



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



TÍTULO

**HEPATITIS POR MEDICAMENTOS: FRECUENCIA, TIPO DE MEDICAMENTOS Y  
HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS MÁS COMUNES EN BIOPSIAS. REVISIÓN  
RETROSPECTIVA EN 5 AÑOS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR.  
BERNARDO SEPÚLVEDA” (2008-2012)**

TESIS QUE PRESENTA

**DRA. CLAUDIA PEÑA PACHECO**

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN  
ANATOMÍA PATOLÓGICA

ASESOR

**DRA. LUZ MARÍA GÓMEZ JIMÉNEZ**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

DOCTORA  
DIANA G. MÉNEZ DÍAZ  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

---

DOCTORA  
ROCÍO LORENA ARREOLA ROSALES  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN DE  
ANATOMÍA PATOLÓGICA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

---

DOCTORA  
LUZ MARÍA GÓMEZ JIMÉNEZ  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,  
D.F. SUR

FECHA 12/07/2013

**DRA. LUZ MARIA GOMEZ JIMENEZ**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**HEPATITIS POR MEDICAMENTOS: FRECUENCIA, TIPO DE MEDICAMENTOS Y HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS MÁS COMUNES EN BIOPSIAS. REVISIÓN RETROSPECTIVA EN 5 AÑOS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA" (2008-2012)**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2013-3601-190

ATENTAMENTE

**DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## AGRADECIMIENTOS

Mil palabras nunca serán suficientes para agradecer todo el apoyo y comprensión de mi familia.

A mis padres, por estar a mi lado en este camino de lucha y superación; por estar ahí cuando más los he necesitado, por enseñarme lo verdaderamente importante, pero sobre todo por haberme dado la vida que amo.

A mi esposo por su apoyo incondicional y el amor infinito que me ha demostrado.

A la Dra. Gómez por su paciencia y enseñanza continua; por la excelente patóloga y gran persona que me ha demostrado ser.

## ÍNDICE

	Página
1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCIÓN.....	4
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	8
4. RESULTADOS.....	10
5. DISCUSIÓN.....	22
6. CONCLUSIÓN.....	23
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24

## RESUMEN

Antecedentes: La definición clínica de hepatitis causada por medicamentos se describió en 1989 en el convenio de expertos de América y Europa. Posteriormente en el año 2001, la FDA y la Asociación Americana para el estudio de Enfermedades Hepáticas concluyeron que la elevación de ALT, AST y FA son indicadores de lesión hepática, y las de bilirrubina total y bilirrubina directa son medidas de la función hepática. Sin embargo, no hubo modificaciones importantes en la definición histopatológica.

Objetivo: Conocer los medicamentos que probablemente ocasionen daño hepatocelular y que comúnmente son utilizados en esta UMAE, así como analizar los hallazgos histopatológicos que se presentan con frecuencia y realizar la correlación clínico patológica.

Material y Métodos: Se realizó un estudio transversal, retrospectivo, observacional y descriptivo en donde se analizaron expedientes y laminillas de 13 pacientes con diagnóstico histopatológico de hepatitis por medicamentos obtenidos de las libretas del Servicio de Patología de los años 2008 a 2012.

Resultados: Se recabaron los folios de 29 pacientes con diagnóstico de hepatitis por medicamentos obtenidos de las libretas de biopsias quirúrgicas del Servicio de Anatomía Patológica. Se excluyeron a 15 pacientes, 5 de ellos por no contar con el expediente en el archivo clínico y 10 debido a que no se localizaron las laminillas correspondientes. El 92% eran pacientes del sexo femenino (12 mujeres y 1 hombre). La mayoría de los pacientes utilizaba medicamentos de uso crónico para enfermedades crónico degenerativas, y entre el analgésico más utilizado se encontró al paracetamol. Un paciente además presentó alcoholismo crónico. Los hallazgos histopatológicos más frecuentemente encontrados fueron: infiltrado inflamatorio formado principalmente por linfocitos y eosinófilos, así como la presencia de granulomas no caseificantes. Los datos de necrosis encontrados fueron globos hialinos, degeneración balonzante y puentes de necrosis; la esteatosis macrovesicular, datos de regeneración, grado variable de fibrosis y colestasis fueron otros hallazgos encontrados.

Conclusiones: La identificación de los medicamentos relacionados a los hallazgos histopatológicos encontrados en estos pacientes no fue fácil. La gran diversidad de fármacos que hoy día utiliza la población, debido principalmente al aumento en las tasas de enfermedades crónico degenerativas, ha dado como resultado un aumento en la presentación de hepatitis por medicamentos. Si bien es una condición reversible en la mayoría de los casos, el uso cauteloso de estos medicamentos por parte de los médicos clínicos, ayudará a reducir la incidencia de esta enfermedad.

## IDENTIFICACIÓN

Datos del alumno: Peña  
Pacheco  
Claudia  
Médico Residente de Tercer Año de Anatomía Patológica  
Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Teléfono: 55-24-31-17-77  
Correo electrónico: [claudia\\_pp27@hotmail.com](mailto:claudia_pp27@hotmail.com)

Datos del asesor: Gómez  
Jiménez  
Luz María  
Médico Patólogo  
Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Teléfono: 56-27-69-00 ext. 22355  
Correo electrónico: [lucitagomez@hotmail.com](mailto:lucitagomez@hotmail.com)

Datos de la tesis: Hepatitis por medicamentos: Frecuencia, tipo de medicamentos y hallazgos histopatológicos más comunes en biopsias. Revisión retrospectiva en 5 años del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” (2008-2012)

No. de páginas: 24

Año de registro: 2014

## INTRODUCCIÓN

### **Antecedentes**

La definición clínica de hepatitis causada por medicamentos se describe en 1989 en el convenio de expertos de América y Europa, como la elevación al doble del valor máximo normal de alanino-transferasa (ALT) o bilirrubina conjugada (BD), o una combinación en la elevación de aspartato-transferasa (AST), fosfatasa alcalina (FA) y bilirrubina total (BT) con cifras mayores al doble del máximo valor permisible. Posteriormente en el año 2001, la FDA y la Asociación Americana para el estudio de Enfermedades Hepáticas concluyeron que la elevación de ALT, AST y FA son indicadores de lesión hepática, mientras que la elevación de la bilirrubina total y bilirrubina directa son medidas de la función hepática. Se adoptó el índice ALT/FA con valores: mayor de 5 para patrón hepatocelular, menor de 2 para patrón colestásico y 2-5 para patrón mixto Sin embargo, no hubo modificaciones importantes en la definición histopatológica.

No es de sorprender que el hígado sufra los daños causados por medicamentos puesto que este órgano es el sitio principal de biotransformación de químicos ambientales y farmacéuticos.

