



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO ORIGINAL

Daño hepático inducido por medicamentos: relación entre el índice R y la histopatología



O.M. Ardila-Suárez^{a,*}, L. Oriz-Benjumea^b, A.A. Arteta^{c,d} y L.G. Guevara-Casallas^a

^a Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Clínica CES, Medellín, Colombia

^b Unidad de Cuidados Intensivos, Clínica CES, Medellín, Colombia

^c Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquía, Medellín, Colombia

^d Grupo de Investigaciones en Patología, Universidad de Antioquia (GRIP-UdeA), Medellín, Colombia

Recibido el 9 de diciembre de 2020; aceptado el 23 de marzo de 2021

Disponible en Internet el 10 de marzo de 2022

PALABRAS CLAVE

DILI;
Daño hepático;
Efavirenz;
Colombia;
Moringa

Resumen

Introducción y objetivo: El daño hepático inducido por medicamentos (DILI, por sus siglas en inglés), es un diagnóstico basado en la exclusión de potenciales hepatopatías, y que se consolida, estableciendo la causalidad entre una sustancia potencialmente hepatotóxica y la alteración del perfil bioquímico hepático. La incidencia de este fenómeno fluctúa en un amplio rango a nivel mundial, con muy poca documentación de los agentes causantes de DILI en Colombia.

Con el objetivo de documentar las sustancias causantes de DILI en pacientes con biopsia hepática y de relacionar los tipos de patrones histológicos con el perfil analítico de toxicidad (índice R), se realizó un análisis retrospectivo de los pacientes atendidos en la clínica Centro de Estudios en Salud (CES) entre enero de 2015 y junio de 2020.

Resultados: De 254 pacientes adultos, con disponibilidad de biopsia hepática sin etiología tumoral, 20 pacientes fueron identificados como DILI (7.87%). Las 2 sustancias más frecuentemente encontradas fueron efavirenz en 3 pacientes HIV positivos, y en 2 pacientes *Moringa oleifera* (moringa). Se encontró asociación significativa entre los patrones colestásicos ($p=0.037$) y mixtos ($p=0.031$) en la comparación de las categorías histopatológicas y el índice R.

Conclusión: En lo mejor de nuestro conocimiento, no hay reportes de casos de DILI secundarios a *Moringa oleifera* (moringa). El índice R podría ser una herramienta útil de relación con el patrón histopatológico, para el caso de los patrones mixto y colestásico.

© 2021 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Extensión 7248; Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Clínica CES, Medellín, Colombia, Teléfono: +57 4 5767272.

Correo electrónico: oscardila@clinicaces.edu.co (O.M. Ardila-Suárez).

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2021.03.008>

0375-0906/© 2021 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

DILI;
Liver injury;
Efavirenz;
Colombia;
Moringa

Drug-induced liver injury: Relation between the R ratio and histopathology**Abstract**

Introduction and aim: Drug-induced liver injury (DILI) is a diagnosis based on the ruling out of potential liver diseases and consolidated by establishing causality through the temporal relation between a potentially hepatotoxic substance and altered liver biochemistry. Incidence fluctuates greatly worldwide, with very few reports of causal agents of DILI in Colombia.

A retrospective study on patients treated at the *Centro de Estudios en Salud (CES)*, within the time frame of January 2015 and June 2020, was conducted to document the causal substances of DILI in patients with liver biopsy and to correlate the types of histologic patterns with the biochemical pattern of liver injury (R ratio).

Results: Of the 254 adult patients with liver biopsy and no tumor etiology, 20 patients were identified as cases of DILI (7.87%). The two most frequently found causal substances were efavirenz, in three HIV-positive patients, and *Moringa oleifera* (moringa), in two patients. There was a statistically significant association between cholestatic patterns ($P=.037$) and mixed patterns ($P=.031$), in the comparison of the histopathologic categories and the R ratio.

Conclusion: To the best of our knowledge, there are no reports on DILI secondary to *Moringa oleifera* (moringa). The R ratio could be a useful tool, in relation to the histologic pattern of injury, in cases of mixed and cholestatic patterns.

© 2021 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción y objetivos

El daño hepático inducido por medicamentos (DILI, por sus siglas en inglés), es un término genérico relacionado con la alteración del perfil bioquímico hepático (PBH), con relación de causa-efecto con medicamentos o sustancias químicas. DILI es la principal causa del retiro de medicamentos del mercado¹ y combinando reacciones idiosincráticas y dosis dependiente tiene una incidencia anual estimada en un amplio rango, de entre 2.5-23 casos por 100,000 habitantes^{2,3}. Aproximadamente el 50% de todos los casos de falla hepática aguda tiene como etiología medicamentos⁴ y el 40% de estos terminan en trasplante hepático⁵, lo cual representa una gran carga para cualquier sistema de salud.

