

# Hepatotoxicidad por metilprednisolona. Reporte de un caso

Methylprednisolone-induced hepatotoxicity. A case report  
Hepatotoxicidade por metilprednisolona. Relato de um caso

Victoria Duarte<sup>1</sup>, Ana Taborda<sup>2</sup>, Yesika de León<sup>2</sup>, Jorge Facal<sup>3</sup>

## Resumen

**Introducción:** la hepatotoxicidad inducida por fármacos y otros agentes es una forma frecuente de injuria hepática, superando en algunos países a las hepatitis virales. La presentación es variable, desde una alteración aislada del funcional hepático hasta formas graves con fallo hepático agudo fulminante. Se presenta un caso de lesión hepática aguda luego de un ciclo corto con altas dosis de metilprednisolona intravenosa.

**Caso clínico:** sexo femenino, 45 años. Antecedentes personales de esclerosis múltiple, con último empuje 40 días previo a la consulta, tratada con bolos de metilprednisolona intravenosa. Consulta por ictericia de una semana de evolución, dolor abdominal, vómitos, anorexia, astenia y adinamia en el último mes. De la paraclínica se destaca: hiperbilirrubinemia mixta, elevación de las transaminasas, tiempo de protrombina descendido. Se descarta etiología viral, autoinmune y metabólica. Se plantea hepatotoxicidad por metilprednisolona que se confirma con la evolución favorable, y normalización a los 3 meses del enzimograma hepático y tiempo de protrombina tras la suspensión del tratamiento con metilprednisolona.

**Discusión:** el primer paso para el diagnóstico de hepatotoxicidad es descartar otras causas de injuria hepática. En segundo lugar, se debe demostrar la relación temporal entre la exposición al fármaco y el daño hepático. Por último, la suspensión del medicamento suele acompañarse de mejoría del cuadro clínico y analítico. Para diagnosticar esta entidad es necesario tener un alto índice de sospecha. El tratamiento con dosis altas de metilprednisolona puede inducir hepatitis severa que recurre con la re-exposición a la droga. Los pacientes con enfermedades autoinmunes tienen mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad, lo que plantea un desafío terapéutico.

**Palabras clave:** Hepatotoxicidad  
Metilprednisolona  
Esclerosis múltiple

**Key words:** Hepatotoxicity  
Metilprednisolona  
Multiple sclerosis

1. Residente Medicina Interna Hospital Maciel.

2. Especialista en Medicina Interna. Asistente Clínica Médica Hospital Maciel.

3. Profesor Clínica Médica 1 Hospital Maciel. Especialista en Medicina Interna e Infectología. Clínica Médica 1. Hospital Maciel. Facultad de Medicina.

Correspondencia: Victoria Duarte. Correo electrónico: mv.duartermoraes@gmail.com

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Se obtuvo consentimiento informado del paciente para la publicación de este trabajo.

Recibido: 1/10/2021

Aprobado: 27/4/2022

Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

## Introducción

La hepatotoxicidad inducida por fármacos, hierbas o suplementos dietéticos, también conocido como *drug induced liver injury* (DILI) es una reacción adversa secundaria a fármacos u otros agentes, que constituye una causa significativa de daño hepático agudo y crónico, potencialmente severa. Esta entidad es la forma de afección hepática más frecuente, desplazando a las hepatitis virales, según estudios internacionales<sup>(1)</sup>.

La presentación clínica es variable, desde una alteración aislada del funcional hepático hasta una forma grave, siendo responsable de aproximadamente 25% de los casos de fallo hepático agudo fulminante<sup>(2)</sup>. Sin embargo, en la mayoría de los casos el cuadro revierte al suspender el fármaco.

Según el registro *Latin American DILI Network* (LATINDILIN) la hepatotoxicidad es más frecuente en pacientes mayores de 50 años y en aquellos que consumen más de un fármaco<sup>(3)</sup>.

Algunos fármacos producen hepatotoxicidad dependiendo de la dosis administrada, como el paracetamol en dosis supratrapéuticas<sup>(4,4)</sup>. Otros pueden producir daño hepático de manera impredecible, hecho conocido como reacciones idiosincrásicas<sup>(5)</sup>. Los glucocorticoides (GC) se encuentran dentro de este último grupo.

