

# Ateneo Clínica Médica B

Dra. Romina Caraballo, Residente 4to año - CRAMI.

Dr. Matias Banega, Residente 3er año - SASA.

Dra Valeria Mauri, Post grado 1er año - AMSJ.

# Caso clínico:

- ▶ SM, 66 años.
- ▶ AP:       Esteatosis hepática moderada.  
              Dislipémico. En tratamiento con rosuvastatina.
- ▶ MC: Dolor abdominal.
- ▶ EA: Comienza 1 mes previo a la consulta con dolor de aparición intermitente, tipo cólico, intensidad moderada, en hipocondrio derecho y epigastrio, sin irradiaciones, no relacionado con las ingestas, sin fenómenos acompañantes.

- ▶ El día de la consulta instala dolor de similares características pero de mayor intensidad, post ingesta de colecistetoquinéticos.
- ▶ Acompañado de ictericia universal de piel y mucosas; coluria.
- ▶ Náuseas y vómitos biliosos.
- ▶ No alteraciones del tránsito digestivo bajo
- ▶ No fiebre.

# Examen físico:

- ▶ Vigil, orientado en tiempo y espacio. Apirético. Normotenso.
- ▶ Bien hidratado y perfundido. Estado nutricional conservado, leve aumento de cintura abdominal.
- ▶ PYM: Ictericia de piel y mucosas. No angiomas estelares. No palmas hepáticas. No ginecomastia. Distribución normal del vello. No petequias ni equimosis.
- ▶ CV: RR 70 cpm. RBG. SSL. No edemas. No IY ni RHY.
- ▶ PP: 16 rpm. MAV presente bilateral, no estertores.
- ▶ ABD: Globuloso. Blando, depresible, doloroso a la palpación de hipocondrio derecho, sin elementos de irritación peritoneal, no visceromegalias. No Matidez desplazable, no signo de la onda líquida.
- ▶ PNM: No flapping ni rigidez.

## En suma:

- ▶ SM. 66 años. Dislipémico. Esteatosis hepática moderada. En tratamiento con rosuvastatina.
- ▶ Cuadro de evolución subaguda dado por dolor en hipocondrio derecho y epigastrio con características de cólico biliar acompañado de síndrome pigmentario de características obstructivas, de evolución aguda, en apirexia.

# Planteos clínicos primarios:

- ▶ Obstrucción de la vía biliar principal.
  - ▶ Colangitis aguda (síndrome coledociano frustrado)
  - ▶ Ictericia fría.

# Paraclínica inicial:

- ▶ Funcional y enzimograma hepático:
  - ▶ BT 4,1. BD 3,9. FA 195. GGT 296. TGP. 546. TGO 378. Albúmina 3,2.
  - ▶ TP 70%.
  - ▶ Hb 15. GB 6560. PlQ 235000.
  - ▶ Creatinemia 0,88. Azoemia 0,43.

# Ecografía abdominal:

- ▶ Esteatosis hepática moderada.
- ▶ Dilatación de la vía biliar intrahepática.
- ▶ Vesícula biliar aumentada de tamaño, de paredes engrosadas, focos de colesterosis. No se observan imágenes de litiasis en su interior.
- ▶ Impresiona dilatación del colédoco en su sector proximal, pero no es posible su valoración distal.



# Colangio RNM:

- ▶ Hígado de forma y tamaño habitual, con áreas parcheadas de esteatosis leve en los segmentos 4,5 y 8.
  - ▶ No hay dilatación de la VBIH en ningún sector.
  - ▶ Colédoco de hasta 9mm de diámetro sin imágenes patológicas en su luz.
  - ▶ Vesícula distendida de paredes finas, con contenido habitual, sin litiasis.
- 
- ▶ Se descarta patología obstructiva de la vía biliar.

