

Raúl J. Andrade*, María Isabel Lucena**

*Unidad de Gestión Clínica de Digestivo. **Servicio de Farmacología Clínica

Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga

Centro de Investigación Biomédica en Red de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), Barcelona

Introducción

El hígado por su localización estratégica entre la circulación portal y la sistémica es un órgano clave en el destino de los fármacos en el organismo, al participar en la biotransformación de todas las sustancias liposolubles (fármacos y otros xenobióticos). Dicho escenario de la homeóstasis interna, sitúa al órgano como diana de fenómenos de toxicidad química.

La toxicidad hepática causada por fármacos es actualmente un problema de salud de importancia creciente y un desafío de primer orden de la hepatología moderna. No en vano, la hepatotoxicidad es capaz de remedar todas las variedades de enfermedad hepática aguda y crónica, y se carece aún de marcadores específicos de toxicidad hepática aplicables a la práctica clínica. Por otra parte, una proporción no despreciable de las reacciones hepáticas a fármacos son graves e incluso fatales. En Occidente los fármacos (incluyendo el paracetamol) son responsables de más del 50% de los casos.

Epidemiología

La incidencia real de hepatotoxicidad en la práctica clínica es desconocida. Se cree que únicamente una minoría de los casos que ocurren es comunicada a las agencias reguladoras por el sistema de tarjeta amarilla, o publicada en revistas científicas. De hecho, en un reciente estudio poblacional prospectivo llevado a cabo en Francia, la incidencia cruda anual de reacciones hepáticas a fármacos fue de 139 casos por millón de habitantes (16 veces mayor que las notificadas por el sistema de tarjeta amarilla)¹.

El diagnóstico de hepatotoxicidad por fármacos es considerablemente menos frecuente que el de otras causas de enfermedad hepática. Se

OBJETIVOS DE ESTE CAPÍTULO

- » Revisar la epidemiología y patogenia de la hepatopatía tóxica y los agentes terapéuticos más comúnmente implicados.
- » Proporcionar una guía diagnóstica para establecer la sospecha de hepatotoxicidad en atención primaria.
- » Incidir en aspectos pronósticos y en las medidas terapéuticas y preventivas esenciales.

REFERENCIAS CLAVE

1. Kaplowitz N. Drug-induced liver disorders: implications for drug development and regulation. *Drug Saf* 2001;24:483-490.
2. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández C *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. Andrade RJ, Tulkens PM. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. *J Antimicrob Chemother* 2011; (en prensa).

estima que la causa tóxica supone entre el 4% y el 10% de los casos de ictericia ingresados en un hospital general y hasta un 20% si únicamente se contemplan los pacientes geriátricos. En un estudio llevado a cabo en el Reino Unido se encontró que la hepatotoxicidad parecía ser responsable del 9% de los casos ingresados con una AST sérica mayor de 400 UI/l³.

Los agentes antibacterianos, los antiinflamatorios no esteroideos y los anticonvulsivantes ocupan los primeros lugares en la lista de grupos terapéuticos incriminados^{4,5}; amoxicilina/ácido-clavulánico en-

cabeza en términos absolutos la relación de compuestos causantes de hepatotoxicidad en diversas series⁵. Pero incluso con éste y otros fármacos, a menudo imputados en reacciones hepatotóxicas, el riesgo de inducir hepatotoxicidad se estima que oscila ampliamente (entre 1/10.000 a 1/100.000 sujetos expuestos). Esta variabilidad parece relacionarse con la presencia de factores de susceptibilidad

individual tanto constitucionales como adquiridos (tabla 1). La mayoría de las reacciones hepatotóxicas y de los casos de fallo hepático agudo, trasplante hepático y muerte secundarios a reacciones hepatotóxicas se producen con fármacos que se administran a dosis diarias superiores o iguales a 50 mg, lo que sugiere que a pesar del carácter

TABLA 1. Patrones clinicopatológicos de hepatotoxicidad y factores de susceptibilidad asociados

Tipo de lesión	Agente	Factores de riesgo
Hepatitis hepatocelular	Paracetamol Isoniazida	Alcoholismo, ayuno, isoniazida
	Diclofenaco	Alcoholismo, edad avanzada, genotipo lento NAT-2, rifampicina, VIH, HVB, HVC Sexo femenino, osteoartritis
Colestasis canalicular	Contraceptivos orales	Mutación en ABCB4 (MDR-3) ABCB11 (BESP)
Hepatitis colestásica	Amoxicilina-clavulánico	Varones, edad avanzada, alelos HLA clases I y II
	Eritromicina, clorpromacina	
Granuloma	Fenitoína	Déficit genético epóxido hidrolasa
	Alopurinol	Insuficiencia renal
	Sulfonamidas	VIH, acetiladores lentos
Hepatitis crónica	Nitrofurantoína	Sexo femenino, edad avanzada
	Diclofenaco, metildopa, bentazepam	
Esteatosis macrovesicular	Tetraciclina	Administración intravenosa, embarazo
Esteatosis microvesicular	Ácido valproico	Niños, otros anticonvulsantes
	NRTI	mutación POL G1
Esteatohepatitis no alcohólica	Amiodarona	Tratamiento prolongado (> 1 año)
	Tamoxifen	Hígado graso
Fibrosis/cirrosis	Metotrexato	Dosis diaria, alcoholismo, obesidad, hígado graso, diabetes, hepatitis crónica
Adenoma hepático	Contraceptivos orales	Dosis total y duración del tratamiento

Abreviaciones: BSEP: bomba exportadora de sales biliares; HVB, hepatitis vírica B; HVC: hepatitis vírica C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; MDR-3: transportador resistente multifármacos-3 ; NAT-2: N-acetiltransferasa-2; NRTI: nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa; POL G1: DNA polimerasa mitocondrial y.

idiosincrásico de la reacción, una dosis más elevada incrementa el riesgo⁶.

