



## RECTOCOLITIS IATRÓGENA POR GLUTARALDEHÍDO

**Sr. Director:** Las soluciones de glutaraldehído (GTA) son las más utilizadas para la desinfección de equipos endoscópicos en España<sup>1</sup>. El GTA es un potente irritante de la piel y las mucosas, y cuando su manipulación se realiza en condiciones inadecuadas provoca efectos adversos (rinitis, tos, conjuntivitis, dermatitis) entre el personal de las unidades de endoscopia<sup>2</sup> e incluso, de forma excepcional en los propios pacientes. Por ello, creemos de interés presentar dos casos de rectocolitis inducida por GTA tras la realización de una colonoscopia.

**Caso 1.** Paciente de 42 años remitido para estudio de rectorragia al que se le practicó una colonoscopia total sin hallazgos. Seis horas después de la exploración inició dolor hipogástrico y tenesmo rectal con emisión de mucosidad sanguinolenta. Ante la persistencia de los síntomas, 3 días después se practicó una nueva colonoscopia que reveló una inflamación difusa de la mucosa de recto y sigma distal, con friabilidad y exudados (fig. 1). El estudio patológico de las biopsias reveló una mucosa con necrosis focal del epitelio, de la lámina propia y de la parte más apical de las criptas, con ocasional presencia de material fibrino-leucocitario en superficie. En la lámina propia se observaba edema, hemorragia intersticial de predominio superficial, y escasos depósitos de fibrina sin incremento de la celularidad inflamatoria. Dichos hallazgos, en ausencia de correlación clinicopatológica, se informaron como compatibles con colitis isquémica aguda (fig. 2). La evolución fue favorable sin tratamiento, y los síntomas remitieron al sexto día de la colonoscopia inicial.

**Caso 2.** Paciente de 9 años de edad remitido para estudio de rectorragias, al que se le practicó rectosigmoidoscopia que resultó normal. Cuatro horas después de la exploración presentó diarrea mucosanguinolenta, tenesmo rectal y dolor abdominal difuso. Dos días después se practicó colonoscopia que evidenció una mucosa rectal difusamente edematosa, congestiva y friable. El estudio histológico puso de manifiesto lesiones similares a las del anterior caso. Se indicó tratamiento tópico con triaminolona con desaparición de los síntomas dos días después.

Se han publicado diversos casos de rectocolitis por GTA tras colonoscopia<sup>3-7</sup> o ultrasonografía endorrectal<sup>8</sup>, aunque no hemos hallado ninguna referencia en España. Se trata de un cuadro clínico (dolor abdominal, tenesmo, diarrea mucosanguinolenta) que aparece entre las 48 h siguientes a la colonoscopia. Los síntomas remiten de forma espontánea en 2-5 días sin tratamiento, aunque de forma ocasional se han utilizado corticoides o mesalazina tópicos. No parecen existir factores predisponentes, aunque se ha apreciado una mayor incidencia en individuos jóvenes<sup>3</sup>. La imagen endoscópica sugiere una colitis ulcerosa leve o isquémica, e histológicamente se observan cambios similares a los de colitis isquémica<sup>6,7</sup>. La lesión tisular está ocasionada por contacto directo del GTA con la mucosa durante la colonoscopia, por persistencia de este producto en los canales del endoscopio, lo que se explica por un aclarado insuficiente de los canales y/o por obstrucción parcial del canal de insuflación<sup>3,4,6</sup>. Otras causas, como un funcionamiento defectuoso de lavadoras automáticas o averías de los endoscopios, pueden inducir la filtración o estancamiento de GTA en los canales del endoscopio<sup>7</sup>. En los casos presentados, consideramos que un aclarado inadecuado de los canales del endoscopio fue la causa de la complicación.

La rectocolitis por GTA es probablemente una entidad más frecuente de lo referido en la bibliografía, ya que al tratarse de síntomas leves y auto-limitados los pacientes no llegan a consultar<sup>8</sup>. En conclusión, esta entidad debería incluirse dentro de las posibles complicaciones de la colonoscopia, y su investigación rutinaria podría representar un parámetro adicional de control de calidad de las unidades de endoscopia. En nuestro caso, la identificación de esta complicación ha originado un mayor control de los métodos de desinfección y la práctica adicional de aspira-

