Daño hepático inducido por drogas

Antonio Chedid

El daño hepático inducido por drogas es responsable hasta del 5% de las hospitalizaciones por ictericia en los Estados Unidos y de cerca del 10% de las "hepatitis agudas" en Francia y los países del norte de Europa. En pacientes mayores de 50 años, las drogas son

responsables de más del 40% de las hospitalizaciones en Francia, y de cerca del 20% en la población geriátrica en los Estados Unidos. Además, 20 a 50% de los casos de falla hepática fulminante en los Estados Unidos son causados por las drogas. La enfermedad hepática inducida por droga (EHID) no es común en los niños con la posible excepción del daño hepático causado por salicilatos.

Dr. Antonio Chedid: Departamento de Patología, Chicago Medical School, North Chicago, Ill. USA.

No hay criterios histológicos absolutos para diagnosticar el daño causado por droga. La EHID tradicionalmente se ha dividido en dos grupos: 1.- El tipo no predecible en el cual es imposible identificar a priori la respuesta a la droga y en el que se afectan sólo algunos pacientes que toman la droga. 2.- El predecible, es decir que ocurrirá en todos los individuos si toman una dosis suficiente.

De manera general, el daño se divide en dos categorías: 1.- Daño hepatocelular o colestático en el caso de envenenamiento por tetracloruro de carbono o después de ingerir aflatoxina. 2.- Hipersensibilidad, por halotano, isoniazida (INH) o alfametildopa.

Dentro de la categoría predecible, si la dosis es suficiente, tanto los animales experimentales como los humanos presentarán un daño de grado variable que habitualmente incluye necrosis de los hepatocitos, daño en el ducto biliar y colestasis. El daño directo de los hepatocitos es responsable de la elevación de los niveles de aminotransferasas en el suero. En la categoría no predecible, el EHID probablemente es el resultado de la hipersensibilidad, con colestasis importante que generalmente involucran mecanismos genéticos o adquiridos.

Desde el punto de vista clínico, la mayoría de los pacientes presentan conjuntamente con una ictericia benigna una elevación en los niveles de aminotransferasas y de la fosfatasa alcalina. Sin embargo, algunos pacientes presentan una falla hepática masiva y muerte. Se pueden diferenciar dos grandes categorías de EHID.

1. EHID aguda, más comúnmente caracterizada por el cambio graso de los hepatocitos (microvesicular); por un cuadro reminiscente de la hepatitis viral o por cambios sugestivos de obstrucción biliar (ictericia colestática) con elevación de la fosfatasa alcalina y prurito.

2. EHID crónica, se manifiesta por diferentes cuadros tales como hepatitis aguda, crónica (autoinmune), colangitis esclerosante, fosfolipidosis e hipertensión portal con o sin cirrosis.

Desde el punto de vista morfológico, el daño hepático producido por drogas probablemente causará:

a) hepatitis colestática "pura", b) hepatitis tipo viral, c) hepatitis fulminante y d) cirrosis.

Enfermedad colestática "pura". Lo más frecuente es el resultado de un extenso uso de esteroides contraceptivos y morfológicamente se caracteriza por un daño liviano de los hepatocitos con hinchazón, una ligera inflamación en las áreas portales con daño de los ductos biliares y una colestasis localizada, de preferencia en el área circundante a las vénulas hepáticas.

Hepatitis tipo viral. Simula la condición causada por los virus y generalmente se caracteriza por un grado

severo de necrosis (multilobular) con una elevación notable de las aminotransferasas y una colestasis periportal con elevación de los niveles de fosfatasa alcalina. Después de una semana, el nivel de las aminotransferasas vuelve a lo normal. Los niveles de la bilirrubina sérica, usualmente no muy elevados, pronto se normalizan y la elevación de la fosfatasa alcalina (cerca de cinco a seis veces) se demora cuatro a seis semanas para volver a lo normal. Sólo entonces el paciente recupera su apetito y su fuerza normal y está en forma para volver a sus actividades regulares. Desde el punto de vista morfológico, las características más relevantes además de la necrosis son:

a) Daño del ducto biliar.

b) Formación de granulomas en las áreas portales.

c) Infiltración por eosinófilos.

