

Hepatitis tóxica hepatocelular por labetalol



Toxic hepatocellular hepatitis due to labetalol

El Trandate® (labetalol) es un fármaco que actúa sobre el sistema cardiovascular actuando como bloqueante selectivo α_1 adrenérgico en músculo liso vascular con la consiguiente disminución de la tensión arterial, y bloqueante no selectivo β_1 en el corazón y β_2 en músculo bronquial y vascular. Por su actividad β_1 intrínseca contribuye al efecto vasodilatador. Es un fármaco con un buen perfil de seguridad utilizado en hipertensión leve, moderada y grave, angina con hipertensión coexistente y es uno de los fármacos de elección en la hipertensión en el embarazo¹. Se han dado casos en aproximadamente un 8% de los pacientes de aumento de pruebas funcionales hepáticas, hepatitis y necrosis hepáticas pudiendo ser los casos reversibles, y en raras ocasiones, severos e incluso fatales².

Mujer de 41 años con antecedentes de fibromialgia y asma bronquial en tratamiento con Xicil® (glucosamina sulfato) e ibuprofeno 600mg desde el mes previo al inicio de la clínica (septiembre 2009), por dolores articulares, Tardyferon® (sulfato ferroso), desde el inicio del embarazo, y Trandate® 20mg cada 8h desde hacía 12 semanas por preeclampsia grave. El parto fue normal y provocado 7 semanas antes de la fecha probable de parto (julio 2009). Acude al servicio de urgencias (octubre 2009) derivada por reumatología al objetivarse cifras elevadas de transaminasas. La paciente estaba clínicamente asintomática. En la analítica destacaba una GPT 1.133 U/L, GOT 622 U/L, GGT 147 U/L, FA 110 U/L y una bilirrubina de 0,67 mg/dl. Leucocitos y plaquetas normales, Hb 11,9 mg/dl con VCM y HCM normales y una coagulación normal. En la ecografía se pone de manifiesto un hígado con ecoestructura normal, y vía intra y extrahepáticas normales objetivándose coleditiasis. Área pancreática, riñones y bazo sin hallazgos significativos.

En urgencias se suspende el ibuprofeno 600mg, que la paciente ya lo había tomado previamente (lo ha vuelto a tomar con posterioridad [2012] sin repercusión analítica alguna), la glucosamina sulfato y el labetalol por posible hepatotoxicidad y se deriva a la paciente a la consulta de digestivo para estudio, donde se objetivaron cifras de GPT 919 U/L, GOT 379 U/L, GGT 167 U/L, FA 123 U/L y bilirrubina 0,73 mg/dl. Las serologías para infección reciente de VHA, VHB, fueron negativas y la serología para VHC fue negativa en determinaciones seriadas. Las serologías para EB y CMV fueron negativas. Se descartaron las enfermedades por depósito de hierro, la α_1 -antitripsina y la ceruloplasmina fueron normales. Las IgM e IgG estaban dentro de los límites normales y la IgA fue de 5,13 (n: 0,7-4). Los ANA fueron positivos con título de 1/80, siendo a la semana el título de 1/320 y negativizándose a los 6 meses. Se solicitó el tipaje HLA clase II, siendo la paciente portadora de los alelos HLA-DRB1*10, *13; DQB1*05, *06. No era portadora de los alelos DRB1*03 y/o DRB1*04. La valoración de autoanticuerpos anti-SLA y LP por enzimoimmunoanálisis fueron negativos. No se utilizaron corticosteroides en la paciente ni otras medidas terapéuticas salvo la suspensión del fármaco sospechoso.

Se evaluó la causalidad de hepatotoxicidad por el método CIOMS/RUCAM, siendo el resultado de 8 puntos (probable)³ y se establecieron los criterios diagnósticos para la hepatitis autoinmune del *International Autoimmune Hepatitis Group Report*⁴, siendo la puntuación de 7 y descartándose así esta enfermedad.

El labetalol es un fármaco que se utiliza para la hipertensión en el embarazo por su elevado perfil de seguridad y ausencia de efectos teratogénicos.

La hepatotoxicidad por labetalol se suele dar en aproximadamente un 8% de los pacientes a las 6-20 semanas de iniciado el tratamiento, siendo en nuestra paciente a las 12 semanas de iniciado el mismo. En nuestra paciente las transaminasas fueron disminuyendo gradualmente desde el cese de la toma de labetalol hasta normalizarse en aproximadamente 2 semanas⁵.

El diagnóstico de hepatotoxicidad por fármacos es generalmente por exclusión de otro tipo de causas (virus, tóxicos, etc.) y es fundamental el patrón cronológico y la ausencia de otros factores etiológicos. El daño del tejido puede ser de tipo hepatocelular, colestásico o mixto, siendo en nuestra paciente de tipo hepatocelular. En nuestro caso, la exclusión de otras causas, así como el *score* de probable hepatotoxicidad y de incompatible con hepatitis autoinmune nos permitieron llevarlo a cabo.

No suele ser común el aumento de autoanticuerpos, nuestra paciente presentaba DILI con ANA positivos. Cuando esto ocurre, se debe descartar la posibilidad de una hepatitis autoinmune inducible por el fármaco, sobre todo en pacientes con episodios de hepatotoxicidad previos⁶. En ocasiones, suelen desaparecer, como ocurrió en nuestro caso^{7,8}.

