



OBSERVACIÓN CLÍNICA

Hepatotoxicidad de rizatriptán. Descripción de un caso clínico

Alberto Fernandez-Atutxa^{a,*}, Mercedes Vergara^{a,b}, Montserrat Gil^b,
Blai Dalmau^{a,b}, Mireia Miquel^{a,b}, Jordi Sanchez-Delgado^{a,b} y Meritxell Casas^a

^a Servicio de Digestivo, Corporación Sanitaria Parc Taulí, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Recibido el 15 de mayo de 2012; aceptado el 24 de julio de 2012

Disponible en Internet el 16 de octubre de 2012

PALABRAS CLAVE

Toxicidad hepática;
Rizatriptán;
Hepatitis aguda

KEYWORDS

Hepatic toxicity;
Rizatriptán;
Acute hepatitis

Resumen Los triptanes son un grupo farmacológico con reconocida eficacia en el tratamiento agudo de la cefalea migrañosa, del que el primer componente fue el sumatriptán, y surgieron posteriormente diferentes derivados. Hasta la actualidad, solo ha sido reportado un caso de toxicidad hepática con zolmitriptán. Presentamos un cuadro de hepatotoxicidad relacionado con otro fármaco de este grupo, el rizatriptán.

© 2012 Elsevier España, S.L. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

Rizatriptan-induced liver toxicity. Report of a case

Abstract Triptans are a class of drugs with proven efficacy in the acute treatment of migraine headache. The first component of these drugs was sumatriptan, with various derivatives subsequently emerging. Until now, there has only been one reported case of liver toxicity with zolmitriptan. We now present a case of hepatotoxicity related to another drug in this group: rizatriptan.

© 2012 Elsevier España, S.L. and AEEH y AEG. All rights reserved.

Introducción

Los triptanes son un grupo farmacológico con reconocida eficacia en el tratamiento agudo de la cefalea migrañosa¹. El primer representante de este grupo fue el sumatriptán y posteriormente han ido surgiendo diferentes derivados.

Hasta la actualidad, solo ha sido descrito un caso de toxicidad hepática con alguno de estos fármacos, el zolmitriptán². El hígado es un órgano clave en el metabolismo de los fármacos. La gran mayoría de las reacciones adversas hepáticas que se ven en la práctica clínica son de carácter impredecible y en sujetos que reciben dosis terapéuticas. Estas reacciones idiosincrásicas dependen de la singularidad única e intransferible del huésped. La ausencia de marcadores específicos e inequívocos de la hepatitis tóxica medicamentosa hace que el diagnóstico se base en elementos más o menos circunstanciales y, con frecuencia,

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: afernandez@tauli.cat
(A. Fernandez-Atutxa).

no concluyentes. La historia clínica exhaustiva, la sospecha y la causalidad se hacen fundamentales a la hora de establecer el diagnóstico³. Por otro lado, la toxicidad hepática por medicamentos puede mimetizar cualquier tipo de lesión hepática aguda o crónica. La resolución de la toxicidad y la no evolución a cronicidad depende de un diagnóstico precoz con retirada inmediata del medicamento que conlleva una recuperación bioquímica e histológica.

El caso que exponemos a continuación se presentó como una hepatitis aguda, al igual que en el caso reportado de hepatotoxicidad por zolmitriptán¹, esta vez asociado a la toma de rizatriptán. En ambos casos el curso de la enfermedad fue favorable y se resolvió tras la retirada del fármaco, sin desarrollar una insuficiencia hepatocelular de suficiente entidad como para que haya sido necesario un trasplante hepático.