# Planteos clínicos:

- ▶ Hepatitis colestásica.
  - ▶ VIRAL
  - ▶ AUTOINMUNE
  - ▶ TOXICA
  - ▶ METABOLICA

# Paraclínica dirigida:

## VIRAL:

- ▶ VHA, VHB, VHC y VHE negativas.
- ▶ CMV negativo. Epstein Barr negativo. VDRL negativo

## AUTOINMUNE:

- ▶ ANA, ASMA, ANTI LKM1 y Anti mitocondriales negativos. ANCA negativo.
- ▶ Metabolismo del hierro normal.
- ▶ Cupruria y ceruloplasmina normal.

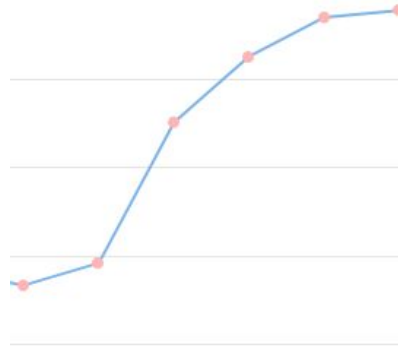
# TOXICOS:

- ▶ Consumo ocasional de alcohol. 9g semana.
- ▶ Consumo frecuente de infusiones con hierbas, predominantemente boldo y epilobio.
- ▶ Inicio de rosuvastatina 10mg día 1 mes y medio previo a la consulta.
- ▶ No AINES, no Paracetamol ni antibióticos recientes.
- ▶ No consumo de anabólicos ni esteroides.

# Etiología: ¿DILI?

Evolución enzimática:

|      |     |             |
|------|-----|-------------|
| 1191 | U/L | Menor de 40 |
| 1172 | U/L | Menor de 40 |
| 1062 | U/L | Menor de 40 |
| 876  | U/L | Menor de 40 |



Dechallenge negativo

# TP

|    |   |          |
|----|---|----------|
| 77 | % | 70 - 100 |
| 67 | % | 70 - 100 |
| 67 | % | 70 - 100 |



# ¿Evolución a hepatitis fulminante?

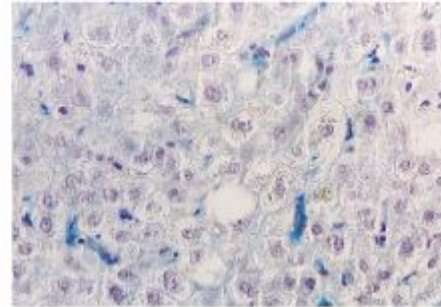
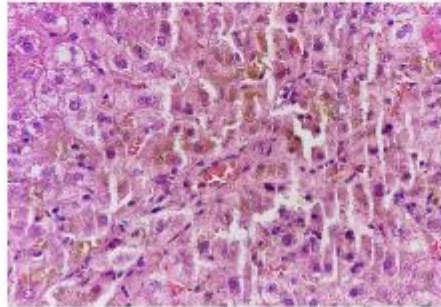
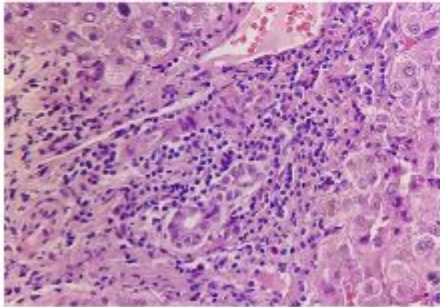
- ▶ Persistencia de colestasis y elevación enzimática.
- ▶ Descenso progresivo de tiempo de protrombina.
- ▶ No agrega elementos de encefalopatía hepática.

- ▶ *Discutido con hepatologos de Hospital FFAA se decide PBE*
- ▶ *Confirmar diagnóstico.*
  - ▶ *Hepatitis tóxica*
  - ▶ *Descartar Hepatitis autoinmune.*
  - ▶ *Valorar alteraciones estructurales actuales y pre existentes.*



