstasy» ingestion should be ruled out as a cause of acute non-viral hepatitis in young adults and teenagers.

Correspondencia: Dr. R. Bañares Cañizares.
Servicio de Aparato Digestivo. Sección de Hepatología.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid.
Correo electrónico: banares@inicia.es

Recibido el 8-2-2002; aceptado para su publicación el 23-4-2002.

INTRODUCCIÓN

La 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA) es un derivado sintético de la anfetamina que fue creado por los laboratorios Merck, en 1914, como anorexígeno. Aunque nunca llegó a ser comercializada, es utilizada como droga de diseño desde los años setenta con el nombre de «éxtasis». Su uso se ha extendido por sus efectos euforizantes, con disminución de la sensación de fatiga y exagerada sociabilidad. Tras su administración oral, sus efectos comienzan rápidamente y se extienden durante unas 4-6 h[1,2]. Los efectos adversos relacionados con su consumo son hipertermia, coagulación intravascular diseminada, fracaso renal agudo, rabdomiólisis, arritmias cardíacas y neurotoxicidad[3].

Desde principios de la década de los noventa se han descrito casos de toxicidad hepática aguda en relación con la ingesta de «éxtasis». Su gravedad varía desde una hepatitis aguda tóxica con evolución favorable en un período variable entre semanas y meses, a una insuficiencia hepática aguda grave (IHAG) con fracaso hepático fulminante (FHF), con o sin cuadro de hipertermia asociado[4-12]. También se ha descrito el desarrollo de fibrosis hepática progresiva en un caso[13].

A continuación describimos 4 casos de hepatitis aguda por toxicidad hepática por ingesta de «éxtasis», con una evolución clínica variable.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Caso 1

Mujer de 17 años, sin antecedentes personales de interés, remitida desde otro hospital por un cuadro de hepatitis aguda grave con ictericia de más de 15 días de evolución. En el momento del ingreso la paciente presentaba ictericia evidente, semiología de ascitis y datos de encefalopatía hepática leve en la exploración física. Los datos analíticos al ingreso y las pruebas diagnósticas de laboratorio realizadas se expresan en la tabla I, al igual que

TABLA I. **Datos analíticos en el momento del ingreso y pruebas complementarias de laboratorio**

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Bilirrubina total (mg/dl)	32	25,4	9,4	12,1
Actividad de protrombina (%)	15	51	62	50
AST (U/l)	464	1.598	1.224	1.651
ALT (U/l)	739	1.397	2.019	2.303
Fosfatasa alcalina (U/l)	254	303	367	416
GGT (U/l)	23	60	170	482
Marcadores VHB (HbsAg, Anti-Hbc, IgM-anti-Hbc)	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Marcadores VHA y VHC (IgM-anti-VHA, ARN VHC)	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Otros marcadores virales (IgM-CMV, monotext látex)	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Ceruloplasmina (mg/dl) (18-45)	42,5	46	28	30,3
Cobre en orina (g/24 h) (0-150)	–	15	26	132
Autoanticuerpos: (ANA, anti-LKM, AMA, AML)	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alaninaminotransferasa; GGT: gammaglutamil transferasa; VHB: virus de la hepatitis B; VHA: virus de la hepatitis A; CMV: citomegalovirus; ANA: anticuerpos antinucleares; anti-LKM: anticuerpos anti-LKM; AMA: anticuerpos antimitocondriales; AML: anticuerpos antimúsculo liso.

las de los otros 3 casos. Se realizó una biopsia hepática, por vía transyugular, que demostró necrosis hepatocitaria superior al 90% sin signos de regeneración. A pesar del tratamiento habitual del FHF, la paciente evolucionó de forma desfavorable, siendo trasplantada al cuarto día del ingreso. Su evolución postrasplante fue favorable, siendo dada de alta al mes de realizarse el TH. La paciente reconoció la ingestión de LSD y «éxtasis» de forma esporádica en las semanas previas al episodio que motivó el ingreso.