El diagnóstico de DILI, se basa en la exclusión de otras potenciales causas, y en la capacidad clínica de establecer causalidad entre la sustancia potencialmente hepatotóxica y la alteración del PBH, empleando como guía el número R obtenido matemáticamente a partir de los resultados de la bioquímica hepática del paciente⁶. Dado que no existe un estándar de oro para el diagnóstico de esta enfermedad, frecuentemente es difícil o imposible cumplir con los requisitos anteriormente mencionados y hacer un diagnóstico certero⁷. La biopsia hepática puede sumarse a los argumentos para el diagnóstico, excluyendo por histopatología otras posibles causas de alteraciones del PBE y documentando la presencia de hallazgos sugestivos de DILI, agrupados en 3 patrones: necroinflamatorio, colestásico y mixto⁸. No se ha investigado hasta la fecha una posible relación estadística entre las categorías posibles del número R y los patrones histopatológicos sugestivos de DILI.

Poco se conoce sobre los agentes causantes de DILI en nuestro medio debido a la limitada cantidad de estudios

sobre el tema. La frecuencia y tipos de agentes causales de DILI varía de acuerdo a una gran cantidad de factores, entre ellos la localización geográfica, el tipo de población, la epidemiología local y el nivel hospitalario donde se describen los casos, por lo que los hallazgos documentados en otras cohortes sobre el tema pudieran no ser aplicables a la población local⁹⁻¹¹. Con el objeto de describir una posible relación entre el número R y los hallazgos histopatológicos de la biopsia hepática y obtener información sobre agentes causantes de DILI en el medio local y las sustancias causantes, el presente estudio analizó una serie retrospectiva de casos de pacientes atendidos en una institución hospitalaria de tercer nivel de la ciudad de Medellín.

Material y métodos**Material y métodos**

Luego de la aprobación del estudio por parte del comité de ética de la clínica Centro para Estudios en Salud (CES), se solicitó al laboratorio de patología de la institución el listado de muestras de tejido hepático de pacientes adultos y mujeres no embarazadas, analizadas entre enero de 2015 y junio de 2020, obteniendo en total 450 reportes correspondientes a igual número de pacientes (fig. 1). Posteriormente se excluyeron procedimientos motivados por neoplasias hepáticas primarias o secundarias, quedando 254 historias clínicas. Se realizó un análisis retrospectivo de estas 254 historias clínicas, utilizando como método para evaluación de la causalidad los criterios de inclusión y exclusión presentados en la tabla 1, seleccionando aquellas donde se indicó biopsia hepática por alteración del PBH no asociada a una enfermedad hepática previamente conocida del paciente, y en las que se excluyó con certeza aceptable

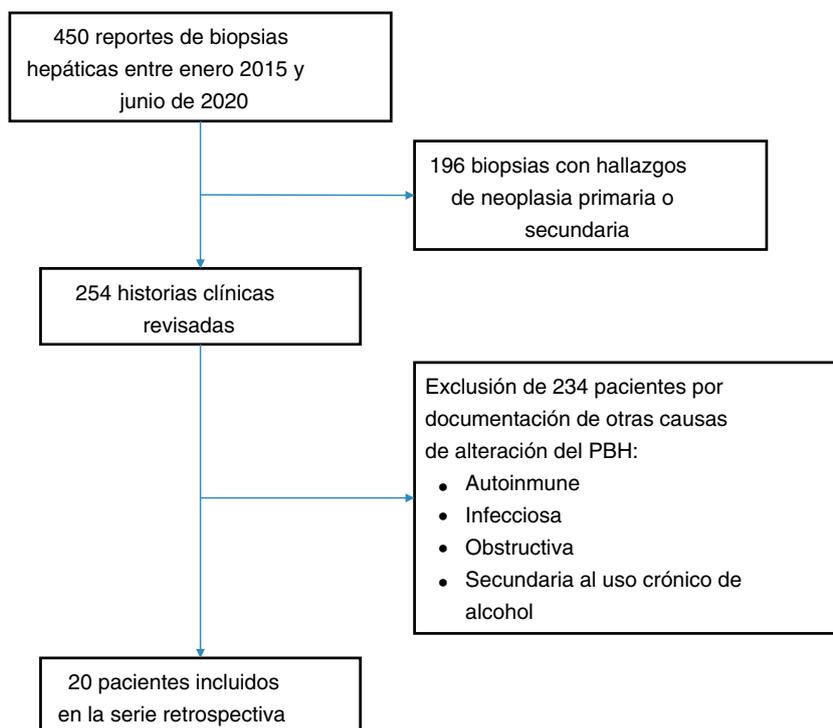


Figura 1 Proceso de selección de los pacientes incluidos en la serie retrospectiva de pacientes del estudio.

