

# Hepatitis inducida por tóxicos

FORMAS CLÍNICAS AGUDAS

EPIDEMIOLOGÍA pág. 183

MECANISMOS TOXICIDAD pág. 190

FORMAS CRÓNICAS pág. 203

RAÚL J. ANDRADE<sup>a</sup>,  
MARÍA ISABEL LUCENA<sup>b</sup>  
Y ROCÍO GONZÁLEZ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo. <sup>b</sup>Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Facultad de Medicina. Málaga. España.

## Formas clínicas agudas. Tratamiento

El hígado, localizado estratégicamente entre la circulación portal y la sistémica, es un órgano clave en el destino de los fármacos en el organismo y participa en la biotransformación de todas las sustancias liposolubles que atraviesan la membrana lipídica del enterocito como paso previo y obligado a su eliminación por el riñón o el sistema biliar. Esta circunstancia, aunque orientada en origen y mayoritariamente resultante en la inactivación de moléculas potencialmente dañinas, predispone finalmente al hígado a fenómenos de toxicidad química.

Si bien la hepatotoxicidad se diagnostica con una frecuencia menor que otras variedades de hepatopatía, su incidencia parece estar creciendo como consecuencia de la exposición a nuevos agentes<sup>1</sup>. Se ha calculado que la enfermedad hepática de origen tóxico supone entre 1/600 a 1/3.500 de todos los ingresos hospitalarios, aproximadamente un 3% de las hospitalizaciones por ictericia y un 10% de las hepatitis agudas ictericas (más de un 40% en los sujetos mayores de 50 años)<sup>2</sup>. Un estudio multicéntrico prospectivo recientemente publicado muestra que la etiología tóxica supone ya la primera causa de insuficiencia hepática aguda en EE.UU. si se suman los casos relacionados con paracetamol (39%) con los de las reacciones de naturaleza idiosincrásica (13%)<sup>3</sup>.

## Manifestaciones clínicas

La expresión clinicopatológica de la hepatotoxicidad es muy variada y comprende desde alteraciones asintomáticas y reversibles en las enzimas hepáticas hasta la necrosis hepática masiva y la insuficiencia hepática fulminante. El patrón de lesión depende del tipo celular preferentemente afectado, y aunque el hepatocito es la célula diana habitual, cualquier célula hepática (del epitelio biliar, endoteliales, de Ito,

etc.) puede resultar afectada de forma aislada o en combinación. El resultado es que la enfermedad hepática inducida por tóxicos puede simular virtualmente todos los síndromes hepáticos agudos y crónicos conocidos. Sin embargo, las formas clínicas agudas son las más comunes y la hepatitis aguda (ictérica o anictérica) supone el 90% de los casos diagnosticados.

La nomenclatura para describir los distintos síndromes de hepatotoxicidad ha sido frecuentemente confusa y contradictoria. Para tratar de homogeneizarla se convocó una conferencia internacional de consenso bajo los auspicios del Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)<sup>4</sup>. El panel de expertos concluyó que las definiciones deberían ser las de los hallazgos histológicos en caso de practicarse biopsia, (p. ej., hepatitis aguda, hepatitis crónica, cirrosis) y que en su ausencia, que es lo que ocurre en la mayoría de los casos, debería expresarse como lesión hepática siempre que existiese un incremento superior a 2 veces el límite superior de la normalidad (N) en los valores de ALT o en la bilirrubina conjugada, o un incremento combinado de AST, fosfatasas alcalinas (FAS) o bilirrubina total con una elevación superior a 2N en al menos una de ellas<sup>4</sup>. De acuerdo con esta nomenclatura, los principales síndromes agudos son:

### Lesión hepatocelular aguda (hepatitis aguda)

Se trata de la expresión de toxicidad hepática más frecuente y ocurre presumiblemente durante la bioactivación de los compuestos en el citocromo P-450 (CYP), al generarse intermediarios reactivos que se unen covalentemente a proteínas o al ADN celular<sup>5</sup>. Las moléculas incriminadas como responsables de esta variedad son muy numerosas (varios cientos) y crecen anualmente<sup>6</sup> (tabla 1). El cuadro clínico simula el de una hepatitis viral aguda con malestar general, astenia y anorexia, y la alteración biológica

### Puntos clave

La hepatotoxicidad puede remedar en su presentación cualquier síndrome hepático agudo o crónico, aunque las presentaciones como hepatitis, colestasis aguda o un síndrome intermedio son, con diferencia, las más comunes.

En la actualidad, la etiología tóxica es la causa más frecuente de insuficiencia hepática aguda grave en muchas unidades especializadas.