Caso 2

Varón de 18 años remitido por su médico de Atención Primaria por un cuadro de 2 meses de evolución de fiebre, dolor abdominal, náuseas y vómitos, a los que se añadió ictericia e hipertransaminasemia de alto rango con serologías negativas para virus de la hepatitis. Refería ingesta etílica los fines de semana y haber sido vacunado de hepatitis B dos años antes del episodio actual. Una vez ingresado, el paciente reconoció la ingesta de «éxtasis» en los días previos al comienzo del episodio. En la exploración física se evidenció ictericia mucocutánea evidente, sin estigmas de hepatopatía, y hepatomegalia a 2 cm de reborde costal derecho no dolorosa. En la ecografía abdominal se demostró un bazo accesorio en la cara visceral esplénica como único hallazgo destacable. Se realizó una biopsia hepática donde se evidenciaron cambios inflamatorios prominentes con puentes portoportales, puentes portocentrales y alguno centrocentral, donde existía colapso de la trama reticulínica, edema y necrosis celular con infiltrado linfocitario, con presencia de eosinófilos y alguna célula plasmática, que se extendía al área periportal y de forma salpicada al lobulillo predominantemente perivenular. También se observaba estasis biliar con proliferación colangiolar y colangiolitis. En la revisión realizada a los 3 meses del ingreso, la analítica era completamente normal y persistían las serologías virales negativas.

Caso 3

Varón de 22 años, que acudió a urgencias por cuadro de ictericia de piel y mucosas de 6 días de evolución. Refirió únicamente como antecedente la ingesta de «éxtasis» los fines de semana, durante los últimos 6 meses. En la exploración física no se objetivaron estigmas de hepatopatía crónica y se palpaba hepatomegalia a 1 cm del reborde costal derecho como hallazgo más significativo. La ecografía abdominal fue normal. Se realizó una biopsia hepática que fue compatible con un origen tóxico (fig. 1).

D

Fig. 1. Biopsia hepática. A: PAS Diastasa 40. Se observa ensanchamiento portal con puentes necróticos. B: PAS Diastasa 200. Existe un acusado edema portal con marcado infiltrado inflamatorio con abundantes histiocitos con pigmento ceroide, linfocitos, eosinófilos y alguna célula plasmática, y proliferación colangiolar con colangitis. C: Masson 200. Puente necrótico centrocentral con marcada remoción celular, edema y colapso de la trama laminillar. D: Masson 200. Necrosis perivenular y acusada descamación de hepatocitos en el interior de la vénula.

En la revisión realizada a los 2 meses del alta, los parámetros hepáticos se habían normalizado, persistiendo las serologías virales negativas.

Caso 4

Mujer de 28 años, sin antecedentes de drogadicción ni ingesta de alcohol o de algún fármaco. No refería historia previa de transfusiones, extracciones dentarias, cirugía o prácticas sexuales de riesgo. Acudió a las consultas externas por presentar desde 5 días antes astenia, anorexia, artromialgias y molestias lumbares. La paciente refería que 10 días antes, en una fiesta, había consumido 2 tabletas de «éxtasis». En la exploración física únicamente destacaba la existencia de ictericia conjuntival y hepatomegalia a 1 cm de reborde costal derecho. La ecografía abdominal fue normal. No se realizó biopsia hepática por negativa de la paciente. El cuadro clínico y bioquímico se resolvió espontáneamente en aproximadamente 4 semanas. Tres meses después, la bioquímica hepática era normal y los marcadores virales continuaban siendo negativos.

