

# Daño hepático inducido por medicamentos

Nelia Hernández





**INTRINSIC**

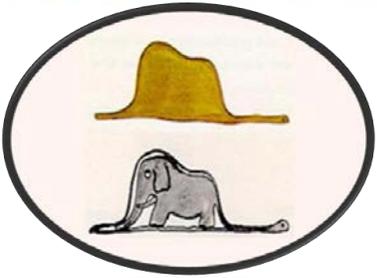
Se producen en **todos**  
los expuestos (alta  
incidencia)

**Dependiente de la dosis**

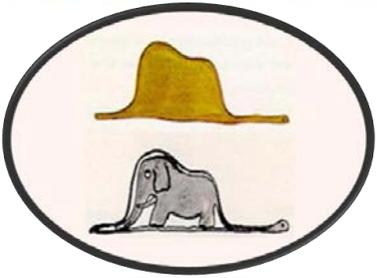
Latencia corta

**Predecible**

Aguda



- La hepatotoxicidad es un evento raro pero potencialmente severo  
¡sobre todo si no lo diagnosticamos!**
- Sin marcadores específicos para su diagnóstico  
¡muy dependiente del sentido común!**



 Puede mimetizar todas las formas conocidas de enfermedad hepática (¡muy desafiante!)

Mujer de 38 años, que le consulta x varices esofágicas y plaquetopenia...

BT 1, FA 120, ALT 36

**Oxaliplatino**

Varón de 18 años consulta por rash, vómitos, fiebre e ictericia...

BT 29, FA 313 (x2)  
ALT 423 (x8)

**Trimetoprim/  
sulfametoxazol**

Mujer de 40 años que consulta por ictericia...

BT 12, FA x1.5, ALT x50,  
ANA 1/2560, IgG 1800

**Diclofenac**

Varón de 72 años que consulta por prurito...

BT 8 (7), FA 192 (x3),  
ALT 100 (x2)