Etiopatogenia

Entre los fármacos comercializados, muy pocos son capaces de producir lesión hepática en forma dependiente de la dosis y por ello se les denomina hepatotoxinas intrínsecas. El paracetamol y el ácido acetilsalicílico son los ejemplos más representativos. La inmensa mayoría de los fármacos en uso originan reacciones hepatotóxicas de carácter impredecible y en sujetos que reciben dosis terapéuticas. Este tipo de reacciones son consideradas como idiosincrásicas, es decir dependen de la singularidad única e intransferible del huésped.

Los mecanismos involucrados en la necrosis y disfunción hepatocelulares de naturaleza tóxica son

escasamente conocidos. El proceso de biotransformación de moléculas nativas comprende reacciones usualmente oxidativas catalizadas por el citocromo P-450 (CYP), seguidas de desactivación de los posibles metabolitos reactivos generados con el concurso de otros sistemas enzimáticos que incluyen la conjugación con ácido glucurónico o sulfato, epóxido hidrolasa o glutatión y finalmente exportación del compuesto al torrente circulatorio para su filtrado por el glomérulo renal o al canalículo para su transporte al sistema biliar (figura 1).

Durante este proceso, el daño hepático se puede producir por diversas vías^{7,8} que incluyen la formación de enlaces covalentes (aductos) entre el metabolito reactivo y proteínas celulares y la generación de estrés oxidativo por el consumo de glutatión. De forma indirecta, los aductos formados pueden dañar también las células y organelas hepáticas al

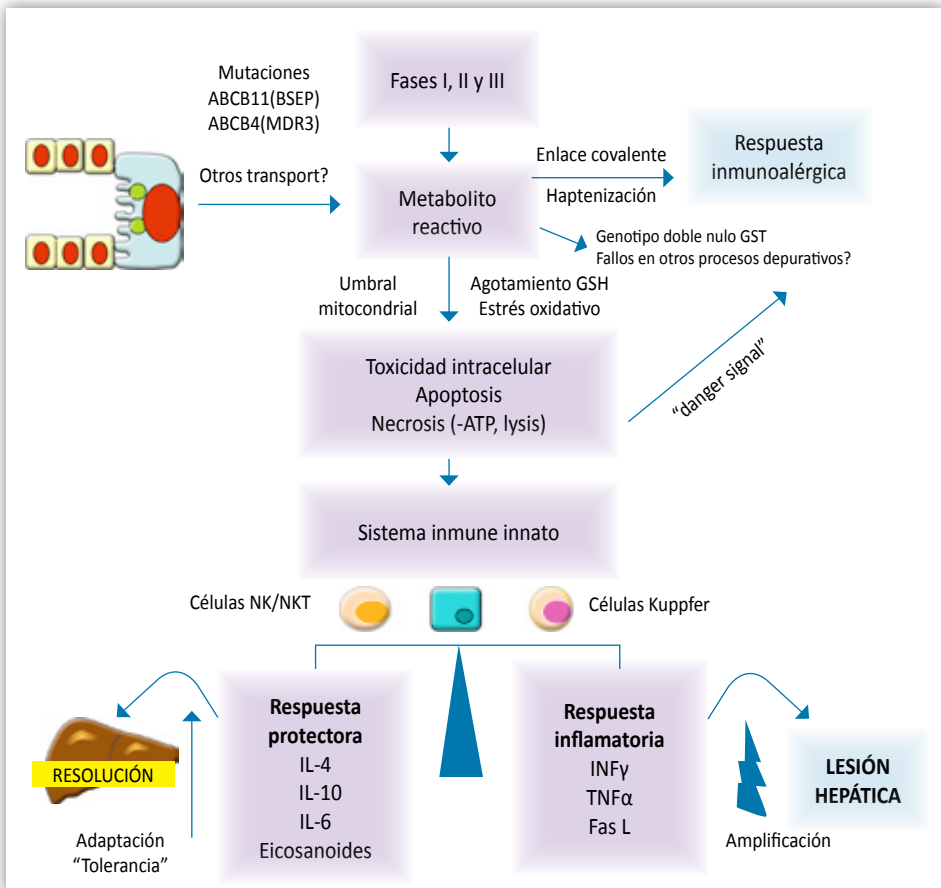


Figura 1. Mecanismos involucrados en la necrosis y disfunción hepatocelular de naturaleza tóxica.

evocar una respuesta humoral mediada por anticuerpos o citotoxicidad directa (linfocitos T) previa exposición en la membrana hepatocitaria con el curso de las moléculas del sistema mayor de histocompatibilidad (MHC). Es importante señalar que ambos mecanismos podrían operar de forma concurrente.

Una teoría, ampliamente aceptada actualmente (*the danger hypothesis*), sostiene que para la producción de lesión hepática franca sería necesario un proceso de respuesta a un estímulo de menor entidad. Dicho estímulo podría ser el daño leve subclínico (inducido por los metabolitos reactivos) que en la mayoría de los casos se resuelven (adaptan) espontáneamente, o el producido por otras condiciones como una infección viral o enfermedad sistémica. Es posible, asimismo, que algunos polimorfismos raros en citoquinas antiinflamatorias (IL-4) puedan explicar la incapacidad de algunos sujetos para resolver el proceso una vez iniciado (adaptación) y la consiguiente aparición de daño hepático^{7,8}.

Finalmente, algunos fármacos o metabolitos generados durante su bioactivación pueden alterar las proteínas de transporte canalicular impidiendo el flujo biliar. Algunos defectos genéticos en los transportadores pueden facilitar el proceso, como sucede con la mutación MDR-3 que hace a las mujeres portadoras susceptibles a la colestasis gestacional, y posiblemente a la colestasis inducida por estrógenos⁹. En esta última, también ha sido involucrada una mutación de ABCB11 que codifica la bomba exportadora de sales biliares (BSEP). Se han identificado otras variantes de genes implicados en el metabolismo hepático de los fármacos y la respuesta adaptativa a la lesión hepática que incrementan la susceptibilidad a padecer hepatotoxicidad, tanto en estudios de genes candidatos (con hipótesis previa)¹⁰ como en estudios amplios del genoma (sin hipótesis *a priori*)¹¹. Estos últimos tienen la ventaja de que detectan variantes raras afectando a genes que no hubieran sido escogidos en un estudio de genes candidatos y permiten abrir nuevas hipótesis patogénicas.