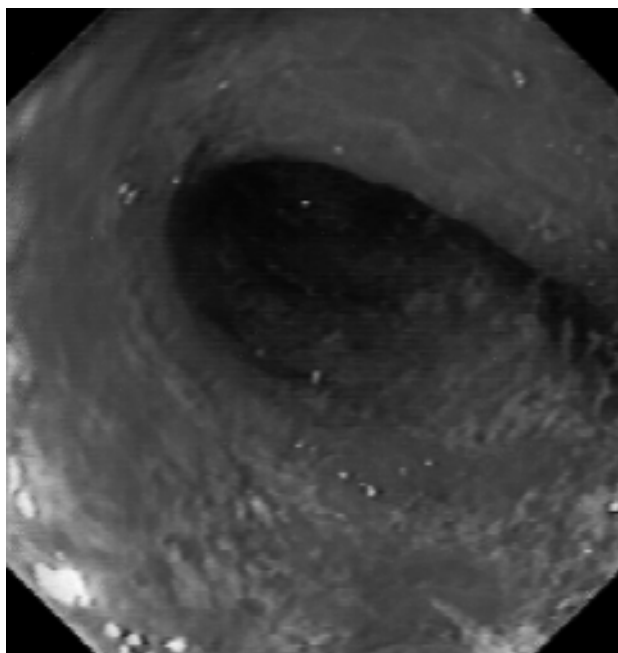


Fig. 1. Aspecto endoscópico de la mucosa rectal.

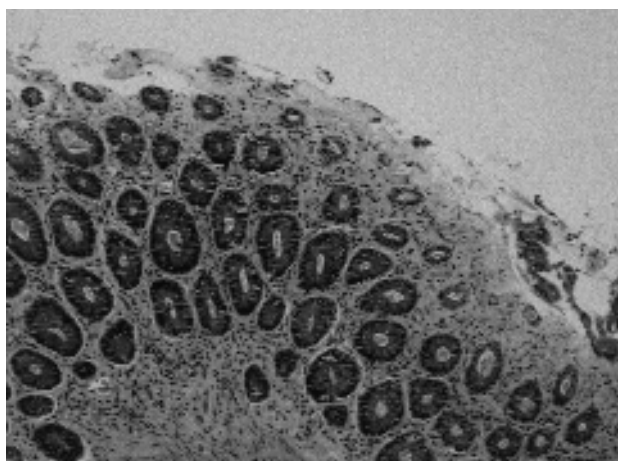


Fig. 2. Imagen histopatológica en la que se aprecia una mucosa cólica con necrosis del epitelio y lámina propia superficiales, y de la parte más apical de las criptas. (Hematoxilina-eosina, 100%.)

ción e irrigación de aire y agua de los canales del endoscopio inmediatamente antes de cada exploración.

V. VILA, E. BRULLET, A. MONTERRAT, R.M. BELLA,  
R. CAMPO, L.I. COLOMER Y F. JUNQUERA  
Endoscopia Digestiva (CD-UDIAT). Corporació Sanitària Parc Taulí.  
Sabadell.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Brullet E, Campo R, Puig M, Fontanet M, Pérez MJ, Llach J et al. Encuesta nacional sobre hábitos de limpieza y desinfección en endoscopia digestiva. Gastroenterol Hepatol 1994; 17: 455-459.
2. Report of a Working Party of the British Society of Gastroenterology and Endoscopy Committee. Cleaning and disinfection of equipment for gastrointestinal endoscopy. Gut 1998; 42: 585-593.

3. Dolcé P, Gourdeau M, April N, Bernard P-M. Outbreak of glutaraldehyde-induced proctocolitis. *Am J Infect Control* 1995; 23: 34-39.
4. Hanson JM, Plusa SM, Bennet MK, Browell DA, Cunliffe WJ. Glutaraldehyde as a possible cause of diarrhoea after sigmoidoscopy. *Br J Sur* 1998; 85: 1385-1387.
5. Birnbaum BA, Gordon RB, Jacobs JE. Glutaraldehyde colitis: radiologic findings. *Radiology* 1995; 195: 131-134.
6. West AB, Kuan SF, Bennick M, Lagarde S. Glutaraldehyde colitis following endoscopy: clinical and pathological features and investigation of an outbreak. *Gastroenterology* 1995; 108: 1250-1255.
7. Caprilli R, Viscido A, Frieri G, Latella G. Acute colitis following colonoscopy. *Endoscopy* 1998; 30: 428-431.
8. Burtin P, Ruget O, Petit R, Boyer J. Glutaraldehyde-induced proctitis after endorectal ultrasound examination: a higher risk of incidence than expected? *Gastrointest Endosc* 1993; 39: 859-860.



## CARCINOMA PRIMARIO INDIFERENCIADO DE CÉLULA PEQUEÑA DE ESÓFAGO: DESCRIPCIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA

**Sr. Director:** El carcinoma primario indiferenciado de célula pequeña de esófago (carcinoma microcítico) es una neoplasia infrecuente y de mal pronóstico, por su comportamiento agresivo, con alta frecuencia de metástasis. Describimos el caso de un paciente que presentó un carcinoma primario e indiferenciado de célula pequeña tipo *Oat-cell* de esófago sin evidencia clínica de metástasis a distancia, y del mismo modo realizamos una revisión de los distintos factores pronósticos y estrategias terapéuticas que en la actualidad se debaten en relación con esta neoplasia.

