



OBSERVACIÓN CLÍNICA

Hepatitis aguda tóxica por agua potable

Eva Martínez Amate, Marco A. Rodríguez Manrique, Mercedes González Sánchez y Marta Casado Martín*

Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería, España

Recibido el 8 de marzo de 2010; aceptado el 26 de junio de 2010

Disponible en Internet el 18 de septiembre de 2010

PALABRAS CLAVE

Hepatotoxicidad;
Agua clorada;
Cloro;
Daño hepático
inducido por tóxicos;
Síndrome de
hipersensibilidad al
cloro

KEYWORDS

Hepatotoxicity;
Chlorinated water;
Chlorine and liver
injury;
Toxicity-induced liver
injury;
Hypersensitivity
syndrome to chlorine

Resumen

La hepatopatía inducida por tóxicos es una entidad infrecuente, aunque la proporción real de casos de hepatotoxicidad (HTX) es desconocida, ya que se encuentra infradiagnosticada e infranotificada. Las principales razones por las que esta patología pasa desapercibida son la ausencia de datos patognomónicos así como la falta de notificación espontánea por parte de médicos y farmacéuticos. En algunos casos, el tóxico puede dejar su «firma» en forma de una semiología clínica sugerente de causa tóxica subyacente. Presentamos un caso de HTX inducida por agua potable (clorada) que produjo un síndrome de metabolitos reactivos (SMR) (trihalometanos procedentes de la reacción del cloro con productos orgánicos), con una presentación clínica típica que, sin embargo, presentó un reto diagnóstico para los distintos profesionales implicados.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Acute toxic hepatitis due to drinking water

Abstract

Toxic-induced liver disease is uncommon, although the true proportion of cases of hepatotoxicity is unknown, as this entity is underdiagnosed and underreported. The main reasons why toxic-induced liver disease goes unnoticed is the lack of pathognomonic data and the lack of spontaneous reporting by doctors and pharmacists. In some cases, the toxic substance can leave its «signature» in the form of clinical semiology suggestive of an underlying toxic cause. We present a case of hepatotoxicity induced by drinking water (chlorinated), which produced a reactive metabolites syndrome (trihalomethanes from the reaction of chlorine with organic products). Although the clinical presentation was typical, the case posed a diagnostic challenge for the various professionals involved.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mm.casado.m@gmail.com
(M. Casado Martín).

Introducción

La HTX es una entidad rara, de difícil diagnóstico e infranotificada en la actualidad, debido, por una parte, a la ausencia de datos patognomónicos y, por otra parte, al proceso de notificación pasivo al que se encuentra sometida, dependiente de la voluntariedad de médicos y farmacéuticos^{1,2}. La expresión clínico-patológica de HTX es extraordinariamente variada e inespecífica, pese a ello, existen una serie de signos y síntomas de hipersensibilidad vinculados a un mecanismo de toxicidad inmunoalérgica que son sugerentes de hepatopatía tóxica^{3,4}. Para el diagnóstico de HTX es necesaria la exclusión de otras causas de hepatopatía y la suma de una serie de criterios clínicos, patológicos, analíticos y cronológicos que se cuantifican en una serie de escalas de imputabilidad entre las cuales destaca la escala de Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)⁵.

Observación clínica

Varón de 27 años, agricultor, con antecedentes personales de dermatitis atópica y episodio de mononucleosis infecciosa con afectación hepática (hepatitis aguda) que cursó atípicamente con intenso prurito; fumador moderado. Como antecedentes familiares, destaca, la existencia de un hermano con colestasis benigna recurrente y un episodio de HTX vinculado al consumo de amoxicilina-clavulánico.

