



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

No todo es COVID-19. Toxicidad por fenofibrato

Cristina Gili Segarra

Hospital Universitari Mútua de Terrassa (CAP Mútua Rubí). Terrassa. Barcelona. España.

Correo electrónico: cgili@mutuaterrassa.cat

Puntos para una lectura rápida

- La ecografía abdominal es la exploración complementaria de mayor valor en el diagnóstico y estudio inicial de un paciente con colestasis.
- En el diagnóstico diferencial de un cuadro sindrómico de colestasis intrahepática debe incluirse la hepatotoxicidad por fármacos u otros tóxicos y hacer, con este fin, una historia detallada de las sustancias potencialmente tóxicas ingeridas.
- Al iniciar un tratamiento potencialmente hepatotóxico, como es el caso del fenofibrato, se aconseja realizar una monitorización periódica del perfil hepático, valorando los niveles al iniciar el tratamiento y cada 3 meses durante el primer año de tratamiento, con control periódico posterior.
- Ante la sospecha de hepatotoxicidad inducida por un fármaco, debe retirarse de forma precoz y realizar una monitorización clínico-analítica posterior hasta la normalización de los marcadores hepáticos séricos.

Palabras clave: Fenofibrato • Ictericia • Hipertrigliceridemia • Hepatotoxicidad • Colestasis.

Descripción del caso

Se expone el caso clínico de un paciente de 43 años sin alergias medicamentosas conocidas ni hábitos tóxicos según refiere. Como antecedentes patológicos destaca una obesidad de tipo II con hipertrigliceridemia (con valor inicial al diagnóstico de 791,9 mg/dL) en tratamiento con fenofibrato 145 mg/24 h desde hace 2 años y medio con buen control (cifras actuales en torno a 80-85 mg/dL). No constan otros antecedentes contributivos.

En contexto del inicio de la situación de pandemia por el nuevo coronavirus (COVID-19), dicho paciente consulta a su médico de atención primaria por un cuadro agudo de pocos días de duración de tos seca no productiva asociado a disnea de esfuerzo, sin fiebre ni otra clínica asociada. A la exploración, el paciente se encontraba hemodinámicamente estable sin compromiso respiratorio y con una exploración física dentro de la normalidad, sin broncoespasmo ni ruidos sobreañadidos a la auscultación. Inicialmente, se realizó el cribado pertinente para descartar que no fuera una afectación de la COVID-19, y ante los resultados negativos, se orientó como bronquitis y se recetó tratamiento broncodilatador inhalado.

A los 12 días, el paciente consulta de nuevo a su médico de atención primaria por cuadro, de 9 días de evolución, de ictericia conjuntival asociado a malestar abdominal de predominio en ambos hipocondrios sin alteración del ritmo deposicional, heces normales, sin vómitos o fiebre. Al interrogatorio dirigido refiere orina de coloración oscura sugestiva de coluria. Además, explica leve mejoría del cuadro respiratorio previo al iniciar el tratamiento broncodilatador, pero con persistencia de tos aislada y de leve disnea de esfuerzos. En su visita al centro de atención primaria se solicita analítica urgente que confirma una bilirrubina total de 5 mg/dL con radiografía de tórax en la que se evidencia posible patrón intersticial mínimo bibasal de predominio izquierdo (fig. 1 A).

Ante los hallazgos, el paciente es derivado a urgencias hospitalarias. A su llegada se completa el estudio analítico, que confirma bilirrubina de 6,1 mg/dL a expensas de bilirrubina directa, con patrón de colestasis: fosfatasa alcalina (FA) de 229 U/L, γ -glutamyltransferasa (GGT) de 474 U/L; y elevación de transaminasas: aspartato aminotransferasa (AST) de 125 U/L y alanina aminotransferasa (ALT) de 125 U/L. Colesterol total de 239 U/L con triglicéridos de 203 mg/dL. Destaca también una eosinofilia moderada (fórmula revisa-