Falla hepática fulminante. Entre otras causas, algunas drogas son responsables del 20 al 50% de los casos, v. g. halotano, acetaminofén, fenitoína y alfametildopa. El cuadro clínico es el de una falla hepática masiva y las manifestaciones morfológicas son aquellas de una necrosis hepática submasiva. Este cuadro es generalmente el resultado de una reacción hipersensitiva (fiebre, prurito y eosinofilia).

Cirrosis. Como resultado de un daño hepático causado por drogas la necrosis es generalmente seguida por una cirrosis hepática.

Los ataques de menor severidad habitualmente no llevan a una cirrosis, es más probable bajo estas circunstancias que se desarrolle cierto grado de fibrosis.

En el grupo crónico de EHID, las manifestaciones más comunes comprenden:

a) Una esteatosis que tiene pocas manifestaciones clínicas (v. g. hepatomegalia). Una excepción parece ser la toxicidad por ácido valproico en los niños que termina con una insuficiencia hepática crónica y muerte.

b) Colestasis causada por drogas que puede conducir a un cuadro algo similar a la cirrosis biliar primaria con daño en los ductos biliares, ictericia y predominancia femenina. La clorpromazina se cita como causa común. Ocasionalmente, el daño a los ductos biliares da un cuadro indistinguible clínica e histológicamente de colangiitis esclerosante.

c) Hepatitis crónica activa tipo autoinmune, con hiperglobulinemia, presencia de anticuerpos antinucleares y de músculo liso y predominancia femenina.

d) Fosfolipidosis se induce por algunas drogas antiarrítmicas utilizadas en el tratamiento de la enfermedad coronaria arterial. Se caracteriza por la presencia de grandes figuras laminadas concéntricas tipo hialina en los hepatocitos y las células de Kupffer. Clínicamente, la condición se puede manifestar por

una hepatomegalia y la retención lisosomal de los fosfolípidos parece ser el resultado de la inhibición de las fosfolipasas.

e) La hipertensión portal con o sin cirrosis fue descrita como el resultado final del tratamiento con drogas tales como alfametildopa, oxifenisatina, clorpromazina y metotrexate. La causa más común de la hipertensión portal sin cirrosis parece ser la exposición al cloruro de vinilo y la intoxicación por vitamina A. En el caso particular del metotrexate, la aparición de una cirrosis en ausencia de un daño hepático previo a la medicación es poco probable. Sin embargo, se sabe que la fibrosis portal se presenta en el tejido conectivo con un ligero aumento intralobular.

El daño vascular causado por drogas en el hígado es muy raro. Sin embargo, se ha reportado algún daño en las pequeñas y grandes venas y arterias hepáticas, en los sinusoides y en el sistema venoso. Las manifestaciones más comunes incluyen:

a) Síndrome de Budd Chiari, caracterizado por la oclusión de las grandes venas hepáticas a menudo con una ascitis aguda y una hepatomegalia, pero con una ligera ictericia. Ocasionalmente, sin embargo, el cuadro puede terminar en una necrosis hepática severa con insuficiencia hepática y muerte. El agente más común (cerca del 10% de los casos) son los contraceptivos orales.

b) La enfermedad oclusiva venosa del hígado afecta el lumen de las pequeñas venas intrahepáticas. Es comúnmente el resultado de un daño hepático causado por alcaloides de pirrolizidina en Jamaica, posterior a la ingestión de "tes de matorrales" y en los Estados Unidos por tratamiento con azatioprina.

c) La peliosis hepática caracterizada por la presencia de lagos vasculares en el hígado, con o sin revestimiento endotelial, puede rara vez romperse con extravasación de la sangre hacia el peritoneo, shock hemorrágico y ocasionalmente muerte. Se ha responsabilizado a la terapia anabólica y a la toma de contraceptivos.

La hepatitis granulomatosa es una manifestación muy común del daño hepático causado por drogas como parte de una reacción hipersensible. Se enfatiza de alguna manera su relevancia clínica.

