

Una ictericia de causa vergonzante

Guillermo Ropero-Luis¹, Javier Ruiz-Rueda¹, Macarena Godoy-Gandía², Álvaro Caballero-Romero³, Alberto Ruiz-Cantero¹

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital de la Serranía, Ronda (Málaga), España

²Distrito Serranía de Atención Primaria, Área de Gestión Sanitaria Serranía, Ronda (Málaga), España

³Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital de la Serranía, Ronda (Málaga), España

Recibido: 10/03/2022

Aceptado: 11/07/2022

En línea: 30/08/2022

Citar como: Ropero-Luis G, Ruiz-Rueda J, Godoy-Gandía M, Caballero-Romero Á, Ruiz-Cantero A. Una ictericia de causa vergonzante. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2022 (agosto); 7(2): 21-23. doi: 10.32818/reccmi.a7n2a8.

Cite this as: Ropero-Luis G, Ruiz-Rueda J, Godoy-Gandía M, Caballero-Romero Á, Ruiz-Cantero A. Jaundice of embarrassing cause. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2022 (August); 7(2): 21-23. doi: 10.32818/reccmi.a7n2a8.

Autor para correspondencia: Guillermo Ropero-Luis. guillermoroperoluis@gmail.com

Palabras clave

- Enfermedad hepática inducida por sustancias y drogas
- Colestasis
- Sildenafil, efectos adversos
- Inhibidores de fosfodiesterasa 5, efectos adversos

Keywords

- Drug-Induced Acute Liver Injury
- Cholestasis
- Sildenafil, adverse effects
- Phosphodiesterase 5 Inhibitors, adverse effects

Puntos destacados

- La hepatotoxicidad por sildenafil es un efecto adverso raro, con pocos casos reportados en la literatura.
- Debemos sospecharla en pacientes con hepatitis de perfil tóxico que hayan tomado suplementos afrodisíacos de herboristería o medicamentos con este principio activo.

Introducción

El sildenafil es un fármaco metabolizado extensa y rápidamente por el hígado, principalmente por la enzima CYP3A4¹. La toxicidad hepática es un evento raro, aunque desde 2003 se han reportado algunos casos. También se han reportado casos de hepatotoxicidad tras la ingesta de suplementos afrodisíacos «naturales» o «herbales», vendidos en herboristerías o a través de internet, que contienen sildenafil y otros inhibidores de la 5-fosfodiesterasa².

A continuación, presentamos el caso de un paciente con hepatitis colestásica aguda de origen inicialmente oscuro, que pudo aclararse gracias a un abordaje diagnóstico exhaustivo y sistemático.

Resumen

Presentamos el caso de un varón de 63 años que acudió a Urgencias por un cuadro de ictericia, coluria y prurito generalizado de varios días de evolución. Con el diagnóstico inicial de ictericia obstructiva y colecistitis incipiente ingresó en el servicio de Cirugía General. Tras descartarse, el paciente pasó a cargo de Medicina Interna para continuar el estudio. Los resultados de las pruebas fueron consistentes con una hepatitis colestásica aguda de probable origen tóxico. A pesar de que inicialmente había negado la ingesta de medicamentos u otros productos, finalmente reconoció la ingesta de sildenafil comprado a través de Internet.

Abstract

We present the case of a 63-year-old man who went to the Emergency Department complaining of jaundice, choloria, and generalised pruritus for several days. He was admitted to the General Surgery department with the initial diagnosis of obstructive jaundice and incipient cholecystitis. After being ruled out, the patient was referred to Internal Medicine for further investigation. Test results were consistent with acute cholestatic hepatitis of probable toxic origin. Although he had initially denied taking medication or other products, he eventually confessed to taking sildenafil purchased over the Internet.

Caso clínico

Antecedentes y enfermedad actual

Varón de 63 años, sin alergias medicamentosas conocidas, con antecedentes de esteatosis hepática no alcohólica leve y colelitiasis asintomática. Trabajaba como comerciante, no refería hábitos tóxicos, y no tomaba ningún tratamiento de forma habitual.