Tabla 1 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Pacientes adultos con biopsia hepática institucional ALT mayor de 2 veces el límite superior de referencia y/o FA mayor de 2 veces el límite superior de referencia y/o BT sobre el límite superior del valor normal de referencia	Mujeres embarazadas y pacientes menores de 18 años Diagnóstico previo de enfermedad hepática Cirugía previa sobre la vía biliar, excepto colecistectomía Estudios imagenológicos de la vía biliar intra y extrahepática considerados como anormales Diagnóstico durante la hospitalización de enfermedad hepática: • Autoinmune • Infecciosa • Obstructiva • Secundaria al uso crónico de alcohol • Neoplásica

ALT: alanino aminotransferasa; BT: bilirrubina total; FA: fosfatasa alcalina.

durante el periodo de hospitalización enfermedades hepáticas metabólicas, autoinmunes, infecciosas, secundarias al consumo crónico de alcohol y obstructivas. Se consideró el diagnóstico de DILI, como diagnóstico de exclusión luego de descartar los diferenciales anteriormente mencionados, con documentación de hallazgos histológicos compatibles. Luego de aplicar los criterios anteriormente señalados, se seleccionaron 20 pacientes, de los cuales se hizo revisión detallada de la historia clínica, tabulación de los datos de laboratorio y se revisaron las láminas histológicas de sus biopsias hepáticas, caracterizando los hallazgos histopatológicos de acuerdo con la clasificación propuesta por Kleiner et al.^{12,13}, en patrón necroinflamatorio, patrón colestásico o patrón mixto. En el estudio no se incluyeron pacientes con

diagnóstico de hepatotoxicidad sin biopsia hepática. No se aplicó el método de evaluación de causalidad de hepatotoxicidad de Roussel-Uclaf¹⁴ ni otros métodos propuestos¹⁵, debido a que estos métodos tienen muchas limitaciones para estudios de enfoque retrospectivo como el nuestro¹⁶.

Análisis estadístico

El análisis estadístico, tablas y gráficas se realizaron con ayuda del software R versión 4.0.3 (2020-10-10). Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para contrastar la distribución normal de los datos (ALT: alanino aminotransferasa; BD: bilirrubina directa; BT: bilirrubina total; FA: fosfatasa

alcalina), y dependiendo de estos resultados se realizaron análisis de varianza entre los grupo o prueba de Kruskal-Wallis. La evaluación de la relación entre los patrones histológicos y el perfil analítico del tipo de toxicidad (índice R) se hizo mediante la prueba de Fisher. Se consideró el valor de $p < 0.05$ como significativo.

Consideraciones éticas

La presente investigación cumple con las normas locales y mundiales para investigación en humanos y fue avalada por el comité de ética de la Clínica CES. Los autores declaran que este artículo no tiene información personal que permita identificar a ninguno de los pacientes, conservando el anonimato. Durante el estudio no se realizaron experimentos en humanos ni en animales y no requirió de solicitud de consentimiento informado para obtención ni publicación de los datos. No se recibió patrocinio financiero por parte de ninguna institución.

Resultados

De los 20 casos identificado como DILI, 13 eran mujeres (65%) y 7 varones (35%), con edades entre los 17 y 74 años (media de 37.5 años). De los pacientes con diagnóstico final de DILI, el 50% (10 pacientes) no tenían este diagnóstico diferencial entre los posibles causantes de la alteración del PBH. El método más común para obtener la biopsia hepática fue percutáneo guiado por ecografía o tomografía en 14 casos (70%) y quirúrgico en 6 casos (30%). La [tabla 2](#) muestra los patrones histopatológicos generales y específicos de cada uno de los casos junto con el índice R del caso al momento del ingreso a la institución, la sustancia identificada como causante y otras variables clínicas. En 7 de los 20 pacientes (35%) no se registró claramente en la historia clínica un único agente causal de DILI.

En la mayor parte de los casos (65%) no hubo claridad sobre el tiempo de exposición a las sustancias identificada como potenciales hepatotóxicos. La media de este dato en las historias en que sí se especificó fue de 3 meses. Cinco de los pacientes (25%) tenían diagnóstico previo de VIH al momento del ingreso hospitalario, descartándose infecciones hepáticas por oportunistas. La media de tiempo de estancia hospitalaria de los casos fue de 12.5 días, rango de 1 a 96. En 2 pacientes la presentación clínica fue de falla hepática aguda (10%), uno de los pacientes fue remitido a otra institución con propuesta de trasplante hepático por elevación progresiva del índice internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés) y el otro paciente falleció a causa de complicaciones derivadas de falla hepática. Los restantes (18 pacientes, 90%) tuvieron una evolución clínica con tendencia a la mejoría y se les dio alta con orden de seguimiento ambulatorio.

Perfil bioquímico hepático

La periodicidad de los controles del PBH no fue constante durante la estancia intrahospitalaria de los pacientes. La media de los valores iniciales de aspartato aminotransferasa (AST) y ALT fue 538 y 571 UI/L, respectivamente, con