Dos meses antes de su ingreso en digestivo el paciente consulta en urgencias por rash pruriginoso generalizado, diarrea, cefalea, fiebre y malestar general de comienzo agudo que relaciona con el hecho de haber sulfatado en un invernadero con los plaguicidas Upala- 10 y Reldane- E (metil-clorpirifos), sin medidas de protección físicas. Tras descartarse intoxicación muscarínica, el paciente es dado de alta con tratamiento sintomático, cediendo parcialmente este cuadro a los 6 días. Desde su alta, consulta a su médico hasta en 3 ocasiones más por persistencia de prurito que se acompañaba además de: astenia, pérdida de peso progresiva y aparición de edema y exantema genital. Su médico de Atención Primaria lo diagnosticó de brote de dermatitis atópica y, tras preescribir varios tratamientos sintomáticos (antihistamínicos (desloratadina, ebastina), ansiolíticos (diazepam, tranxilium) y corticoides orales y tópicos (hidrocortisona) lo deriva a dermatología, donde deciden hospitalizarlo. Ante el hallazgo de transaminasas en rango de hepatitis aguda asociado a cuadro de prurito incoercible, astenia y pérdida de peso (8 kg en 2 meses), el paciente es trasladado a digestivo. En su ingreso, destacaba la existencia de lesiones de rascado en tronco y extremidades así como edema y exantema genital junto con linfadenopatía inguinales bilaterales dolorosas a la palpación y no supurativas. Analíticamente llamaba la atención la existencia de hipertransaminasemia (GOT: 370; GPT: 876) sin colestasis asociada así como una Ig E: 457 y una PCR: 9,25 mg/dl. Se descartaron causas de hepatitis aguda (virus, auto-inmunidad, ceruloplasmina, metabolismo del hierro...), enfermedades de transmisión sexual y se le realizó ecografía Doppler abdominal y TAC toraco-abdominal descartando asimismo enfermedad vascular hepática y tumores. Se evaluó la probable relación de causalidad entre la lesión

hepatocelular y los distintos fármacos que había consumido el paciente en los meses previos mediante la escala de CIOMS, no hallándose causalidad en ningún caso. Ante la alta sospecha de hepatotoxicidad inducida por plaguicidas, se consultó con el Instituto Nacional de Toxicología, informándonos de la ausencia de casos descritos de hepatotoxicidad hasta el momento para ambos plaguicidas. Este dato junto con la no mejoría analítica del paciente a pesar del cese de la exposición a los tóxicos, nos hizo dudar sobre la causa tóxica del daño hepático, por lo que decidimos realizar biopsia hepática, siendo el resultado no concluyente (tejido hepático normal). La evolución clínica del paciente fue favorable con tratamiento sintomático, cediendo el prurito así como el edema genital y las linfadenopatías. Desde el punto de vista analítico, la evolución fue tórpida, presentando picos de hipertransaminasemia en rango de hepatitis aguda esta vez no relacionados con nuevos contactos con dichos plaguicidas. No obstante, en ningún momento, se comprometió la función hepática. Fue dado de alta con transaminasas aún en rango de hepatitis aguda (GPT: 865; GOT: 380), con enzimas de colestasis y función hepática normal y con el diagnóstico de probable hepatitis tóxica inducida por un tóxico pendiente de filiar. Posteriormente, en control ambulatorio presenta nuevamente elevación de transaminasas en dos controles consecutivos (GPT: 668-865, GOT: 302-380) sin relación con nueva exposición a plaguicidas. En este momento, replanteamos el caso, en busca de otra posible causa tóxica desencadenante. Reinterrogamos al paciente, haciendo una anamnesis dirigida a exposición a otros probables tóxicos relacionados cronológicamente con el inicio de los síntomas, descubriendo entonces que el inicio de los síntomas coincidió temporalmente con el cambio de domicilio del paciente a una zona urbana (dos semanas antes de sulfatar con los plaguicidas). El paciente había vivido toda su vida en área rural, concretamente en un cortijo aislado con suministro de agua (no tratada) de un aljibe propio, cambiando de domicilio de zona rural a urbana 2 meses y 2 semanas antes de su ingreso en digestivo. En un principio, no hallábamos diferencias entre ambos medios, a pesar de repasar con el paciente la implicación de distintos tóxicos probables como detergentes de lavadora, geles, champús, pinturas de las paredes, comercios vecinos, animales... Fue entonces, cuando el paciente recordó un episodio de prurito intenso una semana antes de su exposición a los plaguicidas, en un balneario. Él mismo, relacionó este cuadro con un brote de dermatitis atópica que, según el paciente, empeoraba cuando se bañaba en algún lugar que no fuera su domicilio antiguo. Por este motivo, él había consumido siempre agua del aljibe, porque era «la que mejor le iba a su piel», incluso, se la llevaba en botellas a su nuevo domicilio, utilizando sin embargo, el agua corriente para el aseo, lavado de ropa, de alimentos... en su nueva vivienda. Así pues, le sugerimos al paciente eliminar la exposición al agua corriente de su nueva vivienda, y este colocó un filtro de agua de ósmosis inversa que eliminaba el cloro y los trihalometanos contenidos normalmente en el agua potable, coincidiendo con esta estrategia, en el siguiente control analítico, sus transaminasas se normalizaron y cedió completamente la sintomatología. Aplicando la escala de la CIOMS vimos que el agua clorada (o probablemente los trihalometanos) cumplían los criterios de imputabilidad. Tras esto, notificamos el

