

## Hepatitis tóxica tras tratamiento secuencial con cotrimoxazol, levofloxacin, doxiciclina y sertralina en paciente con infección respiratoria

### Toxic hepatitis following sequential treatment with cotrimoxazol, levofloxacin, doxycycline and sertraline in a patient with a respiratory infection

Sr. Director:

#### Introducción

Las enfermedades hepáticas producidas por fármacos constituyen un grupo de patologías habitualmente infra-diagnosticadas, en comparación con el resto de patologías que afectan al hígado. En España, la incidencia entre los años 1994 y 2003, se estimó en torno a  $34,2 \pm 10,7$  casos por millón de habitantes y año, si bien este dato se obtuvo del Registro de Hepatopatías Asociadas a Medicamentos vigente en España desde el año 1994. Es importante destacar que en estudios poblacionales prospectivos realizados posteriormente, la incidencia determinada ha sido mayor; en algunos, incluso hasta 16 veces superior a la registrada<sup>1</sup>. Se debe tener en cuenta, asimismo, que la mayoría de los estudios epidemiológicos, en relación con hepatotoxicidad, se realizan a través de los registros de farmacovigilancia de las agencias reguladoras de medicamentos, elaborados tras la notificación voluntaria de los profesionales sanitarios («tarjeta amarilla») de casos de daño hepático relacionados con la exposición a fármacos, y a través de la revisión de los casos publicados en la revistas médicas especializadas<sup>2</sup>. Es lógico pensar que estas dos fuentes de información solo muestren una pequeña parte de la casuística real.

Por otro lado, cabe destacar la dificultad diagnóstica a la hora de abordar esta patología, que estriba en que se carece de parámetros de laboratorio o clínicos específicos para esta entidad, si bien se han elaborado escalas diagnósticas que podrían ser útiles<sup>3</sup>. Esta situación se agrava por el frecuente consumo simultáneo de varios fármacos, por los tratamientos no declarados (automedicación, productos de herbolario), porque las manifestaciones tóxicas pueden aparecer varios días después del consumo del fármaco<sup>4</sup> y por la dificultad para la realización de la historia farmacoterapéutica (medicamentos olvidados u ocultos –drogas de abuso–). Es por esto que el diagnóstico se basa en la sospecha clínica, tras la exclusión de otras causas de hepatopatía. La biopsia hepática no es necesaria para el diagnóstico de hepatotoxicidad, pero la presencia de necrosis de predominio centrozonal (área de mayor actividad del citocromo P-450), infiltrado eosinofílico y granulomas apoyan la sospecha clínica. En ocasiones, se indica para excluir otras causas de hepatopatía y con fines pronósticos<sup>5</sup>.

A propósito de la dificultad diagnóstica, cuando existe la toma simultánea de varios fármacos potencialmente implicados en la génesis de la toxicidad hepática, presentamos el siguiente caso clínico.

#### Descripción del caso

Mujer de 65 años, sin alergias conocidas a medicación, sin hábitos tóxicos y con antecedentes de neoplasia de mama 10 años antes, actualmente asintomática, y trastorno depresivo. No tomaba ningún fármaco de forma habitual a excepción de domperidona, de forma ocasional, desde hacía un año. La paciente fue diagnosticada de infección del tracto urinario y tratada empíricamente con trimetoprim + sulfametoxazol (80 mg/400 mg cada 12 h, vía oral), cinco días antes de acudir al hospital. Posteriormente, ingresó por un cuadro de infección respiratoria, probable neumonía atípica, que precisó tratamiento, inicialmente, con levofloxacin (500 mg cada 24 h, vía oral) durante seis

**Tabla 1** Evolución analítica de las pruebas del perfil hepático (monitorización de daño hepático) por efecto yatrogénico en una paciente de 65 años

