

## Fallo hepático fulminante asociado al uso de Fenitoína

### Fulminant hepatic failure by Phenytoin toxicity

**Autores:** Ilodo Miramontes, Gustavo; Vázquez Martínez, Alberto; López Pérez, Angel; Insua Segovia, Pilar; Cid Manzano, Milagros; Fernández Gil, Nuria Gracia; Mouriz Fernández, Lorena.

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor del Complejo Hospitalario de Ourense

**Contacto:** Ilodo Miramontes, Gustavo

E-mail: [gillmir@hotmail.com](mailto:gillmir@hotmail.com)

#### Resumen:

Presentamos un caso de un varón 61 años con datos bioquímicos de hepatitis aguda grave asociados a disminución del nivel de conciencia, fetor hepático, asterixis e inestabilidad hemodinámica pocas horas después de la administración de fenitoína. En la biopsia hepática realizada pocos días más tarde se observó necrosis centrolobulillar. La recuperación fue completa con la retirada del fármaco. La toxicidad de la fenitoína se debe tener en cuenta en casos similares de insuficiencia hepática aguda grave.

**Palabras clave:** Fenitoína. Hepatitis. Hepatitis fulminante.

#### Abstract:

We present the case of a 61 year old male who became hemodynamically instable with decreased level of consciousness, tremor and increased hepatic enzymes in blood a few hours after intravenous administration of phenytoin. A liver biopsy revealed a centrolobulillar necrosis. The drug was stopped and the patient made a full recovery. Phenytoin toxicity must be taken in account in patient who present with acute liver failure.

**Key words:** Phenytoin, Hepatitis, Fulminant hepatitis.

### **Introducción:**

La fenitoína es un anticonvulsivante utilizado en una gran variedad de patologías.

Además tiene propiedades antiarrítmicas y miorelajantes.

El mecanismo de acción terapéutica no está claro, se ha descrito su efecto sobre los canales iónicos celulares, activación del transporte y estabilización de membrana.

La fenitoína ha sido propuesta para otros usos terapéuticos, pero su utilización ha sido limitada por sus múltiples efectos adversos e interacción con otras drogas [1].

Los fármacos y tóxicos son causas bien conocidas de fallo hepático fulminante. La hepatotoxicidad inducida por fenitoína está bien descrita pero existen muy pocos casos bien documentados de hepatitis aguda grave inducida por fenitoína [2].

Se presenta un caso de hepatitis fulminante asociada al uso de fenitoína.

### **Caso clínico:**

Varón de 61 años sin antecedentes de interés que ingresó en el Unidad de Neurocirugía por hematoma epidural no quirúrgico tras caída secundaria a síncope. Al ingreso exploración neurológica sin focalidad (Glasgow Coma Scale 15). Inicialmente se decidió tratamiento conservador y profilaxis antimicrobial con fenitoína endovenosa a dosis de 125 miligramos cada 8 horas. A las 48 horas presentó disminución del

nivel de conciencia, fetor hepático y asterixis acompañados de hipotensión arterial severa, taquicardia supraventricular a 170 latidos por minuto y respiración superficial. El resto del examen físico era normal. Ante la necesidad de cuidados intensivos se decidió ingreso en la Unidad de Reanimación. Se procedió a intubación orotraqueal, inicio de ventilación mecánica y soporte vasoactivo con aminas.

Los resultados de la analítica al ingreso en reanimación fueron:

Bioquímica: glucosa 200 mg/dl, urea 28 mg/dl, creatinina 1.1 mg/dl, sodio 136 mmol/l, potasio 4.3 mmol/l, aspartato aminotransferasa (GOT) 7163 UI/l, alanina aminotransferasa (GPT) 795 UI/l, gamma/glutamil transferasa (GGT) 166 UI/l, lactato deshidrogenasa 955 UI/l, bilirrubina 3 mg/dl. Hemograma: Hemoglobina 11 g/dl, hematocrito 30.2%, plaquetas 99,0 mil/ul, leucocitos 7.70 mil/ul. Coagulación: Tiempo Protrombina 19.9 seg, actividad protrombina 38%, INR 1.9.

Las serologías del virus de la hepatitis A (IgM), hepatitis B (HBsAg y anti-HBc), hepatitis C, hepatitis E, virus Herpes simplex (IgM), virus Epstein-Barr (IgM) y Citomegalovirus (IgM) fueron negativas. El RNA del virus de la hepatitis C era negativo en suero por PCR. Los anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso y antimitocondriales fueron negativos. La cuantificación en

suelo de IgG, IgA, IgM, hormonas tiroideas, ferritina, ceruloplasmina y alfa-1-antitripsina estaba dentro de la normalidad.