No existen, en general, rasgos clínicos, bioquímicos o histológicos específicos de hepatopatía de naturaleza tóxica y el diagnóstico es esencialmente de exclusión. La presencia de manifestaciones alérgicas en las formas clínicas agudas apoya el diagnóstico.

El factor más determinante de una evolución desfavorable en la hepatitis tóxica es la continuación del tratamiento con el agente responsable una vez que han aparecido los síntomas de la enfermedad.

## Lectura rápida



La hepatotoxicidad, aunque menos frecuente que otras etiologías de enfermedad hepática, es responsable de no menos de un 10% de todos los casos de hepatitis aguda y de más de la mitad de los casos de insuficiencia hepática aguda grave.

Las formas clínicas agudas del tipo hepatocelular (ALT > 2N o R (actividad de ALT/FAS expresada en múltiplos del límite superior de la normalidad)  $\geq 5$ , pueden estar producidas por cientos de fármacos, acompañarse de manifestaciones de hipersensibilidad y conllevar un riesgo de evolución fulminante.

Las hepatotoxinas intrínsecas, como el paracetamol, producen una necrosis característicamente centrolobulillar con marcada elevación de las transaminasas séricas.

La lesión hepatocelular, con ictericia, conlleva una mortalidad global de aproximadamente un 10%. La persistencia del tratamiento con el agente responsable, una vez que han aparecido los primeros síntomas de la enfermedad es el factor más determinante de una evolución desfavorable.



**Tabla 1.** Agentes farmacológicos, productos de herboristería y drogas de abuso implicados en la producción de lesión hepatocelular aguda

Lesión hepatocelular
Acarbosa*
Ácido valproico (también microesteatosis)
Alopurino <sup>l</sup> ** (también granulomas)
Amiodarona (también fosfolipidosis, cirrosis)
Amoxicilina, ampicilina
Anti-VIH (didanosina, AZT, inhibidores de la proteasa)
Antiinflamatorios no esteroideos** (AAS, ibuprofeno, diclofenaco, nimesulida [retirado], piroxicam, indometacina)
Asparaginasa (también esteatosis)
Benzepam (también hepatitis crónica)
Cocaína, éxtasis y derivados de las anfetaminas*
Difenhidantoina**
Flutamida*
Halotano, sevoflurano
Hipolipemiantes (lovastatina, pravastatina, simvastatina, atorvastatina)
Iproniazida* (retirado)
Isoniazida* (también granulomas, hepatitis crónica)
ISRS (fluoxetina, paroxetina también hepatitis crónica)
Ketocanazol*
Mebendazol, albendazol, pentamidina
Mesalazina** (también hepatitis crónica con características de autoinmunidad)
Metotrexato (fibrosis hepática)
Minciclina** (hepatitis crónica características de autoinmunidad, esteatosis)
Nitrofurantoina (también hepatitis crónica)
Nefazodona* (retirado)
Omeprazol
Penicilina G
Pirazinamida*
Preparados herbales*: germander, senna, hojas de chaparral, aceite de pennyroyal, hierbas chinas, kava-kava, Camellia sinensis (té verde)
Risperidona
Ritodrina
Sulfasalazina**
Tacrina
Terbinafina* (también hepatitis colestásica)
Tetraciclina* (microesteatosis)
Tolcapone* (retirado)
Torpiramato**
Trazodona (también hepatitis crónica)
Trovafoxacino*** (retirado en Europa)
Venlafaxina
Verapamil (también granulomas)
Vitamina A (también fibrosis, cirrosis)

\* Fallo hepático fulminante.

\*\* Manifestaciones de hipersensibilidad asociadas.  
ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

más frecuente es una marcada elevación de AST y ALT, con mínimos incrementos o normalidad de  $\gamma$ -GT y FAS. Según el criterio del CIOMS<sup>4</sup>, se definiría esta variedad por un incremento aislado de ALT superior a 2N o por un cociente entre ALT y FAS, expresada en múltiplos del límite superior de la normalidad (R)  $\geq 5$ . Como se ha apuntado, puede haber ictericia, pero no siempre está presente. En la lesión hepatocelular tóxica producida por un mecanismo inmunológico (debido presumiblemente a la formación de neoantígenos por la unión covalente de los metabolitos reactivos a proteínas celulares) son frecuentes las manifestaciones de hipersensibilidad, como el exantema cutáneo, la eosinofilia y la trombocitopenia; la fiebre suele ser un signo clínico prominente<sup>7</sup>.