# Punción biopsia hepática:

**Muestra hepática representativa con arquitectura conservada y patrón de injuria de tipo "hepatitis colestásica". Asocia elementos de resolución. Hemosiderosis secundaria. No se observan elementos sugestivos de etiología autoinmune. Se sugiere considerar la etiología tóxico-medicamentosa (DILI). No se observa fibrosis significativa ni otros elementos de cronicidad en este material. Es imprescindible la correlación con historia clínica, paraclínica y respuesta terapéutica para un diagnóstico definitivo. Ausencia de malignidad en el material examinado.**

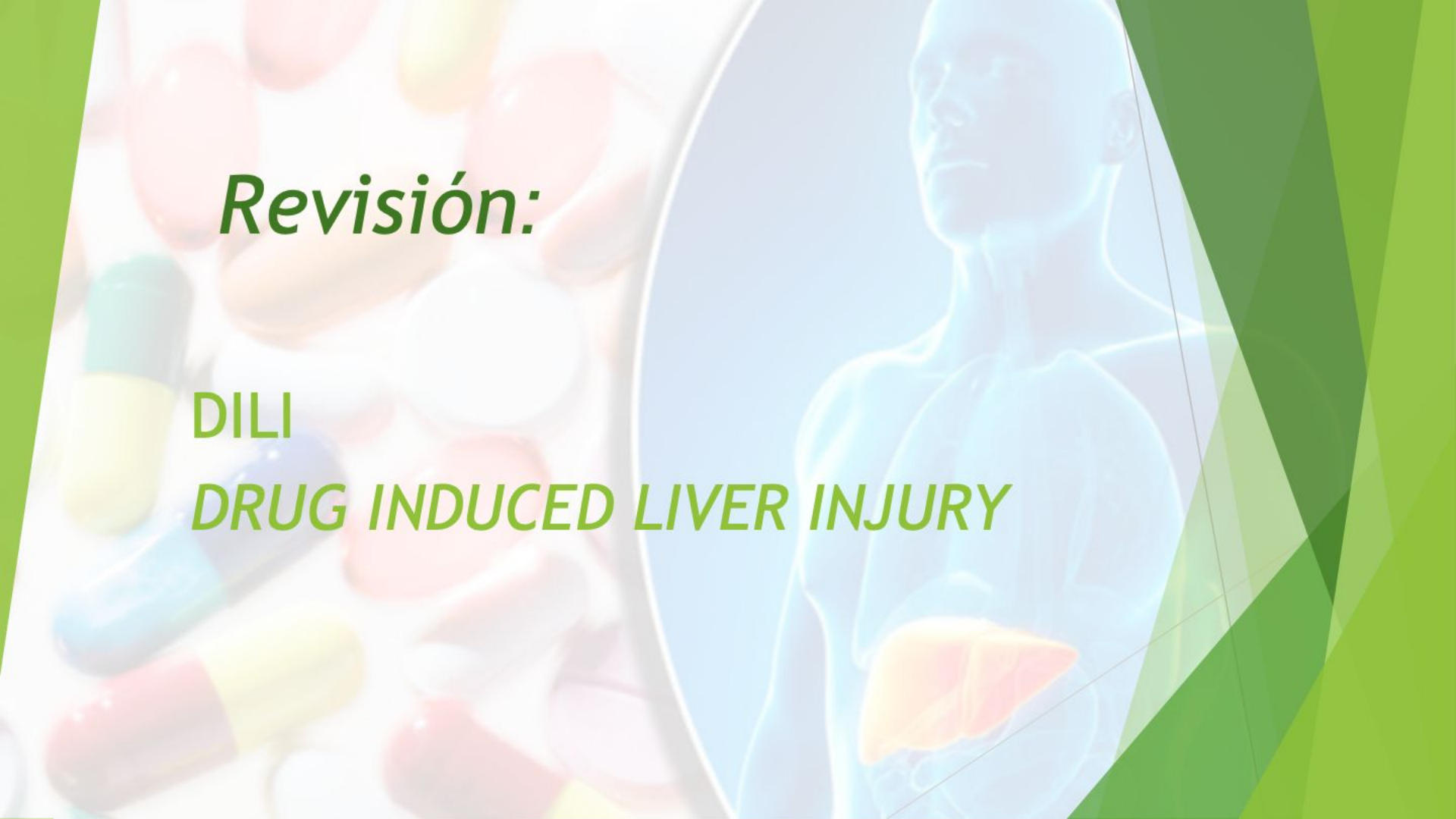


# Diagnóstico definitivo:

- ▶ Hepatitis colestásica, aguda, de etiología tóxico - medicamentosa.

