

No existen fármacos inocentes: daño hepatocelular inducido por desloratadina

María Dolores González-Vázquez, Marta Sofia Rafael-Marques, Susana Marques-de Sousa, Maria Alexandra Duarte, Ângela Daniela Coelho

Departamento de Medicina Interna. Centro Hospitalar Póvoa de Varzim. Vila do Conde (Oporto). Portugal

Recibido: 14/05/2019

Aceptado: 26/09/2019

En línea: 31/12/2019

Citar como: González-Vázquez MD, Rafael-Marques MS, Marques-de Sousa S, Duarte MA, Coelho AD. No existen fármacos inocentes: daño hepatocelular inducido por desloratadina. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2019 (Dic); 4(3): 111-114. doi: 10.32818/reccmi.a4n3a4.

Cite this as: González-Vázquez MD, Rafael-Marques MS, Marques-de Sousa S, Duarte MA, Coelho AD. There are no innocent drugs: hepatocellular damage induced by desloratadine. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2019 (Dic); 4(3): 111-114. doi: 10.32818/reccmi.a4n3a4.

Autor para correspondencia: María Dolores González-Vázquez. mdgv1107@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Lesión hepática inducida por fármacos
- ▷ Desloratadina
- ▷ Hepatotoxicidad
- ▷ RUCAM

Keywords

- ▷ Drug induced liver injury
- ▷ Desloratadine
- ▷ Hepatototoxicity
- ▷ RUCAM

Resumen

Los síntomas, signos y alteraciones de la función hepática inducidos por fármacos pueden mimetizar cualquier tipo de enfermedad hepática. Se presenta un caso de lesión hepatocelular por desloratadina. La desloratadina es un fármaco metabolizado por hígado vía citocromo P450 (CYP 3A4 y 2D6), con escasa referencia en la literatura como causa de daño hepático. Se enfatiza la importancia de la vigilancia de la función hepática en pacientes tratados con fármacos con potencial hepatotóxico.

Abstract

The symptoms, signs and alterations of liver function induced by drugs can mimic any type of liver disease. A case of hepatocellular lesion due to desloratadine is presented. Desloratadine is a drug metabolized by the liver via cytochrome P450 (CYP 3A4 and 2D6), with little reference in the literature as a cause of liver damage. The importance of monitoring liver function in patients treated with drugs with hepatotoxic potential is emphasized.

Puntos destacados

- ▷ El diagnóstico de lesión hepática inducida por fármacos constituye un desafío clínico.
- ▷ Es importante el uso de herramientas como la escala RUCAM.
- ▷ Es fundamental la retirada del fármaco sospechoso y el cambio por alternativa terapéutica con diferente vía de metabolización.

Introducción

La lesión hepática inducida por fármacos (en inglés, *drug induced liver injury* [DILI]) es complicada y difícil de predecir¹. Sus presentaciones agudas incluyen desde la alteración leve asintomática de la función hepática hasta la insuficiencia hepática aguda, y puede evolucionar hacia lesión hepática crónica semejante a la debida a otras causas como hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante o enfermedad hepática alcohólica. En algunos pacientes, la lesión crónica secundaria a DILI progresa a la cirrosis. Los fármacos con metabolismo hepático extenso tienen mayor probabilidad de causar DILI. Las enzimas del citocromo P450 están principalmente implicadas en el metabolismo hepático. Identificar las asociaciones de DILI con drogas que son sustratos, inhibidores o inductores del P450 es extremadamente útil para orientar el proceso de toma de decisión cuando existe sospecha de DILI.

Historia clínica: antecedentes personales, enfermedad actual y exploración física

Mujer de 41 años, residente en Portugal, trabaja como costurera. Sin antecedentes familiares de interés, con antecedentes personales de asma y rinitis alérgica. Como medicación habitual, inhalador en crisis agudas de asma (salbutamol), uso poco frecuente. Recurrió al Servicio de Urgencias por clínica de 1 mes de evolución consistente en náuseas y astenia, con aparición posterior de ictericia con prurito y coluria. Sin otros síntomas acompañantes. No había tenido contacto con personas enfermas, ni realizado viajes recientes, tampoco tenía contacto con animales. Negaba consumos tóxicos y relaciones sexuales de riesgo. Negaba toma reciente de infusiones, o suplementos alimenticios. Se interrogó acerca de nuevos fármacos y refirió que había iniciado consumo de desloratadina previo a la aparición de los síntomas iniciales por crisis de rinitis, y que no lo había comentado previamente porque era un medicamento que ya había tomado en otra ocasión sin haber tenido ningún efecto adverso; sin embargo, esta vez la toma se había extendido más de lo habitual, siendo administrada una dosis diaria de 5 mg durante 11 días consecutivos.