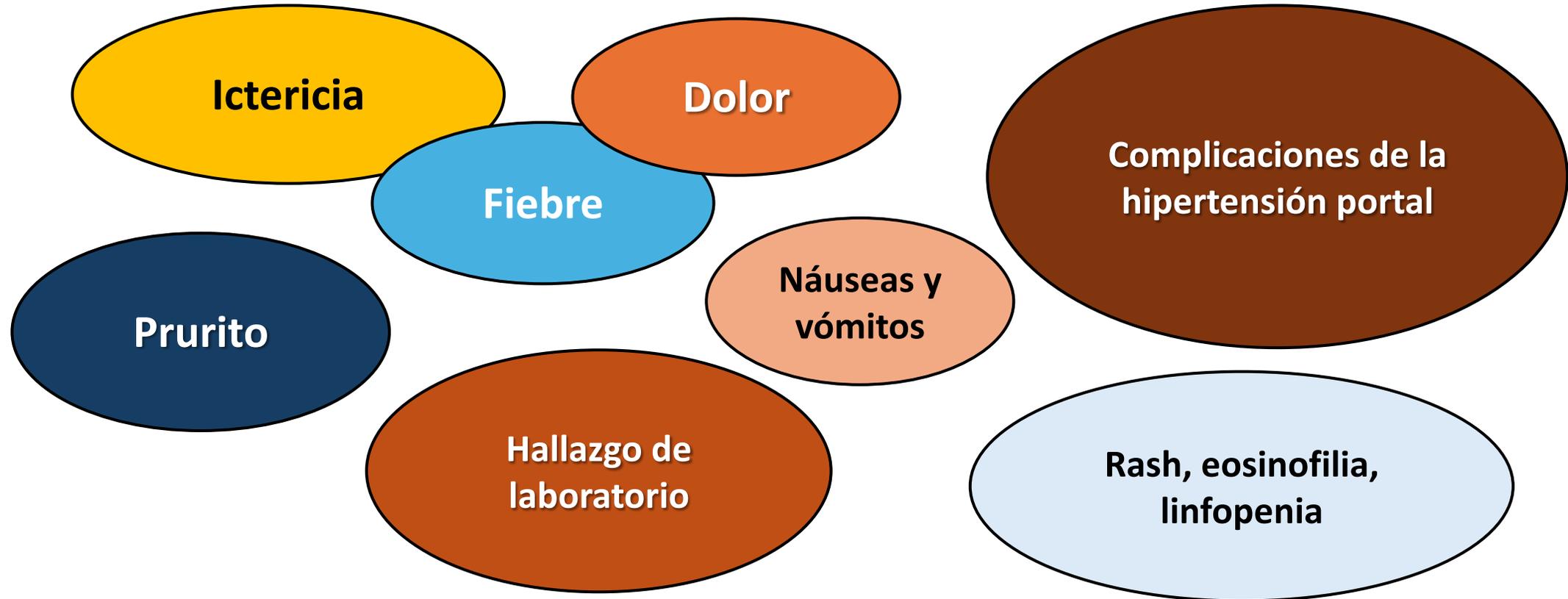
**Amoxidal /  
Clavulánico**

Mujer de 37 años que consulta por coluria y prurito...

BT 6,7, FA x1,  
ALT 2224 (x55)

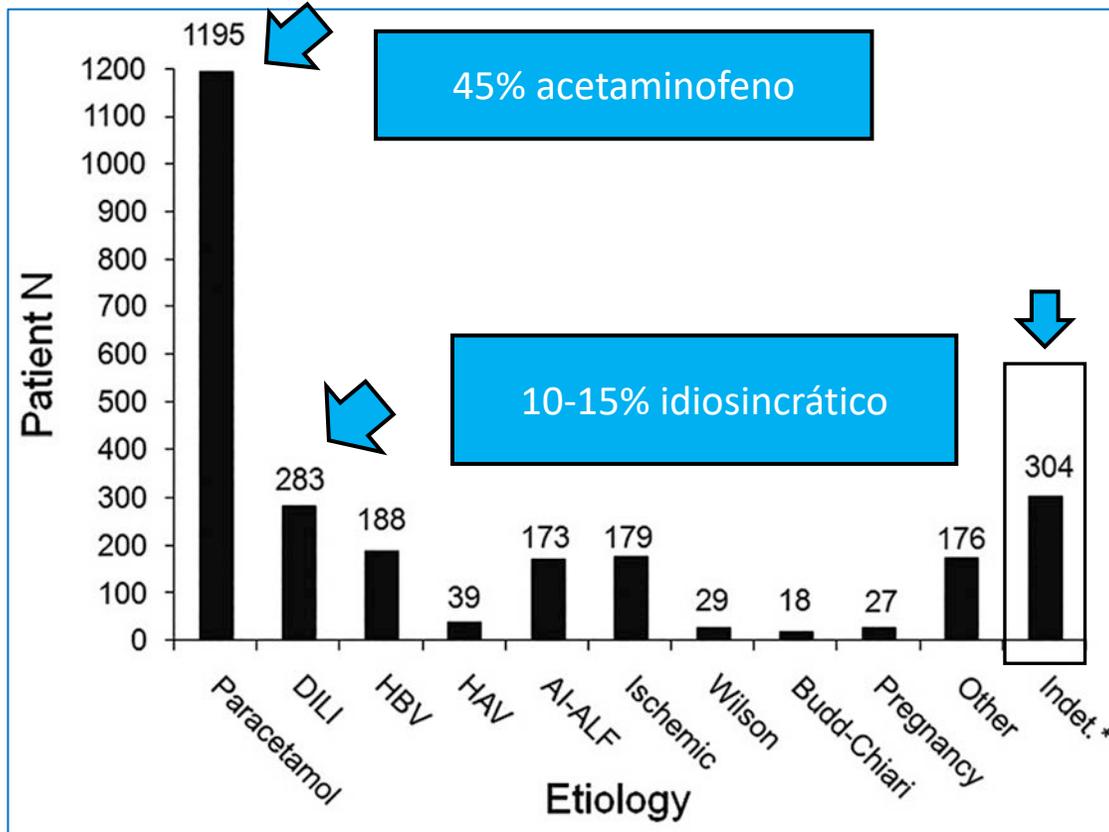
**Cúrcuma +  
pimienta negra**

La injuria idiosincrática por fármacos/hierbas tiene múltiples caras...



en su severidad, evolución y pronóstico.