Los GC ejercen un efecto inmunosupresor potente y en ocasiones se utilizan empíricamente en formas graves de daño hepático; este hecho lleva a plantear la hipótesis de que la inmunosupresión transitoria inducida por los GC y en especial por la metilprednisolona, es seguida de una reconstitución inmunitaria que podría despertar una reacción similar a la autoinmune en un huésped susceptible<sup>(6)</sup>.

El desarrollo de una lesión hepática aguda luego de un ciclo corto con altas dosis de metilprednisolona intravenosa puede ser grave e incluso mortal<sup>(6-7)</sup>.

El motivo del presente artículo es la presentación de un caso de lesión hepática aguda luego de un ciclo corto con altas dosis de metilprednisolona intravenosa.

## Caso clínico

Paciente de sexo femenino, 45 años, procedente de medio urbano, antecedentes personales de esclerosis múltiple con patrón recurrente remitente. Durante los empujes es tratada con metilprednisolona intravenosa, constatándose elevación de transaminasas postratamiento.

Presenta un último empuje 40 días antes de la consulta, recibiendo bolos de metilprednisolona intravenosa y posteriormente prednisona vía oral.

Consulta por ictericia de una semana de evolución. Dolor abdominal, vómitos, anorexia, astenia y adinamia en el último mes. No fiebre. No consumo de alcohol ni hierbas. Del examen al ingreso se destaca:

lúcida, apirética, ictericia universal. Sin lesiones en la piel. Abdomen doloroso a la palpación de epigastrio e hipocondrio derecho, sin visceromegalias.

Se solicitan exámenes complementarios de los que se destaca: hiperbilirrubinemia mixta de 35,69 mg/dl, alanino-aminotransferasa (ALT) 962 U/l, aspartato-aminotransferasa (AST) 991 U/l, fosfatasa alcalina (FA) 142 U/L, tiempo de protrombina 56%. Índice de saturación de transferrina (IST) 105%, ferritina 5.016 ng/ml. Hemograma, función renal, ionograma, amilasa y colinesterasa normales. Serología para VHA, VHB, VHC y VHE no reactivas; anticuerpos antinucleares, antimitocondriales y antiLKM1 negativos. Cupremia y cupruria normales.

Ecografía abdominal: vía biliar no dilatada, hígado de tamaño normal, sin alteración en la ecogenicidad.

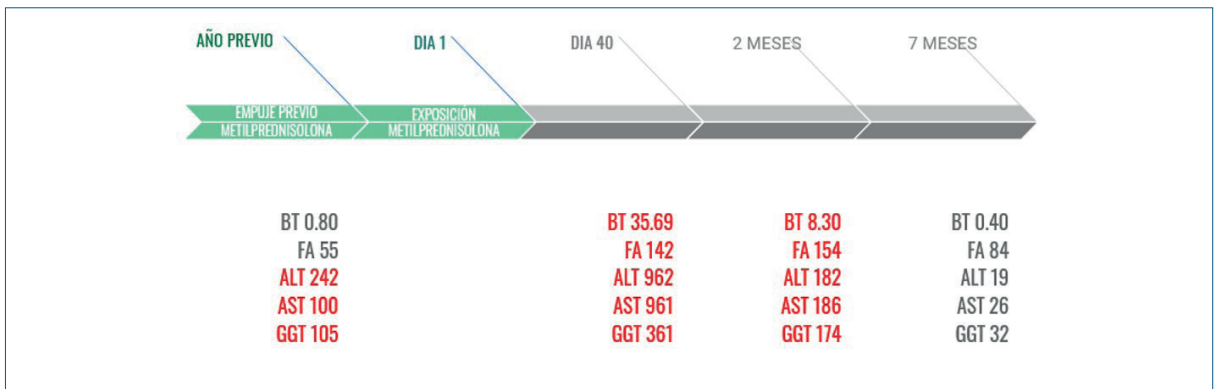
Con planteo de hepatitis aguda grave se descartan las etiologías viral, autoinmune y metabólica y se suspenden los corticoides. Evoluciona favorablemente, con descenso progresivo de bilirrubinas, normalización del enzimograma hepático, tiempo de protrombina y metabolismo del hierro a los 3 meses de suspendido el tratamiento (figura 1). Se plantea hepatotoxicidad por metilprednisolona.