El sustrato patológico es una necrosis de hepatocitos de magnitud variable, usualmente asociada con infiltrado inflamatorio. Es característico de la etiología tóxica el predominio centrolobulillar (zona 3 del acino de Rappaport) de las lesiones. Esta circunstancia se explica porque en esta zona se combinan la mayor actividad del citocromo P-450 (CYP), necesario para la formación de metabolitos reactivos, y la menor reserva de un componente detoxificador esencial, como es el glutatión<sup>8</sup>. El patrón de lesión centrolobulillar alcanza su máxima expresión con hepatotoxinas intrínsecas, como el paracetamol o el tetracloruro de carbono, hasta el punto que de éstas últimas sustancias se dice que producen necrosis zonal; en estos casos, los valores de transaminasas séricas se elevan de manera desproporcionada (100-500 N)<sup>9</sup> en el rango de la hepatitis isquémica<sup>10</sup>. Un infiltrado inflamatorio rico en eosinófilos es característico de la hepatitis idiosincrásica por mecanismo inmunológico y, asimismo, altamente sugestivo de etiología tóxica<sup>6-8</sup>.

El pronóstico inmediato de la lesión hepatocelular aguda depende de la extensión de la necrosis parenquimatosa. La presentación con ictericia (que traduce una extensa necrosis hepatocitaria) conlleva una mortalidad global de un 10-15%<sup>7</sup>. Un elevado porcentaje de estos casos de fallecimiento se debe a una evolución fulminante de la reacción hepatotóxica. No obstante, la evolución espontánea de la insuficiencia hepática aguda de origen tóxico difiere ampliamente; la debida a sobredosis de paracetamol tiene una supervivencia sin trasplante que se aproxima al 70%, en tanto que la de etiología idiosincrásica no supera el 25%<sup>3</sup>.

### Lesión colestásica aguda

El mecanismo por el que los fármacos provocan una interrupción del flujo biliar en individuos susceptibles es muy poco conocido, pero probablemente complejo y diverso<sup>11</sup>. Algunos

fármacos (tabla 2), entre los que destacan los estrógenos y los esteroides anabolizantes, inhiben la proteína excretora de las sales biliares y conducen a la retención de ácidos biliares y su incremento en sangre periférica. En este caso, la colestasis puede cursar sin inflamación ni necrosis significativa en los hepatocitos, aunque los ácidos biliares incrementan la expresión de membrana de Fas con la posibilidad de sensibilización a la apoptosis inducida por FasL, si los hepatocitos han estado expuestos a un exceso de FasL<sup>11</sup>. Este tipo de colestasis aguda pura o “blanda” (terminología del CIOMS)<sup>4</sup> recibe también el nombre de canalicular y se caracteriza clínicamente por ictericia, prurito y elevación de bilirrubina, y sólo moderada de FAS (usualmente < 2N) y de transaminasas séricas<sup>6-8</sup>. El pronóstico es muy bueno, con rápida mejoría clínica y normalización de las alteraciones biológicas en pocas semanas tras la supresión del agente insultante.

La mayoría de los compuestos involucrados en reacciones colestásicas provocan lesión de los ductos biliares, con inflamación y lesión de intensidad variable aunque generalmente escasa de los hepatocitos circundantes (tabla 2). Esto se debe a que el metabolito reactivo o un conjugado lábil del fármaco son secretados al canaliculo biliar cuyas células quedan expuestas a toxicidad bien directa, o mediada por el sistema inmunitario a través de la haptización de proteínas de las células ductales<sup>11</sup>. En estos casos de colestasis hepatocanalicular, denominados según el criterio del CIOMS hepatitis aguda colestásica<sup>4</sup>, son frecuentes la fiebre y los escalofríos, presentación similar a la de la colangitis secundaria a obstrucción biliar. El dolor o la sensación de plenitud en el cuadrante superior derecho abdominal es especialmente prominente con el estolato o el etil-succinato de eritromicina<sup>7</sup>. Asimismo, las manifestaciones de hipersensibilidad son comunes en esta variedad de hepatotoxicidad aguda (p. ej., amoxicilina-ácido clavulánico). El incremento de FAS y transaminasas séricas es de una magnitud mayor que en el tipo canalicular (FAS > de 2N) o  $R \leq 2$ , asemejándose al observado en la obstrucción biliar extrahepática. La preponderancia en otros sujetos de síntomas sistémicos, tales como astenia y anorexia, indica afectación parenquimatosa significativa, verificada en la biopsia por un infiltrado inflamatorio portal y necrosis periportal de intensidad variable. Estas reacciones reciben el nombre de lesión hepática aguda mixta<sup>4</sup> cuando la ALT es > 2N, y hay un incremento de FA y  $R > de 2 pero < 5$ . Las manifestaciones clínicas y patológicas de los cuadros de patrón mixto son intermedias entre las hepatocelulares y las colestásicas, y con frecuencia se acompañan de rasgos de inmunología y la presencia de granulomas hepáticos<sup>12</sup>. En este caso

