

Hepatitis tóxica hepatocelular y colestasis dissociada inversa por sobredosis de Sinovul®. Informe de caso

Hepatocellular toxic hepatitis and inverse dissociated cholestasis due to Sinovul® overdose. Case report

Frank Erik Haber-Reyes^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4054-4147>

Denia Bonilla-Padrón² <https://orcid.org/0000-0003-4035-2337>

¹Especialista de Primer Grado en Gastroenterología. Universidad de Ciencias Médicas de la Isla de la Juventud. Hospital General Docente “Héroes del Baire”. Isla de la Juventud, Cuba.

²Especialista de Primer Grado en Cardiología. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Hospital General Docente “Enrique Cabrera”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: erik.est@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Las hepatitis tóxicas, ya sean funcionales o histológicas, resultan de los daños hepáticos causados por diferentes sustancias ajenas al organismo, tanto naturales como artificiales. Aunque no son tan frecuentes si se comparan con otras hepatopatías, su importancia radica en la gravedad que pueden revestir.

Objetivo: presentar el caso de una paciente que sufrió hepatotoxicidad por Sinovul®, con colestasis dissociada, un signo infrecuente en enfermos con este tipo de hepatitis.

Presentación del caso: paciente femenina de 38 años de edad, con antecedentes patológicos de hepatitis A viral a los 21 años. Un mes antes se automedicó con cuatro tabletas de Sinovul® (levonorgestrel y etinilestradiol). Presentó náuseas, debilidad, taquicardia, y un cuadro hepático agudo. Se le diagnosticó hepatitis tóxica hepatocelular con colestasis dissociada inversa, para lo cual se tuvieron en cuenta la sobredosis del medicamento consumida, la cronología de los síntomas y los



resultados de los exámenes. Se le indicó tratamiento sintomático, y transcurridos cuatro meses la enfermedad remitió.

Conclusiones: ante un paciente con insuficiencia hepática, el especialista debe realizar una detallada anamnesis para establecer el diagnóstico correcto de forma precoz.. Se debe tener en cuenta siempre el posible origen tóxico de la hepatitis, considerar los medicamentos que con mayor frecuencia pueden causarla según la edad de los pacientes y los signos que –no obstante ser poco frecuentes– se asocian a la enfermedad. Se subraya la importancia de la adhesión del médico al método clínico para un diagnóstico certero de la afección.

Palabras clave: ENFERMEDAD HEPÁTICA INDUCIDA POR SUSTANCIAS Y DROGAS/diagnóstico; ANTICONCEPTIVOS HORMONALES ORALES/toxicidad; COLESTASIS INTRAHEPÁTICA; INFORMES DE CASOS.

ABSTRACT

Introduction: toxic hepatitis, whether functional or histological, result from liver damage caused by different substances foreign to the body, both natural and artificial. Although they are not as common when compared to other liver diseases, their importance lies in the severity they can be.

Objective: to present the case of a patient who suffered hepatotoxicity from Sinovul®, with dissociated cholestasis, an infrequent sign in patients with this type of hepatitis.

Case presentation: 38-year-old female patient with a medical history of viral hepatitis A at age 21. A month earlier, she self-medicated with four Sinovul® tablets (levonorgestrel and ethinyl estradiol). She presented nausea, weakness, tachycardia, and an acute liver disease. She was diagnosed with hepatocellular toxic hepatitis with inverse dissociated cholestasis, for which the overdose of the drug consumed, the chronology of the symptoms and the results of the tests were taken into account. She was indicated symptomatic treatment, and after four months the disease subsided.

Conclusions: when faced with a patient with liver failure, the specialist must carry out a detailed anamnesis to establish the correct diagnosis early. The possible toxic origin of hepatitis should always be taken into account, considering the drugs that can most frequently cause it according to the age of the patients and the signs that - despite being infrequent - are associated with the disease. The importance of the physician's adherence to the clinical method for an accurate diagnosis of the condition is underlined.





Keywords: CHEMICAL AND DRUG INDUCED LIVER INJURY/diagnosis; CONTRACEPTIVES, ORAL, HORMONAL/toxicity; CHOLESTASIS, INTRAHEPATIC; CASE REPORTS.