Acudió a Urgencias con un cuadro de diez días de evolución que había comenzado con ictericia generalizada y orinas colúricas de forma aguda, asociando posteriormente prurito generalizado que había mejorado parcialmente con antihistamínicos. No refería dolor abdominal, náuseas, vómitos, síndrome miccional ni fiebre.

Al preguntarle por posibles desencadenantes, el paciente negó haber tomado productos de herboristería, preparados de gimnasio, o haber realizado transgresiones dietéticas. Así mismo, negó haber padecido episodios previos similares.

Exploración física

El paciente se encontraba normotenso y afebril, con buen estado general, consciente y orientado en las tres esferas. Se apreciaba una evidente ictericia de piel

y mucosas. El abdomen era blando, no doloroso a la palpación, no presentaba signos de irritación peritoneal, ni masas palpables.

El resto de la exploración no reveló ningún otro hallazgo relevante.

Pruebas complementarias

Como prueba complementaria inicial se solicitó una analítica urgente de sangre y orina, que mostró los siguientes resultados (entre paréntesis los valores de referencia del laboratorio): leucocitos 6390/ μ L (4000-11500) con fórmula normal; hemoglobina 15 g/dL (13-17,5); plaquetas 258.000/ μ L (140.000-450.000); tiempo de protrombina 127% (70-130); glucosa 144 mg/dL (70-110); creatinina 1,4 mg/dL (0,7-1,3) con filtrado glomerular estimado CKD-EPI 52 mL/min/1,73 m² (>60); iones sin alteraciones; alfa-amilasa 33 U/L (25-115); aspartato transaminasa (AST) 594 U/L (13-40); alanina transaminasa (ALT) 864 U/L (7-40); bilirrubina total 8,1 mg/dL (0,2-1); bilirrubina directa 7 mg/dL (<0,3); proteína C reactiva 18 mg/L (<5); sistemático y sedimento de orina sin hallazgos relevantes.

No se realizó determinación de fosfatasa alcalina (FA) y gamma glutamiltransferasa (GGT) por no estar disponibles en el perfil analítico de Urgencias de nuestro laboratorio.

Con los resultados de la analítica urgente que mostraban como principal hallazgo una hiperbilirrubinemia a expensas de bilirrubina directa y elevación moderada de enzimas de citolisis, se decidió solicitar una ecografía abdominal, que demostró los siguientes hallazgos: discreta dilatación de ramas biliares de lóbulo hepático izquierdo; colédoco de calibre normal; vesícula con litiasis (7 mm) en su interior, ligeramente distendida, con engrosamiento mural difuso de hasta 10 mm, aumento de flujo Doppler color en su pared e hiperecogenicidad de la grasa locoregional sin líquido libre ni Murphy ecográfico; resto sin hallazgos de interés.

Con la evaluación realizada en Urgencias el paciente fue diagnosticado de una ictericia obstructiva de probable origen litiasico y una posible colecistitis incipiente, y se ingresó a cargo de Cirugía General.

Evolución

Una vez en planta de Cirugía General se inició tratamiento empírico con ceftriaxona y se mantuvo al paciente en dieta absoluta. Se solicitó una tomografía computarizada (TC) de abdomen con contraste para ampliar el estudio, que reveló: hígado homogéneo de forma y tamaño normal y sin lesiones ocupantes de espacio; vesícula biliar de pequeño tamaño, con pared que captaba contraste, lámina de líquido perivesicular de 1 cm y litiasis cálcica de menos de 5 mm en su interior; vías biliares no dilatadas; resto de abdomen y pelvis sin hallazgos relevantes.

Una nueva analítica realizada el sexto día de ingreso mostró los siguientes hallazgos: AST 1035 U/L; ALT 1193 U/L; GGT 336 U/L (6-50); bilirrubina total 13,4 mg/dL; bilirrubina directa 11,9 mg/dL; bilirrubina indirecta 1,5 mg/dL; proteína C reactiva 23 mg/dL.

