

HEPATOTOXICIDAD POR FÁRMACOS. A PROPÓSITO DE UN CASO DE HEPATITIS AGUDA

Dra. Silvia Alcalde López¹ / Dra. Elena Lambán Ibor²

¹ Médico Adjunto de Urgencia Hospitalaria. Hospital de Jaca. Huesca

² Médico Adjunto de Medicina Interna. Hospital de Alcañiz. Teruel

RESUMEN

La importancia de las hepatitis agudas por fármacos se relaciona con la gravedad de algunas reacciones y su potencial reversibilidad si se detecta la etiología tóxica de forma precoz, pues más allá de la suspensión inmediata del agente, salvo en casos concretos, no existe un tratamiento dirigido.

La ausencia de pruebas diagnósticas específicas y un diagnóstico diferencial a menudo complejo, hacen que sea clave mantener un alto índice de sospecha para llevar a cabo un diagnóstico preciso y temprano de la potencial hepatotoxicidad.

Presentamos un caso clínico de un joven diagnosticado de hepatitis aguda tras iniciar la toma de ácido valproico en los meses previos.

PALABRAS CLAVE

Enfermedad hepática inducida por drogas, Hepatitis, Ácido Valproico

DRUG-INDUCED LIVER INJURY. A CASE REPORT OF ACUTE HEPATITIS

ABSTRACT

The importance of the drug-induced liver injury is related to the severity of some reactions and its potential reversibility if the toxic etiology is detected at an early stage; except immediate suspension of the agent, excluding individual cases, there is no targeted therapy.

Due to the absence of specific diagnostic tests and difficult differential diagnosis, a high index of suspicion for accurate and early diagnosis of potential hepatotoxicity are required.

We report a case of a young man diagnosed with acute hepatitis after taking valproic acid in the previous months.

KEY WORDS

Drug-Induced Liver Injury, Hepatitis, Valproic Acid

INTRODUCCIÓN

El proceso de detoxificación de los fármacos (conversión en hidrosolubles) se produce en el hígado, lo que determina que sea el principal órgano diana de posibles reacciones adversas. Aunque es considerable el número de fármacos que se han relacionado con hepatotoxicidad, esta complicación no constituye un problema clínico habitual por la baja incidencia de reacciones idiosincrásicas (entre 1/1.000 y 1/100.000 de las prescripciones); no obstante, el 10-15% de las hepatitis fulminantes, así como un 2-5% de los síndromes ictericos que ingresan en el hospital, son debidas a fármacos.

La reacción hepatotóxica puede remedar cualquier síndrome agudo o crónico y constituye un problema habitual de diagnóstico diferencial. Debido a la ausencia de un marcador específico de hepatopatía tóxica, la atribución etiológica a un medicamento comporta un proceso de exclusión de otras causas lesivas. Además, la hepatotoxicidad es uno de los motivos más frecuentes de retirada de fármacos del mercado.

CASO CLÍNICO

Varón de 32 años, que hace 4 meses sufrió una primera crisis epiléptica en la que se fracturó el húmero izquierdo, debiendo ser intervenido (osteosíntesis); desde entonces estaba en tratamiento con ácido valproico (500 mg cada 12 horas, comprimidos de liberación prolongada).

En el momento de la consulta refiere astenia, anorexia, sensación nauseosa-dispéptica, coloria e hipocolia de 3 semanas de evolución, sin vómitos, dolor abdominal, fiebre u otra sintomatología asociada.

Portador de tatuajes, el último se realizó en 2013. Niega antecedente de transfusión, contactos sexuales de riesgo, viajes recientes o consumo de tóxicos.

A la exploración física: Tensión arterial: 143/93 mmHg, Frecuencia cardiaca: 86 p.m., Saturación de oxígeno basal: 97, afebril. Buen estado general, consciente, orientado. Eupneico. Ictericia mucocutánea, sin hematomas, petequias ni estigmas de hepatopatía crónica. No somnolencia, asterixis u otra focalidad neurológica. Auscultación cardiopulmonar: normal. Abdomen:

globuloso, blando, depresible, hepatomegalia dolorosa de 2 traveses de dedo, peristaltismo conservado. Extremidades inferiores: no edemas ni signos de trombosis venosa profunda.

Desde el servicio de urgencias se solicitan pruebas complementarias, se suspende valproato e ingresa a cargo de Digestivo.

- Bioquímica: glucosa 87 mg/dL, creatinina 0,82 mg/dL, bilirrubina total 7.28 mg/dL (directa 3.58 mg/dL), sodio 133 mEq/L, potasio 3.4 mEq/L, FA 149 U/L, GGT 164 U/L, GOT (AST) 900 U/L, GPT (ALT) 590 U/L.