DISCUSIÓN

La MDMA es un derivado anfetamínico cuyo consumo, como droga de diseño, se está incrementando de forma importante en los últimos años entre los jóvenes. Esto es debido a que se cree asociado a una toxicidad leve, a su vía de administración oral y a sus efectos euforizantes y de disminuir la sensación de fatiga. El «éxtasis» suele ser consumido en espacios cerrados, con elevada temperatura, en los cuales el paciente lleva a cabo un ejercicio físico importante. El cuadro clínico tóxico más habitual es el de agitación, taquicardia, hipertensión, sudación y trismus, entre otros síntomas. Incluso puede presentarse de manera más grave cursando con hipertermia y evolucionando hacia coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal y fallo multiorgánico. También se han descrito arritmias cardíacas y neurotoxicidad en relación con su ingestión[3].

Existe escasa información en relación con la toxicidad hepática por «éxtasis». Los cuadros de hepatotoxicidad descritos en la bibliografía pueden expresarse como parte del cuadro tóxico general o cursar como daño hepático aislado. Una de las características más llamativas de la toxicidad hepática es la gran variabilidad de su expresión clínica. Así, puede presentarse con formas de hepatotoxicidad leve con evolución favorable en un corto espacio de tiempo, como un cuadro con ictericia y afección moderada de la función hepática que evoluciona hacia la curación en semanas, o en períodos más prolongados de entre 3 y 12 meses[3-12,14], y como IHAG que puede evolucionar hacia el FHF o subfulminante[6,9]. Por tanto, la presentación clínica abarca desde cuadros inaparentes, que pueden pasar inavertidos o no diagnosticados, hasta FHF que puede requerir de trasplante hepático como terapéutica o conducir a la muerte. Los casos presentados describen en parte esta variabilidad, al haberse observado una evolución hacia el FHF y 3 cuadros de hepatitis aguda con evolución favorable, dos de ellos en semanas y otro en un período superior a 3 meses.

En pacientes con ingesta habitual se ha descrito la aparición de fibrosis hepática grave tras un episodio inicial de hepatitis aguda por «éxtasis»[13]. Si observamos la histología de los pacientes presentados, 2 casos presentaban datos histológicos de gravedad con formación de puentes de necrosis portocentrales y centrocentrales. Así, a pesar de una evolución clínica y bioquímica favorable, no es descartable la aparición de lesiones crónicas hepáticas como consecuencia de una posible estimulación de la fibrogénesis hepática secundaria a consumo de «éxtasis».

El mecanismo por el cual el «éxtasis» puede causar hepatotoxicidad no está aclarado y posiblemente sea multifactorial. Se han postulado las siguientes hipótesis fisiopatológicas: *a)* mayor vulnerabilidad en el 5-9% de la población caucásica que, en relación con la ausencia del citocromo P-450 oxidasa CYP2D6, presentan un déficit del metabolismo de la droga que puede conducir a respuestas farmacológicas idiosincrásicas exageradas; *b)* mecanismos inmunológicos o de hipersensibilidad, y *c)* mecanismo isquémico por hipoxia en relación con hipotensión e hipertermia, favorecido por el contexto en que suele ingerirse. Además, hay que tener en cuenta que no puede descartarse la existencia de un contaminante hepatotóxico en la preparación del agente[14,15]. Por otra parte, no parece probable un efecto dependiente de la dosis teniendo en cuenta la variabilidad en la latencia entre el comienzo del daño hepático y la ingesta, la falta de relación entre la dosis ingerida y la gravedad de la hepatotoxicidad, y su aparición en pacientes con una sola toma respecto a otros con ingesta de forma repetida. Estos datos apuntan, por tanto, hacia un mecanismo de hipersensibilidad o idiosincrásico[11,14]. El papel tóxico del consumo simultáneo de otros agentes hepatotóxicos es controvertido; la utilización de alcohol conjuntamente con «éxtasis» es prácticamente constante, por lo cual su papel como cofactor es difícil de delimitar; sin embargo, ni el patrón biológico ni las lesiones histológicas son los habitualmente asociados al alcohol. La paciente que presentó FHF ingirió LSD además de «éxtasis». Si bien no se ha descrito ningún caso de toxicidad hepática por LSD, no es posible delimitar si éste pudo favorecer en alguna medida la grave evolución del caso.