Recibido: 07/02/2020

Aprobado: 14/10/2020

INTRODUCCIÓN

Las hepatitis tóxicas, ya sean funcionales o histológicas, resultan de los daños hepáticos causados por diferentes sustancias ajenas al organismo, tanto naturales como artificiales.⁽²⁾ Estas afecciones no son tan frecuentes si se comparan con otras hepatopatías, pero su importancia radica en la gravedad que pueden revestir.

En la actualidad, la toxicidad hepática causada por fármacos es un problema de salud de importancia creciente y un desafío de primer orden para la hepatología moderna. Este tipo de hepatitis se puede asimilar a todas las variedades de las enfermedades hepáticas aguda y crónica, y no se conocen marcadores específicos de toxicidad hepática aplicables en la práctica clínica.⁽³⁾

La variedad de medicamentos que pueden causar daño hepático es amplia. Entre los más frecuentemente asociados están los antibacterianos, antiinflamatorios no esteroideos, anticonvulsivantes y anticonceptivos orales.⁽¹⁾ Sinovul® es un anticonceptivo oral combinado de estrógenos y progestágenos, indicado para prevenir embarazos no deseados, y también en el tratamiento de la endometriosis, la hemorragia uterina disfuncional y las irregularidades menstruales. Su uso está contraindicado en pacientes hipersensibles a algunos de sus componentes, con presencia o riesgo de tromboembolismo venoso o pulmonar, presencia o antecedentes de hepatopatía grave (mientras los valores de la función hepática no hayan regresado a la normalidad), y en enfermos con adenomas o carcinomas hepáticos.⁽⁴⁾

El objetivo de este trabajo es presentar el caso de una paciente que sufrió hepatotoxicidad por Sinovul®, con colestasis disociada, un signo infrecuente en enfermos con este tipo de hepatitis.



PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 38 años de edad y color de la piel blanco, con antecedentes patológicos de hepatitis A viral a los 21 años. Fue atendida en la consulta de gastroenterología del Centro de Alta Tecnología “Medarda Piñero” en Táchira, Venezuela.

Un mes antes la paciente se automedicó con cuatro tabletas de Sinovul® (levonorgestrel y etinilestradiol). A las 24 horas, presentó náuseas, debilidad y taquicardia. A las 72 horas apareció un cuadro hepático agudo, consistente en ictericia –intensificada en el transcurso de los días–, coluria, acolia y prurito generalizado, intenso y continuo, que provocó la interrupción de sus actividades diurnas y el sueño.

Fue atendida en su área de salud, donde se le diagnosticó hepatitis A viral y se le realizaron estudios hematológicos e imagenológicos, con los siguientes resultados: hipertransaminasemia (alanina aminotransferasa en 702, aspartato aminotransferasa en 351) y esteatosis hepática leve. El resultado del examen de inmunoglobulina M para el virus de la hepatitis A fue negativo, por lo cual se descartó este diagnóstico y se remitió a la paciente a la consulta de gastroenterología del Centro de Alta Tecnología “Medarda Piñero”.

Al momento de la consulta la paciente presentó buen estado general, afebril. Refirió tener palpitations, coluria y prurito intenso.

Examen físico:

Se observaron mucosas húmedas e ictericas, piel normotérmica, marcada ictericia, y huellas de rascado en la pared abdominal, piernas y brazos. Durante la auscultación se escucharon ruidos cardíacos rítmicos de buen tono y no se encontraron soplos. La tensión arterial fue de 120/70 mm Hg y la frecuencia cardíaca de 92 latidos por minuto. El abdomen, simétrico, no estaba distendido de acuerdo al biotipo de la paciente. Los ruidos hidroaéreos eran normales, sin evidencias de masas o tumoraciones. No se observaron visceromegalias ni alteraciones del sistema nervioso central.

En la interconsulta con el especialista en cardiología se descartó una posible afección cardíaca concomitante.