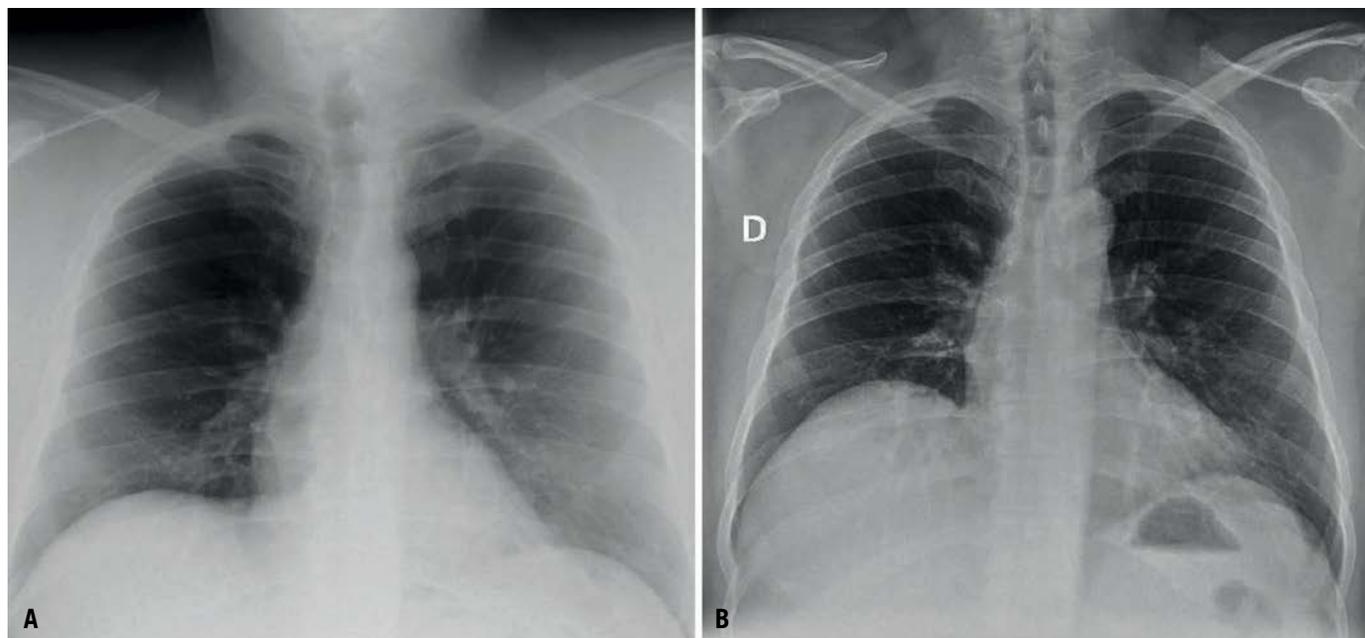


Figura 1. A) Radiografía de tórax inicial. Radiografía de tórax en proyección anteroposterior. Se evidencia un posible patrón intersticial bibasal de predominio izquierdo. B) Radiografía de tórax de control. Radiografía de tórax en proyección anteroposterior, realizada 1 mes tras el alta hospitalaria. Se objetiva una resolución del patrón intersticial.

da) con el resto del hemograma, así como función renal o ionograma sin hallazgos significativos. Se confirma coluria sin otras alteraciones en estudio de orina y se realiza ecografía abdominal que no evidencia alteraciones.

Ante el caso descrito, se decide cursar ingreso. En planta de hospitalización se completa el estudio con tomografía axial computarizada (TAC) de tórax y abdomen en la que destacan adenopatías en hilio hepático y precaval y otros ganglios a nivel del ligamento gastrohepático y tronco celíaco de aspecto inespecífico, sin alteraciones en vesícula biliar ni otros hallazgos relevantes. Se completa estudio analítico con serologías de hepatitis A, B y C, así como serología para citomegalovirus, virus de Epstein-Barr y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), siendo todas ellas negativas. También fue negativo el estudio autoinmune.

Así pues, nos encontramos ante un paciente con un episodio agudo de tos y disnea de esfuerzo orientado inicialmente como bronquitis, asociado a ictericia y coluria con hipereosinofilia y hepatitis colestásica como hallazgos significativos en las pruebas complementarias realizadas.