Varón de 63 años que ingresó desde el servicio de urgencias por disfagia alta brusca con impactación de bolo alimenticio. Entre sus antecedentes destacó un importante hábito tabáquico, cardiopatía isquémica crónica estable y diabetes mellitus tipo 2. El paciente ingresó con mal estado general (ECOG 3), y en la exploración física general no se hallaron adenopatías periféricas ni otros hallazgos patológicos en la exploración por aparatos. El hemograma, la bioquímica y el CEA fueron normales. En su ingreso se realizó una esofagoscopia y se observó en la zona del esófago cervical y a 2 cm de la boca de Killian un cuerpo extraño, que se extrajo endoscópicamente. Debajo de éste y a 20 cm de la arcada dental se visualizó una neoformación vegetante que impedía la progresión del endoscopio. El tránsito esofagogastroduodenal evidenció una estenosis esofágica de unos 15 cm de longitud, con rigidez del segmento afectado e irregularidades de la mucosa de aspecto varicoide, con un componente exofítico añadido en su zona craneal. La exploración gástrica y duodenal fue normal. Las biopsias esofágicas se informaron como fragmentos de mucosa infiltrada por un carcinoma indiferenciado de célula pequeña tipo *Oat-cell*, con positividad para enolasa, cromogranina y sinaptofisina. La tomografía axial computarizada (TAC) reveló un engrosamiento de la pared esofágica que se extendía desde esófago cervical hasta esófago subcarinal, con abundantes adenopatías paraesofágicas superiores y paravertebrales, sin evidenciarse lesiones parenquimatosas pulmonares. La resonancia magnética (RM) de tórax confirmó estos hallazgos, y se descartó la afección de cuerpos vertebrales así como de la aorta descendente y el cayado aórtico. Sí parecía probable la afección de la pared traqueal en la carina. La TAC y la ecografía abdominales fueron normales. Se le propuso poliquimioterapia con carboplatino-etopósido y radioterapia. Recibió dos ciclos de dicho esquema, tras lo cual el paciente decidió seguir tratamiento en otro centro. Falleció a los 3 meses del diagnóstico, tras la administración de otro ciclo de quimioterapia.

El carcinoma microcítico de esófago es una entidad muy poco frecuente. Desde que McKeown describió los primeros casos de *Oat-cell* esofágicos en 1952<sup>1</sup>, se han comunicado hasta la fecha poco más de 250 casos en la bibliografía (Medline, hasta diciembre de 2000). Representa aproximadamente el 1,1-2,8%<sup>2,3</sup> de los distintos tumores esofágicos, aunque en algunas zonas geográficas como Japón se describen series en las que el carcinoma microcítico de esófago alcanza una incidencia su-

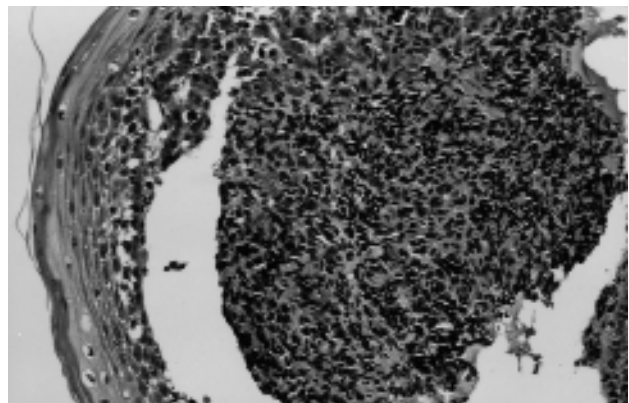


Fig. 1. Epitelio plano pavimentoso de la mucosa esofágica con infiltrado en submucosa por células de núcleo pequeño, hipercromático y sin nucleolo (hematoxilina-eosina 10x).

