



Lesión hepática inducida por antirretrovirales

César Daniel Alonso-Bello,* Ivonne Leticia Reyes-Cetina,* Héctor Miguel Delgado-Cortés,*
Mayté Martínez-Velázquez,** María Elena Arroyo-Mendoza***

RESUMEN

Introducción: La lesión hepática inducida por fármacos (DILI) representa de 4 a 6% de las reacciones adversas a los medicamentos y puede ocasionar falla hepática y muerte. Puede ser causada por múltiples fármacos, suplementos dietéticos, medicinas tradicionales chinas y otros productos de la salud. De acuerdo con el tipo de células que afecte, se clasifica en el tipo hepatocelular, colestásica, mixto hepatocelular-colestásica y lesión vascular. Se presenta un caso con el objetivo de revisar conceptos actuales de esta entidad. **Caso clínico:** Mujer de 31 años de edad, sin antecedentes de importancia, serología VIH negativa, al término del quinto ciclo de quimioterapia por linfoma de Hodgkin manifestó variante de celularidad mixta. Presentó cuadro clínico de neumonía atípica, se determinó serología para VIH1 que resultó positiva. Inició tratamiento con tenofovir, emtricitabina y efavirenz. Mostró ictericia y alteración de las pruebas de función hepática, se sometió a biopsia hepática que reveló un resultado compatible con lesión hepática inducida por fármacos, se decidió retiro del medicamento antirretroviral y revaloración para cambio de tratamiento para infección por VIH. **Conclusiones:** La DILI es una entidad bien reconocida, su diagnóstico y tratamiento oportuno son indispensables para revertir el daño.

Palabras clave: Fármaco, falla hepática, antirretroviral, VIH.

ABSTRACT

Introduction: Drug-induced liver injury (DILI), which accounts for 4-6% of adverse drug reactions and can lead to liver failure and death, can be caused by multiple drugs, dietary supplements, traditional Chinese medicines and other health products. Depending on the type of cells affected, it is classified into hepatocellular, cholestatic, hepatocellular-cholestatic mixed type and vascular lesion. We present a case with the objective of reviewing current concepts of this entity. **Clinical case:** 31-year-old woman, no significant history, HIV serology negative, at the end of the fifth cycle of chemotherapy for Hodgkin's lymphoma variant mixed cellularity. Presents clinical picture of atypical pneumonia, serology is determined for HIV1, which is positive, initiates treatment with tenofovir, emtricitabine and efavirenz, presents jaundice and alteration of liver function tests, is biopsied for liver biopsy that showed a drug-induced liver injury compatible outcome, decided to withdraw antiretroviral drug and reassessed for treatment change for HIV infection. **Conclusions:** DILI is a well-recognized entity; its timely diagnosis and treatment are indispensable to reverse the damage.

Key words: Drug, liver failure, antiretroviral, HIV.

INTRODUCCIÓN

La lesión hepática aguda inducida por fármacos (*drug-induced liver injury*, DILI) ha sido descrita como una reacción adversa que no se espera como el principal

efecto del fármaco administrado. En muchos casos establecer el diagnóstico es difícil, sobre todo en pacientes con ingesta de múltiples fármacos. La lesión hepática en el contexto de DILI se define como el incremento de la concentración sérica de alanina-aminotransferasa (ALT), bilirrubina conjugada (BD) o fosfatasa alcalina (FA) dos veces el límite superior normal.¹ El estudio observacional con el mayor número de casos de DILI fue iniciado en 2004, en el último reporte preliminar (2013) se señalan 189 fármacos asociados al desarrollo de la patología en los 754 casos estudiados. En este estudio también se informa que el mayor número de casos (45%) fueron causados por

* Departamento de Medicina Interna.
** Departamento de Infectología.
*** Departamento de Anatomía Patológica.

Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud, México.

Recibido: 26/10/2017. Aceptado para publicación: 10/12/2017.

el uso de antimicrobianos, seguidos de los agentes herbales o suplementos alimenticios (33%), medicamentos cardiovascular (10%), agentes con efecto en sistema nervioso central (9%), antineoplásicos (5%) y analgésicos (3%).²

La combinación de efavirenz/emtricitabina/tenofovir (Atripla) figura en el lugar 69 de 190 con dos casos presentados altamente probables (0.2%) en pacientes sin enfermedad hepática crónica y en un caso de 89 como muy probable en pacientes con enfermedad hepática crónica (1.12%).² Lo anterior muestra la baja frecuencia de este tipo de complicación en pacientes con tratamiento con la combinación de estos tres fármacos.

