

Hepatotoxicidad por medicamentos

Sala Ricaldoni. Clínica Médica 1. Hospital Maciel.
Dres. Menoni-Taborda-Rivarola-Patrone



Caso Clínico 1



FP: SM 35 años

AP:

- Policonsumo; Tabaquista IPA 20, Marihuana, PBC.
- VIH. CD4 80 CV 367000.

En tratamiento Tenofovir, Lamivudina y Dolutegravir.

Enfermedades marcadoras:

Toxoplasmosis encefálica

Criptococosis meníngea

Pneumocitosis

Caso Clínico 1



MC: Cefalea

EA: Consulta por cefalea de 24 horas de evolución, intensa holocraneana, acompañada de fiebre.
Niega abandono de TARV y tratamiento profiláctico.

EXAMEN FÍSICO:

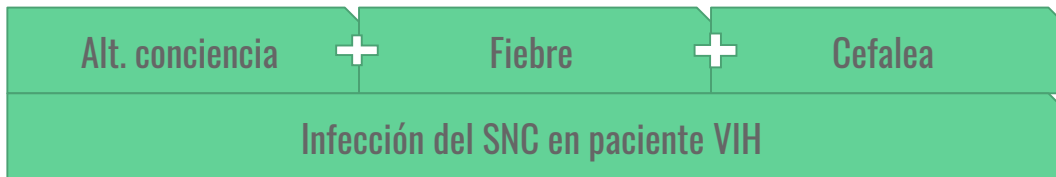
Adelgazado, TAX 38°C

PNM: Confuso, tendencia al sueño. Sin rigidez de nuca. Sin focalidad neurológica

Caso Clínico 1



Planteo Clínico



Conducta

ESTUDIO IMAGENOLÓGICO: TC Cráneo con doble contraste

ESTUDIO LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO: Hipogluorraquia 0.26g/L Hiperproteíorraquia 3.83g/L

Celularidad aumentado 89% mononucleares

PC SANGUÍNEA: VES 56 Sin otras alteraciones

PCR múltiple
GeneXpert
Cultivos MO
inespecíficos
Tinta China

NEGATIVOS

*Pendiente cultivo MO
específico

Caso Clínico 1



Tratamiento

Isoniacida + Rifampicina + Pirazinamida + Etambutol

Evolución en Sala



Franca mejoría clínica



Efectos adversos de medicamentos instaurados

Caso Clínico 1



Funcional hepático
Control

BT 0,21
FA 49
ALT 12
AST 19
GGT 21

BT 0,17
FA 81
ALT 40
AST 54
GGT 27

BT 0,28
FA 87
ALT 369
AST 350
GGT 65

BT 0,21
FA 70
ALT 354
AST 60
GGT 134

BT 0.23
FA 64
ALT 119
AST 40
GGT

Caso Clínico 2



SF, 45 años.

AP: Esclerosis múltiple

AEA: Empuje de enfermedad de base - tratamiento con Metilprednisolona

MC: Ictericia

EA: ictericia de 1 semana de evolución. Dolor abdominal, vómitos, anorexia, astenia y adinamia.

Examen físico: ictericia universal, dolor a la palpación de epigastrio e hipocondrio derecho.

Analítica al ingreso:

Hiperbilirrubinemia total 35.69 mg/dL, ALT 962 U/L, AST 991 U/L.

TP 56%.

Caso Clínico 2



Caso Clínico 2



*Digestivo - obstructivo : Ecografía abdominal normal

*Infecciosos : Serologías negativas

*Autoinmune : Panel Anticuerpos negativos

*Metabólico : Hemocromatosis, Enf Wilson.

*Tóxico : Hepatotoxicidad por Medicamentos?