Algunos aspectos en relación con el tratamiento merecen especial atención. Existen casos descritos en los que se ha utilizado una pauta de corticoides asociada al tratamiento habitual[7,13], basado en un probable mecanismo inmunológico. Si bien se ha descrito una evolución clínica favorable, no existen estudios prospectivos y bien diseñados que hayan analizado este tratamiento de forma adecuada. En aquellos casos de IHAG que requieren TH, se ha observado que la supervivencia a 1 y 5 años es inferior a la de otras causas que indican el TH[6,9]. Nuestra paciente evolucionó sin complicaciones graves tras el trasplante hepático y está viva 30 meses después del mismo.

En conclusión, el «éxtasis» posee un evidente e infravalorado potencial hepatotóxico que puede incrementarse en los próximos años debido a la generalización de su consumo. La ingestión de «éxtasis» debe incluirse en el diagnóstico diferencial de las hepatitis, mediante una anamnesis dirigida, en pacientes jóvenes, fundamentalmente en ausencia de marcadores virales postitivos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Prat A, Montero M, Reig R, Sanz P. MDMA («éxtasis»): droga de actualidad en España. Rev Clin Esp 1991;188:106-8.
2. Barrio G, De la Fuente L, Camí J. El consumo de drogas de España y su posición en el contexto europeo. Med Clin (Barc) 1993;101:344-55.
3. Henry JA, Jeffrey's KJ, Dawling S. Toxicity and deaths from 3,4-methylenedioxymethamphetamine («ecstasy»). Lancet 1992; 340:384-7.
4. Huarte MP, Pueyo AM. Hepatitis aguda tras consumo de éxtasis. Rev Esp Enferm Digest 1995;87:681-3.
5. Dykhuizen RS, Brunt PW, Atkinson P, Simpson JG, Smith CC. Ecstasy induced hepatitis mimicking viral hepatitis. Gut 1995; 36:939-41.
6. Ellis AJ, Wendon JA, Portmann B, Williams R. Acute liver damage and ecstasy ingestion. Gut 1996;38:454-8.
7. Fidler H, Dhillon A, Gertner D, Burroughs A. Chronic ecstasy (3,4-methylenedioxymetamphetamine) abuse: a recurrent and unpredictable cause of severe acute hepatitis. J Hepatol 1996; 25:563-6.
8. Pascual S, Sarrión JV, García A, Berenguer J. Hepatitis y éxtasis. Med Clin (Barc) 1997;108:279.
9. Brauer RB, Heidecke CD, Nathrath W, Vorwald P, Zilker TR, Schweigart U, et al. Liver transplantation for the treatment of fulminant hepatic failure induced by ingestion of ecstasy. Traspl Int 1997;10:229-33.
10. Indart A, Mendia A, Barrio J, Arens JI. Hepatitis aguda por consumo de éxtasis. Gastroenterol Hepatol 1998;21:499.
11. Andreu V, Mas A, Bruguera M, Salmerón JM, Moreno V, Nogué S, et al. Ecstasy: a common cause of severe acute hepatotoxicity. J Hepatol 1998;27:394-7.
12. Schirren CA, Berghaus TM, Sackmann M. Thrombotic thrombocytopenic purpura after ecstasy-induced acute liver failure. Ann Intern Med 1999;130:163.
13. Khakoo SI, Coles CJ, Armstrong JS, Barry RE. Hepatotoxicity and accelerated fibrosis following 3,4-methylenedioxymetamphetamine («ecstasy») usage. J Clin Gastroenterol 1995;20: 244-7.
14. Jones AL, Simpson KJ. Review article: mechanisms and management of hepatotoxicity in ecstasy (MDMA) and amphetamine intoxications. Aliment Pharmacol Ther 1999;13:129-33.
15. Selim K, Kaplowitz N. Hepatotoxicity of psychotropic drugs. Hepatology 1999;29:1347-51.