

HEPATOTOXICIDAD INDUCIDA POR FÁRMACOS. UNA ENTIDAD EN AUGE.

DRUG INDUCED LIVER INJURY. AN INCREASING PATHOLOGY.

De Vicente Ortega A, Ayuso Carrasco CAB, Romero Moreno S, Arroyo Argüelles JM, Tercero Lozano M

UGC Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén.

Resumen

La hepatotoxicidad es uno de los efectos adversos medicamentoso más frecuente y grave. Por ello, ha crecido el interés en detectarlos.

Exponemos dos casos de colestasis hepática por consumo de sustancias farmacológicas, con la clínica que presentaban, pruebas complementarias realizadas y evolución. Con ello, queremos resaltar la importancia de la sospecha clínica de esta entidad, la cual está en auge.

Como resultados y conclusión, es una entidad que requiere alta sospecha clínica, pudiendo presentarse de diversas formas y siendo difícil de identificar. Se realiza como diagnóstico de exclusión y se debe tener presente ya que está viéndose incrementada.

Palabras clave: hepatotoxicidad, DILI, fármacos, *Cassia Angustifolia*, atorvastatina.

Abstract

A serious and frequent adverse effect of medication is the hepatotoxicity. Therefore, interest about detecting it has been increased.

We describe two reports about cholestatic hepatitis caused by pharmacological substances, presenting the clinical onset, tests and development. We want to emphasize the importance of considering this etiology, since it is raising.

As result and conclusion, it is a disease that can be presented in different ways so it can be difficult to identify it and requires high suspicion. The diagnosis is based on the exclusion of other diseases and it must be considered given the increasing number of cases.

Keywords: hepatotoxicity, DILI, drugs, *Cassia Angustifolia*, atorvastatin.

Introducción

El daño hepático inducido por fármacos es un problema de salud pública, constituyendo una importante causa de retirada de fármacos, y aunque muy poco frecuente, supone un riesgo de insuficiencia hepática y mortalidad. Esta hepatitis es una entidad hoy en día en auge, con una incidencia de entre 14-19 casos por cada 100.000 habitantes en la población general¹. El incremento puede estar relacionado, además de por un gran consumo farmacológico,

CORRESPONDENCIA

Alicia de Vicente Ortega
Complejo Hospitalario de Jaén
23007 Jaén
aliciavicor@gmail.com

Fecha de envío: 23/07/2020

Fecha de aceptación: 20/08/2020

por un aumento en el consumo de las sustancias herbolarias que son percibidas como saludables e inocuas por la población, estimándose un consumo actual en España entre un 18,6% y el 37 %².

Los mecanismos por los que se produce son complejos y poco conocidos. Según el tipo de sustancia, se han relacionado con la aparición de hepatitis aguda o crónica, cuadros de colestasis, lesiones vasculares y hasta episodios de insuficiencia hepática aguda grave³.

A continuación, se presenta un caso de hepatitis colestásica asociada al consumo de *Cassia Angustifolia*, causa rara de esta entidad. También, se describe otro caso de hepatitis colestásica asociada a consumo de atorvastatina, siendo más frecuente.

Objetivo: describir dos casos de hepatitis colestásica, objetivados en nuestro centro recientemente, por fármaco y producto de herbolario. De este modo, hacer hincapié y recordar la posibilidad de sufrir daño hepático por fármacos, lo cual se está viendo incrementado.

Descripción

Varón de 82 años colecistectomizado y con fibrilación auricular en tratamiento con dabigatrán desde hace 5 años. Ingresa por ictericia indolora, sin síndrome constitucional asociado. Niega consumo de alcohol, tabaco y otros tóxicos.

En analítica destaca bilirrubina directa 17 mg/dl, GGT 1474 U/l, AST 157 U/l, ALT 104 U/l, FA 1243 U/l. Se realizó ecografía, TC de abdomen y colangiorresonancia en los que se identificó vía biliar intra y extrahepática no dilatada y páncreas normal, resto de hallazgos sin interés. Se completó estudio de hepatopatía con serologías (hepatitis B, C, A, E, virus Epstein-Barr, Citomegalovirus), autoinmunidad, ceruloplasmina y cobre, alfa1antitripsina y perfil férrico que resultaron normales, excluyendo así otras causas de enfermedad hepática.

