



Lesión Hepática Aguda Asociada a DILI por Itraconazol: Reporte de Caso Acute Liver Injury Associated with DILI Due to Itraconazole: Case Report

Morán Luna L de M.¹, Andujar Sánchez Y.A.¹, Camacho Cruz L.A.², Almanza Luna S.A.², Castañeda Salazar W.A.², Moreno Almeida C.K.^{1*}

¹Departamento de Medicina Interna Hospital General Universitario “Joaquín del Valle Sánchez”. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Coahuila Unidad Torreón. Av. Juárez No. 951, Primero de Cobián Centro, 27000 Torreón, Coah.

²Internado de pregrado Hospital General Universitario, “Joaquín del Valle Sánchez”. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Coahuila Unidad Torreón. Av. Juarez No. 951, Primero de Cobián Centro, 27000 Torreón, Coah.

*Autor de correspondencia: Dra. Cindy Karolina Moreno Almeida

Correo: dra.karolinamorenoal@gmail.com

RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer de 24 años, con antecedente de candidiasis vaginal tratada desde hace un mes con itraconazol 3 veces al día por un mes, presentó dolor abdominal, acolia, coluria, gingivorragia profusa e ictericia. La lesión hepática inducida por fármacos (DILI) se define como una reacción o efecto adverso común y grave. a un medicamento, definido como daño hepático causado por un medicamento o una hierba producto que provoque pruebas hepáticas anormales o disfunción hepática, después de la exclusión de otras etiologías (Zhou, 2022). Los fármacos, hierbas y suplementos dietéticos pueden inducir cualquier tipo de daño hepático dependiendo de la gravedad de la lesión, la mayoría de estas reacciones son asintomáticas o producen síntomas leves que resuelven después de la suspensión del fármaco causante. DILI se detecta a través de un aumento de las enzimas hepáticas con o sin signos de enfermedad hepática. Puede producirse insuficiencia hepática aguda o enfermedad hepática crónica. Este caso tiene como objetivo recalcar la importancia de identificar de manera temprana potenciales casos de lesión hepática asociada a la exposición prolongada a fármacos para manejo terapéutico óptimo.

PALABRAS CLAVE: DILI, antifúngicos, Itraconazol, ictericia, coluria.

ABSTRACT

This is the case of a 24-year-old woman with a history of vaginal candidiasis, treated with itraconazole 3 times a day for one month. She presented with abdominal pain, acholia, choloria, profuse gingival bleeding, and jaundice. Drug-induced liver injury (DILI) is defined as a common and severe adverse drug reaction, characterized by liver damage caused by a medication or herbal product, leading to abnormal liver function tests or hepatic dysfunction, after excluding other potential causes. Medications, herbs, and dietary supplements can induce several types of liver damage depending on the severity of the injury. Most of these reactions are either asymptomatic or cause mild symptoms that resolve after discontinuation of the offending drug. DILI is typically detected through elevated liver enzymes, with or without signs of liver disease. It can lead to acute liver failure or chronic liver disease. This case emphasizes the importance of early recognition of potential cases of liver injury associated with prolonged drug.

KEY WORDS: DILI, antifungals, Itraconazole, jaundice, choloria

INTRODUCTION

La lesión hepática aguda secundaria a medicamentos (DILI) es definido como daño hepático causado por medicamento, producto o hierba que provoque alteración en el perfil bioquímico hepático o disfunción hepática, después de excluir otras causas (Zhou, 2022). La lesión hepática aguda secundaria a fármacos es una condición compleja en la cual el mecanismo fisiopatogénico no se ha elucidado del todo. Se cree que es una combinación multifactorial, entre factores del hospedador, fármacos y factores ambientales. El grado de formación de metabolitos reactivos y el estrés celular posterior varía dependiendo de las propiedades del fármaco, el metabolismo del fármaco en el huésped, así como el nivel de los mecanismos de protección en el hígado. (GarcíaCortes, 2020) Es una ocurrencia poco común con una incidencia estimada de 14 a 19 casos por cada 100 000 habitantes, lo que representa menos del 1 % de las lesiones hepáticas agudas, DILI es la causa más común de insuficiencia hepática aguda en occidente, con una tasa de letalidad del 10 al 50 %, aunque no se ha atribuido un agente causal definido. (Hosack, 2023)

