



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



CARTAS AL DIRECTOR

Hepatitis tóxica por topiramato

Topiramate-induced acute hepatitis

Los fármacos antiepilépticos, especialmente el ácido valproico, la carbamacepina y la difenilhidantoína, son causantes de una proporción considerable de casos de hepatitis tóxica prospectivamente identificados en amplias series de casos recientes^{1,2}. Sin embargo, la potencial toxicidad hepática de los antiepilépticos de última generación es menor. Entre ellos, el topiramato —un derivado monosacárido sulfamato sustituido, utilizado en el tratamiento de la epilepsia como adyuvante a otros antiepilépticos o en monoterapia, así como en el tratamiento de la migraña refractaria al tratamiento estándar— se considera como un fármaco seguro y con escasa toxicidad sistémica^{3,4}. Presentamos el caso de una paciente que desarrolló una lesión hepatocelular intensa pocas semanas después de iniciar un tratamiento con topiramato.

Una paciente de 16 años ingresó en nuestro hospital por presentar un cuadro de malestar general, sensación distérmica, dolor epigástrico intermitente y vómitos alimentarios que había iniciado 48 h antes. Al examen físico estaba consciente y orientada, sin focalidad neurológica, con estado general muy afectado, apirética y con constantes normales, no se apreciaba ictericia, el abdomen era blando, doloroso a la palpación profunda en el epigastrio y no se palpaba hepatoesplenomegalia. La analítica mostraba los siguientes parámetros: hemoglobina de 11 g/dl, recuento de leucocitos de 4.400/ml, recuento de plaquetas de 228.000/ml, índice de Quick del 22%, INR de 2,63, fibrinógeno de 184 mg/dl, glucosa de 52 mg/dl, urea de 16 mg/dl, creatinina de 0,7 mg/dl, colesterol total de 86 mg/dl, bilirrubina total de 1,3 mg/dl, transaminasa glutámicoalacética (GOT) de 5.800 U/l, trifosfato de guanosa (GTP) de 8.030 U/l, gammaglutamil transpeptidasa (GGT) de 51 U/l, fosfatasa alcalina de 135 U/l, albúmina de 3,1 g/dl, ceruloplasmina de 22 mg/dl, serología de hepatitis viral aguda negativa y autoanticuerpos negativos. La investigación de tóxicos en orina fue negativa. La ecografía hepatobiliar mostró el hígado, la vesícula y la vía biliar dentro de la normalidad. La paciente recibió tratamiento mediante perfusión de suero glucosalino, metoclopramida y vitamina K intravenosa. La evolución fue favorable con mejoría subjetiva y paulatina reducción de las aminotransferasas; también se normalizó el tiempo de protrombina, por lo que fue dada de alta a los 12 días con la siguiente analítica: bilirrubina total de 0,4 mg/dl, GOT de 49 U/ml, GPT de 394 U/ml, GGT de 70 U/ml, índice de Quick del 98%. Dos semanas después, las pruebas de función hepática se habían normalizado. La paciente había iniciado 10 semanas antes tratamiento con topiramato (50 mg/día), que se había

instaurado como profilaxis de cefalea migrañosa. Se consideró altamente probable la implicación de este fármaco en el cuadro clínico porque el período de latencia era compatible, se descartaron otras causas de hepatitis citolítica (viral y autoinmunitaria) y hubo una rápida mejoría tras la supresión del medicamento. Según la escala del Council for the International Organization of Medical Sciences (CIOMS)⁵, la puntuación resultó de 9 (altamente probable o definida).

Hasta el momento actual se han comunicado únicamente 2 casos de hepatotoxicidad atribuidos a este antiepiléptico^{6,7}. El primero de ellos, en una mujer de 39 años que desarrolló una hepatitis fulminante que precisó trasplante hepático. No obstante, la paciente recibía tratamiento concomitante con carbamacepina, por lo que no se puede atribuir de forma definitiva el fallo hepático exclusivamente al topiramato⁶. En el segundo caso, una mujer de 21 años presentó una hepatitis citolítica, que evolucionó favorablemente tras la supresión del topiramato, pero además tomaba otros fármacos (divalproex, benztropina, risperidona, clonacepam y un anovulatorio oral), por lo que no puede descartarse que la hepatotoxicidad fuera debida realmente a una interacción con uno de ellos⁷. También se han comunicado algunos casos de hepatotoxicidad asociada al uso de topiramato en pacientes que estaban recibiendo ácido valproico^{8,9}. En todos ellos, las alteraciones hepáticas aparecieron tras añadir el topiramato a pacientes que estaban recibiendo otros antiepilépticos. Creemos que éste podría ser el primer caso descrito de hepatotoxicidad por topiramato en monoterapia, es decir, en el que no han participado otros fármacos de forma directa o indirecta en la aparición de la reacción adversa hepática; se refuerza así la imputabilidad de éste. Por otra parte, se excluyeron sistemáticamente causas alternativas, la cronología era compatible y alcanzó una alta puntuación en la escala de causalidad de CIOMS⁵. El mecanismo por el que el topiramato induciría lesión hepática es desconocido. El fármaco tiene biotransformación hepática y se metaboliza alrededor del 20% a través de la vía del citocromo P-450, por lo que su asociación con otros antiepilépticos que son inductores enzimáticos reduce de forma substancial sus concentraciones plasmáticas¹⁰, y es un argumento en contra de que en este contexto se produzca lesión por un mecanismo intrínseco. Por otra parte, las dosis que recibía esta paciente eran de un rango bajo, lo que apunta a un mecanismo idiosincrásico, de tipo metabólico, ya que no se identificaron manifestaciones de hipersensibilidad. Aunque, tal como ha quedado reflejado previamente, el topiramato puede considerarse un fármaco con muy baja probabilidad de ocasionar hepatitis tóxica, los médicos que prescriban el medicamento deben conocer este grave efecto potencial, vigilar clínicamente al paciente durante las

primeras semanas de tratamiento y advertirle que interrumpa de inmediato el fármaco ante la aparición de síntomas indicativos de afectación hepática.

