Cartas al Director

Síndrome colestásico secundario a hepatotoxicidad por labetalol

---

Palabras clave: Hepatotoxicidad. Síndrome colestásico. Labetalol.

Key words: Hepatotoxicity. Cholestatic syndrome. Labetalol.

Sr. Director:

La hepatotoxicidad mediada por fármacos es una complicación potencial de prácticamente todos ellos, dado que el hígado es el órgano central para su metabolización (1). Aunque algunos medicamentos presentan hepatotoxicidad dosis dependiente, la mayoría presenta una hepatotoxicidad por idiosincrasia, dándose en sujetos predispuestos, a dosis terapéuticas habituales (1-3). A continuación presentamos un caso de hepatotoxicidad secundario a la toma de labetalol.

Caso clínico

Varón de 15 años que ingresa por un cuadro de hiporexia y vómitos de dos semanas de evolución, presentando en la última semana ictericia de piel y mucosas y orina colúrica. No refería prurito ni otra sintomatología. Dos meses antes del ingreso había sido intervenido de una coartación de aorta, presentando tras la cirugía una hipertensión arterial reactiva, por lo que inició tratamiento con labetalol (400 mg/día). En dicha intervención se transfundieron cuatro concentrados de hemáties. No to-

maba otros fármacos ni consumía tóxicos, ni refería otros factores epidemiológicos de riesgo.

A la exploración física únicamente destacaba la ictericia cutaneomucosa. A su ingreso se suspendió el labetalol, se realizó una ecografía abdominal que no mostró alteraciones y se realizaron análisis de sangre con batería hepática completa con los siguientes resultados: Bb total: 12,9 mg/dl (0-1,1), Bb directa: 11,2 mg/dl (0-0,4), GOT: 905 U/L (0-37), GPT: 804 U/L (0-41), GGT: 139 U/L (8-61), FA: 314 U/L (40-129), el hemograma, la coagulación y resto de la bioquímica fueron normales. Las serologías de VHA, VHB, VHC, VEB, CMV y VHS fueron negativas, incluidos la carga viral del VHC. El estudio de autoinmunidad, ceruloplasmina, α 1-antitripsina y ferrocínica fue negativo. En ausencia de otra causa y teniendo en cuenta la correlación temporal, el diagnóstico definitivo fue de hepatitis aguda medicamentosa secundaria a labetalol.

A lo largo del ingreso presentó progresiva mejoría de la analítica hepática, sin datos de coagulopatía ni encefalopatía, encontrándose asintomático al alta. Posteriormente ha sido seguido en la consulta, con completa normalización de las pruebas hepáticas a los dos meses y con estudio etiológico repetidamente negativo.

Discusión

El diagnóstico de hepatotoxicidad por fármacos es generalmente difícil y se realiza por exclusión ya que no existe ningún dato clínico, analítico ni histológico que indique con certeza la relación causal entre ambas (2-4). Dos son los aspectos fundamentales para el diagnóstico de posible hepatotoxicidad por fármacos: el patrón cronológico y la ausencia de otras etiologías. En cuanto al patrón cronológico, se evalúa la relación entre el inicio de la toma del fármaco y la aparición de los datos de hepatotoxicidad. En general, en las reacciones idiosincrásicas de tipo metabólico, existe un periodo de latencia de entre 6 a 20 semanas. En nuestro caso habían transcurrido seis semanas entre el inicio de la toma del fármaco y la presentación clínica del cuadro. Dentro del patrón cronológico, también es impor-

tante la respuesta a la interrupción del uso del fármaco, que en nuestro paciente fue inmediato, aunque en otros casos se puede demorar (2,3).

El labetalol es un fármaco antagonista no selectivo de los receptores α_1 y β -adrenérgicos, que se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial. En los ensayos clínicos previos a su comercialización se describió un aumento de transaminasas por encima de 3 veces el valor normal hasta en un 4% de los pacientes. En el 74% de estos pacientes, los valores disminuyen independientemente de la continuación o la suspensión del tratamiento. Además se han descrito varios casos de insuficiencia hepática aguda (5). Se postula que la hepatotoxicidad mediada por labetalol sea de tipo idiosincrásico metabólico (5). Este fármaco sufre oxidación catalizada por isoenzimas del citocromo P-450, que están sujetas a un polimorfismo controlado genéticamente y que se correlaciona con la actividad oxidativa de la debrisoquina. Menos del 10% de la población metaboliza pobremente la debrisoquina, lo que explica la baja frecuencia de hepatotoxicidad mediada por este fármaco y otros β -bloqueantes que se metabolizan por la misma vía (5).

M. Vicuña Arregui, D. Ruiz-Clavijo García, J. M. Zozaya Urmeneta, F. Bolado Concejo y O. Nantes Castillejo

*Servicio de Aparato Digestivo. Hospital de Navarra.
Pamplona*

Bibliografía

1. Lee WM. Drug induced hepatotoxicity. N Engl J Med 2003; 349: 474-85.
2. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. N Engl J Med 2006; 354: 731-9.
3. Fontana RJ. Acute liver failure due to drugs. Sem Liver Dis 2008; 28: 175-87.
4. Norris W, Paredes AH, Lewis JH. Drug-induced liver injury in 2007. Curr Opin Gastroenterol 2008; 24: 287-97.
5. Stumpf JL. Fatal hepatotoxicity induced by hydralazine or labelatol. Pharmacotherapy 1991; 11: 415-8.