

Difenilhidantoinato sódico como probable causa de pancreatitis

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola,* Dr. Enrique López Aguilar,** Dra. Patricia Yáñez López,* Dra. Rosario Ramírez Colorado,* Dra. Beatriz Escobar Padilla,** Dr. Armando Madrazo De la Garza*

* Departamento de Gastroenterología. ** Departamento de Pediatría. Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional SXXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Correspondencia: Ana Carolina Sepúlveda Vildósola. Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional. Departamento de Educación e Investigación. Av. Cuauhtémoc No. 330 Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, C.P. 06720 México, D.F., Tel. (5) 6 27 69 00 ext. 3080 Fax: (5) 761 25 94.

Recibido para publicación: 8 de febrero de 1999

Aceptado para publicación: 30 de septiembre de 1999

RESUMEN Introducción: la pancreatitis inducida por medicamentos es más común en niños que en adultos. Una gran variedad de medicamentos ha sido asociada con pancreatitis. Entre los fármacos neuropsiquiátricos sólo el ácido valproico, la carbamacepina, la clozapina y ergotamina, han sido reportadas como causales de pancreatitis. El difenilhidantoinato sódico es un medicamento utilizado en forma común para el tratamiento de la epilepsia. Éste ha sido asociado a pancreatitis en dos ocasiones previas.

Reporte del caso: adolescente masculino que inició con hemorragia en cerebelo secundaria a malformación arteriovenosa. Durante su evolución presentó varias complicaciones: neumonía, dos infecciones de vías urinarias, hemorragia gastrointestinal e hipertensión arterial. Dieciocho días después de su ingreso presentó crisis convulsivas mismas que se manejaron con difenilhidantoinato sódico. Al siguiente día comenzó con síntomas pancreáticos y se confirmó pancreatitis por enzimas elevadas y TAC con edema pancreático. Se descartaron otras causas de pancreatitis. Las enzimas pancreáticas persistieron elevadas hasta que el medicamento fue suspendido, y han persistido normales a 18 meses de seguimiento.

Conclusiones: en este caso se han cumplido tres de los cuatro criterios para atribuir la causalidad de pancreatitis a algún medicamento. Consideramos que el tratamiento anticomitial fue la causa directa de la pancreatitis, porque esta entidad tuvo relación temporal directa con el inicio y suspensión del tratamiento.

Palabras clave: difenilhidantoinato sódico, toxicidad, pancreatitis, complicaciones.

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos son causa poco frecuente de pancreatitis, sin embargo, esto es más común en niños

SUMMARY Introduction: Drug-induced pancreatitis is much more common in children than in adults. Many drugs have been implicated in its pathogenesis. Among the neuropsychiatric drugs only valproic acid, carbamacepin, clozapin and ergotamin have been reported. Phenytoin is commonly used for the treatment of epilepsy. It has been associated to pancreatitis only in two previous reports.

Case report: Male adolescent who initiated with cerebellar hemorrhage due to an arteriovenous malformation. During his evolution he presented the following complications: pneumonia, two urinary tract infection, gastrointestinal bleeding and arterial hypertension. Eighteen days after admission he developed seizures and was treated with phenytoin. The next day he presented pancreatic symptoms and pancreatitis was confirmed by elevated enzymes and a CAT scan with pancreatic edema. Other etiologies were discarded. Pancreatic enzymes persisted high until phenytoin was stopped and have been within normal values after 18 months of follow-up.

Conclusions: In this case three of the four Miller criteria have been fulfilled. We consider that the antiepileptic treatment was the direct cause of the pancreatitis because there was a clear temporal association of the symptoms with the initiation and suspension of the drug.