## Desde asintomático a falla hepática aguda



**Leve:** bilirrubina <2.5 mg/dl, s/ coagulopatía

**Moderada:** bilirrubina ≥2.5 mg/dl o coagulopatía

**Severo:** bilirrubina ≥2.5 mg/dl y uno de los siguientes:

INR ≥1.5, ascitis, encefalopatía, falla de otro órgano

**Fatal:** muerte o trasplante

- El grado de las transaminasas **no** refleja la gravedad
- La ictericia en los casos hepatocelulares tiene mayor riesgo de falla hepática: **Ley de Hy**

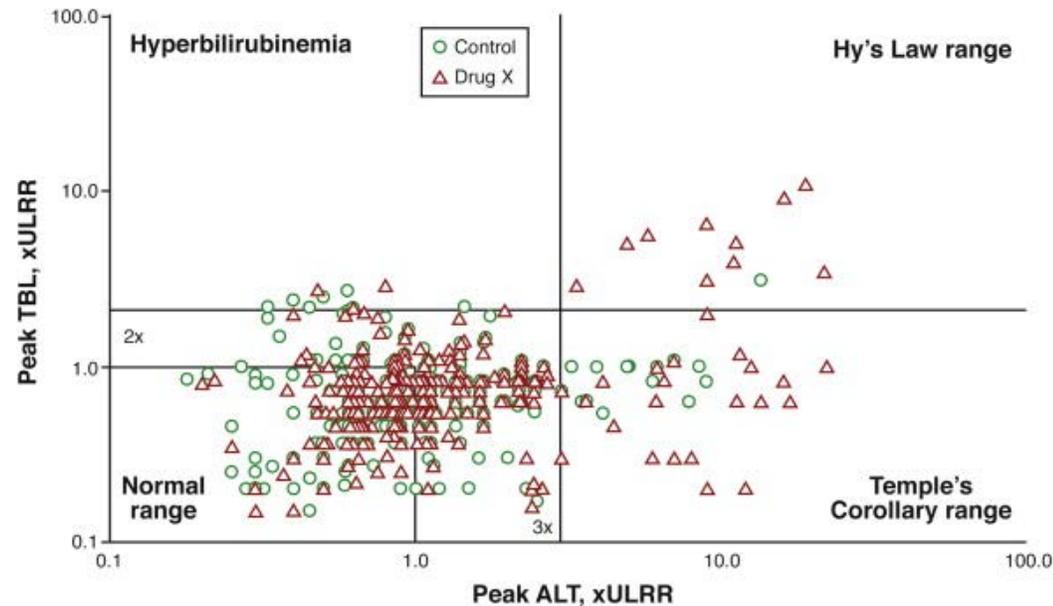


Hy Zimmerman (1917-1999)