**Tabla 2. Fármacos implicados en la producción de lesión colestásica**

Lesión colestásica
<b>Hepatitis canalicular, blanda, colestasis pura</b> Contraceptivos orales, estrógenos (también trombosis vena cava, adenoma, carcinoma) especialmente asociados con eritromicina, andrógenos
<b>Hepatitis colestásica aguda</b> Amoxicilina-ácido clavulánico* D Bupropión* Macrólidos Sulfonamidas* Amineptina* D (retirado) Carbamazepina* D Clorpropamida* Terbinafina* D, fluconazol Sales de oro, penicilamina Mianserina Fenobarbital Rifampicina Tamoxifeno Ticlopidina Troglitazona (retirado) Azatioprina (también enfermedad venooclusiva) Esteroides anabolizantes (también peliosis, carcinoma, adenomas) Antidepresivos tricíclicos* Mirtazapina* Eritromicina ésteres* D Fenotiazinas* Ciprofloxacino, norfloxacino Captopril Cloxacilina, dicloxacilina Interleucinas IL2, IL6, IL12 Metimazol Diazepam, nitrazepam Co-trimoxazol* D Sulindac Sulpiride* Tibendazol D Tetraciclinas* D
<b>Colangitis esclerosante</b> Floxuridina
<b>Colangi destructiva (cirrosis biliar primaria)</b> Clorpromazina, ajmalina

\* Implicados en cuadros de colestasis crónica.  
D: se han asociado con ductopenia.

## Lectura rápida



Las lesiones de tipo colestásico (FAS > de 2N o  $R \leq 2$ ) pueden cursar sin inflamación significativa (colestasis canalicular), con muy buena evolución tras la retirada del medicamento, o con lesiones inflamatorias de los ductos biliares e inflamación de los hepatocitos circundantes, presentándose clínicamente en ocasiones como una colangitis con dolor abdominal y fiebre. En una minoría de casos la hepatitis aguda colestásica evoluciona a la cronicidad.

Las lesiones de tipo mixto ( $R > de 2 pero < 5$ ) se asocian frecuentemente con manifestaciones de hipersensibilidad y granulomas hepáticos y evolucionan satisfactoriamente tras la retirada del compuesto responsable.

La esteatosis microvesicular de naturaleza tóxica debida a disfunción mitocondrial cursa de forma grave y en ocasiones con fallo hepático fulminante, y es común la asociación de alteraciones en órganos y tejidos extrahepáticos, como pancreatitis, miopatía, neuropatía y acidosis láctica.





## Lectura rápida



La evaluación diagnóstica de un síndrome sospechoso de deberse a tóxicos por una cronología de exposición compatible, incluye una cuidadosa exclusión de causas alternativas, incluyendo la serología de los virus hepatotropos comunes y, en las formas colestásicas, las técnicas de imagen apropiadas para evaluar la vía biliar.

La rápida mejoría clínica y del perfil hepático tras la supresión del tratamiento sospechoso son elementos favorables a la atribución de causalidad. Sin embargo, la evolución desde el inicio a fallo fulminante o a la cronicidad impiden evaluar el efecto de la retirada. La reexposición al agente sospechoso no está justificada por motivos éticos y puede dar lugar a falsos negativos. La presencia de manifestaciones de hipersensibilidad refuerza la probabilidad diagnóstica.

Las indicaciones de la biopsia hepática están restringidas a los casos en los que la etiología tóxica sea menos probable y deban excluirse causas alternativas, cuando el fármaco sospechoso no haya sido previamente imputado en reacciones hepatotóxicas (para caracterizar el patrón de lesión) y con fines pronósticos (evaluar la fibrosis residual). Sugieren hepatotoxicidad la necrosis de predominio centrolobulillar, la esteatosis microvesicular, los eosinófilos, los granulomas y las lesiones destructivas de los ductos biliares.



se denomina también a la reacción hepatitis granulomatosa relacionada con numerosos agentes, incluyendo el alopurinol, la carbamazepina y la quinidina. El curso clínico y evolutivo de la hepatitis aguda colestásica y mixta es muy bueno en general, y la evolución fulminante es excepcional, aunque la normalización de la bioquímica hepática ocurre más lentamente que la de las reacciones hepatocelulares<sup>6-8</sup>. En cerca de un 1% de casos de lesiones de tipo colestásico las alteraciones persisten a pesar de la retirada del agente, debido a una destrucción progresiva de los colangiocitos, resultando en un síndrome similar a la cirrosis biliar primaria denominado de ductopenia<sup>1</sup>. El mecanismo subyacente a esta particular evolución se desconoce, aunque sugiere un fenómeno de autoinmunidad dirigido contra las células del epitelio biliar tras el episodio inicial de inmunoadergia<sup>13</sup>.

