

CARTAS AL DIRECTOR

HIRSUTISMO, FLUTAMIDA Y TOXICIDAD HEPÁTICA

Sr. Director: A raíz de la carta publicada en su Revista GASTROENTEROLOGÍA Y HEPATOLOGÍA en el que se describe un caso de hepatotoxicidad por flutamida en el tratamiento del hirsutismo¹, nos gustaría aportar un caso de similares características tratado por nosotros recientemente.

Paciente de 23 años sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés ni hábitos tóxicos, en tratamiento con flutamida a dosis de 250 mg/12 h por hirsutismo idiopático desde hacía 4 meses. Acudió a urgencias por un cuadro de 3 días de evolución de molestias abdominales inespecíficas, náuseas, vómitos matinales y astenia, junto a ictericia en la piel y mucosas, coluria y acolia.

En la exploración destacaba una intensa ictericia de la piel y mucosas, sin otras lesiones dérmicas, junto a una hepatomegalia blanda-elástica de 3-4 cm, indolora y sin soplos, a expensas de ambos lóbulos.

En el hemograma y la bioquímica realizados en el momento del ingreso se obtuvieron los siguientes datos: VSG, serie roja y blanca, normales; plaquetas 149.000; bilirrubina total 22,42 mg/dl; bilirrubina directa 19,5 mg/dl; GOT 1.365 U/l; GPT 1.618 U/l, GGT 130 U/l, FA 422 U/l y tiempo de protrombina del 68%.

Los estudios ecográficos practicados en el momento del ingreso y a los 15 días del inicio del cuadro no pusieron de manifiesto alteraciones biliares ni parenquimatosas hepáticas.

Las serologías virales IgM anti-VHA, HBs Ag, anti-HBc, anti-VHC y las determinaciones de anticuerpos IgM para citomegalovirus, herpes virus y virus de Epstein-Barr fueron negativas. También dieron resultados negativos los anticuerpos antinucleares, antimusculo liso, anti-LKM-1 y antimitocondriales. Las cifras de ceruloplasmina, alfa-1-antitripsina y cobre en orina de 24 h estaban dentro de los límites normales. Inicialmente, los valores de ferritina eran de alrededor de 7.000 ng/ml, cifras que posteriormente se normalizaron.

Tras la supresión de la flutamida la paciente evolucionó de manera satisfactoria, con mejoría clínica y de los parámetros bioquímicos; no obstante, a los 28 días reingresó por un nuevo cuadro de intensa ictericia. Presentaba una bilirrubina total de 46,7 mg/dl, con fracción directa de 31,7 mg/dl; LDH de 626 U/l; GOT de 979 U/l; GPT de 965 U/l, y FA de 459 U/l. Los parámetros de coagulación eran normales y, de nuevo, la ecografía hepática no puso de manifiesto datos reseñables. En la anamnesis realizada negó la reintroducción de la flutamida ni otros fármacos o sustancias externas. La evolución posterior fue también favorable, con normalización completa de las pruebas hepáticas a los 4 meses del inicio del tratamiento.

La flutamida es un antiandrógeno oral no esteroide aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 1989 para el tratamiento del cáncer prostático avanzado. Utilizado inicialmente con esta indicación por los urólogos, con posterioridad se ha empleado también en la hipertrofia benigna de próstata y en el hirsutismo idiopático².

En las series publicadas es frecuente encontrar alteraciones leves o moderadas de las transaminasas, que se estabilizan o se resuelven al disminuir la dosis del fármaco³. No obstante, existen en la bibliografía comunicaciones en las que estas alteraciones hepáticas han sido graves^{4,6} e incluso fatales⁷. Wysowski et al, en una revisión sobre la hepatotoxicidad asociada a flutamida en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado, comunicaron 20 fallecimientos, con una tasa aproximada de hospitalización del 3 por 10.000, 10 veces superior a la tasa de ingreso por hepatitis no infecciosa en pacientes mayores de 65 años.

En aquellos casos en los que se ha realizado una biopsia hepática, los hallazgos histológicos principales han sido de necrosis hepática^{5,7} –más o menos extensa– y en ocasiones fenómenos colestásicos. En nuestra paciente no se realizó la biopsia por la alta sospecha etiológica y su buena respuesta a la supresión de éstos; no obstante, quizás debería haberse realizado en su reingreso al mes, pero también en esta ocasión la evolución de la paciente fue rápidamente satisfactoria, con disminución y normalización completa de la batería hepática, por lo que no lo consideramos necesario.