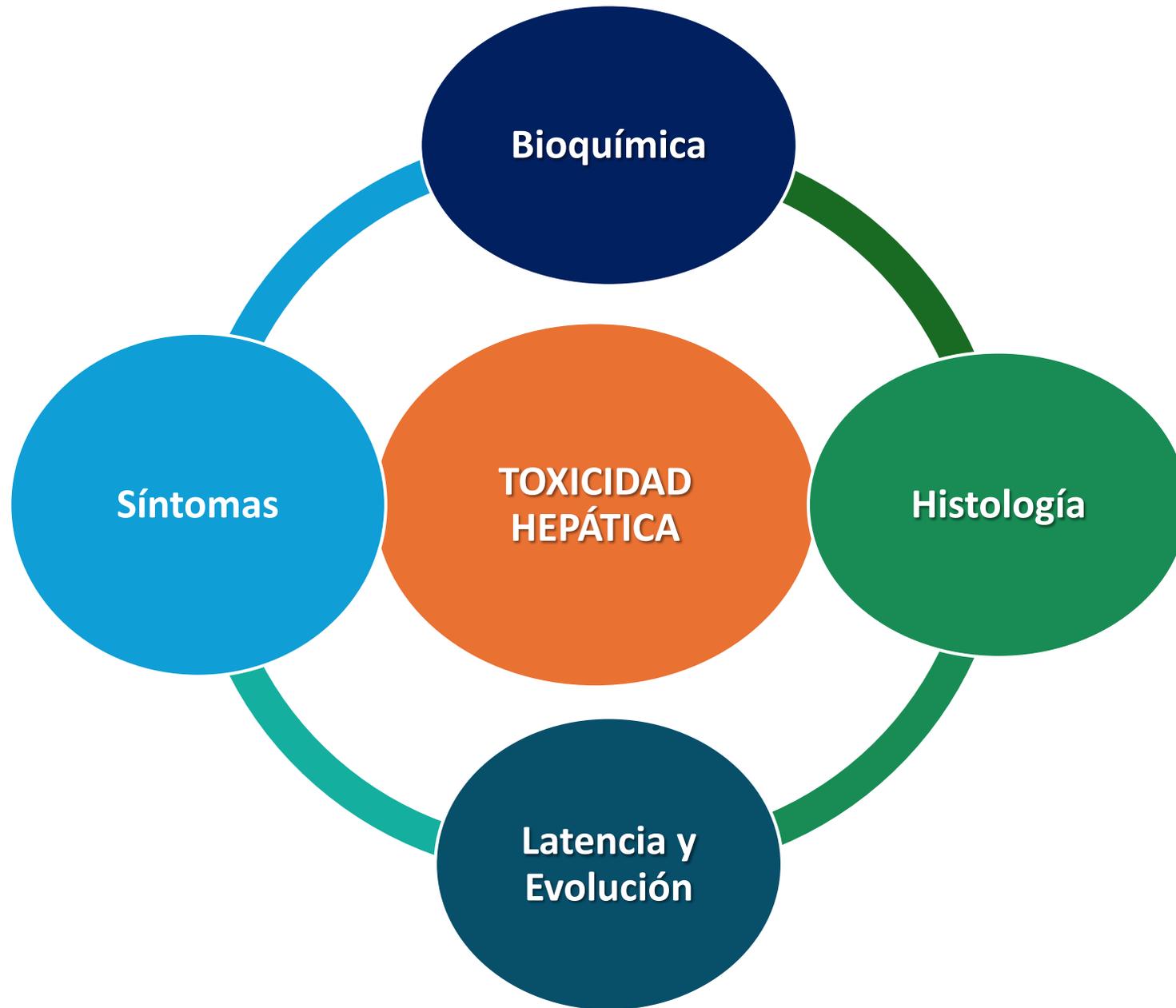
La ictericia en una injuria tóxica hepatocelular, sin evidencia de obstrucción, predice la muerte/trasplante (> 10%).

**BT>2, ALT >3x y FA<2x... Robert Temple**

US Food and Drug Administration. Drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation.



Evaluation of Drug-Induced Serious Hepatotoxicity (eDISH) plot



Bioquímica  
(patrón de  
daño)

## Patrón de daño hepático

(R: actividad de ALT/actividad de FA)

- **Hepatocelular** (ALT predominante,  $R \geq 5$ )
- **Colestásico** (FA predominante,  $R \leq 2$ )
- **Mixto** (R entre 2-5)

**Latencia y Evolución**

¿ El tiempo de latencia se ajusta a la droga?

¿ Existe mejoría con la suspensión del fármaco?

**La mayoría: 3 meses de iniciado**  
**Minoría: < 7 días a > 12 meses de iniciado**  
**Puede aparecer luego de suspendido (clavulánico)**

**La suspensión generalmente se sucede de una mejoría...  
Una rápida declinación (>50% en 7 días) apoya el diagnóstico  
La normalización es más rápida en los casos hepatocelulares (<6 meses)**

	<b>Short latency (≤ 7 days) (n=41)</b>	<b>Long latency (&gt;365 days) (n=60)</b>
Top 5 implicated classes of agents	Antimicrobials (71%) HDS (7%)* Analgesics (5%) Immunomodulatory (5%) CNS or cardiovascular or Endocrine or GI or hematological agents (2%)	Antimicrobials (45%) Antineoplastic (15%) Cardiovascular (13%) CNS agents (12%) Immunomodulatory (6.7%)
Latency (days in median , IQR)	5 (3–7)	643 (483–1297)

# La toxicidad hepática se sospecha teniéndola presente y aplicando sentido común...

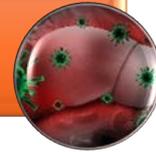
se diagnostica  
excluyendo otras  
causas!

**MANDATORY**

El patrón de daño guía los exámenes indispensables para descartar otras causas.