Los síndromes anteriormente mencionados constituyen la inmensa mayoría de las reacciones hepatotóxicas descritas. Otras formas clínicas de expresión aguda de la hepatotoxicidad son mucho menos frecuentes.

### Esteatosis microvesicular

Es una variedad grave de hepatotoxicidad cuyo mecanismo subyacente parece ser una lesión mitocondrial inducida por el fármaco o sus metabolitos a juzgar por la disminución en el número de mitocondrias que, junto con las microvesículas de grasa en los hepatocitos, constituyen su sustrato de lesión característico<sup>14</sup>. La función mitocondrial puede alterarse a diferentes niveles, incluyendo una inhibición de la  $\beta$ -oxidación, de la ADN polimerasa  $\gamma$  (la enzima responsable de la replicación del ADN mitocondrial) y de la cadena respiratoria mitocondrial (reduciendo la fosforilación oxidativa y los valores intracelulares de ATP)<sup>14</sup>. Se trata de un síndrome de curso agudo, y en ocasiones fulminante, relacionado con ciertos medicamentos, como ácido acetilsalicílico, ácido valproico, tetraciclina, amiodarona y diversos nucleósidos análogos, especialmente la fialuridina y los antirretrovirales retrovir y didanosina. Clínicamente, se caracteriza por comienzo insidioso y síntomas inespecíficos que incluyen náuseas, astenia, anorexia y pérdida de peso; la ictericia es de aparición tardía. Los valores de transaminasas séricas se incrementan generalmente más de 10N, aunque sin alcanzar la magnitud de los incrementos que ocurren en la lesión hepatocelular aguda. Manifestaciones extrahepáticas, como pancreatitis, neuropatía periférica, miopatía y acidosis láctica, son comunes en la esteatosis microvesicular, y reflejan la afectación mitocondrial en órganos y tejidos de "elevada energía". Aunque es posible un curso benigno con recuperación completa, la esteatosis microvesicular comporta un riesgo importante de evolución fatal<sup>6-8</sup>.

## Evaluación diagnóstica

El diagnóstico de hepatotoxicidad es aún todo un desafío para el clínico<sup>15</sup>. Con excepción de unos pocos fármacos (actualmente retirados del mercado o en desuso) para los que se han identificado autoanticuerpos específicos<sup>12</sup>, el establecimiento de causalidad es un proceso secuencial que se sustenta en la evidencia circunstancial de la exposición a la hepatotoxina potencial, la exclusión de otras causas alternativas de afectación hepática y la presencia de criterios "positivos" (favorables a la imputabilidad de un fármaco) (fig. 1).

El primer requisito para efectuar el diagnóstico de hepatotoxicidad es un elevado índice de sospecha. Es obligado realizar una minuciosa anamnesis que tenga en cuenta todos los productos de prescripción o libre dispensación (incluyendo analgésicos como el paracetamol o productos de herboristería), así como el de drogas de abuso, consumidos en los meses previos, prestando especial atención —en caso de politerapia— al de más reciente introducción. El conocimiento previo del potencial hepatotóxico del medicamento es de gran utilidad. Aunque ningún agente medicinal está libre de sospecha, ciertos fármacos de uso común, como la insulina, la digoxina o la teofilina no han sido incriminados claramente en incidencias de hepatotoxicidad<sup>6-8,12</sup>.

La cronología de la relación entre la exposición al agente sospechoso es de capital importancia. El período de latencia entre el inicio del tratamiento y la aparición del síndrome hepático es variable, pero suele durar entre una semana y 3 meses. Un período mayor de 3 meses es menos frecuente pero puede darse con fármacos que producen una hepatotoxicidad por una gradual acumulación de metabolitos tóxicos. A la inversa, un período de latencia muy corto (1 o 2 días) es compatible siempre que el paciente se haya "sensibilizado" por una exposición previa al compuesto (hepatotoxicidad inmunoalérgica). Un hecho inusual pero que desafía la evaluación de causalidad es la aparición del síndrome hepático varias semanas después de la interrupción de un curso terapéutico (amoxicilina-ácido clavulánico)<sup>7</sup>.

La carencia de especificidad clínica y de laboratorio de las reacciones hepatotóxicas obliga a excluir que el síndrome hepático pudiera deberse a etiologías alternativas. La evaluación debe incluir, al menos, un cribado para los virus hepatotropos A, B y C y para el citomegalovirus y el virus de Epstein Barr. En los síndromes de colestasis hay que eliminar la posibilidad de una obstrucción biliar extrahepática mediante las técnicas de imagen pertinentes<sup>6-8</sup>.