Se presentaba hemodinámicamente estable, con tensión arterial 125/75 mmHg, frecuencia cardíaca 70 lpm, temperatura timpánica de 36,5 °C. Saturaba 98%

con aire ambiente y no presentaba señales de dificultad respiratoria. La exploración física reveló ictericia de escleróticas y piel; auscultación cardíaca y pulmonar, sin alteraciones; en palpación abdominal, sin linfadenopatías periféricas o hepatoesplenomegalia, sin otras alteraciones importantes, sin edema periférico, y con buena perfusión periférica.

Pruebas complementarias

La analítica manifestó disfunción citocolestática (predominantemente hepatocelular) con hiperbilirrubinemia: AST 1.304 U/l (N < 32), ALT 1.700 U/l (N < 33), GGT 44 U/l (N < 40), bilirrubina total 4,2 mg/dl (N < 1,1), bilirrubina directa 3,9 mg/dl (N < 0,3), sin otras alteraciones funcionales hepáticas (sin alteraciones de coagulación, albumina en niveles normales). Test serológicos de virus de la hepatitis (incluidos A, B, C y E), citomegalovirus, Epstein-Barr y herpes fueron negativos. También fue recogido estudio para descartar de hepatitis autoinmunes, que incluyó anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos antimúsculo liso (ASMA), anticuerpos antimitocondria (AMA), anticuerpos anticitoplasma neutrófilo (p-ANCA), anticuerpos microsomales hígado-riñón tipo 1 y 3 (anti-LKM1 y anti-LKM3) y anticitosol hepático tipo 1 (anti-LC1), anticuerpos frente al antígeno soluble hepático (SLA)/hígado-páncreas (LP) y anti-dsDNA, cuyos resultados fueron negativos.

Se realizó ecografía en Urgencias que únicamente reveló una muy ligera hepatomegalia homogénea, y se completó el estudio con colangio-resonancia magnética abdominal que fue normal.

Evolución

Se decidió suspensión inmediata de la desloratadina, con evidente y progresiva mejoría analítica de la función hepática y completa regresión de los síntomas. Después de 4 semanas, en posterior evaluación en consulta, la paciente presentaba valores de función hepática dentro de la normalidad (**Figura 1**).

En nuestro caso, fue valorada la relación entre riesgo y beneficio de la realización de una biopsia por punción hepática, pero tratándose de una prueba invasiva y ante la buena evolución clínica y analítica reflejada en el descenso progresivo de las enzimas hepáticas, fue desestimada. Dicha prueba, a pesar de no ser siempre necesaria, puede ser esencial para el diagnóstico en casos seleccionados y permite una mejor evaluación del pronóstico.

Diagnóstico

Lesión hepática inducida por desloratadina.

Discusión y conclusiones

En nuestra práctica diaria, el diagnóstico de DILI es complejo, y a veces difícil, porque habitualmente los pacientes inician al mismo tiempo más de un

Valores analíticos	Valores normales	D1 ^a	D3 ^b	D4	D8	D10	S4 ^c
AST	< 32 U/l	1.304	651	561	509	410	35
ALT	< 33 U/l	1.700	1.334	1.130	1.098	918	44
GGT	< 40 U/l	44	35	38	35	44	25
FA	35-105 U/l	95	80	80	83	85	50
Bilirrubina total	< 1,1 mg/dl	4,2	2,21	2,2	2,0	1,9	0,92
Bilirrubina directa	< 0,3 mg/dl	3,9	2,15	1,99	1,8	1,71	0,40