- Hemograma: leucocitos 4900/mm³ (neutrófilos 43,3%), hemoglobina 17,9 g/dl, hematocrito 51%, plaquetas 58000/mm³

- Hemostasia: INR 2.21, TTP 41, TTPA 1,37, TP 25.60, AP 35, fibrinógeno 2,3.

- Orina: urobilinogeno y bilirrubina (++)

- Rx tórax y abdomen: elevación de hemidiafragma derecho.

- Ecografía abdominal: Fina lámina perihepática de líquido libre. Hígado de tamaño normal, con contornos lobulados y estructura heterogénea sugestiva de hepatopatía crónica, sin lesiones focales. Eje esplenoportal permeable con flujo portal hepatópeto. Vesícula y vía biliar, área pancreática, bazo y resto de estructuras abdominales visualizadas normales.

- Serologías VHA, VHB, VHC, VIH, CMV, Virus Epstein-Barr (VEB) IgM: positivo.

Durante el ingreso la evolución fue favorable, el paciente permaneció asintomático, sin signos de encefalopatía u otra complicación.

Pese a la hepatotoxicidad relacionada con el valproato, de tipo idiosincrásico, en este caso, la forma de presentación, evolución temporal y la positividad de VEB-IgM, apoyaron el diagnóstico de hepatitis aguda vírica más que el de hepatitis tóxica, si bien, se suspendió el fármaco hasta la recuperación hepática completa.

DISCUSIÓN

El metabolismo hepático de los fármacos depende de enzimas hepáticas que catalizan su conversión en derivados hidrofílicos. El principal sistema enzimático del hígado es el citocromo

P450 (CYP). La metabolización de algunos medicamentos precisa de varios pasos, cada uno mediado por un CYP diferente, hasta convertirse en una molécula terapéuticamente inactiva. En ocasiones, el metabolismo de algunos fármacos origina intermediarios biológicamente activos responsables de acciones farmacológicas o tóxicas; estas reacciones se denominan de fase I o “toxificadoras”, ya que liberan radicales químicamente activos. Cuando dichos metabolitos no son inactivados mediante reacciones de fase II tienen la capacidad de dañar directamente a macromoléculas (proteínas o ácidos nucleicos) celulares^{1,2}. Por tanto, la eliminación de un medicamento depende de una familia de enzimas y, cuando éstas son deficientes o están saturadas, se derivan consecuencias tóxicas. Además existen determinados factores relacionados con el huésped (predisposición genética, edad, inducción enzimática o enfermedades asociadas) que pueden favorecer un desequilibrio entre la generación de metabolitos tóxicos en la fase I y la tasa de su posterior inactivación.

Definición de lesión hepática y consecuencias de la hepatotoxicidad:

Debe producirse al menos una de las siguientes alteraciones de la bioquímica hepática:

a) elevación de ALT (alanino-aminotransferasa) dos veces por encima del límite alto normal (LAN);

b) aumento de la concentración de bilirrubina conjugada dos veces por encima del LAN;

c) elevación de AST (aspartato-aminotransferasa), FA (fosfatasa alcalina) y de concentración total de bilirrubina, siempre que uno de los valores sea el doble del LAN.

La lesión es de tipo hepatocelular (citolítica) cuando hay un aumento de ALT dos veces por encima del LAN o cuando la relación ALT/FA es mayor de 5/1. La lesión hepática es colestásica cuando hay un aumento de FA dos veces por encima del LAN o cuando ALT/FA es menor de 2/1. La lesión mixta incluye alteraciones bioquímicas con aumento de ALT y de FA, con una relación ALT/FA mayor de 2/1 pero inferior a 5/1^{1,2,3}.

Una lesión hepática es aguda si evoluciona

en menos de tres meses; si las anomalías bioquímicas persisten durante más tiempo, la lesión se considera crónica³.

La lesión hepatocelular (citolítica) por fármacos es la más frecuente, y carece de características específicas, manifestándose como una hepatitis aguda vírica: incremento notable de transaminasas y hallazgos en la biopsia de necrosis (predominio centrolobulillar) asociada a infiltrado inflamatorio (la presencia de eosinófilos indica la etiología tóxica). La retirada del fármaco suele comportar una rápida mejoría, con recuperación completa en uno a tres meses. Rara vez acontece una hepatitis fulminante o subfulminante, con un riesgo de mortalidad próximo al 90%. En otras ocasiones el curso puede ser más insidioso y progresivo, evolucionando a una hepatitis crónica e, incluso a cirrosis^{1,2}.

