

LA ICTERICIA DA QUÉ PENSAR ... ENTRE LA TOXICIDAD FARMACOLÓGICA Y EL SÍNDROME PARANEOPLÁSICO

Autores: Ana Pérez Granados¹, Anna Vitòria Codina¹ y Martí Birulés Pons²

¹ Médico de familia, residente

² Médico de familia, tutor

Centro de trabajo: CAP Poblenou

Correspondencia: aperezgranados.bcn.ics@gencat.cat

Revisores: Emili Gené y Mènci Benítez

Publicado: enero 2015

Ana Pérez Granados, Anna Vitòria Codina i Martí Birulés Pons (2015)

La ictericia da qué pensar ... Entre la toxicidad farmacológica y el síndrome paraneoplásico

Available at: <http://pub.bsalut.net/butlleti/vol33/iss1/4>

*Este es un artículo Open Access distribuido según licencia de Creative Commons
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/es/>)*

INTRODUCCIÓN

Se presenta un caso de mujer que consulta por prurito y en la exploración se objetiva ictericia.

La ictericia es un motivo de consulta relativamente frecuente en la atención primaria. Habitualmente se piensa en procesos infecciosos y en tumoraciones biliopancreáticas, pero no debemos olvidar los casos de hepatitis tóxica, las hemolisis, las alteraciones genéticas o, incluso, el síndrome paraneoplásico.

Entendemos por síndrome paraneoplásico el conjunto de síntomas y signos que afectan a pacientes con neoplasia y que no pueden ser explicados por el efecto local del tumor o por el de sus metástasis ni por la elaboración de hormonas propias del tejido del que procede el tumor. Se clasifica según el origen orgánico de las sustancias que la provocan: origen endocrino, neurológico, mucocutáneo, hematológico u otros.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 80 años sin alergias medicamentosas conocidas ni hábitos tóxicos. Independiente para las actividades básicas de la vida diaria. Jubilada, ha trabajado de cocinera. Antecedentes de artrosis e intervenida de varices, en tratamiento con troxerutina (Venoruton®). Consulta por prurito generalizado de cinco días de evolución, astenia y anorexia sin pérdida de peso. Se objetiva ictericia cutáneo-mucosa franca y lesiones de rascado. El resto de la exploración física es

anodina. En el interrogatorio dirigido refiere coluria e hipocolia. Niega antecedentes de episodios previos, dolor abdominal, fiebre, ingesta reciente de habas, antecedentes de transfusiones o ambiente epidémico de hepatitis aguda. Refiere tratamiento con amoxicilina-clavulánico durante ocho días dos semanas antes, a causa de una infección en la pulpa dentaria. Había tomado ibuprofeno durante los tres primeros días.

Con el fin de realizar el diagnóstico diferencial de ictericia se solicitan las siguientes exploraciones complementarias: analítica con biología hepática, serologías de virus hepatotropos y ecografía abdominal preferente. En la analítica destaca bilirrubina total 14,7 mg/dl a expensas de la fracción directa (12,3 mg/dl), fosfatasa alcalina 277 U/L, GGT 98 U/L, AST 42 U/L, ALT 32 U/L y una eosinofilia de 9,8%. No hay insuficiencia renal y no se objetivan signos de insuficiencia hepatocelular (coagulación y albúmina normales). Las serologías virales son negativas. En la ecografía no se objetiva litiasis biliar, dilatación de la vía biliar ni esplenomegalia, pero se muestra una tumoración renal izquierda ([figura 1](#)).

Se comenta el caso con la gastroenteróloga de zona, decidiendo conjuntamente ingreso al servicio de digestivo para completar el estudio y tratar. Se realizan más pruebas complementarias: los marcadores tumorales son negativos, los niveles de hormonas tiroideas son normales, así como el estudio de autoinmunidad. La ecoendoscopia no muestra dilatación ni ocupación de la vía biliar. Para el estudio de ictericia intrahepática se realiza biopsia guiada por ecografía, que muestra signos de hepatitis colestásica aguda, sugestivos de etiología tóxica ([figura 2](#)). La afectación predominante del lobulillo y de la zona