Presentación clínicopatológica y clasificación de las lesiones

La toxicidad hepática puede presentarse con manifestaciones clínicas y patológicas que virtualmente evocan cada variedad de enfermedad hepática co-

nocida y cuya intensidad puede oscilar desde elevaciones asintomáticas de las enzimas hepáticas hasta insuficiencia hepática aguda grave (IHAG) de curso fulminante. La forma de presentación más común es un cuadro clínico que simula la hepatitis vírica aguda, con ictericia, náuseas, astenia y malestar o dolor abdominal, pero son posibles otras presentaciones, que incluyen la hepatitis o colestasis crónica, cirrosis hepática, enfermedad venooclusiva e incluso neoplasias. Aunque, en teoría la histología hepática sería la herramienta más apropiada para definir el patrón de lesión (tabla 1) rara vez está disponible, y en el momento actual existe un consenso amplio respecto a que la mejor forma de definir la lesión hepática tóxica es utilizando los valores de aminotransferasas séricas y de la bilirrubina plasmática. Así, podría decirse que hay hepatotoxicidad cuando en presencia de un fármaco sospechoso y sin otra explicación aparente se detectan alguna de las siguientes anomalías: a) aumento de la alaninoaminotransferasa (ALT) más de cinco veces el límite superior normal (LSN), b) aumento de la fosfatasa alcalina (FA) más de dos veces el LSN o c) aumento de la ALT más de tres veces el LSN conjuntamente con un aumento de la bilirrubina sérica total más de dos veces el LSN¹². El umbral de ALT para definir un caso de hepatotoxicidad se ha elevado a cinco veces el LSN (frente a dos veces el LSN del consenso previo) para: a) reducir el número de falsos (p. ej.: elevaciones moderadas de transaminasas asociadas a la enfermedad hepática grasa no alcohólica), y b) excluir los casos de "adaptación" (elevaciones moderadas de transaminasas que acaban resolviéndose a pesar de la continuación del tratamiento; isoniazida, aspirina, estatinas). El tipo de lesión resultante se clasificará en función de la relación (R) entre el incremento de ALT/fosfatasa alcalina, en hepatocelular, colestásica o mixta. Los valores séricos de aspartatoaminotransferasa (AST), podrían reemplazar a los de ALT en los casos en los que esta última no esté disponible, pero la validez de esta propuesta no ha sido formalmente demostrada¹². En la práctica clínica, la toxicidad hepatocelular representa aproximadamente un 55%, la colestásica un 21% y la mixta un 25% de los casos¹³. Estos patrones pueden no coincidir simétricamente con las lesiones estructurales en el hígado, determinadas por la biopsia hepática y aunque reflejan de forma imperfecta algunos patrones específicos (p. ej.: lesiones vasculares, crónicas, neoplasias, etc.), exhibe una buena correlación, en general, con la lesión hepática subyacente y es excelente a efectos pronósticos⁴.

La lesión hepatocelular (citólítica, citotóxica) aguda se define, siguiendo estos criterios, como una ALT superior a 5 LSN o R superior o igual a 5. En ocasiones coexisten manifestaciones de hipersensibilidad tales como fiebre, exantema cutáneo o eosinofilia periférica que sugieren alergia farmacológica. La expresión hepatocelular de la hepatotoxicidad es más frecuente en mujeres jóvenes¹² y este perfil (lesión hepatocelular en mujeres) comporta un mayor riesgo de evolución grave en presencia de ictericia⁴. Histológicamente pueden encontrarse grados variables de inflamación y necrosis pero el predominio centrolobulillar de las lesiones y la presencia de un infiltrado inflamatorio rico en eosinófilos sugieren una etiología tóxica. La necrosis centrolobulillar es especialmente prominente en casos de intoxicación con algunas hepatotoxinas intrínsecas tales como el paracetamol, o cocaína. En estas circunstancias los niveles séricos de transaminasas suelen estar extraordinariamente elevados (100 veces o más el LSN), situándose en el rango de la hepatitis isquémica.

La lesión colestática aguda se define como un incremento en los niveles séricos de FA superior a 2N o R inferior o igual a 2, y se clasifica en 2 subtipos: colestasis pura, "blanda" o canalicular y hepatitis aguda colestática o hepatocanalicular. La probabilidad de una expresión colestática de la hepatotoxicidad se incrementa con la edad avanzada y es más frecuente en varones¹³. La presentación habitual de la colestasis aguda es con ictericia y prurito. La variedad canalicular se caracteriza por un incremento en la bilirrubina conjugada, FA y γ -glutamil transpeptidasa con alteración mínima o nula de las transaminasas. La biopsia hepática muestra colestasis hepatocitaria y canalículos biliares dilatados con trombos de bilis, sin evidencia de necrosis o inflamación y el curso es benigno con recuperación completa y sin secuelas. Este tipo de lesión es característica de los anticonceptivos y esteroides anabólicos. En el daño hepatocanalicular puede existir dolor abdominal y fiebre que simula la obstrucción biliar aguda y con frecuencia manifestaciones asociadas de hipersensibilidad. Los hallazgos histológicos incluyen inflamación portal y ductal y necrosis hepatocitaria junto a marcada colestasis de predominio centrolobulillar. Aunque la recuperación sin secuelas es la regla, en algunos casos puede instaurarse un síndrome de desaparición de conductos biliares, con colestasis persistente e incluso cirrosis biliar. Entre los fármacos que han sido involucrados en este subtipo de toxicidad hepática merecen des-

tacarse la amoxicilina-clavulánico, antibióticos macrólidos y fenotiazinas.