Algunos estudios proponen que la coinfección del virus de inmunodeficiencia humana y virus de la hepatitis C (VIH/VHC) puede incrementar el riesgo de desarrollar enfermedad hepática después de iniciada la terapia antirretroviral HAART. Un estudio observacional en Brasil que incluyó 65 pacientes reportó que el riesgo de desarrollar hepatotoxicidad fue de 3.7 veces mayor en el grupo coinfectado (VIH/VHC) comparado con el grupo monoinfectado (VIH) (RR 3.7; 95% CI, 1.8-7.4; $p < 0.001$).³ Es claro que existen factores independientes que condicionan la evolución hacia hepatopatía crónica y uno de ellos es el tratamiento antirretroviral.

Aunque la hepatotoxicidad severa es poco frecuente y rara vez justifica la suspensión del tratamiento, la evolución clínica comparada con DILI es diferente y amerita en esta última la suspensión del fármaco relacionado con la toxicidad.⁴

CASO CLÍNICO

Mujer de 31 años de edad, con diagnóstico de linfoma de Hodgkin (tipo celularidad mixta) sin respuesta al tratamiento con doxorubicina 25 mg/m³, vinblastina 6 mg/m³, bleomicina 5 U/m³ y dacarbacina 375 mg/m³ (AVBD). Se comienza tratamiento con etopósido 40 mg/m³, cisplatino 25 mg/m³, citarabina 2 g/m³, metilprednisolona 250 mg (E-SHAP). Las pruebas serológicas iniciales fueron negativas a VIH; sin embargo, estudios posteriores presentan anticuerpos contra este virus en estadio 3, por lo que se inicia tratamiento con tenofovir 300 mg, emtricitabina 200 mg y efavirenz 600 mg cada 24 horas. La paciente desarrolla neumonía atípica y las pruebas de función hepática indican incremento de la concentración de las bilirrubinas, motivo por el que se decide reingreso hospitalario. Durante su estancia en el hospital se incrementa en forma progresiva la concentración de bilirrubina en la paciente. El ultrasonido hepático descarta metástasis y obstrucción de vías biliares. El diagnóstico presuntivo

es de DILI, por lo que se realiza biopsia hepática para confirmarlo. Los resultados indican cirrosis micronodular activa y colestasis intracanalicular e intracitoplasmática que confirman diagnóstico de DILI. Se cambia la medicación de los antirretrovirales iniciales por raltegravir 400 mg c/12 h, abacavir 300 mg c/12 h y lamivudina 150 mg c/12 h. El seguimiento clínico de la paciente reporta normalización de la función hepática. Se reinicia terapia sistémica para el linfoma de Hodgkin. Actualmente la paciente presenta evolución clínica y respuesta al tratamiento.

DISCUSIÓN

Los factores implicados en la patogénesis del DILI se muestran en el cuadro 1.

Es posible que el mecanismo que causa daño hepatocelular esté asociado a la activación de la respuesta inmunitaria o a vías alternas de daño directo mediado por complejos de fármaco-proteína. Una de las hipótesis estudiada en la DILI es la generación de metabolitos reactivos o complejos fármaco-proteína que pueden mediar de forma directa o indirecta el daño a proteínas celulares u organelos, provocando el inicio de las señales de daño como estrés oxidativo, daño mitocondrial, estrés del retículo endoplásmico e inhibición de la bomba de exportación de sales biliares. De esta forma existen dos posibilidades, que la detoxificación, adaptación o tolerancia de estas sustancias o complejos eviten la activación de más mecanismos de daño al hígado o en un paciente susceptible se genere la activación de los mecanismos de lesión y culmine en daño hepático.⁵

Existe otra hipótesis que involucra a la proteína transportadora de sales biliares BSEP (*bile salt export protein*) y su inhibición, lo cual resulta en la disminución del flujo de ácidos hepáticos biliares y la acumulación intrahepática de sales biliares que generan necrosis de los hepatocitos.

