

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 blando-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, antimúsculo 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 hipertrófia 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 graves⁴⁻⁶ 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 P450⁵. 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, triptolerina, 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. Fruzzetti 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, Bermejo-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. Pontioli 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 gram-negativos 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 osteoartrosis y había sido intervenido de herniorrafia inguinal y umbilical, y un año después de herniplastia 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

En el momento de ingreso el paciente estaba afebril, con una presión arterial de 140/80 mmHg, estigmas de hepatopatía crónica, soplo sistólico II/VI, hepatosplenomegalia, dolor abdominal y semiología de ascitis. En la analítica urgente realizada se obtuvieron los siguientes datos: 3.700 leucocitos (un 82,4% de PMN), hemoglobina de 12,8 g/dl, hematocrito del 37%, 27.000 plaquetas y actividad de protrombina del 56%. No hubo hallazgos patológicos en la orina. Las radiografías de tórax y abdomen se encontraban dentro de la normalidad. Se realizó una paracentesis diagnóstica, objetivándose en el líquido ascítico 900 leucocitos con un 28% de PMN y con cultivo negativo. Se instauró tratamiento con cefotaxima, espironolactona, furosemida, vitamina K, lactulosa y analgesia. Se realizó estudio con ecografía abdominal que puso de manifiesto la existencia de desestructuración del parénquima hepático, ascitis, con vesícula y vía biliar normales, así como un quiste renal izquierdo. La gastroscopia evidenció varices esofágicas de grado I-II con gastropatía de hipertensión portal (HTP).

A los 6 días del ingreso se produjo ligero deterioro de la función renal (urea de 62 mg/dl) y ante la persistencia del dolor abdominal se realizó una nueva paracentesis, objetivándose empeoramiento del recuento celular (2.320 células, con un 65% de PMN), proteínas de 1,3, LDH de 140, glucosa de 134 y cultivo negativo. Se añadió metronidazol al tratamiento. En los dos días siguientes el volumen de ascitis aumentó, asociándose oliguria. Se realizó una tercera paracentesis de 4 litros, observándose un aumento de los PMN (8.800 células con un 80% de PMN) y con cultivo negativo. Se asoció perfusión intravenosa de seroalbúmina y se modificó el régimen de antibióticos, incorporando imipenem (500 mg/6 h).

A las 48 h el paciente presentó fiebre, aislándose entonces en el líquido ascítico un bacilo gramnegativo (resto de estudio: 8.000 células con un 70% de PMN, adenosina aminasa [ADA] 11, proteínas 2,1, glucosa 138 y LDH 158). Posteriormente, dicho germen se identificó como *Citrobacter freundii* sensible al ciprofloxacino y resistente al resto de antibióticos utilizados, administrándose entonces a dosis de 400 mg/12 h.

Se realizó TAC abdominal sin que se evidenciara ningún foco séptico, y se apreció un líquido ascítico con gas libre intraperitoneal, signos de hepatopatía de HTP. La evolución del paciente fue tórpida y fue trasladado a la UCI. El paciente desarrolló un cuadro de shock séptico con fracaso multiorgánico, falleciendo 20 días después del ingreso.

El género *Citrobacter* fue descrito en 1932 por Werkman y Gillen², e incluye hasta 11 especies genómicas³, siendo las más importantes, por su capacidad patogénica: *C. koseri* (*C. diversus*), *C. amalonaticus*, *C. farmeri* (sp.nov.) y *C. freundii*. Este último ha sido descrito en pocas ocasiones como germen implicado en la PBE de pacientes con cirrosis hepática de origen etílico, así como en enfermos con síndrome nefrótico^{4,5}. En nuestro paciente no se consiguió el control del cuadro infeccioso, al contrario de lo descrito en otros casos^{6,7}, siendo la evolución clínica tórpida y con desenlace fatal. Creemos que, en nuestro caso, la mala evolución se debió a que la negatividad de los cultivos de forma repetida supuso un retraso en el inicio sólo de la antibioterapia más adecuada; además, *Citrobacter* fue aislado en el cuarto cultivo y era resistente a cefotaxima. Queda por determinar por qué el primer cultivo fue negativo, a pesar de que el paciente no estaba realizando tratamiento antibiótico ni profiláctico con quinolonas en su domicilio. Se han descrito casos de *Citrobacter* resistentes a cefotaxima⁸, posiblemente por la producción de una betalactamasa (pI,8,4) perteneciente a la familia CTX-M, con una elevada actividad cefotaxima-hidrolizante (CTX-M-3), y es probable que en nuestro caso pudiera estar implicado dicho mecanismo. Consideramos que el interés del caso radica en lo infrecuente del patógeno implicado y en el hecho aún menos habitual de su falta de respuesta al tratamiento convencional con cefotaxima, por lo que debe plantearse la posibilidad de PBE producida por *C. freundii* en los casos de mala evolución clínica con cultivos negativos, en los que quizás convendría modificar de forma precoz el régimen antibiótico y utilizar imipenem⁹ o ciprofloxacino, como en otros cuadros infecciosos producidos por el género *Citrobacter*.

B. LÓPEZ VIEDMA, C. ALMOHALLA, L. LEDO, J.L. ULLA,
M.J. VÁZQUEZ SAN LUIS, M.B. FERNÁNDEZ ARRUTI
y E. VÁZQUEZ ASTRAY

Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario de Pontevedra.