Dada la progresión del cuadro colestásico y la ausencia de signos sugestivos de obstrucción de la vía biliar en la TC, desde el Servicio de Cirugía contactaron con Medicina Interna para valoración. Se realizaron de nuevo anamnesis y exploración física completas que no añadieron información.

Se solicitó una analítica completa con estudio de hepatopatías: ferritina 2914 ng/mL (26-388); transferrina 226 mg/dL (250-380); índice de saturación de transferrina 48 % (20-50); alfa-1-antitripsina 178 mg/dL (90-200); ceruloplasmina 47 mg/dL (20-60); serologías de virus hepatotropos A, B y C negativas; serología de virus de inmunodeficiencia humana negativa; serología de citomegalovirus y virus de

Epstein-Barr positiva para IgG y negativa para IgM; anticuerpos antinucleares, antimitocondriales y antimicrosomales de hígado y riñón tipo 1 negativos.

Con la alta sospecha de una hepatitis colestásica de origen tóxico, se volvió a interrogar al paciente exhaustivamente sobre la ingesta subrepticia de sustancias. Finalmente confesó haber tomado dos semanas antes del ingreso la cuarta parte de una pastilla para la disfunción eréctil obtenida a través de un familiar, que, a su vez, la había comprado por internet, notando desde entonces la orina colúrica. Varios días después tomó la mitad de la misma pastilla, comenzando pocas horas después con prurito, ictericia mucocutánea y coluria intensa, acudiendo entonces a Urgencias.

Refería haber tomado con anterioridad esa pastilla sin haber sufrido ningún percance. Nos entregó una pastilla del mismo blíster que había tomado: era de forma romboidal y color azul, con el número 100 grabado, que según la web donde la adquirió correspondería a sildenafil 100 mg genérico (figura 1).



Figura 1. Captura de la página web donde el paciente adquirió el medicamento.

Aunque faltaba información, por el reverso del blíster parecía manufacturada en la India. La web no proporcionaba ninguna información sobre el origen de la medicación ni sobre la empresa distribuidora.

Se envió una muestra del comprimido al Laboratorio Oficial de Control de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para su análisis, remitiéndonos el siguiente informe: «La muestra tiene como principio activo la sustancia farmacológicamente activa sildenafil, en una cantidad estimada superior a 50 mg, lo que le confiere la naturaleza de medicamento».

Durante los 17 días de ingreso los valores de las transaminasas y la bilirrubina fueron disminuyendo progresivamente, y la ictericia y la coluria fueron desapareciendo hasta su resolución. No presentó signos de fallo hepático agudo en ningún momento. No se planteó la realización de biopsia hepática ante la buena evolución clínica y analítica compatible con el diagnóstico de sospecha, dado que no iba a modificar la actitud.

Se decidió alta con seguimiento ambulatorio en consultas externas. En un control realizado un mes después del alta el perfil hepático y los niveles de ferritina se habían normalizado por completo.

Caso	Edad (años)	Sexo	Sustancia	Clínica	Pruebas complementarias	Fallo hepático
1	65	Varón	Sildenafil 50 mg	Estreñimiento, dolor epigástrico, fiebre, coluria	↑ AST, ALT, GGT, FA	No
2	56	Varón	Sildenafil 25 mg	Ictericia, coluria	↑ AST, ALT, GGT, FA, BT Serologías víricas y autoinmunidad negativas. Biopsia hepática: colestasis.	No
3	49	Varón	Sildenafil 50 mg	Dolor en hipocondrio derecho, ictericia, hepatomegalia	↑ AST, ALT	No
4	59	Varón	Sildenafil 50 mg	Ictericia, prurito, anorexia, náuseas, hepatomegalia	↑ AST, ALT, FA, BT Serologías víricas y autoinmunidad negativas. Biopsia hepática: colestasis grave.	No
5	58	Varón	Sildenafil 50 mg	Ictericia, prurito, malestar general	↑ AST, ALT, BT Biopsia hepática: colestasis grave, ectasia biliar.	No
6	65	Varón	Sildenafil (en hierba china "Tiger King")	Astenia, ictericia, malestar general	↑ AST, ALT, BT	No
7	63	Varón	Sildenafil 100 mg	Ictericia, coluria, prurito	↑ AST, ALT, GGT, FA, BT Serologías víricas y autoinmunidad negativas.	No

ALT: alanina transaminasa. AST: aspartato transaminasa. GGT: gamma glutamiltransferasa. FA: fosfatasa alcalina. BT: bilirrubina total.