	Ingreso	+ 9 días <sup>a</sup> Administración de prednisona	+ 15 días <sup>b</sup>	+ 45 días <sup>b</sup>	+ 103 días <sup>b</sup>
<b>Parámetros analíticos (valores de referencia)</b>					
Bilirrubina total (0,20–1,50 mg/dl)	3,50	14,20	7,30	1,10	0,08
Bilirrubina directa (0,01–0,25 md/dl)	2,12	8,90	4,80	0,01	0,02
Aspartato amino transferasa (5,00–37,00 U/l)	706	1.278	625	72	37
Alanina amino transferasa (5,00–40,00 U/l)	937	823	779	212	102
Gamma glutamil transferasa (7,00–48,00 U/l)	606	443	834	261	46
Lactato deshidrogenasa (250,00–500,00 U/l)	1.103	934	561	675	575
Fosfatasa alcalina (40,00–130,00 U/l)	373	225	213	100	79

<sup>a</sup>Se indica el día en que se inició la administración de prednisona, 1 mg/kg/día. Posteriormente, se redujo paulatinamente la dosis, hasta su total suspensión, el día +120.

<sup>b</sup>Los días de evolución se cuentan a partir del ingreso hospitalario (no de la aparición de los síntomas). Se indica de esta manera con (+) y los días de evolución.

días y, ante la falta de mejoría clínica, doxiciclina (100 mg cada 12 h, vía oral) durante diez días. De igual modo se introdujo tratamiento con sertralina (50 mg cada 24 h), para control del trastorno adaptativo del ánimo, que la paciente tomó, sin incidencias, desde el día de ingreso. Transcurridos quince días tras la retirada de la doxiciclina y manteniendo exclusivamente tratamiento con sertralina, la paciente manifestó astenia, anorexia, prurito generalizado y heces acólicas. No refería haber ingerido setas, ni productos de herbolario los días previos. En la exploración física destacaba ictericia conjuntival. No se palpó hepatomegalia ni esplenomegalia, ni se apreciaron signos de ascitis. Se realizaron determinaciones de laboratorio: leucocitos,  $8,47 \times 10^3/\mu\text{l}$ ; polimorfonucleares, 72,12%; eosinófilos, 0,40%; bilirrubina total, 3,50 mg/dl; bilirrubina directa, 2,12 mg/dl; aspartato amino transferasa, 706 U/l; alanino amino transferasa, 937 U/l; gamma glutamil transferasa, 606 U/l; lactato deshidrogenasa, 1.103 U/l; fosfatasa alcalina, 373 U/l; ferritina  $>1.200 \text{ ng/ml}$ ; actividad de protrombina, proteínas totales y función renal, normales. El estudio de autoinmunidad, serologías de virus hepatotropos y el estudio del cobre y de porfirias fueron negativos. En una búsqueda activa de su historial médico, se hallaron análisis de 3 meses anteriores a este episodio, donde el perfil hepático era rigurosamente normal. La ecografía abdominal y la TAC toracoabdominal no revelaron patología. A pesar de suspender todos los fármacos, la citolisis y colestasis hepática continuaron incrementándose, sin evidencia de insuficiencia hepática (tabla 1), por lo que se realizó biopsia hepática, que puso de manifiesto un infiltrado inflamatorio con polimorfonucleares y abundantes eosinófilos, que en ocasiones rompía la lámina limitante, y esteatosis moderada de vacuola de mediano tamaño, con arquitectura de espacios portales conservada, compatible con hepatitis tóxica. Finalmente, se indicó tratamiento con prednisona (1 mg/kg/día, vía oral) y ácido ursodesoxicólico (600 mg/día, vía oral), con excelente respuesta clínica y analítica. La paciente fue dada de alta tras 11 días de ingreso y posteriormente, seguida vía ambulatoria para monitorizar las pruebas de función hepática y reducir paulatinamente la dosis indicada del corticoide hasta su suspensión. La normalización de los test de laboratorio alterados se comprobó a los 103 días del ingreso.

## Comentario

Todos los fármacos administrados a esta paciente son potencialmente hepatotóxicos, sin que se pueda descartar la implicación de ninguno de ellos o incluso posibles interacciones farmacocinéticas o por sinergismo.

El trimetoprim – sulfametoxazol, cuya asociación también se denomina cotrimoxazol, es un antibiótico con el que existen pocos casos descritos de hepatotoxicidad. La Base de Datos de Farmacovigilancia Española de Datos de Reacciones Adversas (FEDRA) del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV), a fecha 19 de abril de 2009, poseía registradas 42 notificaciones. En la mayoría de los casos, existían otros fármacos con potencial tóxico administrados de forma concomitante y en solo un caso la alteración hepática

ocurrió doce días después de suspender el consumo del fármaco.

