

■ CASO CLÍNICO

Toxicidad neurológica por alteraciones hepáticas de medicamentos

Neurological toxicity by drug-induced hepatic disorders

M. Machuca González¹, M.M. Silva Castro²

¹Doctor en Farmacia. Unidad de Optimización de la Farmacoterapia. Farmacoterapia Social.

²Máster en Atención Farmacéutica. Unidad de Optimización de la Farmacoterapia. Farmacoterapia Social.

Introducción

Los fibratos son unos medicamentos hipolipemiantes, derivados del ácido clofíbrico, que actúan fundamentalmente reduciendo los triglicéridos y, en consecuencia, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)¹. Su acción se produce en el hígado, y se debe a que potencian el aclaramiento de partículas de VLDL por aumento de la actividad de la lipoproteinlipasa periférica, que facilita la entrada de triglicéridos procedentes de las VLDL y de los quilomicrones en los tejidos diana². En las dislipemias, los fibratos son el tratamiento de elección en caso de hipertrigliceridemia, mientras que las estatinas lo son en el de hipercolesterolemia. Debido al riesgo de toxicidad hepática y muscular, se desaconseja el uso conjunto de fibratos y estatinas, excepto en los casos de hiperlipidemia familiar combinada y riesgo cardiovascular elevado, que cursan con cifras de colesterol total superiores a 250 mg/dL y triglicéridos de más de 200 mg/dL (lo que con frecuencia se asocia a sobrepeso, hipertransaminemia por esteatosis hepática, hiperglucemia, hiperuricemia y colesterol HDL bajo)^{3,4}.

Entre los efectos secundarios más habituales de los fibratos figura la alteración de las enzimas hepáticas. Asimismo, algunos trabajos establecen una relación entre alteraciones neurológicas y problemas hepáticos, como parkinsonismo y cirrosis. En el estudio de Burkhard et al.⁵, se detectaron un 21,6% de síntomas

extrapiramidales en pacientes diagnosticados de cirrosis moderadas o graves, y los autores postularon que ello se debía a una disfunción de los ganglios basales. Estos ganglios están implicados en la regulación del movimiento, y son más susceptibles de presentar una lesión como consecuencia de un problema hepático.

Por otra parte, en la encefalopatía hepática intervienen diversos productos generados en el intestino⁶, que acceden al hígado a través del sistema venoso portal, y que el hepatocito insuficiente no es capaz de metabolizar:

- Amonio. Es uno de sus mediadores más clásicos. Al no poder ser metabolizado en el hígado, pasa a la sangre y atraviesa la barrera hematoencefálica.
- Ácido gammaminobutírico (GABA). Se sintetiza en el colon, y actuaría como neurotransmisor inhibitor. Las benzodiazepinas, al facilitar la neurotransmisión gabaérgica, podrían también desencadenar encefalopatía hepática.

El hecho de que la paciente de este caso tenga las enzimas hepáticas alteradas por medicamentos, y tome benzodiazepinas, puede explicar los trastornos neurológicos inducidos por los fármacos.

Descripción del caso

Presentamos el caso de una mujer de 60 años de edad, ex fumadora desde hace tres años, que acude a la Unidad de Optimización de la Farmacoterapia por presentar nerviosismo, dolores y calambres musculares. Al acostarse, le sobrevienen movimientos de las extremidades inferiores incontrolados, que relaciona con el uso

Correspondencia

M. Machuca González
Unidad de Optimización de la Farmacoterapia.
Farmacia «Dr. Manuel Machuca»
Marqués de Pickman, 13. 41005 Sevilla
Correo electrónico: consulta@farmacoterapiasocial.es