# Evolución:

Normalización de bilirrubinas y enzimograma hepático al mes de evolución.



*Revisión:*

DILI

*DRUG INDUCED LIVER INJURY*

# Definición:

DILI : definido como daño hepático inducido por drogas (*drug-induced liver injury*) , comprende las xenobioticos ( sustancias con actividad biologica de origen externo que no solo incluye a los medicamentos, sino tambien a productos de la medicina alternativas , remedios de herboristeria y suplementos dieteticos)

# Clasificación:

Clasificación según mecanismo:

## Hepatotoxicidad Directa

Es la de incidencia más común, depende de la dosis del fármaco, es intrínseco, predecible, reproducible.

## Hepatotoxicidad idiosincrásica

Es poco común, es independiente de la dosis y tiempo de administración del agente, idiosincrásico e impredecible, no reproducible en otros modelos. Se plantea como mecanismo de producción de lesión la reacción metabólica e inmune del huésped idiosincrásica.

## Hepatotoxicidad indirecta

Se produce cuando la acción biológica del fármaco afecta al sistema inmunitario del huésped, lo que genera una forma secundaria de lesión hepática.

Son generalmente independientes de la dosis de medicamento administrada y tienen una latencia de semanas a meses con diferentes manifestaciones clínicas, los ejemplos de hepatotoxicidad indirecta incluyen la hepatitis inmunomediada o la reactivación de infecciones por VHB después de infusión de rituximab.

# EPIDEMIOLOGIA DILI

- ❖ Los estudios epidemiológicos de DILI sigue siendo limitados, se estima que los producidos por hierbas medicinales ocupa en noveno lugar en frecuencia , 16% de casos de dilis generales
- ❖ Incidencia anual en población general 14-19/100.000 habitantes , aumenta en los pacientes ingresados.
- ❖ Varía el espectro de medicamentos y demografía
- ❖ Los eventos graves aumentan con la edad, la utilización de fármacos lipofilia y comorbilidades.

# Enfoque diagnóstico:

Evidencia bioquímica de daño hepático que cumple uno de estos criterios:

- 1) AST o ALT >5x ULN, o ALP >2x ULN (o el valor inicial previo al tratamiento si es anormal) en 2 ocasiones separadas,
- 2) Bilirrubina sérica total >2,5 mg/dL con nivel elevado de AST, ALT o ALP, o
- 3) INR >1,5 con AST, ALT o ALP elevados



Sospecha de DILI según la historia clínica, los síntomas y/o el examen físico:

- 1) Evaluar la exposición a todos los medicamentos recetados y de venta libre, suplementos dietéticos y toxinas, incluidas las fechas de inicio y finalización, especialmente dentro de los 6 meses anteriores
- 2) Suspender cualquier medicamento y suplemento no esencial



Determinar R

$$R = \frac{\text{ALT/ULN}}{\text{ALP/ULN}}$$



R ≥ 5: hepatocelular

Valor R 2-5: Mixto

R > 2: Hepatocelular o mixto

| Otras Etiologías a considerar      | Evaluacion                                                                    |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Viral hepatitis (e.g., HAV,        | HAV IgM. AgHBs. ARN del VHC, VHE                                              |
| HBV, HCV, HEV, CMV,                | IgM, PCR para CMV, PCR para VEB, VHS                                          |
| EBV. HSV)                          | PCR                                                                           |
| Isquemia                           | Antecedentes de hipotensión, sepsis, o insuficiencia cardíaca; ecocardiograma |
| Hepatitis Autoinmune               | ANA, ASMA, IgG, biopsia hepática                                              |
| Hepatopatía alcohólica             | Historia clínica, AST >2x ALT,                                                |
| Budd-Chiari                        | Ultrasonido Doppler (o CT o resonancia magnética)                             |
| Enfermedad de Wilson               | Ceruloplasmina                                                                |
| Deficiencia de Alfa-1-antitripsina | Niveles de alfa 1 antitripsina                                                |
| Hereditario / Hemocromatosis       | Ferritina, saturación de transferrina                                         |
| Enfermedad del hígado graso        | Historia clínica , imágenes                                                   |
| Enfermedad celíaca                 | Anti-TTGlgA                                                                   |
| Rabdomiolisis                      | CPK                                                                           |
| Hipotiroidismo/ Tirotoxicosis      | TSH, free T4, T3                                                              |

