

Características diferenciales en hepatitis autoinmune inducida por medicamentos

Martínez-Casas Omar Yesid¹; Díaz-Ramírez Gabriel Sebastián¹; Marín-Zuluaga Juan Ignacio²⁻³; Donado-Gómez Jorge Hernando²⁻⁴; Muñoz-Maya Octavio²⁻³; Santos-Oscar²⁻³; Restrepo-Gutiérrez Juan Carlos²⁻³

1. Hepatología clínica, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
2. Grupo Gastrohepatología, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.
3. Unidad de hepatología y trasplante hepático, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.
4. Unidad de epidemiología, Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

Autor para correspondencia: Martínez Casas Omar Yesid.

Dirección de correspondencia: Calle 78B No. 69-240. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia. Piso 9°, unidad de hepatología.

Teléfono: +57 (4) 4459752. Fax: +57 (4) 4459752

E-mail: oyesid.martinez@udea.edu.co

Abreviaciones

HAI – IM Hepatitis autoinmune inducida por medicamentos, HAI: Hepatitis autoinmune, ANA: anticuerpos antinucleares, ASMA: Anticuerpos anti musculo liso, AMA: anticuerpos antimitocondriales, HPTU: hospital Pablo Tobón Uribe, CIE 10: Clasificación internacional de enfermedades, PTU: Propiltiouracilo, AINE: Antiinflamatorios no esteroideos, RIC: Rango intercuartil, LSN: límite superior de normalidad, TOH: Trasplante ortotopico de hígado, IAIHG: grupo internacional de hepatitis autoinmune, HAI-CBP: Hepatitis autoinmune – colangitis biliar primaria, HAI-CEP: Hepatitis autoinmune – colangitis esclerosante primaria.

RESUMEN

Introducción: La hepatitis autoinmune inducida por medicamentos es un efecto adverso, que ocurre usualmente de forma aguda, con latencia variable y puede ser potencialmente fatal. Esta ha sido documentada en asociación con varios fármacos, sin embargo, existen pocos reportes de casos, series de casos y escasos estudios comparativos de Hepatitis Autoinmune con la forma inducida.

Métodos: Estudio analítico de una cohorte retrospectiva en pacientes con código diagnostico CIE 10 de HAI, discriminados según etiología idiopática o inducida por medicamentos, atendidos y seguidos en el Hospital Pablo Tobón Uribe en un periodo de 7 años hasta diciembre 31 del 2016.

Resultados: Se identificaron 362 pacientes potenciales, de los cuales, por diferentes criterios de exclusión quedaron 190 para el análisis (175 mujeres, edad media 48), 12 (6,3%) de estos fueron HAI inducida por medicamentos, con una mediana de edad de 56 años (rango intercuartil, 26-75). Nitrofurantoína n = 8 (67%) y AINES n = 2 (17%), fueron los principales medicamentos relacionados,

constituyendo el 84% de los casos. Al comparar la HAI con HAI-inducida, no hubo diferencias significativas por autoanticuerpos ANA y ASMA con 82,6% frente a 91% y 34% frente a 16% respectivamente. El grado histológico y estadio fueron similares, excepto estadio F4 hallado en mayor proporción en HAI, ninguno de los pacientes con la forma inducida tuvo cirrosis al diagnóstico o la desarrollo durante el seguimiento, pero si estuvo presente en el 42,1% de los casos HAI al diagnóstico ($p= 0,003$). La Remisión bioquímica con manejo inmunosupresor fue mayor en HAI inducida que en pacientes con HAI, sin embargo, esta diferencia no fue significativa (91,7% frente a 80.9%, $p=0,35$). La interrupción definitiva de la inmunosupresión se realizó con éxito en 25% de aquellos con HAI inducida, sin recaídas (0%), mientras que solo fue posible en el 2,8% de los pacientes con HAI (valor $p <0,001$), el grupo de HAI presento 32 casos de recaídas respecto de ninguno con la forma inducida.

Conclusión: La HAI inducida por medicamentos constituye una proporción menor del total de HAI, Los características clínicos e histológicos pueden similares, sin embargo, los pacientes con la forma inducida tienen mayor chance de suspender el tratamiento con bajo riesgo de recaída, progresión a cirrosis o necesidad de trasplante

INTRODUCCIÓN

La hepatitis autoinmune inducida por medicamentos (HAI – IM) es una de las formas de presentación de hepatotoxicidad y de hepatitis autoinmune, con mecanismos aclarados para ciertos fármacos, consistente en producción anticuerpos dirigidos a proteínas expresadas en el hepatocito (1) como consecuencia de metabolitos inestables de fármacos que reaccionan con proteínas del sistema citocromo p450 reconocidas como neoantígenos (1,2). Esta autoinmunidad es manifiesta por anticuerpos antinucleares, anti músculo liso, elevación de gammaglobulina, y/o expresión de haplotipos específicos de HLA, lo cual la diferencia de otras formas de hepatotoxicidad en la que los autoanticuerpos son generalmente negativos.

Se han descrito más de 1000 fármacos y productos herbales diferentes como causa de DILI (Drug-induced liver injury), con toxicidad dosis-dependiente, o más frecuentemente, idiosincrásica. Entre ellos, los antimicrobianos (nitrofurantoína y minociclina), interferón, infliximab y estatinas pueden inducir daño hepatocelular que mimetiza lesión hepática autoinmune con perfil de anticuerpos positivo y hallazgos histológicos distintivos de otras formas de injuria hepática (3).

Sin embargo, el diagnóstico diferencial entre estas entidades puede ser especialmente difícil dado lo impredecible de la respuesta adversa a medicamentos, heterogeneidad clínica significativa incluso entre casos causados por un mismo agente, hallazgos histológicos indistinguibles en HAI y HAI – IM y latencia variable (1 semana a 12 meses), por lo que no es infrecuente que esta última no sea correctamente diferenciada y la proporción definida pudiera ser diferente a lo reportado.

