

Daño hepático por fármacos: características clínicas e histológicas en 33 casos

Jorge Contreras B¹, Jaime Poniachik T¹, Marcela Planzer D¹,
Raúl Lazarte C¹, Gladys Smok S², Danny Oksenberg R¹,
Ana María Madrid S¹, Javier Brahm B¹.

Drug induced liver disease: clinical and pathological patterns in 33 cases

Background: Drug induced liver disease (DILD) is common and of difficult diagnosis. **Aim:** To report the clinical, laboratory and pathological findings in 33 patients with DILD. **Patients and methods:** We revised 1,164 liver biopsies and 57 were selected as suspicious of DILD. In these, the scale proposed by Maria et al was applied to assess the possibility of hepatotoxicity reactions and 33 were selected. **Results:** The 33 cases had a mean age of 48±18 years and 14 were male. Forty eight medications were involved, with an average of 1.4 drugs per patient. The main drugs were antimicrobials, antineoplastics-immunosuppressives and non-steroidal antiinflammatory drugs. The clinical presentations in order of frequency were cholestasis, hepatitis, asymptomatic, fulminant hepatitis and cirrhosis. The laboratory alterations observed in cases with hepatitis were 20 fold transaminase and bilirubin elevation. In cholestasis, moderate elevations of alkaline phosphatases and gamma glytamyl transferase were observed. Pathology showed hepatocellular damage, cholestasis and mixed damage, but also submassive necrosis and cirrhosis in one case. **Conclusions:** The present study confirms that DILD is frequently unpredictable and that it can cause a wide variety of clinical and pathological presentations, that can even evolve to chronicity (Rev Méd Chile 2003; 131: 1128-34).

(Key Words: Drug hypersensitivity; Drug toxicity)

Recibido el 29 de agosto, 2002. Aceptado en versión corregida el 29 de julio, 2003.

¹Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina.

²Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Santiago de Chile.

El daño hepático por fármacos (DHF) constituye un problema clínico relacionado directamente con una intervención médica, siendo su diagnóstico difícil porque no existen exámenes de

Correspondencia a: Dr. Jaime Poniachik T. Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santos Dumont 999. Independencia, Santiago. Fono 6788350. Fax 6788349. E mail: jponiach@ns.hospital.uchile.cl

certeza. La prevalencia de consumo de fármacos en el paciente adulto y especialmente en el paciente anciano es elevado, y lo más frecuente frente a una reacción hepatotóxica es el antecedente de consumo de múltiples fármacos. Son elementos de alta sospecha, la evidencia de pruebas hepáticas normales previas a la utilización de una droga y la exclusión de otras causas de enfermedad hepática.

El DHF representa entre 2 y 5% de los casos de ictericia de pacientes hospitalizados y 10% de las hepatitis agudas del adulto y más de 40% en los mayores de 50 años. Además, representa aproximadamente 25% de las causas de falla hepática fulminante en el adulto¹.

El espectro de presentación clínica es muy variable e incluye desde formas asintomáticas, formas agudas hepáticas o colestásicas, casos graves con falla hepática fulminante, hasta llegar a daño hepático crónico. Las formas crónicas incluyen hepatitis crónica, fibrosis y cirrosis, y menos frecuentemente, se describen granulomas y lesiones vasculares. También se han asociado algunas drogas a neoplasias, como el adenoma hepático

secundario a anticonceptivos orales. Existen pocas publicaciones en la literatura que agrupen casos de daño hepático por drogas con documentación histológica^{1,2}.

El objetivo de este trabajo es analizar las características clínicas, el tipo de fármacos, la histopatología y la evolución de un grupo de pacientes con hepatotoxicidad por fármacos, vistos en nuestro hospital entre 1988 a 2000.