La lesión colestásica se puede presentar de dos formas:

a) colestasis pura (ictericia, prurito, coluria, aumento de FA, bilirrubina conjugada y gammaglutamiltranspeptidasa (GGT), con transaminasas normales); se observa especialmente con derivados hormonales y su retirada comporta una resolución completa.

b) hepatitis aguda colestásica (colestasis bioquímica asociada a dolor abdominal y fiebre, simulando una obstrucción biliar aguda); el pronóstico suele ser mejor que en la lesión hepatocelular.

En la lesión mixta existe una mezcla de alteraciones observadas en las dos formas descritas previamente, siendo frecuente la ictericia; el pronóstico suele ser favorable^{1,2}.

La importancia de los fármacos como causa de hepatopatía aguda no reside en su incidencia, que es baja, sino en la gravedad de algunas reacciones y en su potencial reversibilidad siempre que se detecte tempranamente la etiología tóxica. Respecto al fallo hepático fulminante por fármacos, los agentes causales más frecuentes son isoniazida, halotano, antidepresivos y antiinflamatorios no esteroides (AINE). Tiene mejor pronóstico que el debido a virus, con una tasa de mortalidad global que oscila del 5 al 50% según las series^{1,2,3}.

Diagnóstico de la hepatotoxicidad por fármacos

Se considera que la lesión hepática por fármacos está infradiagnosticada por el bajo nivel de sospecha clínica y porque el diagnóstico diferencial es complicado por los siguientes motivos⁴: hallazgos clínicos inespecíficos, alteración hepática por la enfermedad de base tratada (infección bacteriana), ingestión simultánea de varios fármacos hepatotóxicos, compuestos considerados “seguros” (productos de herboristería), automedicación, información enmascarada (compuestos ilegales), anamnesis difícil (ancianos), hepatitis fulminante...

Es importante hacer un diagnóstico preciso y temprano, incluyendo la identificación del fármaco causante, ya que se puede prevenir la evolución a hepatopatías más graves o crónicas (incluyendo fallo hepático fulminante) y evitar la recurrencia^{1, 2, 5}. La ausencia de pruebas diagnósticas específicas, junto al hecho de que la reexposición dirigida rara vez está justificada por constituir un riesgo inaceptable (particularmente en hepatitis inmunoalérgicas) y originar posibles resultados falsos negativos (idiosincrasia metabólica), representa un problema para alcanzar un diagnóstico de certeza. Es decisivo que los profesionales sanitarios tomemos conciencia de la necesidad de considerar siempre la posibilidad de daño hepático por fármacos y tóxicos. Es esencial la realización de una historia clínica dirigida, teniendo en cuenta que cualquier medicamento puede potencialmente causar daño hepático.

La implicación etiológica de un fármaco dependerá de varios factores^{1, 3, 4}:

a) hacer una evaluación semicuantitativa para definir reacciones como compatibles o incompatibles con hepatotoxicidad.

b) definir criterios cronológicos con implicación diagnóstica, como el tiempo de inicio de la reacción (considerado indicativo si es entre una semana y tres meses; compatible si es entre tres meses y un año, e improbable si es mayor de un año), el curso tras la supresión del tóxico (la hepatitis aguda suele recuperarse en pocas semanas, mientras que las hepatitis colestásicas pueden prolongarse más de seis) y la respuesta a la readministración de la hepatotoxina sospechosa;

c) determinar signos y síntomas, aunque

inespecíficos, que apunten a la implicación de un fármaco, así como hallazgos sistémicos (fiebre, erupción cutánea y eosinofilia) y la positividad de ciertas pruebas serológicas específicas (anticuerpos antimitocondriales tipo 6 para la iproniazida, anti-CYP 1A2 para la dihidralacina o anti-CYP 2E1 para el halotano)

d) existencia de factores que implican mayor riesgo de hepatotoxicidad: edad superior a 50 años, ingestión de varios fármacos o el uso de un medicamento con conocido efecto hepatotóxico.

Además, es preciso excluir otras causas de enfermedad hepática⁴: enfermedad hepática o biliar previa, abuso de alcohol, hepatitis virales (VHA, VHB, VHD, VHC, CMV, VEB, herpes simple), obstrucción biliar, hepatitis o colangitis autoinmune, alteraciones metabólicas o endocrinas (esteatohepatitis, hipertiroidismo), isquemia hepática (especialmente en ancianos), hemocromatosis, Enfermedad de Wilson, déficit de alfa-1-antitripsina, infección bacteriana (*Listeria*, *Campylobacter*, *Salmonella*).

La biopsia hepática puede estar indicada en determinados casos con dificultad diagnóstica y, especialmente, tras la retirada del fármaco sospechoso. También es interesante realizar una biopsia hepática en caso de fármacos de difícil sustitución para el paciente, por la posibilidad de excluir su implicación lesiva.