Observación clínica

Se trata de una mujer de 17 años que acudió al servicio de urgencias de nuestro centro derivada desde atención primaria por un cuadro de ictericia. No presentaba antecedentes personales de alergias medicamentosas. No tenía hábitos tóxicos ni había realizado viajes en los últimos 12 meses. Tampoco refería la toma de hierbas medicinales ni productos de herboristería. Negaba la práctica de conductas sexuales de riesgo. No presentaba antecedentes familiares de hepatopatía crónica. No refería antecedentes patológicos de interés, salvo una migraña de aparición en el último año y que trataba de forma sintomática. Su enfermedad actual se había iniciado una semana antes de acudir a urgencias con malestar general, vómitos intermitentes y dolor abdominal. En los últimos 2 días estos síntomas se habían acompañado además de ictericia y coluria, sin acolia. No se observó fiebre, ni dolor abdominal. En la exploración física únicamente destacaba ictericia en piel y mucosas. El análisis que se realizó en urgencias mostró como principales alteraciones: AST de 2.684 U/l (valores normales [VN]: 10-35 U/l), ALT de 9.729 U/l (VN: 10-35 U/l), bilirrubina total de 7,1 mg/dl (VN: < 1,1 mg/dl), toda ella a expensas de conjugada, fosfatasa alcalina normal, GGT de 327 U/l (VN: 5-36 U/l) y un TP 1,3 (VN: 0,7-1,2). El hemograma y la fórmula leucocitaria fueron normales. Se realizó un estudio etiológico que mostró un HB negativo, HBcAc negativo, HBsAc positivo, IgM VHA negativo, anti-VHC negativo con RNA VHC < 15 y anti-VHE negativo. Asimismo las serologías para citomegalovirus, *Toxoplasma* y Epstein-Barr fueron negativas. El estudio inmunológico con ANA, AMA, ASMA, anti-LKM y anticitosol hepático resultó negativo. Los niveles de ceruloplasmina fueron normales. La ecografía abdominal no mostró alteraciones hepáticas. Todas las determinaciones fueron repetidas por segunda vez al cabo de 2 semanas confirmándose la negatividad. Después de interrogar nuevamente a la paciente, esta refirió la ingesta de 2 comprimidos de rizatriptán 10 mg, el primero de ellos a primeros de octubre y el segundo el 12 de diciembre, 2 semanas antes del inicio de los síntomas.

En los controles que se realizaron posteriormente la paciente presentó una mejoría progresiva con normalización de todos los parámetros de citolisis y colestasis.

Discusión

La incidencia de la hepatitis tóxica varía según el método de análisis epidemiológico utilizado. Una estimación prudente indica que puede suponer entre un 2 y un 5% de los pacientes hospitalizados por afectación hepática, pero es mucho más frecuente en ancianos con polimedicación, en los que puede llegar a ser la causa de hasta un 25% de los fallos hepáticos agudos o las hepatitis crónicas⁴. En nuestro medio, entre un 10 y un 20% de los casos de hepatitis fulminante se considera secundario a medicamentos, representando la tercera causa de insuficiencia hepatocelular grave después de la hepatitis aguda por VHB y de causa desconocida, respectivamente⁵. La historia clínica y la sospecha se hacen fundamentales, así por ejemplo en el caso que presentamos es especialmente importante dado que la paciente solo había tomado 2 comprimidos del fármaco. Por este motivo se han desarrollado escalas clínicas de valoración para el diagnóstico de las hepatitis medicamentosas y la identificación del agente causal, como la escala del *Council of International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS) que valora 7 variables; dependiendo del valor de cada variable, se asigna una puntuación que se relaciona con la causalidad que se puede atribuir al fármaco⁶. La paciente fue diagnosticada de hepatitis tóxica por rizatriptán. La cronopatología de la ingesta del medicamento es compatible dado que hubo una primera ingesta 2 meses antes de presentar el cuadro de hepatitis y la toma de un segundo comprimido unas 2 semanas antes de la sintomatología, que podría suponer el precipitante de la reacción de hepatotoxicidad. Esta reacción probablemente fue de tipo inmunoalérgico o por formación de inmunocomplejos. El índice de probabilidad (CIOMS) fue de 7 puntos y por tanto se considera como una reacción probable⁶. En las analíticas realizadas a la paciente se determinaron también las IgE que se encontraban ligeramente elevadas (173, VN: < 104) sin asociarse a eosinofilia. Esto podría corresponder a 2 posibilidades⁷: a) que en el momento de la determinación se encontraran de bajada y se tratase de una reacción de hipersensibilidad tipo I, y b) que no se produjera formación de anticuerpos y se tratase de una reacción idiosincrásica con activación de la inmunidad celular (hipersensibilidad tipo IV)⁸.

Habitualmente, la hepatotoxicidad en forma de hepatitis aguda (si no evoluciona a hepatitis fulminante o subfulminante) se resuelve como en nuestro caso entre las 2 semanas y los 3 meses tras la retirada del medicamento⁹. La retirada no fue necesaria dado que se trataba de un medicamento que la paciente toma de forma puntual.