La toxicidad hepática a medicamentos equivale a 10% de las reacciones adversas por la administración de éstos; y su incidencia oscila entre 14 y 40% por 100 000 habitantes. Se le considera la causa más común de hepatitis fulminante en Estados Unidos. Se ha descrito una mayor incidencia en adultos que en niños y mayor en mujeres que en hombres.

La hepatitis crónica ocasionada por medicamentos es clínica e histológicamente indistinguible de la hepatitis crónica viral; de ahí que los marcadores séricos de infección viral son componentes críticos para realizar un diagnóstico adecuado.

Se han descrito dos tipos de reacciones:

- a) Predecible o Intrínseca o dependiente de la droga: se deben a hepatotoxicidad intrínseca de la molécula, dependientes de la dosis, ocurre en todos los individuos, ocurre en un periodo de latencia corto y es reproducible en animales experimentales.

- b) No predecible o extrínseca: ocurre en una porción pequeña de la población expuesta, no existe una clara relación, el tiempo de latencia es largo (semanas a meses) y no es reproducible en experimentos animales.

La variabilidad genética es un factor crítico que influye en la susceptibilidad del individuo a presentar este padecimiento y está determinado por diferencias en el metabolismo del medicamento o a reacciones inmunológicas ocasionadas por la interacción del metabolito con los tejidos o la membrana celular del individuo.

Se conocen tres vías en la patogenia del daño hepático por medicamentos:

1. Toxicidad directa a los hepatocitos o epitelio biliar, causando necrosis, apoptosis o trastornos en las funciones celulares.
2. Conversión hepática de los xenobióticos (es decir, agentes ajenos al cuerpo, como en este caso, los medicamentos causantes de efectos tóxicos) a toxinas activas.
3. Por mecanismos inmunes, por una droga o su metabolito que actúa como un hapteno y convierte la proteína celular en un antígeno.

Macroscópicamente no existe alguna característica importante o crucial que pueda llevar al diagnóstico. El hígado puede presentar aumento de volumen en una lesión aguda, sin embargo, no es específico de este padecimiento.

Microscópicamente existen diversos patrones que se han observado comúnmente con ciertos medicamentos y los hallazgos histopatológicos varían uno de otro, como lo muestra la siguiente tabla:

Patrón de lesión	Hallazgos histopatológicos	Medicamentos involucrados
<b>Coolestásico</b>	Coolestasis hepatocelular leve sin inflamación	Anticonceptivos, esteroides anabólicos.
<b>Hepatitis colestásica</b>	Coolestasis, actividad inflamatoria con necrosis, puede haber destrucción de conductos.	Numerosos antibióticos. Fenotiazinas
<b>Necrosis hepatocelular</b>	Necrosis de hepatocitos en parches. Necrosis submasiva, zona 3. Necrosis masiva.	Metildopamina y fenitoína  Acetaminofén y halotano Isoniazida y fenitoína
<b>Esteatosis</b>	Macrovesicular	Etanol, metotrexate, corticoesteroides y nutrición parenteral total.
<b>Esteatohepatitis</b>	Microvesicular con cuerpos de Mallory	Amiodarona, etanol.
<b>Fibrosis y cirrosis</b>	Fibrosis periportal y pericelular	Metotrexate, isoniazida y enalapril
<b>Granulomas</b>	Granulomas epitelioides no caseificantes	Sulfonamidas y otros agentes
<b>Lesiones vasculares</b>	Obliteración de venas centrales Síndrome de Budd-Chiari Dilatación sinusoidal Peliosis hepática.	Quimioterapia a altas dosis, tés. Anticonceptivos orales Anticonceptivos orales y otros Esteroides anabólicos y tamoxifen.
<b>Neoplasias relacionadas a medicamentos</b>	Adenoma hepático  Carcinoma hepatocelular Colangiocarcinoma Angiosarcoma	Anticonceptivos orales, esteroides anabólicos.  Torotrast Torotrast Torotrast y cloruro de vinilo.

Las consecuencias de la lesión hepática ocasionada por medicamentos pueden ser devastadora, llevando a la muerte o ser candidato a trasplante hepático.

Se han reportado factores que se asocian a falla hepática fulminante y entre éstos se encuentran: el sexo femenino, daño hepatocelular, niveles de bilirrubina total y de aspartatoaminotransferasa; con un resultado a corto tiempo.

La total recuperación es la regla en casos menos severos; sin embargo, a pesar del retiro del medicamento, un pequeño número de pacientes desarrolla lesión hepática crónica incluyendo cirrosis hepática, sin saber aún cuáles son los hallazgos histopatológicos que se relacionan con dicha cronicidad.

Aun así, se desconoce el impacto físico y psicológico ocasionado por el daño persistente y la supervivencia a largo plazo de los pacientes afectados.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo en 13 pacientes con diagnóstico histopatológico de hepatitis producida por medicamentos registrados en las libretas del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

El periodo de estudio comprendió 5 años, de enero del 2008 a diciembre del 2012

El criterio utilizado para la inclusión de los pacientes a este estudio fue:

Pacientes que independientemente del sexo y edad presentaron el diagnóstico histopatológico de hepatitis por medicamentos o cambios histopatológicos compatibles con hepatitis por medicamentos.

Los criterios de exclusión utilizados fueron:

Pacientes que no contaron con expediente clínico en el archivo clínico de este Hospital.

Pacientes que no presentaron laminillas archivadas en el Servicio de Patología.

Las variables utilizadas fueron las siguientes:

- Variables independientes: Pacientes con diagnóstico de hepatitis causadas por medicamentos registrados en el archivo del Servicio de Anatomía Patológica.
- Variables dependientes: Las características clínicas, morfológicas y correlación clínico-patológica de los pacientes con diagnóstico de hepatitis por medicamentos.

Definición operativa de variables:

- Hepatitis por medicamentos: Lesiones producidas al hígado a consecuencia del uso de medicamentos llamados hepatotóxicos debido a la demostración del daño causado. Esta lesión puede ser esperada o no esperada, también llamada idiosincrásica.
- Características clínicas: Datos clínicos que el paciente presenta al momento de la toma de biopsia por sospecha de lesión hepática. Estas características son: edad, sexo, sintomatología, signos presentes.

- Características morfológicas: Aquellos hallazgos histopatológicos observados en los cortes histológicos de las biopsias hepáticas recibidas en el Servicio de Anatomía Patológica.
- Correlación clínico-patológica: Definir qué medicamento está provocando la aparición de las lesiones hepáticas, corroborando con lo descrito en la literatura.