caso al Registro Español de Hepatotoxicidad, siendo este el primer caso descrito hasta ahora frente a estas sustancias. Actualmente el paciente se encuentra asintomático y con analíticas de control rigurosamente normales.

Discusión

Según los criterios de la CIOMS⁵, la enfermedad hepática inducida por tóxicos se acepta por consenso como una elevación de la ALT (alanina-aminotransferasa o GPT) por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad (VLSN) en el contexto de la administración de un tóxico y su tendencia a la normalización con la suspensión de dicho tóxicos⁶. La prevalencia estimada de HTX es de 1/10.000–1/100.000 exposiciones a tóxicos, siendo la proporción real de casos aún desconocida¹. La causa de dicho desconocimiento se debe por una parte, a la dificultad diagnóstica que esta patología entraña debido a que la ausencia de datos patognomónicos nos conducen a un diagnóstico por exclusión y por otra parte, a la dificultad de establecer una relación de causalidad específica entre el contacto con un tóxico y una lesión hepática. Otra limitación añadida al conocimiento de la prevalencia real es la escasez de notificaciones a los registros de hepatotoxicidad. Por todo ello y por la gran gravedad potencial que estas reacciones hepáticas comportan, la HTX ha despertado un gran interés por parte de clínicos, industria farmacéutica y agencias estatales de farmacovigilancia.

La expresión clínico-patológica de esta enfermedad es extraordinariamente variada e inespecífica, ya que la HTX puede simular prácticamente todos los síndromes hepáticos agudos y crónicos conocidos. En algunos casos, podemos encontrar datos clínicos e histológicos orientativos de etiología tóxica cuya presencia se debe al mecanismo de toxicidad hepática implicado^{3,4,7}.

La lesión hepática inducida por tóxicos puede producirse básicamente por dos mecanismos que a veces coexisten en el mismo paciente:

- Reacción idiosincrásica metabólica: se refiere a la susceptibilidad de algunas personas aisladas a sufrir los efectos hepatotóxicos de un fármaco que, con las dosis convencionales, normalmente es seguro⁸.
- Reacción idiosincrásica inmunoalérgica: son aquellas reacciones hepáticas a tóxicos en las que está implicado el sistema inmunitario. En ellas, el metabolito reactivo que surge del paso del tóxico por el cit p450, actúa como un hapteno al unirse a una proteína celular, creando consecuentemente un neoantígeno que desencadena una respuesta inmunitaria frente a él. Cuando los tóxicos produce lesión hepática a través de este mecanismo, el paciente, presenta una serie de signos y síntomas de hipersensibilidad que en conjunto constituyen el clásico *síndrome firmado o síndrome de metabolitos reactivos* (SMR) que es un cuadro clínico poco frecuente y por tanto poco sensible para el diagnóstico (solo un 23% del Registro Español de Hepatotoxicidad) pero muy sugerente de una causa tóxica de hepatopatía. Se caracteriza por la presencia de síntomas tales como fiebre, exantema, astenia, faringitis, cefalea, rinorrea, edema periorbitario, aftas bucales, linfadenopatías,

afectación hepática (hepatitis aguda, colestásica, granulomatosa...) meningitis y síndrome parecido a la mononucleosis entre otros⁹. Parece ser que este síndrome tiene un componente hereditario y se presenta con mayor frecuencia en aquellos pacientes con familiares de primer grado que hayan presentado hipersensibilidad a un fármaco o en aquellos pacientes que presenten a su vez un trastorno de la inmunidad como atopia, LES, VIH, etc¹⁰. Nuestro paciente presentaba una dermatitis atópica desde la infancia y un episodio de mononucleosis infecciosa que cursó atípicamente con intenso prurito como síntoma cardinal. Además, contaba con un antecedente familiar de primer grado, su hermano, con antecedentes de hepatotoxicidad.