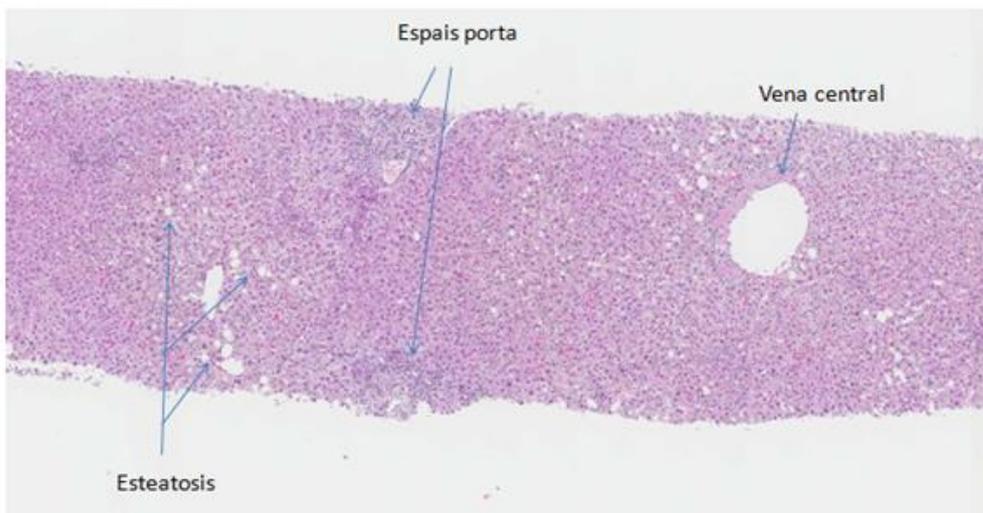
pericentral sugieren, como más probable, un tóxico como agente causal. La casi normalidad de los espacios porta descartan, en principio, la posibilidad de una hepatitis viral crónica o de una hepatitis autoinmune. La Tomografía Computarizada (TC) muestra una lesión solidoquística de 44 mm dependiendo del riñón izquierdo sin otros hallazgos

significativos, sugestivo de hipernefroma. La bilirrubina presenta su valor máximo después de un mes de suspender el antibiótico (bilirrubina total: 17,4 mg/dl, bilirrubina directa: 14,1 mg/dl), motivo por el que se contempla la posibilidad de una causa paraneoplásica del hipernefroma.

Figura 1. Ecografía abdominal ambulatoria 16/01/2013



Figura 2. Biopsia hepática



La afectación predominante del lobulillo y de la zona pericentral sugieren, como más probable, un tóxico como agente causal. La casi normalidad de los espacios porta descartan, en principio, la posibilidad de una hepatitis viral crónica o de una hepatitis autoinmune.

Así pues, las dos posibilidades diagnósticas en este momento son toxicidad hepática e hipernefroma con síndrome paraneoplásico secundario.

Finalmente, después de dos meses del inicio de la ictericia, la paciente presenta mejora progresiva clínica y analítica, motivo por el que se concluye hepatitis tóxica por amoxicilina-clavulánico y se realiza notificación del caso al sistema de vigilancia farmacológica mediante la tarjeta amarilla.

Un mes después se realiza la nefrectomía sin modificaciones en la evolución de la hepatitis.

DISCUSIÓN

La ictericia supone un reto diagnóstico en nuestras consultas. Para llevar a cabo el diagnóstico diferencial es muy importante realizar una anamnesis cuidadosa que incluya los fármacos actuales y recientes, incluso las hierbas medicinales¹. Asimismo es fundamental pedir una analítica sanguínea con perfil hepático y virus hepatotropos y una ecografía abdominal.

En la analítica es recomendable determinar la bilirrubina total, directa e indirecta y pruebas de función hepática: transaminasas (AST y ALT), fosfatasa alcalinas y GGT.

En la afectación hepatocelular la hiperbilirubinemia es mixta (tanto de la fracción directa como de la indirecta), las transaminasas aumentan habitualmente más de 10 veces sus valores normales y GGT y FA no se elevan más de 2-3 veces su valor normal. En la clínica destaca la afectación del estado general y los signos de disfunción hepática.

En las ictericias de causa colestásica la hiperbilirubinemia es sobre todo a expensas de la fracción indirecta, y FA y GGT aumentan significativamente mucho más que las transaminasas.

El concepto de colestasis disociada hace referencia a los casos en que se encuentra elevación de la FA y GGT sin elevación significativa de la bilirrubina.

La presencia de una masa renal en la ecografía confirmada en la TC, juntamente con la ausencia de patología obstructiva biliar hace pensar en un síndrome paraneoplásico por hipernefroma (síndrome de Stauffer), que tiene lugar en el 20% de los pacientes afectados. El hecho de que se resuelva el cuadro de hepatitis antes de la exéresis del tumor descarta esta posibilidad diagnóstica. La tríada clásica del hipernefroma es hematuria, dolor abdominal y masa palpable. Aparece tan solo en un 10% de los casos y la detección incidental de una masa renal puede presentarse hasta un 25-40%².

La hepatotoxicidad farmacológica es un reto en la práctica clínica diaria. A pesar de que su prevalencia es pequeña, no es despreciable debido a la gran utilización en nuestra práctica clínica de algunos fármacos con potencial hepatotóxico. Para llegar al diagnóstico lo debemos sospechar y es imprescindible descartar antes otras causas, ya que no existen criterios directos para su diagnóstico.

Habitualmente es una reacción imprevisible y no relacionada con la dosis (idiosincrática). Su etiología es desconocida, a pesar de que se postula una variabilidad genética³. La eosinofilia, la fiebre, el exantema cutáneo o el infiltrado inflamatorio hepático sugieren un fenómeno de hipersensibilidad farma-

cológica. La expresión clínicopatológica es muy variable, desde las alteraciones asintomáticas y reversibles hasta la insuficiencia hepática fulminante. La importancia del diagnóstico recae en la potencial gravedad de esta patología. Es fundamental la detección precoz del cuadro, la retirada del agente causal y el tratamiento de soporte⁴.

