

## Colestasis intrahepática por dietiletilbestrol

### Intrahepatic cholestasis due to diethylstilbestrol

Dra María Julia Cigales Reyes<sup>1</sup>; Dr. Moisés Morejón García<sup>11</sup>

<sup>1</sup> Especialista en Medicina General Integral. Residente de 3er año de Medicina Interna.

<sup>11</sup> Especialista de II Grado. Profesor Auxiliar.

---

#### RESUMEN

El síndrome icterico es causa frecuente de ingreso en nuestros hospitales, en particular la colestasis, término preferido al de íctero obstructivo, ya que no es imprescindible que exista una obstrucción mecánica. Puede ser provocado por causas intrahepáticas o extrahepáticas, entre las primeras, la toxicidad medicamentosa constituye la segunda causa más frecuente. Se presentó un paciente que se atendió con colestasis intrahepática como efecto adverso del dietiletilbestrol, medicamento que se utiliza frecuentemente para el tratamiento de la neoplasia de próstata.

**Palabras clave:** Íctero, colestasis, dietiletilbestrol, efecto adverso.

---

#### SUMMARY

The icteric syndrome is a frequent cause of admission in our hospitals, particularly, cholestasis, a term preferred for obstructive icterus, since the existence of a mechanical obstruction is not indispensable. It may be produced by intrahepatic or extrahepatic causes. Among the first, drug toxicity is the second most common cause. A patient with intrahepatic cholestasis as an adverse effect of diethylstilbestrol, a drug that is usually used for the treatment of prostatic neoplasia, was presented.

**Key words:** Icterus, cholestasis, diethylstilbestrol, adverse effect.

---

## INTRODUCCIÓN

El dietilestilbestrol es un estrógeno sintético que se utiliza para manipular el medio hormonal en pacientes con tumores sensibles a las hormonas (por ejemplo, mama, testículos y próstata). Su mecanismo de acción consiste en la estimulación de la síntesis de DNA, RNA y proteína en tejidos sensibles. Además reduce la liberación de FSH y LH de la hipófisis. En el caso del cáncer prostático se utiliza inicialmente de 1-3 mg/díapor vía oral, para reducirse posteriormente a 1 mg/día.

### Efectos secundarios

SNC: cefalea, mareo, corea, letargo, depresión.

CV: tromboflebitis, tromboembolia, HTA, edema, aumento del riesgo de ictus, embolia pulmonar e IMA.

Oftalmológicos: agravamiento de miopía, intolerancia a lentes de contactos.

GI: náusea, vómitos, diarrea, estreñimiento, anorexia, aumento del apetito, aumento de peso, pancreatitis.

GU: en mujeres flujo irregular, dismenorrea, amenorrea, crecimiento de fibromas uterinos, pérdida de la libido. En varones ginecomastia, atrofia testicular, disfunción eréctil.

Hepáticos: ictericia colestásica

Metabólicos: Hiperglucemia, hipercalcemia, deficiencia de ácido fólico.

Dermatológicos: melasma, urticaria, acné, seborrea, hirsutismo o pérdida del cabello.

Otros: calambres en las piernas, sensibilidad mamaria.<sup>1-7</sup>

Hepatopatías por agentes tóxicos y fármacos

Los fármacos y toxinas producen una gran variedad de lesiones anatomopatológicas en hígado. Existen diferentes formas de daño hepático, específicamente relacionadas con determinados fármacos, por ejemplo, necrosis por zonas por acetaminofén; hepatitis inespecífica por aspirina y oxacilina; reacciones que simulan hepatitis viral por halotano, isoniazida, fenitoína, diclofenaco; hepatitis crónica por metildopa; hígado adiposo por etanol, esteroides, tetraciclina, ácido valproico, amiodarona, tumores por estrógenos, cloruro de vinilo, fibrosis por hipervitaminosis A, metrotexate; lesiones vasculares por estrógenos, alopurinol, esteroides anabólicos, estrógenos; y la colestasis, como veremos a continuación, las cuales se clasifican de la manera siguiente:

- No inflamatoria: estrógenos (dietilestilbestrol), esteroides con sustitución 17-alfa.
- Inflamatoria: amoxicilina más clavulonato, piroxicam.
- Ductal: flucoxacilina, tiabendazol.
- Colangitis esclerosante. 5 fluouracilo.