- IgM VHA; IgM VHB, IgM VHE, RNA VHE
- Anti VHC, RNA VHC;
- IgM CMV, IgM EB, IgM HSV

Hepatitis virales



- Autoanticuerpos
- Gamaglobulinas
- Dosificación de IgG

Hepatitis autoinmune



- Contexto clínico (hipotensión, falla cardíaca congestiva)
- Ecografía con doppler

Hepatitis isquémica



- Ceruloplasmina, Cupruria
- Ferritina, sat. de transferrina
- Alfa 1 antitripsina

Enfermedades metabólicas

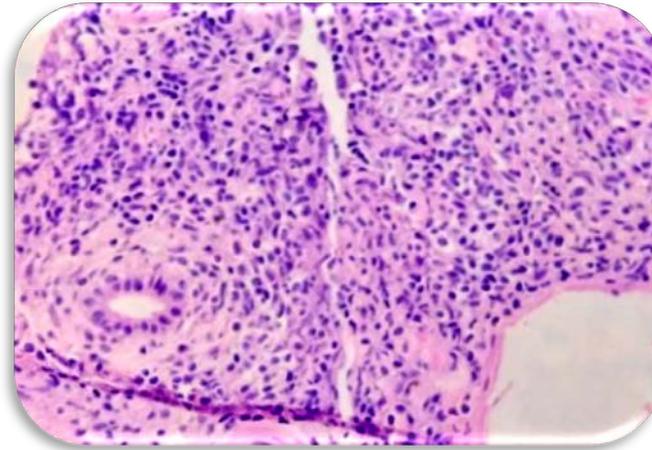


- Ecografía abdominal
- Colangiograma
- Eco endoscopia

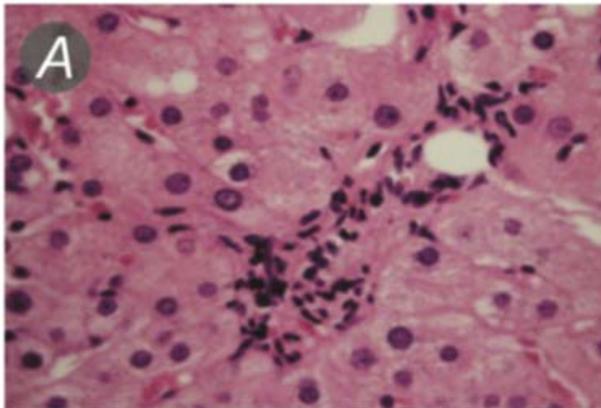
Obstrucción biliar



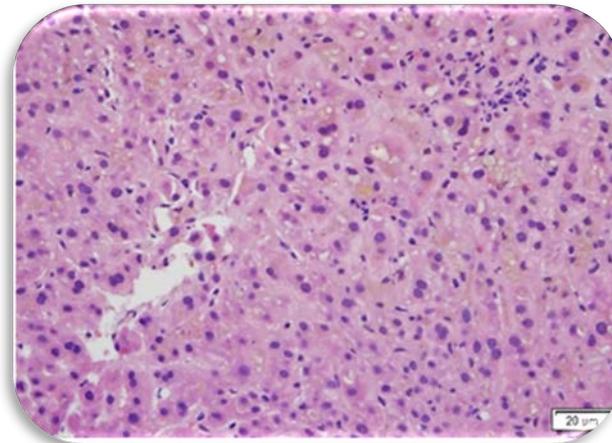
Histología



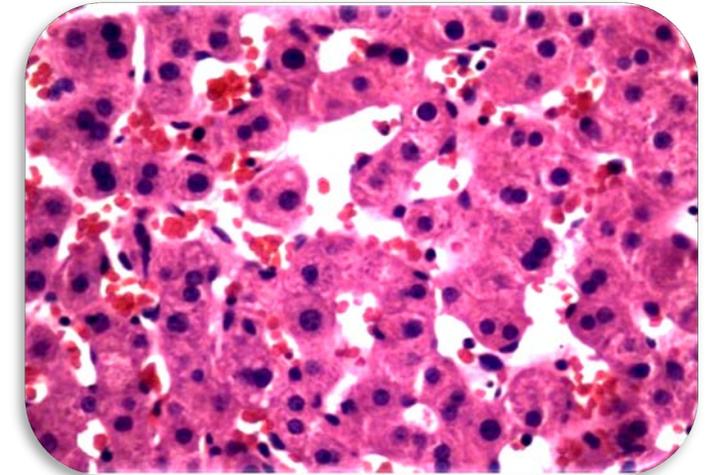
Mujer de 30 años, BT 4, ALT x30,  
lamotrigina por 80 días