Se utiliza la nomenclatura de daño hepático mixto cuando las alteraciones clínicas y de laboratorio se sitúan en un rango intermedio entre las de tipo hepatocelular y colestático (R mayor que 2 y menor que 5), aunque pueden predominar las de uno u otro. En ésta variedad son más frecuentes las manifestaciones de alergia farmacológica, y el médico debe conocer que el daño hepático mixto es más probablemente causado por tóxicos que por agentes víricos. Casi todos los fármacos que inducen hepatitis colestática pueden causar asimismo una lesión mixta. La tabla 1 muestra un listado de entidades hepáticas específicas bien documentadas por biopsia hepática que han sido relacionadas con el consumo de determinados fármacos.

Abordaje diagnóstico

La disponibilidad de marcadores moleculares de toxicidad hepática aplicables a la práctica clínica parece aún lejana. Por ello, el diagnóstico de hepatotoxicidad continúa siendo un desafío para el clínico. Solo en ocasiones muy concretas es posible efectuar un diagnóstico concluyente de hepatotoxicidad. Ello incluye la determinación de niveles plasmáticos de algunas hepatotoxinas intrínsecas como paracetamol o Aspirina®. Recientemente se ha comunicado la utilidad de la detección de aductos paracetamol-cisteína por cromatografía líquida electroquímica de alta presión. Con este método se han proporcionado evidencias de la implicación del paracetamol como agente causal hasta en un 30% de los casos de insuficiencia hepática aguda grave de causa desconocida¹⁴. En casos aislados y con fármacos que en su mayoría fueron retirados del mercado se han detectado títulos de anticuerpos circulantes, generalmente contra la fracción microsomal encargada del metabolismo del compuesto. De igual modo, se han utilizado en la búsqueda de evidencias de alergia farmacológica pruebas de transformación linfocitaria (consistentes en la exposición de suero del paciente al fármaco sospechoso). Aunque una respuesta positiva ha sido clásicamente considerada como una evidencia específica de que el fármaco es responsable del daño hepático, tal respuesta puede reflejar meramente una exposición previa al medicamento. En última instancia las pruebas de transformación linfocitaria in vitro son difíciles de estandarizar, escasamente

reproducibles, y no han alcanzado aceptación clínica⁸.

En la práctica clínica el proceso de atribución de causalidad se sustenta en la sospecha de hepatotoxicidad junto con la pertinente exclusión de causas específicas (figura 2). El elemento clave es un alto grado de sospecha de que cualquier enfermedad hepática puede estar relacionada con la exposición a fármacos, seguidos de la minuciosa búsqueda de exposición a tóxicos, una secuencia temporal compatible, y la cuidadosa exclusión de causas específicas de enfermedad hepática¹⁵. Entre los criterios favorables al diagnóstico de hepatotoxicidad se encuentran la identificación de manifestaciones de hipersensibilidad, y la demostración de una rápida mejoría clínico-biológica tras la retirada de los fármacos. El patrón oro para el diagnóstico de hepatotoxicidad es la demostración de una recrudescencia de las alteraciones clínico-

biológicas tras la reexposición al agente causal. Sin embargo, por razones éticas tal práctica no está justificada salvo en circunstancias excepcionales. No obstante, un cuidadoso interrogatorio puede descubrir en algunos casos evidencias sutiles de reexposición accidental que serían de gran utilidad para el diagnóstico. En tales casos, el primer episodio tras la administración del medicamento no se acompañó de ictericia y los síntomas habrían sido inespecíficos (malestar abdominal, fiebre, astenia) lo que habría dificultado su identificación por parte del médico no familiarizado con la hepatotoxicidad.

Evidencia de exposición a fármacos y secuencia temporal compatible

La anamnesis farmacológica debe ser exhaustiva, incluyendo posibles fármacos o medicinas alternativas proporcionadas por amigos o vecinos o

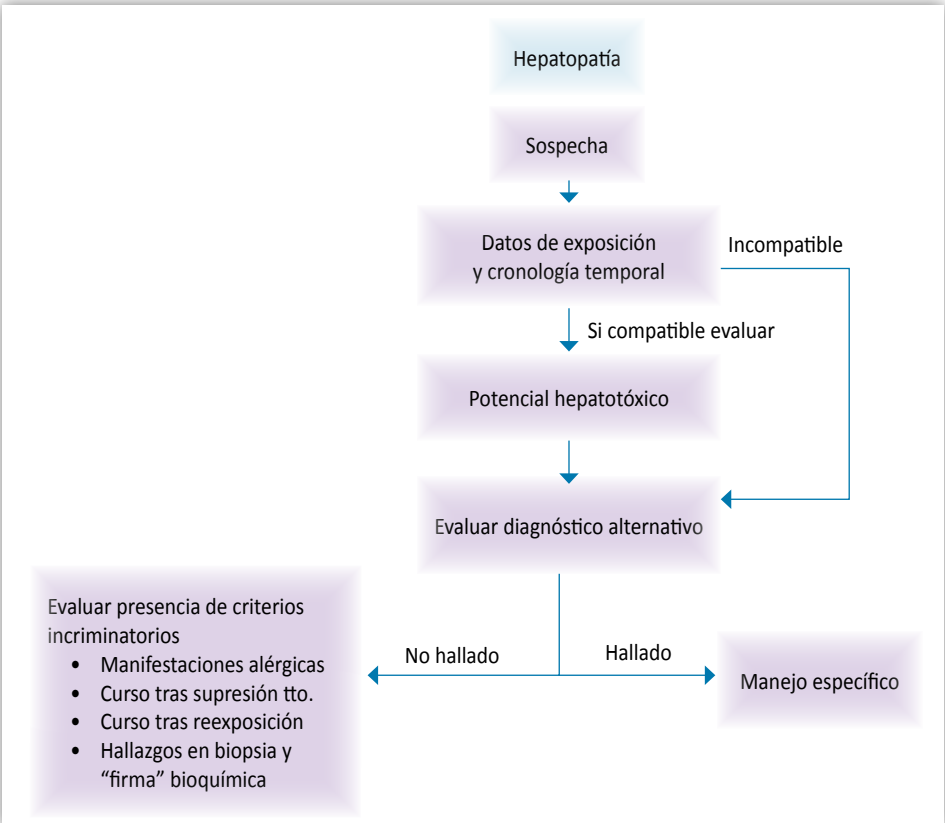


Figura 2. Actitud ante la sospecha de hepatotoxicidad por fármacos.

