



Daño hepático inducido por medicamentos

Bres. Martin Arrieche, Danilo Bentancor, Dr. Santiago Cabral.

Resumen

La lesión hepática inducida por medicamentos (Drug-Induced Liver Injury; DILI) es una causa frecuente de daño hepático, responsable de hasta 10% de los casos de ictericia o hepatitis. Esta reacción adversa puede presentarse como enfermedad aguda o crónica, y su diagnóstico es de exclusión, debido a la ausencia de biomarcadores específicos. Las DILI se clasifican en intrínsecas (predecibles y dosis-dependientes) e idiosincráticas, que dependen de factores individuales del paciente, y pueden ser inmunoalérgicas o metabólicas.

Las manifestaciones clínicas varían desde alteraciones asintomáticas hasta insuficiencia hepática fulminante. El diagnóstico se apoya en criterios bioquímicos que permiten clasificar el tipo de daño como hepatocelular, colestásico o mixto. Algunos fármacos asociados incluyen paracetamol, isoniazida y amoxicilina-clavulánico.

Entre los factores de riesgo figuran la edad, el sexo, comorbilidades, el uso concomitante de otros fármacos y ciertas características del medicamento, como metabolismo hepático extenso o generación de metabolitos tóxicos. Herramientas como LiverTox® y el algoritmo RUCAM permiten valorar la causalidad entre el medicamento y el daño hepático.

El reconocimiento oportuno de DILI es clave para prevenir consecuencias graves. Recordar que ante sospecha de una reacción adversa, existe un sistema nacional de farmacovigilancia del Ministerio de Salud Pública donde reportarlas.

Palabras clave. Lesión hepática inducida por medicamentos; Hepatotoxicidad; Farmacovigilancia.

Introducción

La lesión hepática inducida por fármacos, conocida internacionalmente como DILI (Drug-Induced Liver Injury), es una de las reacciones adversas más frecuentes a nivel mundial, se estima que representa hasta 10% de las causas de ictericia o hepatitis. Puede manifestarse como cualquier enfermedad hepática aguda o crónica y hasta el día de hoy no existe un marcador específico de toxicidad, por lo que se trata de un diagnóstico de

exclusión. Reconocer este tipo de reacciones es importante para tener una correcta gestión de su riesgo e identificar medicamentos pasibles de una monitorización más estricta ⁽¹⁻⁴⁾.

El objetivo de este artículo es presentar una revisión breve del tema y algunas herramientas que le permiten al personal de salud valorar el riesgo de los medicamentos.

Definición y clasificación

Las DILI se definen como un daño o disfunción hepática provocada por medicamentos, sus metabolitos, productos herbales o suplementos nutricionales. Se clasifican en dos grupos: mecanismo de lesión hepática de forma **intrínseca** por su potencial tóxico independientemente del huésped, lo que las hace dosis dependientes y predecibles, que es poco frecuente; o el mecanismo más frecuente, que es idiosincrático e impredecible, donde las características del usuario pueden condicionar su aparición ⁽¹⁻⁴⁾. La hepatotoxicidad idiosincrática se clasifica como *inmunoalérgica* si se acompaña de manifestaciones que sugieran alergia farmacológica como eosinofilia, exantema, fiebre o linfopenia, tienen un período de latencia corto (1-4 semanas) y en una reexposición suele aparecer más rápido. Cuando no hay manifestaciones de hiperreactividad, se considera un mecanismo idiosincrático *metabólico*. Típicamente aparecen tras un tratamiento prolongado de meses a años y en una reexposición puede no tener síntomas de forma inmediata ⁽²⁾.

Manifestaciones clínicas y bioquímicas

Existen gran variedad de presentaciones, desde alteraciones asintomáticas de pruebas hepáticas, síntomas inespecíficos (astenia, adinamia, anorexia, náuseas, vómitos, dolor en hipocondrio derecho, ictericia), hasta insuficiencia hepática fulminante ⁽¹⁻⁴⁾. Un breve resumen de presentaciones clínicas de DILI y ejemplos de fármacos asociados se expone en la tabla 1.

Es frecuente su diagnóstico por hallazgos paraclínicos. Es por eso, que existen criterios analíticos para su diagnóstico ⁽⁴⁾:

- Alanina aminotransferasa (ALT) mayor o igual a 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN), y/o
- FA mayor o igual a 2 veces el LSN y/o
- ALT mayor o igual a 3 veces el LSN con una BT superior a 2 veces el LSN.

La lesión hepática se clasifica en relación al tipo de daño hepático, dado que las pruebas histológicas son más complejas y conllevan riesgos, esta clasificación suele hacerse en función de criterios de laboratorio, que resulta de utilidad para una orientación al fármaco

responsable. Mediante el índice R se puede clasificar la lesión como hepatocelular (R>5), colestásica (R<2) o mixta (R 2-5) según el patrón de elevación de enzimas hepáticas ⁽⁴⁾:

$$\text{Índice R} = \frac{\text{ALT del paciente/Límite superior de la normalidad de ALT}}{\text{FA del paciente/Límite superior de la normalidad de FA}}$$

Tabla 1. Fenotipos de lesión hepática inducida por fármacos (DILI) ⁽⁵⁾.

