

## CARTA CLÍNICA

### Hepatotoxicidad por oxicodona en un paciente con esteatosis hepática no alcohólica sin fibrosis



### Oxycodone hepatotoxicity in a patient with non-alcoholic fatty liver disease without fibrosis

Los fármacos son una causa común de hepatotoxicidad, ya que el hígado es el órgano principal de biotransformación. La oxicodona es un opiode semisintético, ampliamente usado como analgésico. Sus efectos secundarios más comunes son náuseas, prurito, estreñimiento y mareo, siendo extremadamente infrecuente la hepatotoxicidad. Presentamos el caso de un varón de 52 años, no consumidor de alcohol ni tratamiento farmacológico, con antecedentes de colelitiasis resuelta con cirugía. Con motivo de una gonartrosis severa, se le pautó oxicodona a dosis de 30 miligramos (mg)/día, aumentando la dosis a 60 mg tres meses después. Dos semanas antes de este ajuste, una analítica mostró ligera elevación de transaminasas: glutamato piruvato transaminasa (GPT) 91 unidades/litro (U/l) y gamma-glutamiltanspeptidasa (GGT) 344 U/l, solicitándose en ese momento una ecografía hepática. El perfil hepático un año antes era normal. Seis semanas después, se objetivó un claro empeoramiento analítico, con GPT 388 U/l, glutamato oxalacetato transaminasa (GOT) 195 U/l, GGT 824 U/l, fosfatasa alcalina 178 U/l, y bilirrubina de 2 mg/decilitro. La albúmina y actividad de protrombina eran normales, la ecografía hepática describía rasgos de esteatosis, y el estudio de hepatopatía (ferritina, ceruloplasmina, alfa1 antitriptina, virus de la hepatitis, serología de enfermedad celíaca, inmunoglobulinas, proteinograma y autoanticuerpos), salvo anticuerpos antimúsculo liso positivo a título 1/80, era normal. Su glucemia basal era de 105 mg/dl, con una hemoglobina glicosilada de 5,9%, triglicéridos 80 mg/dl, colesterol total 189 mg/dl, HDL-colesterol 72 mg/dl y LDL-colesterol 101 mg/dl. El paciente presentaba buen estado general, normocoloreado, sin datos de encefalopatía, ni dolor abdominal. Se decidió retirar la oxicodona, aunque no fuese un fármaco con reconocido potencial hepatotóxico. Dos semanas después de esto, la analítica prácticamente se normalizó (GPT 61 U/l y GGT 359 U/l); y a las 12 semanas, lo hizo por completo, manteniéndose en controles sucesivos. Los anticuerpos antimúsculo liso persistieron positivos a

título bajo, sin más datos de autoinmunidad (proteinograma e inmunoglobulinas normales), por lo que descartamos el mecanismo inmune, y atribuimos el efecto a toxicidad idiosincrásica del fármaco, en forma de lesión mixta. Se realizó una elastografía hepática, con resultado de 7,6 kilopascals, añadiendo el diagnóstico de esteatosis no alcohólica sin fibrosis significativa.

La lesión hepática inducida por fármacos (DILI), es un diagnóstico diferencial frecuente en pacientes con elevación de transaminasas sin etiología obvia<sup>1</sup>. Además de la exclusión de causas alternativas, es necesario obtener información sobre la hepatotoxicidad conocida del fármaco. En general, los opiodes, raramente causan daño hepático, y no son mencionados en las series de fármacos con potencial hepatotóxico. Se han publicado casos en el contexto de sobredosis, asociado a dosis fijas de paracetamol, o en pacientes con hepatopatía crónica multifactorial<sup>2</sup>. Solo hemos encontrado el caso publicado por Ho, et al<sup>3</sup>, de hepatitis colestásica en relación con oxicodona. En nuestro caso, el paciente presentaba esteatosis hepática no alcohólica como factor de riesgo para DILI<sup>4</sup>, y la aplicación de la escala RUCAM atribuyó una «probable» hepatotoxicidad por oxicodona, con una puntuación de 7. Este opiode es metabolizado en el hígado, primero por desmetilación a noroxicodona y oximorfona, seguido de un proceso de glucuronidación. El daño, probablemente sea producido por un metabolismo aberrante del mismo, de causa genética, en pacientes predispuestos. La generación y acumulación hepática de metabolitos tóxicos da como resultado su unión a proteínas, sufriendo el hepatocito estrés oxidativo y daño celular<sup>5</sup>.

Como conclusión, dado que la oxicodona es un fármaco ampliamente usado como analgésico, debiéramos tener presente este raro, pero potencialmente grave efecto adverso.

### Consideraciones éticas

Se ha contado con el consentimiento del paciente y se han seguido los protocolos de los centros de trabajo sobre tratamiento de la información de los pacientes.

### Bibliografía

1. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davenn T, Serrano J, et al. Drug induced liver injury Network (DILIN) Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of

- drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology*. 2008;135:1924–34.
- Lucas G, Young A, Donnel D, Richardson P, Aramrattana A, Shao Y, et al. Hepatotoxicity in a 52-week randomized trial of short-term versus long term treatment with buprenorphine/naloxone in HIV-negative injection opioid users in China and Thailand. *Drug Alcohol Depend*. 2014;0:139–45.
  - Ho V, Stewart M, Boyd P. Cholestatic hepatitis as a possible new side-effect of oxycodone: a case report. *J Med Case Rep*. 2008;2:140.
  - Lammert C, Imler T, Teal E, Chalasani N. Patients with chronic disease suggestive of nonalcoholic fatty liver disease may be at higher risk for drug induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:2814–5.
  - Nagamatsu K, No O, Ikebuchi H, Takahashi U, Terao T, Takanaka U. Morphine metabolism in isolated rat hepatocytes and its implications for hepatotoxicity. *Biochim Farm*. 1986;35:3543–8.
- Á. Peña Irún<sup>a,\*</sup>, E. Bengochea Botín<sup>b</sup>, P. Bengochea Botín<sup>c</sup> y R. Grande Grande<sup>d</sup>
- <sup>a</sup> *Centro de Salud El Alisal, Santander, Cantabria, España*  
<sup>b</sup> *Centro de Salud La Montaña, Santander, Cantabria, España*  
<sup>c</sup> *Centro de Salud Campoo-Los Valles, Mataporquera, Cantabria, España*  
<sup>d</sup> *Centro de Salud Cudeyo, Solares, Cantabria, España*
- \* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [Alvaro290475@hotmail.com](mailto:Alvaro290475@hotmail.com)  
(Á. Peña Irún).