Las reacciones de tipo idiosincrático se presentan de uno a seis meses desde el inicio del tratamiento con

Cuadro 1. Factores implicados en la patogénesis de la lesión hepática inducida por fármacos.^{5,8}

Del huésped: edad, enfermedades concomitantes, género, susceptibilidad genética, estado inmunitario, metabolismo

Del fármaco: estructura química, peso molecular, grado de liposolubilidad, posología y vía de administración

Del ambiente: consumo de tabaco, alcohol, café, dieta, microbioma y toxinas



el fármaco causante y se asocian a la activación de la respuesta inmunitaria adaptativa, esto apoyado por las observaciones de células T reactivas a fármacos que pueden hallarse en la sangre de individuos con DILI y no se observan en pacientes que toleran de forma adecuada el mismo fármaco. El papel de la respuesta adaptativa está respaldado por los estudios de asociación genómica; la asociación entre alelos HLA y riesgo de desarrollo de DILI es específico de cada fármaco.⁶

Otro ejemplo es el modelo P-I (independiente de péptido), en el cual el fármaco involucrado se une de forma no covalente a las proteínas TCR (T cell receptor) o HLA, generando la activación directa de las células T, sin procesamiento intracelular del péptido.⁷

Estos mecanismos pueden presentarse de forma conjunta o separada, culminando en ocasiones en activación de patrones moleculares asociados a daño y en modelos de daño inducido por fármacos como acetaminofén, que han sido mejor estudiados. La cascada de eventos culmina en la activación del inflammasoma, que no es más que un conjunto de proteínas complejas que detectan las señales de daño por NLRs (nucleotide-binding oligomerization domain receptors) y mediante la activación de la caspasa 1 activar a IL-1 β e IL-18.⁸

A pesar de que las vías de daño hepatocelular se activan de forma alterna o conjunta, o bien la evidencia de que la inflamación en DILI es menor que en otras patologías, un estudio ha comparado la progresión hacia falla hepática aguda en pacientes con hepatitis autoinmune, siendo ésta mayor entre los pacientes con DILI cuando se miden marcadores inflamatorios séricos.⁹

La inhibición de las funciones hepáticas en metabolismo de fármacos como causa de DILI se muestra en la figura 1.

Actualmente la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda como terapia antirretroviral (ART) de primera línea para adultos efavirenz (EFV), tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y lamivudina o emtricitabina, todos en una sola dosis al día.

La toxicidad asociada a los antirretrovirales proviene de diferentes mecanismos fisiopatológicos como las reacciones de hipersensibilidad (abacavir, nevirapina, ritonavir, fosamprenavir impulsado por ritonavir), toxicidad mitocondrial (la mayoría de los dideoxinucleótidos como la estavudina o didanosina), esteatosis (reportada en la mayoría de los inhibidores de proteasa impulsados por ritonavir), estrés celular directo en hígado (no-nucleósidos, como el efavirenz y nevirapina, pero también los inhibidores de proteasa tipranavir) y finalmente la reconstitución inmunitaria, con un aumento de riesgo en pacientes con enfermedades virales hepáticas concomitantes.

El riesgo de hepatotoxicidad por los inhibidores de la transcriptasa reversa no-nucleósidos (NNRTI, por sus siglas en inglés) es bien reconocido, afecta entre 1 y 8% de los pacientes que se encuentran con EFV.¹⁰ El pronóstico depende del tipo de lesión hepática y está asociado a alto riesgo de falla hepática o cirrosis; mientras que los patrones mixtos y la colestasis han demostrado un buen pronóstico con recuperación completa en la mayoría de los casos.^{1,11}

TDF es un producto del tenofovir difosfato, un inhibidor de la transcriptasa reversa del VIH. Su eliminación es renal a través de la filtración glomerular y la excreción activa en el túbulo proximal. Altas concentraciones de tenofovir a nivel intracelular en el túbulo proximal pueden ser causa de altas concentraciones séricas, mismas que compiten por los transportadores de proteínas junto

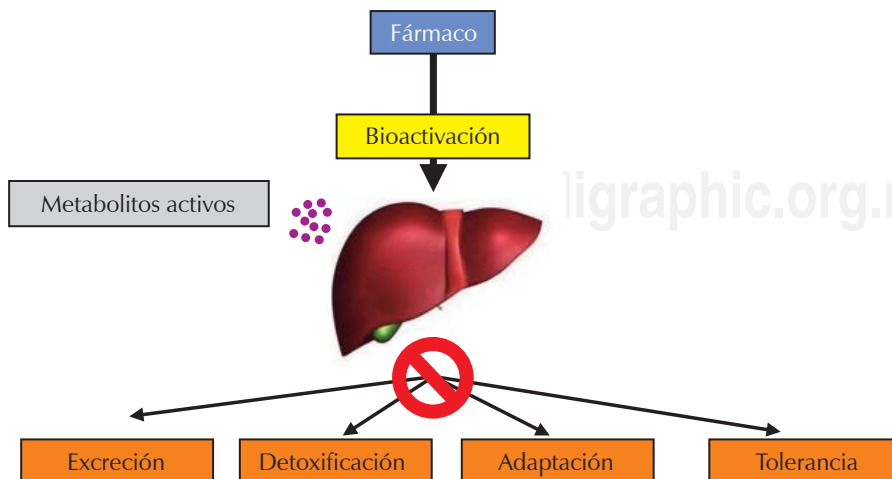


Figura 1.