Mujer de 48 años, colestasis a 13  
meses de hepatitis x ticlopidina



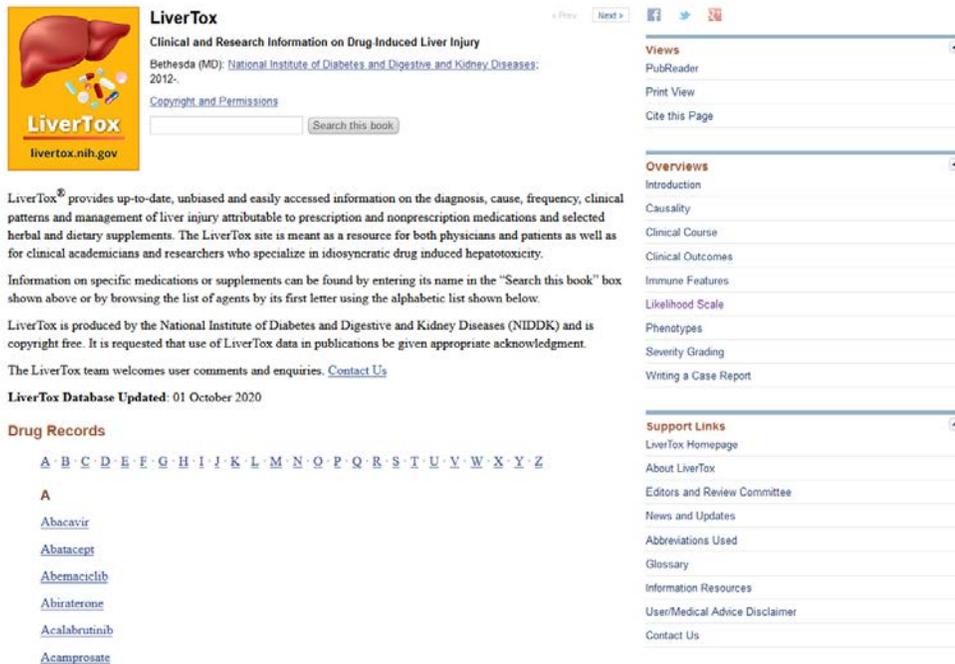
Varón, 28 a, BT +++  
Colestasis intracitoplasmática, consumo de  
anabólicos.



Mujer, 36 años, bioquímica normal,  
hepatalgia, ACO x 2 años

## Revisión exhaustiva de **todos** los fármacos e hierbas

### Identificación de un fármaco con **POTENCIAL** y **CRONOLOGÍA** compatible.



**LiverTox**  
Clinical and Research Information on Drug Induced Liver Injury  
Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.  
Copyright and Permissions

LiverTox<sup>®</sup> provides up-to-date, unbiased and easily accessed information on the diagnosis, cause, frequency, clinical patterns and management of liver injury attributable to prescription and nonprescription medications and selected herbal and dietary supplements. The LiverTox site is meant as a resource for both physicians and patients as well as for clinical academicians and researchers who specialize in idiosyncratic drug induced hepatotoxicity.

Information on specific medications or supplements can be found by entering its name in the "Search this book" box shown above or by browsing the list of agents by its first letter using the alphabetic list shown below.

LiverTox is produced by the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) and is copyright free. It is requested that use of LiverTox data in publications be given appropriate acknowledgment.

The LiverTox team welcomes user comments and enquiries. [Contact Us](#)

LiverTox Database Updated: 01 October 2020

**Drug Records**  
A · B · C · D · E · F · G · H · I · J · K · L · M · N · O · P · Q · R · S · T · U · V · W · X · Y · Z

**A**  
[Abacavir](#)  
[Abatacept](#)  
[Abemaciclib](#)  
[Abraterone](#)  
[Acalabrutinib](#)  
[Acamprosate](#)

**Views**  
PubReader  
Print View  
Cite this Page

**Overviews**  
Introduction  
Causality  
Clinical Course  
Clinical Outcomes  
Immune Features  
Likelihood Scale  
Phenotypes  
Severity Grading  
Writing a Case Report