perior (7,6-9%)<sup>4,5</sup>. Aunque los factores de riesgo parecen superponibles a los del carcinoma microcítico de pulmón, debido al escaso número de pacientes que se describen, no se ha podido establecer una relación de causa-efecto entre el hábito tabáquico y el carcinoma de célula pequeña esofágica. La mayoría de estos tumores se localizan en la parte media y segmentos inferiores del esófago; sin embargo, no se han podido establecer diferencias en cuanto a la clínica de inicio (disfagia y pérdida de peso) con respecto al carcinoma epidermoide esofágico. Al igual que los *Oat-cell* de pulmón, la variedad esofágica presenta un comportamiento agresivo, y se ha detectado hasta en el 49% de los casos metástasis en el momento del diagnóstico<sup>6</sup>. En el estudio de extensión del carcinoma indiferenciado de célula pequeña del esófago se define, por analogía con el carcinoma microcítico de pulmón, a la enfermedad limitada como la masa tumoral confinada al esófago y tejidos periféricos con o sin metástasis linfáticas regionales. La enfermedad extendida o diseminada se define como el tumor que sobrepasa el área locoregional (cualquier T,N,M<sub>1</sub>). Debido a que el carcinoma microcítico de esófago presenta características clínicas e histológicas similares a las del pulmón, se ha propuesto utilizar los mismos esquemas de quimioterapia. Kelsen et al<sup>7</sup> describieron en 1980 el primer caso tratado con quimioterapia sola, utilizando inicialmente una combinación de etopósido y cisplatino seguida por ciclofosfamida-doxorubicina-vincristina. Se logró una respuesta parcial y el paciente falleció a los 10 meses debido a enfermedad metastásica. Posteriormente, Van der Gaast et al<sup>8</sup> publicaron una serie de 11 casos de carcinoma microcítico extrapulmonar tratados con diferentes esquemas de poliquimioterapia (utilizando diferentes combinaciones de los siguientes fármacos: cisplatino, etopósido, doxorubicina, vincristina, ciclofosfamida, bleomicina y mitomicina) y tras los cuales se obtuvo una supervivencia media de 12 meses. En esta misma serie se observó una supervivencia prolongada en los casos de enfermedad limitada al esófago, en los que tras conseguir una respuesta completa con quimioterapia, se utilizó radioterapia local. En la serie de 13 casos presentados por el Massachusetts General Hospital<sup>9</sup>, se logró en un paciente con enfermedad limitada al esófago una supervivencia mayor de 24 meses tras utilizar quimiorradioterapia seguida de braquiterapia esofágica endoluminal. Pese a que sigue siendo controvertido el uso del tratamiento quirúrgico en el carcinoma microcítico de esófago, se han propuesto con intención curativa en la enfermedad locoregional los tratamientos combinados basados en la esofagectomía más quimioterapia preoperatoria con o sin radioterapia y se ha llegado a lograr en algunos casos supervivencias muy prolongadas<sup>10</sup>. Casas et al<sup>6</sup> analizaron los casos descritos en la bibliografía y observaron que en la enfermedad limitada son factores pronósticos favorables la edad menor o igual a 60 años y el tamaño tumoral menor o igual a 5 cm. Se concluyó que el tratamiento debe asociar quimioterapia al tratamiento local. Cabe destacar que no hallaron diferencias en la supervivencia respecto al tipo de tratamiento local elegido (cirugía o radioterapia), aunque el número limitado de casos no permita descartar un beneficio de la cirugía. En la enfermedad diseminada, el estado general del paciente es el mejor factor pronóstico, ya que de él depende la decisión de tratamiento activo y la tolerancia al mismo.

F.J. VERA-MÉNDEZ, J.M. BARÓN<sup>a</sup>, H. HALLAL, J. GARCÍA-SOLANO<sup>b</sup> Y M. MARTÍNEZ-ALBALADEJO  
Servicio de Medicina Interna. <sup>a</sup>Unidad de Oncología. <sup>b</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Santa María del Rosell. Cartagena. Murcia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mc Keown F. Oat-cell carcinoma of the esophagus. *J Pathol Bacteriol* 1952; 64: 889-891.
2. Nichols GL, Kelsen DP. Small cell carcinoma of the esophagus. The Memorial Hospital experience 1970 to 1987. *Cancer* 1989; 64: 1531-1533.
3. Bennouna J, Bardet E, Deguiral P, Douillard JY. Small cell carcinoma of the esophagus. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 455-459.
4. Tateishi R, Taniguchi K, Horai T. Argrophil cell carcinoma (apudoma) of the esophagus: a histopathologic entity. *Wircbows Arch A Path Anat Histol* 1976; 371: 283-294.
5. Briggs JC, Ibrahim NB. Oat cell carcinoma of the esophagus: a clinicopathologic study of 23 cases. *Histopathology* 1983; 7: 261-277.
6. Casas F, Ferrer F, Farrus B, Casals J, Biète A. Primary small cell carcinoma of the esophagus: a review of the literature with emphasis on therapy and prognosis. *Cancer* 1997; 80: 1366-1372.
7. Kelsen DP, Weston E, Kurtz R, Cvitkovic E, Lieberman P, Golbey RB. Small cell carcinoma of the esophagus, treatment by chemotherapy alone. *Cancer* 1980; 45: 1558-1561.
8. Van Der Gast A, Verwey J, Prins E, Splinter FA. Chemotherapy as treatment of choice in extrapulmonary undifferentiated small cell carcinomas. *Cancer* 1990; 65: 422-424.
9. Huncharek M, Muscat J. Small cell carcinoma of the esophagus. The Massachusetts General Hospital experience, 1978 to 1993. *Chest* 1995; 107: 179-181.
10. Medgyesy CD, Wolff RA, Putnam JB Jr, Ajani JA. Small cell carcinoma of the esophagus: the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience and literature review. *Cancer* 2000; 88: 262-267.