Inhibición de las funciones hepáticas en metabolismo de fármacos como causa de DILI.

con otros medicamentos o toxinas. Al igual que una clase de inhibidores de la transcriptasa reversa de nucleósido (NRTI, por sus siglas en inglés), está asociado a toxicidades mitocondriales, a través de la inhibición del ADN polimerasa mitocondrial γ , dando como resultado la disfunción de la cadena respiratoria oxidativa mitocondrial. Dentro de las toxicidades renales incluye el síndrome similar al de Fanconi, así como lesión renal aguda en ausencia de alteración tubular renal.

El TDF también se ha asociado a pérdida de la densidad mineral ósea de 1 a 3%, en comparación con otros NRTI, después de 48 a 144 semanas. Los mecanismos que se han propuesto incluyen alteración en el metabolismo de la vitamina D que ocasiona un estado persistente de hiperparatiroidismo, pérdida de fosfatos secundaria a tubulopatía renal proximal y un efecto directo en la actividad de los osteoclastos y osteoblastos.

Efavirenz es un inhibidor de la transcriptasa reversa no-nucleósido, se considera una de las terapias de primera línea AR por su bajo riesgo de hipersensibilidad y hepatotoxicidad. Sin embargo, puede causar las toxicidades previamente mencionadas así como toxicidad neuropsiquiátrica; la mayoría de éstas se consideran secundarias a las altas concentraciones plasmáticas. Existe escasa evidencia bibliográfica que describa un rango terapéutico de 1 a 4 mg/mL. El metabolismo hepático del EFV es catalizado predominantemente por el citocromo P450 isoenzima CYP2B6, con vías accesorias que utilizan las isoenzimas CYP2A6 y CYP3A4. Los polimorfismos nucleótidos únicos son producto del metabolismo del EFV en la pérdida de la función de la isoenzima CYP2B6, dando como resultado concentraciones elevadas en plasma de EFV. La prevalencia de estos polimorfismos varía de acuerdo con el tipo de población.

El tratamiento antituberculosis se administra frecuentemente junto con el EFV. Aunque la rifampicina puede causar una ligera disminución de las concentraciones de EFV en pacientes con disfunción de la CYP2B6, se ha observado un aumento paradójico en las concentraciones de EFV en pacientes considerados «metabolizadores lentos», probablemente por la isoniacida al inhibir las vías accesorias utilizadas por el metabolismo del EFV.

Las alteraciones neuropsiquiátricas tempranas ocurren comúnmente como efecto adverso, se autolimitan y están relacionadas con las concentraciones del medicamento, así como con el genotipo de los pacientes con metabolismo lento de la CYP2B6*6. El EFV también puede causar efectos adversos neuropsiquiátricos de larga duración; alteración en el estado de ánimo y trastornos neurocognitivos. Uno de los mecanismos potenciales que se ha

asociado a las alteraciones neurocognitivas y EFV es la toxicidad neuronal. Estos mecanismos incluyen disrupción del metabolismo mitocondrial, así como un aumento de la respuesta de las citocinas proinflamatorias, agonista de los receptores de serotonina 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}, entre otros.

En cuanto a la lesión hepática asociada a EFV se ha reportado elevación sérica de aminotransaminasas hasta cinco veces por encima del límite superior normal, de 1 a 8% en los pacientes con ingesta de este ART.¹² Existen estudios prospectivos que sugieren que la población de África subsahariana con altos niveles plasmáticos de EFV y aumento en la incidencia de hepatotoxicidad por EFV se han asociado a la variante del alelo de la enzima hepática CYP2B6*6, la cual es de mayor importancia en el metabolismo del EFV. La hepatotoxicidad comúnmente se atribuye a la hipersensibilidad y el inicio es dentro de las primeras ocho semanas de tratamiento.