Los fármacos más habitualmente implicados son los antibióticos y los antiinflamatorios no esteroides, favorecido probablemente por la gran frecuencia de uso (bajo prescripción o por automedicación)⁴. La amoxicilina-clavulánico es el fármaco más frecuente (12,8%), y la toxicidad se atribuye principalmente al ácido clavulánico. Es la primera causa de ingreso hospitalario por hepatotoxicidad medicamentosa en la población adulta en España. La incidencia es de 17 casos por 100.000 tratados y hasta 1 caso por cada 1.000 en pacientes de edad avanzada con exposición repetida al fármaco^{4,5}. La reacción adversa puede iniciarse hasta 6 semanas después de la supresión del fármaco, lo cual complica más el diagnóstico, y suele resolverse en 8 semanas⁴. Los pacientes menores de 55 años presentan más habitualmente citólisis y los mayores una reacción colestásica o mixta, como en el caso de nuestra paciente⁶.

Así, se aconseja restringir el uso de clavulánico para las infecciones causadas por bacterias resistentes a la amoxicilina debido a la producción de beta-lactamasas⁷ para hacer un uso racional de antibióticos que incluya, no sólo la disminución de resistencias, sino también la disminución de la toxicidad.

Según los criterios de relación de causalidad de la Sociedad Española de

Farmacovigilancia, nuestra paciente presenta una relación causal probable con la amoxicilina-clavulánico debido a varios factores: la secuencia temporal entre la toma del fármaco y la aparición de la clínica, a que el tipo de efecto secundario es conocido para este fármaco y a la mejora después de retirada del fármaco⁸. No se puede descartar completamente la relación causal con el ibuprofeno, a pesar de que su probabilidad es mucho menor en términos de frecuencia (1,6 casos por cada 100.000 tratados) y generalmente cursa en forma de hepatitis aguda con patrón mixto⁴.

Para poder decir que se trata de una relación definida habría que obtener un efecto de reexposición positivo⁸ lo cual intentaremos, evidentemente, evitar.

Como conclusiones, deberíamos tener en cuenta los efectos secundarios potencialmente graves de los medicamentos de uso más comunes y prescribir únicamente los fármacos verdaderamente necesarios. Por último habría que notificar los casos de sospecha de toxicidad farmacológica al sistema de vigilancia farmacológica para aumentar el conocimiento en este campo.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al farmacólogo clínico, Dr. Joan Antoni Vallés, la revisión del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Domínguez-Jimenez JL, Martín-Moreno M, Bernal-Blanco E, Puente-Gutiérrez JJ, Guiote-Malpartida S, de la Mata-García M. Hepatitis aguda colestásica inducida por amoxicilina-clavulánico. *Gastroenterol Hepatol*. 2008; 31 (1): 46-51.
2. Fernández Delgado C, Rovai BG, Rapado Errazti A, Vela Navarrete R. Síndrome de Stauffer o hiperfosfatemia como síndrome paraneoplásico del hipernefroma. *Rev Esp Enferm Metab Óseas*. 2001;10 (4):116-8.
3. Ruiz-Rebollo ML, Aller De La Fuente R, Macho Conesa A, Salado Valdivieso I, Sainz Gil M, Carvajal A, et al. Hepatitis colestásica por amoxicilina. *Gastroenterol. Hepatol*. 2011; 34 (7): 474-477.
4. García-Cortés M, Andrade RJ, Lucena MI, González-Grande R, Camargo R, Fernández-Bonilla E, et al. Hepatotoxicidad secundaria a fármacos de uso común. *Gastroenterol. Hepatol.*. 2005; 28(8): 461-72.
5. Andrade RJ, Lucena M, Fernández MC, Peláez G, Pachkoria K, García-Ruiz E, et al. Drug-Induced Liver Injury: An Analysis of 461 Incidences Submitted to the Spanish Registry Over a 10-Year Period *Gastroenterology*. 2005; 129:512-21.
6. Lucena M, Andrade RJ, Fernández MC, Pachkoria K, Peláez G, Durán JA, et al. Determinants of the clinical expresion of amoxicillin-clavulanate hepatotoxicity: a prospective series from Spain. *Hepatology*. 2006; 44 (4): 850-6.
7. Ministerio de Sanidad, servicios sociales e igualdad. Nota informativa de la agencia española del Medicamento. Uso de la asociación amoxicilina-ácido clavulánico y riesgo de hepatotoxicidad. Madrid; 2006. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/ca/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2006/NI_2006-01_amoxicilina.htm
8. Ministerio de Sanidad, servicios sociales e igualdad. Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Buenas prácticas de farmacovigilancia. Madrid; 2002. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/BPFV-SEFV_octubre-2008.pdf