consumo de drogas de abuso. Una cuestión de importancia capital es determinar si el tratamiento se instauró cuando ya habían aparecido los síntomas de enfermedad hepática o claramente antes de la presentación del cuadro. De hecho, el agente sospechoso podría haber sido prescrito para aliviar los síntomas iniciales de hepatitis¹⁵.

El siguiente paso es determinar la duración del tratamiento con el agente sospechoso. El periodo de tiempo entre el inicio del tratamiento y el comienzo del daño hepático (latencia) es muy variable. Las hepatotoxinas intrínsecas provocan lesión hepática en unas pocas horas tras la sobredosis. En la mayoría de los casos de toxicidad idiosincrásica, el periodo de latencia oscila entre una semana y tres meses. Periodos tan cortos como 1-2 días pueden ocurrir en pacientes sensibilizados por un tratamiento previo con el fármaco (hepatitis inmunológica). Exposiciones prolongadas (superiores a un año) son posibles en otras variedades infrecuentes de daño hepático crónico (esteatohepatitis, fibrosis y hepatitis crónica) en las cuales la expresión de la hepatotoxicidad es de escasa penetración clínica y permite la administración continuada del fármaco tras el inicio de la lesión hepática¹⁶, o meramente porque el tipo de lesión (vasculares, tumores) requiere un tiempo de gestación considerable¹².

En ciertos casos la imputabilidad del medicamento es particularmente difícil debido a que hay un retraso considerable entre su interrupción y la aparición de la enfermedad hepática. El ejemplo típico es la amoxicilina/clavulánico que puede originar hepatitis varias semanas tras su interrupción, pero dicha particularidad ha sido comunicada con otros agentes⁵.

Evaluación del potencial hepatotóxico

Aunque prácticamente cualquier fármaco comercializado ha sido involucrado en incidencias de hepatotoxicidad, el potencial de producir lesión hepática no es, obviamente, el mismo para todos ellos. Algunos medicamentos han sido utilizados durante décadas y parecen relativamente seguros. La información acerca de la probabilidad de causar lesión hepática es escasa o ambigua para otros muchos fármacos. Puede recurrirse a las bases de datos de fármacos hepatotóxicos tales como HEPATOX, o las listas de los textos de referencia¹⁵. Una base de datos más actualizada es Medline-PubMed de la *National Library of Medicine*, donde puede ser útil cruzar las palabras de la denominación común

internacional del agente con términos como *hepatotoxicity*, *hepatitis*, *drug-induced hepatotoxicity*, o simplemente *liver* si los primeros no son productivos.

Cuando el paciente está tomando un fármaco de reciente comercialización los datos acerca del potencial hepatotóxico del medicamento, de existir, se encuentran en los ensayos clínicos de registro.

Exclusión de causas alternativas

Debido a que la exposición a uno o más fármacos no es una prueba directa de toxicidad hepática, la exclusión de causas alternativas es un paso obligado del proceso diagnóstico. Los estudios pertinentes se recogen en la tabla 2. Frecuentemente la sospecha diagnóstica emerge tras un cribado negativo, más o menos exhaustivo, para otras causas específicas (figura 2).

Criterios positivos

La presencia de manifestaciones extrahepáticas asociadas tales como lesiones cutáneas (exantema, síndrome de Steven-Johnson o de Lyell), fiebre, manifestaciones hematológicas (eosinofilia, granulocitopenia, trombopenia o anemia hemolítica) y afectación de otros órganos (riñón, páncreas)¹⁷, son fuertemente sugestivas de hipersensibilidad a fármacos como causa de la lesión hepática. No obstante, dado que estos signos ocurren en una minoría de casos de hepatotoxicidad (un 23% en el Registro Español de Hepatotoxicidad)⁴ su sensibilidad es muy baja. Es importante conocer que las manifestaciones de alergia no aparecen de forma consistente, incluso con un mismo agente. Finalmente, en algunos casos faltan las típicas manifestaciones de alergia, pero la presencia de autoanticuerpos circulantes proporciona evidencias en favor de una respuesta inmune.

La rápida mejoría tras la retirada del medicamento es asimismo, sugestiva de una etiología tóxica; un descenso de ALT/AST al menos del 50% en los primeros 30 días, (sobre todo si ocurre en los primeros 8 días), en los casos de lesión hepatocelular es útil para reforzar la sospecha diagnóstica. No obstante, el escrutinio tras la retirada del fármaco puede ser de escaso valor en otros casos de evolución atípica; por ejemplo algunas reacciones colestáticas mejoran muy lentamente, con niveles alterados que pueden persistir más de 1 año. En otros casos, el cuadro clinicobiológico puede continuar empeorando tras la retirada, e incluso evolucionar a fallo

TABLA 2. Principales causas de enfermedad hepática a excluir antes de considerar un diagnóstico de hepatotoxicidad