La doxiciclina es un antibiótico potencialmente hepatotóxico, aunque la afectación hepática es menos frecuente que con el resto de las tetraciclinas<sup>6</sup>. En los casos comunicados en FEDRA, cuando se realizó este estudio, solo existían 6 registros donde la doxiciclina podría ser el agente sospechoso, 2 de los cuales ocurrieron quince días después de la retirada del medicamento.

El levofloxacino es una quinolona que también podría haber estado implicada en el cuadro. Se detectan elevaciones transitorias de enzimas hepáticas entre el 2 y el 5% de los tratamientos indicados. La FEDRA registró 51 notificaciones de toxicidad hepática en las que este fármaco fue uno de los sospechosos.

La sertralina es el fármaco con la secuencia temporal más compatible con la aparición del cuadro, al ser el único que recibía la paciente en el momento del diagnóstico. Se han detectado elevaciones asintomáticas de enzimas hepáticas durante las primeras nueve semanas de tratamiento, que remiten sin la retirada del fármaco<sup>7</sup>. Existen varios casos de hepatotoxicidad publicados en los que el periodo de latencia oscila entre los diez días y las ocho semanas desde el inicio del tratamiento<sup>8</sup>. La FEDRA tiene registradas 25 notificaciones, en las que en 21 casos el paciente tomaba otros fármacos y en 7 de ellos el desenlace fue mortal.

En el análisis del caso se ha aplicado el algoritmo específico para evaluar la causalidad de los fármacos en las reacciones adversas hepáticas Rousel Uclaf Casualty Assessment Method Scale (RUCAM), obteniendo que la relación de cada uno de los cuatro productos con la reacción adversa descrita se encuentra en la categoría de «probable» (categorías de probabilidad para el algoritmo, de mayor a menor: altamente probable, probable, posible, imposible, excluida).

Creemos oportuno destacar la importancia de los registros elaborados por los sistemas de farmacovigilancia, tras la notificación de los efectos adversos detectados con los medicamentos una vez comercializados, en el proceso de análisis de los casos de hepatotoxicidad. Consideramos primordial sensibilizar a los profesionales sanitarios de la necesidad de su colaboración y de la aportación de casos, para mejorar el conocimiento sobre los efectos de los fármacos, que posteriormente se aplicará a una prescripción más sólida por parte de los mismos.

La reacción adversa expuesta, en la que están potencialmente implicados cuatro fármacos distintos, fue comunicada al SEFV mediante el sistema de «Tarjeta Amarilla», registrada con el número (07-7915).

## Agradecimientos

La información referente a la FEDRA nos fue facilitada a través del Servicio de Consulta Terapéutica, del Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León, Instituto de Farmacoe epidemiología, Facultad de Medicina, Valladolid.

## Bibliografía

1. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Peláez G, Pachkoria K, García-Ruiz E, et al. Drug-induced liver injury: An analysis of

- incidencias submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology*. 2005;129:512–21.
2. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis*. 2002;22:145–55.
  3. Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ, Pérez-Sánchez C, Sánchez de la Cuesta F. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology*. 2001;33:123–30.
  4. Gresser U. Amoxicillin-clavulanic acid therapy may be associated with severe side effects – review of the literature. *Eur J Med Res*. 2001;6:139–49.
  5. Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, García-Muñoz B, Borraz Y, Pachkoria K, et al. Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: Long-term follow-up in a hepatotoxicity registry. *Hepatology*. 2006;44:1581–8.
  6. Heaton PC, Fenwick SR, Brewer DE. Association between tetracycline or doxycycline and hepatotoxicity: A population based case-control study. *J Clin Pharm Ther*. 2007;32:483–7.
  7. Persky S, Reinus JF. Sertraline hepatotoxicity: a case report and review of the literature on selective serotonin reuptake inhibitor hepatotoxicity. *Dig Dis Sci*. 2003;48:939–44.
  8. Collados Arroyo V, Plaza Anierte J, Hallal H, Pérez-Cuadrado E. Hepatotoxicidad asociada a sertralina. *Farm Hosp*. 2008;32:53–61.