Caso Clínico 2



BT 0.80
FA 55
ALT 242
AST 100
GGT 105

BT 35.69
FA 142
ALT 962
AST 961
GGT 361

BT 8.30
FA 154
ALT 182
AST 186
GGT 174

BT 0.40
FA 84
ALT 19
AST 26
GGT 32

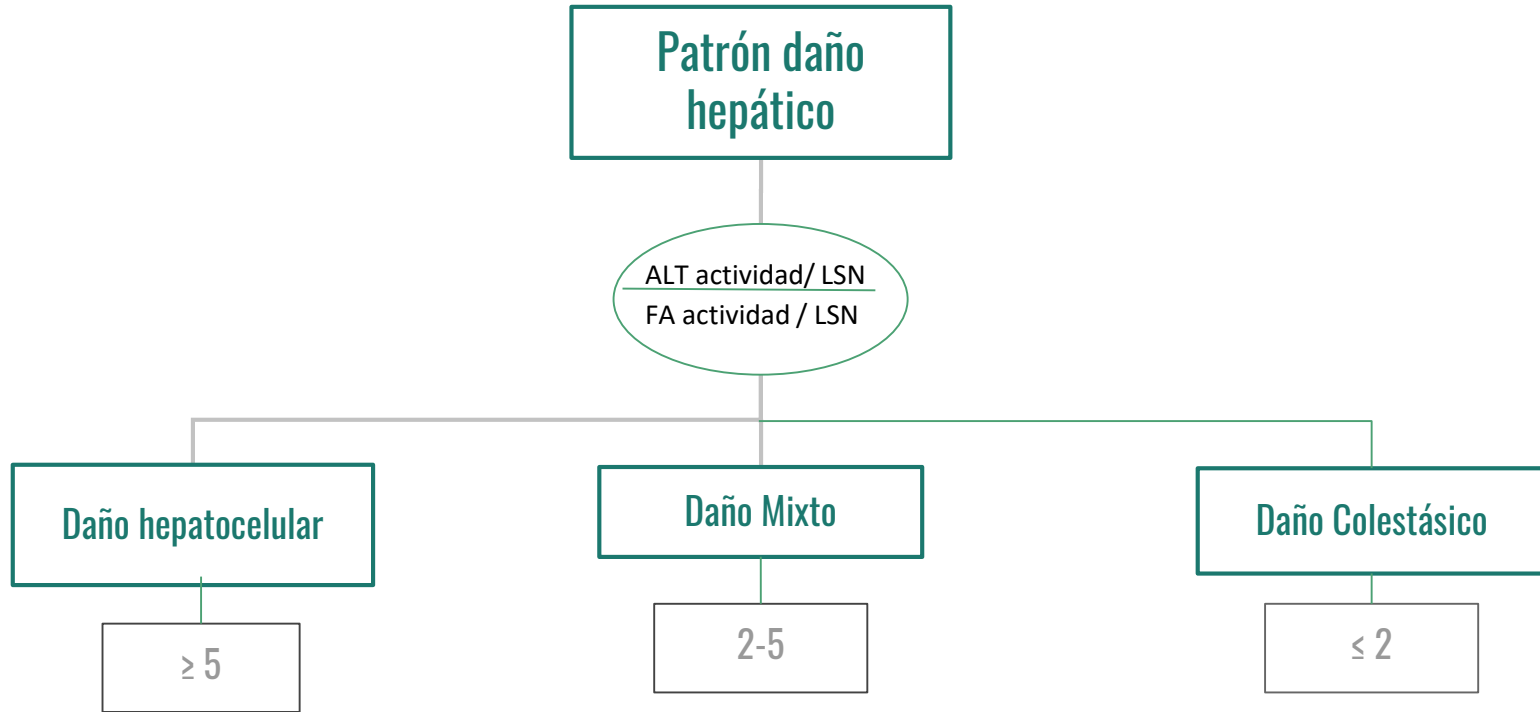
HEPATOTOXICIDAD POR MEDICAMENTOS



Criterios Diagnósticos

- Elevaciones de la ALT > 5 veces LSN
- Elevación de la FA > 2 veces LSN (especialmente cuando se acompaña de elevaciones de GGT)
- Elevaciones de la ALT > 3 LSN, + BT > 2 veces LSN.

HEPATOTOXICIDAD POR MEDICAMENTOS



En suma..



Caso Clínico 1	Caso Clínico 2
35 años, Tuberculosis SNC	45 años, Esclerosis Múltiple
Exposición a Isoniacida	Exposición a Metilprednisolona
Asintomático	Hepatitis aguda
Daño Hepatocelular (Transaminasas)	Daño Hepatocelular + Ictericia

Article types

- Clinical Trial
- Review
- Customize ...

