

Cartas al Director

Hepatitis aguda tóxica-medicamentosa inducida por metildopa

Palabras clave: Hepatotoxicidad. Metildopa. Embarazo.

Key words: Hepatototoxicity. Methylidopa. Pregnancy.

Sr. Director:

La metildopa es un antiadrenérgico central, cuya utilización hoy está prácticamente restringida al tratamiento de la hipertensión arterial gestacional y preeclampsia por no atravesar la barrera placentaria. Uno de los efectos secundarios descritos con más frecuencia es la hipotensión ortostática. Existen otros efectos adversos poco frecuentes y graves como es la anemia hemolítica y la hepatotoxicidad.

Se presenta un caso de lesión hepatocelular aguda y secundaria al consumo de alfa-metildopa:

Mujer de 43 años de edad, con antecedente de aborto espontáneo a las 13 semanas de gestación hace 48 horas e hipertensión arterial descompensada desde el inicio del embarazo, motivo por el que comenzó tratamiento con alfa-metildopa y con el que continuó después del aborto. Es remitida para estudio por alteración del patrón bioquímico hepático, así como por astenia, ictericia y prurito progresivo. No encefalopatía hepática, descompensación hidrópica o coagulopatía. Afebril y sin otra sintomatología. En la exploración física destaca únicamente ictericia de piel y escleróticas y lesiones por rascado. La analítica muestra GOT 1761 U/L, GPT 1904 U/L, GGT 293 U/L, bilirrubina total 11 mg/dl, Bilirrubina directa 8,9 mg/dl, FAL 275 U/L, hierro 106 mcg/dl, ferritina. 278 mcg/L, transferrina 386 mg/dl, saturación de transferrina 19,5%, PCR 4,6 mg/L. Serología virus hepatitis A, B, C, mononucleosis, citomegalovirus y virus Epstein Barr negativos. Cobre, alfa-1 antitripsina, inmunoglobulinas y ferroxidasa normal. Los estudios de autoinmu-

nidad mostraban anticuerpos antinucleares positivos a título 1/640 y patrón moteado. La determinación de anticuerpos anti-músculo liso, antiLKM y antimitocondriales fueron negativos. Coagulación y hemograma normal. Revisando analíticas previas se aprecia alteración discreta del patrón bioquímico hepático en una determinación que coincide con el primer mes tras el comienzo del consumo de metildopa en la gestación y sin consumo de otros hepatotóxicos. Se realiza ecografía abdominal que mostraba barro en vesícula biliar siendo el resto de la exploración normal. Dada la relación temporal del cuadro clínico con la instauración del tratamiento farmacológico, se decidió suspender el fármaco sin realización de biopsia hepática, observándose una normalización de la analítica en el plazo de 6 semanas.

Debido a lo anterior, a la exclusión de otras enfermedades hepato-biliares así como a la ausencia del consumo de otros agentes hepatotóxicos se estableció el tratamiento con alfa-metildopa como causa del cuadro clínico de la enferma.

La metildopa provoca hipertransaminasemia asintomática en el 5% y lesión hepática en menos del 1% de los casos. La hepatotoxicidad por alfa-metildopa fué descrita por Elkington en 1969 (1,2).

El mecanismo por el cual se produce la toxicidad hepática no es bien conocido. La hipótesis más aceptada propone la existencia de una reacción idiosincrásica inmunoalérgica. Concretamente se cree que la metabolización farmacológica por la enzima P-450 da lugar a un antígeno que induce una respuesta inmunitaria celular y humoral. Además la metildopa provoca una inhibición de linfocitos CD8 siendo posible la formación de autoanticuerpos o patologías autoinmunes (1-4,7,8).

Generalmente el periodo de latencia es de 2 a 4 semanas. Su prevalencia es mayor en mujeres a partir de los 40 años y especialmente los mayores casos están descritos durante el embarazo dado que es la principal indicación farmacológica. Las manifestaciones clínicas son indistinguibles de una hepatitis aguda inducida por distintas causas y su presentación como hepatitis aguda fulminante o subfulminante es poco frecuente, cuya mortalidad se aproxima al 90%. Suele obedecer a un patrón de lesión hepatocelular aguda y en escasas ocasiones en forma crónica como las granulomatosas o crónicas activas (7-10).

La biopsia hepática no demuestra hallazgos patonómicos y suelen poner de manifiesto una lesión necroinflamatoria centrolobulillar con o sin lesión colestásica asociada. Se puede acompañar de fibrosis trabecular y de depósito graso microvesicular en distinto grado (5,6,9,10).

Por tanto, el diagnóstico es de exclusión de otras causas de patología hepato-biliar, de ausencia del consumo de otros fármacos potencialmente hepatotóxicos, de la presencia de lesiones histológicas compatibles y de la resolución del cuadro tras suspensión del tratamiento. El tratamiento es la supresión del fármaco y generalmente se produce una normalización de la bioquímica entre el primer y tercer mes, aunque pueden existir formas tardías de recuperación (9,10).

El uso de metildopa durante el embarazo suele ser un tratamiento seguro pero no hay que olvidar reacciones adversas que aunque poco frecuentes son potencialmente letales como la hepatotoxicidad. Ésto implica lo importante que es conocer dichos efectos secundarios y de monitorizar función hepática tras la instauración del tratamiento.

E. M. Fernández-Marcote Menor, J. Pérez-Bedmar Delgado

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

Bibliografía

1. Pessayre D, Larrey D. Acute and chronic drug-induced hepatitis. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1988; (2): 385-422.
2. Picaud A, Walter P, de Preville G, Nicolás P. Fatal toxic hepatitis in pregnancy. A discussion of the role of methildopa. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1990; 19 (2): 192-6.
3. Shalev O, Mosseri M, Ariel I, Stalnikowicz R. Methildopa-induced immune hemolytic anemia and chronic hepatitis. *Arch Intern Med* 1983; 143 (3): 592-3.
4. Delpre G, Grinblat J, Kadish U, Livni E, Shohat B. Case report. Immunological studies in a case of hepatitis followed methildopa administration. *Am J Med Sci* 1979; 277 (2): 207-13.
5. Arranto AJ, Sotaniemi FA. Histologic follow-up of alpha-methildopa-induced liver injured. *Scand J Gastroenterol*.1981; 16 (7): 865-72.
6. Arranto AJ, Sotaniemi FA. Morphologic alterations in patients with alpha-methildopa-induced liver damage after short-and long-term exposure. *Scand J Gastroenterol* 1981; 16 (7): 853-63.
7. Graeme N. Smith. Methildopa hepatotoxicity in pregnancy: a case report. *Am J Obstet Gynecol*. 1995. p. 222-4.
8. Lorie A. Thomas, DO, Michael S. Cardwell. Acute reactive hepatitis pregnancy induced by alpha-methildopa. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 658-9.
9. Andrade RJ, Lucena MI, Camargo R, et al. Actualización hepatitis inducida por tóxicos. *Gastroenterología y Hepatología Continuada* 2003; 2 (5): 183-203.
10. Andrade RJ, Camargo R, García MD, Alcántara R, et al. Actualizaciones temáticas Madaus en Gastroenterología- Hepatopatías Tóxicas, 2002.