#### Aspectos éticos:

Durante el estudio no se realizaron pruebas experimentales, sólo se llevó a cabo una investigación de los datos del paciente en su expediente clínico y la observación del estudio histopatológico de su biopsia hepática, por lo tanto, no representó un beneficio o riesgo para los pacientes.

Cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación con el número de registro nacional R-2013-3601-190.

#### Análisis estadístico:

Análisis descriptivo con medias

## RESULTADOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, observacional y transversal, en el cual se incluyeron a pacientes del Centro Médico Nacional Siglo XXI que contaron con el diagnóstico de hepatitis por medicamentos. El periodo de tiempo en el cual se llevó a cabo el estudio fue del año 2008 al 2012.

El total de biopsias y quirúrgicos que se recibieron en el Servicio de Anatomía Patológica en ese periodo de tiempo, fueron 28,158 biopsias, de las cuales 5,963 (21.1%) correspondían al año 2008, 5,738 (20.3%) en el 2009, 5,230 (18.5%) en el 2010, 5,047 (17.9%) en el 2011 y 6,180 (21.9%) en el 2012. (Tabla 1).

Del universo de biopsias, el número de biopsias hepáticas correspondió a 425 pacientes (1.5%). (Tabla 1).

Del total de biopsias hepáticas, se recabaron los datos de los pacientes con diagnóstico de hepatitis por medicamentos, que correspondieron a 29 pacientes (6.8%). (Tabla 2). Las variables que no se tomaron en cuenta para recabar estos datos fueron: edad, sexo y tipo de biopsia.

De los 29 pacientes, sólo 23 (79.3%) contaban con expediente en el archivo clínico. Esto debido a que 3 casos fueron laminillas de revisión y en 3 casos no se localizó el expediente. Del Servicio de Anatomía Patológica, se recabaron las laminillas de 15 casos; sin embargo, se excluyeron a dos de ellos puesto que no contaban con expediente clínico.

Por lo tanto, la población total final estudiada correspondió a 13 pacientes, 12 mujeres (92.3%) y 1 hombre (7.7%) (Gráfico 1). Las laminillas de estos pacientes contaban con la tinción de hematoxilina y eosina, ácido periódico de Schiff (PAS), Masson, y retículo.

El rango de edad que se obtuvo de estos 13 pacientes fue entre 40 y 92 años de edad: 3 (23%) entre 40-50 años, 5 (38.4%) entre 51-60 años, 2 (15.3%) entre 61-70 años, 2 (15.3%) entre 71-80 años y 1 (7.7%) de 81 años en adelante. (Gráfico 2)

Se registraron los medicamentos que los pacientes utilizaban de manera rutinaria debido a enfermedades crónico-degenerativas como Diabetes Mellitus, Hipertensión y otras; así como, los medicamentos administrados durante su estancia hospitalaria y también aquellos que en algún periodo de tiempo utilizaron pero que descontinuaron posteriormente, como los anticonceptivos y algunos hábitos, como el alcoholismo y drogas, que pudieran repercutir en el funcionamiento hepático y propiciar hallazgos histopatológicos semejantes a la hepatitis por medicamentos.

Los medicamentos más comúnmente encontrados fueron: metformina 8 pacientes (61.5%), glibenclamida 5 (38.4%), captopril 4 (30.7%), enalapril 3 (23%), metoprolol 2 (15.3%), furosemide 2 (15.3%), insulina 2 (15.3%) amlodipino 1 (7.6%), alopurinol (7.6%), metotrexate 1 (7.6%), clortalidona 1 (7.6%), amiodarona 2 (15.3%), amoxicilina con clavulanato 1 (7.6%), trimetoprim con sulfametoxazol 3 (23%), salbutamol 2 (15.3%), paracetamol 9 (69.2%), naproxeno 4 (30.7%), metamizol 2 15.3%), diclofenaco 1 (7.6%), anticonceptivos 1 (7.6%), ranitidina 4 (30.7%), omeprazol 2 (15.3%), subsalicilato de magnesio 1 (7.6%), anfotericina B 1 (7.6%), dicloxacilina 1 (7.6%), itraconazol 1 (7.6%) y alcohol como sustancia lícita, en un paciente (7.6%). (Tabla 3).

En ninguno de estos pacientes se pudo corroborar el uso de medicamentos homeopáticos o tés que bebieran de manera rutinaria, sin embargo, no se descarta el uso de éstos, puesto que probablemente no se interrogó al paciente de forma intencionada sobre su uso.

Los hallazgos histopatológicos que se observaron en las laminillas de estos 13 pacientes fueron:

- Infiltrado inflamatorio mixto, donde en el 100% se encontraron linfocitos y eosinófilos como la segunda población predominante en 11 casos (84.6%), células plasmáticas y neutrófilos. (Tabla 4) (Gráfico 3) (Figura 1).
- La ruptura de la placa limitante se observó en 12 casos, siendo mínima en 1 (7.6%), leve en 8 casos (61.5%) y moderada en 3 casos (23%). (Tabla 4) (Gráfico 6) (Figura 1).
- Se observaron también granulomas no caseificantes en 6 casos (46.1%) y lipogranulomas solamente en 2 casos (15.3%). (Tabla 4) (Gráfico 4).

- La esteatosis hepática correspondió en su mayoría al tipo macrovesicular y de localización predominante centrolobulillar y se encontró en 8 casos (84.6%). (Tabla 4) (Gráfico 5) (Figura 3)
- Los datos de regeneración que correspondieron a binucleación y multinucleación de hepatocitos principalmente, se encontraron en 11 casos (84.6%) y en dos casos hubo además regeneración nodular. (Tabla 4) (Gráfico 5) (Figura 2)
- La colestasis encontrada fue de localización intracelular e intracanalicular en 6 casos (46.1%) y en dos de ellos se encontraron tapones biliares. (Tabla 4) (Gráfico 5) (Figura 3). En un caso se observó hemosiderina intracelular leve correspondiente a grado 2 y en otro caso se identificó lipofuscina.
- Los datos de necrosis correspondieron a la presencia de globos hialinos en 8 pacientes (61.5%) y, de éstos, se observó presencia de degeneración hidrópica en tres casos, centrolobulillar en dos casos y multilobulillar en un caso. Además se observó también en un caso, puentes de necrosis. (Tabla 4) (Gráfico 5) (Figura 2)
- Se encontraron datos de fibrosis en 9 pacientes (69.2%), principalmente en forma de expansión portal fibrosa leve, en un caso además hubo fibrosis de la vena central y en otro caso presencia de fibrosis en conductos interseptales. Se observó una cirrosis incipiente en un caso. (Tabla 4) (Gráfico 5) (Figura 4)
- En sólo 4 casos (30.7%) hubo ductopenia. (Tabla 4) (Gráfico 5)
- La actividad fue leve en la mayoría de los casos, 9 (69.2%), mínima en un caso (7.6%) y moderada en tres casos (23%).