## Discusión

No existen marcadores específicos para el diagnóstico de hepatotoxicidad. Se deben descartar otras causas de injuria hepática, como las virales y autoinmunes. En América Latina la hepatitis E es uno de los diagnósticos diferenciales de DILI más difíciles y siempre debe tenerse en cuenta como primera línea de diagnóstico diferencial ante fenotipos hepatocelulares y mixtos<sup>(3)</sup>. Dentro de las etiologías metabólicas se descartó enfermedad de Wilson por ausencia de anillo de Kayser-Fleischer y valores de cupremia y cupruria normales. En relación a la hemocromatosis no suele presentarse como hepatitis aguda<sup>(8,9)</sup>. Los valores de ferritina y saturación de transferrina elevados pueden verse en el contexto de una hepatopatía, sin tener un vínculo patogénico con la misma y ser reactivo al proceso inflamatorio.

En segundo lugar, la hepatotoxicidad se sospecha por la demostración de la relación temporal entre la exposición al fármaco y el daño hepático. En este caso, en dos oportunidades se documentó injuria hepática transitoria tras la exposición a metilprednisolona.

Se debe tener un alto índice de sospecha de esta entidad dada la creciente frecuencia de la misma y la ausencia de marcadores específicos en el laboratorio. El patrón de injuria hepática puede brindar orientación ya que distintos grupos de fármacos tienden a tener una presentación determinada. Se describen tres patrones de injuria hepática: hepatocelular, colestásica y mixta,



**Figura 1.** BT: bilirrubina total; FA: fosfatasa alcalina; ALT: alaninoaminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; GGT: gamma glutamiltranspeptidasa.

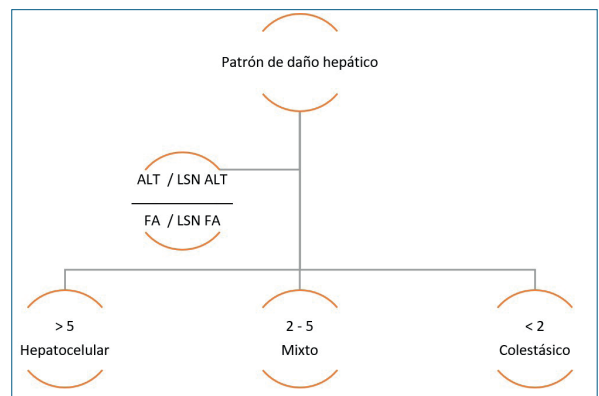
de acuerdo al cociente ALT/FA<sup>(10)</sup> (figura 2). En este caso, el cálculo del cociente da un valor de 20, constituyendo un patrón hepatocelular.

Existen herramientas que ayudan a llegar al diagnóstico, como el score de RUCAM y LiverTox®. El score de RUCAM es una herramienta bien establecida para evaluar cuantitativamente la causalidad en caso de sospecha de daño hepático inducido por fármacos. Las variables que tiene en cuenta son la relación temporal entre el inicio de síntomas y la exposición al fármaco, la evolución analítica, la exclusión de otras causas de daño hepático, la concomitancia de otras drogas, la hepatotoxicidad descrita del fármaco en cuestión y la respuesta tras la reexposición al fármaco. Cada ítem del RUCAM recibe un puntaje individual, cuya suma proporciona el puntaje final para el caso. El valor final establece el nivel de causalidad: ≤0 puntos, causalidad excluida; 1–2, poco probable; 3–5, posible; 6–8, probable; y ≥9, altamente probable<sup>(11)</sup>. El score de RUCAM aplicado a la paciente presentada fue de 8, por lo que se trata de un caso probable de hepatotoxicidad por metilprednisolona.

El LiverTox® es una base de datos que proporciona información actualizada, de fácil acceso sobre el diagnóstico, causa, frecuencia, patrones clínicos y tratamiento de la lesión hepática atribuible a medicamentos<sup>(12)</sup>.