Hay pacientes que presentan DILI con autoanticuerpos positivos y su significado es desconocido. Se ha encontrado una mayor prevalencia de enfermedad autoinmune asociada en el grupo de ANA positivos como la hepatitis autoinmune, la artritis reumatoide o la enfermedad de Hashimoto. Los pacientes deben ser seguidos a largo plazo, incluso si la función hepática se ha recuperado^{7,8}, como en el caso que presentamos.

No se conoce el mecanismo de hepatotoxicidad por labetalol pero se cree que es debido a la disposición idiosincrática metabólica del agente al saberse que son fármacos metabolizados ampliamente en el hígado^{9,10}. Hay poca evidencia de hipersensibilidad como causa de la lesión.

Bibliografía

1. National High Blood Pressure Education Program. Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Working group report on high blood pressure in pregnancy. Bethesda, Md.: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institutes, 2000; NIH publication n.º 00-3029.
2. Stumpf JL. Fatal hepatotoxicity induced by hydralazine or labetalol. *Pharmacotherapy*. 1991;11:415-8.
3. 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;46:1323-30.
4. Álvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International autoimmune hepatitis group report:

- Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatology*. 1999;31:929–38.
5. Clark JA, Zimmerman HJ, Tanner LA. Labetalol hepatotoxicity. *Ann Intern Med*. 1990;113:210–3.
 6. Lucena MI, Kaplowitz N, Hallal H, Castiella A, García-Bengoechea M, Otazua P, et al. Recurrent drug-induced liver injury (DILI) with different drugs in the Spanish Registry: The dilemma of the relationship to autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2011;55:820–7.
 7. Ohmoto K, Yamamoto S. Drug induced liver injury associated with antinuclear antibodies. *Scand J Gastroenterol*. 2002;134:5–6.
 8. Hinrichsen H, Lüttges J, Klöppel G, Fölsch UR, Schmidt WE. Idiosyncratic drug allergic phenprocoumon-induced hepatitis with subacute liver failure initially. *Scand J Gastroenterol*. 2001;36:780–3.
 9. Lee WM. Drug induced hepatotoxicity. *N Engl J Med*. 2003;349:474–85.
 10. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med*. 2006;354:731–9.
- Agustín Castiella^{a,*}, Utsune Iglesias^b, Eva Zapata^a, Leire Zubiaurre^a y Arantxa Iribarren^a
- ^a Servicio de Gastroenterología, Hospital de Mendaro, Mendaro, Guipúzcoa, España
^b Servicio de Gastroenterología, Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital de Mendaro, Mendaro, Guipúzcoa, España
- * Autor para correspondencia.
 Correo electrónico: agustincastiella@yahoo.es (A. Castiella).
- <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2014.06.004>

Estenosis esofágica extensa secundaria a esofagitis necrosante aguda



Extensive esophageal stenosis secondary to acute necrotizing esophagitis

Presentamos el caso de un varón de 64 años, bebedor de unos 120 g de alcohol y fumador de 5 cigarrillos de tabaco al día. Entre sus antecedentes personales destacaba dislipemia y diabetes mellitus tipo 2 con mal control glucémico y sin tratamiento por propio deseo del paciente.

Desde hace 3 semanas presentaba cuadro de vómitos y debilidad generalizada, se derivó a urgencias e ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por cetoacidosis diabética secundaria a infección respiratoria por gripe A, asociada a insuficiencia renal aguda. Al ingreso se inició nutrición parenteral central, dado que el paciente no toleraba la vía oral. Aunque mostraba buena evolución clínica inicial, a las 24 h de su ingreso presentó deposiciones melénicas, motivo por el que se consultó con nuestra Unidad de Aparato Digestivo.

Se realizó endoscopia digestiva alta (EDA) visualizándose en esófago placas negruzcas no confluentes en toda su extensión, desde la línea Z hasta boca de Killian, con placas algodonosas amarillentas, compatible con esofagitis necrosante aguda (ENA) (fig. 1). La mucosa gástrica, justo inmediatamente por debajo del cardias era de coloración normal. Se tomaron biopsias que fueron compatibles con material necrótico.

Pasados 5 días de su ingreso en la UCI, se estabilizó el equilibrio metabólico y la función renal, y se decidió introducir dieta oral triturada, retirándose así la nutrición parenteral. Se trasladó a nuestro servicio, presentado buena evolución y dándose de alta 2 semanas después de su ingreso. La evolución clínica del paciente fue favorable en su domicilio los primeros 10 días, aunque las siguientes 2 semanas refería disfagia progresiva a sólidos con episodios de atrapamientos alimentarios frecuentes con resolución espontánea.

Un mes después del alta hospitalaria, acude al servicio de urgencias por presentar disfagia mixta y dolor centrotorácico. Se realizó una segunda EDA, encontrando a 24 cm de la arcada dentaria superior una estenosis de la luz esofágica que no permitía el paso del endoscopio. Se decidió nuevo ingreso y se realizó esofagograma con bario apreciando una estenosis esofágica de 9,9 cm de longitud, de aspecto uniforme, a partir de los 20 cm de arcada dentaria (fig. 2). Una



Figura 1 Placas de necrosis en mucosa de esófago y cardias, compatible con esofagitis aguda necrosante.