Clínicamente esta alteración se caracteriza por íctero y prurito, bioquímicamente por elevación de la bilirrubina, la fosfatasa alcalina sérica e incrementos mínimos o moderados de las transaminasas séricas.

El diagnóstico de una hepatopatía por fármacos depende de:

1. Antecedente de exposición.

2. Datos consistentes clínicos y de laboratorio y en ocasiones de la biopsia hepática.
3. La resolución del problema después de suprimir el supuesto tóxico.

Las hepatopatías por fármacos se tratan con la discontinuación del medicamento causal y con cuidados de apoyo para hepatitis aguda e insuficiencia hepática, según se requiera, además de tratamiento sintomático o algún antídoto específico, si existe, por ejemplo: n-acetilcisteína para la sobredosis de acetaminofén.

En el caso de las colestasis por estrógenos el tratamiento consiste en suspender el fármaco y apoyo sintomático, por ejemplo colestiramina para el prurito.<sup>8-13</sup>

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente del sexo masculino de 78 años de edad, raza negra, con antecedentes patológicos personales de hipertensión arterial esencial desde hace 7 años, tratado con enalapril 20 mg/día e hidroclorotiazida 25 mg/día y operado de neoplasia de próstata (resección parcial) hace 4 años, para lo cual lleva tratamiento con dietilestilbestrol (1 mg) 1 tableta al día desde ese tiempo, que acude a consulta porque venía presentando hacía aproximadamente 3 semanas decaimiento, anorexia, náuseas, orinas oscuras, heces blancas, coloración amarilla intensa de la piel y mucosas, prurito de moderada intensidad y resequead de la piel. Se ingresa en el servicio de Medicina Interna y se comienza el estudio.

Al examen físico se detectan los datos siguientes:

Mucosas: húmedas e ictericas, más visible a nivel de las escleróticas (íctero verdínico).

Piel: icterica visible a nivel de las palmas de las manos y plantas de los pies, lesiones de rascado por prurito, piel seca y con descamación fina.

Se constató durante el ingreso la coluria y la acolia.

Se realizaron los complementarios siguientes:

Hb: 103 g/L

Hto: 0,36

Eritrosedimentación globular: 16 mm/h

Leucograma:  $5.7 \times 10^9/L$

Coagulograma: T. protombina: {c-13; p-15} Kaolín: 36 s

Plaquetas:  $305 \times 10^9/L$

Coágulo retráctil.

Glicemia: 4,5 mmol/L

Lipidograma: Colesterol: 3,8 mmol/L; Triglicéridos: 3,2 mmol/L

Creatinina: 90 mmol/L

TGP: 11  $\mu/L$

TGO: 10  $\mu/L$

GGT: 40  $\mu/L$

Bilirrubina: T-301  $\mu/L$

D-179  $\mu/L$

I- 122  $\mu/L$

Proteínas totales y fraccionadas: Prot.-62 g/L

Alb.-29 g/L

Glob.-33 g/L

Fosfatasa alcalina: 285  $\mu$ /L  
Parcial de orina: color Amarillo oscuro; aspecto transparente.  
Leuc: 0xC; Hties: 1xC ; Alb.: No  
Rayos X de tórax: cardiomegalia, ateromatosis aórtica, engrosamiento hilar bilateral de aspecto vascular. Imágenes sugestivas de bronquiectasias.

Ultrasonido abdominal: hígado con ligero aumento de su ecogenicidad, no rebasa el reborde costal, vesícula de paredes gruesas que mide 7 mm. Porta mide 12 mm. Colédoco mide 5 mm. Páncreas no se visualiza bien por gases. Riñón derecho con parénquima de 14 mm, no dilatación, no litiasis. Riñón izquierdo con parénquima de 16mm, no dilatación no litiasis.  
Bazo normal.

TAC abdominal contrastada: páncreas ligeramente engrosado a nivel de la cabeza, que mide 29 mm de aspecto normal. Resto del abdomen superior normal.