El número de fármacos incriminados en hepatotoxicidad supera en la actualidad los 1.100 (lo que deja a muy pocos compuestos comercializados al margen), aunque se estima que la cifra sería aún mayor si se incluyeran tóxicos domésticos o industriales, drogas de abuso y remedios de herboristería. Cada día se descubren nuevos productos con potencial hepatotóxico. Los compuestos formados durante la cloración del agua potable a la que aquí se le imputa el daño hepatocelular no había sido descrita previamente con potencial hepatotóxico, lo cual nos ha motivado a publicar este caso.

El riesgo de HTX por el consumo de agua clorada radica en la toxicidad indirecta de sus metabolitos reactivos. Durante la cloración, se produce una serie de subproductos debido a la reacción del cloro con la materia orgánica presente en los sistemas de abastecimiento de agua bruta, dando como resultado compuestos orgánicos clorados, entre ellos los trihalometanos (THMs)^{11,12}.

La tasa y el grado de formación de THM aumentan en función de la concentración de cloro y de ácidos húmicos, la temperatura, el pH y la concentración de ión bromuro. El cloroformo es el trihalometano más común y el principal subproducto de la desinfección presente en el agua de consumo clorada. Se presupone que la mayoría de los trihalometanos presentes en el agua se transfieren en última instancia al aire debido a su volatilidad. Esto explica que las personas pueden exponerse durante la ducha caliente a concentraciones elevadas de cloroformo. Hay cuatro fuentes que contribuyen, aproximadamente en partes iguales, a la exposición total a trihalometanos volátiles: la ingestión de agua de consumo, la inhalación de aire de espacios interiores (en gran medida por la volatilización desde el agua de consumo), la inhalación y exposición cutánea durante la ducha o el baño, y la ingestión de alimentos¹⁸. La exposición a los trihalometanos volátiles presentes en el aire de espacios interiores es especialmente importante en países con ventilación escasa en las casas y frecuencias altas de duchas y baños^{13,14}.

Los trihalometanos son compuestos de carbono simple, sustituidos por halógenos que tienen como fórmula general CHX₃, en donde X puede ser flúor, cloro, bromo, yodo, o combinaciones a partir de los mismos. Con respecto a la contaminación del agua potable, la sospecha del daño hepático puede limitarse a cuatro miembros del grupo: cloroformo (CHCl₃), bromodichlorometano (CHBrCl₂), dibromoclorometano (CHBr₂Cl) y bromoformo (CHBr₃). Los estudios de caso-control indican la existencia del riesgo de cáncer a la vejiga y, en menor grado, al colon, asociado al

consumo de agua clorada¹⁷⁻¹⁹. Este riesgo es mayor en personas con antecedentes genéticos y mayores de 60 años de edad. El cloroformo (CHCl₃, peso molecular: 119,38), es el THM más abundante y con más potencial hepatotóxico descrito hasta ahora. Es un depresor del sistema nervioso central y produce efectos tóxicos sobre el hígado y los riñones. Se absorbe bien tanto por vía inhalatoria como por vía oral y dérmica y su principal ruta de eliminación es la exhalación. El cloroformo presenta una toxicidad de leve a moderada, distribuyéndose principalmente por la grasa, sangre, hígado, riñones, pulmones y el sistema nervioso^{11,14}. La biotransformación oxidativa del cloroformo es catalizada por el citocromo P-450 que produce triclorometanol que al perder un cloro se transforma en fosfógeno, que puede ser detoxificada al reaccionar con el agua, la reacción del fosfógeno con las proteínas de los tejidos se ha asociado con daño y muerte celular^{13,14}. El mecanismo por el que el cloroformo induce hepatotoxicidad esta dado en 2 fases: una fase metabólica caracterizada por la depleción de glutatión, y una fase oxidativa caracterizada por la alteración de la permeabilidad mitocondrial¹⁶.

El estado Español permite hasta 100 microgramos/l de Trihalometanos en el agua de consumo humano¹⁵. En los casos en los que esta concentración sea superada el agua debe ser filtrada por un filtro de ósmosis inversa para su uso humano. El filtro de ósmosis inversa se trata de una membrana que actúa como una criba extremadamente fina invirtiendo el fenómeno natural de osmosis (solo la pueden atravesar las moléculas de agua, reteniendo moléculas grandes, aplicando presión a la solución que tiene más alta concentración de sales para forzar un caudal inverso a través de la membrana semipermeable).