Series retrospectivas unicéntricas (4,5) demuestran leve variación en la proporción de HAI – IM y diferencias en respuesta temprana frente a tardía con el manejo inmunosupresor. En Latinoamérica lo reportado al respecto es escaso y limitado a reportes de caso aislados como un caso de anti - TNF (6) reportado en Medellín Colombia.

En este estudio el objetivo fue describir de forma analítica las características clínicas, paraclínicas y evolutivas en pacientes con diagnóstico de hepatitis autoinmune e inducida por medicamentos, la proporción de esta, su respuesta diferencial a manejo inmunomodulador y riesgo de recaída en una cohorte retrospectiva de pacientes con diagnóstico confirmado de HAI.

METODOLOGÍA

Diseño y muestra

El presente estudio es de cohorte retrospectivo analítico, con muestreo por conveniencia basado en pacientes con diagnóstico de HAI según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) en los registros de historia clínica electrónica del servicio de estadística del Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU) de la ciudad de Medellín - Colombia durante el periodo de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2016.

Se incluyeron pacientes con historia clínica completa y diagnóstico confirmado de HAI por biopsia, desde el momento de la sospecha diagnóstica, seguimiento periódico a discreción del hepatólogo, hasta el último control médico ambulatorio u hospitalario registrado. Las razones de exclusión fueron edad menor de 16 años, síndrome de sobreposición, falla hepática, puntaje menor a 6 de los criterios simplificados y no disponibilidad de biopsia hepática.

En el caso de HAI – IM, sólo los casos considerados relacionados a medicamentos de acuerdo al juicio clínico fueron evaluados con la escala CIOMS / RUCAM (Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas / Roussel Uclaf Causalidad método de evaluación escala)(7). Los casos clasificados como posibles: 3-5, probables: 6-8 o altamente probables: >8, se ingresaron en la base de datos

En todos los pacientes incluidos se realizaron estudios completos de exclusión de etiologías como virales (anti VHC, anti HBc, HBsAg y anti HBs), tóxicas, metabólicas (α -1 antitripsina, saturación de transferrina, ferritina, ceruloplasmina) y otras enfermedades hepáticas autoinmunes (ANCA y anticuerpos antimitocondriales), en particular aquellos asociados a enfermedad inflamatoria intestinal tal como CEP.

La base de datos computarizada fue creada por el grupo, con variables de acuerdo a definiciones estándar. Se incluyeron variables sociodemográficas (edad, sexo, raza), clínicas como la forma de presentación: alteración asintomática de la bioquímica hepática, síntomas inespecíficos (astenia, adinamia hiporexia y fiebre), hepatitis aguda (ictericia, dolor abdominal, fiebre e hipertransaminasemia) o cirrosis hepática diagnosticada por clínica y cualquier técnica de imagen. También se describen los niveles de anticuerpos anti nucleares, anti músculo liso, anti mitocondriales, niveles de IgG sérica, AST, ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, albúmina sérica, tiempo de protrombina e INR y cambios en estos con el tratamiento.

Los hallazgos histológicos fueron evaluados al diagnóstico por 2 patólogos con experiencia en biopsia de hígado, quienes estaban cegados de datos clínicos y seguimiento de los pacientes. Estos fueron catalogados de forma estándar así; Histología típica de hepatitis autoinmune: hepatitis de la interfase, infiltrado linfoplasmocitario en tractos porta con extensión en el lóbulo, emperipolesis, formación de rosetas. Histología compatible con hepatitis autoinmune: hepatitis crónica con

infiltración linfocítica sin todas las características consideradas típicas. Atípica: signos de otro diagnóstico, como la esteatohepatitis(8).

El grado de fibrosis hepática se evaluó con la escala METAVIR (F0 hasta F4): Estadio 0 (F0) con ausencia de fibrosis, estadio 1 (F1) fibrosis leve, estadio 2 (F2) fibrosis moderada, estadio 3 (F3) fibrosis grave, estadio 4 (F4) Cirrosis. Se incluyó puntaje de criterios diagnósticos simplificados del grupo internacional de hepatitis autoinmune (IAIHG) (<6 puntos: no compatible, probable si ≥ 6 puntos o definitiva si es ≥ 7 puntos) (8), o fue calculado si no estuvo registrado.

Con el tratamiento de inducción y de mantenimiento, se evaluó la remisión bioquímica, respuesta incompleta, fracaso en el tratamiento, recaída, progresión a cirrosis, indicación de trasplante hepático y muerte relacionada a cirrosis y de cualquier causa.

La remisión bioquímica fue definida como la normalización de las cifras de transaminasas y gammaglobulina. Recaída como nueva elevación de ALT > 3 veces la LSN según los criterios de la IAIHG o aumento de los niveles de IgG. Respuesta incompleta: mejoría sin llegar a alcanzar niveles de remisión. Fracaso en el tratamiento: empeoramiento clínico, analítico e histológico a pesar del tratamiento.

Análisis Estadístico

Las variables categóricas se presentan como frecuencias absolutas o porcentajes, las variables continuas como media y desviación estándar según distribución normal o mediana y rango intercuartílico (RIC) con distribución no normal según prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las diferencias entre grupos se establecieron con el test de χ^2 para variables categóricas y la prueba U de Mann-Whitney para diferencias en medianas, Las probabilidades actuariales se calcularon utilizando el método de Kaplan-Meier, los datos fueron censurados en la fecha del evento, al tiempo trasplante ortotópico de hígado (TOH), al tiempo de la última visita o al tiempo de completar el periodo de seguimiento, los pacientes con TOH fueron censurados como vivos. Todos los valores de p fueron calculados a dos colas y valores < 0,05 fueron considerados estadísticamente significativos. Todos los análisis se realizaron con el software estadístico SPSS versión 20.1 (SPSS Inc).