Los tumores hepáticos se presentan como consecuencia de una terapia prolongada, lo más frecuente con esteroides anabólicos o contraceptivos. Esa es una complicación más bien rara de esta forma de terapia. Finalmente, el angiosarcoma se ha ligado a la exposición de pacientes al cloruro de vinilo y el dióxido de torio se ha asociado al desarrollo de los colangiosarcomas, posterior a un período de latencia.

Metabolismo de las drogas y daño hepático

Las enzimas metabolizantes de las drogas han sido objeto de investigación durante las últimas cuatro décadas. En el pasado, las drogas muy utilizadas se retiraban del mercado por su hepatotoxicidad directa. Hoy en día, su uso es relativamente raro. Más comúnmente, el daño en el hígado ocasionado por drogas ocurre a través de un mecanismo de hipersensibilidad como respuesta anamnésica a una exposición previa. El daño hepático generalmente se presenta poco después de la segunda exposición pero en algunos casos pueden transcurrir semanas o aun meses antes que se vuelva evidente el daño hepático. Ejemplos de drogas con un potencial tóxico intrínseco con o sin hipersensibilidad combinada incluyen: clorpromazina, estolato de eritromicina y fenilbutazona. Muchos daños causados por drogas siguen la conversión a un último metabolito en el hígado. Los sistemas enzimáticos que intervienen son de dos grupos: a) el sistema citocromo P-450 y b) el sistema de la hidrolasa epóxida. Más de 20 diferentes isoenzimas citocromo P-450 se han descrito y sugerido como participantes en el metabolismo de las drogas o agentes tóxicos, conduciendo a la producción de los metabolitos que resultan en la intensificación o inhibición de la toxicidad de las drogas. A continuación se dan algunos ejemplos de drogas en cuanto a los mecanismos más comunes o mejor conocidos que involucran la biotransformación en el hígado.

Halotano. Este componente se puede metabolizar esencialmente por dos mecanismos: a) En presencia de abundante oxígeno, un metabolito con capacidad de combinarse con el citoplasma de los hepatocitos (¿membrana?), crea un neoantígeno que provoca respuestas inmunológicas que terminan en necrosis, b) En un ambiente de bajo nivel de oxígeno se forman radicales libres que conducen a la necrosis. Se especula que el mecanismo (b) conduce a un trauma menor mientras que el mecanismo (a) puede provocar un trauma severo en el hígado. Se sugiere que el compromiso del sistema P-450 se debe al hecho que la administración previa de fenobarbital o etanol intensifica la toxicidad del halotano, mientras que la administración de cimetidina inhibe el daño provocado por el halotano. El efecto de este último se debe a la inhibición del sistema P-450.

Isoniazida (INH). Este es uno de los mejores ejemplos conocidos de daño causado en el hígado por las drogas en donde ésta emprende la conversión a un metabolito activo, acetil hidrazina. El consenso hoy en día es que los acetiladores "lentos" son más susceptibles a provocar daño. Además, parece que algunas isoenzimas P-450 específicas están involucradas en la toxicidad de ésta debido a su intensificación por suministro de alcohol o por la edad.

Acetaminofén. Esta droga común que se vende

libremente (paracetamol, tylenol) es metabolizada especialmente en los alcohólicos a un agente muy altamente tóxico. La vulnerabilidad del alcohólico a este agente ocurre no solamente durante la ingestión del alcohol, sino también cuando se retira éste y la inducción microsomal aún continúa, pero el posible efecto inhibitorio del etanol ya no existe. Parece que ambos, el etanol y el acetaminofén, compiten por la misma isoenzima del sistema citocromal P-450. En cambio, la cimetidina parece proteger el hígado de la toxicidad del acetaminofén por inhibición del sistema P-450.

Fenitoína. En este ejemplo en particular parece que los paciente que desarrollan daños en el hígado son aquellos que no pueden desintoxicar un metabolito activo intermediario, óxido de arena, causado por una actividad defectuosa del sistema epóxido hidrolasa, permitiendo así a dicho componente comportarse como un hapteno, haciendo posible el daño al hígado.