En cuanto al mecanismo patogénico de la flutamida, hay varias hipótesis y no del todo convincentes. Quizás pudiera tratarse de pacientes con alteraciones en el fenotipo metabolizador del citocromo P450⁸. Se habla también de un posible mecanismo idiosincrásico de tipo inmunológico en el cual la flutamida o alguno de sus metabolitos desencadenarían una respuesta inmunitaria en la cual el órgano diana sería el hepatocito, todo

ello asociado a un HLA particularmente «autoinmune»⁸. En nuestro caso no hubo fenómenos de hipersensibilidad asociados, pero el hecho de presentar un segundo episodio de hepatitis en ausencia de reintroducción del fármaco hace pensar más en una idiosincrasia de tipo inmunológico que de tipo metabólico.

En conclusión, este caso, junto a los previamente descritos en la bibliografía, sirve para hacer de nuevo hincapié en los riesgos hepáticos que entraña la flutamida. Conviene ajustar el uso de este fármaco a aquellos casos en que la relación riesgo-beneficio lo indique (p. ej., cáncer de próstata avanzado) y evitarlo en otras afecciones más banales, como es nuestro caso, donde otros tratamientos (finasterina, triptolirina, etc.)^{3,9} han demostrado beneficio sin, al parecer, efectos secundarios.

Por otra parte, creemos que todos aquellos pacientes que vayan a realizar un tratamiento prolongado con flutamida deberían ser sometidos a un control periódico de transaminasas (semanal o bisemanal), incluso ante la ausencia de alteraciones clínicas pues, como vemos en nuestro caso, la presencia de náuseas, vómitos o molestias abdominales pueden indicar ya una afección hepática grave, a veces, irreversible.

M.L. RUIZ-REBOLLO, R. ATIENZA-SÁNCHEZ,
y E. LÓPEZ-GARCÍA^a

^aResidente Medicina Familiar y Comunitaria.
Sección de Aparato Digestivo.
Hospital de Medina del Campo. Valladolid.

BIBLIOGRAFÍA

1. Román-Llorente FJ, Álvarez-Navascués C, Suárez-González A, González-Bernal AC. Hepatitis tóxica por flutamida e hirsutismo. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23: 258.
2. Frussetti F, Baersi C, Parrini D et al. Treatment of hirsutism: comparison between different antiandrogens with central and peripheral effects. *Fertil Steril* 1999; 71: 445-451.
3. Falsetti I, Gambera A, Legrenzi L et al. Comparison of finasteride versus flutamide in the treatment of hirsutism. *Eur J Endocrinol* 1999; 141: 361-367.
4. Mena FJ, Goyeneche ML, Velicia R et al. Hepatitis aguda colestásica secundaria a flutamida. *Rev Esp Enferm Digest* 1998; 90: 376-377.
5. Nicolás D, Pérez-Ebrí ML, Sarrión JV, Nos P. Hepatitis aguda por flutamida. *Gastroenterol Hepatol* 1999; 22: 262-263.
6. Cuevas-Campos MA, Pareja-Llorens G, García-Romero E, Bertomeu-Blanch F. Hepatotoxicidad por flutamida. *Gastroenterol Hepatol* 1998; 21: 499-500.
7. Dourakis SP, Alexopoulou AA, Hadziyannis SJ. Fulminant hepatitis after flutamide treatment. *J Hepatol* 1994; 20: 350-353.
8. Pontiroli L, Sartori M, Pittau S et al. Flutamide-induced acute hepatitis: investigation on the role of immunoallergic mechanisms. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30: 310-314.
9. Wysowski DK, Fourcroy JL. Flutamide hepatotoxicity. *J Urol* 1996; 155: 209-212.

CITROBACTER FREUNDII: CAUSA POCO FRECUENTE DE PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA

Sr. Director: Entre las complicaciones evolutivas de la cirrosis hepática se encuentra la peritonitis bacteriana espontánea (PBE). Los gérmenes más frecuentemente implicados en dicho proceso son los bacilos gramnegativos y los cocos grampositivos, siendo pocos los casos descritos producidos por el género *Citrobacter*¹. Presentamos un caso de PBE producida por *C. freundii*, con mala evolución clínica por falta de respuesta a tratamiento habitual.

Paciente de 56 años que ingresó por dolor abdominal difuso y aumento del perímetro abdominal de 72 h de evolución, sin otra clínica asociada. Entre sus antecedentes no refería alergias, estaba diagnosticado de osteoartritis y había sido intervenido de herniorrafia inguinal y umbilical, y un año después de hernioplastia inguinal derecha y umbilical, colocándose malla metálica. En 1991 fue diagnosticado de cirrosis hepática de origen etílico tras un episodio de encefalopatía. Cinco meses antes del ingreso actual había presentado un primer episodio de descompensación hidrópica, por lo que mantenía tratamiento con diuréticos