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una mujer de 24 años quien es traída al servicio de urgencias del Hospital General Universitario por presentar gingivorragia profusa, además de dolor abdominal localizado en región de epigastrio, con acolia, coluria, vómito biliar y aparición de ictericia e intolerancia a la vía oral. Ingresa a cargo del servicio de medicina interna. A la exploración física la paciente con mucosas deshidratadas. No se encuentran datos de epistaxis activa ni hemorragias previas. Abdomen con dolor a la palpación y profunda epigastrio y flanco derecho, con hepatomegalia palpable a 4 cm del reborde costal, no se palpa esplenomegalia, sin datos de irritación peritoneal. Con presencia de petequias en dorso de mano derecha, Extremidades inferiores con presencia de petequias en región infra patelar bilateral. Se solicitan paraclínicos dentro de los cuales se encuentra elevación de enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia a expensas de bilirrubina directa (TGO 3118, TGP 3750, GGT 476, FA 241, LDH 2533, PT 7.2, albúmina 3.8, globulina 3.4, (TP 18, INR 1.79, TTP 29.9). A/G 1.1, BT 3.8, BD 3.0, BI 0.8), tiempos de coagulación con prolongación del tiempo parcial de tromboplastina y trombocitopenia reportada en 145 mil plaquetas. Solicitamos serología para determinar etiología de la lesión hepática, se solicita dengue por clínica, así como hepatitis y panel viral, resultandos negativos. Como dato clínico importante, al interrogatorio la paciente cuenta con el antecedente de haber cursado con diagnóstico previo de candidiasis vaginal por lo que refiere haber estado en tratamiento con itraconazol 4 gramos 3 veces al día por un mes. Se inició manejo con solución fisiológica al 0.9%, ondansetrón 8 mg cada 8 horas, y vitamina K 10 mg cada 24 horas, además se suspendió itraconazol. Después de suspender el fármaco se solicitan nuevamente perfil hepático, mostrando disminución de las enzimas hepáticas (TGO 1702, TGP 3201, GGT 419 FA 205, LDH 1213, Proteínas totales 7.1, Albúmina 3.6, globulina 3.5, A/G 1.0, BT 4.3, BD 3.4,

BI 0.9. ES NA 136, K 4.0, CL 106, CA 8.8, P 3.3, MG 1.8), se solicitó amonio en sangre (188ug/dL), se inician medidas antiamonio con rifaximina 550 mg cada 12 horas y lactulax 20 ml cada 6 horas, se toman paraclínicos de control y se encuentra perfil hepático con tendencia a la disminución de las transaminasas (TGO 1136, TGP 2551, GGT 415, FA 176, LDH 724, PT 6.2, ALB 3.1, GLOB 3.1, BT 4.2, BD 3.5, BI 0.7). la paciente clínicamente con mejoría, además de disminución importante de las transaminasas, sin datos de encefalopatía hepática, con perfil hepático de TGO 730, TGP 1620, GGT 477, FA 207, LDH 344, PT 6.5, ALBU 3.2, GLOB 3.4, A/G 0.9, BT 4.9, BD 4.2, BI 0.7. Se decide su egreso y se cita a consulta de seguimiento, una semana posterior acude a cita, encontrándose con mejoría clínica, asintomática, sin hallazgos patológicos a la exploración física. Con descenso de transaminasas TGO 233, TGP 349, GGT 46, FA 266, DHL 207, BT 2.15, BI 0.73 bd 1.42.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de DILI depende en gran medida de la clínica, sospecha, compatibilidad temporal y exclusión de alternativas de causas de daño hepático (García-Cortes, 2020). Por interrogatorio fueron descartadas otras causas en este caso, se descartaron virus hepatotropos, además se relacionó por causa-efecto, el antecedente de consumo de altas dosis de fármaco, con posterior aparición de síntomas y alteración de las enzimas hepáticas. La DILI se clasifica como predecible (intrínseca) o impredecible (idiosincrásica). El DILI predecible depende de la dosis y se produce de manera predecible con inicio de hepatotoxicidad observado en cuestión de horas o días después de la exposición. La DILI idiosincrásica suele seguir un curso impredecible con una latencia de aparición variable de semanas a meses. Es una ocurrencia rara que se observa típicamente en uno de cada más de 10.000 pacientes, carece de una dependencia clara de la dosis. DILI puede manifestarse con una amplia variedad de síntomas clínicos como colestasis, hepatitis crónica, esteatosis, enfermedad venooclusiva e incluso neoplasias (García-Cortes, 2020). El patrón de lesión hepática en la DILI idiosincrásica se puede dividir en hepatocelular, colestásica o mixta según el perfil de alteración de las enzimas hepáticas (Hosack, 2023). En el caso de la paciente, puede clasificarse como DILI idiosincrático debido a que estuvo expuesta previamente al fármaco, sin embargo los síntomas se manifestaron después de la exposición. Se debe tomar en cuenta que el daño tiene un período de retraso promedio de 1 semana a 2 meses o un largo período de retraso de hasta un año (Rakhshan, 2023). Los casos de DILI generalmente no se caracterizan según características histopatológicas. En cambio, la bioquímica del hígado se utiliza para definir el tipo de daño hepático, que se calcula mediante el valor R, en esta paciente se encontró un patrón de acuerdo a clasificación de ROCUM como patrón de daño hepatocelular con factor R de 45.28. La paciente estuvo expuesta al fármaco (itraconazol) por aproximadamente un mes, con promedio de aparición de los síntomas posterior al mes de tratamiento. La hepatotoxicidad inducida por azoles puede desarrollarse en