La probabilidad de hepatotoxicidad se refuerza por la presencia de manifestaciones extrahepáti-

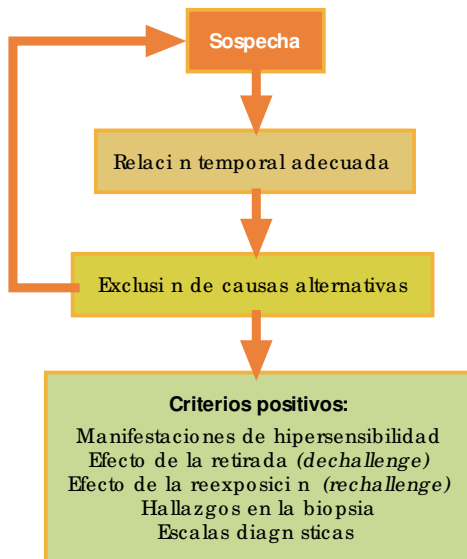


Figura 1. Evaluación diagnóstica de las sospechas de hepatotoxicidad.

cas, tanto de hipersensibilidad (fiebre, exantema, eosinofilia y trombopenia) como de afectación de otros órganos, que se ven con ciertos fármacos y son sugestivas de alergia farmacológica<sup>7</sup>. La evolución del cuadro tras la supresión del agente sospechoso puede, igualmente, ser muy útil para el establecimiento de la causalidad. La rápida mejoría clínica y del perfil hepático es la regla al interrumpir el fármaco responsable. Notables excepciones que impiden evaluar el efecto de la retirada son la progresión del episodio de hepatitis aguda a una insuficiencia hepática fulminante o la evolución a la cronicidad (ductopenia).

La reexposición al agente sospechoso (y consiguiente reaparición del síndrome hepático) es un instrumento de evaluación de causalidad muy concluyente, pero muy rara vez justificado por motivos éticos, por el riesgo de precipitar un cuadro hepático grave, incluso fulminante. Esta eventualidad es especialmente probable cuando el episodio índice se asocia con manifestaciones de hipersensibilidad. A la inversa, para casos de hepatotoxicidad por mecanismo metabólico un corto período de exposición (unas pocas dosis) puede ser insuficiente para generar una concentración crítica de metabolitos tóxicos, dando lugar a "falsos negativos"<sup>6-8</sup>.

La biopsia hepática rara vez proporciona el diagnóstico directo de hepatotoxicidad y, por lo tanto, no se debe indicar regularmente con este propósito, especialmente si el papel causal del agente medicamentoso es evidente por criterios cronológicos<sup>6</sup>. En realidad, las indicaciones de la biopsia hepática en este contexto están restringidas a los casos en los que la etiología tóxica sea menos probable y deban excluirse causas alternativas, cuando el fármaco sospechoso no haya sido previamente imputa-

do en reacciones hepatotóxicas (para caracterizar el patrón de lesión) y con fines pronósticos (p. ej., evaluar la fibrosis residual). Los hallazgos histológicos que aun sin ser específicos sugieren hepatotoxicidad son: necrosis de predominio centrolobulillar (área de mayor actividad del CYP), esteatosis microvesicular particularmente si es zonal y asociada a necrosis, infiltrado inflamatorio rico en eosinófilos, granulomas y lesiones destructivas de los ductos biliares<sup>6-8</sup>. En un intento de asignar un valor cuantitativo a la causalidad de un agente en una reacción hepatotóxica se han desarrollado varios instrumentos o algoritmos diagnósticos. El más eficaz es la denominada escala del CIOMS<sup>15</sup>. Esta escala pondera, según un baremo predeterminado, la ausencia o presencia de factores de confusión, la relación temporal entre el consumo del fármaco y la aparición de la hepatopatía, el efecto de la supresión del tratamiento sobre el perfil hepático, el efecto de la readministración del agente, la presencia de signos de hipersensibilidad y el conocimiento de la reacción en la bibliografía. La puntuación final obtenida clasifica el caso en altamente probable o definitivo, probable, posible, improbable o excluido. La evaluación de la hepatotoxicidad mediante escalas diagnósticas se practica sistemáticamente en la industria farmacéutica y las agencias estatales reguladoras, y el desafío es su incorporación a la práctica diaria como un instrumento diagnóstico auxiliar<sup>16</sup>.