rangos entre 2 y 40 veces el límite superior del laboratorio. En cuanto a BT, 13 pacientes (76%) tenían elevación por encima del rango del laboratorio, los demás pacientes nunca presentaron alteración de este valor. Solo 4 pacientes (25%) tenían elevación del INR por encima del rango que define falla hepática aguda (> 1.5). El mayor valor de INR registrado en toda la serie de casos fue de 2.8, correspondiente al paciente fallecido. Los análisis de varianza y Kruskal-Wallis realizados comparando ALT, FA, BT y BD contra patrones histológico no fueron significativos. El índice R fue calculado para cada caso¹⁷ como un perfil analítico del tipo de toxicidad, teniendo como límite superior para ALT 33 UI/l y para FA 104 UI/l, utilizando los primeros resultados de laboratorio obtenidos de cada paciente. De acuerdo con el valor del índice R, 12 de los pacientes tenían un patrón hepatocelular de alteración del PBH ($R > 5$), 2 pacientes un patrón mixto ($R 2-5$) y 6 pacientes un patrón colestásico ($R < 2$). El valor del índice R del paciente fallecido fue de 7.42. El margen de alteración de los parámetros del PBH fue bastante amplio y poco predictivo del curso clínico del paciente, al igual que la tendencia de normalización de estos ([fig. 2](#)). En tan solo un caso hubo una relación entre un laboratorio y el desenlace, específicamente la elevación progresiva del INR ocurrida en el caso del paciente fallecido. Los análisis de varianza y Kruskal-Wallis realizados comparando ALT, FA, BT y BD contra los perfiles analíticos del tipo de toxicidad, índice R, no fueron significativos ([fig. 3](#)).

Hallazgos histopatológicos e índice R

Los hallazgos histopatológicos fueron clasificados como patrones generales y específicos de acuerdo con lo propuesto por Kleiner et al.^{12,13}. En 10 de los pacientes (50%) los hallazgos histopatológicos se clasificaron como patrón general de tipo necroinflamatorio, 6 pacientes (30%) con patrón colestásico y 4 (20%) con patrón mixto. Entre los pacientes con patrón general necroinflamatorio, el patrón secundario de hepatitis crónica fue el más frecuente (70%) y entre los pacientes con patrón general colestásico el patrón de colestasis blanda fue el único identificado (100%). Además, el 80% de los pacientes con patrón general necroinflamatorio eran mujeres y el 66% de los pacientes con patrón colestásico eran varones. No se observaron depósitos de tejido conectivo de importancia patológica en la coloración de tricrómico. En cuanto a la concordancia de la clasificación histopatológica y el perfil analítico del tipo de toxicidad basados en el índice R, en los pacientes con patrón general necroinflamatorio la concordancia fue del 80%, en los pacientes con patrón mixto fue del 50% y en los pacientes con patrón colestásico fue del 66%. El resultado de la prueba de Fisher al comparar el patrón histológico vs. el patrón en el perfil analítico de toxicidad ([tabla 3](#)), arroja un valor de p no significativo, comparando el patrón necroinflamatorio vs. patrón hepatocelular ($p = 0.17$). En cambio, el análisis comparando los 2 patrones colestásicos ($p = 0.037$) y los patrones considerados como mixto fue significativo ($p = 0.031$). Los análisis de varianza y Kruskal-Wallis realizados comparando ALT, FA, BT y BD contra los tipos de patrones histopatológicos no fueron significativos ([fig. 2](#)).

Tabla 2 Características clínicas e histopatológicas de los pacientes identificados con DILI

Edad	Sexo	Patrón general	Patrón específico	Sustancia	ALT	FA	R	Perfil analítico del tipo de toxicidad	BT	BD
74	F	Necroinflamatorio	Hepatitis aguda	NA	1025	446	7.24	Hepatoceleular	13.64	11.38
50	M	Necroinflamatorio	Necrosis coagulativa	NA	582	157	11.68	Hepatoceleular	1.83	1.4
34	F	Necroinflamatorio	Hepatitis crónica	NA	90	240	1.18	Colestásico	3.49	3.27
23	F	Necroinflamatorio	Hepatitis crónica	Efavirenz	497	144	10.88	Hepatoceleular	9.66	8.57
56	F	Necroinflamatorio	Hepatitis crónica	NA	1830	184	31.34	Hepatoceleular	0.97	0.65
30	F	Necroinflamatorio	Hepatitis crónica	Fluconazol	216	2153	0.32	Colestásico	0.28	0.21
30	F	Necroinflamatorio	Hepatitis crónica	Efavirenz	586	91	20.29	Hepatoceleular	2.16	1.51
65	F	Necroinflamatorio	Hepatitis crónica	NA	1304	393	10.46	Hepatoceleular	16.36	14.73
37	F	Necroinflamatorio	Hepatitis crónica	<i>Ganoderma</i>	1015	142	22.53	Hepatoceleular	7.01	6.43
52	F	Necroinflamatorio	Esteatohepatitis	Metilpred-nisolona	242	129	5.91	Hepatoceleular	1.68	1.01
17	F	Mixto	Mixto	NA	303	153	6.24	Hepatoceleular	2.37	2.27
51	F	Mixto	Mixto	Amoxicilina/ clavulanato	496	348	4.49	Mixto	3.83	3.62
37	M	Mixto	Mixto	Moringa	710	152	14.72	Hepatoceleular	1.39	1.17
32	M	Mixto	Mixto	Efavirenz	847	887	3.01	Mixto	5.89	5.37
35	M	Colestásico	Colestasis blanda	Esteroides anabólicos	71.8	238	0.95	Colestásico	24.14	20.9
38	M	Colestásico	Colestasis blanda	LIV 52 + proteína	43	190	0.71	Colestásico	5.48	4.52
52	M	Colestásico	Colestasis blanda	Moringa	438	1034	1.33	Colestásico	0.31	0.2
38	F	Colestásico	Colestasis blanda	Azatioprina	15.7	51	0.97	Colestásico	8.3	7.73
35	M	Colestásico	Colestasis blanda	NA	538	165	10.28	Hepatoceleular	6.7	6
49	F	Colestásico	Colestasis blanda	Multivit- amínicos	574	214	8.45	Hepatoceleular	0.57	0.27

ALT: alanino aminotransferasa; BD: bilirrubina directa; BT: bilirrubina total; F: femenino; FA: fosfatasa alcalina; M: masculino; NA: no aclarada; R: índice R.