El cese de la terapia ART y la resolución de la inflamación hepática depende del monitoreo regular de las pruebas de función hepática en los pacientes que inician terapia ART, con la finalidad de detectar hepatotoxicidad subclínica. Un reporte de caso de una mujer de 26 años de Zimbabue, residente en el Reino Unido y a quien se le realizó diagnóstico de infección por VIH, recibió terapia con emtricitabina, tenofovir, efavirenz durante cuatro meses con pruebas de funcionamiento hepático normales en un inicio. A los siete meses de iniciada la terapia ART mostró signos y síntomas de hepatitis aguda con elevación de las pruebas de función hepática, requirió soporte de la unidad de cuidados intensivos y posterior trasplante hepático. Hasta el momento ha mostrado mejoría y reinició terapia ART sin EFV. Debido al retardo del inicio de la toxicidad, la enfermedad hepática aislada sin *rash* o eosinofilia y los hallazgos no específicos histopatológicos en ausencia de otra etiología pueden significar que la hepatotoxicidad sea secundaria a EFV.

La emtricitabina es un análogo nucleósido e inhibidor de la transcriptasa inversa, no parece ser una causa significativa de DILI, pero puede ocasionar exacerbaciones en pacientes con infección crónica de virus de hepatitis B. Este medicamento fue aprobado en Estados Unidos en 2006. Su presentación es en cápsulas de 200 mg y en solución oral o combinada con tenofovir o efavirenz.¹³

Hay escasa evidencia de hepatotoxicidad directa por este fármaco; sin embargo, como se comentó previamente, las exacerbaciones pueden ocurrir en pacientes con infección previa concomitante de VHB crónica, con el desarrollo de resistencia antiviral o cuando el tratamiento se suspende de forma abrupta.

Este medicamento tiene mínimo metabolismo hepático, el daño en las exacerbaciones en pacientes con infección crónica de VHB está relacionado con la activación de la respuesta inmunológica causada por el cambio súbito en los niveles de replicación viral.¹⁴

La lesión hepática inducida por fármacos no puede confirmarse solamente por el diagnóstico morfológico. Los patrones histológicos se muestran en el cuadro 2.

El resultado histopatológico de la paciente del caso clínico fue cirrosis micronodular activa con colestasis intracanalicular e intracitoplasmática compatible con DILI que se muestra en la figura 2.

La descripción de un cuadro clínico en DILI es complicada, ya que puede imitar cualquier tipo de enfermedad hepática generada por otras causas. El espectro clínico llega a ser tan amplio que va desde manifestaciones vasculares hasta tumores hepáticos, aunque la forma más común de presentación es un cuadro clínico similar al de una hepatitis viral.¹⁵

Los síntomas iniciales del DILI por lo general no son específicos, suelen manifestarse con fatiga, náuseas y dolor abdominal. En un registro de 1,200 casos del *U.S. Drug Induced Liver Injury Network (DILIN)* se reportó náusea en

60% y dolor abdominal en 42%. Otras series de registros han descrito que hasta 70% de los pacientes inician con ictericia y 51% presentan prurito.

Algunos datos clínicos tienen importancia pronóstica, puesto que la ictericia en el contexto de un daño agudo de patrón hepatocelular tiene una mortalidad de hasta 10%. La ascitis y encefalopatía son datos bien conocidos de falla hepática, además de que el DILI permanece como una de las primeras causas de fallo hepático agudo en Estados Unidos.

El interrogatorio y la exposición a ciertos fármacos bien identificados o incluso algunos suplementos dietéticos resultan de ayuda para el diagnóstico, por ejemplo la isoniacida en el tratamiento de la tuberculosis está asociada a incrementos leves de la ALT de 20 a 30% de los pacientes tratados. Muchos de estos pacientes desarrollarán tolerancia y presentarán disminución de los niveles de ALT a pesar de continuar el tratamiento farmacológico. Algunos pacientes tratados con heparinas muestran también elevaciones de ALT hasta tres o cinco veces el límite superior normal, incluso con la aplicación subcutánea de éstas, y suelen resolverse cuando el fármaco se suspende. Actualmente se ha asociado el incremento del consumo de suplementos dietéticos o herbales y el desarrollo de DILI.

La combinación de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y los antirretrovirales atazanavir y ritonavir puede causar hiperbilirrubinemia no conjugada en 44% de los pacientes tratados y mejorar de igual forma con la suspensión de los fármacos.¹⁶

Algunos pacientes con DILI también presentan características inmunoalérgicas, algunos agentes como alopurinol, trimetoprim/sulfametoxazol, vancomicina y fenitoína están relacionados. Estos pacientes suelen mostrar fiebre, *rash*, serositis, eosinofilia, supresión de la médula ósea y afección a múltiples órganos.