De 3 pacientes que presentaron granulomas, los 3 estaban administrándose trimetoprim con sulfametoxazol como antibiótico con un periodo de tiempo menor a 3 meses. De los pacientes que se administraban paracetamol de forma crónica o de manera intrahospitalaria presentaron con mayor frecuencia esteatosis macrovesicular y esteatohepatitis.

El paciente que tomaba amiodarona, presentó un mayor número de eosinófilos (++) , esteatosis microvesicular, congestión y dilatación sinusoidal, datos de necrosis como globos hialinos y degeneración hidrópica y actividad moderada.

En dos pacientes que tomaban antimicóticos, uno itraconazol y otro anfotericina B, no hubo una correlación significativa entre ambos; sin embargo, cabe mencionar que el paciente con el uso de anfotericina B presentó esteatosis macro y microvesicular en el 50%, así como fibrosis de la vena central y de los conductos interseptales.

El paciente con consumo de alcohol desde los 20 años de edad, presentó esteatosis macrovesicular en el 30% y colestasis intracelular e intracanalicular.

El caso de la paciente con utilización de anticonceptivos orales por un periodo de 10 años, se observó infiltrado inflamatorio mixto con un granuloma, esteatosis macrovesicular en el 5%, presencia de globos hialinos, nódulos de regeneración y expansión portal fibrosa.

El resto de los medicamentos, principalmente para el tratamiento de enfermedades crónico-degenerativas como Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial, etc, no mostraron cambios significativos que pudieran correlacionarse con el uso de los mismos.

Tabla 1. Número de biopsias general y biopsias hepáticas del 2008 al 2012.

AÑO	TOTAL DE BIOPSIAS	TOTAL DE BIOPSIAS HEPÁTICAS	PORCENTAJE
2008	5963	97	1.6%
2009	5738	93	1.6%
2010	6230	80	1.2%
2011	6047	85	1.4%
2012	6180	70	1.1%
<b>TOTAL</b>	<b>28 158</b>	<b>425</b>	<b>1.5%</b>

Tabla 2. Frecuencia de Hepatitis por medicamentos en las biopsias hepáticas recabadas en los años 2008 a 2012.

AÑO	TOTAL DE BIOPSIAS HEPÁTICAS	HEPATITIS POR MEDICAMENTOS	PORCENTAJE
2008	97	7	7.2%
2009	93	8	8.6%
2010	80	3	3.7%
2011	85	7	8.2%
2012	70	4	5.7%
<b>TOTAL</b>	<b>425</b>	<b>29</b>	<b>6.8%</b>

Gráfico 1. Género

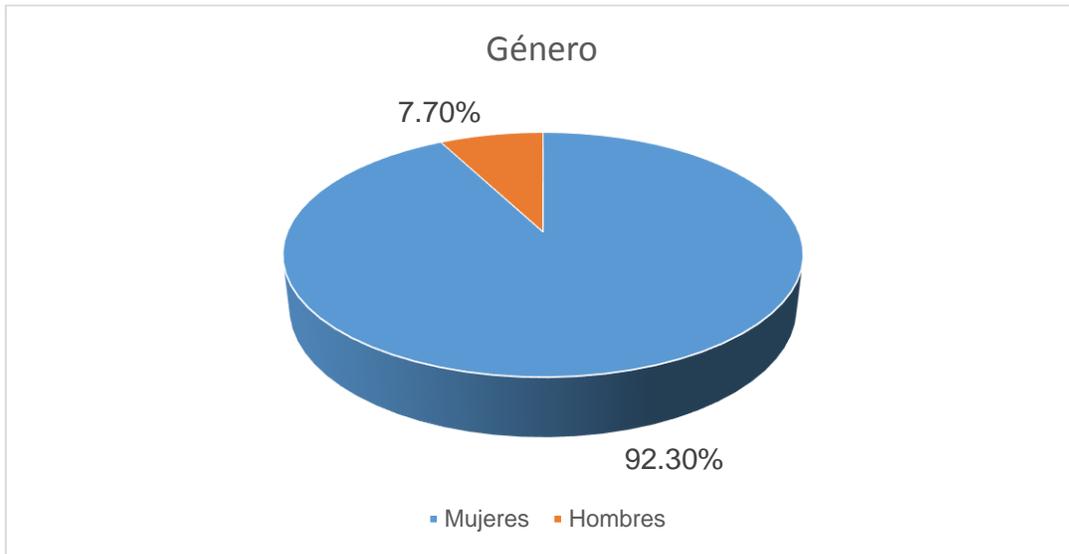


Gráfico 2. Grupo de edad

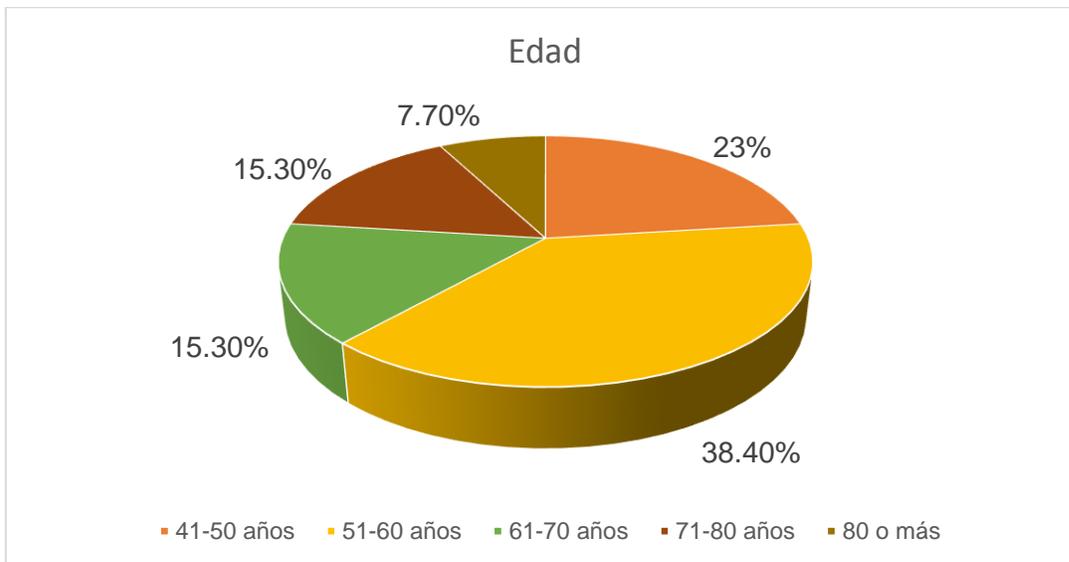


Tabla 3. Medicamentos involucrados.