Alcohol. Los efectos del etanol en la toxicidad del acetaminofén, del INH y halotano no son los únicos ejemplos de intensificación de la toxicidad. El daño por tetracloruro de carbono es también potencializado sea por el suministro agudo de etanol o por retiro del consumo crónico de éste. La razón de esos efectos paradójicos parece relacionarse con el polimorfismo considerable de los sistemas P-450 y epóxido hidrolasa.

ABSTRACT

Drug induced liver disease is responsible of about 5% of hospital admissions for jaundice in USA, and 10% of acute hepatitis in France and North Europe. In addition, 20 to 50% of the cases of fulminant hepatic failure in USA are due to drugs. Traditionally drug induced liver disease has been divided in two groups: 1. Non predictable toxicity (idiosyncratic reaction). 2. Predictable toxicity (Intrinsic toxicity). From the clinical point of view, most of the patients present jaundice associated with elevation of aminotransferases and alkaline phosphatase. However, some patients presents acute liver failure and death. The duration of illness permit another classification in two groups: acute, frequently characterized by microvesicular steatosis; a picture similar to acute viral hepatitis or biliary obstruction (cholestatic jaundice) with elevated alkaline phosphatase and pruritus. Chronic, manifested by different presentations such as acute hepatitis, chronic hepatitis (autoimmune), sclerosing cholangitis,

phospholipidosis and non cirrhotic or cirrhotic portal hypertension. Histologically drug toxicity can induce the following morphologic changes: a) Pure cholestasis more frequently seen with estrogens, b) Viral hepatitis like, c) Fulminant hepatic failure more commonly seen with halothane, acetaminophen, phenytoin and methyldopa shows multilobular necrosis frequently associated with hypersensitivity features (fever, pruritus, eosinophilia). d) Cirrhosis.

Drug toxicity induced by prolonged exposure to the specific agent (chronic toxicity) more frequently presents with the following features: a) Steatosis: valproic acid, b) Cholestasis: chlorpromazine. c) Chronic active hepatitis, d) Phospholipidosis, antiarrhythmics. e) Portal hypertension: methyldopa, oxifenisatin, chlorpromazine, methotrexate.

Other unusual manifestations of drug toxicity are: Vascular: Budd Chiari syndrome: contraceptives. Venocclusive disease, pirralidizine alkaloids, bush tea, azathioprine. Peliosis hepatica: anabolics, contraceptives. Hypersensitivity: granulomatous hepatitis. Hepatic tumors: anabolic steroids, contraceptives, vinyl chloride.

Liver toxicity in general occurs more frequently as a result of metabolic transformation of the original compound. These biochemical changes results in products with intrinsic toxicity or induced haptens and hypersensitivity. The most common enzymes responsible of these changes are: cytochrome P 450 and epoxide hydrolase. Examples of drugs that suffer these changes and lead to liver toxicity are: halothane, isoniazid, acetaminophen, phenytoin. Alcohol induction of these enzymes can potentiate liver toxicity.

BIBLIOGRAFIA

1. Guidelines for Diagnosis of Therapeutic Drug-Induced liver Injury in Liver Biopsies. Review by an International Group. *Lancet* 1974; i: 854-857.
2. La Iglesia FA, Feuer G, Takada A, et al. Morphologic Studies on Secondary Phospholipidosis in Human Liver. *Lab Inv.* 1974; 30:539-549.
3. Lewis JH, Zimmerman HJ. Drug-induced Liver Disease. *Med Clin North Am* 1989; 73: 775-792.
4. Lieber CS. Biochemical and Molecular Basis of Alcohol-Induced Injury to Liver and Other Tissues. *N Engl J Med* 1988; 319: 1639-1650.
5. Podurgial B J, McGill DB, Ludwig J, et al. Liver Injury Associated With Methotrexate Therapy for Psoriasis. *Mayo Clin Proc* 1973; 48: 787-792.
6. Wright R, Chisholm M, Lloyd B, et al. Controlled Prospective Study of the Effect on Liver Function of Multiple Exposures to Halothane. *Lancet* 1975; i: 817-824.