PACIENTES Y MÉTODO

Se revisaron 1.164 biopsias del período 1988 a 2000, seleccionándose 57 casos de supuesto DHF

Tabla 1. Escala clínica para el diagnóstico de hepatitis inducida por drogas (Maria y col)³

Elementos Clínicos	Puntaje
I. Relación temporal entre la droga y la reacción	
A. Tiempo de la ingesta de la droga y primera manifestación clínica o de laboratorio	
4 días a 8 semanas	3
<4 días o >8 semanas	1
B. Tiempo de retiro de la droga antes del comienzo de manifestaciones	
0 a 7 días	3
8 a 15 días	0
más de 15 días	-3
C. Tiempo de retiro de la droga antes de normalización de laboratorio	
<6 meses (colestasia o mixto) y <2 meses hepatocelular	3
>6 meses o >2 meses	0
II. Exclusión de causas alternativas	
Completa exclusión	3
Parcial exclusión	0
Posible causa alternativa	-1
Probable causa alternativa	-1
III. Manifestaciones extrahepáticas	
4 o más	3
2 ó 3	2
1	1
Ninguna	0
IV. Reexposición intencional o accidental	
Test positivo	3
Test negativo	0
V. Previo reporte en la literatura	
Sí	2
No (drogas menos de 5 años de marketing)	0
No (drogas con más de 5 años de marketing)	-3

Definitivo >17, Probable 14-17, Posible 10-13, Indeterminado 6-9, Excluido <6.

de pacientes que consultaron en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Se aplicó la escala diagnóstica para la evaluación de sospecha de reacción adversa a fármacos hepatotóxicos de María y col (Tabla 1). Esta asigna puntaje a la relación temporal entre la ingesta del fármaco y a la reacción hepatotóxica, a la exclusión de causas alternativas de daño hepático, a manifestaciones extrahepáticas, a reexposición intencional o accidental a la droga y a la información previa en la literatura de la hepatotoxicidad atribuida a ese fármaco en particular. Esta escala permite clasificar finalmente al evento en: definitivo, probable, posible, indeterminado y excluido (Tabla 1). De acuerdo a lo anterior, se analizaron finalmente 33 casos de hepatotoxicidad atribuida a fármacos, siendo la edad promedio $48,3 \pm 18,4$ años (rango 20-76), 19 (57,5%) fueron mujeres y 14 (42,5%) hombres. En todos los casos se consignó estudio con pruebas hepáticas, tiempo de protrombina, serología para virus de hepatitis (A, B y C), saturación de transferrina y ferritina, autoanticuerpos (antinucleares, antimúsculo liso y antimitocondriales) y ecotomografía abdominal o tomografía computada de abdomen, cuando estuvieron disponibles. Se excluyeron los pacientes que consumían más de 20 g de alcohol diariamente.

Se evaluó para el análisis el sexo, edad y pruebas hepáticas; y la forma de presentación clínica consignando síntomas y signos. Se registraron todos los fármacos que potencialmente estaban en relación al daño hepático, considerando dosis, tiempo de consumo y perfil de presentación temporal entre las manifestaciones y la ingesta de la droga. Se consideraron todos los fármacos que coincidían temporalmente con la hepatotoxicidad, incluyendo en algunos casos más de uno. Se analizó además el seguimiento clínico posterior a la suspensión del fármaco, consignando mejoría total o parcial, cronicidad o muerte. Finalmente, se revisaron las biopsias hepáticas, agrupándolas según el tipo de daño (hepatocelular, colestásico, mixto u otro).

RESULTADOS

Al aplicar la escala de María y col. (Tabla 1) a los 57 casos de supuesto DHF, ningún paciente tenía

clasificación definitiva, aunque en 7 pacientes parecía probable, en 15 pacientes posible y en 11 pacientes indeterminado. Veinticuatro pacientes fueron excluidos, de acuerdo al puntaje alcanzado en esta escala.

Luego de aplicar la escala se seleccionaron entonces para el análisis, 33 casos de daño hepático por fármacos.