Fenotipo	Características	Enzimas	Fármacos asociados
Necrosis hepática aguda	Lesión hepática de inicio brusco con una marcada elevación de las aminotransferasas hepáticas y posible disfunción de otros órganos, a pesar de presentar una ictericia leve o no presentarla. Suele producirse en los primeros 14 días de uso del fármaco.	ALT > 800 UI/L; FA <230 UI/L; BT <10 mg/dL. Índice R >10.	Paracetamol; altas dosis de amiodarona intravenosa; metotrexate.
Hepatitis aguda	Lesión hepática insidiosa con un patrón de daño hepatocelular e ictericia. Puede transcurrir con hepatalgia y repercusión general. Suele ser autolimitada y resolverse en 2-4 semanas. Puede aparecer dentro del primer año de uso del fármaco.	ALT 400-800 UI/L FA <230 UI/L BT >2.5 mg/dL Índice R >5	Isoniazida; pirazinamida; fenofibrato.
Hepatitis colestásica	Presenta ictericia y un patrón típico de colestasis, con aumento de la bilirrubina y la fosfatasa alcalina. Es una de las formas más frecuentes (cerca de un tercio de los casos de DILI). Suele producirse dentro de las primeras 12 semanas de uso del fármaco.	ALT ~ 400 UI/L FA >350 UI/L BT >2.5 mg/dL Índice R <2	Rifampicina; penicilina, amoxicilina-clavulánico; cefalosporinas; sulfonilureas; metimazol.
Hepatitis mixta	Presenta elementos tanto de daño hepatocelular como de colestasis. Suele aparecer dentro de las primeras 12 semanas de uso del fármaco.	ALT 400-800 UI/L FA >300 UI/L BT >2.5 mg/dL o Normal Índice R entre 2 y 5	Carbamazepina; lamotrigina; AINE;
Colestasis leve	Ictericia leve prolongada, con patrón colestásico, con leve aumento de las aminotransferasas. Puede aparecer dentro de las primeras 24 semanas de uso del fármaco.	ALT <200 UI/L FA <250 UI/L BT >2.5 mg/dL Índice R <2	Testosterona; estrógenos; azatioprina.
Esteatosis hepática con acidosis láctica y disfunción	En pacientes con esteatosis hepática, aparecen de forma aguda elementos clínicos de acidemia y disfunción hepática grave como encefalopatía, coagulopatía, hipoglucemia o coma. Suele asociarse a	ALT <200 UI/L FA <200 UI/L BT <2.5 mg/dL Destacan las demás	Aspirina (Síndrome de Reye); linezolid; tetraciclinas intravenosas; zidovudina.

	fármacos que afectan la función mitocondrial. Puede aparecer en el primer mes de uso.	alteraciones funcionales como pH, crisis, etc.	
Esteatosis Hepática Metabólica	Los fármacos rara vez causan esta lesión, por lo general exacerban levemente esta entidad clínica dentro del primer año de uso del fármaco. Patrón de daño hepatocelular.	ALT <400 UI/L FA <250 UI/L BT normal Índice R >5	Glucocorticoides; antidepresivos; antipsicóticos.
Hepatitis crónica	Presentación similar a una hepatitis crónica viral, presenta elevación intermitente pero leve de las aminotransferasas, casi no presenta síntomas.	ALT <200 UI/L FA <200 UI/L BT <2.5 mg/dL Índice R >5	Isoniacida; propiltiouracilo; nitrofurantoína; estatinas; fibratos.
Síndrome de obstrucción sinusoidal	Entidad casi exclusivamente producida por fármacos o toxinas. Potencialmente mortal. Se presenta de forma aguda con hipertensión portal, dolor abdominal, edemas. Puede aparecer dentro de las primeras 3 semanas de uso del fármaco (puede ser por una sola dosis).	ALT > 800 UI/L; FA <230 UI/L; (pero también pueden ser normales) Índice R >5	Quimioterápicos quelantes; tiopurinas como mercaptopurina o azatioprina
Tumores hepáticos	Varias entidades clínicas pertenecen a este grupo, como carcinomas y adenomas. Los fármacos rara vez causan estas lesiones, pero algunos aumentan su riesgo.	Las enzimas suelen estar normales. Predominan las imágenes hepáticas.	Uso crónico de estrógenos o testosterona.

Extraído de: *LiverTox: Phenotypes Of Drug Induced Liver Injury*.

Factores de riesgo para DILI

Del usuario

Existen factores de riesgo del usuario para el desarrollo de DILI que difieren para cada fármaco implicado y deben interpretarse en su conjunto. Dentro de los factores fisiológicos destacan el sexo, la edad y la raza, mientras que entre los factores patológicos destacan la obesidad, lesiones hepáticas preexistentes, algunas enfermedades autoinmunes, enfermedades metabólicas y uso de otros fármacos o alcohol. Con el aumento de la frecuencia de los estudios genéticos se han descrito mutaciones en enzimas ⁽¹⁻⁴⁾.