## DISCUSIÓN

Inicialmente el cuadro se interpretó como una posible neoplasia de páncreas, basado en la edad del paciente y la presencia del ictero intenso (verdinico). Llamó la atención la no dilatación de las vías biliares (colédoco de diámetro normal); no obstante las pruebas de función hepática avalaban la presencia de un ictero colestásico. Teniendo en cuenta los antecedentes del paciente, en este caso operado de neoplasia de próstata, para lo cual estaba tomando durante 4 años dietiletilbestrol (1mg) 1 tab/día y al revisar los efectos adversos de este medicamento se decidió suspender dicha terapéutica para valorar la evolución del cuadro. Se evaluó al paciente a los 20 días, y se encontró una mejoría clínica-humoral evidente, dada por la desaparición casi total del ictero, resolución completa de los demás síntomas como náuseas, anorexia, decaimiento, prurito y los resultados de los complementarios evolutivos:

TGP: 64  $\mu$ /L  
TGO: 66  $\mu$ /L  
Bilirrubina:  
T-89  $\mu$ /L  
D-48  $\mu$ /L  
I- 41  $\mu$ /L

Ultrasonido abdominal: hígado con ligero aumento de la ecogenicidad, no rebasa el reborde costal, vesículas de paredes gruesas con 7 mm de espesor, sin litiasis, colédoco de 5 mm, páncreas normal, riñones y bazo normales.

Se pudo apreciar, además de la evolución clínico-humoral favorable del paciente y la reversibilidad del cuadro después de suspendido el fármaco, discretos signos de hepatonecrosis dados por el movimiento de las transaminasas, hallazgo este que aunque discreto y menos frecuente, lo que también está descrito en la literatura como secundario al mismo medicamento y a la propia colestasis.

Diagnóstico: Colestasis intrahepática por dietiletilbestrol.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guía profesional de medicamentos. México D; Ed. Manual Moderno; 1993. p. 451-2.
2. Formulario Nacional de Medicamentos. La Habana: Ministerio de Salud Pública, CDF; 2006. p. 227, 368.
3. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. JAMA. 2004;291:47-53.
4. Mendoza N, De leon J. Sigue siendo valida la recomendación de la terapia hormonal sustitutiva? Estudio Chart. JAMA. 1996: 1397-403.
5. Hays J. Effects of estrogen plus progesterin on health-related quality of life. N Engl J Med. 2003;348:19.
6. Nesbit R.M., Plumb RT. Prostatic carcinoma, follow-up on 795 patients treated prior to endocrine era and comparison of survival rates between these patients treated by endocrine therapy. Surg. 1946;20:263-72.
7. Nesbit RM, Baum WC. Endocrine control of prostatic carcinoma, clinical and statistical survey of 1818 cases. JAMA. 1950;143:1317-20.
8. The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. Surg Gynecol Obstet. 1967;124:1011-7.
9. Emtage LA, Trethowan C, Kelly K. A phase III open randomized study of Zoladex 3.6 mg depot versus DES 3 mg per day in untreated advanced prostate cancer: A West Midlance Urological Research Group Study. Prog Clin Biol Res. 1989;303:47-52.
10. Leuprolide Study Group. Leuprolide versus Diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 1984;311:1281-6.
11. Formulario Modelo de la OMS-2004. Ginebra: OMS; 2004. p.198
12. Bennet JC, Plum F. Cecil Tratado de Medicina Interna. 20 ed. México DF: McGraw Hill Interamericana; 1998. p. 884-8.
13. Farreras P, Rozman C. Medicina Interna. 15.<sup>a</sup> ed. Madrid: Elsevier; 2005.

Recibido: 30 de mayo de 2007.

Aprobado: 2 de julio de 2007.

Dra. *Maria Julia Cigales Reyes*. Hospital Clínicoquirúrgico Docente: "Cmdte "Manuel Fajardo". Calle 29 y Zapata, El Vedado, La Habana, Cuba.  
Hospital Clínicoquirúrgico Docente "Cmdte Manuel Fajardo"