## FÍSTULA BILIOCUTÁNEA ESPONTÁNEA. UNA ENTIDAD CLÍNICA RARA

**Sr. Director:** La fístula biliar externa espontánea fue inicialmente descrita por Thilesius en 1670 y era realmente común en el siglo XIX antes de la cirugía biliar moderna<sup>1</sup>. Desde 1900 hasta 1990 se han comunicado unos 65 casos en la bibliografía mundial<sup>1,2</sup>. Su rareza en los últimos años es debido a la disponibilidad de antibióticos de amplio espectro, al diagnóstico temprano con ecografía de la litiasis biliar y a la mejoría de las técnicas quirúrgicas sobre el árbol biliar<sup>3</sup>. Se presenta un cuadro de fístula biliocutánea.

Varón de 80 años con antecedentes de hipertensión arterial, y colelitiasis que consultó por dolor en hipocondrio derecho intermitente de un mes de evolución. En los últimos 10 días venía apreciando una tumoración en región subcostal derecha que cambiaba según la posición y sensación distérmica.

En la exploración física destacaba una temperatura de 37,4 °C y una tumoración dura no fluctuante de unos 5 cm de diámetro en región subcostal derecha. En el análisis de sangre destacaba: leucocitos de 11.010/μl, velocidad de sedimentación globular (VSG) de 69 mm en la primera hora, y proteína C reactiva de 144 mg/l. La ecografía abdominal evidenciaba en el hígado una imagen quística calcificada de 37 mm en el segmento lateral del lóbulo hepático derecho sugestiva de quiste hídrico, así como una vesícula escleroatrófica. La ecografía de la tumoración demostraba características sonográficas mixtas, con contenido sólido y zonas quísticas y afectaba al plano subcutáneo y muscular. La tomografía abdominal evidenciaba un absceso de pared toracoabdominal derecha con burbujas aéreas en su interior con un mayor grosor sobre la fisura hepática interlobar. Se realizó una punción de la tumoración con aguja fina, obteniéndose 5 ml de contenido purulento. A continuación se realizó un incisión, drenaje, lavado y desbridamiento del absceso y se inició tratamiento antibiótico con amoxicilina-ácido clavulánico, 2 g/8 h por vía intravenosa. El paciente quedó afebril en las horas siguientes, si bien continuaba con secreción purulenta continua. Al décimo día el paciente notó la salida por el orificio de drenaje de pus de varios elementos sólidos, de consistencia pétreas de color marrónáceo que correspondía a litiasis biliar (fig. 1). Debido al buen estado general del paciente, se procedió al alta hospitalaria con tratamiento antibiótico oral. Tres meses después se intervino al paciente apreciándose una fístula externa, fístula al intestino delgado y vesícula escleroatrófica y se

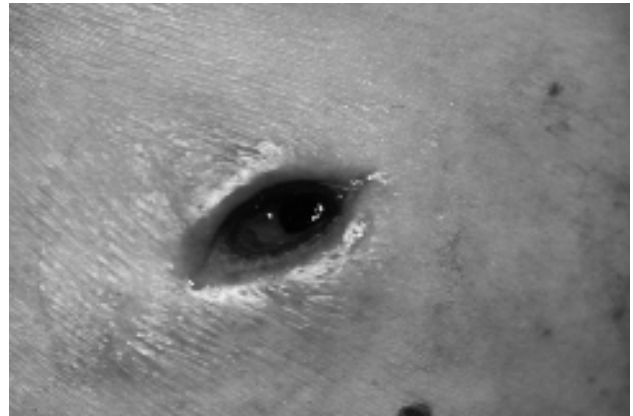


Fig. 1.

procedió a la desconexión de ambas fistulas y posterior colecistectomía. En el informe anatomopatológico de la pieza, se informa de un adenocarcinoma moderadamente diferenciado de vesícula biliar.