Las manifestaciones clínicas fueron un cuadro colestásico en 10 pacientes (30,4%), hepatitis aguda en 8 (24,2%), mixto (hepatitis colestásica) en 8 (24,2%), falla hepática fulminante en 3 (9,1%), asintomático con alteración de pruebas hepáticas en 3 (9,1%) y cirrosis en 1 paciente (3%) (Tabla 2).

Las alteraciones de las pruebas hepáticas mostraron elevaciones de la bilirrubina en más de 5 veces su valor normal (rango 0-64 veces) y de las aminotransferasas en promedio aproximadamente 20 veces (rango 0-120 veces), también las fosfatasas alcalinas y la gamaglutamiltranspeptidasa se elevaron en más de 5 veces (rango 0-66 veces).

Los fármacos encontrados fueron 48, con un promedio de 1,4 fármacos por paciente, todos los cuales eran potencial causa de daño hepático. En 20 pacientes había un solo fármaco, en 12 pacientes dos fármacos y en 1 paciente tres fármacos. El tiempo de consumo promedio fue 480 días (rango 1 día a 19 años), si no se consideraran los 6 pacientes con daño hepático por metotrexato el tiempo consumo promedio sería 195 días (rango 1 día a 1,4 años). La lista de drogas por grupo farmacológico se presenta en la Tabla 3. Por etiología individual, el más importante fue el metotrexato con 6 casos. Uno de estos pacientes,

Tabla 2. Manifestaciones clínicas en 33 casos de daño hepático por fármacos

Cuadro clínico	Pacientes	%
Colestásico	10	30,4
Hepatitis aguda	8	24,2
Mixto (hepatitis colestásica)	8	24,2
Asintomático	3	9,1
Insuficiencia hepática fulminante	3	9,1
Crónico (cirrosis)	1	3

que se presentó con cirrosis hepática, era portador de psoriasis y tenía un tiempo de consumo mayor a 19 años con una dosis acumulada de más de 2 g. El segundo fármaco individual fue la nitrofurantoína con tres casos. También se destacaron el piroxicam, isoniacida, propiltiouracilo y halotano con dos casos cada uno (Tabla 4).

Los hallazgos histopatológicos fueron los siguientes: daño hepatocelular en 14 pacientes

Tabla 3. Daño hepático por fármacos, según grupo farmacológico, en 33 pacientes

Grupo Farmacológico	n
Antibióticos	10
Antineoplásicos-inmunosupresores	8
Analgésicos-antiinflamatorios no esteroideos	6
Fármacos que actúan en Sistema Nervioso Central	4
Antirretrovirales	4
Derivados hormonales	4
Gases anestésicos	2
Antihipertensivos	2
Retinoides	2
Antitiroideos	2
Relajantes musculares	1
Antimicóticos	1
Antiparasitarios	1
Antiagregantes plaquetarios	1

*En 13 pacientes había más de un fármaco involucrado.

Tabla 4. Fármacos asociados a hepatotoxicidad en 33 pacientes

Fármacos	Pacientes
Metotrexato	6 casos
Nitrofurantoína	3 casos
Piroxicam, Isoniacida, Propiltiouracilo, Halotano, Zidovudina, Lamivudina, Dipirona, Retinoides, Etinilestradiol-levonorgestrel	2 casos cada uno
Diclofenaco, Procarbazina, Ciclofosfamida, Clormezanona, Rifampicina, Pirazinamida, Metildopa, Paracetamol, Anaprolina, Cotrimoxazol, Fenitoína, Penicilina Benzatina, Ticlopidina, Clorpromazina, Enalapril, Estradiol-prasterona, Amitriptilina, Carbamazepina, Mebendazol, Ketoconazol, Amoxicilina-Ácido Clavulánico	1 caso cada uno

*En 13 pacientes había más de un fármaco involucrado

(42,4%), daño mixto (hepatocelular con colestasis) en 10 (30,3%), colestasis en 5 (15,1%), necrosis hepática submasiva en 3 (9,1%) y cirrosis en 1 paciente (3%) (Tabla 5). Al analizar en la histología elementos de cronicidad como fibrosis, cirrosis o infiltrado inflamatorio crónico, encontramos 17 (51,6%) casos de daño crónico y 16 pacientes (48,4%) con daño agudo.