Tabla 3 Comparación entre patrón histopatológico y perfil analítico de toxicidad

Patrón histopatológico	Perfil analítico del tipo de toxicidad		Valor de p
	Hepatoceleular R > 5	No hepatocelular R < 5	
Necroinflamatorio Sí	8	2	0.16
Necroinflamatorio No	4	6	
	Mixto 2 < R < 5	No mixto R ≠	Valor de p*
Mixto Sí	2	2	0.031
Mixto No	0	16	
	Colestásico R < 2	No colestásico R > 2	Valor de p*
Colestásico Sí	4	2	0.037
Colestásico No	2	12	

R: índice R.

Prueba de Fisher.

* p < 0.05.

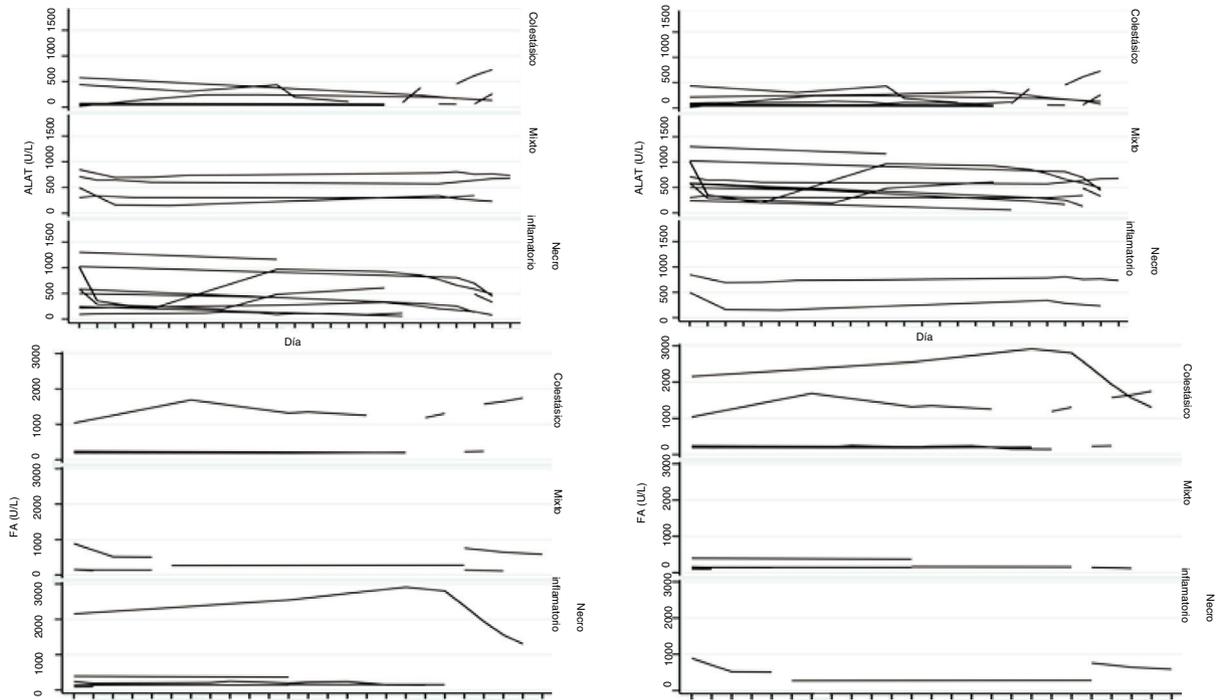


Figura 2 Evolución de algunas pruebas del perfil bioquímico hepático de los pacientes diagnosticados con DILI, comparado por patrón general histopatológico (A y C) y por perfil analítico de toxicidad, índice R (B y D). ALT: alanino-aminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina.