Tabla 1. Medicación habitual

Medicamento	Indicación
Atorvastatina 10 mg (0-0-1), no consta desde cuándo	Hiperlipidemia familiar, desde hace años
Fenofibrato supra 160 mg (0-0-1), no consta desde cuándo	
Metformina 850 mg (1-0-1), desde 2003	Diabetes, desde 2003
Amlodipino 10 mg (0-0-1), desde 2002	Hipertensión arterial, desde 1977
Atenolol 50 mg (1-0-1), desde 2002	
Enalapril 20 mg (2-0-0), desde 2006	
Clopidogrel 75 mg (0-0-1), desde 2007	Prevención cardiovascular, desde 2007
Lorazepam 1 mg (0-0-2), desde hace años	Insomnio, desde hace años
Lansoprazol 30 mg (1-0-0), desde 2003	Profilaxis gástrica, desde hace años

de lorazepam, que es el último medicamento que suele tomar en el día. En 2007 sufrió una trombosis en el ojo izquierdo, a consecuencia de la cual perdió la vista totalmente en ese ojo.

La medicación habitual que toma se especifica en la tabla 1. Adicionalmente, su médico le había prescrito un comprimido diario de ezetrol (10 mg), que la paciente no toma por producirle diarrea. Últimamente le prescribieron paracetamol (1 g) en comprimidos efervescentes, que debió suspender porque le provocaba agitación nerviosa.

En este momento, además de la sintomatología motivo de la consulta, presenta las pruebas analíticas que se detallan en la tabla 2. Asimismo, se le efectúa una medida de la presión arterial y la frecuencia cardiaca, con el resultado de 140/78 mmHg y 69 pulsaciones por minuto. Como datos adicionales para evaluar la medicación, cabe mencionar que la paciente dice no advertir sintomatología gástrica, y que sólo se siente más relajada para dormir si toma dos comprimidos de lorazepam por la noche, a pesar de que relaciona esos temblores incontrolados con el uso de dicho medicamento.

Evaluación

Se considera que lansoprazol y clopidogrel alcanzan las metas terapéuticas deseadas y con un adecuado

Tabla 2. Pruebas analíticas

Parámetro	Valor	Valor de referencia
Glucosa (mg/dL)	143	70-110
Urea (mg/dL)	48	10-40
Ácido úrico (mg/dL)	5,3	3,5-7
Creatinina (mg/dL)	0,66	0,5-1,1
GOT (UI/L)	99	10-37
GPT (UI/L)	69	10-40
GGT (UI/L)	96	10-50
Fosfatasa alcalina (UI/L)	64	35-105
Bilirrubina total (mg/dL)	0,36	0,1-1,20
Colesterol total (mg/dL)	174	150-200
Colesterol HDL (mg/dL)	35	39-60
Colesterol LDL (mg/dL)	108	60-130
Triglicéridos (mg/dL)	155	70-170
LDL/HDL	3,1	<3

cumplimiento de la terapia, sin que en este momento produzcan efectos adversos.

Hay que proponer una monitorización intensiva de la presión arterial y la diabetes, ya que con los datos disponibles no es posible asegurar que se hayan alcanzado los objetivos de la terapia en cuanto a su efectividad. El riesgo cardiovascular de la paciente es elevado, tanto por su antecedente trombótico como por los factores de riesgo que presenta. Los objetivos de las intervenciones deben ser la minimización de los factores de riesgo modificables (hipertensión y dislipemia), sin que se produzcan efectos adversos. Dado que se propone la monitorización de la hipertensión, la actuación en este momento debe centrarse en que el tratamiento hipolipemiente alcance las metas terapéuticas adecuadas.

Las metas para un paciente de prevención secundaria se basan en que el colesterol LDL se encuentre por debajo de 100 mg/dL⁷. La paciente está cerca de alcanzar este objetivo, como se ve en la tabla 2, pero el hecho de que el colesterol HDL (necesario para movilizar el LDL y metabolizarlo)² esté muy bajo hace que su índice aterogénico se sitúe por encima de lo aconsejable. Las transaminasas están más elevadas de lo que se considera normal, probablemente como consecuencia de la asociación de estatinas y fibratos que potencia el efecto de estos últimos. Al aparecer este problema he-

pático, el uso de benzodiazepinas puede aumentar los síntomas neurológicos, como la corea, la ataxia y los temblores⁵.

