



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



HÍGADO

Lesión hepática idiosincrática inducida por drogas

J. A. Velarde-Ruíz Velasco

Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde"

Recibido el 7 de junio de 2016; aceptado el 30 de junio de 2016

Introducción

La lesión hepática idiosincrática inducida por drogas (DILI) es una reacción adversa poco frecuente, que puede llevar a la ictericia, la insuficiencia hepática e incluso a la muerte. Los antimicrobianos y los suplementos dietéticos o de hierbas están entre las clases terapéuticas más comunes en el mundo occidental. La DILI se clasifica en dos tipos: Intrínseca e idiosincrática. La DILI idiosincrática se define como la hepatotoxicidad que afecta solamente a individuos susceptibles, con reacción a menor dosis dependiente y mayor latencia, presentación y curso clínico.¹ Tradicionalmente, la DILI se ha dividido en tres principales patrones bioquímicos con base en el valor de R , el cual se basa en la relación de la aminotransferasa de alanino (ALT) y la fosfatasa alcalina (FA): (a) Hepatocelular: Valor de $R > 5$, (b) colestásico: Valor de $R < 2$ y (c) mixto: Valor de $R > 2 < 5$. Para evaluar la causalidad, se utiliza el modelo RUCAM (de Roussel Uclaf Assesment Model o Método de evaluación de causalidad Roussel Uclaf).² En la pasada edición de la Digestive Disease Week 2016 se presentaron en total 19 trabajos de investigación sobre DILI, donde se abordaron aspectos epidemiológicos, mortalidad y de investigación básica sobre algunos grupos de fármacos relacionados con la DILI y situaciones clínicas especiales.

Epidemiología

Se realizó un estudio prospectivo de 2013 a 2015. Se revisaron un total de 53 casos (54.7% masculinos) con una edad media de 47.6 años, donde las manifestaciones clínicas predominantes fueron: Náuseas, vómitos, anorexia, prurito e ictericia. Las drogas antituberculosas (AT) (47%) fueron la causa más común. El patrón hepatocelular se presentó en el 54.7%, el mixto en el 26% y el colestásico en el 18.9% de los casos. La mortalidad fue de un 18.9% (cuatro por insuficiencia hepática aguda y seis por daño hepático agudo en crónico). La mortalidad fue más alta en aquellos > 50 años, con albúmina baja (< 3.5), INR prolongado (> 2), presencia de enfermedad hepática crónica y el índice de MELD alto.³ En otro trabajo, basado en pacientes hospitalizados en el periodo de 2009 a 2013, se analizaron 159,061 ingresos con enfermedades hepáticas, de los cuales 6,516 fueron debidos a enfermedades tóxicas del hígado. La edad media fue de 51.9 años. Los tipos de lesión más comunes fueron hepatitis aguda (33.5%), no clasificada (27%) y hepatitis necrótica (25%). La tasa de mortalidad hospitalaria fue del 3.2% y a 90 días fue del 19.9%. Las causas de DILI más comunes fueron asociadas con acetaminofén (35%), AT (26.7%) y rifampicina (8%). La cirrosis, la edad avanzada y el sexo masculino fueron los factores más asociados con mortalidad.⁴

Correspondencia de Autor: Mariano Bárcenas No. 1164, Col. Miraflores, Guadalajara, Jal. C. P. 44260. Teléfono: (33) 3616-1613 y (33) 1222-8507. Correo electrónico: velardemd@yahoo.com.mx (J. A. Velarde-Ruíz Velasco)

Mecanismos y secuelas de hepatotoxicidad: Bases fisiopatológicas

Se presentaron tres trabajos al respecto. El primero de ellos reveló que la carbomil fosfato sintetasa 1 (CFS1) podría tener una función como una alarma extracelular mediada por células inmunes durante lesiones hepáticas.⁵ Otra investigación se realizó para entender el mecanismo de hepatotoxicidad por 6-mercaptopurina (6MP), además de sustentar que la combinación con alopurinol puede eliminar la lesión hepática, ya que se demostró que el alopurinol disminuye los niveles de 6-metilmercaptopurina nucleótido (6MMPN).⁶ A este respecto, se presentó otro trabajo retrospectivo de pacientes pediátricos con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal tratados con tiopurinas, concluyendo que al adicionar alopurinol al tratamiento, se normalizan las enzimas hepáticas.⁷