Con respecto a la evolución, 18 pacientes recuperaron totalmente tanto sus síntomas como sus exámenes de laboratorio luego de la suspensión del fármaco. En 9 se consignó persistencia de las pruebas hepáticas alteradas hasta el final del seguimiento. Tres pacientes presentaron falla hepática fulminante con encefalopatía hepática con resultado fatal. Un paciente evolucionó con síntomas propios de cirrosis hepática. Finalmente en 2

Tabla 5. Hallazgos histopatológicos en 33 pacientes con daño hepático por fármacos

Histología	Pacientes	%
Hepatocelular	14	42,5
Mixto (colestasis/hepatocelular)	10	30,3
Colestasis pura	5	15,1
Necrosis submasiva	3	9,1
Cirrosis	1	3

pacientes no se consignó el seguimiento luego del diagnóstico (Tabla 6).

DISCUSIÓN

El DHF es un problema frecuente en la práctica clínica, y si bien muchas veces es sospechado, es difícil su confirmación. No existen exámenes objetivos para un diagnóstico definitivo. En este trabajo, se aplicó la escala diagnóstica clínica para evaluación de daño hepático por fármacos de

Maria y col³, a un grupo de 57 casos de supuesto DHF, seleccionando finalmente 33 casos, todos con estudio histopatológico. Es probable que esta escala no sea muy específica, ya que en los casos de falla hepática fulminante con resultado fatal o cuando el paciente es trasplantado, esta escala subestima el puntaje, porque no es posible completar el seguimiento clínico. Sin embargo, la única forma de objetivar el daño hepático por fármacos es aplicar algún tipo de escala conocida, para establecer causalidad de una droga en particular^{4,5}. En estos 33 casos, se consideró un

Tabla 6. Evolución y presentación clínica en 33 pacientes con daño hepático por fármacos

Evolución	Fármacos (n pacientes) Cuadro Clínico	n total pacientes
Recuperación total clínica y de laboratorio luego de suspender él o los fármacos	Diclofenaco (1) I Rifampicina-Pirazinamida-Isoniazida(1)C,H Metildopa (1) I Piroxicam-Dipirona (1) I Propiltiouracilo (1) I,C Clorpromazina (1) I Anaprolina (1) I,P Metotrexato-Isoniazida (1) A Etinilestradiol+levonorgestrel (1)I,P Cotrimoxazol-Etinilest.+levonorg. (1)I,P Fenitoina-P. Benzatina (1) I,C,R Ticlopidina-Enalapril (1) I,C Nitrofurantoína (3) I,C,R Amitriptilina-Carbamazepina (1) I,P,H Mebendazol (1) I,C Ketoconazol (1) I,P	18
Persistencia de alteraciones clínicas y/o de laboratorio hasta el final del seguimiento (2 semanas-6 meses), luego de suspender él o los fármacos	Amoxicilina+Ac.Clavulánico(1)I,P Retinoide (1) A Procarbazina-Ciclofosfamida (1) C Metotrexato (3) A Metotrexato-Retinoide (1) C,H Zidovudina-Lamivudina (2) A,H	9
Fallecidos	Propiltiouracilo (1) F Halotano (1) F Halotano-Paracetamol (1) F	3
No se consignó la evolución	Clormezanona-Piroxicam (1) I,P Estradiol+Prasterona-Dipirona (1) I,H	2
Manifestaciones clínicas de cirrosis hepática	Metotrexato (1) C,as	1

Clínica: I=Ictericia, C=Compromiso del estado general, A=Asintomático, P=Prurito, H=Hepatomegalia, R=Rush, F=Falla hepática fulminante, as=Ascitis.

total de 48 fármacos potencialmente asociados, que coincidieron con el perfil temporal de presentación de la reacción hepatotóxica y que en casi la mitad de los casos, no fue posible atribuir sólo a una droga en particular. Todas las asociaciones para los fármacos encontrados están documentados en la literatura previamente^{1,2,6}.