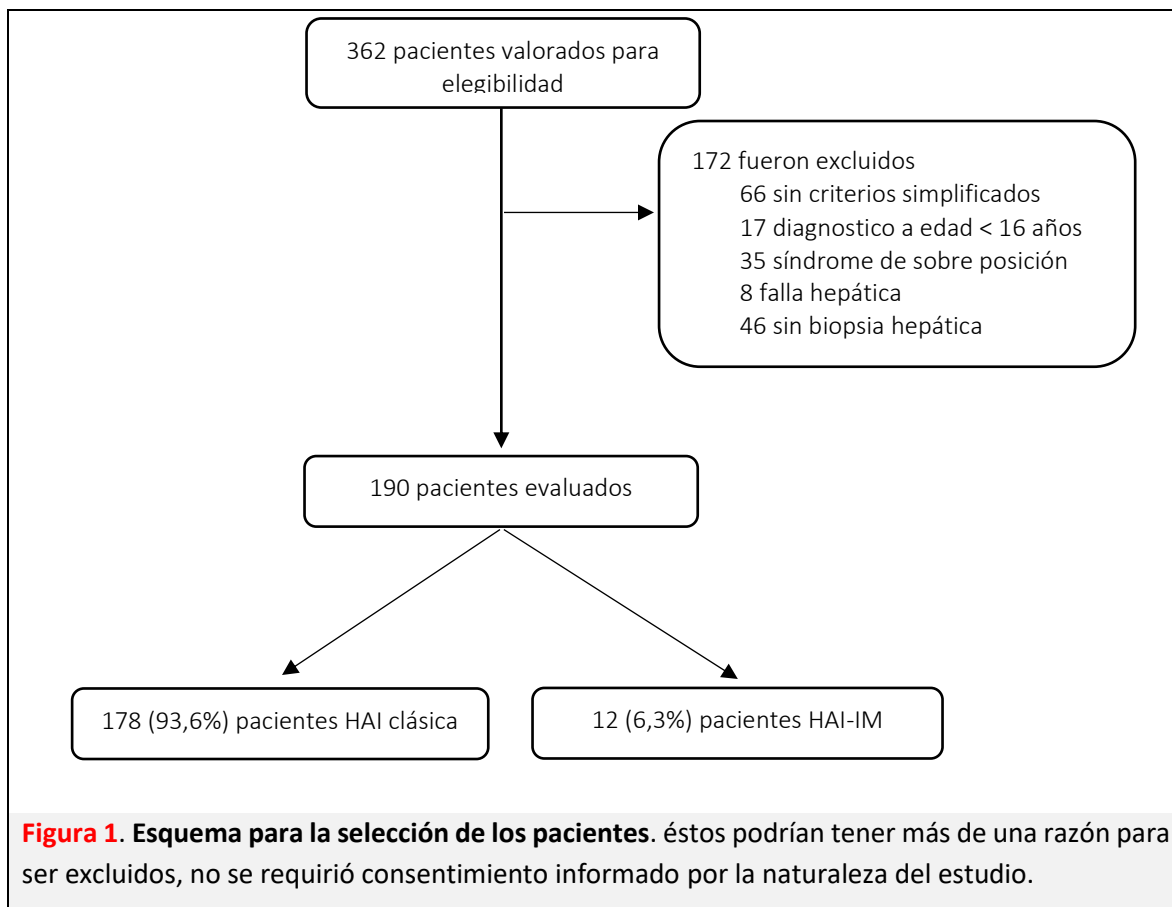
La preparación y presentación final del artículo tiene en cuenta las recomendaciones STROBE para reporte de estudios observacionales (9).

El estudio se mantuvo en el marco de parámetros internacionales para estudios con seres humanos, como el código de Núremberg y la reglamentación colombiana sustentada en la resolución 8430 del año 1993, considerada como investigación sin riesgo. El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité de ética y el comité de investigación en con seres Humanos del Hospital Pablo Tobón Uribe HPTU. Dado el carácter retrospectivo no se requirió de consentimiento informado.

RESULTADOS

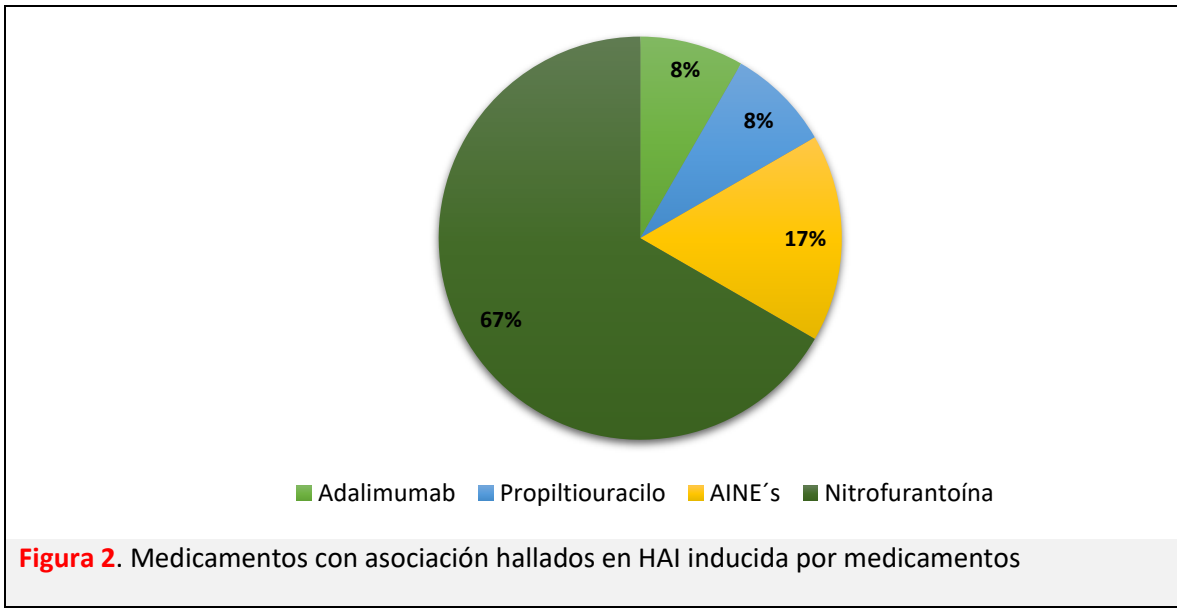
Durante el periodo de estudio, se registran 362 pacientes potenciales con diagnóstico de hepatitis autoinmune CIE 10, de estos se excluyeron 172 (Figura 2); síndrome de solapamiento (HAI-CBP o