Las fístulas biliares en su mayoría son entéricas (el 77% al duodeno y el 15% al colon) mientras que las externas son raras (< 5%)<sup>4</sup>. Las fístulas biliocutáneas suelen abrir en el cuadrante superior derecho y en región periumbilical<sup>1,5-7</sup>, y en menor medida en otras localizaciones del abdomen como en la fosa ilíaca derecha<sup>8</sup>. La perforación de la vesícula suele ser consecuencia de una litiasis biliar, de una colecistitis asociada a litiasis o no, y más raramente por una neoplasia de vesícula biliar. Tras la inflamación de la vesícula se originan adherencias de éstas con la pared abdominal, y posteriormente se perfora la vesícula y aparece un absceso por continuidad sobre la pared abdominal que puede erosionar la piel<sup>1,7</sup>. Este cuadro es más frecuente en mujeres, ancianos y pacientes diabéticos<sup>1,3,4,8</sup>. Puede cursar con una tumoración o masa de pared abdominal generalmente cambiante<sup>6,7</sup> o con la aparición de fístula<sup>3,7</sup>. Por la fístula suele drenar contenido purulento<sup>3,8</sup> o bilis<sup>7</sup> y en algunos casos se observa la expulsión de litiasis biliar por la fístula<sup>6,8</sup>, como ocurrió en este caso.

El tratamiento de la fístula aguda requiere un adecuado drenaje, antibióticos y medidas generales de soporte. Hasta en un 20% de los casos la fístula biliar externa espontánea puede curar de forma espontánea<sup>1</sup>. Si bien se prefiere esperar que se autolime el drenaje del contenido purulento para realizar una colecistectomía electiva con previa realización o no de fistulografía por el orificio<sup>3,5,7</sup>. En caso de drenaje de abundante contenido por la fístula se practicaría una exploración del árbol biliar sin demora<sup>3,7</sup>. Ante todo paciente con masa en hipocondrio derecho o el drenaje de contenido purulento o biliar a través de fístula en hipocondrio derecho o epigastrio se debería sospechar la posibilidad de una fístula biliocutánea.

J.M. RAMOS RINCÓN<sup>a</sup>, A. FERNÁNDEZ FRÍAS<sup>b</sup>,  
D. COSTA NAVARRO<sup>b</sup>, M.J. AGULLÓ ROYO<sup>a</sup>, A. ARROYO  
SEBASTIÁN<sup>b</sup>, A. MARTÍN HIDALGO<sup>a</sup> y R. CALPENA RICO<sup>b</sup>  
Servicios de <sup>a</sup>Medicina Interna y <sup>b</sup>Cirugía General.  
Hospital General Universitario de Elche. Alicante.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Henry CL, Orr TG Jr. Spontaneous external biliary fistulas. *Surgery* 1949; 26: 641-646.
2. Fitchett CW. Spontaneous external biliary fistula. *Va Med* 1970; 97: 538-543.
3. Andley M, Biswas RS, Ashok S, Somshekar G, Gulati SM. Spontaneous cholecystocutaneous fistula secondary to calculous cholecystitis. *Am J Gastroenterol* 1996; 81: 1656-1657.



4. Glenn F, Reed C, Graffe WR. Biliary enteric fistula. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 153: 527-531.
5. Birch BRP, Cox SJ. Spontaneous external biliary fistula uncomplicated by gallstones. *Postgrad Med J* 1991; 67: 391-392.
6. Hoffman L, Beaton H, Wantz G. Spontaneous cholecystocutaneous fistula. A complication of neglected biliary tract disease. *J Am Geriatr Soc* 1982; 30: 632-634.
7. Ulreich S, Henken M, Levinson ED. Imaging in the diagnosis of cholecystocutaneous fistulae. *J Can Ass Radiol* 1983; 34: 39-41.
8. Mynin JS. Spontaneous cholecystocutaneous fistulae secondary to calculous cholecystitis. *Br J Clin Pract* 1993; 47: 341-342.



## ANOSMIA Y AGEUSIA INDUCIDAS POR EL INTERFERÓN EN LA HEPATITIS CRÓNICA C

**Sr. Director:** En relación al caso de anosmia secundaria al tratamiento con interferón (IFN) en un paciente con hepatitis crónica C, publicado en su revista por Fernández FJ et al<sup>1</sup>, queremos comunicar un nuevo caso de anosmia por IFN durante el tratamiento de la hepatitis C, en el que además se asocia la aparición de ageusia.