En nuestra serie se encontró que las causas más frecuentes fueron los antibióticos, antineoplásicos-inmunosupresores y antiinflamatorios no esteroideos. Es destacable, por etiología individual, el metotrexato, con seis casos en total. Para este fármaco está descrito la asociación con daño hepatocelular del tipo necrosis con esteatosis, y dependiendo de la dosis acumulada, también fibrosis y cirrosis, como lo fue en uno de los casos de nuestra serie^{7,8}. Los antibióticos son frecuente causa de daño hepatotóxico por lo frecuente de su uso, y tienen un amplio espectro de presentación, con formas clínicas hepáticas o colestásicas. Así por ejemplo, la nitrofurantoína produce típicamente daño hepático hepatocelular, describiéndose también un cuadro de hepatitis crónica activa con presencia de autoanticuerpos, como en la hepatitis autoinmune^{9,10}. También se han comunicado factores predisponentes para la hepatitis inducida por isoniazida en el tratamiento contra la tuberculosis¹¹. En nuestra serie se presentaron tres casos por nitrofurantoína y dos por isoniazida. También se han descrito últimamente casos de daño hepático por antirretrovirales utilizados en el tratamiento del SIDA, que producen esteatohepatitis, presente en dos casos de nuestra serie^{12,13}. Los antiinflamatorios no esteroideos, se asocian a un amplio espectro de formas clínicas, desde elevaciones mínimas de las transaminasas, hasta hepatitis fulminante. También hay casos de hepatitis colestásica descritos para antiinflamatorios no esteroideos^{14,15} como piroxicam y diclofenaco, como lo fue en tres pacientes de nuestra serie (dos por piroxicam y uno por diclofenaco). Es importante señalar los casos de hepatotoxicidad por anabólicos y derivados hormonales que son frecuentes productores de colestasis, presente en cuatro casos de nuestra serie¹⁶.

La presentación clínica más frecuente fue colestásica, seguida de casos de hepatitis aguda y hepatitis colestásica. También un grupo de pa-

cientes asintomáticos, pero con pruebas hepáticas alteradas y en tres casos la presentación fue de falla hepática fulminante, con resultado fatal. De éstos últimos, dos eran por halotano y uno por propiltiouracilo, ambos asociados con necrosis submasiva según la literatura¹⁷⁻²⁰. Finalmente, en un caso la presentación correspondió a cirrosis hepática (en el caso por metotrexato ya señalado previamente).

La evolución de la gran mayoría fue a la recuperación total, clínica y de laboratorio, al suspender las drogas responsables, a excepción de los casos descritos anteriormente.

Como era de esperar, los hallazgos de laboratorio se caracterizaron por grandes elevaciones de las aminotransferasas en los casos de daño hepatocelular con inflamación y necrosis, alcanzando más de 20 veces los valores normales. En los casos de colestasis o daño mixto colestásico y hepático, había elevación moderada de fosfatasa alcalinas y gamaglutamiltranspeptidasas, del orden de 5 a 7 veces y gran aumento de bilirrubina sobre 20 veces el valor normal en promedio.

Al igual que en la literatura disponible, los hallazgos histológicos mostraron que la presentación más frecuente fue el daño hepatocelular y el daño mixto hepatocelular con colestasis y luego colestasis pura. Pueden existir otras formas histológicas, como aparición de granulomas, colangitis, entre otras, no encontradas en esta serie^{1,2,6}. Es importante hacer notar, que en más de la mitad de los casos se encontraron elementos de cronicidad en la histología, hecho que se debe tener presente al analizar una biopsia hepática con estos hallazgos e investigar la presencia de fármacos.