Los niveles de fenitoína sérica fueron de 25.6 ug/ml.

La radiografía de tórax y la ecografía abdominal no mostraban anomalías.

En el TAC cerebral presentaba un hematoma epidural tampo-ro-parietal izquierdo de 10 mm de espesor ya presente en el TAC del ingreso.

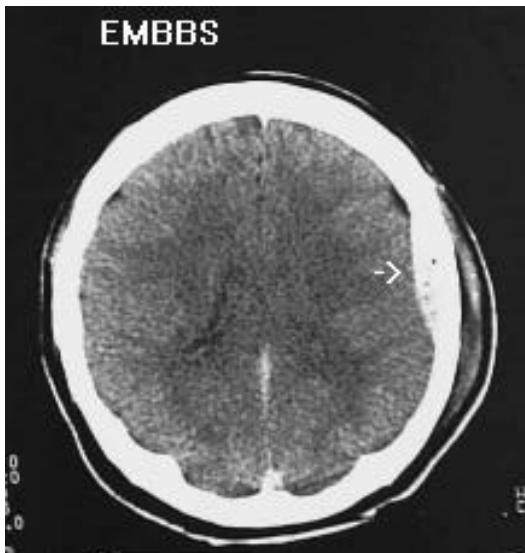


Figura 1. Hematoma epidural tampo-ro-parietal izquierdo

Ante la sospecha de FHF inducido por fenitoína se decidió su retirada.

A partir de entonces mejoría clínica y progresiva normalización de marcadores de daño hepático, permitiendo la retirada de apoyo respiratorio y hemodinámico a los 8 días. El nivel de conciencia volvió a la normalidad.

Se realiza biopsia hepática percutánea observándose datos de hepatitis aguda

en evolución con necrosis centrolobulillar (Figura 2).

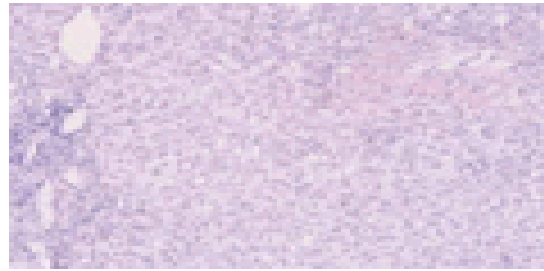


Figura 2. Biopsia hepática realizada al noveno día de ingreso. Se observan datos de hepatitis aguda en evolución, con necrosis centrolobulillar (hematoxilina - eosina, 60x).

Dada la resolución del cuadro se decidió su traslado a la Unidad de Neurocirugía. El posterior seguimiento confirmó la total resolución de las anomalías bioquímicas.

#### Discusión:

La fenitoína fue sintetizada en 1908 por Bilz, pero su actividad anticonvulsivante no fue descubierta hasta 1938. Desde entonces es el fármaco más utilizado para el tratamiento de las convulsiones, estando indicada en las crisis tonicoclónicas generalizadas, crisis parciales, convulsiones focales y neuralgia del trigémino. Aunque químicamente esta relacionada con los barbitúricos, no pertenece a esa clase de fármacos. La fenitoína tiene también propiedades antiarrítmicas tipo IB y fue el antiarrítmico de elección en la intoxicación digitálica antes de la utilización de los fragmentos Fab [1]. La fenitoína es un ácido débil con un pKa de 8.3. Su absorción en un medio ácido como el estómago es muy baja,

absorbiéndose fundamentalmente en el duodeno. Los niveles pico se alcanzan de dos a ocho horas después de la administración de una dosis oral. En los casos de intoxicación, la absorción puede mantenerse hasta 7 días después, debido a la disminución del vaciamiento gástrico y a la formación de farmacobezoar [3].

El 90% de la fenitoína se metaboliza a nivel del sistema enzimático microsomial hepático. El principal metabolito, es un derivado parahidroxifenilo que es inactivo. Seguidamente, los metabolitos sufre un proceso de glucuronoconjugación siendo excretados por la bilis y posteriormente por la orina.