Discusión

La colestasis es una alteración en la formación y/o flujo de la bilis que en su forma más evidente da lugar a ictericia. Ante dicho cuadro clínico de ictericia con coluria, sin acolia, y con una analítica con patrón de colestasis, lo primero que debe realizarse es un estudio para saber si se trata de una colestasis de origen intra- o extrahepática o bien si tiene un

componente mixto como en el caso de los linfomas. Para esta finalidad, la ecografía es considerada la técnica de imagen de primera línea (fig. 2)¹. En el caso de nuestro paciente, la ecografía mostraba una vía biliar libre y permeable sin evidenciar ninguna lesión ni intra- ni extrahepática que justificara el cuadro clínico. Se decidió completar el estudio por TAC en la que tampoco se evidenciaron lesiones. Así pues, tras haber descartado la obstrucción de la vía biliar extrahepática mediante estudio con pruebas de imagen, se establece el diagnóstico sindrómico de colestasis intrahepática (fig. 3). En el caso expuesto, teniendo en cuenta que el estudio de hepatitis virales resultó negativo, y ante el contexto clínico del paciente, una de las entidades a estudiar es una hepatotoxicidad causada por tóxicos o fármacos. En este caso, se revisó la medicación habitual del paciente en la que constaba únicamente el fenofibrato que estaba tomando desde hacía 2 años.

Teniendo en cuenta la hepatotoxicidad descrita, aunque poco frecuente, en relación con dicho fármaco, se optó por retirar la medicación y valorar la evolución del paciente. Sorprendentemente mejoró no solo de la ictericia y de la alteración hepática analítica, sino también a nivel respiratorio. Revisando las reacciones adversas de dicho fármaco, se vio que se describen casos excepcionales de neumopatía intersticial asociada a la eosinofilia desarrollada por el mismo, especialmente en tratamientos de larga duración^{3,4}. Por lo que, ante esta asociación, la mejoría clínica a nivel respiratorio y al tener una TAC normal se descartó la necesidad de realizar lavado broncoalveolar y se optó por realizar un control radiográfico en un mes.

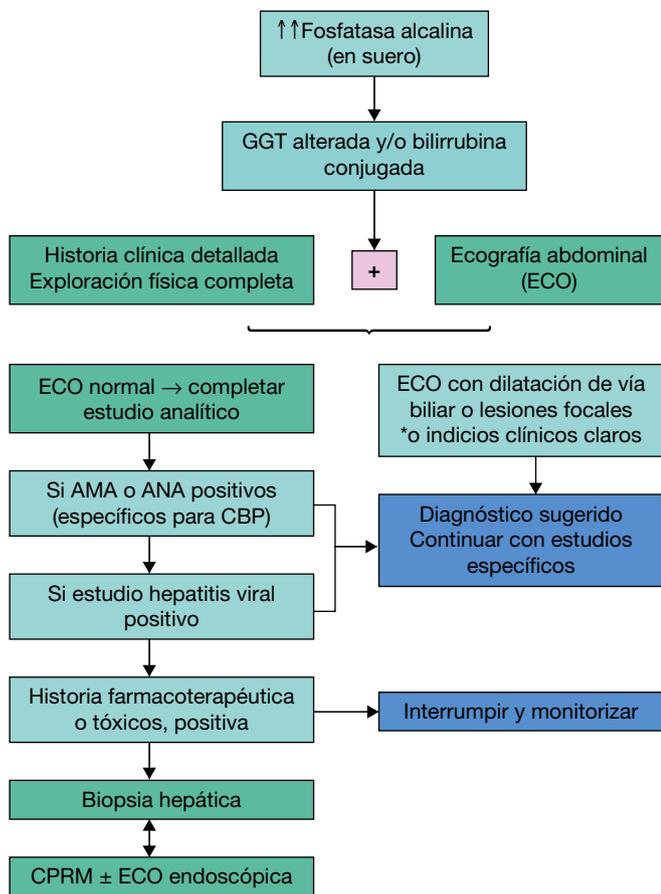


Figura 2. Causas principales de colestasis intrahepática². Las de mayor frecuencia son las hepatitis virales, las producidas por tóxicos como fármacos o el alcohol, la cirrosis biliar primaria y la colestasis del embarazo.