BIBLIOGRAFÍA

- Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Riddock LJ, Planas R, Bernard B et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International ascitis Club. J Hepatol 2000; 32: 142-153.
- Werkman CH, Gillen GF. Bacteria producing triethylene glycol. L Bacteriol 1932; 23: 167-182.
- Brenner DJ, Grimont PA, Steigerwalt AG, Fanning GR, Ageron E, Riddle CF. Classification of citrobacteria by DNA hybridization: designation of *Citrobacter farmeri* sp. nov., *Citrobacter youngae* sp. nov., *Citrobacter braakii* sp. nov., *Citrobacter werkmanii* sp. nov., *Citrobacter sedlakii* sp. nov., and three unnamed *Citrobacter* genospecies. Int J Syst Bacteriol 1993; 43: 645-658.
- Kato A, Otake T, Furuya R, Nakajima T, Ohura M, Kumagai H et al. Spontaneous bacterial peritonitis in an adult patient with nephrotic syndrome. Intern Med 1993; 32: 719-721.
- Lipsky BA, Hook EW, Smith AA, Plorde JJ. Citrobacter infections in humans: experience at the Seattle Veterans Administration Medical Center and a review of the literature. Rev Infect Dis 1980; 2: 746-760.
- De Vega T, Fontanillas N, Méndez MA, Casal S. Spontaneous bacterial peritonitis due to *Citrobacter freundii*. Gastroenterol Hepatol 1999; 22: 31.
- De Luis DA, Aller R, Boixeda D, Ruiz del Árbol L, Martín de Argila C. Spontaneous bacterial peritonitis caused by *Citrobacter diversus*: case report. Clin Infect Dis 1997; 24: 81-82.
- Gniadkowski M, Schneider I, Palucha A, Jungwirth R, Mikiewicz B, Bauerfeind A. Cefotaxime-resistant *Enterobacteriaceae* isolates from a hospital in Warsaw, Poland: identification of a new CTX-M-3 cefotaxime-hydrolyzing beta-lactamase that is closely related to the CTX-M-1/MEN-1 enzyme. Antimicrob Agents Chemoter 1998; 42: 827-832.
- Haimi-Cohen Y, Amir J, Weinstock A, Varsano I. The use of imipenem-cilastatin in neonatal meningitis caused by *Citrobacter diversus*. Acta Paediatr 1993; 82: 530-532.

HEPATITIS AGUDA POR NIMESULIDA

Sr. Director: La nimesulida es un antiinflamatorio no esteroide (AINE), inhibidor selectivo de la enzima ciclooxygenasa (COX-2). Posee un grupo funcional sulfonanilida con capacidad antiinflamatoria, antipirética y también antiagregante plaquetaria, con baja toxicidad gastrointestinal. Se metaboliza en el hígado a 4-hidroxi-nimesulida (metabolito posiblemente activo), que es excretado por la bilis y la orina; sólo un 0,1% del fármaco se elimina inalterado en orina. En el momento de su comercialización no existían datos de riesgo de hepatotoxicidad significativa, pero la aparición de varios casos de hepatitis por nimesulida obligó a la inclusión de dicho riesgo en su ficha técnica en enero de 2000. En la actualidad, en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) figuran 20 casos de sospechas de reacciones adversas de tipo hepático con nimesulida. La gran mayoría (84%) corresponden a mujeres de una edad media de 66,2 años; no obstante, parece poco probable que exista una relación entre el sexo y este tipo de reacción adversa¹. En ocho casos se describen sólo alteraciones de las enzimas hepáticas, y el resto corresponde a cuadros de hepatotoxicidad sintomática (comunicación del centro de farmacovigilancia de Murcia), como en nuestro caso. Presentamos a continuación un caso clínico de hepatitis producida por nimesulida.

Varón de 64 años que ingresó por presentar en las últimas 2 semanas astenia, ictericia y coluria. Una semana antes había recibido tratamiento con Klacid[®], 250 mg cada 8 h y Algidol[®] cada 12 h durante 2 días. Entre sus antecedentes personales destaca appendicectomía 30 años antes y la ingestión de nimesulida, 100 mg cada 12 h, en los últimos 6 meses por dolores óseos, hasta 2 días antes del ingreso. En la exploración física el único hallazgo fue ictericia conjuntival y mucocutánea. En la analítica solicitada al ingresar presentó: bilirrubina total 17,6; bilirrubina directa 13,5; GPT 1.705; GOT 1.397; fosfatasa alcalina 512; GGT 823; colesterol 232; triglicéridos 206; ferritina 9.678; hierro 228; albúmina 3,34, y gammaglobulinas 1,26. Los marcadores virales A, B, C, VIH, CMV, Epstein-Barr fueron negativos. La serología para *Listeria pneumophila*, *Mycoplasma* y *Coxiella burnetii* también fueron negativos. El tiempo de protrombina era de 1,6. La glucemia, ácido úrico, sodio, potasio, amilasemia, calcio, fosfato, colinesterasa, T₄ libre, TSH y el hemograma fueron normales, así como las radiografías de tórax y abdomen y la ecografía hepatobiliar. Los autoanticuerpos AMA, ANA, SMA, anti-ADN y LKM-1 fueron negativos.