De los medicamentos

Estos factores de riesgo se encuentran mejor caracterizados, incluso catalogando algunos fármacos como potencialmente hepatotóxicos (tabla 2). Las dosis altas y los tratamientos prolongados, naturaleza lipofílica o con extenso metabolismo hepático, así como aquellos que generan metabolitos tóxicos, aumentan el riesgo de ambos tipos de DILI.

Adicionalmente otros factores como la interacción entre metabolitos, la estructura química y la inhibición del transporte biliar se han asociado a esta reacción adversa ⁽¹⁻⁴⁾.

Tabla 2. Ejemplos de fármacos asociados a los diferentes tipos de daño hepático ⁽⁴⁾

Fármacos asociados a daño intrínseco	Fármacos asociados a daño idiosincrático
Paracetamol, amiodarona, testosterona, metotrexate, colestiramina, ciclosporina, ácido valproico, inhibidores de la transcriptasa reversa (TARV), heparina, ácido nicotínico (vitamina B3), estatinas.	Alopurinol, amiodarona, diclofenac, amoxicilina/clavulánico, fenofibrato, isoniazida, ketoconazol, lisinopril, metildopa, tetraciclina, nitrofurantoína, fenitoína, pirazinamida, estatinas, sulfonamidas, terbinafina, tolvaptán, azoles antifúngicos (voriconazol, fluconazol, itraconazol), antipsicóticos, carbamazepina y fenitoína.

Extraído de: *European Association for the Study of the Liver*.

Herramientas de apoyo clínico

Frente a pacientes que presentan daño hepático agudo se debe considerar que los medicamentos que utiliza pueden estar influyendo en esa situación. Existen herramientas de apoyo para valorar la causalidad de las DILI.

El National Institute of Health de los Estados Unidos cuenta con **LiverTox®**, una base de datos que proporciona información imparcial, de fácil acceso y actualizada periódicamente sobre el diagnóstico, la causa, la frecuencia, los patrones clínicos y el tratamiento de las lesiones hepáticas atribuibles a medicamentos y a determinados suplementos dietéticos y herbales. Se accede al sitio web y se busca la información clínica y epidemiológica disponible para cada fármaco ⁽⁵⁾.

El *Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM)*, elaborado por la industria farmacéutica y posteriormente adoptado y promovido por el *Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)*, es un algoritmo de causalidad para valorar la imputabilidad de reacciones adversas hepáticas. Consiste en otorgar una serie de puntos a una situación clínica para valorar la probabilidad de que la lesión hepática sea producida por el medicamento sospechoso. Se interpreta el resultado así: mayor de 8: definitivo; 6-8: probable; 3-5 posible; 1-2: poco probable; menor o igual a 0: descartado.

Conclusiones

Entre las etiologías de las lesiones hepáticas se debe considerar a los fármacos. Mantener una alta sospecha es fundamental para lograr su diagnóstico y un correcto manejo clínico. Existen varios fármacos ya reconocidos como potencialmente hepatotóxicos y para los demás existen herramientas de apoyo que permiten valorar su riesgo. Frente a una sospecha de reacción adversa a un medicamento, se recomienda realizar el reporte al sistema nacional de farmacovigilancia del Ministerio de Salud Pública a través del siguiente enlace: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/noticias/notificaciones-efectos-adversos-relacionados-medicamentos>

Cómo citar este artículo

Arrieche M, Bentancor D, Cabral S. Daño hepático inducido por medicamentos. Boletín Farmacológico. [Internet]. 2025. [Citado: año, mes] Año; 16(2). 5 p.

Bibliografía

1. **Armijo JA.** Influencia de los factores patológicos sobre la respuesta a los fármacos y efectos iatrogénicos. En: Flórez. Farmacología Humana. 6ta edición. Barcelona, España: Elsevier Masson; 2014. Pág. 156-177.
2. **Lucena M. Sanabria J. Ortega A. Andrade J.** Hepatotoxicidad y nefrotoxicidad por medicamentos. En: Velazquez. Farmacología Básica y Clínica. 19na edición. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana; 2022. Pág. 1129-1140.
3. **Tejeda F.** Hepatotoxicidad por fármacos. Rev Clin Med Fam [Internet]. 2010 [citado 19 mayo 2025]; 3(3): 177-191. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2010000300006&lng=es.
4. **European Association for the Study of the Liver.** EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. Journal of Hepatology [Internet]. 2019 [citado 19 mayo 2025]; (70) 1222-1261. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30926241/>
5. **National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.** LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Phenotypes Of Drug Induced Liver Injury. [Internet]. 2012-. [Updated 2019 Mayo 4]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548473/>
6. **National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.** LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) in Drug Induced Liver Injury [Internet]. 2012-. [Updated 2019 Mayo 4]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548272/>