Exámenes complementarios:

Los exámenes hematológicos, bioquímicos, serológicos y de autoinmunidad, mostraron los siguientes

resultados:

Gammaglutamiltranspeptidasa: 28 u/L (valores normales: 5-36)

Fosfatasa alcalina: 288 ng/ml (valores normales: 65-300)

Bilirrubina total: 20 mg/dl (valores normales: inferiores a 2 mg/dl)

Bilirrubina directa: 16,4 mg/dl

Bilirrubina indirecta 3,57 mg/dl

Colesterol: 203 (valores normales: inferiores a 200)

Triglicéridos 305 (valores normales: inferiores a 200)

Alaninoaminotransferasa: 77 (valores normales: hasta 40)

Aspartato aminotransferasa 70 (valores normales: hasta 40)

Los resultados de los otros análisis indicados estuvieron dentro de los parámetros normales. Lo cual evidenció el diagnóstico de colestasis disociada inversa, y permitió descartar otras hepatopatías virales, hepatopatías agudas colestásicas de origen autoinmune y la enfermedad de Wilson.

Para establecer el diagnóstico certero se tuvieron en cuenta que la paciente consumió una sobredosis de Sinovul® un mes antes de ser atendida por el gastroenterólogo, la cronología de sus síntomas y los resultados de los exámenes. Se le diagnosticó hepatitis tóxica hepatocelular con colestasis disociada inversa, y se le indicó tratamiento sintomático con ácido ursodexocólico, en dosis de 15mg/kg al día. Transcurridos cuatro meses se constató la remisión de la enfermedad por la desaparición de su sintomatología y los resultados normales de los exámenes complementarios.

Después de descartar otras posibles causas de hepatitis aguda, se decidió tratar a la paciente por hepatotoxicidad causada por medicamentos. Se le mantuvo seguimiento semanal en consulta durante el primer mes, y posteriormente cada 15 días hasta constatar la desaparición de los signos clínicos y analíticos de colestasis a los cuatro meses.

DISCUSIÓN

La hepatotoxicidad se origina a partir de la exposición a un medicamento u otros agentes no farmacológicos.⁽⁵⁾ La predisposición a sufrirla es mayor en pacientes de sexo femenino,⁽⁶⁾ dato que coincide con el caso que se presenta.

La lesión hepatocelular (citólítica, citotóxica) se caracteriza por un incremento aislado de alanina aminotransferasa mayor del doble del límite superior de la normalidad, o una relación entre alanina aminotransferasa y fosfatasa alcalina expresada en múltiplos del límite superior de la normalidad mayor de cinco.⁽⁶⁾ Los síntomas suelen ser inespecíficos, generalmente similares a los de la hepatitis viral aguda.⁽⁷⁾ La hepatitis tóxica por abuso de medicamentos aparece con mayor frecuencia en personas mayores, debido a la polifarmacia común en esas edades, aunque puede aparecer en cualquier etapa de la vida.⁽⁸⁾

En este caso, una sobredosis de Sinovul® desencadenó la aparición, en una mujer joven, de hepatitis tóxica de patrón citolítico con colestasis disociada inversa y marcada hiperbilirrubinemia. Este fármaco se utiliza con mucha frecuencia por mujeres en edad fértil como método de prevención de embarazos no deseados, para la anticoncepción de urgencia –uso que le dio la paciente–, y con fines terapéuticos en varias afecciones debidas a desórdenes hormonales.

El fallo hepático de origen tóxico puede generarse a partir del uso de varios fármacos que producen lesiones en la arquitectura hepatobiliar a través de seis mecanismos distintos. En los casos de los anticonceptivos orales combinados las alteraciones están determinadas por los trastornos de permeabilidad de la membrana y de la captación de los sinusoides hepáticos.⁽²⁾

En la literatura especializada se describen los diferentes patrones de lesiones que puede adoptar la hepatotoxicidad asociada al uso de anticonceptivos orales combinados; sin embargo, no es frecuente encontrar colestasis disociada como en esta paciente. Lo cual apoya el juicio clínico de que la variedad de alteraciones bioquímicas en estos casos es impredecible siempre.

El tratamiento consiste en retirar los fármacos causantes de la lesión hepática, manejar los síntomas asociados al cuadro clínico, y vigilar la posible aparición de complicaciones. En este caso se proscribió el uso de Sinovul®, y se prescribió ácido ursodesoxicólico en dosis de 15mg/kg al día para el manejo del prurito, que era el síntoma más incapacitante en la paciente. En pocos días notó la mejoría.

La variedad de manifestaciones clínicas y resultados de los exámenes que evalúan la función hepática, provoca que con frecuencia se realicen diagnósticos equívocos. Ello influyó en que se diagnosticase *a priori* a esta paciente como enferma de hepatitis viral, aún cuando tenía ese antecedente patológico desde los 21 años de edad.