Text availability

- Abstract
- Free full text
- Full text

Publication dates

- 5 years
- 10 years
- Custom range...

Species

- Humans
- Other Animals

Clear all

Format: Summary Sort by: Most Recent Per page: 20

Send to Filters: Manage Filters

Best matches for "Isoniazid"[Mesh]liver injury:

Mild isoniazid-induced liver injury in humans is associated with an increase in Th17 cells and T cells producing IL-10.

Metushi IG et al. Chem Res Toxicol. (2014)

Mechanism of isoniazid-induced hepatotoxicity: then and now.

Metushi I et al. Br J Clin Pharmacol. (2016)

Isoniazid liver injury: clinical spectrum, pathology, and probable pathogenesis.

Mitchell JR et al. Ann Intern Med. (1976)

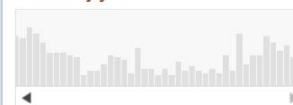
Switch to our new best match sort order

Sort by:

Best match

Most recent

Results by year



clear

Search results

Items: 1 to 20 of 660

Article types

- Clinical Trial
- Review
- Customize ...

Text availability

- Abstract
- Free full text
- Full text

Publication dates

- 5 years
- 10 years
- Custom range...

Species

- Humans
- Other Animals

Clear all

Show additional filters

Format: Summary Sort by: Most Recent Per page: 20

Send to Filters: Manage Filters

Best matches for "Methylprednisolone"[Mesh]liver injury:

Liver injury after pulsed methylprednisolone therapy in multiple sclerosis patients.

Nociti V et al. Brain Behav. (2018)

Methylprednisolone-induced acute liver injury in a patient treated for multiple sclerosis relapse.

Bresteau C et al. BMJ Case Rep. (2018)

Effect of Methylprednisolone on Liver Injury and Endotoxin Levels Following Brain Death in Rats.

Zhu R et al. Transplant Proc. (2018)

Switch to our new best match sort order

Sort by:

Best match

Most recent

Results by year



Search results
Items: 1 to 20 of 106

Titles with your search terms

Liver injury after methylprednisolone pulses: A [United European Gastroenterol ...]



Hepatotoxicidad por medicamentos



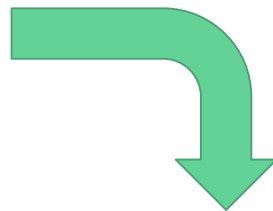
UNIVERSIDAD
DE LA REPUBLICA
URUGUAY



HOSPITAL
MACIEL

HEPATOTOXICIDAD POR MEDICAMENTOS

Drug induced liver injury (DILI)



Lesión o daño hepático causado por la exposición a medicamentos



GENERALIDADES



- Es una de las afecciones hepáticas más complejas y desafiantes
- Principal causa de fallo hepático agudo
- Causa más frecuente de retirada de fármacos del mercado
- Principal motivo de abandono del desarrollo de nuevos medicamentos en la fase preclínica o clínica

EPIDEMIOLOGÍA



- Incidencia real desconocida
- En aumento
- 10-15 casos cada 10.000-100.000 pacientes expuestos a medicamentos por año
- Amoxicilina-clavulánico es una de las drogas más reportadas a nivel mundial

FACTORES DE RIESGO



- **Edad avanzada**
- **Sexo femenino** - mayor riesgo de evolución fulminante
- **Alcoholismo** (isoniazida, metotrexato, halotano)
- **Enfermedad hepática** - hepatitis crónica VHB y VHC mayor riesgo de hepatotoxicidad durante el tratamiento con antituberculosos y TARV

CLASIFICACIÓN



Mecanismo de hepatotoxicidad



IDIOSINCRÁSICA

- más frecuente
- NO dosis dependiente (impredecible)
- días-semanas

INTRÍNSECA

- dosis dependiente
- hs-días
- PARACETAMOL



- fármacos con potencial de generar radicales tóxicos
- susceptibilidad genética
- factores del huésped