Finalmente, podemos señalar que para establecer el diagnóstico de DHF es conveniente utilizar algún tipo de escala clínica para atribuir causalidad a una droga en particular. La lista de fármacos que potencialmente son hepatotóxicos es muy extensa, y en la mayoría de los casos no es predecible ni es dosis dependiente. Por lo tanto, debemos tener presente que el daño hepático puede producirse tanto en forma aguda o crónica, leve o grave y es necesario tenerlo en consideración, por lo que es recomendable monitorizar la función hepática, cuando la sospecha clínica sea razonable.

REFERENCIAS

1. ZIMMERMAN HJ, ISHAK KG. General aspects of drug induced liver disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995; 248; 24: 739-57.
2. ZIMMERMANN HJ. Drug-induced liver disease. *Clinics in Liver Disease* 2000; 4: 73-96.
3. MARIA VA, VICTORINO RM. Development and validation of a clinical for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology* 1997; 26: 664-9.
4. AITHAL GP, RAWLINS MD, DAY CP. Clinical diagnostic scale: a useful tool in the evaluation of suspected hepatotoxic adverse drug reactions. *J Hepatol* 2000; 33: 949-52.
5. BENICHOU C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an International Consensus Meeting. *J Hepatol* 1990; 11: 272-6.
6. LEWIS JH. Drug-induced Liver Disease. *Med Clin North Am* 2000; 84: 1275-311.
7. GILBERT SC, KLINTMALM G, MENTER A, SILVERMAN A. Methotrexate-induced cirrhosis requiring liver transplantation in three patients with psoriasis: A word of caution in light of the expanding use of this «steroid sparing» agent. *Arch Intern Med* 1990; 150: 889-91.
8. WEST SG. Methotrexate hepatotoxicity. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23: 883-915.
9. STRICKER BH, BLOK AP, CLAAS FH, VANPARYS GE, DESMET VT. Hepatic injury associated with the use of nitrofurantoin: A clinicopathological study of 52 reported cases. *Hepatology* 1988; 8: 599-606.
10. HATOFF DE, COHEN M, SCHWEIGERT BF, TALBERT WM. Nitrofurantoin: Another cause of drug-induced chronic active hepatitis? *Am J Med* 1979; 67: 117-21.
11. GRONHAGEN-RISKA C, HELLSTROM PE, FROSE THB. Predisposing factors in hepatitis induced by isoniazid-rifampin treatment of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 461-6.
12. GRADON JD, CHAPNICK EK, SEPKOWITZ DV. Zidovudine-induced hepatitis. *J Intern Med* 1992; 231: 317-8.
13. SCHIANO TD, LISSOS TW, AHMED A, SIANO C, ZAITMAN D, COHN G ET AL. Lamivudine-stavudine-induced liver failure in hepatitis B cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1563-4.
14. PONIACHIK J, GUERRERO J, CALDERÓN P, SMOK G, MORALES A, MUÑOZ G ET AL. Hepatitis colestásica por piroxicam: caso clínico. *Rev Méd Chile* 1998; 126: 548-52.
15. HELFGOTT SM, SANDBERG-COOK J, ZAKIM D, NESTLER J. Diclofenac-associated hepatotoxicity. *JAMA* 1990; 264: 2660-2.
16. SOE K, SOE M, GLUUD C. Liver pathology associated with the use of anabolic-androgenic steroids. *Liver* 1992; 12: 73-9.
17. BROWN BR, GANDOLF AJ. Adverse effects of volatile anaesthetics. *Br J Anaesth* 1987; 59: 14-23.
18. NEUBERGER J. Halothane hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 631-3.
19. LIAW Y, HUANG M, FAN K, WU SS, CHEN TJ. Hepatic injury during propylthiouracil therapy in patients with hyperthyroidism: A cohort study. *Ann Intern Med* 1993; 118: 424-8.
20. SAFANI MM, TATRO DS, RUDD P. Fatal propylthiouracil-induced hepatitis. *Arch Intern Med* 1982; 142: 838-9.