Key words: Phenytoin, toxicity, pancreatitis, complications, drug-induced.

que en adultos.¹⁻³ Debe ser sospechada en aquellos casos en que otras posibles causas han sido destacadas: Mallory y Kern propusieron los criterios para considerar que un medicamento es causante de pancreatitis:⁴ el

cuadro de pancreatitis debe desarrollarse durante el tratamiento con el medicamento y resolverse al suspenderlo, otras causas han sido descartadas y la pancreatitis recurre al reiniciar el medicamento. Se determina que la asociación es definitiva cuando todos los criterios se cumplen, es probable cuando el medicamento no se readministra y posible cuando la evidencia es incompleta o contradictoria.⁵ En la mayoría de los casos, la readministración del medicamento no se efectúa por consideraciones éticas. Además, la pancreatitis inducida por medicamentos no presenta datos clínicos característicos que la distinguan de otras causas, por lo que su diagnóstico requiere un alto índice de sospecha.

Muchos medicamentos han sido asociados con pancreatitis.⁵ Entre los medicamentos neuropsiquiátricos sólo el ácido valproico, carbamacepina, clozapina y ergotamina se han reportado como causales de pancreatitis. El difenilhidantoinato sódico es un medicamento ampliamente utilizado para el tratamiento de la epilepsia. Gran variedad de efectos tóxicos se han reportado con el uso de este fármaco,⁶ sin embargo, sólo existen dos reportes previos que la involucran como causa de pancreatitis.^{7,8}

Reportamos el caso de un paciente con pancreatitis probablemente secundaria al uso de difenilhidantoinato sódico.

REPORTE DEL CASO

Paciente adolescente masculino de 15 años de edad previamente sano, cuya madre presentó pancreatitis idiopática en su juventud. Inició con cefalea, desorientación, incoherencias y caídas de su propia altura. Requirió asistencia a la ventilación y sedación. La tomografía computada reveló hemorragia extensa en cerebelo secundaria a una malformación arteriovenosa, la cual fue corroborada por angiografía. Fue referido a esta unidad en donde se realizó resección de aproximadamente 80% de la malformación, evacuación del hematoma y una derivación ventriculoperitoneal. Se manejó con diclofenaco y dipirona para el control del dolor.

Durante su evolución presentó hipertensión arterial que requirió tratamiento con furosemide por un día y nifedipina por 45 días. Sus pruebas de funcionamiento renal fueron normales. Además presentó un cuadro de neumonía hospitalaria que remitió con dicloxacilina y amikacina, y dos infecciones de vías urinarias manejadas con ceftazidima y perfloxacin respectivamente. Se le administró acetaminofén para control de la fiebre. Así mismo, cursó con un evento de hemorragia de tubo di-

gestivo que cedió al inicial ranitidina y sucralfato, descartándose úlceras gástricas y duodenales por endoscopia. Dieciocho días después de su ingreso inició con crisis convulsivas manejadas con difenilhidantoinato sódico (DFH) (dosis de impregnación 20 mg/kg IV por 3 ocasiones administradas en las siguientes 24 horas, con dosis de mantenimiento de 7.5 mg/kg/día IV), con un control adecuado de las crisis convulsivas. Al siguiente día inició con vómito y un incremento en los niveles séricos de amilasa y lipasa. Se confirmó el diagnóstico de pancreatitis con ultrasonido abdominal y tomografía axial computada, reportando edema del cuerpo y cola del páncreas, sin datos de necrosis. Se descartó litiasis vesicular y el colédoco se describió de características normales. La serología viral fue negativa (IgG e IgM para CMV, virus de hepatitis A y B, Epstein-Barr, Coxsackie, VIH y rubéola). El perfil de lípidos, C3, C4 e inmunoglobulinas fueron normales. Las determinaciones de anticuerpos antinucleares y anticuerpos anticardiolipina, VDRL y factor reumatoide fueron negativos. No hubo antecedentes de trauma abdominal o de cirugía peripancreática. Al momento del diagnóstico de pancreatitis estaba recibiendo además ranitidina, ceftazidima y nifedipina (*Figura 1*). Los niveles séricos