^a Día del primer estudio analítico

^b Tercer día después de suspensión de toma de desloratadina

^c Estudio analítico 4 semanas después de la suspensión del fármaco

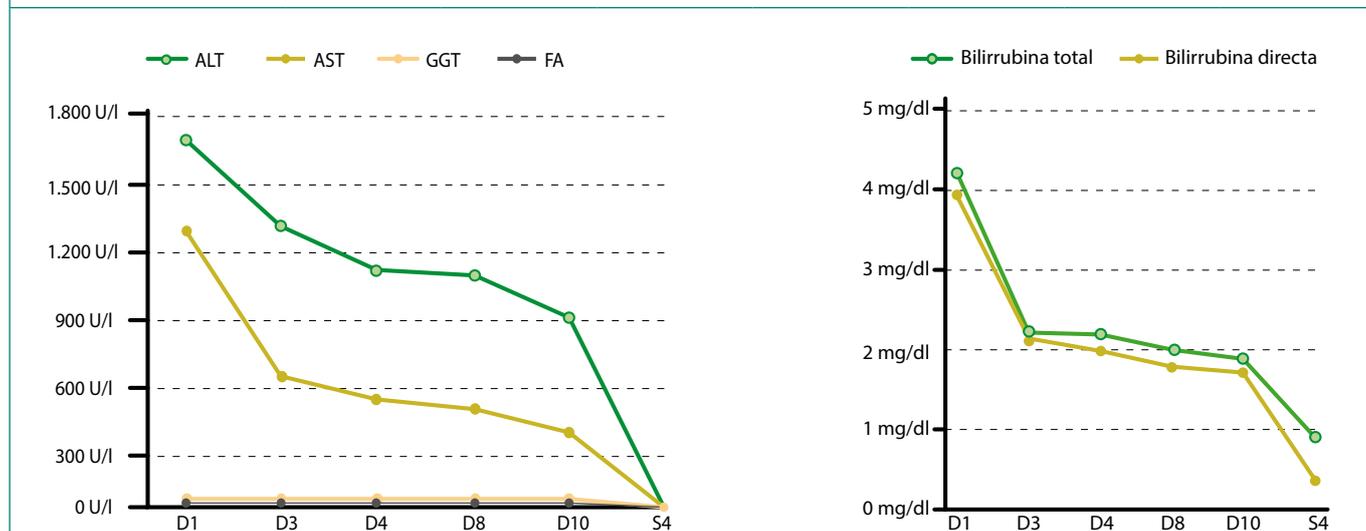


Figura 1. Valores analíticos medidos basalmente y a los 3 meses

fármaco o coexisten factores para daño hepático como consumo de alcohol, historia previa de hepatitis, o patologías subyacentes que puedan inducir daño hepático crónico. Usando el score de Naranjo² como método para estimar reacciones adversas a fármacos, en nuestra paciente la presentación clínica, el tipo de alteración analítica, la ausencia de alteraciones en pruebas de imagen y la respuesta a la suspensión del fármaco definían a la desloratadina como el agente causal con una puntuación de 9². En el diagnóstico de DILI, es muy importante la exclusión de otros diagnósticos. La clínica dicta muchas veces cuáles serán los diagnósticos diferenciales más probables. Es importante realizar una cuidadosa historia clínica.

La confirmación de asociación entre fármaco y daño hepático se apoya en el uso de escalas específicas de causalidad. La evaluación de la causalidad de DILI o HILI (siglas del inglés *herbal induced liver injury*, lesión hepática inducida por productos de herbolario) debe utilizar un método validado, estructurado y cuantitativo³. El *Roussel Uclaf Causality Assessment Method* (RUCAM, o método de evaluación de la causalidad de Roussel Uclaf)⁵ fue el primer sistema de puntuación específico para evaluación de daño hepático constituido por elementos clave bien definidos. Fue actualizado en 2015³ y se ha extendido su uso como herramienta para evaluar causalidad en casos de sospecha de DILI e HILI, inicialmente identificada por elevación de ALT cinco veces el valor del límite superior del rango normal (N) o de FA dos veces el valor límite superior del rango normal (N) y posteriormente clasificada a través del factor R (ALT/FA) en lesión hepática con características de lesión hepatocelular (R ALT/FA ≥ 5), de lesión hepática colestásica (R ALT/FA ≤ 2) y de lesión mixta (R ALT/FA > 2 y < 5), para, finalmente, aplicar la escala RUCAM específica para cada tipo de lesión. Nuestra paciente presentaba probable lesión hepatocelular (R ALT/FA ≥ 5); la escala para este tipo de lesión se divide en siete categorías y la interpretación de la puntuación final es la siguiente: ≤ 0 , el medicamento está "excluido" como causa; 1-2, es "improbable"; 3-5, "posible"; 6-8, "probable"; y > 8 , "altamente probable"³. En nuestro caso obtuvimos una puntuación final de 9 (Tabla 1)⁴.

Entre los clínicos, existe una alerta importante con los fármacos que pueden causar lesión renal y se ha sensibilizado sobre el hecho de que es necesario ajustar la dosis y vigilar la función renal, pero, por el contrario, el hígado es un órgano a menudo "olvidado" y también susceptible de daño por drogas.

Es importante conocer los fármacos con metabolismo hepático, sobre todo aquéllos más susceptibles de causar daño hepático, a fin de, en estos casos, monitorizar regularmente la función.

Desloratadina y loratadina son fármacos que se han relacionado en muy pocos casos de

forma aislada con lesión hepática aguda, habitualmente con elevación de las enzimas hepáticas con patrón de colestasis generalmente asintomática, autolimitada incluso sin suspensión del fármaco. Son pocos los casos de lesión hepática clínicamente aparente atribuida al uso de desloratadina⁵. El inicio de los síntomas descrito en estos casos fue entre las 2-4 semanas posteriores al inicio de la medicación. Sin embargo, se ha reportado al menos un caso fatal de hepatitis aguda atribuida a loratadina⁶. Y se han descrito tres casos de daño hepático grave en pacientes que toman loratadina⁷, así como un caso de colestasis aguda por desloratadina⁸.