Test / Características clínicas	Enfermedades
Serología viral IgM anti-HAV IgM anti-HBc Anti-HCV, RNA-HCV (RT-PCR) IgM anti-HEV, RNA-HEV IgM-CMV IgM-EBV	Hepatitis virales
Serología bacteriana: si fiebre persistente, diarrea (<i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Listeria</i> , <i>Coxiella</i>)	Hepatitis bacterianas
Serología sífilis/FA muy elevada AST/ALT > 2, VCM y GGT incrementados	Sífilis secundaria Hepatopatía alcohólica
Autoanticuerpos (ANA, ANCA, AMA, ASMA, anti-LKM-1)	Hepatitis autoinmune Cirrosis biliar primaria
Ceruloplasmina, cobre en orina (pacientes < 40 γ)	Enfermedad de Wilson
α-1 Antitripsina	Déficit de α-1-antitripsina
Saturación de transferrina (en daños hepatocelular anictérico)	Hemocromatosis
Hipotensión, <i>shock</i> , insuficiencia cardíaca Enfermedad vascular, ancianos	Hepatitis isquémica Hepatopatía congestiva
Técnicas de imagen: radiológicas/endoscópicas Ecografía abdominal, TAC, colangiografía resonancia, ERCP	Obstrucción biliar

Abreviaturas: Anti-HAV: hepatitis A anticuerpo; Anti-HBc: hepatitis B core anticuerpo; Anti-HCV: hepatitis C anticuerpo; Anti HEV: hepatitis E anticuerpo; anti-LKM-1: hígado-riñón anticuerpo microsomal tipo1; AMA: anticuerpo antimitocondrial; ANA: anticuerpo antinuclear; ANCA: anticuerpo antineutrófilo citoplasmático perinuclear; ASMA: anticuerpo antimúsculo liso; CMV: citomegalovirus; EBV: virus Epstein-Barr; ERCP: colangiografía endoscópica retrógrada; TAC: tomografía abdominal computarizada; VCM: volumen corpuscular medio; GGT: γ-glutamyl transpeptidasa.

hepático fulminante⁴. Esta forma evolutiva hace especialmente difícil la evaluación de causalidad. A la inversa, un fenómeno de “adaptación” cuya consecuencia es la mejoría a pesar de la continuación del tratamiento ha sido observado con algunos agentes (Aspirina®, estatinas).

En el momento actual, el único método para confirmar objetivamente que un fármaco fue responsable de una enfermedad hepática es realizar una prueba de provocación con el mismo. Se considera diagnóstico un incremento del doble de los valores de ALT y FA tras la reexposición para la lesión hepatocelular y colestática respectivamente. Sin embargo, la reexposición está formalmente contraindicada en casos de hepatitis aguda citolítica con manifestaciones de hipersensibilidad asociadas ya que la reacción provocada es habitualmente de mayor gravedad que el episodio inicial¹⁸. Además, la cantidad de fármaco requerida para provocar la reacción es desconocida¹⁵. Arbitrariamente se utiliza una única dosis del compuesto sospechoso, pero razonablemente serían necesarias varias dosis

del medicamento para reproducir el daño hepático producido por la acumulación de derivados tóxicos. Tales falsos negativos a la reexposición han sido demostrados con isoniazida, pero serían probablemente aplicables a muchos otros fármacos. Finalmente, una prueba de reexposición debe indicarse solo si el medicamento parece esencial y tras haber explicado los riesgos al paciente y obtener su consentimiento.

Un error conceptual común es la creencia de que el diagnóstico de enfermedad hepática tóxica requiere examinar un espécimen de biopsia hepática y por tanto no puede hacerse fuera del ámbito hospitalario. Sin embargo, muchos de los casos y series de casos publicados lo han sido en pacientes ambulatorios¹ que carecían de esta herramienta diagnóstica y ello no afectó a la fiabilidad de los datos. En realidad, no existen manifestaciones histológicas que puedan ser consideradas absolutamente específicas de hepatotoxicidad, y, en consecuencia, no debe practicarse una biopsia hepática de forma rutinaria con esta indicación. La biopsia hepática es

especialmente útil cuando otro diagnóstico es posible (p. ej.: alcohólico en tratamiento aversivo, exacerbación de hepatitis crónica viral), para determinar el patrón de lesión con fármacos anteriormente no implicados en hepatotoxicidad, y para caracterizar el sustrato de lesión en formas crónicas (cuya escasa expresividad clínica no permite estimar el verdadero alcance de la lesión) o infrecuentes (p. ej.: sospecha de lesiones vasculares)¹⁵.

Escalas diagnósticas

Aunque el enfoque mencionado previamente resulta necesario para identificar los casos de hepatotoxicidad por fármacos, tal ejercicio a menudo resulta en una conclusión ambigua del tipo de “podría ser”. Diversos grupos han intentado sortear este problema desarrollando escalas diagnósticas para la evaluación de causalidad que proporcionen un enfoque diagnóstico homogéneo y, usualmente, una categoría de probabilidad basada en una puntuación numérica. En la actualidad se utilizan dos escalas o algoritmos diagnósticos para la evaluación de causalidad en hepatotoxicidad: la escala de CIOMS/RUCAM¹⁹, y la escala de María y Victorino²⁰, también denominada escala diagnóstica

clínica. Ambas escalas proporcionan un sistema de puntuación para seis apartados en la estrategia de decisión. Las respuestas corresponden a valores ponderados que se suman para proporcionar una puntuación total. Dichas puntuaciones son trasladadas a categorías de sospecha (tabla 3). Estos instrumentos tienen fortalezas y debilidades, pero quizá su mayor inconveniente es no poder confrontarse con un parámetro objetivo de diagnóstico²². La escala de CIOMS/RUCAM ha demostrado en un estudio una mayor consistencia con el juicio hecho por clínicos²¹, y es la recomendada en el momento actual para la evaluación de causalidad¹², aunque dista de ser perfecta y existe un amplio consenso en que deben hacerse esfuerzos para reducir la ambigüedad de las cuestiones que plantea²².