## Tratamiento

No existe ningún tratamiento específico para revertir las alteraciones desencadenadas en las células hepáticas por el compuesto o sus intermediarios tóxicos. El tratamiento es, por tanto, sintomático<sup>6-8</sup>. La principal medida terapéutica es la inmediata supresión del agente sospechoso. Sin embargo, si la hepatotoxicidad se manifiesta por una alteración biológica hepática ( $ALT < 2N$ ), circunstancia que ocurre en un 10% aproximadamente con ciertos fármacos, como algunos antiepilépticos, la isoniazida, la aspirina y las estatinas, el tratamiento podría mantenerse bajo estrecha vigilancia, ya que estas alteraciones de las transaminasas frecuentemente tienden a autolimitarse. Este fenómeno, cuyo mecanismo íntimo se desconoce, se conoce como tolerancia o adaptación y parece representar la capacidad del huésped para resolver sin secuelas la agresión iniciada. Los casos de hepatotoxicidad clínicamente manifiestos podrían significar, al menos en parte, una incapacidad del huésped para adaptarse<sup>17</sup>. La mejoría gradual del cuadro clínico tras la retirada del fármaco implicado es la regla. No obstante, ocasionalmente (difenilhidantoina, amoxicilina-ácido clavulánico), la reacción hepatotóxica

## Lectura rápida



La escala diagnóstica del CIOMS puntúa, conforme a un baremo predeterminado, factores relativos al fármaco, exclusión de etiologías alternativas, factores de riesgo, cronología de la reacción y su conocimiento en la bibliografía. Su empleo da consistencia a la atribución de causalidad y permite recordar los aspectos que deben ser examinados.

La retirada del agente responsable del síndrome de toxicidad hepática es la principal medida terapéutica. Si la ALT sérica se eleva  $< 2N$  y el tratamiento es esencial podría mantenerse bajo estrecha vigilancia, ya que en la mayoría de los casos las transaminasas se normalizan posteriormente. Se desconoce el mecanismo de este fenómeno denominado de adaptación.

No existe un tratamiento específico de la hepatitis tóxica idiosincrásica, y las medidas terapéuticas van dirigidas al alivio del prurito y a corregir el déficit de absorción de vitaminas liposolubles. El empleo de corticoides en la hepatitis con manifestaciones de hipersensibilidad y el ácido urosdeoxicólico en la colestasis tóxica es actualmente empírico. La utilización del antídoto N-acetil cisteína se restringe a la intoxicación con paracetamol y debe ensayarse en todos los casos, pero es especialmente eficaz si se administra durante las primeras 8 horas tras la exposición.



## Bibliografía recomendada

Farrell GC. *Drug Induced Liver Disease*. London: Churchill-Livingstone, 1994.

*Texto bien organizado sobre hepatotoxicidad con una parte general y otra especial sobre sus expresiones dinicopatológicas, de fácil comprensión para el lector no experto. Excelentes capítulos sobre epidemiología y factores de riesgo de hepatotoxicidad, diagnóstico y tratamiento.*

Andrade RJ, Lucena MI, Martín-Vivaldi R, et al. Acute liver injury associated with the use of ebrotidine, a new H2-receptor antagonist. *J Hepatol* 1999;31:641-6.

*Descripción dinicopatológica de una serie de 11 casos de hepatitis aguda relacionados con la ingestión de ebrotidina, un antagonista de los receptores H2. La lesión fue del tipo hepatocelular con necrosis centrolobulillar en los 2 casos biopsiados, y un paciente falleció. Este estudio ilustra adecuadamente las características de la hepatitis aguda tóxica en lo relativo a la presentación clínica y al pronóstico.*

Zimmerman HJ. *Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.

*El texto por excelencia sobre la materia. Un amplio apartado sobre aspectos toxicológicos, mecanismos de hepatotoxicidad y expresión patológica es seguido por capítulos específicos sobre la hepatotoxicidad vinculada con los diversos grupos terapéuticos.*

Lewis JH. *Drug-induced liver disease*. *Med Clin North Am* 2000;84:1275-311.

*Revisión actualizada y comprensible sobre las distintas variedades de hepatotoxicidad, con especial énfasis en la presentación clínica y factores de riesgo.*

Kaplowitz N. *Drug-induced hepatocellular injury and cholestasis*. En: AASLD Postgraduate course. *Mechanisms of acute and chronic liver diseases: implications for diagnosis, pathogenesis and treatment*, 2002; p. 79-86.

*Excelente revisión sobre la hepatitis y la colestasis tóxica, con un enfoque en los mecanismos moleculares de lesión celular*

puede empeorar durante semanas tras la supresión o progresar desde el inicio a insuficiencia hepática fulminante. Se ha determinado que el factor primordial en esta evolución desfavorable es la continuación del tratamiento con el agente responsable una vez iniciada la ictericia<sup>7</sup>; de ahí la trascendencia de retirar toda medicación no esencial en cualquier paciente con un síndrome hepático de etiología incierta.