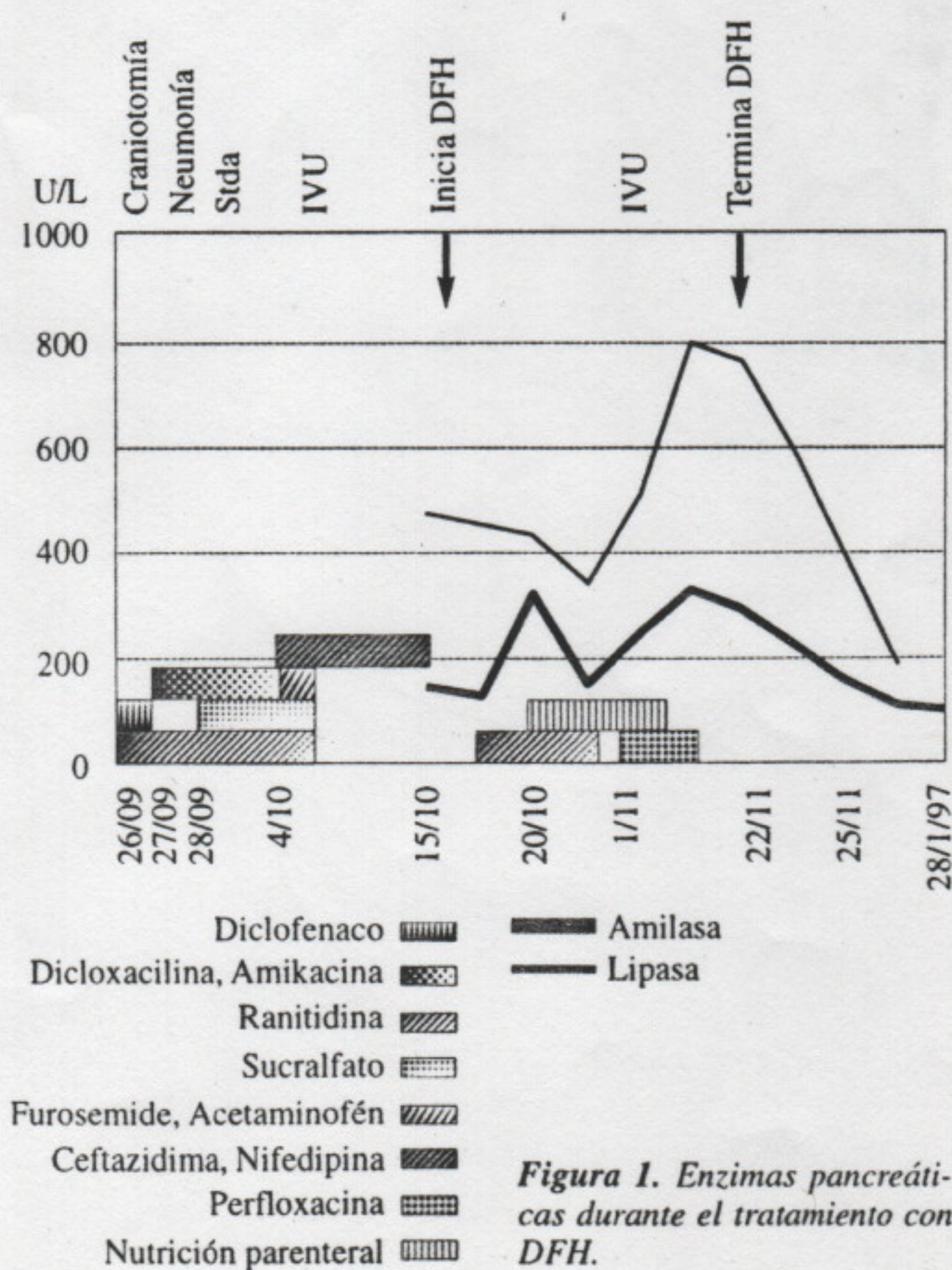


Figura 1. Enzimas pancreáticas durante el tratamiento con DFH.