Varón de 33 años remitido para estudio por hipertransaminasemia mantenida en los últimos 10 años. Entre sus antecedentes personales destaca una disfibrinogenemia por la que precisó transfusión de plasma en la infancia. No había hábitos tóxicos. En la analítica se apreció hipertransaminasemia (GOT: 65 U/l, GPT: 138 U/l), siendo el resto de parámetros bioquímicos, la hematología y el estudio de coagulación normales, a excepción de cifras bajas de fibrinógeno. Anticuerpos frente al virus de la hepatitis C (VHC) positivos, ARN VHC positivo, genotipo 1b. Se descartaron otras causas de hepatopatía (serología VHB negativa, estudio autoinmunidad y metabólico normales). La ecografía abdominal evidenció un leve aumento de la ecogenicidad hepática, sin signos de hipertensión portal. No se realizó biopsia hepática ante el riesgo incrementado de hemorragia en este paciente con disfibrinogenemia, y se decidió iniciar tratamiento con IFN- $\alpha$  2b a dosis de 3MU, 3 días en la semana durante 12 meses. Al completar el primer mes de tratamiento el paciente refirió anosmia y ageusia. El examen otorrinológico y la tomografía axial computarizada (TAC) craneal fueron normales, así como el resto de la exploración neurológica. Ambos síntomas persistieron durante el tratamiento, al cual respondió con recidiva posterior, y se mantienen actualmente, 18 meses tras la suspensión del mismo.

Durante el tratamiento de la hepatitis crónica C con IFN es frecuente la aparición de efectos secundarios diversos, generalmente reversibles, relacionados con la dosis y la duración del tratamiento, y que raramente obligan a suspender el fármaco. Las alteraciones neurológicas representan menos del 1% del total de efectos adversos del IFN<sup>2</sup>. Se han descrito casos aislados de parestias, polineuropatía desmielinizante<sup>3</sup>, parálisis facial<sup>4</sup> y de anosmia<sup>1,5,6</sup>. Estos efectos neurológicos han remitido espontáneamente al suspender el IFN o bien con tratamiento específico, salvo la anosmia que ha persistido en todos los casos comunicados. Se desconoce el mecanismo mediante el que el IFN produce las alteraciones neurológicas, pero es probable que por su efecto inmunomodulador actúe sobre citocinas que desempeñan un papel en procesos autoinmunes<sup>7</sup>, o puede tratarse de una toxicidad neurológica directa por el IFN. En el caso que presentamos, la anosmia se desarrolló de forma temprana durante el tratamiento y persiste al suspenderlo, lo que sugiere una neurotoxicidad irreversible inducida por el IFN.

M.L. MANZANO ALONSO, R. MUÑOZ GÓMEZ,  
G. CASTELLANO TORTAJADA Y J.A. SOLIS HERRUZO  
Servicio de Medicina de Aparato Digestivo.  
Hospital 12 de Octubre. Madrid.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández FJ, Castiella A, Tejada AM, García M. Anosmia secundaria a tratamiento con interferón en un paciente con hepatitis crónica C. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23: 499-500.
2. Okanoue T, Sakamoto S, Itoh Y, Minami M, Yasui K, Sakamoto M et al. Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1996; 25: 283-291.

3. Meriggioli MN, Rowin J. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy after treatment with interferon-alpha. *Muscle Nerve* 2000; 23: 433-435.
4. Ogundipe O, Smith M. Bell's palsy during interferon therapy for chronic hepatitis C infection in patients with haemorrhagic disorders. *Haemophilia* 2000; 6: 110-112.
5. Kraus I, Vitezic D. Anosmia induced with alpha interferon in a patient with chronic hepatitis C. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000; 38: 360-361.
6. Maruyama S, Hirayama C, Kadowaki Y, Sagayama A, Omura H, Nakamoto M. Interferon-induced anosmia in a patient with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 122-123.
7. Vial T, Choquet-Kastylevsky G, Liautard C, Descotes J. Endocrine and neurological adverse effects of the therapeutic interferons. *Toxicology* 2000; 142: 161-172.



## HEPATOTOXICIDAD CRÓNICA POR FENITOÍNA

**Sr. Director:** La fenitoína es un fármaco anticonvulsivo que produce hepatotoxicidad en forma de una reacción de tipo idiosincrásica por mecanismo de hipersensibilidad<sup>1</sup>. Presentamos el caso de un paciente que desarrolló hepatotoxicidad crónica por fenitoína de forma asintomática, que revirtió con la retirada del fármaco.