A pesar de que quizás la biopsia nos habría ayudado a establecer la etiología del proceso a la vez que a valorar el grado real de afectación histológica, en nuestra paciente se desestimó su realización puesto que se trataba de una persona joven, con una rápida evolución a la resolución de la enfermedad y porque se trata de una prueba no exenta de riesgos¹⁰. Otro pilar fundamental en determinar la causalidad es la reintroducción nuevamente del medicamento, pues es esperable que se reproduzca la sintomatología previa. Dado el alto riesgo que comportaba esta práctica también se descartó. No obstante, nos encontramos con una paciente migrañosa que presenta una reacción de hepatotoxicidad a rizatriptán, por lo que es lógico deducir que no puede tomar ningún otro medicamento de la familia

de los triptanes, dado que utilizan las mismas vías todos ellos, quedando excluida para el tratamiento de la migraña de uno de los grupos farmacológicos más importantes que se utilizan actualmente.

Los triptanes son un grupo farmacológico seguro, y hasta el momento solo se había comunicado un caso de toxicidad hepática (zolmitriptán)¹. En aquel caso, el cuadro clínico también fue una hepatitis aguda, con estudio etiológico negativo, que se resolvió tras la retirada del fármaco en cuestión. Tampoco se llegó a realizar biopsia hepática. Dada la baja tasa de reacciones idiosincrásicas a estos medicamentos, estas solo son detectadas en fase de comercialización (en el caso del rizatriptán comercializado desde 1999) y no en fases previas. En estos fármacos se da como circunstancia adicional que son medicamentos que no son de uso diario (sino únicamente en caso de sintomatología) con lo cual se hace más difícil la detección, porque muchas veces ni el paciente ni el médico son conscientes de la toma de dicha medicación.

En conclusión, el rizatriptán es un fármaco que potencialmente puede producir hepatotoxicidad de tipo idiosincrásico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Láinez JM, Castillo J, González VM, Otero M, Mateos V, Leira R. Pascual. Guía de recomendaciones para el tratamiento de la migraña en la práctica clínica. *J Rev Clin Esp.* 2007;207:190–3.
2. Redondo Cerezo R, Espinosa Aguilar MD, Noguera López F, Martín-Vivaldi Martínez R. Hepatotoxicidad inducida por zolmitriptán. *Gastroenterol Hepatol.* 2003;26:664.
3. Andrade RJ, Robles M, Fernández-Castañer A, López-Ortega S, López-Vega MC, Lucena MI. Assessment of drug-induced hepatotoxicity in clinical practice: a challenge for gastroenterologists. *World J Gastroenterol.* 2007;13:329–40.
4. García Rodríguez L, Ruigómez A, Jick H. A review of epidemiologic research on drug-induced acute liver injury using the general practice research database in the UK. *Pharmacothe-rapy.* 1997;17:721–8.
5. Escorsell A, Mas A, de la Mata M, Spanish Group for the Study of Acute Liver Failure. Acute liver failure in Spain: analysis of 267 cases. *Liver Transpl.* 2007;13:1389–95.
6. García-Cortés M, Stephens C, Isabel Lucena M, Fernández-Castañer A, Andrade RJ. Causality assessment methods in drug induced liver injury: Strengths and weaknesses. *J Hepatol.* 2011.
7. McQueen EG. Pharmacological basis of adverse drug reactions. En: Speight TM, editor. *Avery's drug treatment. Principles and practice of clinical pharmacology and therapeutics.* 3.^a ed. Auckland: Adis Press; 1987. p. 223–52.
8. Rawlins MD, Thompson JW. Mechanisms of adverse drug reactions. En: Davies DM, editor. *Textbook of adverse drug reactions.* 4.^a ed. Oxford: Oxford University Press; 1991. p. 18–45.
9. Li B, Wang Z, Fang JJ, Xu CY, Chen WX. Evaluation of prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *World J Gastroenterol.* 2007;13:628–32.
10. Campos Franco J, Alende Sixto MR, González Quintela A, Otero Antón E, Tomé Martínez de Rituerto S, Torre Carballada JA. Complicaciones y rendimiento de la biopsia hepática percutánea con marcado ecográfico. *Rev Clin Esp.* 2003;203:236–9.