El tratamiento con dosis altas de metilprednisolona puede inducir hepatitis severa que recurre con la reexposición a la droga y ocasionalmente puede tener un desenlace fatal, como se señala en múltiples reportes de casos<sup>(6,7,13,14)</sup>.

Los síntomas se desarrollan de 2 a 4 semanas después de la exposición y el patrón de elevación de las enzimas séricas es típicamente hepatocelular. En el caso presentado se demuestra el patrón hepatocelular y la recurrencia tras la reexposición, que puede presentarse en una forma más rápida y severa<sup>(12)</sup>.



**Figura 2.** Tipos de patrón de daño hepático. ALT: alaninoaminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina; LSN: límite superior de la normalidad.

Los pacientes con enfermedades autoinmunes tienen mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad por este fármaco, especialmente en casos de esclerosis múltiple (EM) u oftalmopatía de Graves<sup>(7,14,15)</sup>. Un estudio observacional prospectivo en pacientes adultos con EM tratados con pulsos de metilprednisolona demostró prevalencia de injuria hepática de 8,6%, y presentación grave en 2,5% de los pacientes<sup>(14)</sup>.

Por estas razones, se sugiere el seguimiento más frecuente con solicitud de estudio funcional hepático durante y después de la terapia con dosis altas de metilprednisolona en pacientes con enfermedades autoinmunes.

### Conclusiones

El diagnóstico de hepatotoxicidad por medicamentos resulta difícil de establecer. Se debe tener un alto grado de sospecha clínica y para establecer la relación causal utilizar herramientas como el score de RUCAM y la base de datos LiverTox®.

Esta complicación determina la modificación del tratamiento previo, lo que plantea en el caso analizado un desafío terapéutico.

## Summary

**Introduction:** drug induced hepatotoxicity and toxicity induced by other agents is a frequent form of liver injury, accounting for larger number of cases than viral hepatitis in some countries. Presentation may be variable, from an isolated alteration in the liver function test to severe forms of acute fulminant liver failure. The study presents a case of severe liver injury following a short cycle with high doses of intravenous methylprednisolone.

**Clinical case:** 45 year-old female patient. Personal history of multiple sclerosis, with relapse 40 days prior to the consultation, treated with intravenous methylprednisolone. The patient consulted for jaundice with one week of evolution, abdominal pain, vomiting, anorexia, asthenia, and adynamia in the last month. Paraclinical tests find mixed hyperbilirubinemia, increased transaminases and decreased prothrombin time (PT). Viral, autoimmune and metabolic etiology are ruled out and a hypothesis is made for methylprednisolone-induced hepatotoxicity. The latter is confirmed and evolution is favorable, liver enzymogram being normal after three months, the same as the prothrombin time upon the interruption of methylprednisolone therapy.

**Discussion:** the first step to diagnose hepatotoxicity is excluding other causes of liver injury.

Next, the temporal relationship between drug exposure and liver injury needs to be demonstrated. Last, withdrawing the drug is usually accompanied by clinical and tests improvement. A high degree of suspicion is necessary to diagnose this condition. Therapies with high doses of methylprednisolone may cause severe hepatitis, and it is recurrent upon re-exposure to the drug. Patients with autoimmune diseases have greater risks of developing hepatotoxicity, what results in a therapeutic challenge.

## Resumo

**Introdução:** a hepatotoxicidade induzida por drogas e outros agentes é uma forma frequente de lesão hepática, superando as hepatites virais em alguns países. A apresentação é variável, desde uma alteração isolada da função hepática até formas graves com insuficiência hepática aguda fulminante. Um caso de lesão hepática aguda após um curto curso de metilprednisolona intravenosa em altas doses é apresentado.

**Caso clínico:** sexo feminino, 45 anos. Antecedentes pessoais de esclerose múltipla, com último impulso 40 dias antes da consulta, tratados com bolus de metilprednisolona endovenosa. Consulta por icterícia de uma semana de evolução, dor abdominal, vômitos, anorexia, astenia e adinamia no último mês. Dos exames paraclínicos, destacam-se: hiperbilirrubinemia mista, transaminases elevadas, tempo de protrombina diminuído.