Cuadro 2. Patrones histopatológicos de DILI.¹⁷

- Hepatitis aguda severa
 - Necrosis masiva o submasiva
 - Necrosis zonal
- Hepatitis colestásica
- Hepatitis con eosinofilia
- Hepatitis granulomatosa
- Esteatosis microvesicular
 - Enfermedad veno-oclusiva o síndrome de obstrucción sinusoidal

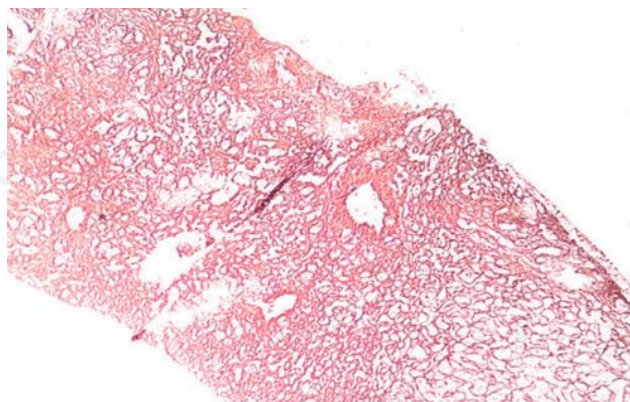
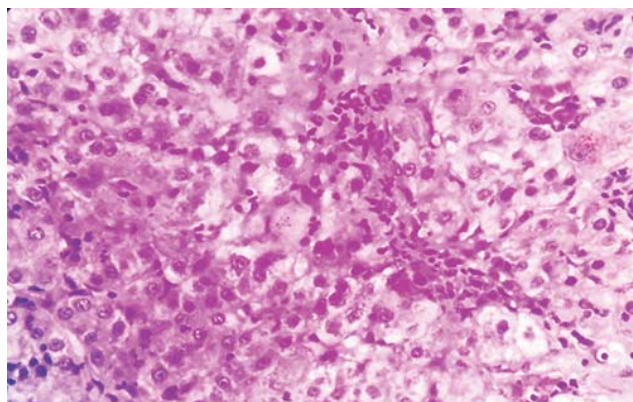


Figura 2. Cirrosis micronodular activa con colestasis intracanalicular e intracitoplasmática compatible con DILI.

Fármacos como la nitrofurantoína, minociclina, alfa-metildopa y algunos agentes biológicos (incluyendo los anti-TNF) pueden causar un cuadro idéntico al de una hepatitis autoinmune. Los marcadores inmunológicos (anticuerpos antinucleares y antimúsculo liso) son positivos en estos casos y los cortes histológicos son idénticos a la hepatitis autoinmune.

Algunas formas de presentación descritas actualmente incluyen:

- *Alteración en las pruebas de función hepática asintomáticas*: durante los tamizajes de rutina realizados por algún otro motivo pueden detectarse algunos casos de daño hepático leve en pacientes asintomáticos. Usualmente se observan elevaciones aisladas de AST, ALT o FA.
- *Similar a hepatitis viral*: manifestado con anorexia, malestar general y elevación de transaminasas con o sin ictericia.
- *Hepatitis colestásica*: similar a la hepatitis viral, pero con mayor grado de ictericia que lo esperado para el grado de daño hepático.
- *Falla hepática fulminante*: ictericia y gran elevación de transaminasas seguidas de encefalopatía hepática y coma en un periodo de pocos días o pocas semanas.
- *Obstrucción sinusoidal*: por lo regular un proceso agudo con características de falla hepática fulminante y rápido desarrollo de ascitis.
- *Similar a hepatitis autoinmune*: puede presentarse de manera aguda o fulminante o puede seguir un curso insidioso con síntomas leves.
- *Similar a cuadros de ictericia obstructiva*: elevación de bilirrubina y fosfatasa alcalina con transaminasas normales o levemente elevadas.
- *Colestasis crónica con ictericia inicial*, la cual no se resuelve con el paso del tiempo.
- *Enfermedad hepática con signos de hipersensibilidad*: cualquiera de los patrones previamente descritos, pero con fiebre, manifestaciones cutáneas y eosinofilia.
- *Fibrosis, cirrosis e hipertensión portal*: pueden desarrollarse posterior a un daño hepático agudo o pueden seguir a un cuadro insidioso con escasas manifestaciones clínicas.
- Las tumoraciones hepáticas atribuibles a fármacos o toxinas incluyen múltiples formas de lesiones hepáticas neoplásicas y no neoplásicas.¹⁷

Se han descrito formas de presentación «atípicas», las cuales pueden cursar sin elevación de marcadores de

daño hepático o con una muy discreta elevación. El uso crónico del metotrexato es probablemente el ejemplo mejor conocido. Se observan únicamente elevaciones leves de transaminasas con el desarrollo progresivo de esteatosis hepática y fibrosis a lo largo de meses o años de tratamiento.