cualquier momento después de su administración, pero muchos estudios han demostrado que este evento generalmente ocurre en el primer mes de tratamiento con azoles. Todos los azoles están asociados con hepatotoxicidad. (Benitez, 2019) Sin embargo, sus mecanismos tóxicos no se conocen bien. Se ha descubierto que los antifúngicos azoles están asociados con DILI según bases de datos internacionales de informes sobre drogas y eventos adversos de 2011 a 2014 los han reportado representa el 2,9% de todo el DILI (Rakhshan, 2023). Según reportes de la base de datos FAERS desde el primer trimestre de 2004 hasta el tercer trimestre en 2021 contuvo 42309 eventos adversos relacionados con medicamentos antimicóticos y 336928 informes relacionados con DILI, entre estos 2943 fueron reportados para DILI después de usar antimicóticos. De acuerdo a las características clínicas de pacientes con DILI asociada a fármacos antimicóticos procedente de la base de datos del Sistema de notificación de eventos adversos de la FDA se encontró una proporción de lesión hepática relacionada con itraconazol del 14.21%. (Zhou, 2022). Eliminar la sustancia ofensiva y ofrecer apoyo la terapia son tratamientos comunes para DILI. La mayoría de los casos de DILI son benignos y mejoran después de la interrupción del medicamento, mismo comportamiento que tuvo la paciente después de la interrupción del mismo. (Roy, 2024) La paciente posterior a la suspensión del fármaco tuvo mejoría clínica y bioquímica. Una vez que se identifica y suspende el fármaco, se analizan los aspectos clínicos y bioquímicos. Las alteraciones generalmente mejoran en los siguientes días o semanas. Sin embargo, en algunos casos la función hepática puede deteriorarse y los pacientes afectados requieren una estrecha vigilancia. (Garcia-Cortes, 2020)

CONCLUSIÓN

La lesión hepática aguda inducida por fármacos es una entidad poco frecuente, constituye un reto diagnóstico debido a que se deben excluir otras causas de primera instancia. La clínica y el interrogatorio son parte clave del diagnóstico, así como la asociación clínica y relación causa efecto entre los antecedentes de fármacos. El DILI generalmente se resuelve al suspender el fármaco causante.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran la ausencia de potenciales conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Benitez, L. L. (2019). Adverse effects associated with long-term administration of azole antifungal agents. *Drugs*, 833-853.
- Garcia-Cortes, M. R.-D.-A. (2020). Drug induced liver injury: an update. *Archives of Toxicology*, 94, 3381-3407.
- Hosack, T. D. (2023). Drug-induced liver injury: a comprehensive review. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 16.
- Rakhshan, A. K.-A. (2023). Hepatotoxicity induced by azole antifungal agents: a review study. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*, 22(1).
- Roy, S. S. (2024). A brief overview of drug-induced liver damage. *Egyptian Journal of Internal Medicine*, 36(1), 56.
- Zhou, Z. X. (2022). Antifungal drugs and drug-induced liver injury: a real-world study leveraging the FDA adverse event reporting system database. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 8