DILI por agentes antituberculosos

Se presentó un trabajo donde se valoran los factores de riesgo asociados en 40 casos de DILI por drogas antituberculosas (DILI-AT) y 60 casos de pacientes con tuberculosis pulmonar con tratamiento sin alteraciones hepáticas (grupo control). Este estudio estableció una correlación positiva entre malnutrición, estado de portador de HBsAg, VIH positivo, polimorfismo de acetilador bajo de N-acetil transferasa (NAT2), mutación de la glutatión S transferasa 1 y DILI-AT.⁸

En otro cartel se presentaron los factores de riesgo en pacientes con cirrosis bajo tratamiento contra tuberculosis para buscar un índice que ayudara a predecir la hepatotoxicidad. De 135 cirróticos con tuberculosis, se incluyeron a 73; de éstos, 33 (45%) desarrollaron DILI en un tiempo medio de 8.5 días y el 41% la presentó en los primeros 7 días de inicio del tratamiento. Los regímenes que contenían pirazinamida, los antecedentes de consumo de alcohol, y el estadio Child-Pugh B o C, se asociaron significativamente con DILI-AT. Con lo anterior, proponen un índice con estos tres parámetros, asignándoles un puntaje para determinar si está presente o no, clasificándolos en riesgo bajo (índice 0-4), riesgo moderado (índice 5-8) y riesgo alto (índice 9-12). Sin embargo, este índice necesita validación.⁹

DILI y AINE

Se presentó un cartel de una revisión sistemática y meta-análisis sobre la DILI por AINE, donde se analizan seis estudios observacionales, en los cuales se encontró que los usuarios de estos fármacos tienen alto riesgo de DILI (RR 2.13, IC 95%; 1.76-2.58) comparado con la población que no los consume. Los fármacos involucrados fueron flubiprofeno, sulindaco, ibuprofeno y diclofenaco. No existió incremento en el riesgo con naproxeno y piroxicam.¹⁰

DILI en pacientes con cáncer

Otra investigación presentada describe el espectro clínico de DILI en pacientes con cáncer genitourinario. Se siguió prospectivamente una cohorte de 474 sujetos sometidos a

quimioterapia por malignidad genitourinaria de enero de 2013 a diciembre de 2014. Se identificaron 45 (9.5%) casos de DILI, donde pazopanib fue el fármaco más frecuentemente implicado (26%).¹¹

Hepatotoxicidad por azatioprina

Se revisaron retrospectivamente un total de 293 pacientes con diferentes indicaciones para el consumo de azatioprina. Sólo ocho pacientes con edad media de 45 años se diagnosticaron con DILI (75% fueron mujeres). El RUCAM fue de alta probabilidad en dos y probable en seis. El tiempo de latencia para la instalación de hepatotoxicidad fue de 7-236 días. El 50% tuvieron síntomas, entre los cuales predominó la ictericia. El patrón de daño fue mixto en el 50% de los casos, colestásico en el 37.5% y hepatocelular en el 12.5%. Todos los pacientes se recuperaron por completo al suspender el consumo del fármaco.¹²

Interacciones de las hierbas con el tratamiento de hepatitis B y C

Se analizó un cartel sobre una revisión sistemática sobre el efecto de la interacción de la herbolaria y el tratamiento para hepatitis B y C. La revisión incluyó trabajos de 1990 a 2015. Se seleccionó un total de 58 artículos, de los cuales se hallaron 247 interacciones de hierbas-fármacos para la hepatitis. Fueron identificadas 158 hierbas y 15 medicamentos. La limitante del cartel es que no refiere si alguno de estos compuestos tuvo efecto adverso con la interacción entre hierbas y fármacos o algún grado de DILI.¹³

Insuficiencia hepática aguda (IHA)

Se presentó un trabajo donde se observó que la combinación de levetiracetam y temozolamida pueden precipitar IHA y muerte, a diferencia de cuando se prescriben como monoterapia.¹⁴

Investigación básica con posible visión traslacional

En esta área se presentaron cuatro trabajos en ratones y en modelos in vivo e in vitro. Un estudio fue sobre el papel protector del ácido 4-fenil butírico (PBA) en un modelo de hepatotoxicidad inducida por acetaminofén en ratones. El resultado fue que el PBA previene la necrosis masiva de hepatocitos por prevención de estrés oxidativo y de translocación de Bax.¹⁵ Con buenos resultados, se presentaron dos estudios sobre el efecto citoprotector de la trombomodulina soluble humana (TMh) en el daño endotelial que se observa en el síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS).^{16,17} También se presentó un trabajo donde el ácido clorogénico (ACG) facilita la acumulación de factor nuclear eritroide relacionado con el factor 2 (Nrf2), el cual es una molécula que previene el estrés oxidativo por inducción de otras enzimas.¹⁸ Finalmente, un modelo preclínico en ratones demostró que el bloqueo selectivo de la E-selectina conduce a una menor migración de neutrófilos con reducción de lesión hepática en DILI por sobredosis de acetaminofén.¹⁹

Conclusiones

Una de las causas más comunes de DILI reportadas en los trabajos fueron los AT y el acetaminofén. La mortalidad puede variar hasta casi un 20%. Dependiendo del fármaco involucrado es el patrón de daño que se presenta. Hay factores asociados para identificar quién puede ser susceptible a DILI, siendo un grupo especial el de los cirróticos. No hay criterios uniformes para clasificar el diagnóstico y evaluación de causalidad de la DILI. La investigación básica puede abrir nuevas opciones de tratamiento para prevenir las lesiones en DILI.