Los efectos adversos producidos por la fenitoína son relativamente frecuentes y presentan gran variedad de manifestaciones. Pueden afectar al tracto gastrointestinal: vómitos, constipación, dolor epigástrico, anorexia y pérdida de peso; al sistema nervioso central: nistagmo, confusión mental, ataxia, visión borrosa, diplopía, insomnio y dolor de cabeza, o afectaciones cutáneas: rash morbiliforme y raramente dermatitis de distintas etiologías, lupus eritematoso o incluso síndrome de Stevens Johnson. Es conocida también la hiperplasia gingival producida por fenitoína, la hipertricosis o afectaciones hepáticas de distinta gravedad [4,5].

Existe una alta variabilidad genética en la tasa de metabolización de este

fármaco. Generalmente, los niños lo metabolizan rápidamente, y por lo tanto su vida media es más corta que en los adultos. En estos últimos, la vida media de la fenitoína es de 22 horas. Aunque esto es extraordinariamente variable, con un rango entre 4 horas y varios días. Esto puede ser debido a disfunción hepática, inducción enzimática o factores genéticos.

Estas manifestaciones, por lo general, remiten al suspender el tratamiento, aunque en la literatura se encuentran descritos varios casos con un desenlace fatal [2,6].

La hepatitis inducida por fenitoína fue descrita por primera vez en 1941 por Mandelbam et al., tres años después de su introducción como fármaco anticonvulsivante. Su incidencia es menor del 1% [7]. De acuerdo con una reciente revisión de 50 casos de hepatotoxicidad por fenitoína, su aparición en adultos se produce dentro de las seis primeras semanas de terapia. La distribución por edades es similar, y su incidencia es mayor en gente de raza negra. El daño hepático es principalmente citotóxico, con una necrosis extensa hepatocelular, aunque la hepatitis colestásica y granulomatosa también han sido descritas. Establecer el diagnóstico puede ser difícil, y requiere la exclusión de otras causas de daño hepático. La biopsia hepática es la principal prueba usada en el diagnóstico. En nuestro paciente la biopsia hepática mostraba cambios

compatibles con el diagnóstico de hepatitis inducida por drogas, con necrosis hepatocelular, inflamación e infiltración portal por linfocitos y eosinófilos y algunas lesiones granulomatosas. El mecanismo de la hepatotoxicidad es desconocido aunque se han propuesto diferentes teorías, entre las más comunes destacan la hipersensibilidad y la formación de metabolitos tóxicos [8,9,10].

Se presenta un caso de hepatitis aguda grave inducida por fenitoína demostrada histológicamente en el que se descartan otras posibles causas: infecciosas, tóxicas, inmunológicas y metabólicas. Los datos de encefalopatía aguda como signo de insuficiencia hepática, el descenso en la tasa de protrombina permitirían clasificarlo como fallo hepático fulminante de acuerdo con los criterios de O'Grady [11].

#### **Bibliografía:**

1. Donna Seger. Phenytoin and other anticonvulsants. En: Hadda Lester M, Winchester James F. Philadelphia. W.B. Saunders: 1990; 877-893.
2. Lee T J, Carney C N, Lapis J L, Higgins T y Fallon H J. Dyphenylhydantoin-induced hepatic necrosis. *Gastroenterol* 1976; 70: 422-424.
3. Earnest MP, Marx JA, Drury LR. Complications of intravenous phenytoin for acute treatment of seizures: Recommendations for usage. *JAMA* 1983; 249: 762-765.
4. Silverman A K, Fairley J, Wong R C, Dallas T X, Rochester N Y y Davis C A. Cutaneous and immunologic reactions to phenytoin. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 721-41.
5. Haruda F. Phenytoin hypersensitivity: 38 cases. *Neurology* 1979; 29: 1480-1485.
6. Pezzimeenti J F y Hahn A L. Anicteric hepatitis-induced by diphenylhydantoin. *Arch Inter Med* 1970;125: 118-20.
7. Mandelbaum H, Kane L J. Dilantin sodium poisoning: report of case with dermatitis exfoliativa, pyrexia and hepatic an splenic enlargement. *Archive Neurology Psychiatric*. 1941; 45: 768-771.
8. Smythe M A, Umstead G S. Phenytoin hepatotoxicity: a review of the literature. *Drug intell and clin Pharm*. 1989; 23: 13-18.
9. Prosser T R, Lander R D. Phenytoin-induced hypersensitivity reactions. *Clinical Pharmacy*. 1987; 6: 728-734.
10. Korman L B, Olson M J. Phenytoin-induced hepatitis, rhabdomyolysis and renal dysfunction. *Dlinical Pharmacy* 1989; 8: 514-515.
11. O'Grady J, Schalm R, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993; 33: 273-5.