

Hepatotoxicidad idiosincrática

– diagnóstico que desafía al médico clínico –

Dra. Nelia Hernández*, Dra. Daniela Chiodi**

* Profesora Agregada de Gastroenterología

** Profesora Adjunta de Gastroenterología

Clinica de Gastroenterología. Facultad de Medicina

Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

Resumen. La hepatotoxicidad idiosincrática es una patología que debe ser tenida en cuenta por el médico ante cualquier alteración del hepatograma, ya que fenotípicamente puede mimetizar otras hepatopatías. Cuando no se hace el diagnóstico correcto de esta entidad, el paciente queda vulnerable a la reexposición con consecuencias potencialmente graves.

Para disminuir el subdiagnóstico, hasta no disponer de biomarcadores, las únicas herramientas con las que contamos para el diagnóstico de hepatotoxicidad es el juicio clínico basado en una cronología compatible, el dechallenge y la cuidadosa exclusión de otras causas.

En el presente artículo se analizan los criterios clínicos, y el valor y aporte de la biopsia hepática para el diagnóstico.

Abstract. Idiosyncratic hepatotoxicity to drugs is a pathology to be considered by the physician face to any alteration of the hepatogram, since phenotypically can mimic other liver diseases.

When the entity is not correctly diagnosed, the patient is vulnerable to re-exposure with potentially serious consequences.

To reduce underdiagnosis, until biomarkers are available, the only tools available for the diagnosis of hepatotoxicity a clinical judgment based on compatible chronology, dechallenge and careful exclusion of other causes.

In this article a clinical criteria are analyzed, specially the value, and contribution of the liver biopsy especially for diagnosis.

Palabras clave: hepatopatía, hepatotoxicidad idiosincrática, reexposición, biopsia hepática.

Key words: hepatopathy, idiosyncratic hepatotoxicity, re-exposure, liver biopsy.

Importancia del tema

La hepatotoxicidad idiosincrática a medicamentos, hierbas y suplementos dietéticos es una patología considerada infrecuente, pero que representa un importante desafío diagnóstico.

Para su reconocimiento es fundamental tenerla presente ante cualquier alteración del hepatograma, ya que fenotípicamente puede mimetizar a todas las formas de enfermedad hepática y para su confirmación requiere de un cuidadoso algoritmo de exclusión de otras causas.

No hacer el diagnóstico tiene como principal consecuencia el riesgo de reexposición y como contrapartida, un diagnóstico erróneo conlleva a la suspensión de un fármaco necesario y a la omisión del diagnóstico de la patología que determinó la alteración.

Definiciones

Diferentes autores han propuesto definiciones en hepatotoxicidad que buscan disminuir los riesgos mencionados mediante el aumento de la especificidad⁽¹⁾. Así, se entiende que puede haber una injuria tóxica cuando existe:

- un **aumento de transaminasas** superior o igual a 5 veces el valor normal, si la bilirrubina es normal o
- 3 veces el valor normal si la bilirrubina total es superior a 2 mg/dL.

También se considera diagnóstico un aumento de la **fosfatasa alcalina** igual o superior a dos veces el valor normal, con aumento concomitante de la **gamma glutamil transpeptidasa (GGT)**.

Valores inferiores a los propuestos, aún cuando pueden corresponder a toxicidad hepática, tienen una baja especificidad (*sobre todo ante la alta prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica*) y el riesgo de sobreestimar el diagnóstico es elevado.

E-mail: hernandez.nelia@gmail.com

La elevación aislada de GGT o de bilirrubina no son criterios diagnósticos de hepatotoxicidad.

La severidad del episodio de hepatotoxicidad no se basa en el grado de elevación de las enzimas sino que se asocia con la presencia de bilirrubina elevada en el contexto de formas hepatocelulares y la presencia de elementos de disfunción hepática (*encefalopatía, disminución de la tasa de protrombina, ascitis*).