Algunos pacientes con DILI cursan con hipertensión portal sin cirrosis y presentan sangrado varicial o ascitis, preservando la función hepática de síntesis, en este contexto más asociados los fármacos anticonceptivos orales, antineoplásicos e inmunosupresores.

Las manifestaciones por obstrucción sinusoidal por lo regular se manifiestan en forma más aguda con datos de hipertensión portal y fallo hepático, aunque los marcadores hepáticos estén levemente elevados. Este cuadro clínico está relacionado con terapias mieloablativas en el tratamiento de neoplasias hematológicas, aun cuando otros agentes farmacológicos también están asociados. Asimismo, este cuadro clínico puede cursar con dolor en el cuadrante superior derecho, ganancia de peso, ictericia, ascitis y hepatomegalia de severidad variable.

Pueden clasificarse algunos fenotipos de DILI de acuerdo con los marcadores biológicos elevados. Los patrones de daños se definen usando el valor de R, el cual puede calcularse utilizando la siguiente fórmula:

$$R = \frac{\text{ALT paciente/ALT límite superior normal}}{\text{FA paciente/FA límite superior normal}}$$

El patrón se clasifica como hepatocelular con una $R \geq 5$, colestásico con $R \leq 2$ y mixto si $R > 2$ y < 5 . La probabilidad de patrón colestásico aumenta con la edad y es más común en hombres.

En caso de que el paciente sufra daño hepático previo, debe reemplazarse el límite superior normal por el valor basal del paciente previo a la exposición al fármaco.

Es relevante mencionar que los patrones de daño o fenotipos no están relacionados exclusivamente con un único mecanismo responsable del daño (por ejemplo metabolitos activos, reacciones de hipersensibilidad o autoinmunidad).

Es difícil establecer la historia natural de la enfermedad en esta entidad dado el amplio espectro clínico de presentación; sin embargo, se ha reportado que de 6 a 9% de los pacientes llegan a fallecer o requieren trasplante hepático dentro de los seis meses posteriores. Los peores resultados se detectan en pacientes con patrón de daño hepatocelular (7-13%) y los mejores con un patrón de daño mixto (2%), aunque también hay una importante relación con el fármaco causal; por ejemplo, se reportan

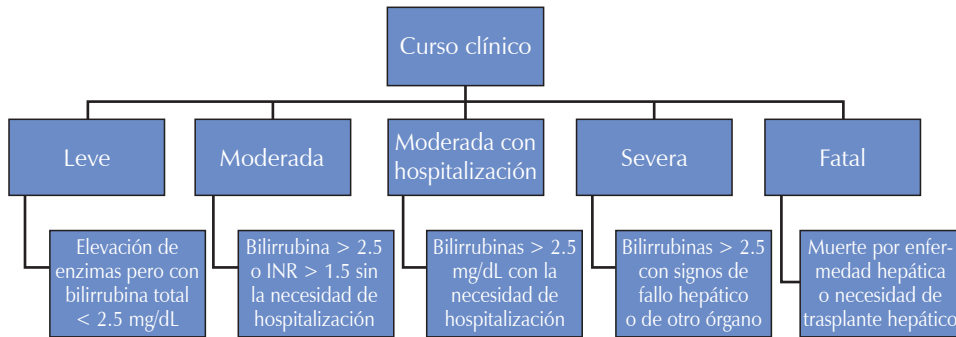


Figura 3.

Cuadro clínico y clasificación de gravedad de DILI.

peores resultados cuando se trata de daño hepatocelular por halotano o isoniacida en el que la mortalidad o necesidad de trasplante hepático llega hasta 40%, mientras que el daño hepático secundario a eritromicina no se ha asociado a peor pronóstico. El MELD score y la albúmina se han descrito como predictores independientes de mortalidad entre los pacientes con DILI.¹⁸

Los registros españoles han acuñado el término «DILI crónico» para designar la elevación persistente de las enzimas que exceda de tres meses en el contexto de daño hepatocelular y de seis meses en el patrón colestásico o mixto, registrándose tasas de cronicidad que van de 5.7 a 18% según los registros consultados. El patrón de daño colestásico es más propenso a la cronicidad.

Previamente se ha descrito la evolución clínica de los primeros 300 pacientes que ingresaron al *US DILIN*, donde se compararon los pacientes que tuvieron peor evolución con los que sufrieron un daño hepático más leve y se detallaron cinco posibles evoluciones clínicas asociadas a las siguientes características.^{19,20}

El curso clínico de DILI se muestra en la figura 3.