**Support Links**  
LiverTox Homepage  
About LiverTox  
Editors and Review Committee  
News and Updates  
Abbreviations Used  
Glossary  
Information Resources  
User/Medical Advice Disclaimer  
Contact Us

### Hepatotoxicity

Atorvastatin therapy is associated with mild, asymptomatic and usually transient serum aminotransferase elevations in 1% to 3% of patients but levels above 3 times ULN is less than 1%. In summary analyses of large scale studies with prospective monitoring, ALT elevations above 3 times the upper limit of normal (ULN) occurred in 0.7% of atorvastatin treated versus 0.3% of placebo recipients. These elevations were more common with higher doses of atorvastatin, being 2.3% with 80 mg daily. Most elevations were self-limited and did not require dose modification.

Atorvastatin is also associated with frank, clinically apparent hepatic injury but this is rare, occurring in ~1:3000 to 1:5000 treated patients. The clinical presentation of atorvastatin hepatotoxicity varies greatly from simple cholestatic hepatitis, to mixed forms, to frankly hepatocellular injury. The latency to onset of injury is also highly variable ranging from 1 month to several years. However, most cases arise within 6 months of starting atorvastatin or several months after a dose escalation. The most common presentation is a cholestatic hepatitis that tends to be mild to moderate in severity and self-limiting in course (Cases 1 and 2). Atorvastatin

hepatotoxicity can also present with a distinctly hepatocellular pattern of injury with marked elevations in serum aminotransferase levels and minimal or no increase in alkaline phosphatase. Rash, fever and eosinophilia are uncommon, but at least one-third of hepatocellular cases have features of autoimmunity, marked by high immunoglobulin levels, ANA positivity and liver biopsy findings of autoimmune hepatitis (Cases 3 and 4). These autoimmune cases usually resolve once atorvastatin is stopped, although they may require corticosteroid therapy for resolution. Strikingly, however, some cases of apparent autoimmune hepatitis caused by atorvastatin do not resolve with stopping the medication but are self-sustained and require long term immunosuppressive therapy. It is unclear whether these cases of persistent autoimmune hepatitis caused by the statin therapy or are triggered by statin in a susceptible host. Another possibility is that the association is coincidental and represents a de novo onset of autoimmune hepatitis in someone who happens to be taking a statin.

Likelihood score: A (well known cause of clinically apparent liver injury).

# Nuevos fármacos prevalentes

- **Antibióticos:** principal causa en todos los registros
- **HILI en aumento**, camellia sinensis entre los primeros lugares
- En la última década se observa un aumento de la toxicidad hepática vinculada a los **antineoplásicos\***

# Fármacos involucrados con mayor frecuencia en el LATINDILI...



	Fármaco	n
1	amoxicilina clavulánico	58
2	rifampicina/isoniazida/pirazinamida	27
3	estanozolol	23
4	nitrofurantoina	20
5	diclofenac	19
6	<b>atorvastatina</b>	<b>16</b>
7	nimesulida	14
8	ibuprofeno	11
9	metildopa	10
10	<b>azatioprina</b>	<b>10</b>
10	ciproterona	9



Varón de 45 años, sano, que ingresa por malestar, ictericia y prurito intenso, sin fiebre.

Es internado para evaluación...

Cuatro semanas antes había completado un tratamiento con amoxidal/clavulánico (875/125 cada 12 horas) con buena tolerancia.

	0	5 d
Bilirrubina total	7	8
ALT(<50)	343	321
F.Alcalina (<129)	249	211

	5 d
IgM VHA	Negativo
HBsAg/antiHBc	Negativos
VHC	Negativo
CMV IgM /EB IgM	Negativos
Ecografía	Normal
Colangiopareson	Normal
ANA, ASMA, AMA	Negativos

$$343/50=7$$

$$249/129= 1,9$$

$$7/1,9= 3,7$$

Entre 2 y 5: patrón mixto





# Fármacos involucrados con mayor frecuencia en el LATINDILI...



	Fármaco	n
1	amoxicilina clavulánico	58
2	rifampicina/isoniazida/pirazinamida	27
3	estanozolol	23
4	nitrofurantoina	20
5	diclofenac	19
6	<b>atorvastatina</b>	<b>16</b>
7	nimesulida	14
8	ibuprofeno	11
9	metildopa	10
10	<b>azatioprina</b>	<b>10</b>
10	ciproterona	9