Tratamiento y prevención

Medidas generales

La principal medida terapéutica (que debe tomarse en cualquier enfermedad hepática en evaluación) es la inmediata supresión de cualquier tratamiento farmacológico no esencial ya que existen pruebas de que el factor primordial en una evolución des-

TABLA 3. Criterios y puntuaciones para los apartados individuales de las escalas diagnósticas de CIOMS/RUCAM y M & V

CIOMS/RUCAM		M & V	
Criterios	Puntuación	Criterios	Puntuación
Criterios cronológicos		Criterios cronológicos	
Desde inicio tto. hasta comienzo evento	+2 a +1	Desde inicio tt ²⁰ hasta comienzo evento	+1 a +3
Desde retirada del fármaco hasta comienzo evento	+1 a 0	Desde retirada del fármaco hasta comienzo evento	-3 a +3
Curso de la reacción	-2 a +3	Curso de la reacción	0 a +3
Factores de riesgo		Exclusión de causas alternativas	
Edad (> 55 años)	+1 a 0		-3 a +3
Alcohol	+1 a 0	Manifestaciones extrahepáticas	0 a +3
Tratamiento concomitante	-3 a 0	Datos en la literatura	-3 a +2
Exclusión de causas alternativas	-3 a +2	Reexposición	0 a +3
Datos en la literatura	0 a +2		
Reexposición	-2 a +3		

Con CIOMS la puntuación total puede ser clasificada en 5 categorías: ≤ 0, excluido; 1-2, improbable; 3-5, posible; 6-8, probable; > 8 altamente probable o definido.

Con M & V las categorías de probabilidad son: > 17, definido; 14-17, probable; 10-13, posible; 6-9, dudoso; < 6, excluido.

favorable es la persistencia del agente causal una vez iniciada la ictericia. Para los pacientes con reacción hepática idiosincrásica del tipo hepatocelular clínicamente aparente (ictericia), la proyección de mortalidad (o su marcador subrogado, la necesidad de trasplante) no es inferior al 10%⁴. Parece prudente, por tanto, remitir al hospital a pacientes con sospecha de hepatotoxicidad que presenten estas características.

Tratamiento de la intoxicación con paracetamol

La ingestión de dosis excesivas de paracetamol proporciona la única posibilidad de un tratamiento específico de la enfermedad hepática tóxica: la administración de N-acetilcisteína. La toxicidad hepática aguda por paracetamol se produce habitualmente en un escenario de ingestión masiva con fines accidentales o suicidas, aunque también y de manera creciente en un contexto de dosis terapéuticas elevadas por periodos prolongados de tiempo o circunstancias de inducción microsomal (alcohol) o depleción de glutatión (desnutrición). Aunque la N-acetilcisteína está indicada en todo paciente con evidencia de sobreexposición al paracetamol, con independencia del tiempo transcurrido desde la misma, para que alcance la máxima eficacia, debe administrarse durante las primeras 24 horas (preferiblemente antes de que hayan transcurrido ocho) tras la ingestión, ya que la mortalidad se incrementa sustancialmente a partir de este momento¹⁷.

Tratamiento de la hepatotoxicidad idiosincrásica

No existe ningún tratamiento específico en la hepatopatía tóxica idiosincrásica. Deben tratarse las complicaciones de la enfermedad hepática grave como la ascitis y encefalopatía y remitir al paciente a un centro de trasplante si el INR es mayor que 1,5 o existe encefalopatía. Los resultados obtenidos con el trasplante hepático, son en términos de supervivencia, superponibles a los obtenidos con otras indicaciones. La N-acetilcisteína ha mostrado una cierta eficacia en reducir la necesidad de trasplante en la insuficiencia hepática aguda de origen variado (incluyendo hepatitis tóxica idiosincrásica), a condición de que se administre en los grados iniciales de encefalopatía²³.

El prurito puede ser una manifestación prominente en casos de colestasis debiendo emplearse como primera alternativa las resinas de intercambio (re-

sincolestiramina) y la rifampicina como segunda línea de tratamiento. Los suplementos de vitaminas liposolubles estarían asimismo indicados en la colestasis crónica. Pueden ensayarse los corticoides si la hepatotoxicidad aparece en el contexto de un síndrome general de hipersensibilidad, pero la validez de esta medida no ha sido rigurosamente demostrada. De igual modo, el ácido ursodeoxicólico ha sido utilizado con aparente beneficio en casos de ductopenia y colestasis prolongada pero la experiencia no puede superar la categoría de anecdótica¹⁷.

Prevención y perspectivas reguladoras

Debido a la gravedad potencial que los incidentes de hepatotoxicidad comportan, cada fase del desarrollo de un medicamento incluye un estrecho escrutinio de las enzimas hepáticas. Sin embargo, para detectar enfermedad hepática clínicamente expresiva con un intervalo de confianza del 95%, el número de pacientes expuestos al agente debe ser tres veces superior, al menos, a la incidencia esperada ("regla de tres")²⁴. Así, la identificación de un episodio de toxicidad hepática con una incidencia de 1:10.000 (la incidencia máxima aproximada de la mayoría de las reacciones idiosincrásicas) requeriría el tratamiento de 30.000 pacientes. Si se tiene en cuenta que los ensayos fase III incluyen por lo general de 1.500 a 2.500 pacientes, no debe sorprender que las reacciones hepatotóxicas sean típicamente descubiertas tras la comercialización del producto, cuando decenas de miles de individuos han sido expuestos al fármaco. No obstante, en los ensayos clínicos pueden aparecer señales de alerta de hepatotoxicidad de menor entidad, como son las elevaciones asintomáticas de ALT y, especialmente, de bilirrubina²⁵. Es de particular importancia la magnitud del incremento; una ALT superior o igual a 8 x LSN, sobre todo si se acompaña de un incremento en la bilirrubina directa (superior o igual a 1,5 x LSN) merece una atención especial ya que tales alteraciones muy rara vez ocurren en la población control¹⁷ y son predictivas de episodios clínicos significativos una vez comercializado el medicamento.