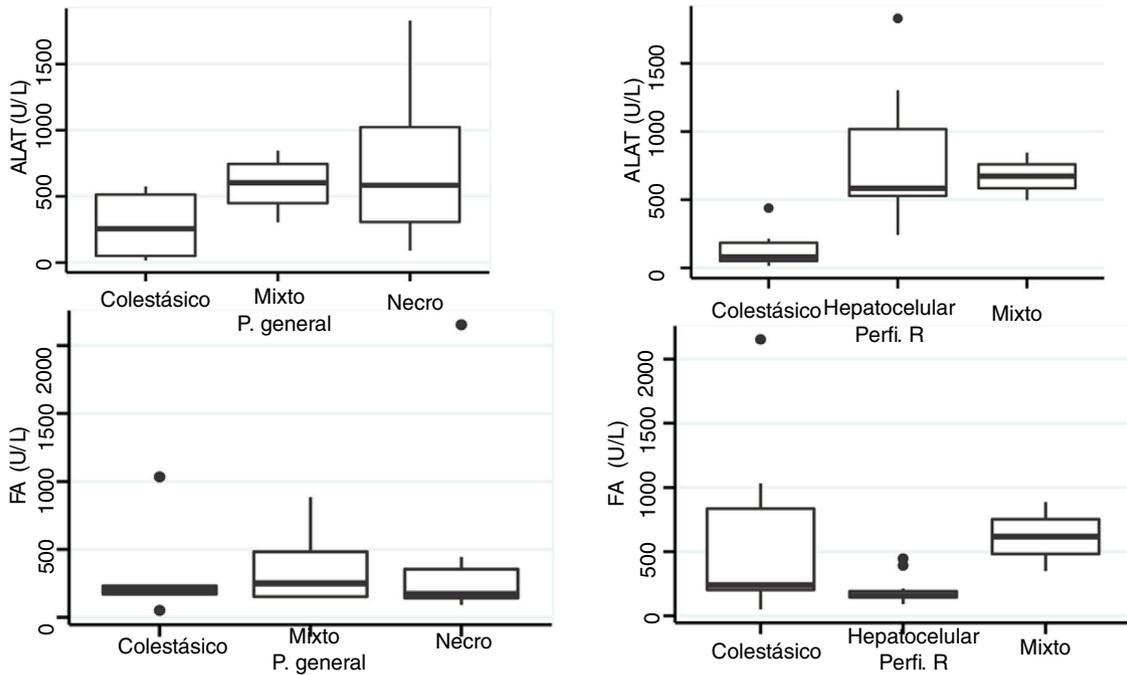


Figura 3 Gráfico de cajas comparando los valores de ALT y FA por patrón general histopatológico (A y C) y perfil analítico de hepatotoxicidad (B y D). P. general: patrón histopatológico general. Perfil R: índice R.

Discusión y conclusiones

El DILI es una condición clínica de incidencia desconocida en nuestro medio, cuyo perfil de sustancias inductoras debe ser caracterizado para cada población. En nuestro

estudio, de 254 historias clínicas no tumorales revisadas, 20 tenían hallazgos clínicos e histopatológicos de DILI equivalentes al 7.87% de los pacientes con biopsia hepática por lesiones no tumorales. Teniendo en cuenta que solo alrededor del 50% de los casos de DILI son biopsiados¹⁸, DILI

es realmente un problema subvalorado del cual se necesitan registros nacionales, similares a otras iniciativas para Latinoamérica¹⁹, que nos permitan identificar tanto medicamentos de mayor riesgo de DILI para nuestra población, como sustancias aparentemente inocuas que son vendidas como productos naturales sin regulación, pero con potencial hepatotóxico. En 7 pacientes con hallazgos histopatológicos dentro del amplio espectro DILI y diagnóstico clínico del mismo, ante ausencia de otra explicación de la alteración del PBH, no se encontró un agente único causal, con incertidumbre de si esto ocurrió por no haberse indagado al respecto, por falta de información por parte del paciente o por el uso simultáneo de múltiples medicamentos.

Dentro de las sustancias identificadas como causantes de DILI (tabla 2), efavirenz y moringa fueron las 2 sustancias más frecuentemente encontradas. Efavirenz en pacientes VIH positivo, con patrón necroinflamatorio y mixto, y moringa en pacientes masculinos con patrones histopatológicos variables, colestásico y mixto. Los tres pacientes analizados con hepatotoxicidad por efavirenz, son 2 pacientes femeninos y uno masculino, con presentación clínica leve, a diferencia de los escasos reportes descritos que suelen ser de mayor severidad^{20,21}. No tenemos una explicación del porqué la presentación leve para el caso de nuestros pacientes. *Moringa oleifera* (moringa) es una planta de la familia *Moringaceae*, endémica en climas tropicales y subtropicales, reconocida por su uso en la medicina tradicional y por su valor nutricional²². Semillas, hojas, flores y raíces son vendidas en forma de aceite, polvos y preparados para infusión, sin restricción en la mayoría de los países donde se produce y comercializa^{23,24}. No solo moringa es reconocida por su supuesto impacto positivo en la salud de animales y humanos, sino que además se han reconocido efectos antioxidantes y protectores de fibrosis hepática en modelos animales^{25,26}. En lo mejor de nuestro conocimiento, no se han publicado casos de DILI secundarios a moringa en humanos, no se encontraron registros en la página de LiverTox[®] actualizada el 1 de octubre de 2020²⁷, ni existen reportes locales. La asociación entre moringa y la alteración de PBH en los 2 pacientes del estudio es clara, debido a que estos no consumían regularmente ningún otro medicamento, la exclusión de otras enfermedades y la mejoría del PBH ante la suspensión del consumo de los derivados de la planta.

