

LA ICTERÍCIA ENS FA PENSAR... ENTRE LA TOXICITAT FARMACOLÒGICA I LA SÍNDROME PARANEOPLÀSICA

Autors: Ana Pérez Granados¹, Anna Vitòria Codina¹ i Martí Birulés Pons²

¹ Metgessa de família, adjunta

² Metge de família, tutor

Centre treball: CAP Poblenou

Correspondència: aperezgranados.bcn.ics@gencat.cat

Revisors: Emili Gené i Mènciac Benítez

Publicat: gener 2015

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

La icterícia ens fa pensar... Entre la toxicitat farmacològica i la síndrome paraneoplàsica

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

*Aquest és un article Open Access distribuït segons llicència de Creative Commons
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/es/>)*

INTRODUCCIÓ

Es presenta un cas d'una dona que consulta per pruija i a l'exploració s'objectiva icterícia.

La icterícia és un motiu de consulta relativament freqüent a l'atenció primària. Habitualment es pensa en processos infecciosos i en tumoracions bilio-pancreàtiques, però no s'ha d'oblidar els casos d'hepatitis tòxica, les hemòlisis, les alteracions genètiques o, fins i tot, la síndrome paraneoplàsica.

Entenem per síndrome paraneoplàsica el conjunt de símptomes i signes que afecten a pacients amb neoplàsia i que no poden ser explicats per l'efecte local del tumor o pel de les seves metàstasis ni per l'elaboració d'hormones pròpies del teixit del qual procedeix el tumor. Es classifica segons l'origen orgànic de les substàncies que la provoquen: origen endocrí, neurològic, mucocutani, hematològic o altres.

DESCRIPCIÓ DEL CAS

Dona de 80 anys sense al·lèrgies medicamentoses conegudes ni hàbits tòxics. Independent per les activitats bàsiques de la vida diària. Jubilada, ha treballat de cuinera. Antecedents d'artrosi i intervinguda de varius, en tractament amb troxerutina (Venoruton®). Consulta per pruija generalitzada de cinc dies d'evolució, astènia i anorèxia sense pèrdua de pes. S'objectiva icterícia cutaniomucosa franca i lesions de gratat. La resta de l'exploració física és anodina. A l'interrogatori dirigit refereix colúria i hipocòlia. Nega

antecedents d'episodis previs, dolor abdominal, febre, ingesta recent de faves, antecedents de transfusions o ambient epidèmic d'hepatitis aguda. Refereix tractament amb amoxicil·lina-clavulàmic durant vuit dies dues setmanes abans, arran d'una infecció en la polpa dentària. Havia pres ibuprofèn durant els tres primers dies.

Per tal de fer el diagnòstic diferencial d'icterícia es demanen les següents exploracions complementàries: analítica amb biologia hepàtica, serologies de virus hepatotrops i ecografia abdominal preferent. A l'analítica destaca bilirubina total 14,7 mg/dl a expenses de la fracció directa (12,3 mg/dl), fosfatasa alcalina 277 U/L, GGT 98 U/L, AST 42 U/L, ALT 32 U/L i una eosinofília de 9,8%. No hi ha insuficiència renal i no s'objectiven signes d'insuficiència hepatocel·lular (coagulació i albúmina normals). Les serologies virals són negatives. A l'ecografia no s'objectiva litiasi biliar, dilatació de la via biliar ni esplenomegàlia, però s'hi mostra una tumoració renal esquerra (figura 1).

Es comenta el cas amb la gastroenteròloga de zona, decidint conjuntament ingrés al servei de digestiu per completar l'estudi i tractar. Es realitzen més proves complementàries: els marcadors tumorals són negatius, els nivells d'hormones tiroïdals són normals, així com l'estudi d'autoimmunitat. L'ecoendoscòpia no mostra dilatació ni ocupació de la via biliar. Per l'estudi d'icterícia intrahepàtica es realitza biòpsia guiada per ecografia, que mostra signes d'hepatitis colestàsica aguda, suggestius d'etiologia tòxica (figura 2). L'afectació predominant del lobulete i de la zona pericentral suggereixen, com a més probable, un tòxic com a agent causal. La quasi normalitat dels espais porta descartar, en principi, la possibilitat d'una hepatitis viral crònica o d'una hepatitis

autoimmune. La Tomografia Computaritzada (TC) mostra una lesió sòlidoquística de 44 mm dependent del ronyó esquerre sense altres troballes significatives, suggestiu d'hipernefroma. La bilirubina presenta el seu valor màxim després d'un mes de suspendre l'antibiòtic (bilirubina total: 17,4 mg/dl, bilirubina directa: 14,1 mg/dl), motiu pel qual es contempla la possibilitat d'una causa paraneoplàsica de l'hipernefroma.