La hospitalización está indicada en los pacientes con sospecha de presentar una reacción idiosincrásica hepatocelular clínicamente aparente (ictericia), ya que en estos casos la mortalidad no es inferior al 10% y, obviamente, cuando en la presentación sean evidentes los datos clínicos o de laboratorio de insuficiencia hepática aguda progresiva (encefalopatía, descenso de la actividad de protrombina). Existen experiencias, aunque de carácter anecdótico, que sugieren la utilidad de sistemas de soporte, como el MARS, para tratar el fallo hepático fulminante de etiología tóxica, pero que necesitan ser confirmadas. Los resultados obtenidos con el trasplante hepático son, en términos de supervivencia, superponibles a los obtenidos con otras indicaciones<sup>3</sup>.

No existe tratamiento específico para la hepatopatía tóxica idiosincrásica. El prurito puede ser una manifestación prominente en casos de colestasis prolongada; la colestiramina debe emplearse como primera alternativa y la rifampicina como segunda línea de tratamiento<sup>8</sup>. 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<sup>18</sup>. 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 anecdótica<sup>8</sup>. En ambos supuestos el reducido número de casos susceptibles de tratamiento junto con la ausencia de controles comparables impide extraer conclusiones válidas, aunque su buena tolerancia, al menos en el caso del ácido ursodeoxicólico, y la ausencia de otras opciones de eficacia demostrada suponen una invitación a ensayarlos.

La ingestión de dosis excesivas de paracetamol proporciona la única posibilidad de un tratamiento específico de la enfermedad hepática tóxica y la administración de N-acetil cisteína actúa como antídoto repleccionando las reservas hepáticas de glutatión<sup>19</sup>. Las dosis terapéuticas diarias máximas recomendadas de paracetamol son 4 g. La toxicidad hepática aguda por paracetamol se produce habitualmente en un esce-

nario de ingestión masiva con fines accidentales o suicidas<sup>20</sup>, aunque también ocasionalmente en un contexto de dosis terapéuticas elevadas por períodos prolongados de tiempo o de inducción microsomal (alcohol) y/o depleción de glutatión (desnutrición)<sup>21-23</sup>. Para que sea eficaz, la N-acetil cisteína debe administrarse durante las primeras horas (preferiblemente antes de que hayan transcurrido 8) tras la ingestión<sup>19</sup>.

## Bibliografía



● Importante    ●● Muy importante

- Lewis JH. *Drug-induced liver disease*. *Med Clin North Am* 2000;84:1275-311.
- Døssing M, Sonne J. Drug-induced hepatic disorders. Incidence, management and avoidance. *Drug Safety* 1993;9:441-9.
- Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Han SHB, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002;137:947-54.
- Bénichou C. *Criteria for drug-induced liver disorders. Report of an International Consensus Meeting*. *J Hepatol* 1990;11:272-6.
- Kaplowitz N. Biochemical and cellular mechanisms of toxic liver injury. *Semin Liver Dis* 2002;22:137-44.
- Larrey D. Drug-induced liver diseases. *J Hepatol* 2000; 32(Suppl 1):77-88.
- Zimmerman HJ. *Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
- Zimmerman HJ. *Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. Farrell GC. *Drug Induced Liver Disease*. London: Churchill-Livingstone, 1994.
- Zimmerman HJ, Maddrey WC. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology* 1995;22:767-73.
- Seeto RK, Fenn B, Rockey DC. Ischemic hepatitis: clinical presentation and pathogenesis. *Am J Med* 2000;109:109-13.
- Kaplowitz N. *Drug-induced hepatocellular injury and cholestasis*. En: AASLD Postgraduate course. *Mechanisms of acute and chronic liver diseases: implications for diagnosis, pathogenesis and treatment*, 2002; p. 79-86.
- Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis* 2002;22:145-55.
- Larrey D, Erlinger S. Drug-induced cholestasis. *Clin Gastroenterol* 1988;2:423-52.
- Bissel DM, Gores GJ, Laskin DL, et al. Drug-induced liver injury: mechanisms and test systems. *Hepatology* 2001; 33:1009-13.
- 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.
- Kaplowitz N. Causality assessment versus guilt-by-association in drug hepatotoxicity. *Hepatology* 2001;33:308-10.
- Kaplowitz N. Drug-induced liver disorders: implications for drug development and regulation. *Drug Safety* 2001;24:483-90.
- Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 1995;333:1118-27.
- Vale JA, Proudfoot AT. *Paracetamol (acetaminophen) poisoning*. *Lancet* 1995;346:547-52.
- Makin AJ, Wendon J, Williams R. A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987-1993). *Gastroenterology* 1995;109:1907-16.
- Schiødt FV, Lee WM, Bondesen S, Ott P, Christensen E. Influence of acute and chronic alcohol intake on the clinical course and outcome in acetaminophen overdose. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:707-15.
- Schmidt LE, Dalhoff K, Poulsen HE. Acute versus chronic alcohol consumption in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology* 2002;35:876-82.
- Whitcomb DC, Block GD. Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. *JAMA* 1994; 272:1845-50.