



# Hepatitis por Glibenclamida

Doi: <http://dx.doi.org/10.35954/SM2014.33.1.4>

Tte. 2º (M) Víctor Edelstein Zarucki <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Endocrinólogo, Internista  
Servicio de Endocrinología Hospital Central de las Fuerzas Armadas

**Palabras clave:** HEPATITIS VIRAL HUMANA  
HEPATOPATÍA INDUCIDA POR MEDICAMENTO  
GLIBENCLAMIDA  
GLIBURIDA

Presentación de un caso clínico de toxicidad hepática por uso de sulfonilureas.

### ANAMNESIS

Se trata de un paciente de 60 años, varón, jubilado, que vivía solo. Ingreso por emergencia el 29 de enero de 2007 y el motivo de consulta fue ictericia.

Enfermedad actual: comenzó cuatro días antes del ingreso con orinas colúricas, sin acolia, ni prurito ni lesiones de rascado. El día del ingreso nota coloración amarilla de piel. No presento contacto con roedores, fiebre ni cuadro viral acompañante.

Antecedentes personales: Diabetes Mellitus Tipo 2 de 8 años de evolución, y desde hace 3 años recibe glibenclamida a dosis de 10 mg fraccionada en 2 dosis con las comidas principales, con escasos controles. Sin repercusiones clínicas tanto micro como macroangiopáticas de la diabetes. Además es un obeso, dislipémico sin tratamiento con hipolipemiantes orales, no fuma ni es hipertenso.

Ex etilista, que suspendió el hábito hace muchos años y tiene una probable esteatosis hepática diagnosticada por ecografía; se destaca una hiperplasia prostática benigna, con punción biopsica prostática complicada con prostatitis e infecciones urinarias a reiteración y varias cirugías abdominales de apendicectomía y herniorrafia.

### EXAMEN FÍSICO

Paciente apirético, bien orientado en tiempo y espacio, con un índice de masa corporal de 29,5 (sobrepeso).

Fascias:

hipertrofia parotídea.

Piel y mucosas: ictericia universal, telangiectasias, hematoma evolucionado de piel de rodilla izquierda.

Examen cardio-vascular: ritmo regular de 70 cpm, no soplos, PA de 150/90.

Abdomen: se destacaba hepatomegalia no dolorosa a 5 cm del reborde costal, no matidez de flancos.

Ex Psiconeuromuscular: no flapping, no signo de rueda dentada.

Resto del Examen Físico normal.

### PLANTEO CLÍNICO

Paciente con ictericia en apirexia:

- 1) hepatitis tóxica por alcohol-no se plantea por abandono previo
- 2) hepatitis medicamentosa-por uso de sulfonilureas
- 3) hepatitis viral
- 4) hepatopatía crónica descompensada-presenta algunos estigmas de ella
- 5) obstrucción de vía biliar

### LABORATORIO DE EMERGENCIA

Glucemia 201 mg/dl, natremia 138 meq/l, potasemia 3,6 meq/l, creatininemia 1,20 mg/dl, azoemia 31 mg/dl, hemoglobina 15 g%, leucocitos 8700 con fórmula

Recibido: Agosto 2014

Aceptado: Octubre 2014

E-mail de contacto: [piedranoble@hotmail.com](mailto:piedranoble@hotmail.com)

normal, plaquetas 231000, tasa de protrombina de 116%(normal de 70 a 120), colesterol total 290 mg/dl.

Funcional y enzimograma hepático: bilirrubina total 13,68 mg%(0,2-1,1), bilirrubina directa 9,61(0,05-0,35), bilirrubina indirecta 3,77(0,05-0,70), fosfatasa alcalina 336 UI(40-150), gamaglutamiltranspeptidasa(ggt) 2335 UI(10-66), tgp 132 UI(2-33), tgo 116 UI(6-30), albuminemia 5,10 g%(2,5-5).

Examen de orina: colúrica, bilirrubinúrica +++, nitritos +, urocultivo negativo.