Medicamento	Número de pacientes	Porcentaje
Metformina	8	61.5
Glibenclamida	5	38.4
Captopril	4	30.7
Enalapril	3	23
Metoprolol	2	15.3
Furosemide	2	15.3
Insulina	2	15.3
Amlodipino	1	7.6
Alopurinol	1	7.6
Metotrexate	1	7.6
Clortalidona	1	7.6
Amiodarona	2	15.3
Amoxicilina con clavulanato	1	7.6
Salbutamol	2	15.3
Paracetamol	9	69.2
Naproxeno	4	30.7
Metamizol	2	15.3
Diclofenaco	1	7.6
Anticonceptivos	1	7.6
Alcohol	1	7.6
Ranitidina	4	30.7
Omeprazol	2	15.3
Subsalicilato de magnesio	1	7.6
Anfotericina B	1	7.6
Dicloxacilina	1	7.6
Itraconazol	1	7.6
Trimetoprim-sulfametoxazol	3	23

Tabla 4. Hallazgos histopatológicos

	Infiltrado inflamatorio	Esteatosis	Ductopenia	Colestasis	Necrosis	Regeneración	Placa limitante	Fibrosis	Grado actividad
<b>Caso 1</b>	Lipogranulomas Linfocitos, escasos eosinófilos	Macrovesicular 40%. Centrolobulillar	Sí	Tapón biliar Hay también hemosiderina grado 2	Escasos globos hialinos	Binucleación	Ruptura leve	De la vena central. Expansión portal fibrosa	Leve
<b>Caso 2</b>	Linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos + Sin granulomas	Macrovesicular 30%	No	Canalicular e intracelular	No	Binucleación	Ruptura mínima	No	Mínima
<b>Caso 3</b>	Linfocitos y escasos eosinófilos. Un granuloma	No	No	Centrolobulillar, canalicular e intracelular	Escasos globos hialinos	Binucleación	Ruptura leve	No	Leve
<b>Caso 4</b>	Mínimo con linfocitos. Granulomas en el lobulillo	No	No	No	Escasos globos hialinos. Degeneración hidrópica multilobulillar 80%	Vacuolización nuclear Binucleación	Sin ruptura	No	Moderada
<b>Caso 5</b>	Leve con linfocitos y eosinófilos. Granulomas	No	No	No	No	Binucleación	Ruptura leve	De la vena central	Leve
<b>Caso 6</b>	Linfocitos. Lipogranuloma	Macrovesicular 30% periportal Esteatohepatitis	No	No	No	No	Ruptura leve	Expansión portal fibrosa	Leve
<b>Caso 7</b>	Células plasmáticas (predominan), linfocitos y eosinófilos	Macrovesicular 10%	Sí	No, pero hay lipofuscina focal	No	Regeneración nodular. Vacuolización nuclear	Ruptura leve	Expansión portal fibrosa.	Leve
<b>Caso 8</b>	Linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos ++ Granuloma	Microvesicular  Congestión y dilatación sinusoidal	No	Canalicular e intracelular Tapón biliar	Abundantes globos hialinos. Degeneración hidrópica intensa centrolobulillar	Multinucleación	Ruptura leve	No	Moderada
<b>Caso 9</b>	Linfocitos, eosinófilos, células plasmáticas	No	No	No	No	No	Ruptura moderada Hepatitis de interfase	Expansión portal fibrosa	Leve
<b>Caso 10</b>	Linfocitos, células plasmáticas,	No	Sí	Canalicular mínima	Escasos globos hialinos.	Regeneración nodular	Ruptura moderada	Expansión portal fibrosa	Leve

	eosinófilos y neutrófilos. Granulomas					Degeneración hidrópica (necrosis moderada). Puentes de necrosis				
<b>Caso 11</b>	Linfocitos y eosinófilos ++	Macrovesicular 5%	No	No		Escasos globos hialinos	Nódulos de regeneración	Ruptura moderada	Cirrosis incipiente	Moderada
<b>Caso 12</b>	Linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos. Granuloma	Macrovesicular 5%	Sí	No		Presencia de globos hialinos	Nódulos de regeneración Multinucleación	Ruptura leve	Expansión portal fibrosa	Leve
<b>Caso 13</b>	Linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos	Micro y macrovesicular, centrolobulillar 50%	No	Intracelular y canalicular leve		Escasos globos hialinos	Vacuolización nuclear	Ruptura leve	Fibrosis de la vena central y de los conductos interseptales	Leve