Varón de 41 años sin hábitos tóxicos, remitido para estudio por presentar alteración de la bioquímica hepática en los 6 meses previos, encontrándose asintomático. Como único antecedente destacaba la toma de fenitoína desde hacía un año por crisis epilépticas. La exploración física era normal. La analítica evidenciaba: GPT de 92 U/l, GGT de 668 U/l, fosfatasa alcalina (FA) de 403 U/l; el resto de parámetros bioquímicos y hematológicos, así como el estudio de coagulación eran normales. Las serologías de virus de las hepatitis B y C, y el resto de virus hepatotrópicos fueron negativas. El estudio de autoinmunidad fue negativo y el metabólico, normal. Se realizó ecografía abdominal, que cursó sin alteraciones. La biopsia hepática evidenció tejido hepático que conservaba su arquitectura, sin fibrosis relevante. Los tractos portales no presentan alteraciones. En los lobulillos existía mínimo infiltrado inflamatorio difuso mixto. Se observó esmerilización de citoplasmas hepatocitarios, que comprometía al 30% de las células hepáticas, de localización preferente en la zona centrolobulillar, sin esteatosis ni pigmento biliar y mínima siderosis. El diagnóstico anatomopatológico consistió en cambios sugestivos de hepatotoxicidad. La inmunohistoquímica del virus B fue negativa. Ante el diagnóstico histológico se retiró la fenitoína, apreciando una progresiva mejoría de la bioquímica hepática en las analíticas practicadas al primer y al tercer mes tras la suspensión del fármaco (primer mes: GPT 77 U/l, GGT 438 U/l, FA 408 U/l; tercer mes: GPT 51 U/l, GGT 50 U/l, FA 217 U/l).

La hepatotoxicidad inducida por fenitoína consiste en una reacción de tipo idiosincrásica que ocurre de modo impredecible en menos del 1% de los casos, no ligado a la dosis, y que aparece de forma temprana, generalmente durante las primeras 6 semanas de tratamiento<sup>2</sup>. Aunque se desconoce el mecanismo hepatotóxico de la fenitoína, se postula que el principal mecanismo subyacente es la hipersensibilidad (inmunoalergia), mediante la formación de complejos fármaco-proteínas que actúan como neoantígenos, desencadenando una respuesta humoral y/o celular, o bien por la existencia de una variabilidad genética de las isoenzimas del citocromo P450, que determina la producción de metabolitos tóxicos<sup>3</sup>.

Los síntomas de presentación son fiebre, anorexia, mialgias y artralgias, y se acompañan de linfadenopatía, exantema y hepatomegalia<sup>1,4</sup>. En el hígado se produce una hepatitis aguda, con elevación de transaminasas y, en ocasiones, ictericia. Con la retirada de la fenitoína se resuelve el cuadro clínico, y éste es el principal criterio diagnóstico. La readministración del fármaco conlleva una reaparición del mismo, en ocasiones de mayor gravedad que el inicial<sup>5</sup>.

En el caso que presentamos se descartaron otras causas de hepatopatía, la histología hepática demostraba toxicidad farmacológica y, además, con la retirada de la fenitoína se observó un descenso progresivo de las enzimas hepáticas, por lo que existen criterios suficientes que permiten concluir que la alteración está inducida por la fenitoína. El cuadro aparece de forma tardía y cursa de forma asintomática, por lo que no se tra-

ta de la reacción tóxica aguda que es común en la toxicidad por la fenitoína.

Como conclusión, aunque es muy infrecuente, debe considerarse la toxicidad crónica por fenitoína en el diagnóstico diferencial de las alteraciones enzimáticas hepáticas crónicas.

M.L. MANZANO ALONSO, R. MUÑOZ GÓMEZ,  
I. FERNÁNDEZ VÁZQUEZ, G. CASTELLANO TORTAJADA  
Y J.A. SOLIS HERRUZO  
Servicio de Medicina de Aparato Digestivo.  
Hospital 12 de Octubre. Madrid.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Smythe MA, Umstead GS. Phenytoin hepatotoxicity: a review of the literature. DICP 1989; 23: 13-18.
2. Chitturi S, Farrell GC. Drug-induced liver disease. Current treatment options in gastroenterology 2000; 3: 457-462.
3. Larrey D, Pageaux GP. Genetic predisposition to drug-induced hepatotoxicity. J Hepatol 1997; 26 (Supl 2): 12-21.
4. Prosser TR, Lander RD. Phenytoin-induced hypersensitivity reactions. Clin Pharm 1987; 6: 728-734.
5. Larrey D. Drug-induced liver diseases. J Hepatol 2000; 32 (Supl 1): 77-88.

## INFORMACIÓN

3<sup>rd</sup> World Chinese Congress of Digestology  
W n e l d Ch i-  
C o e s n -  
g r e s s f  
o D i  
g e s t i o -  
l o g y

23-25 September 2002

The third World Chinese Congress of Digestology (WCCD) will be co-sponsored by the World Journal of Gastroenterology (English), World Chinese Journal of Digestology, and Diagnosis and Treatment of Digestive Diseases on September 23-25, 2002 in China.

Contact: Lian-Sheng Ma, President of WCCD, P.O.Box 2345, Beijing 100230, China. Fax: 0086-65891893; e-mail: wcjd@public.bta.net.cn.