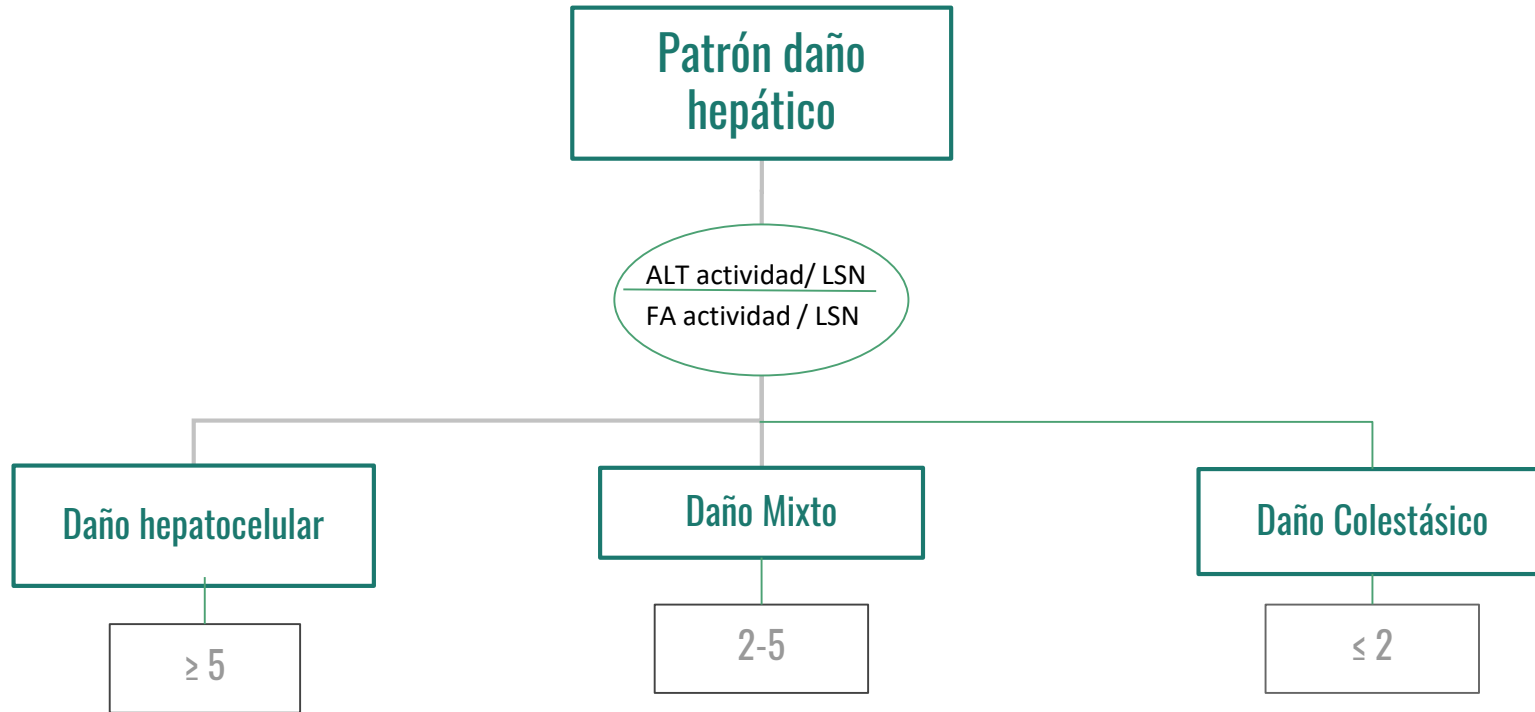
Table 1. Drugs associated with intrinsic vs. idiosyncratic DILI.*



Intrinsic	Idiosyncratic	
Acetaminophen	Allopurinol	Lapatinib
Amiodarone [§]	Amiodarone [§]	Methyldopa
Anabolic steroids	Amoxicillin-clavulanate	Minocycline
Antimetabolites	Bosentan	Nitrofurantoin
Cholestyramine ^{**}	Dantrolene	Pazopanib
Cyclosporine	Diclofenac	Phenytoin
Valproic acid	Disulfiram	Pyrazinamide
HAART drugs	Felbamate	Propylthiouracil
Heparins ^{**}	Fenofibrate	Statins [§]
Nicotinic acid	Flucloxacillin	Sulfonamides
Statins [§]	Flutamide	Terbinafine
Tacrine ^{**}	Halothane	Ticlopidine
	Isoniazid	Tolvaptan
	Ketoconazole	Tolcapone
	Leflunomide	Trovafloxacin
	Lisinopril	