Epidemiología

Actualmente, la mayor parte de la data sobre la historia natural, el fenotipo, la frecuencia de toxicidad según los diferentes agentes o grupos farmacológicos se obtiene a través de los registros de hepatotoxicidad.

Las principales fuentes de información sobre el tema son el registro español de hepatotoxicidad⁽²⁾, uno de los pioneros en el tema, donde se colectan todos los casos de DILI en España desde 1994 y el Drug Induced Liver injury network (DILIN)⁽³⁾ que lo hace con los casos de ocho sitios en Estados Unidos desde 2003.

Con el propósito de conocer estos datos en nuestra región, se crea en el 2011, con el apoyo del grupo español, el **Registro Latinoamericano de Hepatotoxicidad (LATINDILI)**⁽⁴⁾. A través de un referente en cada país se captan y analizan todos los casos de sospecha de toxicidad hepática en América Latina y se aplican las escalas correspondientes para luego ser verificado por un experto en el tema. Sólo los casos que puedan definirse como posibles, probables o altamente probables son incluidos para el análisis.

Seguendo esta metodología, a la fecha el LATINDILI cuenta con más de 300 casos bien identificados.

Los resultados preliminares muestran que la edad promedio de los pacientes afectados de DILI es de 51 años, con un predominancia leve del sexo femenino (59%) y la presentación hepatocelular se observa en el 54% de los casos.

Los grupos terapéuticos más comúnmente presentes como causa de hepatotoxicidad son:

- **antiinfecciosos,**
- **agentes músculo-esqueléticos**
- **hormonas sexuales.**

En la tabla 1 se exponen los diez primeros agentes etiológicos más frecuentes en el registro latinoamericano y su representación en los otros registros.

Evolución

Si bien la mayoría de los casos de toxicidad hepática son benignos y alcanzan una recuperación sin secue-

Principales criterios para el diagnóstico clínico de hepatotoxicidad

- **Una secuencia temporal razonable entre el inicio del fármaco y la aparición de la reacción adversa**
- **La exclusión de causas alternativas**
- **La evolución tras la retirada (dechallenge)**
- **La respuesta a una reexposición inadvertida (rechallenge)**
- **El reconocimiento previo del potencial hepatotóxico del fármaco**

Tabla 1

las, 5 a 10% de ellos no sobrevive al episodio agudo o requiere de un trasplante hepático⁽²⁾.

Una vez diagnosticada la toxicidad hepática, debe hacerse un seguimiento periódico hasta verificar la normalización de las alteraciones pues existe también la posibilidad de evolucionar a la **cronicidad**.

Al no disponerse de marcadores biológicos específicos, el diagnóstico se basa en la sospecha clínica y en el establecimiento de la relación de causalidad entre el fármaco consumido y la alteración hepática. Los criterios generales para establecer la causalidad se describen en la tabla 2.

Principales agentes farmacológicos causantes de hepatotoxicidad en los registros latinoamericano, español y DILIN

Agente farmacológico*	LATINDILI (200)	Registro español (867)	DILIN (899)
Amoxicilina/clavulanato	20 (10%)	186 (21,4%)	91 (10%)
Diclofenac	13 (6,5%)	16 (1,8%)	12 (1,3 %)
Nimesulida	11 (5,5%)	9 (1%)	-
Nitrofurantoina	11 (5,5%)	-	42 (4,7%)
Ciproterona	9 (4,5%)	3 (0,3%)	-
Ibuprofeno	7 (3,5%)	22 (2,5%)	1 (0,1%)
RIP+INH+PIZ	7 (3,5%)	29 (3,3%)	-
Carbamacepina	5 (2,5%)	8 (1%)	12 (1%)
Fenotiazina	4 (2%)	3 (0,3%)	4 (0,4%)
Tiamazol	4 (2%)	7 (0,8%)	3 (0,3%)

Tabla 2 *Sólo los casos con un único agente farmacológico sospechoso fueron incluidos

Diagnóstico diferencial

La exclusión de otras causas de enfermedad hepática es un paso crucial para el diagnóstico. Debe descartarse el consumo excesivo de **alcohol** y solicitarse estudios:

- de laboratorio: serologías para virus de hepatitis A, B, C, E, CMV y EB, autoanticuerpos, y
- de imagen: ecografía, tomografía computada o colangiografía.