Serología de hepatitis virus A, B y C negativas.

## IMÁGEN

Ecografía de abdomen: hepatomegalia, sin dilatación de vía biliar, vesícula biliar con cálculo único de 32 mm, sin el de colecistitis aguda, adenoma de próstata grado 2.

## PLANTEO DIAGNÓSTICO

Paciente con ictericia con elementos clínicos y paraclínicos (aumento de: bilirrubina directa, colesterol, ggt y fa), con aumento de enzimas (transaminasas), en apirexia, sin alteración de la crisis, función renal ni elementos de encefalopatía hepática, una vía biliar sin obstrucción y la serología viral negativa, se hace el planteo de hepatitis medicamentosa por uso de glibenclamida, en un paciente con probable hepatopatía crónica de etiología alcohólica.

## CONDUCTA

Dado que el paciente no tenía elementos clínicos de descompensación neurológica, renal, mecánica y tampoco tenía trastornos de la coagulación, se decide el alta a domicilio con las siguientes medidas: suspensión de la glibenclamida, continuar con la abstinencia alcohólica, dieta de diabético y hepática estricta, controles diarios de glucemia capilar y control a la brevedad en policlínica de gastroenterología.

## EVOLUCIÓN

Desde el primer control en policlínica, a 4 días de la consulta en la emergencia, se destacaba disminución de la ictericia y se planteó lo mismo que en la emergencia.

Otros controles posteriores (luego de 10 días), mostraron gran mejoría clínica y del laboratorio se destacaba: bilirrubina total de 5,17 mg%(antes 13,68), bilirrubina directa de 3,33(antes de 9,61), bilirrubina indirecta de 1,84(antes de 3,77), GGT 1089(antes de

2335), fosfatasa alcalina de 187(antes de 336), TGO 65(antes 116), TGP 73(antes 132).

Tomografía de abdomen: hígado de forma y tamaño normal, calcificación en segmento 2 hepático con aspecto de granuloma.

A cuarenta días del primer control en la policlínica, presentó la siguiente valoración bioquímica: bilirrubina total de 1,79, bilirrubina directa de 0,82, bilirrubina indirecta de 0,97, GGT de 140(antes 1089), fosfatasa alcalina de 70(antes 187), TGO y TGP ya normales.

Anticuerpos antimúsculo liso, antimitocondriales y antinucleares negativos, lo cual descartaría etiología autoinmune.

Fibrogastroscopía: gastritis erosiva aguda, sin vórices esofágicas.

## EVOLUCIÓN POSTERIOR

A cuarenta días del último control en policlínica de gastroenterología, concurre icterico, en abstinencia alcohólica, con hallazgo clínico de hepatomegalia firme.

Como antecedente reciente, recibió hace 25 días trimetropim-sulfametoxazol a dosis de 1 comprimido de la formulación fuerte cada 12 horas por diez días, por probable infección urinaria, luego no confirmada y con la siguiente paraclínica: bilirrubina total de 24 mg%, bilirrubina directa de 18 e indirecta de 6, fosfatasa alcalina de 226, GGT 257, TGO 55 y TGP 46-todos valores altos, tasa de protrombina normal, orina con bilirrubinuria.

Se decide el ingreso para completar estudios del cuadro agudo y valorar enfermedad de base, con el planteo de nueva hepatitis medicamentosa por sulfamidas.

Se le realiza fibrolaparoscopia con hepatomegalia con pequeños nódulos y de color verdosa, sin ascitis y sin esplenomegalia y se plantea hepatopatía crónica con colestasis intrahepática. La biopsia hepática mostró: colestasis intrahepática, infiltración de polimorfonucleares, con estructura lobulillar conservada y sin esteatosis, no necrosis hepatocítica. Se decide alta a domicilio con dieta de diabético y hepática, control estricto de glucemia capilar y ajustes con insulina cristalina según ellas.