El perfil de las sustancias encontradas como más frecuentes en nuestro análisis difiere de las encontradas en otros estudios internacionales^{28,29}. Esto puede ser debido a la inclusión en nuestro estudio de sólo pacientes con biopsia hepática, lo que denota la dificultad diagnóstica de DILI en nuestra serie de casos y el perfil epidemiológico específico de nuestro país. Adicionalmente, muchos de los pacientes con DILI por medicamentos más comunes como antibióticos, son identificados y manejados por el médico tratante de manera rutinaria, sin registro formal del evento ni indicación de biopsia hepática. Por esto, el subgrupo de pacientes con DILI e indicación de biopsia hepática se podría constituir en una población especial de difícil diagnóstico dentro del universo de pacientes con DILI, además con un perfil epidemiológico distintivo.

La biopsia hepática es una herramienta diagnóstica de suma importancia en el contexto de pacientes con hepatopatía, siendo capaz de proveer información útil en cuanto

a diagnósticos diferenciales y severidad del daño hepático. A pesar de esto, solo está indicada en el contexto de DILI si no se logran excluir las demás posibilidades diagnósticas por otros métodos³⁰. Los patrones histológicos encontrados en DILI, recrean prácticamente todos los patrones histológicos no neoplásico de la enfermedad hepática, por lo cual el análisis de la biopsia hepática resulta muchas veces frustrante para el clínico, que usualmente espera un diagnóstico concreto de DILI por parte del patólogo. La clasificación en patrones generales y específicos es lo usual desde el punto de vista histopatológico, así como el reporte de estos en el renglón diagnóstico, graduando de manera semicuantitativa o descriptiva la severidad del daño especialmente en el patrón necroinflamatorio y comentando acerca de la posibilidad de DILI cuando existen datos clínicos contextuales. En nuestro estudio el patrón general necroinflamatorio representó la mitad de los patrones observados, seguido del patrón colestásico y luego el patrón mixto. Los resultados de un estudio de DILI y patrones histológicos en población norteamericana, el cual analizó prospectivamente 249 pacientes, y en el cual el patrón histopatológico más frecuente es el patrón mixto, contrasta con nuestros resultados en los cuales el patrón necroinflamatorio es el más frecuentes¹³. Este mismo estudio, coincide con nuestros resultados en cuanto que el perfil analítico (índice R) más frecuentes es el hepatocelular, pero se contraponen a la frecuencia del tipo de patrón histológico. Costa-Moreira et al., realizan un análisis retrospectivo de 10 años en pacientes con DILI y biopsia hepática en población portuguesa, identificando 53 pacientes, encontrado hallazgos similares a los de nuestro estudio en cuanto a la preponderancia del patrón histológico necroinflamatorio, pero sin asociación estadísticamente significativa en cuanto al patrón histológico y el índice R³¹. En nuestro análisis, el perfil analítico de toxicidad registrado como índice R se asoció de manera estadísticamente significativa al patrón colestásico y mixto, indicando esto, que en nuestra serie de casos la presencia de los mencionados patrones histológicos tiene interdependencia en su presentación. Esa interdependencia significa que los patrones histopatológicos colestásico y mixto tienen una fuerte y significativa asociación con similares patrones de acuerdo con el índice R. Lo anterior debe ser validado en otros estudios, pero podría servir como herramienta para patólogos en el caso de sospecha de DILI, relacionando las características histológicas esperadas de acuerdo con el índice R calculado, como mecanismo de apoyo diagnóstico.

Entendemos que la muestra de nuestro estudio es pequeña y por esto son necesarios más estudios de DILI en nuestro medio, que nos permitan visualizar mejor este problema. Estos estudios, nos deben permitir identificar las sustancias más comúnmente involucradas como agentes causales en nuestras regiones y de esa forma mejorar el entendimiento de este fenómeno en nuestro país. Idealmente, estos estudios deberían incluir biopsias hepáticas, pero entendemos que este tipo de intervención no hace parte rutinaria del enfoque diagnóstico. Adicionalmente, sustancias que se comercializan con productos «naturales» o suplementos vitamínicos han empezado a llamar la atención como agentes causales de DILI en otras localizaciones geográficas³², e igualmente en la percepción de muchos clínicos, pero desconocemos su real carga dentro de esta enfermedad por la carencia de registros.