AMA: anticuerpos antimitocondriales; ANA: anticuerpos antinucleares; CBP: cirrosis biliar primaria; CPRM: colangiopancreatografía por resonancia magnética.

Así pues, se atribuyó tanto la afectación hepática como respiratoria a un efecto tóxico de dicho fármaco. Se decidió tratar al paciente retirando el fenofibrato de su medicación habitual, con control ambulatorio posterior. Al mes, se realizó una visita de control en la que sorprendentemente se evidenció una mejoría total de la afectación hepática sin nueva aparición de la ictericia ni molestias abdominales, confirmando así la teoría diagnóstica. En cuanto a la afectación pulmonar, se realizó una radiografía de tórax de control que resultó ser normal (fig. 1 B).

Lecciones

En el contexto de la situación de pandemia y crisis sanitaria vivida es importante recordar que no todo es COVID-19 y que la medicina debe llegar más allá. Este caso sirve de ejemplo en esta línea, ya que ante una sospecha inicial de afectación por la COVID-19 se escondía una toxicidad farmacológica.

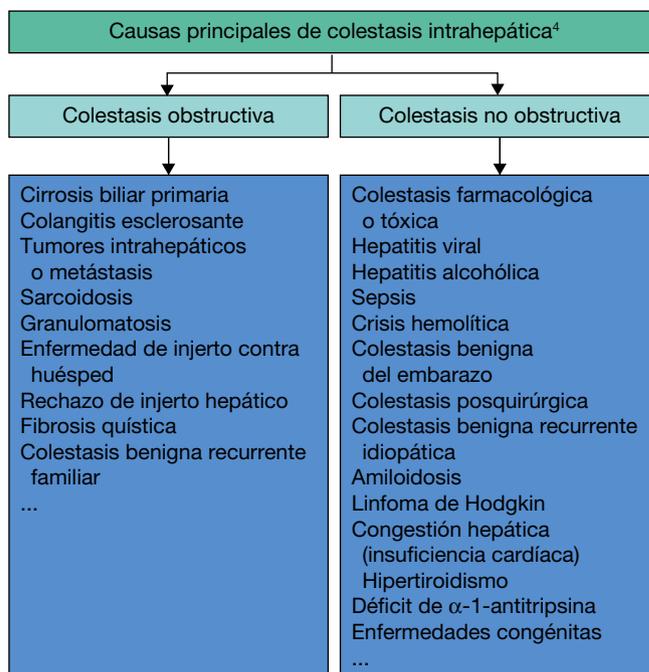


Figura 3. Estudio de la colestasis hepática en el adulto¹. Enfoque diagnóstico ante un patrón de colestasis hepática en el adulto, siendo la ecografía la prueba de imagen de elección para el estudio inicial en estos pacientes.

El daño colestásico agudo inducido por fármacos se ha definido, por consenso internacional, como una elevación aislada de la FA 2 veces el límite superior de la normalidad (LSN) o una relación ALT/FA inferior a 2 (estando ambas elevadas por encima del LSN). Se ha descrito una gran multitud de fármacos, hierbas medicinales y otros compuestos que pueden desencadenar una lesión colestásica, que en algunos casos es dosis-dependiente, aunque la mayoría están causados por reacciones idiosincrásicas o de hipersensibilidad impredecibles⁵.

Para su diagnóstico no se dispone de pruebas diagnósticas específicas, por lo que se requiere de una sospecha clínica. Para ello, una anamnesis completa que incluya una historia detallada de fármacos, complementos alimenticios, hierbas medicinales u otros tóxicos posibles, así como la relación temporal entre dichas sustancias y el daño hepático, será crucial para el diagnóstico.

Ante la sospecha, habiendo descartado otras causas frecuentes de hepatopatía, la suspensión del fármaco y la posterior monitorización de los niveles hepáticos será el algoritmo diagnóstico establecido, reservando la biopsia hepática para casos más graves o prolongados más allá de 3 meses, siendo en estos casos de colestasis intrahepática no obstructiva, la prueba con mayor rendimiento diagnóstico¹.