A etiologia viral, autoimune e metabólica é descartada. Foi sugerida hepatotoxicidade por metilprednisolona, confirmada pela evolução favorável, e normalização aos 3 meses da enzima hepática e do tempo de protrombina após a interrupção do tratamento com metilprednisolona.

**Discussão:** o primeiro passo no diagnóstico de hepatotoxicidade é descartar outras causas de lesão hepática. Em segundo lugar, a relação temporal entre a exposição à droga e o dano hepático deve ser demonstrada. Por fim, a suspensão do medicamento costuma ser acompanhada de melhora do quadro clínico e analítico. Para diagnosticar esta entidade é necessário ter um alto índice de suspeição. O tratamento com altas doses de metilprednisolona pode induzir hepatite grave que se repete na reexposição ao medicamento. Pacientes com doenças autoimunes apresentam risco aumentado de desenvolver hepatotoxicidade, o que representa um desafio terapêutico.

## Bibliografía

- Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002; 137(12):947-54.
- Zimmerman HJ. Drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis* 2000; 4(1):73-96.
- Bessone F, Hernandez N, Tagle M, Arrese M, Parana R, Méndez-Sánchez N, et al. Drug-induced liver injury: a management position paper from the Latin American Association for Study of the liver. *Ann Hepatol* 2021; 24:100321. doi: 10.1016/j.aohep.2021.100321.
- Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005; 42(6):1364-72.
- Rivero Fernández M, Riesco JM, Moreira VF, Moreno A, López San Román A, Arranz G, et al. Toxicidad hepática recurrente secundaria a metilprednisolona intravenosa. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100(11):720-3.
- Zoubek ME, Pinazo-Bandera J, Ortega-Alonso A, Hernández N, Crespo J, Contreras F, et al. Liver injury after methylprednisolone pulses: a disputable cause of hepatotoxicity. A case series and literature review. *United European Gastroenterol J* 2019; 7(6):825-37.
- Marinó M, Morabito E, Altea MA, Ambrogini E, Oliveri F, Brunetto MR, et al. Autoimmune hepatitis during intravenous glucocorticoid pulse therapy for Graves' ophthalmopathy treated successfully with glucocorticoids themselves. *J Endocrinol Invest* 2005; 28(3):280-4.
- Fernández-Delgado ND, Forrellat Barrios M, Valledor-Tristá R, Lavaut-Sánchez K, Cervera García I. Hemocromatosis hereditaria tipo I: a propósito de cuatro casos confirmados. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2014; 30(1):59-67.
- León-González MG, Zárate-Sánchez T, Vargas-Trujillo S, Aguilar Martínez E, Martínez-Bistrain A, Palacios-López C,

- et al. Hemocromatosis. Revisión de la literatura y presentación de un caso ilustrativo. *Rev Méd Hosp Gen Méx* 2001; 64(4):246-50.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2019; 70(6):1222-61. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827819301291> [Consulta: 12 abril 2021].
  11. Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int J Mol Sci* 2015; 17(1):14. doi: 10.3390/ijms17010014.
  12. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2012. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/> [Consulta: 9 junio 2021].
  13. D'Agnolo HM, Drenth JP. High-dose methylprednisolone-induced hepatitis in a patient with multiple sclerosis: a case report and brief review of literature. *Neth J Med* 2013; 71(4):199-202.
  14. Nociti V, Biolato M, De Fino C, Bianco A, Losavio FA, Lucchini M, et al. Liver injury after pulsed methylprednisolone therapy in multiple sclerosis patients. *Brain Behav* 2018; 8(6):e00968.
  15. Adamec I, Pavlović I, Pavičić T, Ruška B, Habek M. Toxic liver injury after high-dose methylprednisolone in people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2018; 25(2015):43-5.

#### Contribución de autores

Victoria Duarte, ORCID 0000-0002-1794-3182. Concepción, ejecución, redacción y revisión crítica.  
 Ana Taborda, ORCID 0000-0003-0169-0325. Concepción, ejecución, redacción y revisión crítica.  
 Jorge Antonio Facal, ORCID 0000-0002-3981-6328. Redacción y revisión crítica.  
 Yesika de León, ORCID 0000-0002-5931-5627. Concepción, ejecución, redacción y revisión crítica.