

GASTROENTEROLOGIA

COLESTASIS INTRAHEPÁTICA
SECUNDARIA A
GESTÁGENOS ORALES
(Caso Clínico y
Revisión Bibliográfica)

Eliécer García Hidalgo*
Esteban Vega Alfaro**

SUMMARY

We present the case of a 25 years old female with history of hepatitis of unknown ethiology treated in Nicaragua two years ago. Patient is hospitalized due a new case of hepatitis. During her internment, the viral hepatitis diagnosis was rejected. It was documented that she actual and former episodes, were related to the use of oral contraceptives, changing the diagnose for cholestasis secondary to the use of medicaments.

INTRODUCCION

El predominio del uso de los anticonceptivos hormonales está en aumento a nivel mundial; en

muchos países corresponden a un 75% como método utilizado por las parejas. En la actualidad los estrógenos y progestágenos puede interferir con la fertilidad de diversas maneras, sin embargo tal como se usan hoy en día su acción es inhibir la ovulación. El efecto predominante del estrógeno es inhibir la secreción hipofisiaria de FSH, mientras que la acción continua de progesterona puede producir la inhibición de la liberación de LH. Su efectividad, reversibilidad y, cada vez menos frecuentes, efectos adversos los colocan como método de primera elección para muchas mujeres que demandan métodos más eficaces,

mas seguros y fáciles de usar.

Sin embargo como toda droga siempre puede presentar efectos indeseables tales como: trastornos del ciclo, vulvovaginitis, aumento de peso, acné, cloasma, Enfermedades vasculares, trombosis venosas profundas, hipertensión, entre otras. La hepatotoxicidad como efecto adverso, es muy poco frecuente y se manifiesta principalmente como un cuadro de colestasis; siendo su evolución y pronóstico muy favorables, ocurriendo la normalización de la bioquímica hepática después de varios meses de suspender los mismos.

PALABRAS CLAVES: hepatotoxicidad, gestagenos orales, colestasis.

KEY WORDS: hepatotoxicity, oral contraceptives, cholestasis.

* Médico asistente servicio de emergencias Hospital San Vicente de Paúl.

** Médico de empleados. Hospital San Vicente de Paúl.

CASO CLINICO

Paciente femenina de 25 años, Nicaragüense, vecina de Heredia, con antecedentes de hepatitis de etiología desconocida hace dos años, la cual inicia nuevamente el uso de anticonceptivos orales hace dos meses.

ENFERMEDAD ACTUAL

Paciente la cual consulta por presentar cuadro de un mes de evolución caracterizado por ictericia generalizada, prurito, pérdida de peso, hiporexia, coluria, acolia y dolor abdominal, los cuales ha presentado en varias ocasiones previas por lo que ha sido estudiada sin diagnóstico alguno.

EXAMEN FISICO

Funciones vitales en rango normal, afebril. Se halló ictericia leve de piel y escleras. En el abdomen con dolor leve a la palpación de hipocondrio derecho. Resto del examen físico de caracteres normales.

EXAMENES AUXILIARES

Leucograma $8.0 \times 10^3/\mu\text{L}$, ALP 452 U/L, Bilirrubina Directa 14.28 mg/dl, Bilirrubina Total 18.44 mg/dl, Bilirrubina Indirecta 4.1 mg/dl, Alanino aminotransferasa 80.00 IU/L, Aspartato aminotransferasa 79 IU/L, T. Protrombina 44%, INR 1.84, Serología por hepatitis, citomegalovirus, Epstein Barr, gota gruesa no se observa

hematozoarios, FAN-ANA negativos, Factor reumatoide 8.4 UI/ml, Ceruloplasmina 116 UI/L, biopsia hepática por aguja: Colestasis Intrahepática, probablemente secundaria a gestágenos orales. Ecografía abdominal: Hígado de forma y de tamaño normal, sin lesiones focales ni difusas, vesícula biliar contraída, vía biliar intra y extrahepática de calibre normal. Páncreas no valorable por interposición gaseosa. Aorta y retroperitoneo conservados, riñones y bazo sin alteraciones. El estudio histológico se realizó con coloración de Hematoxilina-Eosina, encontrándose colestasis canalicular a nivel de la zona 3. La región portal no presenta lesiones de conductillos biliares. No hay inflamación intraacinar. Figura 1, 2

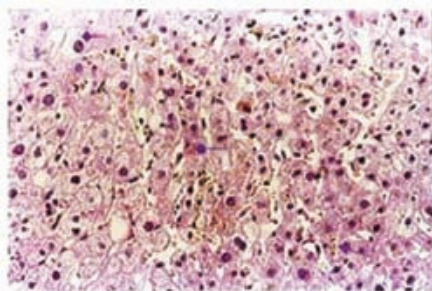


Figura 1: Imagen que muestra colestasis intracelular colestasis canalicular (*)