Gráfico 3. Infiltrado inflamatorio

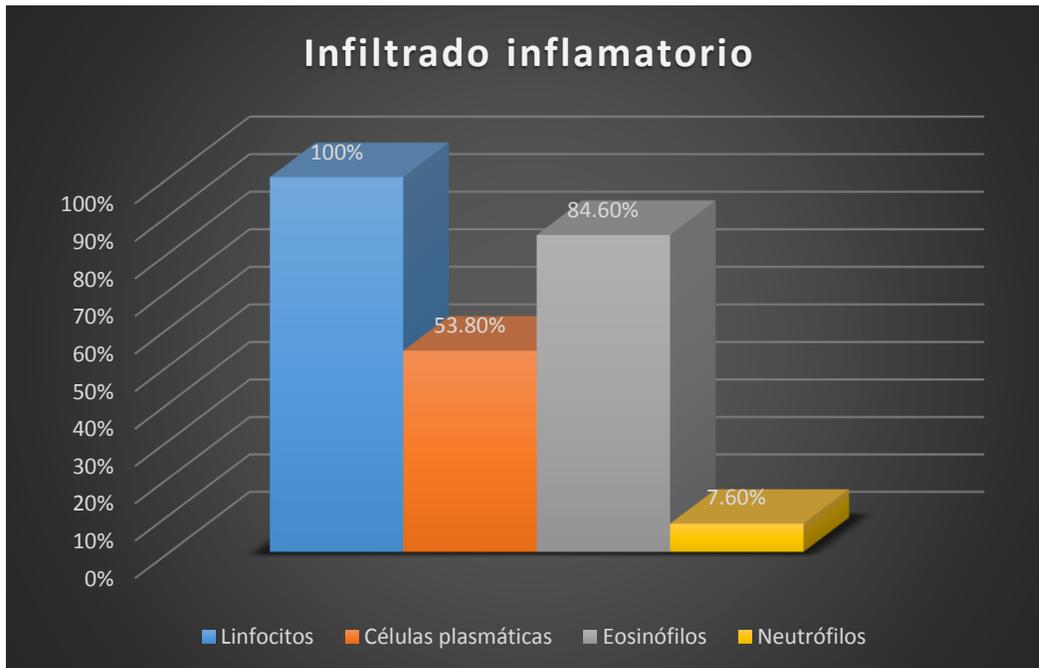


Gráfico 4. Frecuencia y tipo de granulomas

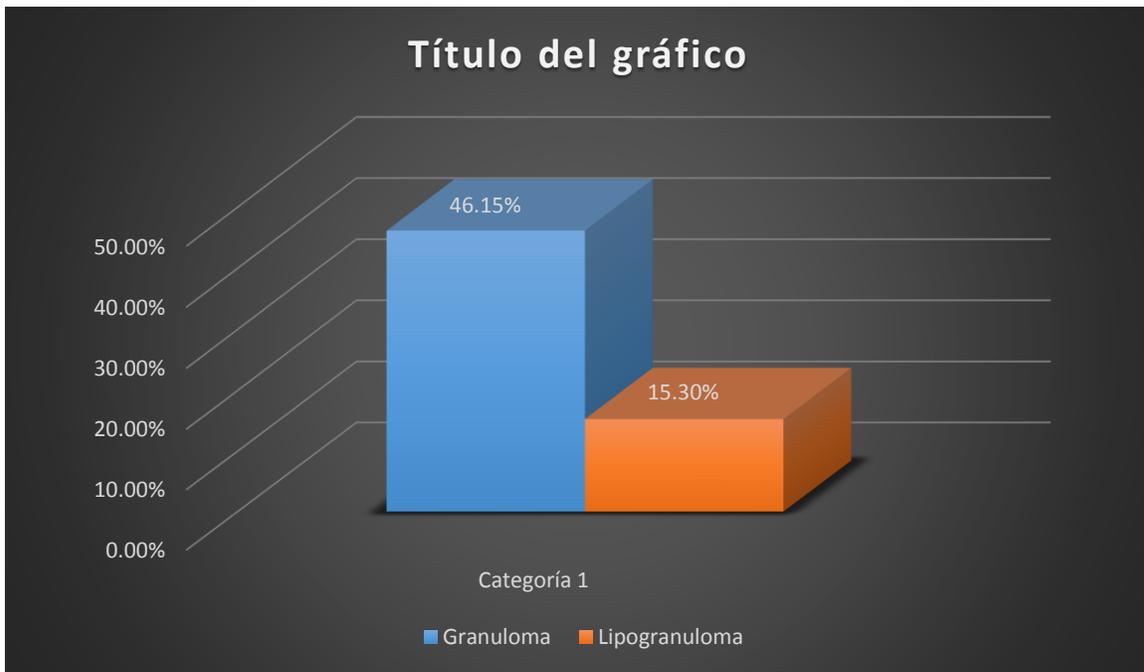


Gráfico 5. Otros hallazgos histopatológicos

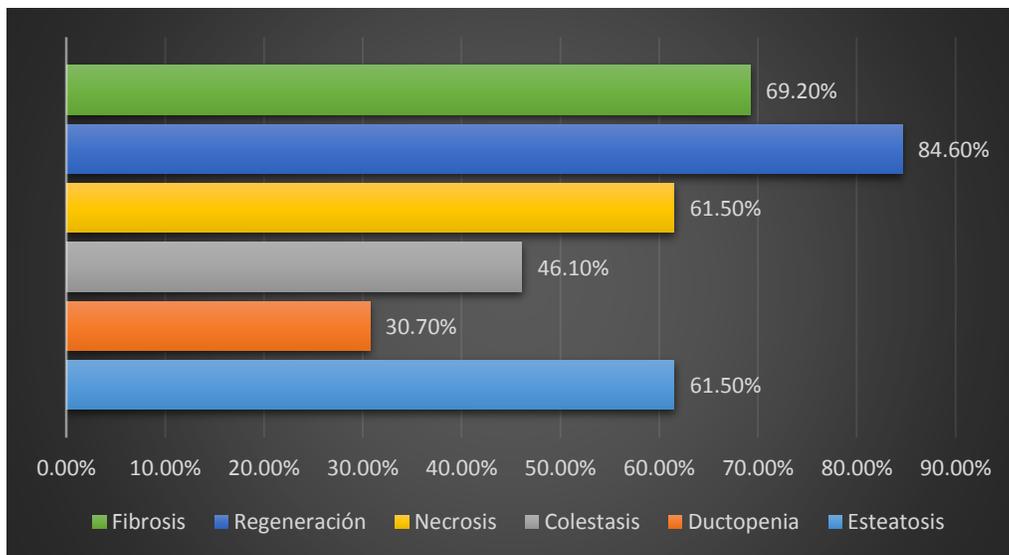


Gráfico 6. Frecuencia y tipo de actividad y ruptura de placa limitante.

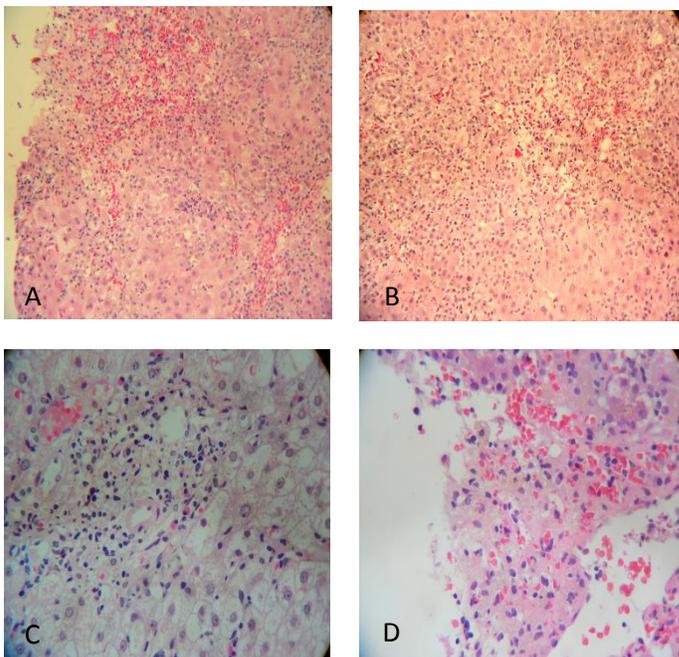
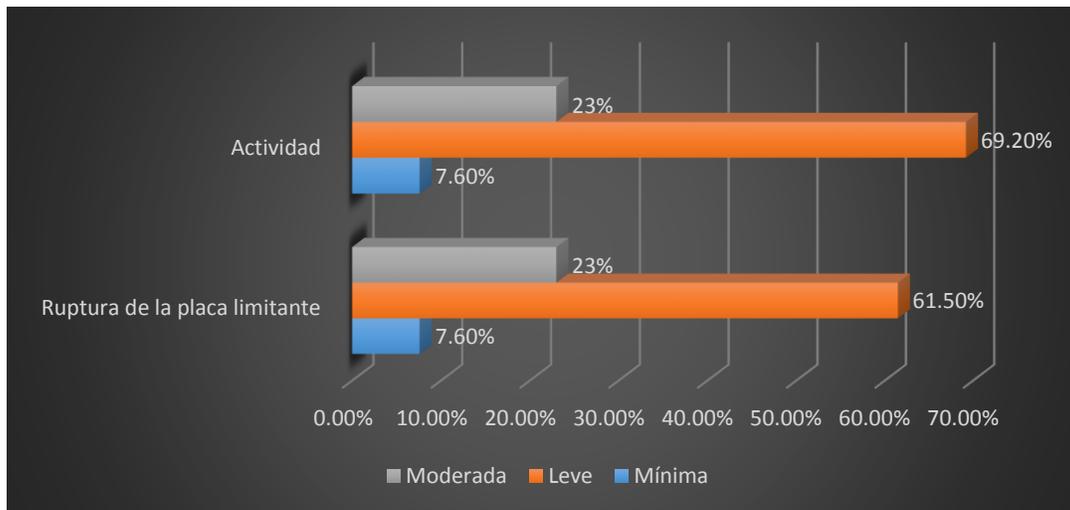