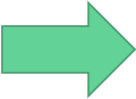
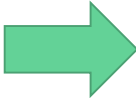


Presentación clínico-patológica



Presentación clínico-patológica



- **Lesión hepatocelular**  fiebre, exantema o eosinofilia periférica
- **Lesión colestásica**  ictericia y prurito
- **Lesión mixta**  manifestaciones de hipersensibilidad

DIAGNÓSTICO



- Desafío
- No existen marcadores clínicos, biológicos o anatomopatológicos específicos de toxicidad hepática
- Patrón oro: alteraciones clínico-biológicas con la reexposición al agente causal
- De exclusión
- Elemento clave: alto grado de sospecha

Alteración del FyE hepático



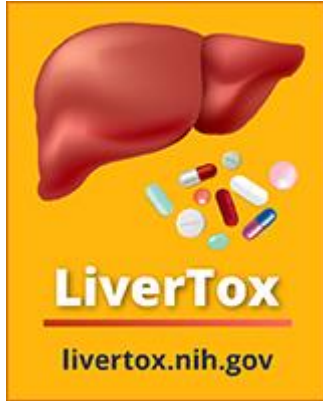
Sospechar DILI



- Exposición a tóxicos?
- Secuencia temporal compatible?
- Evaluar potencial hepatotóxico



Exclusión de causas alternativas de daño hepático



- Hepatitis víricas
- Sífilis secundaria
- H. alcohólica
- Hepatitis AI
- CBP
- Enf. de Wilson
- Déficit de alfa1-antitripsina
- Obstrucción biliar

SUSPENSIÓN DEL MEDICAMENTO

CRITERIOS DE HOSPITALIZACIÓN:

- Fenotipo de mayor riesgo de evolución fulminante (hepatocelular + ictericia)
- Ictericia franca y/o manifestaciones de hipersensibilidad prominentes
- Afectación de otros órganos

- Tratamiento sintomático (ej ácido ursodeoxicólico en prurito)
- Tratamiento específico sólo para paracetamol (N-acetilcisteína) y ac.valproico (L-carnitina)
- Corticoides en HS
- Falla hepática fulminante → trasplante hepático

PRONÓSTICO



- La mayoría recuperación completa con la suspensión del medicamento
- 5-10% progresión a lesión hepática crónica y cirrosis (colestásica y mixta)

FACTORES DE MAL PRONÓSTICO:

- Ley de Hy (lesión hepatocelular + ictericia)
- Insuficiencia hepática aguda por paracetamol que requiera HD
- Elevación de creatinina
- Enfermedad hepática pre-existente

CONCLUSIONES



- Problema de salud creciente
- Potencial gravedad por lo que es esencial un alto grado de sospecha
- Reconocer los diferentes fenotipos de lesión por implicancias pronósticas
- Analizar la indicación de los medicamentos



BIBLIOGRAFÍA



1. Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, Kaplowitz N. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *Journal of [Internet]*. 2019; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827819301291>
1. Andrade RJ, López-Ortega S. Hepatitis tóxicas. *Rev Esp Enferm Dig [Internet]*. 2006 [cited 2019 Nov 6];98(9):701–701.
1. Ortega-Alonso A, Andrade RJ. Hepatopatías de origen tóxico y farmacológico. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado [Internet]*. 2016 May 1;12(10):545–52.
1. Thomas E, García L, Mieres M, López M. Hepatotoxicidad por medicamentos. suplemento [Internet]. 2016;21.
2. Zoubek, M. E., Pinazo-Bandera, J., Ortega-Alonso, A., Hernández, N., Crespo, J., Contreras, F., ... Robles-Díaz, M. Liver injury after methylprednisolone pulses: disputable cause of hepatotoxicity. A case series and literature review. *United European Gastroenterology Journal*, 2019; 7(6), 825–837.