



HÍGADO

Lesión hepática idiosincrática inducida por drogas

J. A. Velarde-Ruiz Velasco

Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde"

Recibido el 25 de mayo de 2017; aceptado el 9 de junio de 2017

Introducción

La lesión hepática idiosincrática inducida por drogas (DILI) ha aumentado drásticamente en la última década y se ha convertido en un tema candente en el ámbito médico. A pesar de los avances científicos, en la actualidad tratamos de responder a la pregunta: ¿sabemos todo sobre la DILI?, esto es porque desde las primeras descripciones de hepatotoxicidad hace más de 70 años se han identificado más de 1000 drogas implicadas y gran parte del conocimiento acerca de los principios de diagnóstico y fisiopatología sigue siendo el mismo.¹ La DILI se clasifica en dos tipos: intrínseca e idiosincrática. La DILI idiosincrática se define como la hepatotoxicidad que afecta solamente a individuos susceptibles, con reacción a menor dosis dependiente y mayor latencia, presentación y curso clínico variable.² La DILI tiene tres patrones bioquímicos basados en la relación de la aminotransferasa de alanino (ALT) y la fosfatasa alcalina (FA), denominado Valor de R: a) Hepatocelular: Valor de R > 5; b) Colestásico: Valor de R < 2; y c) Mixto: Valor de R > 2 < 5. La causalidad se evalúa con el Modelo RUCAM (por sus siglas en inglés, *Roussel Uclaf Assessment Model* ó Método de evaluación de causalidad Roussel Uclaf).³ En esta revisión analizaremos los trabajos más relevantes presentados en las pasadas ediciones de la *Digestive Disease Week* 2017 (AGA) y *The International Liver Congress* 2017 (EASL).

Epidemiología: causas, fenotipos clínicos y desenlaces

Se registraron 75 casos de DILI en un estudio prospectivo en el que la mayoría la constituyeron hombres (58%) y 75% tenía antecedentes de enfermedad hepática crónica relacionada con virus hepatitis C (VHC). La DILI fue causada por un fármaco en 93% de los casos. Los principales fármacos implicados fueron diclofenaco (41.3%), amoxicilina-clavulanato (18.7%), halotano (10.7%) e ibuprofeno (5.3%). El patrón bioquímico más frecuente fue el hepatocelular (42%). Un paciente requirió trasplante hepático, siete murieron y 23 desarrollaron descompensación hepática. En el análisis multivariado, la edad avanzada ($p < 0.001$) y el tiempo de protrombina bajo ($p = 0.001$) fueron predictores de desenlaces desfavorables.⁴ Respecto a DILI en población pediátrica, se presentó un trabajo retrospectivo de una base de datos de 2004 a 2016 de un centro hemato-oncológico. De 1,916 pacientes, 16% tuvo un episodio de lesión hepática. Casi todos los casos se presentaron en las edades de 1-10 años (51%) y de 11-18 años (39%). La frecuencia fue igual en hombres que en mujeres. La mayoría de los pacientes tuvo daño hepatocelular (74%). La DILI ocurrió más en los individuos con leucemia que en los que padecían tumores sólidos (56% vs. 44%). Se informó la muerte de 19% de los casos. La limitante fue

Correspondencia de Autor: Mariano Bárcenas 1164, Col. Miraflores, Guadalajara, Jalisco, México. C. P. 44260. Teléfono: 3853-6686 y 33 1222-8507. Correo electrónico: velardemd@yahoo.com.mx (J. A. Velarde-Ruiz Velasco)

que no se reportaron los fármacos implicados.⁵ Por otro lado, el registro español de DILI reportó resultados en ancianos (816 pacientes), entre los que el género masculino, el patrón colestásico/mixto y el índice de masa corporal aumentado fueron las principales características de DILI. Los fármacos implicados más comúnmente fueron los antibióticos (47%) y los agentes cardiovasculares (14%).⁶ De este registro español hay otro trabajo en el que se observó que los factores del huésped y las propiedades farmacológicas juegan un papel complementario en la predicción de DILI. Este estudio incluyó a 564 pacientes, de los cuales 77% presentó daño hepatocelular y 23% colestásico. Los parámetros que aumentaron el riesgo de daño hepatocelular comprendieron: edad > 60 años (OR = 2.06, $p = 0.0029$), registro alérgico conocido previamente (OR = 2.61, $p = 0.0493$), > 50% de metabolismo hepático (OR = 1.70, $p = 0.0417$) y circulación enterohepática (OR = 4.94, $p < 0.0001$).⁷ Este mismo grupo de investigadores estudió también 695 casos para caracterizar las interacciones droga-huésped; se analizaron 68 factores del huésped y 71 propiedades de los fármacos. El hallazgo más relevante fue que la edad > 60 años se asoció con lesión colestásica para fármacos no metabolizados significativamente por el hígado [OR (IC 95%) = 3.9 (2.0-7.7), $p = 0.0001$], como amoxicilina-clavulanato, nitrofurantoína o metotrexato.⁸