Los episodios de hepatotoxicidad clínicamente expresivos ocurrirán en un contexto de un número mayor de sujetos que sufrirían un daño asintomático, detectable únicamente por alteraciones del perfil hepático, especialmente prominentes con

algunos fármacos (isoniazida, estatinas), y que en su mayoría se resuelven a pesar de la continuación del tratamiento. Este fenómeno que se conoce como tolerancia o adaptación parece representar la capacidad del huésped para resolver sin secuelas la agresión iniciada. Los casos de hepatotoxicidad clínicamente manifiestos podrían pues significar, al menos en parte, una incapacidad del huésped para adaptarse. Este hecho constituye, también paradójicamente, la base racional de la monitorización mensual del perfil hepático, esto es, prevenir los episodios de mayor gravedad mediante la vigilancia estrecha del perfil hepático y la retirada precoz del tratamiento (si ALT es superior o igual a 3 x LSN), antes de que la lesión progrese. La estrategia de monitorización, sin embargo, no está exenta de problemas²⁴; en primer lugar y dado que la mayoría de los sujetos “se adaptan”, podríamos dejar sin los beneficios de un fármaco útil a muchos pacientes que finalmente no desarrollarían episodios de significado clínico. Por otra parte, las elevaciones asintomáticas de las transaminasas no siempre reflejan hepatotoxicidad dado que ocurren frecuentemente en sujetos no expuestos a fármacos. Además, solo sería aplicable en la práctica a los casos de toxicidad hepática de mecanismo metabólico, dado que el periodo de latencia para las reacciones alérgicas es usualmente demasiado breve. De otro lado, la frecuencia ideal de monitorización es desconocida; arbitrariamente se elige la mensual, pero se han documentado casos de rápida instauración de lesión tras una monitorización previa negativa. No obstante, un intervalo menor es escasamente práctico. En última instancia, quizá el mayor problema asociado a la estrategia de monitorización es la falta de adherencia de médicos y pacientes. De hecho, aunque en supuestos concretos (terapia antituberculosa) la monitorización mensual ha probado su eficacia y está perfectamente integrada en las guías de práctica clínica, experiencias recientes con otros fármacos (troglitazona y bromfenac en EE.UU.) han sido absolutamente desalentadoras¹⁷.

Bibliografía

1. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C *et al.* Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002;36:451-5.
2. Vuppalanchi R, Liangpunsakul S, Chalasani N. Etiology of New-Onset Jaundice: How Often Is It Caused by Idiosyncratic Drug-Induced Liver

Injury in The United States? *Am J Gastroenterol* 2007;102:558-62.

3. Whitehead MW, Hawkes ND, Hainsworth I, Kingham JGC. A prospective study of the causes of notably raised aspartate aminotransferase of liver origin. *Gut* 1999;45:129-33.
4. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández C, González-Grande R, Camargo R, Fernández-Bonilla E *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.
5. Andrade RJ, Tulkens PM. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. *J Antimicrob Chemother* 2011; (en prensa).
6. Lammert C, Einarsson S, Saha C, Niklasson A, Bjornsson E, Chalasani N. Relationship Between Daily Dose of Oral Medications and Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury: Search for Signals. *Hepatology* 2008;47:2003-9.
7. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003;349:474-85.
8. Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat Reviews Drug Discov* 2005;4:489-99.
9. Jacquemin E, Cresteil D, Manouvrier S, Bout O, Hadchouel M. Heterozygous non-sense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Lancet* 1999;353:210-1.
10. Lucena MI, Andrade RJ, Martínez C, Ulzurrun E, García-Martín E, Borraz Y *et al.* Glutathione S-transferase M1 and T1 null genotypes increase susceptibility to idiosyncratic drug-induced liver injury. *Hepatology* 2008;48:588-96.
11. Lucena MI, Molokhia M, Shen Y, Urban TJ, Aithal GP, Andrade RJ *et al.* Susceptibility to amoxicillin/clavulanate induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles. *Gastroenterology* 2011; (en prensa).
12. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H *et al.* Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury (DILI). *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:806-15.
13. Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N, García-Cortes M, Fernández MC, Romero-Gómez M *et al.* Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. *Hepatology* 2009;49:2001-9.
14. Davern TJ, James L, Hinson JA, Fontana RJ, Lalani E, Munoz S *et al.* Measurement of serum acetaminophen-protein adducts in patients with acute liver failure. *Gastroenterology* 2006;130:687-94.
15. Andrade RJ, Camargo R, Lucena MI, González-Grande R. Causality assessment in drug-

- induced hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3:329-44.
16. Andrade RJ, Lucena MI, Alcántara R, Fraile JM. Bentazepam-associated chronic liver disease. *Lancet* 1994;343:860.
 17. Kaplowitz N, Deleve LD. Drug-induced liver disease. Informa, Healthcare. New York 2007. Andrade RJ, Robles M, Lucena MI. Rechallenge in drug-induced liver injury: The attractive hazard. *Expert Opin Drug Saf* 2009;8:709-71.
 18. Danan G, Bénichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993;46:1323-30.
 19. María V, Victorino R. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology* 1997;26:664-9.
 20. Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ, Pérez-Sánchez C, Sánchez de la Cuesta F. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology* 2001;33:123-30.
 21. García-Cortés M, Stephens C, Fernández-Castañer A, Lucena MI, Andrade RJ. Causality assessment methods in drug induced liver injury: strengths and weaknesses. *J Hepatol* 2011; (en prensa).
 22. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM *et al*. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009;137:856-64.
 23. Kaplowitz N. Drug-induced liver disorders: implications for drug development and regulation. *Drug Saf* 2001;24:483-90.
 24. Watkins PB, Seligman PJ, Pears JS, Avigan MI, Senior JR. Using controlled clinical trials to learn more about acute drug-induced liver injury. *Hepatology* 2008;48:1680-9.