Bibliografía

- Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology*. 2008;135:1924–34.
- Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N, García-Cortes M, Fernández MC, Romero-Gomez M, et al. Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: The influence of age and sex. *Hepatology*. 2008;49:2001–9.
- Jones MW. Topiramate-safety and tolerability. *Can J Neurol Sci*. 1998;25:S13–5.
- Ben-Menachem E, Sander JW, Stefan H, Schwalen S, Schäuble B. Topiramate monotherapy in the treatment of newly or recently diagnosed epilepsy. *Clin Ther*. 2008;30:1180–95.
- Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: Application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol*. 1993;46:1331–6.
- Bjoro K, Gjerstad L, Bentdal O, Osnes S, Schrumpf E. Topiramate and fulminant liver failure. *Lancet*. 1998;352:1119.
- Doan RJ, Clendenning M. Topiramate and hepatotoxicity. *Can J Psychiatry*. 2000;45:937–8.
- Bumb A, Diederich N, Beyenburg S. Adding topiramate to valproate therapy may cause reversible hepatic failure. *Epileptic Disord*. 2003;5:157–9.
- Longin E, Teich M, Koelfen W, König S. Topiramate enhances the risk of valproate-associated side effects in three children. *Epilepsia*. 2002;43:451–4.
- Privitera. Topiramate: A new antiepileptic drug. *Ann Pharmacother*. 1997;31:1164–73.

Adolfo del Val Antoñana*, Inmaculada Ortiz Polo y Raul J. Andrade Bellido¹

Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Universitario Dr. Peset, Universidad de Valencia, Valencia, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: delval_ado@gva.es

(A. del Val Antoñana)

¹Unidad de Hepatología. Hospital Clínico Virgen de la Victoria. Málaga.

doi:10.1016/j.gastrohep.2009.07.002

Tromboflebitis portal secundaria a abscesos hepáticos por *Gemella morbillorum*

Portal thrombophlebitis secondary to *Gemella morbillorum* liver abscess

La trombosis séptica portal es una complicación poco frecuente que suele aparecer como consecuencia de procesos sépticos abdominales. Más raramente puede asociarse a abscesos hepáticos. Presentamos el caso de un paciente con abscesos hepáticos por *Gemella morbillorum* con trombosis portal secundaria.

Varón de 59 años con antecedentes de obesidad, hipertensión y portador de marcapasos por fibrilación auricular con tratamiento habitual con amlodipino, flecaína y acenocumarol. Acudió al servicio de urgencias por un cuadro de 10 días de evolución de fiebre, dolor y distensión abdominal. En la analítica presentaba leucocitosis con desviación izquierda (12.030 leucocitos, un 87% de neutrófilos, un 13% de cayados) y elevación de los enzimas de colestasis (transaminasa glutámico-oxalacética [GOT]/transaminasa glutámico-pirúvica [GPT]: 38/33, gammaglutamiltranspeptidasa [GGT]/fosfatasa alcalina [FA]: 152/772 U/l, bilirrubina [BB] total: 1 mg/dl). En la ecografía abdominal se observó ascitis, hepatomegalia brillante y lesiones hipoeoicas de 67, 50 y 39 mm en lóbulo hepático derecho, así como adenopatías en hilio hepático que comprimían y desplazaban la porta.

Se realizó paracentesis evacuadora y se extrajo un líquido de aspecto inflamatorio (1.640 células, un 65% de polimorfonucleares, proteínas de 0,9 g/dl). Tras retirar hemoculti-

vos se inició tratamiento empírico con ceftriaxona con buena evolución clínica. En la tomografía axial computarizada (TAC) abdominal se confirmaron los hallazgos ecográficos y se realizó punción con aguja fina de las lesiones hepáticas, que descartó malignidad y fue compatible con absceso hepático. El cribado de hepatopatías metabólicas, víricas e inmunológicas y la determinación de alfa-fetoproteína (AFP), antígeno carcinoembrionario (CEA-II) y Ca 19,9 fueron normales. Posteriormente, en los hemocultivos creció *G. morbillorum* sensible al tratamiento que recibía el paciente. A las 2 semanas se repitió la ecografía en la que se apreció disminución del tamaño de las lesiones hepáticas, trombosis y cavernomatosis portal. En la colonoscopia y en el ecocardiograma transtorácico no se encontró el origen de la bacteriemia y en la endoscopia digestiva alta (EDA) no había signos de hipertensión portal. A los 3 meses del ingreso el paciente permanecía asintomático, en la TAC de control persistía la trombosis portal y en EDA presentaba varices esofágicas grado III.

La tromboflebitis séptica de la porta o pyleflebitis es una complicación poco frecuente que aparece como consecuencia de la extensión de focos sépticos de la región abdominal que drenan a través de la vena porta, como diverticulitis, enfermedad de Crohn, pancreatitis, apendicitis¹⁻³, o por contigüidad desde el parénquima hepático, como en los abscesos hepáticos^{3,4}. Hasta en el 24% de los abscesos hepáticos se observa trombosis de la porta³. La trombosis portal puede producirse por una embolia séptica desde la región abdominal que secundariamente se extiende al parénquima hepático y forma abscesos¹⁻³. Un mecanismo alternativo sería la trombosis de la porta secundaria a una