Cuando la forma de presentación es colestásica el estudio imagenológico cobra mayor relevancia que en las formas hepatocelulares para descartar la patología de la **vía biliar**.

Cuando el contexto clínico lo amerite, otros diagnósticos diferenciales a considerar son, entre otras:

- la hepatitis isquémica (*shock o hipotensión arterial*),
- la enfermedad de Wilson,
- la deficiencia de alfa 1 antitripsina,
- las infecciones bacterianas y
- la nutrición parenteral.

Biopsia hepática

La biopsia hepática es **prescindible** y no se hace de rutina debido a que en la mayoría de los casos muestra cambios inespecíficos y no contribuye con el diagnóstico.

En la práctica clínica, la biopsia se reserva para aquellos casos en que **no es posible descartar otra causa de enfermedad hepática alternativa (ej: autoinmunidad) o cuando la evolución luego de suspendida la medicación sospechosa no es la esperada (se prolongan las alteraciones por varios meses)**.

La adjudicación de fármaco es casi indiscutible cuando se comprueba la reaparición de las alteraciones con la reintroducción (*rechallenge*). Sin embargo, esta conducta puede desencadenar una enfermedad más grave que la inicial y se incurriría en iatrogenia. En la práctica clínica la reexposición al fármaco se produce en forma accidental y las probabilidades

son mayores cuando no se hizo el diagnóstico en el primer episodio.

Clínica

Los síntomas más frecuentes de hepatotoxicidad por fármacos **no difieren** de los que se observan en otras afecciones hepáticas agudas y no son de ayuda para el diagnóstico.

Por el contrario, síntomas de hipersensibilidad como rash, fiebre y edema facial, eosinofilia o linfopenia, apoyan el diagnóstico.

Tratamiento

La hepatotoxicidad idiosincrática no tiene un tratamiento específico salvo la **rápida suspensión del fármaco responsable** y los **tratamientos de sostén** guiados por la sintomatología o la gravedad del caso.

Los corticoides tienen lugar en los casos en que se sospecha una hepatitis autoinmune desencadenada por el fármaco y en general por períodos no muy prolongados y en los casos con severos elementos de hipersensibilidad.

Conclusiones

El médico debe tener presente que cuando no se hace el diagnóstico de hepatotoxicidad idiosincrática, el paciente queda vulnerable a la reexposición.

La única forma de disminuir el subdiagnóstico que existe en esta patología, es la actitud alerta del clínico sospechando una hepatotoxicidad ante cualquier alteración del hepatograma y frente a fármacos con o sin reconocimiento de su potencial tóxico.

Hasta no disponer de biomarcadores, las únicas herramientas con las que contamos para el diagnóstico de hepatotoxicidad son el juicio clínico basado en una cronología compatible, el dechallenge y la cuidadosa exclusión de otras causas.

Recibido: 01/02/19

Aprobado: 10/05/19

Bibliografía

1. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, Hunt CM, Wilke RA, Avigan M, Kaplowitz N, Bjornsson E, Daly AK. Case Definition and Phenotype Standardization in Drug-Induced Liver Injury. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89(6): 806-15.
2. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Pelaez G, Pachkoria K, García Ruiz E, García-Muñoz B, González-Grande R, Pizarro A, Durán JA, et al. Drug-induced liver injury: An analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10 year period. *Gastroenterology* 2005;129:512-21.
3. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana, R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J, Reddy KR, Watkins PB, Navarro V, Barnhart H et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: The DILIN prospective study. *Gastroenterology* 2015;148:1340-52.
4. Bessone F, Hernandez N, Lucena MI, Andrade RJ. The Latin American DILI Registry Experience: A Successful Ongoing Collaborative Strategic Initiative. *Int J Mol Sci* 2016;17:313; doi:10.3390/ijms17030313.