CONCLUSIONES

El reconocimiento y retiro temprano del fármaco involucrado en la prevención de falla hepática grave es el paso crítico en el manejo de la patología. En la reintroducción del fármaco al tratamiento DILI la mortalidad se presenta de forma más rápida hasta en 13% de los casos. Debe valorarse adecuadamente el riesgo y beneficio de la reintroducción del fármaco o descartarlo del programa terapéutico. El paso crítico del manejo de DILI es el reconocimiento temprano y retiro del fármaco responsable de la lesión hepática. La sospecha debe ser clínica, ya que el diagnóstico histopatológico es difícil de realizar por los riesgos inherentes al procedimiento de toma de biopsia.

REFERENCIAS

1. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89(6): 806-15.
2. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study. *Gastroenterology* 2015; 148(7): 1340-52.e7.
3. Antonello VS, Kliemann DA, Rigel Santos B, Tovo CV. HAART and liver: is it safe? *J Infect Dev Ctries* 2014; 8(11): 1444-50.
4. Aithal G. Drug-induced liver injury. *Medicine* 2015; 43(1): 590-3.
5. Fontana RJ. Pathogenesis of idiosyncratic drug-induced liver injury and clinical perspectives. *Gastroenterology* 2014; 146(4): 914-28.
6. Mosedale M, Watkins PB. Drug-induced liver injury: Advances in mechanistic understanding that will inform risk management. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 101(4): 469-80.
7. White KD, Chung WH, Hung SI, Mallal S, Phillips EJ. Evolving models of the immunopathogenesis of T cell-mediated drug allergy: The role of host, pathogens, and drug response. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(2): 219-34; quiz 235.
8. Szabo G, Petrasek J. Inflammation activation and function in liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12(7): 387-400.
9. Kakisaka K, Kataoka K, Suzuki Y, Okada Y, Yoshida Y, Kuroda H et al. Necrotic cell death and suppression of T-cell immunity characterized acute liver failure due to drug-induced liver injury. *Cytokine* 2016; 86(1): 21-8.
10. Fink DL, Bloch E. Liver transplantation for acute liver failure due to efavirenz hepatotoxicity: the importance of routine monitoring. *Int J STD AIDS* 2013; 24(10): 831-3.
11. Surgers L, Lacombe K. Hepatotoxicity of new antiretrovirals: a systematic review. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37(2): 126-33.
12. Mouton JP, Cohen K, Maertens G. Key toxicity issues with the WHO-recommended first-line antiretroviral therapy regimen. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016; 9(11): 1493-503.
13. Gish RG, Trinh H, Leung N, Chan FK, Fried MW, Wright TL, et al. Safety and antiviral activity of emtricitabine (FTC) for the treatment of chronic hepatitis B infection: a two-year study. *J Hepatol* 2005; 43(1): 60-6.



14. Lim SC, Ng TM, Kung N, Krastev Z, Volfova M, Husa P, et al. A double-blind placebo-controlled study of emtricitabine in chronic hepatitis B. *Arch Intern Med* 2006; 166(1): 49-56.
15. Ortega-Alonso A, Stephens C, Lucena MI, Andrade RJ. Case characterization, clinical features and risk factors in drug-induced liver injury. *Int J Mol Sci* 2016; 17(5). pii: E714.
16. Hayashi PH, Fontana RJ. Clinical features, diagnosis, and natural history of drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis* 2014; 34(2): 134-44.
17. Goodman ZD. Phenotypes and pathology of drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis* 2017; 21(1): 89-101.
18. Ou P, Chen Y, Li B, Zhang M, Liu X, Li F, et al. Causes, clinical features and outcomes of drug-induced liver injury in hospitalized patients in a Chinese tertiary care hospital. *Springerplus* 2015; 4: 802.
19. Saithanyamurthi H, Faust AJ. Drug-induced liver disease: clinical course. *Clin Liver Dis* 2017; 21(1): 21-34.
20. de Boer YS, Sherker AH. Herbal and dietary supplement-induced liver injury. *Clin Liver Dis* 2017; 21(1): 135-49.

Solicitud de sobretiros:

Dr. César Daniel Alonso-Bello
Departamento de Medicina Interna,
Hospital Juárez de México.
Av. Instituto Politécnico Nacional Núm. 5160,
Col. Magdalena de las Salinas, C.P. 07760,
Del. Gustavo A. Madero, Ciudad de México.
Tel: 57477560, ext. 7483
Correo electrónico: cesar_alonso86@hotmail.com