Presentó una evolución buena con disminución de la ictericia, con descenso de los valores de bilirrubinas y transaminasas, con persistencia de leve aumentos de la GGT.

Luego de 7 meses control en policlínica de gastroenterología: abstinencia mantenida de alcohol, leve hiperbilirrubinemia de 1,29 mg%, leve aumento de GGT, fosfatasa alcalina, TGO y TGP normales y nuevo control 4 meses luego con leve hiperbilirrubinemia y con todas las enzimas hepáticas descritas antes en el rango de la normalidad.

GIBENCLAMIDA	TRIMETROPIM-SULFAMETOXAZOL										
	29/01/07	05/02/07	12/03/07	15/04/07	21/04/07	30/04/07	15/05/07	20/08/07	05/11/07	23/01/2008	06/05/2008
BT (0.2-1.1 mg/dl)	13	5.17	1.79	25	25	9	3.8	1.16	1.5	1.29	1.59
BD (0.05-0.35)	9	3.33	0.82	19	19	6	2.5	0.41	0.6	0.56	0.66
Bi (0.05-0.7)	4	1.84	0.97	6	6	3	1.3	0.75	0.9	0.73	0.93
FA (40-150 U/l)	336	187	70	226	211	163	106	76	89	66	47
GGT (10-66 U/l)	2335	1089	140	256	199	263	171	65	91	82	71
TGO (16-30 U/l)	116	65	26	55	48	73	31	23	20	22	23
TGP (2-33 U/l)	132	73	23	46	41	71	42	30	20	25	21
Glucemias	201		87	155	147					129	143

Tabla 1

### TABLA EVOLUTIVA DE LA ANALÍTICA DEL PACIENTE

Control en la policlínica de endocrinología: buen control metabólico de la diabetes, en cumplimiento con la dieta y realizando actividad física regular, con glucemias capilares de 110 promedio y glucemia venosa de 129 mg%, hemoglobina glicosilada de 6,1%-aceptable de menos de 7, perfil lipídico normal sin uso de hipolipemiantes orales, tsh normal. Se mantiene el mismo tratamiento higiénico-dietético planteado antes.

### REVISIÓN CLÍNICA: HEPATITIS AGUDA

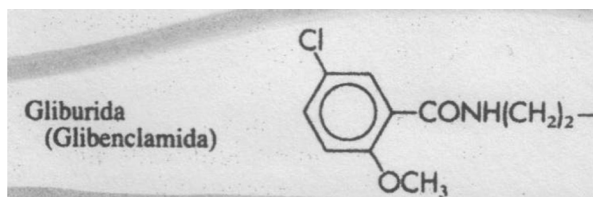
Definición histopatológica: necrosis hapatocítica, infiltración de polimorfonucleares y macrófagos, a veces con colestasis y cambios grasos, además de proliferación de conductos biliares.

Etiología de las injurias hepáticas agudas

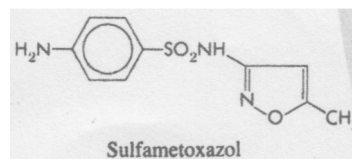
- 1) Alcohol
- 2) infecciones: viral (VHA, VHB, VHC, VHD), bacterianas (E. coli, salmonella typhi), parasitarias (amebiasis, giardiasis), tuberculosis, sífilis, leptospirosis, HIV-SIDA.
- 3) fármacos: paracetamol (necrosis), alfametildopa (hepatitis aguda), amiodarona (lesión venocapilar), sulfamidas (reacción por hipersensibilidad), ketocozazol (hepatitis crónica activa), anticonceptivos orales (lesión veno-oclusiva, colestasis).
- 4) Radioterapia
- 5) autoinmune (incluida la cirrosis biliar primaria)
- 6) metabólicas (esteatosis no alcohólica, glucogenosis, mucopolisacaridosis, amiloidosis, fibrosis quística, porfirias, hemocromatosis).
- 7) insuficiencia cardíaca congestiva