Així doncs, les dues possibilitats diagnòstiques en aquest moment són

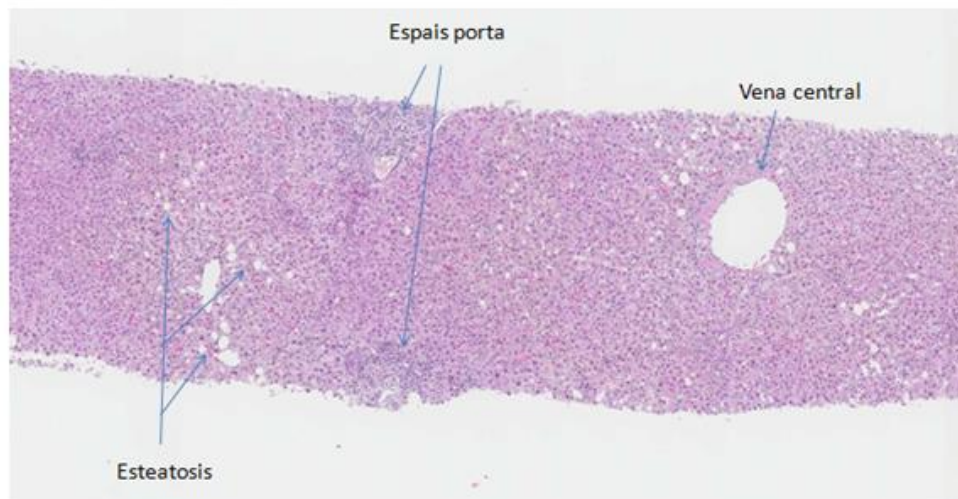
toxicitat hepàtica i hipernefroma amb síndrome paraneoplàsica secundària.

Finalment, després de dos mesos de l'inici de la icterícia, la pacient presenta millora progressiva clínica i analítica, motiu pel qual es conclou hepatitis tòxica per amoxicil·lina-clavulànic i es realitza notificació del cas al sistema de vigilància farmacològica mitjançant la targeta groga. Un mes després es realitza la nefrectomia sense modificacions en l'evolució de l'hepatitis.

Figura 1. Ecografia abdominal ambulatoria 16/01/2013



Figura 2. Biòpsia hepàtica



L'afectació predominant del lobel i de la zona pericentral suggereixen, com a més probable, un tòxic com a agent causal. La quasi normalitat dels espais porta descarten, en principi, la possibilitat d'una hepatitis viral crònica o d'una hepatitis autoimmune.

DISCUSSIÓ

La icterícia suposa un repte diagnòstic a les nostres consultes. Per dur a terme el diagnòstic diferencial és molt important fer una acurada anamnesi que inclogui els fàrmacs actuals i recents, fins i tot les herbes medicinals¹. Tanmateix és fonamental demanar una analítica sanguínia amb perfil hepàtic i virus hepatotrops i una ecografia abdominal.

A l'analítica és recomanable determinar la bilirubina total, directa i indirecta i proves de funció hepàtica: transaminases (AST i ALT), fosfatases alcalines i GGT.

A l'afectació hepatocel·lular la hiperbilirubinèmia és mixta (tant de la fracció directa com de la indirecta), les transaminases augmenten habitualment més de 10 cops els seus valors normals i GGT i FA no s'eleven més de 2-3 cops el seu valor normal. En la clínica destaca l'afectació de l'estat general i els signes de disfunció hepàtica.

A les icterícies de causa colestàsica la hiperbilirubinèmia és sobretot a expenses de la fracció indirecta, i FA i GGT augmenten significativament molt més que les transaminases.

El concepte de colèstasi dissociada fa referència als casos en que es troba elevació de la FA i GGT sense elevació significativa de la bilirubina.