Intervención

Se plantea a su médico la supresión del fibrato para el tratamiento de la dislipemia y su sustitución por ácidos grasos omega-3, que sería la alternativa propuesta para los casos en que el fibrato no pueda utilizarse, con el doble objetivo de minimizar el riesgo cardiovascular y el daño hepático que se estaba produciendo. Dado que la benzodiazepina provocaría la alteración neurológica sólo si el hígado está dañado, se espera que la disminución de las transaminasas permita seguir usando la benzodiazepina.

La paciente suspende unos días el tratamiento con fibrato antes de la cita con el médico, y los síntomas neurológicos van desapareciendo. El médico acepta la propuesta y la paciente comienza a tomar ácidos grasos omega-3, que debe abandonar por la aparición de nuevos movimientos no controlados.

Discusión

La utilización conjunta de estatinas y fibratos puede tener cierto lugar en la terapéutica, pero deben monitorizarse estrechamente los resultados de esa asociación. El elevado riesgo cardiovascular de la paciente, así como su elevado índice aterogénico (debido especialmente al bajo nivel de colesterol HDL), hace que no sea suficiente la supresión del fibrato, y que se haga necesario añadir un medicamento que pueda elevar el colesterol HDL y disminuir los triglicéridos, a lo que contribuye también su condición de diabética.

Aunque la toxicidad neurológica por el empleo de los fibratos ha sido descrita¹, un aspecto que hizo albergar más sospechas y establecer la relación con las alteraciones hepáticas fue el hecho de que la paciente dijese que al tomar paracetamol se ponía muy nerviosa. Este dato hizo encaminar la búsqueda en ese sentido y de-

terminó la secuenciación del problema: hay medicamentos que alteran la función hepática, y es la función hepática alterada la que provoca el problema neurológico. La aparición nuevamente de problemas neurológicos al añadir ácidos grasos omega-3, junto con la alteración de las enzimas hepáticas, puede explicarse por el hecho de que el nuevo medicamento actúa también en el hígado¹, y puede elevar, aunque sea en menor medida, las transaminasas, lo que constata la hipótesis planteada.

Lo sucedido induce a probar otras alternativas, que pueden ir desde cambiar el hipnótico por uno no benzodiazepínico hasta dejar a la paciente sólo con estatina y monitorizar el riesgo de forma más intensiva. La intervención subsiguiente deberá encaminarse a evaluar el daño hepático y disminuir las transaminasas, con el objetivo adicional de intentar eliminar los problemas neurológicos que dicho daño ha causado.

Bibliografía

1. Koda-Kimble MA, Young L, Kradjan W, Guglielmo B, Alldredge B, Corelli R. *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*, 8.ª ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 2006.
2. Page CP, Curtis MJ, Sutter MC, Walter MJ, Hoffman BB. *Farmacología integrada*. Madrid: Hartcourt Brace, 1998.
3. Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet*. 2003; 362: 717-731.
4. Mantilla Morató T, Alonso R, Mata P. Diagnóstico y tratamiento de las hiperlipemias familiares. *Aten Primaria*. 2004; 34: 557-564.
5. Burkhard PR, Delavelle J, Pasquier RD, Spahr L. Chronic parkinsonism associated with cirrhosis: a distinct subset of acquired hepatocerebral degeneration. *Arch Neurol*. 2003; 60(4): 521-528.
6. Laso Guzmán FJ. *Patología general. Introducción a la medicina clínica*. Barcelona: Masson, 2004.
7. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. National Cholesterol Education Program-Federal Government Agency [US] National Heart, Lung, and Blood Institute (US)-Federal Government Agency [US]. 1993 (actualizada en 2004; disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3full.pdf>).