Financiamiento

El autor no recibió financiamiento para elaborar este trabajo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

- 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;109:950-966.
- Lewis J. The art and science of diagnosing and managing drug-induced liver injury in 2015 and beyond. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13-2173-2189.
- Remalayam B, Thomas V. Etiology, clinical features, outcome, and predictors of mortality of drug induced liver injury (DILI): A prospective study. Sesión de carteles presentada en DDW; 2016 mayo 21-24; San Diego, CA. Sa1563.
- Sobhonslidsuk A, Poovorawan K, Soonthornworasiri N, et al. The incidence, presentation, outcomes, risk of mortality and economic burden of drug-induced liver injury from a national database in Thailand. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2016, mayo 21-24. San Diego, CA; Sa1566.
- Park MJ, Kwan R, Maitra D, et al. Carbamoyl phosphate synthetase-1 is released in microvesicles during acute mouse liver injury ex vivo and in vivo. [abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S1029.
- Cunningham B, Krishnamurthy J, Deutsch J, et al. Elucidating the mechanism of 6-mercaptopurine induced hepatotoxicity and how combination with allopurinol eliminates the hepatotoxicity. [abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S1030.
- Serpico M, Maltz R, Crandall WV, et al. Combination therapy with thiopurines and allopurinol effectively limits hepatotoxicity and increases metabolite levels in pediatric inflammatory bowel disease. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2016, mayo 21-24. San Diego, CA; Mo1772.
- Mutneja H, Arora S, Kar P. Assessment of risk factors for anti-tubercular therapy induced hepatitis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2016, mayo 21-24. San Diego, CA; Sa1564.
- Laoveeravat P, Wongjarupong N, Phathong C, et al. Risk factors and a predictive score for anti-tuberculosis drug-induced liver injury (at-DILI) in patients with cirrhosis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2016, mayo 21-24. San Diego, CA. Sa1562.
- Chirapongsathorn S, Krittanawong C, Farrell AM, et al. Risk of non-steroidal anti-inflammatory drugs-related serious drug-induced liver injury: A systematic review and meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2016, mayo 21-24. San Diego, CA; Sa1558.
- Kesar V, Devuni D, Azad A, et al. The clinical spectrum of liver injury in cancer patients. [abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S1029.
- Siramolpiwat S, Sakonlaya D. Clinical and histologic features of azathioprine-induced hepatotoxicity. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2016, mayo 21-24. San Diego, CA; Sa1561.
- Zhang H. An analysis and systematic review of deleterious herbs interaction with current pharmaceutical agents for hepatitis B and C treatment. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2016, mayo 21-24. San Diego, CA; Sa1560.
- Cohen J, Khoury T, Chen S. acute liver injury secondary to levetiracetam and temozolomide co-treatment. [abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S1030.
- Kon K, Kusama H, Ikejima K, et al. Protective role of 4-phenyl butyric acid treatment on acetaminophen-induced ER stress and oxidative stress in mouse liver. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2016, mayo 21-24. San Diego, CA; Sa1555.
- Takada S, Miyashita T, Nakura M, et al. Cytoprotective effect of soluble thrombomodulin attenuates endothelial cell damage in sinusoidal obstruction syndrome. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2016, mayo 21-24. San Diego, CA; Sa1556.
- Kanuo S, Takada S, Nakura M, et al. the preventive effect of recombinant human soluble thrombomodulin in the sinusoidal obstruction syndrome in mice. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2016, mayo 21-24. San Diego, CA; Sa1559.
- Shi H, Shi A, Dong L, et al. Chlorogenic acid facilitates NRF2-mediated antioxidant gene and protects against CCL4-induced liver injury. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2016, mayo 21-24. San Diego, CA; Sa1557.
- Oancea I, Barbier V, Chee D, et al. Alleviation of acute drug-induced liver injury following acetaminophen overdose by the therapeutic blockade of E-selectin in preclinical mouse model. [abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S1029.