R ≤ 2: Colestásico

| Otras Etiologías a Considerar                           | Evalucion                                       |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Coledocolitiasis                                        | Ultrasonido doppler                             |
| Colangitis biliar primaria                              | AMA, hígado, biopsia                            |
| Estenosis biliares por colangitis primaria esclerosante | Colangiografía                                  |
| Tumores pancreaticobiliar                               | tomografía computarizada o resonancia magnética |
| Malignidad/infiltración cáncer (por ej. linfoma)        | LDH , imágenes                                  |
| Colestasis inducida por nutrición parenteral            | Historia clínica                                |
| Enfermedad ósea                                         |                                                 |

# DETERMINANTES DE CAUSA

- ❖ Existen tres metodos de evaluacion de cusalidad
  - Metodo de evaluacion de Causalidad Roussel Uclaf ( RUCAM)
  - Escala de diagnostico Clinico Maria Victoria ( CDS)
  - DDW-J
- ❖ Incorporan la dosis , la duracion y el momento del uso de medicamentos , conmorbilidades , alteraciones en en el Enzimo y funcional hepatico.

# CAUSAS DE DILI

- ❖ ANTIBIOTICOS
- ❖ FÁRMACOS DEL SNC
- ❖ INMUNOMODULADORES
- ❖ AGENTES ANTINEOPLÁSICOS
- ❖ HDS (Suplementos herbales y dietéticos)
- ❑ HDS>FÁRMACOS (China/Corea/Singapur)--- 27-67%
- ❑ HDS<FARMACOS (Japón/EEUU/España)

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

# Severidad y Pronóstico: BIOPSIA HEPÁTICA

- ❖ Se requiere de una BH para el diagnóstico en caso severo.
- ❖ Es util , para descartar diagnosticos diferenciales
- ❖ Mal pronóstico: grado de necrosis y presencia de una reacción ductal prominente
- ❖ Buen pronóstico: presencia de eosinófilos y granulomas

# Tratamiento

Suspensión del medicamento afectado o suplemento

- ▶ Sintomático, en el caso de prurito la administración de ácido ursodesoxicólico en prurito.
- ▶ En casos específicos, utilización de antídoto (ejemplo Paracetamol // N-acetilcisteína ; AC. Valproico (L-carmitina).
- ▶ Falla hepática fulminante (trasplante hepático)

# Bibliografía:

- ▶ Fontana, Robert J.1; Liou, Iris2; Reuben, Adrian3; Suzuki, Ayako4; Fiel, M. Isabel5; Lee, William6; Navarro, Victor7. AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement–induced liver injury. Hepatology 77(3):p 1036-1065, March 2023. DOI: 10.1002/hep.32689
- ▶ Estudio diagnóstico del paciente con hepatitis aguda. Gastroenterol Hepatol Contin [Internet]. 2006;5(2):67–72. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1578-1550\(06\)74282-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1578-1550(06)74282-6)
- ▶ EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failureq European Association for the Study of the Liver ↑. Journal of Hepatology. 2017;66:1047–81.
- ▶ Hepatotoxicity due to herbal medications and dietary supplements - UpToDate Official reprint from UpToDate® www.uptodate.com © 2023 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved.
- ▶ UpToDate [Internet]. Uptodate.com. [citado el 19 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-liver-injury/print?search=drug>
- ▶ 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>