Ítems para lesión hepatocelular (RUCAM 2015)	Score	Resultado
Exposición: tiempo (en días) desde inicio de fármaco/producto herbolario		
5-90 días (inicial) y 1-15 días (subsecuente)	+2	✓
< 5 o > 90 días y > 15 días (exposiciones subsecuentes)	+1	
Alternativa: tiempo de inicio desde el cese de fármaco/herba ≤ 15 días (excepto para sustancias químicas de metabolismo lento: > 15 días)	+1	
Evolución: ALT después del cese de fármaco/producto de herbolario (% entre pico de ALT y N)		
Disminución $\geq 50\%$ en 8 días	+3	✓
Disminución $\geq 50\%$ en 30 días	+2	
Sin información, persistencia, aumento o uso continuado de fármaco/producto de herbolario	0	
Disminución $\geq 50\%$ después de 30 días	0	
Disminución $< 50\%$ después de 30 días o persistencia del aumento	-2	
Factores de riesgo		
Consumo de alcohol (bebidas actuales/día: > 2 , mujeres; > 3 , hombres)	+1	
Consumo de alcohol (bebidas actuales/día: ≤ 2 , mujeres; ≤ 3 , hombres)	0	✓
Edad ≥ 55 años	+1	
Edad < 55 años	0	✓
Uso concomitante de otro fármaco/herba		
Ninguno o desconocido	0	✓
Fármaco o hierba concomitante con tiempo de inicio incompatible	0	
Fármaco o hierba concomitante con tiempo de inicio compatible	-1	
Fármaco o hierba concomitante con hepatotoxina conocida y tiempo compatible	-2	
Fármaco o hierba concomitante con hepatotoxina conocida y evidencia de su papel en este caso	-3	
Búsqueda de causas alternativas: grupo I (siete causas) y grupo II (cinco causas)		
Todas las causas (grupos I y II) razonablemente descartadas	+2	✓
Las siete causas del grupo I descartadas	+1	
Seis o cinco causas del grupo I descartadas	0	
Menos de cinco causas del grupo I descartadas	-2	
Causa alternativa altamente probable	-3	
Hepatotoxicidad previa del fármaco/herba		
Reacción etiquetada en las características del producto	+2	✓
Reacción publicada pero sin etiquetar en las características del producto	+1	
Reacción desconocida	0	
Respuesta a la reexposición involuntaria		
Duplicación de ALT con reexposición al fármaco/herba, si ALT inferior a 5N antes de la exposición	+3	
Duplicación de ALT con exposición al fármaco/herba similar a la primera exposición	+1	
Aumento de ALT pero inferior al ocurrido en las mismas condiciones de la primera exposición	-2	
Otras situaciones	0	✓
Puntuación total		9

Tabla 1. Ítems para lesión hepatocelular (RUCAM 2015) y su aplicación en nuestro caso

En nuestra paciente, la suspensión del fármaco y el cambio por alternativa terapéutica con diferente vía de metabolismo fue fundamental para la rápida mejoría y la buena evolución.

Bibliografía

1. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Peláez G, Pachkoria K, García-Ruiz E, et al. Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology*. 2005; 129(2): 512-521. doi: 10.1016/j.gastro.2005.05.006.
2. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981; 30(2): 239-245. doi: 10.1038/clpt.1981.154.
3. Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int J Mol Sci*. 2015; 17(1): E14. doi: 10.3390/ijms17010014.
4. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol*. 1993; 46(11): 1323-1330.
5. Website: LiverTox.nih.gov. Database Updated: 01 November 2018. Accessible en: https://livertox.nlm.nih.gov/loratadine_Desloratadine.htm
6. Schiano TD, Bellary SV, Cassidy MJ, Thomas RM, Black M. Subfulminant liver failure and severe hepatotoxicity caused by loratadine use. *Ann Intern Med*. 1996; 125(9): 738-740.
7. Schöttker B, Dösch A, Kraemer DM. Severe hepatotoxicity after application of desloratadine and fluconazole. *Acta Haematol*. 2003; 110(1): 43-44. doi: 10.1159/000072415.
8. Pérez R, Rodrigo L, Pérez R, de Francisco R. Acute cholestasis related to desloratadine. *World J Gastroenterol*. 2005; 11(23): 3647-3648. doi: 10.3748/wjg.v11.i23.3647.