Mecanismos fisiopatológicos e inmunológicos

Un estudio investigó la caracterización de la respuesta inmune en pacientes con DILI. Se incluyeron 31 casos, 55% de mujeres (edad media de 46.7 años). La clase más frecuente de fármacos fue la de antimicrobianos (42%). Los pacientes con DILI comparados con controles sanos tuvieron disminución significativa de linfocitos B ($2.4\% \pm 0.9$ vs. $7.9 \pm 0.5\%$, $p = 0.01$). Los pacientes con DILI por antimicrobianos mostraron una disminución significativa de linfocitos B ($0.6 \pm 0.4\%$ vs. $7.9 \pm 0.4\%$, $p = 0.004$) y de células T cooperadoras ($8.3 \pm 7.7\%$ vs. $20.9 \pm 12.2\%$, $p = 0.05$) en comparación con pacientes con DILI por otros fármacos.⁹ Por otra parte, se realizó la comparación del perfil de citocinas en pacientes con DILI, hepatitis no DILI y controles. Se observaron grandes variaciones interindividuales en los tres grupos. Se detectaron diferencias significativas en concentraciones séricas de interferón gama (INF γ) ($p = 0.0003$), IL-18 ($p = 0.0016$), IL-4 ($p = 0.0005$), IL-12p70 ($p = 0.012$), IL-13 ($p = 0.024$), IL-18 ($p = 0.0009$), interferón alfa (INF) ($p < 0.0001$) e IL-10 ($p = 0.0006$) cuando se comparó DILI con el grupo no DILI y los controles. Las concentraciones de IL-18 ($p = 0.039$), INF- γ ($p = 0.00096$), factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) ($p = 0.025$) e IL-4 ($p = 0.0058$) fueron significativamente bajas en DILI respecto al grupo no DILI. Dicho comportamiento de citocinas parece reflejar un nivel bajo de respuesta inmune en los pacientes con DILI.¹⁰

Características histopatológicas

Se han reportado casos de DILI asociado en pacientes que reciben antagonistas de TNF α . Este grupo imita la hepatitis autoinmune y la caracterización histopatológica detallada de DILI en estos casos es carente. A este respecto un grupo de investigadores buscó definir las características histopatológicas. De manera retrospectiva, de 2013-2016, analizaron a

pacientes que recibieron antagonistas de TNF que tuvieron biopsia y enzimas hepáticas alteradas. De un total de cinco pacientes, dos mostraron datos de esteatohepatitis no alcohólica y los tres restantes tenían evidencia de lesión hepatocelular con inflamación lobulillar, cuerpos acidófilos, colecciones de macrófagos cargados de ceroides y fibrosis moderada. Sin embargo, la conclusión es que los cambios histológicos asociados son bastante inespecíficos y leves, por lo cual se requiere un alto grado de sospecha de DILI inducida por anti-TNF α .¹¹

DILI en condiciones especiales

Se presentó un trabajo cuyo objetivo fue determinar la prevalencia de uso de hierbas y suplementos de dieta (HSD) en pacientes con enfermedad hepática crónica. Se analizaron datos de 2001 a 2011 y se identificaron 568 pacientes con enfermedad hepática crónica; 313 de estos consumía HSD y los productos más comunes fueron vitamina C (7.6%), vitamina E (14.4%) y vitamina D (4%). Solo siete individuos tomaron HSD con potencial hepatotóxico, entre los cuales se encontraban extractos de té verde, Herbalife, Hydroxycut y cohosh negro.¹² Otro estudio prospectivo reportó la prevalencia de DILI después de tratamiento con pulsos intravenosos de metilprednisolona en esclerosis múltiple; se analizaron 251 ciclos de tratamiento de 175 pacientes. Se observó elevación de aminotransferasas séricas en 21 ciclos (8.6%) 2 semanas después del tratamiento con metilprednisolona, solo 6 (2.5%) de estos tuvieron lesión hepática de acuerdo con la ley de Hy.¹³ Por otro lado, un grupo evaluó la frecuencia de hepatitis autoinmune inducida por fármacos, la cual se caracteriza por lesión hepatocelular con autoanticuerpos elevados durante el tratamiento. En este estudio de 2010 a 2016 se identificaron 15 pacientes. Los medicamentos involucrados fueron: infliximab (11), nitrofurantoína (3) e imatinib (1); 93% tuvo ANA elevados y 40% elevación de IgG.¹⁴