### TOXICIDAD FARMACOLÓGICA-MECANISMOS

- 1) Toxicidad por sulfonilureas: glibenclamida, clorpropamida. Colestasis hepatocanalicular y lesión necrótica hepatocelular. Probable reacción inmunitaria.
- 2) Toxicidad por sulfamidas o sulfonamidas: sulfametozazol-componente del antibiótico recibido por el paciente, sulfasalacina-farmaco utilizado en el tratamiento de las enfermedades crónicas intestinales. Probable asociación HLA B8 y DR3. Colestasis, formación de granulomas. Reacción de hipersensibilidad sistémica-mecanismo similar al propiltiouracilo. Se han reportado además, casos clínicos de hipoglucemias en pacientes con diabetes tipo 2, tratados con glibenclamida y control metabólico estable, a los que luego que se le indico tratamiento con trimetropim-sulfametozazol por infección bacteriana. Esto es debido a que las sulfamidas (uno de los componentes del antibiótico antes mencionado), inhibe el metabolismo hepático de las sulfonilureas por el sistema enzimático de la citocromo CYP2C9, por lo tanto acrecienta el efecto hipoglucemiante de la glibenclamida (1).



Cuadro 1: fórmula estructural del glibenclamida (2)



Cuadro 2: fórmula estructural del sulfametozazol (3)

Nótese la similar estructura química de estos dos fármacos, dada la presencia del anillo bencénico y del grupo amino, a su vez correlacionado con el sitio de inducción enzimática hepática del sistema de enzimático citocromo oxidasa.

### REVISIÓN DE CASOS CLÍNICOS HALLADOS

- 1) Caso clínico de hepatitis colestásica con falla hepática fatal indicada por gliburida (glibenclamida)(4).
- 2) Caso clínico de hepatitis colestásica causada por glibenclamida en paciente portador de virus de la hepatitis C, los parámetros se normalizaron al suspender el fármaco (5).
- 3) Caso clínico de hepatitis causada por glicazida (luego de 6 semanas de iniciado el tratamiento con ésta sulfonilurea de segunda generación)(6).

4) Caso clínico de colestasis inducida por glimepirida (sulfonilurea de segunda generación)(7).

**KEY WORDS:** HEPATITIS VIRAL HUMAN, DRUG-INDUCED LIVER INJURY, GLYBURIDE

#### BIBLIOGRAFÍA

- (1) Topliss D, Isaacs D, Lander C, et. al. Harmful interactions. Trimethoprim/sulphamethoxazole with glibenclamide. *Aust Adv Drug Reactions Bull* 2003; 22(6): 21-4.
- (2) Davis SN, Granner DK. Insulina, fármacos hipoglucemiantes orales y propiedades farmacológicas del páncreas endócrino. En: Goodman y Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. v. 2. 9a. ed. México, D.F.: McGraw-Hill, 1996. p.1603-05.
- (3) Mandell GL, Petri Jr. WA. Sulfonamidas, trimetropim-sulfametoxazol, quinolonas y fármacos contra infecciones de las vías urinarias. En: Goodman y Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. v. 2. 9a. ed. México, D.F.: McGraw-Hill, 1996. p. 1123-29.
- (4) Van-Basten JP, Van Hoek B, Zeijen R. Glyburide-induced cholestatic hepatitis and liver failure case-reported review of de literature. *Neth J Medicine* 1992; 40 (5-6): 305-7.
- (5) Pérez Roldán F, Aguirre A, Bañares R. Hepatitis colestásica por glibenclamida en pacientes con infección crónica por virus de la hepatitis C. *Revista Española de Diagnóstico de Enfermedades digestivas y hepáticas* 1995; 87 (2): 174-6.
- (6) Dourakis SP, Tzemanakis E, Sinani C, et. al. Gliclazide-induced acute hepatitis. *European J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12(1):119.
- (7) ChountaA, Zouridakis S, Ellinas C, et. al. Cholestatic liver injury after glimepiride therapy. *J Hepatol* 2005; 42 (6):944-6.