Una reexposición positiva, con recurrencia del daño hepático, es la evidencia definitiva de que un medicamento causó dicha lesión, pero las implicaciones éticas, dado el riesgo de morbilidad obligan a evitar esta opción.

Tratamiento de la hepatopatía por fármacos

Se puede afirmar que, en general, el tratamiento de la lesión hepática producida por fármacos es insatisfactorio. La excepción es el paracetamol, para el que se dispone de antídoto. La medida más importante es la suspensión inmediata del fármaco sospechoso de producir daño hepático.

En caso de administración de varios fármacos a la vez, se considera como posible agente etiológico al introducido más recientemente o en su defecto, al que haya sido reconocido como potencialmente hepatotóxico^{1,2,3,5}.

Si el medicamento es una hepatotóxica dependiente de la dosis (metales, paracetamol), se tomarán medidas oportunas para su eliminación del organismo en relación con el tiempo transcurrido desde la toma del fármaco.

En algunos casos está indicada la utilización de antidotos específicos, como la N-acetilcisteína en la intoxicación por paracetamol, y los quelantes como la desferroxamina en caso del hierro y el dimercaprol^{3,5,6}.

La utilización de agentes hepatoprotectores puede ser una medida importante en un futuro. Es el caso de la N-acetilcisteína, aun cuando hayan transcurrido más de 16 horas tras la ingesta de paracetamol⁷⁻⁸, ya que se ha indicado que podría mejorar la microcirculación hepática, de la prostaglandina E y prostaciclina sintéticas.

Para el prurito, síntoma principal de la colestasis, el tratamiento de elección es la colestiramina, aunque a veces la rifampicina ha demostrado eficacia^{9,10}. Recientemente se ha propuesto la administración de ácido ursodesoxicólico para colangitis crónicas de larga evolución pero, dado el pequeño número de casos, es difícil demostrar un efecto beneficioso evidente^{4,8}.

Los corticoides están indicados en casos individuales y obtienen cierta eficacia en la hepatitis granulomatosa por alopurinol, hepatitis crónica por etretinato y en la inducida por diclofenaco^{3, 5, 11}. La impresión general es que los corticoides no están indicados en hepatitis agudas o crónicas graves ni en colestasis inducidas por fármacos^{3, 5, 12}.

Cuando la reacción tóxica es intensa y se acompaña de síntomas graves, puede ser necesario el ingreso hospitalario y la aplicación de un tratamiento de soporte adecuado. Se ha de prestar especial atención a un correcto balance hidroelectrolítico y nutricional, tratando trastornos de la coagulación con vitamina K o plasma fresco y concentrados de factores si es preciso. Es igualmente útil la monitorización de los factores V y VII de la coagulación. Ante el deterioro progresivo de la función hepática con fallo fulminante o subfulminante, está indicado el trasplante hepático, con buenos resultados si no se demora excesivamente la obtención de un donante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lee WM. Drug induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 1995; 333:1118-27.
2. Zimmernan HJ. Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 1999.
3. Benichou C. Consensus-criteria for drug induced liver disorders. Report of an International Consensus Meeting. *J Hepatol* 1990;11:272-6.
4. Larrey D. Drug-induced liver diseases. *J Hepatol* 2000;32 (Suppl 1):77-88.
5. Farrel GC. Drug-induced liver disease. London: Churchill Livingstone, 1994;p.90-9.
6. Harrison PM, Keays R, Bray GP, Alexander GJM, Williams R. Improved outcome in paracetamol-induced fulminant hepatic failure following late administration of acetylcysteine. *Lancet* 1990;335:1572-3.
7. O'Connor GT, Olmstead EM, Zug K, Baughman RS, Beck JR, Dunn JL, et al. Detection of hepatotoxicity associated with methotrexate therapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 1989;125:1209-17.
8. Lewis JH, Schiff ER. Methotrexate-induced chronic liver injuries: guidelines for detection and prevention. *Am J Gastroenterol* 1988;83:1337-45.
9. Gillespie DA, Vickers CR. Pruritus and cholestasis: Therapeutic options. *J Gastroenterol Hepatol* 1993;8:168-73.
10. Bachs L, Parés A, Elena M, Piera C, Rodés J. Effects of longterm rifampicin administration in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1992;102:2077-80.
11. Al-Kawas FH, Seeff LB, Berendson RA, Timmerman HJ, Ishak HG. Allopurinol hepatotoxicity. Report of two cases and review of the literature. *Ann Intern Med* 1981;95:588-90.
12. Bernau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis* 1986;6:97-106.