HAI-CEP), falla hepática aguda (por ausencia de auto-anticuerpos, no elevación de inmunoglobulina y o limitación en realización de biopsia hepática) fueron las principales razones de exclusión.



En total de 190 pacientes con diagnóstico de hepatitis autoinmune probable o definitivo de acuerdo a los criterios simplificados, 178 con diagnóstico de HAI y 12 hepatitis autoinmune inducida por medicamentos, Ambos con características de base similares, excepto para la forma de presentación y grado de fibrosis F4 en HAI. El rango de edad fue 16 a 87 años, semejantes en ambos grupos al igual que el comportamiento por sexo y raza en donde la mayoría, 92,1% y 91,7% fue de sexo femenino y 96,1% y 91,7% raza mestiza en HAI idiopática y HAI inducida por medicamentos respectivamente (Tabla 1).

La mayoría de casos (67%) de HAI inducida por medicamentos fueron atribuidos a nitrofurantoína, seguido de AINES (Antiinflamatorios no esteroideos) (Figura 2). En ningún paciente se continuó el medicamento implicado ni hubo reexposición durante el seguimiento.



La principal forma de presentación fue hepatitis aguda, 34,8% en HAI frente a 83,3% en la forma asociada a medicamentos (valor $p < 0,001$), cirrosis hepática en la quinta parte de los pacientes con HAI frente a ninguno en aquellos con la forma inducida (20,3% vs 0%, $p = 0,07$). No se observaron diferencias significativas entre los grupos por perfil de seropositividad para los diferentes autoanticuerpos (Tabla 1).

Los pacientes con HAI inducida por medicamentos al momento del diagnóstico tuvieron mayores niveles de transaminasas, bilirrubina total, fosfatasa alcalina y PT, sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas al compararse con los valores obtenidos en pacientes con la forma idiopática (Tabla 2).

Al diagnóstico, más del 90% de los pacientes en ambos grupos tuvo al menos 6 puntos en el puntaje simplificado de HAI y más del 70% de los pacientes tuvieron biopsia hepática típica de hepatitis autoinmune sin diferencias significativas para estas variables. En cuanto al grado de fibrosis hepática por biopsia, en el grupo de HAI, 75 pacientes tenían fibrosis F4 en comparación con ninguno del grupo de la forma inducida de HAI (valor $p=0,004$), siendo F3 el mayor grado de fibrosis en 4 (33,3%) pacientes de este grupo; sin embargo, estas diferencias no fueron significativas entre los grupos en cuanto a fibrosis hepática temprana (F1-F2) ni avanzada (F3-F4) al momento del diagnóstico (Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas, clínicas, de laboratorio, histológicas y puntaje simplificado de HAI al diagnóstico de HAI y HAI-IM

Características	HAI (n = 178)	HAI IM (n = 12)	Valor de p
Edad al diagnóstico - Mediana (RIC)	51 (36-59)	56 (26-56)	0,40
Sexo, Femenino- no. (%)	164 (92,1)	11(91,7)	0,95
Raza - no. (%)			
Mestiza	171 (96,1)	11 (91,7)	0,46
Blanca	7 (3,9)	1 (8,3)	0,46
Antecedente de Autoinmunidad - no. (%)	59(33,1%)	5(41,7%)	0,54
Forma de presentación clínica			
Alteración asintomática de la bioquímica hepática - no (%)	35 (19,7)	0	0,80
Síntomas inespecíficos y alteración de la bioquímica hepática - no (%)	37 (20,8)	2 (16,6)	0,72
Hepatitis aguda - no (%)	62 (34,8)	10 (83,3)	<0,001
Cirrosis hepática - no (%)	37 (20,8)	0 (0,0)	0,07
Sin dato - no (%)	7 (3,9)	0 (0,0)	0,40
ANA			
Negativos - no (%)	20 (11,2)	1 (8,3)	0,76
1:40 - no (%)	2 (1,1)	0 (0,0)	
≥1:80 - no (%)	145 (81,5)	11 (91,7)	0,37
Sin dato - no (%)	11 (6,2)	0 (0,0)	0,37
ASMA			
Negativos - no (%)	103 (57,9)	10 (83,4)	0,08
1:40 - no (%)	16 (9,0)	0 (0,0)	0,27
≥1:80 - no (%)	45 (25,2)	2 (16,6)	0,50
Sin dato - no (%)	14 (7,9)	0 (0,0)	0,31
AMA			
Negativos - no (%)	159 (89,3)	12 (100,0)	0,23
Positivos - no (%)	10 (5,6)	0 (0,0)	0,40
Sin dato - no (%)	9 (5,1)	0 (0,0)	0,42
Grado de fibrosis hepática al diagnóstico		n (%)	
F0 - no (%)	11 (6,2)	1 (8,3)	0,76
F1-F2 - no (%)	35 (19,7)	4 (33,3)	0,25
F3-F4 - no (%)	97 (54,4)	4 (33,3)	0,15
Sin dato - no (%) ¶	35 (19,7)	3 (25,0)	0,65
Hallazgo histológico			
Compatible con hepatitis autoinmune - no (%)	52 (29,2)	3 (25,0)	0,75
Típico de hepatitis autoinmune- no (%)	126 (70,8)	9 (75,0)	0,75
Puntaje simplificado para diagnóstico de HA	n (%)	n (%)	
≥ 7 puntos (HAI definida) - no (%)	104 (58,4)	8 (66,6)	0,57
6 puntos (HAI probable) - no (%)	58 (32,6)	3 (25,0)	0,58
< 6 puntos - no (%) ¶¶	16 (9,0)	1 (8,3)	0,58