Hepatotoxicidad del fenofibrato

El fenofibrato es un derivado del ácido fibríco. Su actividad hipolipemiente probablemente esté mediada por sus interac-

ciones con el receptor activado por proliferadores peroxisómicos tipo alfa (PPAR α), que regula la expresión génica de las enzimas implicadas en la oxidación de ácidos grasos. Los cambios inducidos provocan un aumento en los niveles de lipoproteína lipasa que mejoran la depuración de las lipoproteínas ricas en triglicéridos.

Entre los efectos secundarios más comunes del fenofibrato se incluyen las náuseas, malestar gastrointestinal, dolor de cabeza, calambres musculares y erupciones cutáneas. Pese a que la hepatotoxicidad (de mecanismo desconocido, aunque parece ser inmunológico) no es uno de los efectos secundarios más frecuentes, debemos tenerlo presente, ya que puede desarrollar elevaciones leves y transitorias de las aminotransferasas séricas hasta en un 20% de los pacientes que reciben fenofibrato, aunque valores superiores a 3 veces el valor normal se ha visto solo en un 3% a 5% de estos pacientes. Estas anomalías suelen ser asintomáticas y transitorias, y se resuelven incluso con la continuación del fenofibrato, pero en ocasiones pueden requerir la suspensión del fármaco. De forma menos frecuente al daño hepatocelular, la hepatotoxicidad por fenofibrato puede ir asociada a un síndrome colestásico donde en fases iniciales puede hallarse un patrón de colestasis disociada.

Así pues, en referencia a lo descrito, se aconseja hacer una monitorización periódica de los niveles de transaminasas al iniciar tratamiento con fenofibrato, así como supervisar dichos niveles antes de iniciar el tratamiento, cada 3 meses durante los 12 primeros meses de tratamiento y después periódicamente, y se recomienda la interrupción precoz del fármaco si las enzimas hepáticas persisten por encima de 3 veces el LSN o ante valores iguales o superiores a 100 U/L, así como si hay aparición de síntomas indicativos de hepatitis con pruebas de laboratorio confirmativas, realizando una monitorización clínico-analítica posterior hasta su normalización que suele producirse entorno los 3 meses^{3,5}.

Toxicidad pulmonar del fenofibrato

Existen múltiples tipos de reacciones eosinofílicas a fármacos, y el fenofibrato es uno de los fármacos que puede desencadenarlas. Estas pueden ir desde una eosinofilia benigna y asintomática, a asociarse a afectación de órganos diana como puede ser la piel, los pulmones, los riñones, etc. o bien hasta reacciones potencialmente mortales. Estas reacciones se han descrito como una reacción inmunitaria de tipo IVb, que implica una respuesta inmunitaria mediada por Th2 con secreción de interleucina 4 (IL-4), IL-13 e IL-5, siendo esta última un factor clave en la regulación del crecimiento, la diferenciación y la activación de los eosinófilos⁴.

La afectación pulmonar es una de las afectaciones relacionada con dichas reacciones eosinofílicas. La toxicidad pulmonar por fenofibrato se ha descrito en casos excepcionales, por lo que no se ha establecido un protocolo de monitorización o prevención con dicha finalidad, aunque sí se recomienda su interrupción ante la aparición de neumopatía intersticial asociada^{3,4}.

Bibliografía

1. European Association for the Study of the Liver. EASL. Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009;51:237-67. Disponible en: https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/2009-Cholestasis_ES.pdf
2. Herranz Pérez X, González Fernández A. Aproximación diagnóstica del paciente con colestasis. *Gastroenterología y hepatología continuada (AEEH).* 2012;3:272-5. Disponible en: <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2012/05/v3n6a220pdf001.pdf>
3. Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. Ficha técnica Fenofibrato. CIMA [consultado el 19 de mayo de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/72706/FT_72706.html
4. Ramírez E, Medrano-Casique N, Tong HY, Bellón T, Cabañas R, Fianador A. Eosinophilic drug reactions detected by a prospective pharmacovigilance programme in a tertiary hospital: Drug-induced eosinophilia. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83:400-15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5237701/pdf/BCP-83-400.pdf>
5. Bethesda (MD). Fenofibrate. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2017 [consultado el 19 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548607/>