Figura 1. Infiltrado inflamatorio. Se observa infiltrado inflamatorio mixto, con predominio de linfocitos y eosinófilos, con ruptura de la placa limitante.

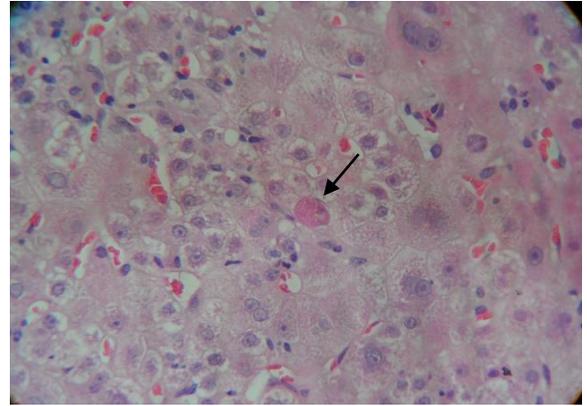
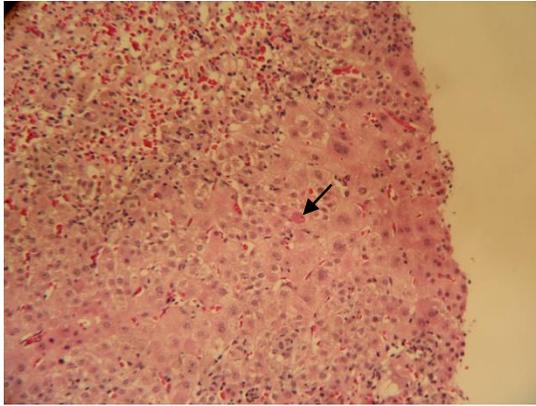


Figura 2. Globos hialinos (flecha) Tinción H&E

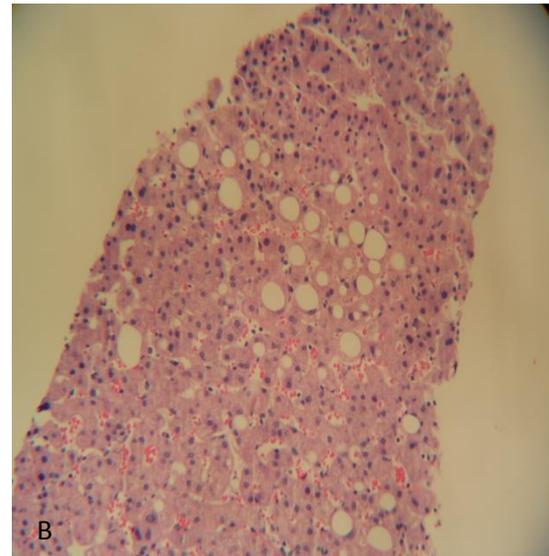
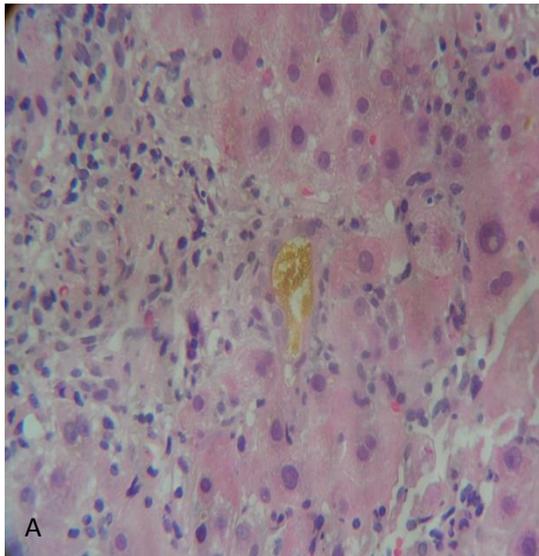


Figura 3. A) Tapón biliar y colestasis intracanalicular e intracelular. B) Esteatosis macrovesicular. Tinción H&E