* Prueba U de Mann Whitney para establecer diferencias. RIC denota rango intercuartil

ANA: Anticuerpos antinucleares, ASMA: Anticuerpos antimúsculo liso, AMA: Ac antimitocondriales

¶ El diagnóstico de estos casos fue dato por criterios de HAI y respuesta a tratamiento

METAVIR: F0: ausencia de fibrosis, F1: fibrosis leve, F2: fibrosis moderada, F3: fibrosis grave, F4: Cirrosis.

✕ en el reporte de biopsia no hay dato del estado o gradación de fibrosis

Tabla 2. Bioquímica hepática al diagnóstico según los grupos							
	HAI (n = 178)			HAI – IM (n = 12)			Valor p
	Mediana	Rango intercuartil 25-75	Rango	Mediana	Rango intercuartil 25-75	Rango	
AST - U/L	288	133-738	15-2352	717	203-1476	69-3334	0,37
ALT - U/L	272	131-700	13-2439	487	192-869	69-2059	0,37
BT- mg/dl	4,3	1,0-8,0	0,1-41,6	13,7	0,7-23,3	0,5-33	0,70
Fosfatasa alcalina - U/L	186	115-285	56-1169	193)	111-380	84-964	0,72
Albúmina - mg/dl	3,5	2,7-4-0	1,8-4,8	3,3	2,5-3,9	1,9-4,2	0,86
PT - seg	13,1	11,4-15,7	9,0-26	13,4	10,8-18,0	10-20	0,90
INR	1,2	1,0-1,3	0,8-2,4	1,1	1,0-1,5	0,8-1,9	0,90

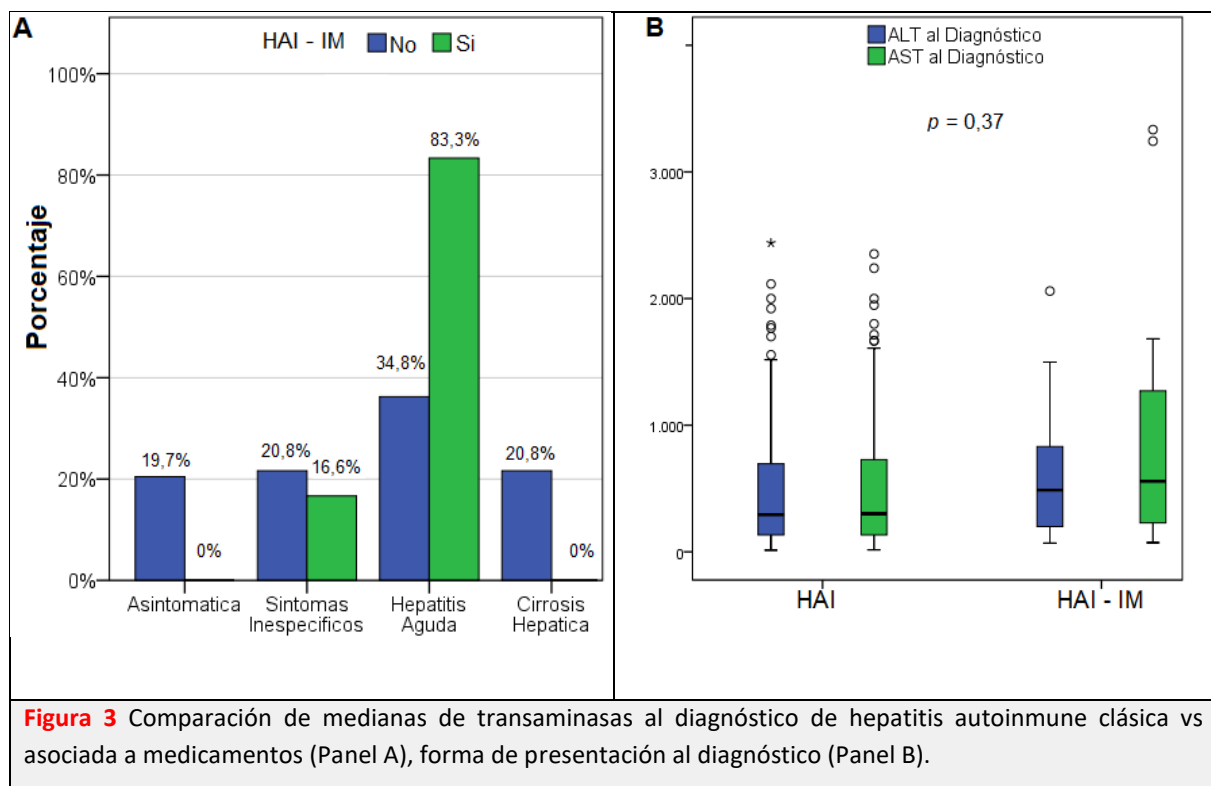


Figura 3 Comparación de medianas de transaminasas al diagnóstico de hepatitis autoinmune clásica vs asociada a medicamentos (Panel A), forma de presentación al diagnóstico (Panel B).

Respuesta a Tratamiento

Todos los pacientes con la forma inducida y 88,8% del grupo HAI recibieron tratamiento de inducción con esteroide e inmunomodulador, prednisolona y la azatioprina fueron los más utilizados, sin diferencias significativas entre los grupos. En el manejo de mantenimiento, hubo diferencias estadísticamente significativas, el esteroide se logró suspender en 91,6% de aquellos con la forma inducida, respecto a 22,5% con HAI ($p < 0,001$), y se logró retirar total de cualquier forma de inmunosupresión en 25% con HAI - inducida por medicamentos en contraste al 2,8% en aquellos HAI ($p < 0,001$).

