

J. Robert^a
J.M. Traver^b
B. Sanuy^a
A. Vidaller^a
G. Rufí^a
A. Charte^a

^aServicio de Medicina Interna. Institut Universitari Dexeus. Barcelona. ^bDepartamento de Obstetricia. Institut Universitari Dexeus. Barcelona. España.

Correspondencia:

Dr. A. Charte González.
Departament de Medicina Interna. Institut Universitari Dexeus.
Calatrava, 83. 08017 Barcelona. España.

Fecha de recepción: 6/6/02

Aceptado para su publicación: 3/6/03

Hepatitis tóxica en gestante por labetalol

363

Labetalol-induced toxic hepatitis in pregnancy

J. Robert, J.M. Traver, B. Sanuy, A. Vidaller, G. Rufí y A. Charte.
Hepatitis tóxica en gestante por labetalol.

RESUMEN

El labetalol, un antihipertensivo que actúa como bloqueador de los receptores alfa-beta adrenérgicos, se utiliza ampliamente para el tratamiento de la hipertensión durante la gestación así como en el tratamiento tensional de la preeclampsia y de la eclampsia. Además, es un fármaco con un buen perfil de seguridad y escasos efectos secundarios, entre los que por su frecuencia destaca el ortostatismo. La hepatotoxicidad, aunque poco frecuente, también se ha descrito en relación con la utilización de este fármaco.

PALABRAS CLAVE

Hepatitis tóxica. Labetalol. Tratamiento de la hipertensión.

SUMMARY

Labetalol is an antihypertensive drug that acts by blocking alpha- and beta-adrenergic receptors. It is widely used in the management of hypertension in

pregnancy as well as in pre-eclampsia and eclampsia. The drug has a good safety profile and produces few adverse effects, the most common of which is postural hypotension. Although rare, hepatotoxicity has been described in association with labetalol treatment.

KEY WORDS

Toxic hepatitis. Labetalol. Management of hypertension.

INTRODUCCIÓN

Se presenta el caso de una gestante en tratamiento con labetalol por hipertensión arterial esencial, que presentó citólisis hepática durante el tercer trimestre de gestación.

CASO CLÍNICO

Paciente de 31 años con antecedentes personales de hipertensión arterial esencial diagnosticada a los 26 años de edad y controlada hasta el inicio de la

364 concepción con atenolol que abandonó de forma voluntaria; fumadora de 20 cigarrillos al día.

La paciente acude a consulta gestante de 20 semanas. Se lleva a cabo una exploración clínica que es normal, salvo por presión arterial de 170/100 mmHg. La ecografía es compatible con gestación evolutiva de 20 semanas con feto de sexo femenino con DBP 53,4, LF 36,1, placenta posterior y normo-admios. La analítica evidencia: hemoglobina 10,6 g/dl, leucocitos 9.800/μl con fórmula leucocitaria normal, plaquetas 302.000/μl, GOT 23 U/l, GPT 29 U/l, ácido úrico 3,1 μmol/l, Quick del 93%, y serologías para antígeno de superficie de la hepatitis B (HbsAg), virus de la hepatitis C (VHC) y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) negativas. El sedimento urinario fue normal.

Se decide iniciar tratamiento con labetalol a dosis de 50 mg/día, y por persistencia de las cifras elevadas de presión arterial, a las 4 semanas se aumentan las dosis a 100 mg cada 12 h.

En el control analítico a los 2 meses de iniciar el tratamiento con labetalol se ponen de manifiesto los siguientes parámetros: hemoglobina 11,3 mg/dl, plaquetas 304.000/μl, Quick del 100%, GOT 105 U/l, GPT 187 U/l, GGT 8 U/l y ácido úrico 4,2 μmol/l.

Se remite a nuestro centro para estudio, y encontramos una gestante de 32 semanas con buen estado general y clínicamente asintomática, que sigue tratamiento con labetalol a dosis de 100 mg/12 h. En la exploración física presenta presión arterial de 122/63 mmHg, sin estígmas de hepatopatía crónica y sin signos destacables en la exploración física por aparatos. En la analítica destaca: hemoglobina 10,6 mg/dl, leucocitos 8.629/μl (70% segmentados, 21% linfocitos, 6% monocitos, 1% eosinófilos), plaquetas 230.000/μl, Quick del 100% (no se observan esquistocitos), creatinina 0,81 mg/dl, haptoglobina 119 mg/dl, GPT 583 U/l, GOT 148 U/l, GGT 21 U/l, bilirrubina 1,15 mg/dl, fosfatasas alcalinas 266 U/l y LDH 280 U/l. El resto de parámetros bioquímicos se encuentran dentro de la normalidad. El sedimento urinario y la proteinuria de 24 h son también normales. Serología IgM para citomegalovirus negativa, IgG para citomegalovirus 159 (positivo > 15), IgM para toxoplasmosis negativa, IgG para toxoplasmosis 33,4 (positivo > 3), HbsAg negativa, VHC negativa, VIH negativa, IgM y IgG para el virus de la hepatitis A (VHA), *Mycoplasma*, virus de Ebstein-Barr, *Coxiella burnetii* y brucelosis negativas. El perfil in-

munológico es normal. En la ecografía abdominal se pone de manifiesto hígado, vesícula biliar y estructuras biliares normales.