Tabla 1. Resumen de casos de hepatotoxicidad por sildenafil reportados en la bibliografía, junto con nuestro caso (7).

Diagnóstico

Hepatitis colestásica aguda de probable origen tóxico.

Discusión y conclusiones

Aunque no se recoge en su ficha técnica, hemos encontrado hasta 6 casos de hepatotoxicidad por sildenafil reportados en la bibliografía indexada³⁻⁸, cuyas características se resumen en la **tabla 1**.

Los estudios que investigan un posible vínculo entre el uso de sildenafil y el daño hepático son limitados, y se desconoce el mecanismo fisiopatológico subyacente¹.

Dada la variabilidad de las manifestaciones de una hepatotoxicidad inducida por fármacos, desde elevación asintomática de enzimas hepáticas hasta fallo hepático fulminante, es posible que muchos de los casos asociados a sildenafil no sean reportados, especialmente cuando el consumo de este fármaco no sea declarado, sea ilegal o se ignore.

En nuestro caso, el perfil bioquímico de hepatitis tóxica y la ausencia de otros hallazgos que justificasen el daño hepático, nos llevó a seguir interrogando al paciente de forma dirigida sobre la toma de sustancias, hasta que finalmente pudimos resolver el caso.

Debemos sospechar la ingesta subrepticia o involuntaria de sustancias ante pacientes con hepatitis de perfil tóxico sin causa evidente.

Bibliografía

- Graziano S, Montana A, Zaami S, Rotolo MC, Minutillo A, Busardò FP, et al. Sildenafil-associated hepatotoxicity: a review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* marzo de 2017;21(1 Suppl):17-22.
- Pellegrinia M, Rotolo MC, Busardò FP, Pacifici R, Pichini S. Non-allowed Pharmacologically Active Substances in Physical and Sexual Performance Enhancing Products. *Curr Neuropharmacol.* 2017;15(5):724-30. doi: <https://doi.org/10.2174/1570159x14666161028125903>
- Maroy B. [Cytolytic acute hepatitis probably due to sildenafil (Viagra)]. *Gastroenterol Clin Biol.* 2003; 27(5): 564-5.
- Balian A, Touati F, Huguenin B, Prevot S, Perlemuter G, Naveau S et al. Hépatite aiguë mixte probablement induite par le sildénafil (Viagra) chez un malade sans autre facteur de risque. *Gastroenterol Clin Biol.* 2005; 29(1): 89. doi: [https://doi.org/10.1016/s0399-8320\(05\)80705-5](https://doi.org/10.1016/s0399-8320(05)80705-5).
- Daghfous R, El Aidli S, Zaiem A, Loueslati MH, Belkahia C. Sildenafil-associated hepatotoxicity. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(8): 1895-6. doi: https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.41983_6.x.
- Wolffhagen FH, Vermeulen HG, de Man RA, Lesterhuis W. Initially obscure hepatotoxicity attributed to sildenafil. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 20(7): 710-2. doi: <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3282f2bbb5>.
- Enomoto M, Sakaguchi H, Ominami M, Iwai S, Morikawa H, Tamori A et al. Sildenafil-induced severe cholestatic hepatotoxicity. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104(1): 254-5. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2008.18>.
- Nissan R, Poperno A, Stein GY, Shapira B, Fuchs S, Berkovitz R et al. A Case of Hepatotoxicity Induced by Adulterated "Tiger King", a Chinese Herbal Medicine Containing Sildenafil. *Curr Drug Saf.* 2016; 11(2): 184-8. doi: <https://doi.org/10.2174/1574886311207040257>.