Hubo mayor remisión bioquímica en pacientes con HAI inducida, aunque esta no fue significativa respecto de aquellos con la forma inducida (valor de $p = 0,35$)

En un tiempo promedio de seguimiento de 47,4 meses (rango 1 - 196) y 43,3 meses (rango 1 - 94) en las formas idiopática e inducida por medicamentos respectivamente, ningún paciente en la forma inducida por medicamentos presentó al diagnóstico ni desarrolló cirrosis, recaídas, requirió trasplante hepático o murió durante el seguimiento a diferencia de aquellos con la forma idiopática en donde 18% presentaron recaídas, más de la quinta parte desarrolló cirrosis, 5,6% requirió trasplante hepático y aproximadamente el 3% murió (Tabla 3).

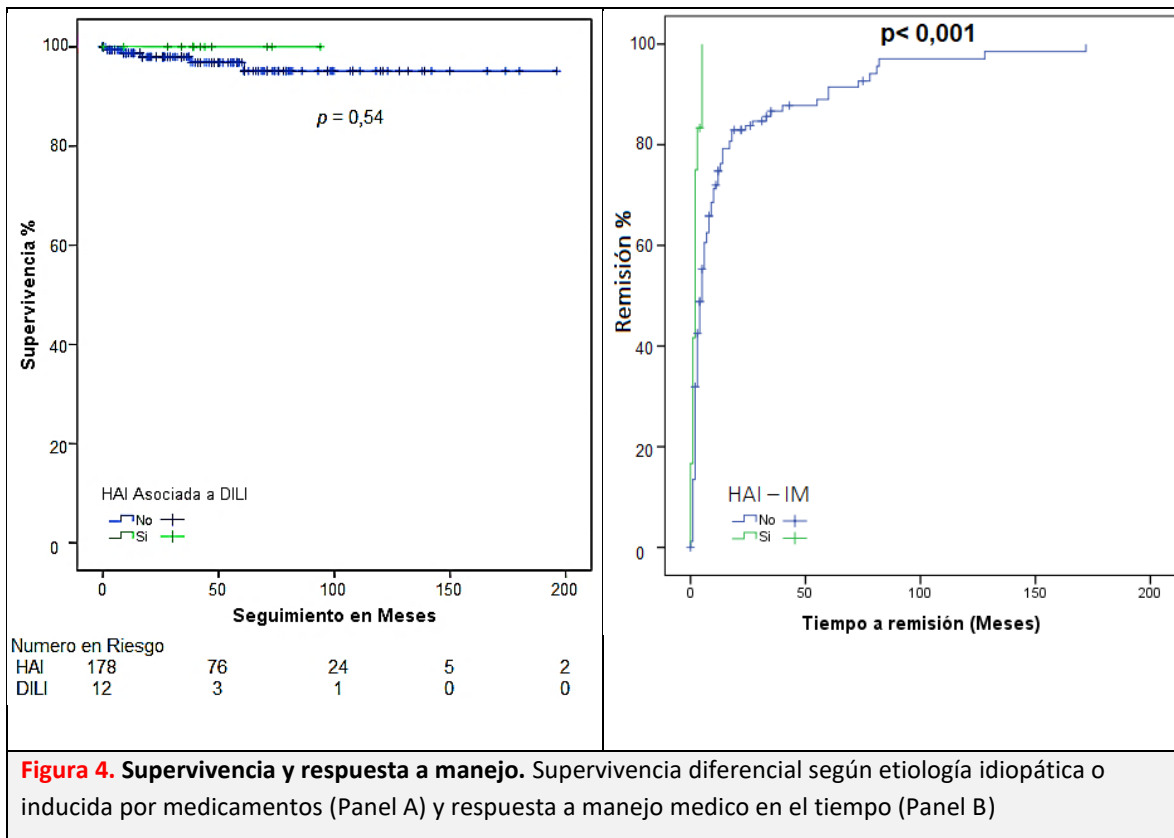


Tabla 3. Características del tratamiento y seguimiento de los pacientes con HAI y HAI IM.

Características	HAI (n = 178)	HAI IM (n = 12)	P valor
Tratamiento de inducción – no. (%)			0,75
Ninguno - no indicado – no. (%)	5 (2,9)	0 (0,0)	0,55
Sólo esteroide – no. (%)	8 (4,6)	0 (0,0)	0,45
Esteroides e inmunomodulador – no. (%)	158 (90,8)	12 (100)	0,15
Sólo inmunomodulador – no. (%)	3 (1,7)	0 (0,0)	0,65
Respuesta al tratamiento			
Remisión bioquímica – no. (%)	144 (80,9)	11 (91,7)	0,35
Remisión parcial – no. (%)	18 (10,1)	1 (8,3)	0,80
No respuesta – no. (%)	3 (1,7)	0 (0,0)	0,65
Sin dato/no aplica – no. (%)	13 (7,3)	0 (0,0)	0,33
Tratamiento de mantenimiento			
Ninguno – no. (%)	5 (2,8)	0 (0,0)	0,55
Sólo esteroide – no. (%)	9 (5,1)	0 (0,0)	0,78
Esteroides e inmunomodulador – no. (%)	118 (66,3)	1 (8,3)	< 0,001
Sólo inmunomodulador – no. (%)	35 (19,7)	8 (66,6)	< 0,001
Suspensión de la inmunosupresión – no. (%)	5 (2,8)	3 (25,0)	< 0,001
Sin dato/no aplica – no. (%)	6 (3,3)	0 (0,0)	0,50
Recaída – no. (%)	32 (18,0)	0 (0,0)	0,10
Desarrollo cirrosis durante el seguimiento – n= 96 φ	12 (12,5)	0 (0,0)	0,19
Trasplante hepático - n (%)	10 (5,6)	0 (0,0)	0,40
Muerte durante el seguimiento - n (%)	5 (2,8)	0 (0,0)	0,55

φ Se excluyeron para el cálculo los pacientes con hallazgo de cirrosis al diagnóstico

DISCUSIÓN.