Con sospecha de toxicidad hepática por labetalol y ante la normalidad de las exploraciones complementarias solicitadas se decide suspender el tratamiento con labetalol e iniciar otro con hidralazina para el control tensional, tras lo que se objetiva una normalización progresiva del perfil hepático que se inicia a los 8 días de suspender el labetalol, y se consigue un buen control tensional¹. La paciente es remitida a su centro de control habitual y presenta parto a término sin complicaciones, corroborándose la normalidad analítica y de los perfiles hepáticos en sucesivos controles analíticos.

DISCUSIÓN

El labetalol es un bloqueador alfa-beta adrenérgico que se utiliza en el tratamiento de la hipertensión arterial. Es común, junto con la hidralazina, su utilización en las diferentes formas de hipertensión en pacientes gestantes. Su perfil de seguridad y la ausencia de efectos sobre el feto lo han convertido en un fármaco de utilización habitual. En esta paciente, con hipertensión esencial sin tratamiento desde la concepción, el labetalol se introdujo a las 20 semanas de gestación, a dosis de 100 mg cada 12 h por presentar de forma persistente cifras tensionales elevadas.

La hepatitis en el tercer trimestre de gestación es, en muchas ocasiones, una urgencia obstétrica. En este caso se descartaron las hepatitis preexistentes al embarazo (virales, autoinmunes, metabólica, alcohólica...) por la ausencia de antecedentes y la normalidad de las analíticas de los primeros meses gestacionales y previas al embarazo. Asimismo, se descartaron las hepatitis propias del tercer trimestre del embarazo: la ausencia de colestasis y de prurito descarta la colestasis intrahepática del embarazo; la ausencia de datos clínicos de insuficiencia hepática, la falta de síntomas, y la normalidad de la ecografía abdominal, la esteatosis aguda del embarazo. Por otro lado, la paciente tampoco presentaba hipertensión, edemas, proteinuria ni datos de hemólisis o plaquetopenia que pudieran sugerir preeclampsia, eclampsia o síndrome HELLP. Quedaba el gran grupo de las hepatitis intercurrentes al embarazo. En este sentido, la normalidad de las serologías y los cul-

tivos practicados descartaron la etiología viral, y la normalidad de la ecografía, otras etiologías hepatobiliares².

En esta paciente se observa que el patrón de citólisis hepática con ecografía abdominal normal se objetiva a partir de la introducción del labetalol. En la bibliografía se han descrito diversos casos en población no gestante de hepatitis, en algunas ocasiones letales, en relación con el tratamiento con labetalol³. En este caso con la retirada del fármaco se observó una progresiva normalización de los parámetros bioquímicos hepáticos, al tiempo que se consiguió un adecuado control tensional con hidralazina, llegando a un parto a término. No se consideró la reintroducción del labetalol para confirmación etiológica.

La hepatitis tóxica durante el embarazo no difiere de la observada en el resto de la población, aunque podría ser más frecuente o grave, ya que en esta etapa el aclaramiento hepático está disminuido y existe inhibición de la función excretora⁴.

Aunque poco frecuente, cabe destacar la importancia de detectar de forma temprana una toxicidad hepática por este fármaco, ya que por un parte puede llevar a confusión grave con otras causas de hepatitis durante la gestación (la mayoría de enfermedades relacionadas con el embarazo en el tercer trimestre suelen cursar con hepatitis y en muchos casos puede ser indicación de cesárea urgente y causa de partos pretérmino), y por otra parte porque en diferentes series se describen casos de hepatonecrosis aguda grave.

BIBLIOGRAFÍA

1. Clark JA, Zimmerman HJ, Tanner LA. Labetalol hepatotoxicity. *Ann Intern Med* 1990;113:210-3.
2. Muñoz Gómez R, Fernández Vázquez I, Castellano Tortajada G. Hepatopatía y gestación. *Gastroenterología Integrada* 2000; 1:332-40.
3. Stumpf JL. Fatal hepatotoxicity induced by hydralazine or labetalol. *Pharmacotherapy* 1991;11:415-8.
4. Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med* 1996;335:569-76.