Contribución y autoría

Ardila OM, Ortiz-Benjumea L, Guevara LG y Arteta AA, participaron en el diseño del estudio, en la selección de los pacientes, revisión de historias clínicas y evaluación de hallazgos histopatológicos. Todos los autores contribuyeron en el análisis de los datos, y en la redacción y revisión crítica del artículo.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4:489–99, <http://dx.doi.org/10.1038/nrd1750>.
- de Abajo FJ, Montero D, Madurga M, et al. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: A population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;58:71–80, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02133.x>.
- Shen T, Liu Y, Shang J, et al. Incidence and Etiology of Drug-Induced Liver Injury in Mainland China. *Gastroenterology.* 2019;156:2230–41, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2019.02.002>, e11.
- Tujios SR, Lee WM. Acute liver failure induced by idiosyncratic reaction to drugs: Challenges in diagnosis and therapy. *Liver Int.* 2018;38:6–14, <http://dx.doi.org/10.1111/liv.13535>.
- Reuben A, Koch DG, Lee WM, et al. Drug-induced acute liver failure: Results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology.* 2010;52:2065–76, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.23937>.
- Katarey D, Verma S. Drug-induced liver injury. *Clin Med Lond Engl.* 2016;16 Suppl 6:S104–9, <http://dx.doi.org/10.7861/clinmedicine.16-6-s104>.
- Chalasanani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG Clinical Guideline: The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:950–66, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2014.131>.
- Suzuki A, Brunt EM, Kleiner DE, et al. The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury. *Hepatology.* 2011;54:931–9, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.24481>.
- Devarbhavi H, Dierkhising R, Kremers WK, et al. Single-center experience with drug-induced liver injury from India: Causes, outcome, prognosis, and predictors of mortality. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:2396–404, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2010.287>.
- Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastro.2005.05.006>.
- Takikawa H, Murata Y, Horiike N, et al. Drug-induced liver injury in Japan: An analysis of 1676 cases between 1997 and 2006. *Hepatol Res Off J Jpn Soc Hepatol.* 2009;39:427–31, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1872-034X.2008.00486.x>.
- Kleiner DE. Liver histology in the diagnosis and prognosis of drug-induced liver injury. *Clin Liver Dis.* 2014;4:12–6, <http://dx.doi.org/10.1002/cld.371>.
- Kleiner DE, Chalasanani NP, Lee WM, et al. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: Systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology.* 2014;59:661–70, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.26709>.
- Danan G, Teschke R. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update. *Int J Mol Sci.* 2015;17, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms17010014>.
- Das S, Behera SK, Xavier AS, et al. Agreement Among Different Scales for Causality Assessment in Drug-Induced Liver Injury. *Clin Drug Investig.* 2018;38:211–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s40261-017-0601-5>.
- Danan G, Teschke R. Roussel Uclaf Causality Assessment Method for Drug-Induced Liver Injury: Present and Future. *Front Pharmacol.* 2019;10:853, <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2019.00853>.
- Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89:806–15, <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2011.58>.
- Chalasanani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology.* 2008;135:1924–34, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2008.09.011>, 1934.e1–4.
- Bessone F, Hernandez N, Lucena MI. The Latin American DILI Registry Experience: A Successful Ongoing Collaborative Strategic Initiative. *Int J Mol Sci.* 2016;17:313, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms17030313>.
- Sonderup MW, Maughan D, Gogela N, et al. Identification of a novel and severe pattern of efavirenz drug-induced liver injury in South Africa. *AIDS Lond Engl.* 2016;30:1483–5, <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0000000000001084>.
- Peter J, Choshi P, Lehloeny R. Drug hypersensitivity in HIV infection. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19:272–82, <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.0000000000000545>.
- Abdull Razis AF, Ibrahim MD, Kntayya SB. Health benefits of Moringa oleifera. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 2014;15:8571–6, <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.20.8571>.
- Leone A, Spada A, Battezzati A, et al. Moringa oleifera Seeds and Oil: Characteristics and Uses for Human Health. *Int J Mol Sci.* 2016;17:2141, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms17122141>.
- Matic I, Guidi A, Kenzo M, et al. Investigation of medicinal plants traditionally used as dietary supplements: A review on Moringa oleifera. *J Public Health Afr.* 2018;9:841, <http://dx.doi.org/10.4081/jphia.2018.841>.
- Hamza AA. Ameliorative effects of Moringa oleifera Lam seed extract on liver fibrosis in rats. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc.* 2010;48:345–55, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2009.10.022>.
- Mousa AA, El-Gansh HAI, Eldaim MAA, et al. Protective effect of Moringa oleifera leaves ethanolic extract against thioacetamide-induced hepatotoxicity in rats via modulation of cellular antioxidant, apoptotic and inflammatory markers. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019;26:32488–504, <http://dx.doi.org/10.1007/s11356-019-06368-4>.
- LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [consultado 30 Oct 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>
- Teschke R. Idiosyncratic DILI: Analysis of 46,266 Cases Assessed for Causality by RUCAM and Published From 2014 to Early 2019. *Front Pharmacol.* 2019;10:730, <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2019.00730>.

29. Teschke R. Top-ranking drugs out of 3312 drug-induced liver injury cases evaluated by the Roussel Uclaf Causality Assessment Method. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14:1169–87, <http://dx.doi.org/10.1080/17425255.2018.1539077>.
30. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 2019;70:1222–61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014>.
31. Costa-Moreira P, Gaspar R, Pereira P, et al. Role of liver biopsy in the era of clinical prediction scores for “drug-induced liver injury” (DILI): Experience of a tertiary referral hospital. *Virchows Arch Int J Pathol.* 2020;477:517–25, <http://dx.doi.org/10.1007/s00428-020-02824-6>.
32. Ettl M, Gonzalez GA, Gera S, et al. Frequency and pathological characteristics of drug-induced liver injury in a tertiary medical center. *Hum Pathol.* 2017;68:92–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2017.08.029>.