Tratamiento

Se realizó un estudio para evaluar la efectividad de la S-ademetionina (S-AME) en la prevención de DILI en pacientes con leucemia aguda con poliquimioterapia. Se incluyeron 82 pacientes y con base en los resultados se concluyó que para prevenir la hepatotoxicidad en estos pacientes se recomiendan 800 mg/día de S-AME.¹⁵

Conclusiones

La DILI va en aumento y cada vez conocemos más factores del huésped y propiedades de las drogas que pueden predecir la lesión hepática. Los antimicrobianos y los antiinflamatorios son causantes comunes. Los grupos susceptibles a DILI son los > 60 años y con enfermedad hepática crónica. Se recomienda la S-AME como tratamiento preventivo de DILI en pacientes con quimioterapia.

Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este trabajo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de interés por la realización de este trabajo.

Referencias

1. Alempijevic T, Zec S, Milosavljevic T. Drug-induced liver injury: Do we know everything? *World J Hepatol* 2017;9:491-502.
2. Kullak-Ublick GA, Andrade RJ, Merz M, et al. Drug-induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment. *Gut* 2017;66:1154-64.
3. Lewis J. The Art and Science of Diagnosing and Managing Drug-induced Liver Injury in 2015 and beyond. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:2173-89.
4. Alhadad O, Elsabaawy M, Sameea EA, et al. Drug-induced liver injury: presentations, causes and outcomes: an Egyptian study. *J Hepatol* 2017;66(Supl 1):S-401.
5. Cardenas V, Mankuzhy NP, Zhao L, et al. Liver Injury in Children Undergoing Treatment for Cancer: Analysis of a Large Single-Center Cohort. *Gastroenterology* 2017;152(5 Supl 1):S-1110.
6. Slim M, Sanabria J, Robles-Díaz M, et al. Clinical characteristics and outcomes of elderly included in the Spanish Drug-Induced Liver Injury (DILI) Registry. *J Hepatol* 2017;66(Supl 1):S-399.
7. Gonzalez-Jiménez A, Chen M, McEuen K, et al. Influence of host characteristics and pharmacological properties on type of liver injury in hepatotoxicity. *J Hepatol* 2017;66(Supl 1):S401-02.
8. González-Jiménez A, Chen M, McEuen K, et al. Data Mining for Possible Drug-Host Interplay in Clinical Phenotypes of Drug-Induced Liver Injury. *Gastroenterology* 2017;152(5 Supl 1):S1080-81.
9. Bergamo C, Germani G, Bizzaro D, et al. Characterization of the immune response in patients with drug induced liver injury. *J Hepatol* 2017;66(Supl 1):S397.
10. Stephens C, Sanjuan-Jiménez R, Sanabria-Cabrera JA, et al. Comparison of cytokine profiles in idiosyncratic drug-induced liver injury, acute non-drug-induced hepatitis and controls. *J Hepatol* 2017;66(Supl 1):S80-1.
11. Syed B, Assis D, Jain D. Histopathological Features of Drug Induced Liver Injury from Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Gastroenterology* 2017;152(5 Supl 1):S1109.
12. Zheng M, Yalamanchili S, Shah M, et al. Herbal and Dietary Supplement Use Among U. S. Adults with Chronic Liver Disease. *Gastroenterology* 2017;152(5 Supl 1):S1110.
13. Biolato M, Nociti V, Marrone G, et al. Prevalence and severity of liver injury after pulsed methylprednisolone therapy in multiple sclerosis patients. *J Hepatol* 2017;66(5 Supl 1):S399-400.
14. Bjornsson E, Bergmann O, Gudbjornsson B, et al. Drug-Induced Autoimmune Hepatitis (DIAH) in a Population-Based Setting: Clinical Response to Corticosteroids and Lack of Relapse after their Discontinuation. *Gastroenterology* 2017;152(5 Supl 1):S1109.
15. Skrypnik I, Maslova G. The S-adenosylmethionine role in the prevention of liver injury in patients with acute leukemias in the polychemotherapy dynamics. *J Hepatol* 2017;66(5 Supl 1):S398.