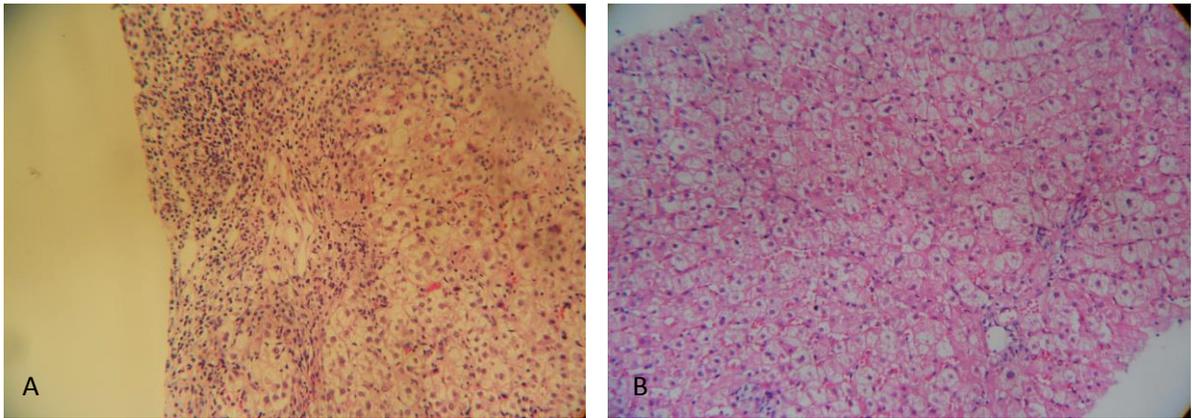


Figura 4. A) Puente de necrosis. B) Degeneración hidrópica. Tinción H&E

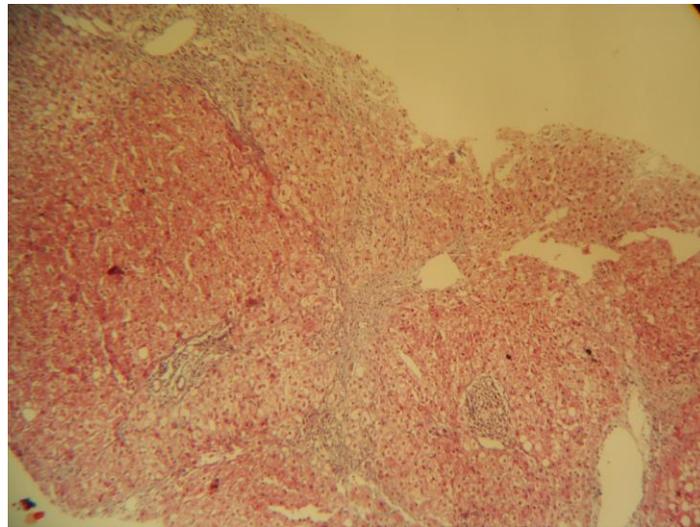


Figura 5. Cirrosis incipiente. Se observan los nódulos de regeneración con la tinción de Masson

## DISCUSIÓN

Los datos obtenidos de este estudio muestran la prevalencia de las biopsias hepáticas recibidas en el Servicio de Anatomía Patológica de esta UMAE y que equivalió al 1.5% de todas las biopsias recibidas en un periodo de 5 años (2008-2012).

La hepatitis por medicamentos presentó una prevalencia de 6.8% del total de biopsias hepáticas en el mismo periodo de tiempo. Esto demuestra una tasa similar en comparación con la literatura la cual muestra una prevalencia del 14 al 40% por 100 000.

El grupo de edad, es decir, adultos y el sexo femenino tuvo mayor prevalencia en este estudio, siendo similar a la descrita en la literatura.

Muchos de los medicamentos aquí descritos que se obtuvieron de los expedientes clínicos son considerados hepatotóxicos, como el caso del paracetamol, la amiodarona y el trimetoprim con sulfametoxazol, por mencionar algunos; y que en muchas ocasiones son utilizados por los pacientes sin una adecuada supervisión.

Los hallazgos histopatológicos encontrados, obedecen a los descritos en la literatura. Para determinar el grado de fibrosis, se utilizó el sistema de estadificación METAVIR, el cual presenta 5 grados (del 0 al 4).

Sí se observó una correlación entre el uso y administración de los medicamentos trimetoprim con sulfametoxazol, amiodarona, y el alcohol y los hallazgos histopatológicos encontrados.

Si bien, el paracetamol no presentó los hallazgos descritos en la literatura como la necrosis submasiva, aun así, pudiera hacerse la correlación entre su uso y los hallazgos histopatológicos sugestivos de hepatitis por medicamentos encontrados.

En un estudio realizado en esta UMAE, se encontró una prevalencia del hemangioma hepático en el 50% (5 casos) de mujeres que tomaban anticonceptivos orales.

Sin embargo, no se encontró alguna correlación significativa entre los medicamentos que el paciente utilizaba para enfermedades crónico degenerativas, lo que supone la utilización segura de estos fármacos.

## CONCLUSIÓN

La hepatotoxicidad es una complicación potencial de la mayoría de los medicamentos prescritos, esto debido al metabolismo que se lleva a cabo en el hígado.

En pocos casos las reacciones adversas son predecibles y dependientes de las dosis; sin embargo, existen aquellas (la mayoría), en las que estas reacciones nos toman por sorpresa y son llamadas: idiosincrásicas.

Incluso, aunque muchos medicamentos asociados a riesgo de hepatotoxicidad han sido reemplazados en algunos países por medicamentos seguros, continúan reportándose estos eventos adversos.

A pesar de su relativa frecuencia, sorprendentemente poca es la información disponible. Las posibles razones para que esto suceda son que no se consideran estos fármacos como la primera causa de disfunción hepática, la dificultad de establecer éste como diagnóstico definitivo y la reversibilidad que presentan los pacientes posterior al retiro del medicamento y que por lo tanto, no requieren seguimiento a largo plazo.

El conocer los medicamentos que provocan los cambios histopatológicos en biopsias de hígado descritos en este estudio y en la literatura, fue un verdadero reto. Esto debido a los múltiples fármacos utilizados por los pacientes por la existencia de enfermedades crónicas y sus diversas complicaciones que obliga a la administración de más medicamentos, sumado a las enfermedades que contrajeron y fueron causa de hospitalización.

Probablemente un buen tip para los patólogos, es que ante la presencia de eosinófilos y granulomas, debe sospecharse primeramente en hepatitis por medicamentos, que, si bien es cierto, no es la única patología que los presenta, el clínico podrá al menos iniciar el tratamiento oportuno con reversibilidad de las lesiones y mejoramiento del paciente..

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Robbins and Cotran, Pathologic Basis of Disease; Liver and Biliary tract; 8<sup>a</sup> edition, Saunders.
2. Rosai and Ackerman; Surgical Pathology; Liver: non-neoplastic disease, tumor and tumor-like conditions; 10<sup>a</sup> edition, Vol I, Elsevier.
3. R. Ramachandran, S. Kakar. Histological patterns in drug-induced liver disease. J. Clin Pathol 2009; 62: 481-492.
4. Andrade J. Raúl, Lucena M. Isabel, Kaplowitz Neil. Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver disease: long term follow up in a hepatotoxicity registry. Hepatology December 2006;Vol.44; No.6.
5. Björnsson Einar, Olsson Rolf; Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease,, Hepatology August 2005;Vol. 42;no.2.
6. Sgro Catherine, Clinard Francois, Ouazir Kader; Incidence of drug-induced hepatic injuries: A French population-based study. Hepatology August 2002;Vol.36; No.2
7. Aithal P.G, Day C.P; The natural history of histologically proved drug-induced liver disease; Gut 1999;44:731-735.
8. Navarro Víctor J, Senior John R; Drug-related hepatotoxicity; N Engl J Med, February 16, 2006; 354;7.
9. Granados L., Tesis: Tumores vasculares hepáticos: características clínico-patológicas, experiencia de 10 años en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Febrero 2013.