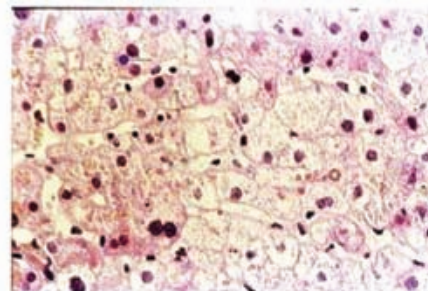


Figura 2. Detalle a mayor aumento de la colestasis intracelular

Colaboración del servicio de patología del Hospital México

DISCUSION

Muchos de los medicamentos que en la actualidad se usan pueden causar daño a nivel hepático debido a que difieren en mucho de persona a persona como el hígado metaboliza las diferentes drogas. Los síntomas son similares a los

que causan la hepatitis viral que incluyen un tono amarillo de la piel, náuseas, fiebre, vómitos, heces pálidas o de color arcilloso e hipersensibilidad abdominal o síntomas similares a los de una gripe. La colestasis se define como la alteración del flujo o la producción de la bilis, es una bien

reconocida presentación de la enfermedad hepática inducida por drogas, en los EEUU existen datos insuficientes sobre la real incidencia y costos de esta patología. Se estima que las reacciones adversas a las drogas acontecen en un 2 a 5% de todos los casos de pacientes hospitalizados por ictericia, 40%

de los casos ocurren en pacientes mayores de 50 años y hasta un 25% de los casos son de falla hepática fulminante.(14). Estas reacciones hepatotóxicas son procesos infrecuentes pero que pueden condicionar alta morbilidad (3), e incluso mortalidad (4). El diagnóstico de esta entidad requiere alta sospecha clínica, y dado que generalmente es un diagnóstico por exclusión, se han establecido criterios diagnósticos, que han sido validados en estudios posteriores. (5,6) Según ellos, se considera reacción hepatotóxica a aquella que tiene relación temporal con la ingesta de la droga, vitaminas o remedios de origen herbal, disminuye o desaparece al retirarla y se vuelve a presentar si se re-expone al individuo a la misma; además deben descartarse otras causas de daño hepático. (7). Dado que el hígado puede reaccionar de varias formas al daño toxico, se han establecido formas clínicas, las que se señalan a continuación: (3,8,9):

- (a) Hepatocelular: Los niveles de AST Y ALT son de 10-100 veces el valor normal, la FA usualmente es menos de tres veces del límite superior, las bilirrubinas pueden estar normales.
- (b) Colestásica: FA y GGT y la bilirrubina directa son variablemente elevadas con o sin elevación de las transaminasas y usualmente no mas de 5 a 8 veces el valor normal.

- (c) Mixta: cuando se encuentra parámetros de ambas. La injuria hepática se considera aguda si los signos clínicos y/o de laboratorio desaparecen completamente dentro de los seis meses posteriores al inicio del cuadro; en caso contrario se considera crónica.

En un estudio caso-control reportado por De Abajo y col. efectuado en 1.636.792 personas, 128 tuvieron una reacción hepatotóxica considerada clínicamente importante, lo que representa una tasa de 2.4 por 100,000 personas-año. (3) De ellos el 28.2% requirió hospitalización, un paciente requirió transplante por insuficiencia hepática aguda. El patrón hepatocelular se presentó en 34%, el colestásico en 31% y el mixto en 29%. Siendo las drogas reportadas con mayor frecuencia clorpromacina, azatioprina y sulfasalacina. (3)

En el caso que presentamos, la reacción toxica posterior al uso de gestágenos orales corresponde a una Injuria Colestásica Aguda debido a que tenemos una fosfatasa alcalina y bilirrubina directa elevada con transaminasas en límites normales. Se debe señalar además, que de acuerdo a Simon, quien hace una revisión de la injuria hepática inducida por drogas, corresponde a una colestasis hepatocanalicular característico de las reacciones de hipersensibilidad. (10). Podemos sustentar lo anterior con la historia

clínica; recordando la importancia que tiene un buen interrogatorio, debido a que nuestra paciente presentaba el mismo cuadro cada vez que tomaba gestágenos orales, mejorando su condición cuando suspendía los mismos. Además, como se señala en diversas revisiones, las reacciones colestásicas exudativas a veces se asocian con necrosis hepatocelular e inflamación lobular hepática, lo que puede simular un caso de hepatitis viral aguda, tal como ocurrió en el presente caso. (9,11,12).