Hierbas y suplementos dietéticos (42)

# ¿Qué sabemos de hierbas (HILI)?



Hierbas

- Hierbas medicinales
- Medicina tradicional china
- Medicina ayurvedica



Suplementos dietéticos

- Vitaminas
- Proteínas
- Enzimas
- Aminoácidos
- *Multi ingredient nutritional supplements (MINS)*



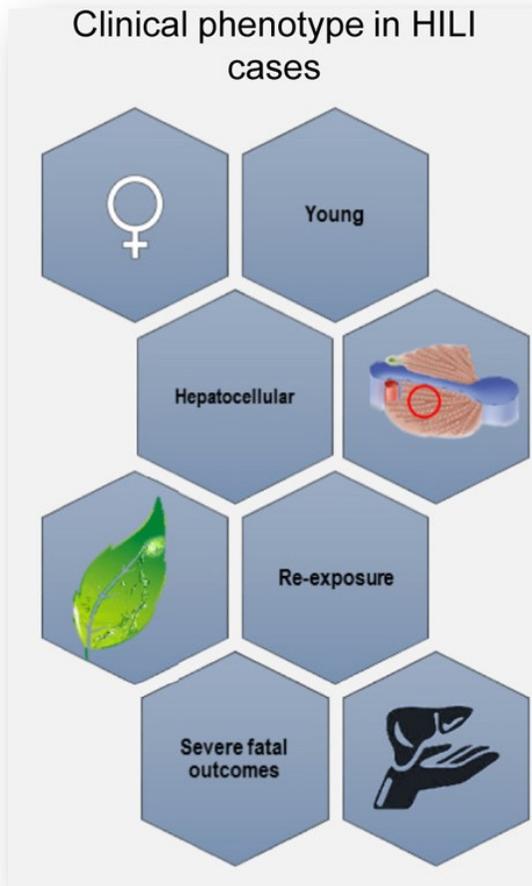
Suplementos?

Esteroides  
Anabólicos

68% (MINS)  
vs  
16% (un agente)



# ¿Qué sabemos de hierbas (HILI)?



- Más frecuente en mujeres jóvenes, mayormente asociada con **lesión hepatocelular** (altos niveles de transaminasas).
- HDS induce una injuria hepática más severa que otros tipos de DILI y con mayor asociación a formas graves (**fatales o con necesidad de trasplante hepático**).
- Un fenotipo diferente es el que se asocia con el uso de anabólicos (estanozolol): **ictericia colestásica prolongada con falla renal**.

## Clínica

- Mujer de 37 años
  - Sin ant relevantes
- Astenia... coluria y prurito

## Exámenes

- BT 7 (5), ALT 2224, FA 100
  - Ecografía de abdomen normal
  - Hepatitis A, E, B y C no reactivas
- AA no reactivos, GGB normal



*Am J Med.* 2023 February ; 136(2): 200–206. doi:10.1016/j.amjmed.2022.09.026.

### Liver Injury Associated with Turmeric--a Growing Problem: Ten Cases from the Drug-Induced Liver Injury Network [DILIN]

Ocho mujeres  
Edad media: 56 (35-71)  
Razones: artritis, dolor y bienestar

Latencia: 86 días (38 a 429)  
Patrón hepatocelular: 9  
Una fulminante

## DIAGNÓSTICO TEMPRANO



El diagnóstico puede ser difícil pero es **imposible si no lo pensamos**.

Plantear DILI ante toda alteración del hepatograma o manifestación de enfermedad hepática...

Luego de la sospecha se debe aplicar **sentido común** (latencia, dechallenge, antecedentes)

Cuidadoso algoritmo de descarte de otras causas (**no hay marcadores**)

Unificar escalas y trabajar en equipo



## CALIDAD DEL DIAGNÓSTICO

# PARTE DEL EQUIPO



**FERNANDO BESSONE**

Argentina

fernandobessone@gmail.com



**MARIA ISABEL SCHINONI**

Brasil

mariaschinoni4@gmail.com



**NELIA HERNANDEZ**

Uruguay

hernandez.nelia@gmail.com



**PEDRO MONTES**

Perú

pedromontes25@hotmail.com

## ...SÚMATE A HACER LA DIFERENCIA