J. García-Aparicio\* y J.I. Herrero-Herrero

*Servicio de Medicina Interna «Los Montalvos», Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, España*

\*Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [jgarciaa@saludcastillayleon.es](mailto:jgarciaa@saludcastillayleon.es) (J. García-Aparicio).

doi:10.1016/j.farma.2009.10.005

## Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética asociado al tratamiento con ramipril

### Inappropriate antidiuretic hormone secretion syndrome associated with ramipril treatment

*Sr. Director:*

#### Introducción

Los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) se utilizan ampliamente para controlar la HTA y la insuficiencia cardiaca congestiva.

Aunque es un efecto adverso infrecuente, se han comunicado varios casos de hiponatremia severa asociada al empleo de estos fármacos<sup>1-9</sup>. Un único estudio sugiere la posible relación entre ramipril e hiponatremia severa secundaria a un síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH)<sup>6</sup>.

El mecanismo fisiopatológico implicado en la hiponatremia permanece sin esclarecer. Sin embargo, varios autores señalan que los IECA podrían bloquear el paso de angiotensina I a angiotensina II en la circulación periférica, pero no en el cerebro. Esto incrementaría los niveles de angiotensina I en el cerebro y su conversión a angiotensina II, estimulando el mecanismo de la sed y la liberación de la ADH hipotalámica<sup>7</sup>.

#### Descripción de un caso

Mujer de 76 años y 70 kg de peso que presentó hiponatremia severa compatible con SIADH tras iniciar tratamiento con ramipril. La paciente acude a urgencias refiriendo, desde hace cuatro días, dolor epigástrico no irradiado con episodios de náuseas y vómitos dos veces al día. Presenta malestar general y mareo inespecífico no rotatorio. No

refiere diarrea ni cambios del hábito intestinal, fiebre, sensación disneica, ni síndrome miccional. Como antecedentes personales, la paciente presentaba HTA, diabetes tipo II, fibrilación auricular paroxística, cervicartrosis y mareo multifactorial inespecífico. En tratamiento con metformina 850 mg en comida y 425 mg en cena, amilorida 5 mg/hidroclorotiazida 50 mg/24 h, glucosamina 1500 mg/24 h, trimetazidina 20 mg/8 h y acenocumarol según pauta de hematología; este tratamiento no había sido modificado durante el último año. Un mes antes, los niveles de sodio fueron normales. La paciente inició tratamiento con ramipril 5 mg/24 h 13 días antes del ingreso para control de su HTA. La exploración física fue normal, no presentando signos de deshidratación ni de irritación peritoneal. Como datos complementarios, destacaba un sodio plasmático de 122 mEq/l, confirmado en una segunda determinación. Se decidió su ingreso en la Unidad Médica de Corta Estancia (UMCE) para estudio de hiponatremia aguda sintomática. Al día siguiente del ingreso, en la analítica se objetivaba: sodio 117 mEq/l, osmolaridad en plasma 256 mOsm/kg, urea en plasma 29 mg/dl, creatinina 1 mg/dl, potasio 3,80 mEq/l y ácido úrico 1,68 mg/dl. En orina, el sedimento era normal, sin proteinuria, sodio de 75 mEq/l y potasio de 63 mEq/l. Se realizó analítica de hormonas tiroideas y cortisol basal, estando ambos valores en rango normal. La radiografía de tórax y la ecografía abdominal no mostraron alteraciones de interés.

Ante la sospecha de SIADH, se suspendió el tratamiento con ramipril y se realizó restricción hídrica con 500 ml de cloruro sódico al 0,9% y un aporte de 20 mEq de potasio y 68 mEq de sodio. Al día siguiente, se observó mejoría clínica y recuperación del nivel plasmático de sodio a 126 mEq/l. Al cuarto día de su ingreso, la paciente fue dada de alta, con un nivel de sodio de 137 mEq/l y asintomática. Un mes después, fue revisada en Consultas, presentando niveles normales de sodio; se descartó úlcera y neoplasia duodenal, realizándose una gastroscopia y una ecografía abdominal.

Ante la sospecha de reacción adversa a medicamentos, se comunicó, mediante el formulario «tarjeta amarilla», al Sistema Español de Farmacovigilancia.