En el presente estudio, los resultados de una cohorte comparativa en un centro de referencia, en ambos grupos de pacientes (HAI y HAI – IM) la mayor parte de la población (92%) correspondió al sexo femenino, similar a lo reportado en series anteriores (4,10,11), pero a diferencia de estas, en donde la proporción de HAI inducida por medicamentos fue algo mayor; 9,2% de 261 pacientes en una cohorte retrospectiva de diez años de la Clínica Mayo publicada Björnsson et al.(4) y 8,8% de 136 pacientes con diagnóstico de

hepatotoxicidad medicamentosa en un estudio Italiano publicado Anna Licata et al en el 2014 (10). Este estudio indica una proporción del 6,3% del global de HAI, lo cual confirma variaciones entre países posiblemente por diferencias poblacionales y disponibilidad heterogénea en medicamentos asociados a esta entidad.

Aunque se ha descrito relación con diferentes medicamentos y hepatitis autoinmune, como lo demuestran diversas series y reportes de caso; la mayoría de casos se limita a un número reducido de medicamentos, comercializados de forma extensa y algunos sin restricción. En el caso de nitrofurantoína y minociclina su principal forma de hepatotoxicidad es hepatitis autoinmune inducida en 82% y 73% de los casos respectivamente, con menor frecuencia metildopa (55%) e hidralazina (43%), como es demostrado en el estudio prospectivo DILIN (Drug-Induced Liver Injury Network) (11). En este estudio, nitrofurantoína y AINES constituyen el 84% de los casos de HAI - IM, siendo nitrofurantoína 67% de los casos, mayor que lo reportado en las series descritas por Björnsson et al. (2010) y Anna Licata et al. (2014); pero la variabilidad es evidente para los AINES, que en el primer caso no reporta y en el segundo fue el 42% (5 casos); en el actual estudio los AINES fueron el 17% de los casos de HAI inducida, lo cual demuestra su frecuente asociación, anteriormente considerada excepcional (12,13) pero aún con etiopatogenia no aclarada.

En contraste a lo hallado por Björnsson et al. (2010), que reporta igual número de casos de minociclina con nitrofurantoína en HAI inducida (3) y el estudio prospectivo DILIN (11) en que minociclina es la segunda causa de HAI – IM; nuestra cohorte no registra casos secundarios a minociclina, dado su menor comercialización y difícil consecución en Colombia a pesar de aprobación y registro INVIMA (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamento) del año 2008; lo cual podría explicar la menor proporción de hepatitis autoinmune asociada a medicamentos en Colombia con respecto a los estudios comentados.

Con relación a anticuerpos monoclonales como los anti TNF, En este estudio Adalimumab constituyo el 8% (n=1) de los casos; contrastando con registros aislados previos (6), recientemente estos constituyen una causa importante de HAI inducida por medicamentos según hallazgos de Rodrigues S et al. en una serie de 8 casos (7 con infliximab y 1 con adalimumab), en un solo centro en Portugal (14) y Björnsson et al. en una cohorte de Islandia, donde 11 de 15 casos fueron secundarios a infliximab (15). En ambas series con respuesta temprana (menor a dos meses) al retiro del fármaco e inmunosupresión a corto plazo sin recaídas documentadas, similar a lo hallado en el estudio actual con normalización temprana de transaminasas (7 semanas) y sin recaídas en 28 meses de seguimiento.

Mientras que propiltiouracilo (PTU) sigue siendo un fármaco de uso común en el tratamiento del hipertiroidismo, la lesión hepática sintomática por PTU no es rara y usualmente se desarrolla en el primer mes de exposición; sin embargo, esta es

generalmente benigna, no autoinmune y no amerita retiro del fármaco como se expone en la serie más larga descrita por Lian XL et al (16). En este estudio se reporta el caso de una mujer joven (28 años) con antecedente de enfermedad de Graves y presentación aguda sintomática consistente con hepatitis e ictericia marcada; como en este caso, la HAI inducida por PTU es reportada en población femenina con antecedente de enfermedad de Graves con esta forma de presentación (17); a diferencia de otras formas de hepatotoxicidad por PTU, este contexto obliga a la interrupción definitiva del medicamento por recurrencia de la enfermedad con la reexposición (18) ya que incluso hay reportes de falla hepática con exposición prolongada (19).

Al igual que en los estudios, series y reportes de caso citados, no reportamos progresión a cirrosis en ningún paciente con HAI inducida durante el seguimiento, ninguno presentó recaída o requirió trasplante, y dado que en todos se suspendió el medicamento asociado, no se reportan casos de falla hepática, que si es reportada en el contexto de HAI - IM(19). Además, fue posible interrumpir la inmunosupresión, lo que sugiere que estos tienen mejor pronóstico que los pacientes con HAI idiopática.

Limitaciones

Entre las limitaciones, aparte de ser un estudio unicentrico; con muestreo por conveniencia en un hospital de referencia, a donde usualmente se remiten pacientes con espectro de enfermedad grave lo cual podría inducir sesgo de referencia; está la naturaleza retrospectiva del estudio con limitado número de pacientes en el grupo de HAI inducida por medicamentos, que limita la detección de diferencias significativas. Estudios clínicos aleatorizados multicéntricos podrían superar esta limitante y de esta forma detectar diferencias en progresión, remisión, recaídas, indicación de trasplante hepático o muerte en el seguimiento.

Durante el seguimiento se realizaron determinaciones seriadas de paraclínicos a criterio médico, como niveles de transaminasas, bilirrubinas, albumina entre otras, pero no se evaluaron cambios en el perfil de autoinmunidad, si hubo negativización de anticuerpos específicos y su relación con la respuesta. Tampoco se evaluó el perfil diferencial de HLA ni su implicación pronostica de este.