Tras indagar nuevamente en la anamnesis, el paciente reconoció que desde hace 2 meses toma un producto de herboristería para combatir el estreñimiento, *Cassia Angustifolia*.

El diagnóstico de hepatotoxicidad se realiza por exclusión, tras descartar otras causas. Este diagnóstico también es casuístico, para ello contamos con la escala CIOMS/RUCAM, que se aplicó a nuestro paciente dando como resultado: 7 - probable hepatotoxicidad (Tabla 1).

Como tratamiento ante la sospecha de DILI, además de suspender la ingesta del producto herbolario, se añadió ursodeoxicólico y resinolectiramina para tratar el prurito. El paciente evolucionó favorablemente normalizando cifras colestásicas (Figura 1).

El segundo caso, se trata de una mujer de 78 años colecistectomizada y con hiperlipemia de reciente diagnóstico en tratamiento con atorvastatina a dosis de 40 mg al día desde hacía poco menos de 3 meses. Es derivada a Urgencias por ictericia, prurito y dolor abdominal de días de evolución asociado a coluria sin síndrome constitucional asociado. Niega consumo de alcohol, tabaco y tóxicos, y también niega viajes recientes.

La exploración física resulta anodina, salvo ictericia franca de piel y mucosas. En analítica destaca bilirrubina directa de 5,5 mg/dl, GGT 707 U/l, AST 124 U/l, ALT 222 U/l y FA 398 U/l. Se completa

Tabla 1. Escala CIOMS/RUCAM aplicada al caso 1.

Criterios	Puntuación
Cronológicos	
Desde inicio de tratamiento hasta comienzo de evento	+1 a +2 = 2
Desde retirada del fármaco hasta comienzo de evento	0 a +1 = 0
Curso de la reacción	-2 a +3 = 3
Factores de riesgo	
Edad (> 55 años)	0 a +1 = 1
Alcohol	0 a +1 = 0
Tratamiento concomitante	-3 a 0 = 0
Exclusión de causas alternativas	-3 a +2 = 0
Descrito en literatura	0 a +2 = 1
Reexposición	-2 a +3 = 0
Según la puntuación total, se clasifica en: ≤ 0 excluido, 1-2 improbable, 3-5 posible, 6-8 probable, > 8 altamente probable o definido.	7

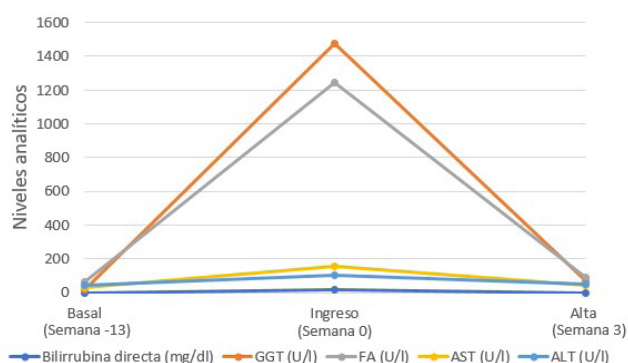
estudio de hepatopatía con serologías de virus hepatotropos, autoinmunidad, marcadores tumorales, ceruloplasmina y cobre, alfa1antitripsina y perfil férrico con valores dentro de la normalidad.

Se solicitan pruebas de imagen de ecografía, TC abdominal, colangiorresonancia y resonancia abdominal en las que únicamente destaca la colecistectomía sin otras alteraciones. De este modo, se excluyeron así otras causas de patología hepática.

El diagnóstico de hepatotoxicidad se realiza por exclusión, tras descartar otras causas, y haciendo uso de la escala CIOMS/RUCAM con resultado 6. En posterior revisión en consulta, tras retirada del fármaco, presenta analítica con normalización de transaminasas y bilirrubina (Figura 2). No precisó mayor tratamiento para este cuadro.