El diagnóstico se basa en un alto nivel de sospecha, y la exclusión de toda causa de obstrucción biliar extrahepática. Tal como se ha mencionado previamente, en 1990 el encuentro para el consenso Internacional determinó criterios para la hepatotoxicidad inducida por drogas, la que tomaba en consideración el tiempo entre el inicio de la droga y la presentación clínica así como la respuesta al retiro de la droga (13). Considerando a la reacción tóxica muy sugestiva, y compatible, de acuerdo a la presencia o ausencia de estas características. Definieron básicamente 3 grandes grupos que engloban todos los tipos de reacciones agudas: colestásica pura, hepatitis colestásica y colestasis ductular, encontrándose los anticonceptivos orales en el segundo grupo. La importancia de la biopsia hepática queda demostrada una vez mas en este caso, pues ha permitido demostrar

objetivamente la colestasis canalicular. En conclusión, la injuria hepática inducida por drogas si bien es infrecuente, debe tenerse en cuenta en todo paciente que recibe algún tipo de medicación y en quien no existen factores de riesgo para otras causas de hepatitis o colestasis. Es fundamental la sospecha del cuadro y la importancia de una muy buena historia clínica. La suspensión posterior de la droga, con lo cual la mayoría de los pacientes evolucionan con recuperaciones prácticamente totales de su estado anterior. Además, consideramos sumamente importante que todo caso deba ser evaluado histológicamente, si las condiciones del paciente lo permiten, para poder entender mejor los mecanismos involucrados en la génesis de esta patología, y así poder establecer estrategias de observación y monitoreo, para que se puedan detectar tempranamente estas alteraciones. En el caso específico de los gestagenos orales, si la paciente que las recibe presenta signos

clínicos o evidencia laboratorial de hipersensibilidad, debe suspenderse la droga y plantear el uso de terapias alternativas para evitar mayor daño.

RESUMEN DEL CASO

Se discute el caso de paciente con antecedente de hepatitis de etiología desconocida hace 2 años en Nicaragua; quien es ingresada por nuevo cuadro de hepatitis. Durante su estancia se descarta hepatitis viral y se documenta que el cuadro actual así como los previos estaban en relación a la ingesta de anticonceptivos orales, cambiando el diagnóstico a colestasis secundaria a medicamentos.

BIBLIOGRAFIA

1. BASSET C, VADROT J. Prolonged cholestasis and ductopenia following Gold salt therapy. *Liver International* 2003;23:89-93
2. BENICHOU C. Criteria of drug-induced liver disorders. *J Hepatol* 1990; 11: 272-6.
3. BISSELL DM, GORES GJ, LASKIN DL, HOOFNAGLE JH. Drug-Induced Liver Injury: Mechanisms and Test Systems. *Hepatology* 2001;33:1010-1014.

4. CLARK P, TUGWELL P, BENNET K, BOMBARDIER C, SHEA B, WELLS G, SUAREZ-ALMAZOR ME. Injectable gold for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
5. CYNTHIN L, KEITH D. Drug induced Cholestasis. *Clinics in Liver diseases* 2003 Vol 7 No 2.
6. DANAN G. Causality assessment of drug-induced liver injury. *Hepatology Working Group. J Hepatol.* 1988;7:132-6.
7. DEABAJOFJ, MONTEROD, MADURGA M, et al. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Brit J Clin Pharmacol* 2004;1365-2125.
8. KNOWLES SR, UETRECHT J, SHEAR NL. Idiosyncratic drug reactions: the reactive metabolite syndromes. *Lancet* 2000;356:1587-1591
9. LAWRENCE S, FRIEDMAN, EMMET B. KEEFFE. *Handbook of liver disease.*
10. LEE W. Drug-Induced Hepatotoxicity. *NEJM* 2003;349:474-485.
11. LUCENAMI, CAMARGO R, ANDRADE RJ, et al. Comparison of Two Clinical Scales for Causality Assessment in Hepatotoxicity. *Hepatology* 2001;33:123-130
12. MASUMOTO T, HORIIKE N, ABE M, et al. Diagnosis of drug-induced liver injury in Japanese patients by criteria of Consensus Meetings in Europe. *Hepatol Res* 2003;25:1-7.
13. NEUBERGER J. Immune Mechanisms in Drug Hepatotoxicity. *Clin Liv dis* 1998;2:471-482.
14. SIMON FR. Drug-Induced Cholestasis. *Clin Liv Dis* 1998;2:483-499.