La presència d'una massa renal a l'ecografia confirmada a la TC, juntament amb l'absència de patologia obstructiva biliar fa pensar en una síndrome paraneoplàsica per hipernefoma (síndrome de Stauffer), que té lloc al 20% dels pacients afectes. El fet que es resolgui el quadre d'hepatitis abans de l'exèresi del tumor descarta aquesta possibilitat diagnòstica. La tríada clàssica de l'hipernefoma és hematúria, dolor abdominal i massa palpable. Apareix tan

sols en un 10% dels casos i la detecció incidental d'una massa renal pot presentar-se fins a un 25-40%².

L'hepatotoxicitat farmacològica és un repte a la pràctica clínica diària. Tot i que la seva prevalença és petita, no és menyspreable degut a la gran utilització a la nostra pràctica clínica d'alguns fàrmacs amb potencial hepatotòxic. Per tal d'arribar al diagnòstic s'ha de sospitar i és imprescindible descartar abans altres causes, ja que no existeixen criteris directes per al seu diagnòstic.

Habitualment és una reacció imprevisible i no relacionada amb la dosi (idiosincràtica). La seva etiologia és desconeguda, tot i que es postula una variabilitat genètica³. L'eosinofília, la febre, l'exantema cutani o l'infiltrat inflamatori hepàtic suggereixen un fenomen d'hipersensibilitat farmacològica. L'expressió clinicopatològica és molt variable, des de les alteracions asimptomàtiques i reversibles fins a la insuficiència hepàtica fulminant. La importància del diagnòstic rau en la potencial gravetat d'aquesta patologia. És fonamental la detecció precoç del quadre, la retirada de l'agent causal i el tractament de suport⁴.

Els fàrmacs més habitualment implicats són els antibiòtics i els antiinflamatoris no esteroïdals, afavorit probablement per la gran freqüència d'ús (sota prescripció o per automedicació)⁴. L'amoxicil·lina-clavulànic és el fàrmac més freqüent (12,8%), i la toxicitat s'atribueix principalment a l'àcid clavulànic. És la primera causa d'ingrés hospitalari per hepatotoxicitat medicamentosa en la població adulta a Espanya. La incidència és de 17 casos per 100.000 tractats i fins a 1 cas per cada 1.000 en pacients d'edat avançada amb exposició repetida al fàrmac^{4, 5}. La reacció adversa pot iniciar-se fins a 6 setmanes després de l'aturada del fàrmac, cosa que complica

més el diagnòstic, i sol resoldre's en 8 setmanes⁴. Els pacients menors de 55 anys presenten més habitualment citòlisi i els majors una reacció colestàsica o mixta, com és el cas de la nostra pacient⁶.

Així, s'aconsella restringir l'ús de clavulànic per les infeccions causades per bacteries resistents a l'amoxicil·lina degut a la producció de beta-lactamases⁷ per tal de fer un ús racional d'antibiòtics que inclogui, no sols la disminució de resistències, sinó també la disminució de la toxicitat.

Segons els criteris de relació de causalitat de la Societat Espanyola de Farmacovigilància, la nostra pacient presenta una relació causal probable amb l'amoxicil·lina-clavulànic degut a diversos factors: la seqüència temporal entre la presa del fàrmac i l'aparició de la clínica, a que el tipus d'efecte secundari és conegut per a aquest fàrmac i a la milloria després de retirada del fàrmac⁸. No es pot descartar completament la relació causal amb l'ibuprofèn, tot i que la seva probabilitat és molt menor en termes de freqüència (1,6 casos per cada 100.000 tractats) i generalment cursa en forma d'hepatitis aguda amb patró mixte⁴.

Per poder dir que es tracta d'una relació definida caldria obtenir un efecte de reexposició positiu⁸ la qual cosa intentarem, evidentment, evitar.

Com a conclusions, s'hauria de tenir en compte els efectes secundaris potencialment greus dels medicaments d'ús més comú i prescriure únicament els fàrmacs veritablement necessaris. Per últim caldria notificar els casos de sospita de toxicitat farmacològica al sistema de vigilància farmacològica per augmentar el coneixement en aquest camp.

AGRAÏMENTS

Agraïm al farmacòleg clínic el Dr. Joan Antoni Vallés la revisió del manuscrit.

BIBLIOGRAFIA

1. Domínguez-Jimenez JL, Martín-Moreno M, Bernal-Blanco E, Puente-Gutiérrez JJ, Guiote-Malpartida S, de la Mata-García M. Hepatitis aguda colestàsica 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 colestàsica 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 expression 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