Discusión

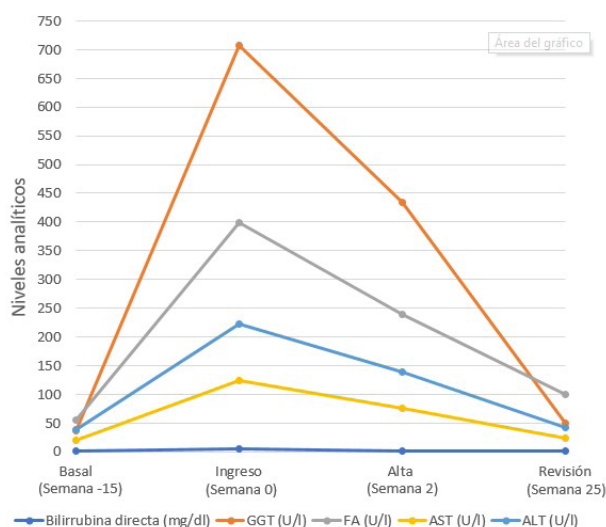
La hepatotoxicidad inducida por fármacos es un fenómeno en constante crecimiento en los últimos años, lo cual también está favorecido por el mayor uso de diferentes productos de herbolario^{2,4},

**Figura 1**

Evolución analítica caso 1.

ya que estos productos son de fácil accesibilidad, aunque no están sometidas a los mismos controles sanitarios que los fármacos de prescripción médica.

El diagnóstico va a depender en gran medida, de la sospecha clínica y de una anamnesis detallada, ya que muchos pacientes obvian el consumo de productos farmacológicos y de herbolarios, como el primero de nuestros casos. Además, estos últimos no los reconocen como medicación.

**Figura 2**

Evolución analítica caso 2.

Ante la carencia de herramientas diagnósticas específicas, se han desarrollado instrumentos para evaluar de forma probabilística la causalidad. Para ello, la escala CIOMS/RUCAM, es la más ampliamente utilizada^{5,6}.

El tratamiento consiste en la retirada del fármaco causante. Solo se aconseja hospitalización si muestra un fenotipo de mayor riesgo de evolución fulminante, si se presenta con ictericia franca y/o manifestaciones de hipersensibilidad prominente y si afecta a otros órganos.

Cassia Angustifolia es un producto indicado para el estreñimiento debido a sus propiedades laxantes. Hasta la fecha han sido publicados varios casos de lesión hepática, algunos de ellos con readministración positiva. En nuestro paciente por cuestiones éticas no se realizó test de readministración y no se realizó biopsia hepática por la evolución espontánea favorable.

En el caso de la atorvastatina, y en relación a todas las estatinas que son ampliamente usadas para reducir el colesterol, está bien descrito como posible efecto adverso la elevación de transaminasas y patrón de hepatopatía colestásica³, siendo este mismo el que presenta nuestro caso. La posibilidad de producir hepatotoxicidad aumenta conforme aumenta la dosis de estatina. Suelen presentar buena evolución sin complicaciones y con resolución ante la retirada del fármaco, cambiándose por otro fármaco hipolipemiente.

Bibliografía

1. Katarey D, Verma S. Drug-induced liver injury. Clinical Medicine. 2016; 16 (6): s104-s109.
2. García-Cortes M, Borraz Y, Lucena M. I, Peláez G, Salmerón J, Diago M, et al. Hepatotoxicidad secundaria a "productos naturales": análisis de los casos notificados al Registro Español de Hepatotoxicidad. Revista española de enfermedades digestivas. 2008; 100 (11): 688-695.
3. Perdices E. V, Medina-Cáliz I, Hernando S, Ortega A, Martín-Ocaña F, Navarro J. M, et al. Hepatotoxicidad asociada al consumo de estatinas: análisis de los casos incluidos en el Registro Español de Hepatotoxicidad. Revista Española de Enfermedades Digestivas. 2014; 106 (4): 246-254.
4. Vitalone A, Menniti-Ippolito F, Raschetti R, Renda F, Tartaglia L, Mazzanti G. Surveillance of suspected adverse reactions to herbal products used as laxatives. Eur J Clin Pharmacol 2012; 68: 231-8.
5. Andrade R. J, Chalasani N, Björnsson E. S, Suzuki A, Kullak- Ublick G. A, Watkins P. B, et al. Drug-induced liver injury. Nature Reviews Disease Primers 2019; 5 (1): 58.
6. Moreira, E. Garrido, M. García Cortés y A. Fernández Castañer. Hepatotoxicidad por productos de herboristería. Revista Española de Enfermedades Digestivas. 2013; 105 (7): 433.