Adicionalmente, los hallazgos del presente estudio, con relación a hepatitis autoinmune inducida por medicamentos, las conclusiones posiblemente apliquen solo para el tipo de fármacos encontrados (nitrofurantoína, AINES, propiltiouracilo y anti TNF - Adalimumab); con lo que diferencias en severidad y pronostico podrían ser halladas para diferentes medicamentos con asociación conocida.

Entre las fortalezas, esta ser el primer estudio en Latinoamérica, con una muestra bien caracterizada, seguimiento clínico periódico, evaluación de respuesta a tratamiento y

representatividad poblacional, dado que se trata de pacientes procedentes diferentes regiones de Colombia.

Conclusiones

La HAI inducida por medicamentos es una forma de hepatotoxicidad importante, aunque no tan frecuente dentro de los casos de HAI, esta debe reconocerse ya que estos pacientes cursan con un curso clínico y pronóstico favorable al suspender los fármacos implicados, y en todos ellos se debe intentar la interrupción definitiva de medicamentos inmunosupresores, dado el bajo riesgo de recaídas, progresión a cirrosis o necesidad de trasplante como se pone de manifiesto en esta y series anteriores

Conflicto De Intereses

No se reporta ningún tipo de conflicto de intereses dada la naturaleza exploratoria y retrospectiva acerca de la carencia de datos en la región y Latinoamérica y los recursos propios de financiación.

Bibliografía

1. Liu Z, Kaplowitz N. Immune-mediated drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis.* 2002;6(3):755–74.
2. Obermayer-straub P, Strassburg CP, Manns MP, Strassburg CP, Target MPM. Target proteins in human autoimmunity : Cytochromes glucuronosyltransferases. *Can J Gastroenterol.* 2000;14(5):429–39.
3. Suzuki A, Brunt EM, Kleiner DE, Miquel R, Smyrk TC. The Use of Liver Biopsy Evaluation in Discrimination of Idiopathic Autoimmune Hepatitis Versus Drug-Induced Liver Injury. *Hepatology.* 2011;54(3):931–9.
4. Björnsson E1, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S, Neuhauser M LK. Drug-Induced Autoimmune Hepatitis: Clinical Characteristics and Prognosis . *Hepatology.* 2010;51(6):2040–8.
5. Heurgué A, Bernard-Chabert B, Diebold M, Vitry F, Louvet H GP. Drug-induced autoimmune hepatitis: a frequent disorder. *Gut.* 2007;56((Suppl III):A271.).
6. Aristizábal N, Velásquez CJ, Pinto LF. Hepatitis autoinmune asociada al uso de adalimumab en un paciente con artritis reumatoide. *Acta Médica Colomb.* 2012;37(3):147–51.
7. Day P, Serrano J, Hoofnagle JH. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology.* 2010;52(2):730–42.
8. Dalekos GN, Krawitt EL, Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Par A, et al. Simplified Criteria for the Diagnosis of Autoimmune Hepatitis. *Hepatology.* 2008;48(1):169–76.
9. Centre C, Vandembroucke JP. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement : guidelines for reporting observational studies. *BMJ.* 2007;335(october):20–2.
10. Licata A, Maida M, Cabibi D, Butera G, Macaluso FS, Alessi N, et al. Clinical features and outcomes of patients with drug-induced autoimmune hepatitis : A retrospective cohort study. *Dig Liver Dis [Internet]. Editrice Gastroenterologica Italiana;* 2014;46(12):1116–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2014.08.040>
11. Boer YS De, Kosinski AS, Urban TJ, Zhao Z, Long N, Chalasani N, et al. Features of Autoimmune Hepatitis in Patients With Drug-induced Liver Injury. *Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. Elsevier Ltd;* 2016;15(1):103–112. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2016.05.043>
12. Martínez-Odriozola P, Gutiérrez-Macías A, Ibarria-Lahuerta J M-SJ. Meloxicam as a Cause of Drug-Induced Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2010;55(4):1191–2.
13. Scully LJ, Clarke D BR. Diclofenac induced hepatitis. 3 cases with features of autoimmune chronic active hepatitis. *Dig Dis Sci.* 1993;38(4):744–5.
14. Rodrigues S, Lopes S, Magro F, Cardoso H, Maria A, Marques M, et al. Autoimmune

hepatitis and anti-tumor necrosis factor alpha therapy : A single center report of 8 cases. *World J Gastroenterol*. 2015;21(24):7584–8.

15. Björnsson E, Bergmann O, Jonasson JG, Grondal G, Gudbjornsson B, Olafsson S. Drug-induced autoimmune hepatitis: response to corticosteroids and lack of relapse after cessation of steroids. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2017;(doi: 10.1016/j.cgh.2017.05.027). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2017.05.027>
16. Lian XL, Bai Y, Dai WX, Guo ZS, Li W LL. Propylthiouracil-induced overt hepatic injury in patients with hyperthyroidism. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2004;26(2):172–7.
17. Cui B, Abe M, Hidata S, Nakanishi S, Matsuura B, Michitaka K, Yamamoto K, Horiike N OM. Autoimmune hepatitis associated with Graves' disease. *Intern Med*. 2003;42(4):331–5.
18. Sato I, Tsunekawa T, Shinohara Y, Nishio Y, Shimizu Y, Suzuki Y YS. A case of autoimmune hepatitis with Graves' disease treated by propylthiouracil. *Nagoya J Med Sci*. 2011;73(3–4):205–9.
19. Web S, Su M, Posselt A, Ge K, Ja Q, Rosenthal P, et al. Propylthiouracil-associated liver failure presenting as probable autoimmune hepatitis in a child with Graves' disease. *Pediatr Transplant*. 2006;10(4):525–8.