La escasa bibliografía referente a la hepatotoxicidad provocada por fármacos, y en particular por sobredosis de anticonceptivos orales, imposibilitó contrastar el caso de esta paciente con otros

similares.

CONCLUSIONES

Ante un paciente con insuficiencia hepática, el especialista debe realizar una detallada anamnesis para establecer el diagnóstico correcto de forma precoz. Se debe tener en cuenta siempre el posible origen tóxico de la hepatitis. También, considerar los medicamentos que con mayor frecuencia pueden causarla según la edad de los pacientes (como es el caso de los anticonceptivos orales usados por las mujeres en edad fértil) y los signos que –no obstante ser poco frecuentes– se asocian a la enfermedad (como la colestasis disociada en esta paciente). Como aporte de este caso, los autores subrayan la importancia de la adhesión del médico al método clínico para un diagnóstico certero de la afección.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morales L, Veléz N, Muñoz OG. Hepatotoxicidad: patrón colestásico inducido por fármacos. Rev Col Gastroenterol [Internet]. Mar 2016 [citado 22 Ene 2020];31(1):36-47. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v31n1/v31n1a06.pdf>
2. Hernández-Perera JC, Samada-Suárez M. Hepatopatías tóxicas. En: Paniagua-Estévez ME, Piñol-Jiménez FN, Anido-Escobar V, Arus-Soler E, Barreto-Penié J, Brizuela-Quintanilla RA, et al. Gastroenterología y hepatología clínica. Tomo VII [Internet]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2015. p. 2231-47. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/gastroenterologia_hepatologia_tomo7/gastroenterologia_hepatologia_tomo7_cap160.pdf
3. Andrade RJ, Lucena MI. Hepatitis tóxica. En: Montoro MA, García-Pagán JC, Castells A, Gomollón F, Mearin F, Panés J, editores. Gastroenterología y Hepatología, Problemas Comunes en la práctica clínica. 2da ed. Madrid: Jarpyo Editores; 2012. p. 735-46.
4. Vademecum.es [Internet]. Madrid: Vidal Vademecum Spain; c2010 [citado 22 Ene 2020] SINOVUL Comprimido recubierto 0.15 mg+0.03 mg; [aprox. 4 pantallas]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/equivalencia-lista->



[sinovul+comprimido+recubierto+0.15+mg%2B0.03+mg-colombia-g03aa07-19002703-co_1](#)

5. Cano A, Cifuentes L, Amariles P. Toxicidad hepática causada por medicamentos: revisión estructurada. Rev Colomb Gastroenterol [Internet]. Dic 2017 [citado 1 Ago 2019];32(4):337-48. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v32n4/0120-9957-rcg-32-04-00337.pdf>
6. Tejada Cifuentes F. Hepatotoxicidad por fármacos. Rev Clin Med Fam [Internet]. Oct 2010 [citado 27 Jul 2017];3(3):177-91. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/albacete/v3n3/especial1.pdf>
7. Hurtado-Cárceles A, Hurtado-Cárceles I, Navarro-Martínez J, Manzano-Sánchez D, Cárceles-Legaz E, Romero-Espinosa I. Hepatitis tóxica inducida por fármacos en un paciente con diálisis peritoneal. Enferm Nefrol [Internet]. Dic 2016 [citado 21 Ene 2020];19(4):387-9. Disponible en: https://scielo.isciii.es/pdf/enefro/v19n4/12_caso2.pdf
8. Pesantes-Gómez EA, Vázquez-Gaibor AA, Carrión-Sánchez RE, Chiluisa-Cobo LA. Toxicidad hepática por medicamentos. RECIMUNDO: Rev Cient Mundo Invest Conocimiento [Internet]. Abr 2019 [citado 21 Ene 2020];3(2):350-71. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/7066853.pdf>

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribuciones de los autores

Frank Erik Haber-Reyes: atención a la paciente, concepción y diseño del trabajo, redacción del manuscrito y aprobación de la versión final.

Denia Bonilla-Padrón: recolección y obtención de información, revisión crítica del manuscrito y aprobación de la versión final.

Financiación

Hospital General Docente “Héroes del Baire”.