Nuestro paciente, fue finalmente diagnosticado de hepatotoxicidad con patrón de daño citolítico y síndrome de metabolitos reactivo asociado, relacionado con el uso de agua clorada. El paciente presentaba una clara relación cronológica entre el contacto con dos posibles tóxicos (plaguicidas y agua potable) y la aparición del daño hepático con una tendencia a la mejoría desde el momento en el que dejó de exponerse a uno de ellos, el agua tratada, al utilizar el filtro de agua de osmosis inversa. En el momento que el paciente se expuso a los plaguicidas, se expuso a su vez al agua clorada porque cuando llegó a su domicilio se lavaba una y otra vez para eliminar los restos de plaguicidas de la piel a los que él mismo imputó como causantes del prurito. Durante su estancia hospitalaria, sufría fluctuaciones de las transaminasas que nunca llegaron a normalizarse (se exponía al agua clorada a diario), cediendo el prurito con tratamiento sintomático. A la luz de los hallazgos de laboratorio y, de acuerdo con el consenso de la CIOMS, se podía clasificar este caso de hepatotoxicidad como un daño hepatocelular o de predominio citolítico ya que presentaba una ALT > 3 VLSN y una relación ALT/FA > 5.

En el campo de la hepatotoxicidad existen aún muchas incógnitas. Para avanzar en el conocimiento, los clínicos juegan un papel crucial. De su formación y buena praxis, basada esencialmente en un alto grado de sospecha depende el diagnóstico de esta patología. Es necesaria la notificación y notificación de los efectos hepatotóxicos de cualquier sustancia para mejorar la comprensión de los mecanismos de hepatotoxicidad y así el tratamiento precoz y correcto de los enfermos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis.* 2002;22:145-55.
- Kaplowitz N. Drug-induced liver disorders: implications for drugs development and regulation. *Drugs Safety.* 2001;24:483-90.
- Knowles SR, Uetrecht J, Shear NH. Idiosyncratic drug reactions. The reactive metabolite syndromes. *Lancet.* 2000;356:1587.
- Andrade RJ, Camargo R, Lucena MI, González-Grande R. Causality assessment in drug-induced hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Saf.* 2004;3:329.
- Bénichou C. Criteria for Drug-induced liver disorders. Report of an International Consensus Meeting. *J Hepatol.* 1990;11:272-6.
- Farrel GC. *Drug Induced Liver Disease.* London: Churchill-Livingstone; 1994.
- Bem m'rad M, Leclerc-Mercier S, Blanche P, Franck N, Rozemberg F, Fulla Y, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome. *Medicine.* 2009;88:131-40.
- Zimmerman HJ. *The adverse effects of drugs and other chemicals on the liver*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
- Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, García-Muñoz B, Borraz Y, Pachkoria K, et al. Outcome of acute idiosyncratic drug induced liver injury: long-term follow-up in a hepatotoxicity registry. *Hepatology.* 2006;44.
- Velayudham LS, Farrell GC. Drug-induced cholestasis. *Expert Opin Drug Saf.* 2003;2:287-304.
- Guías para la calidad del agua potable, primera parte, Tercera Edición. Volumen I. Recomendaciones. Organización Mundial de la Salud, 2006.
- IPCS, 2000: *Disinfectants and disinfectant by-products.* Ginebra (Suiza), Organización Mundial de la Salud, Programa Internacional de Seguridad de las Sustancias Químicas (n.º 216 de la serie de la OMS Criterios de Salud Ambiental). 359.
- IPCS, 2004: *Chloroform.* Ginebra (Suiza), Organización Mundial de la Salud, Programa Internacional de Seguridad de las Sustancias Químicas (Documento internacional conciso sobre evaluación de sustancias químicas n.º 58).
- OMS, 2005: *Trihalomethanes in drinking-water.* Documento de referencia para la elaboración de las Guías de la OMS para la calidad del agua potable. Ginebra (Suiza), Organización Mundial de la Salud (WHO/SDE/WSH/05.08/64).
- MINISTERIO DE LA PRESIDENCIA (BOE n. 45 de 21/2/2003) REAL DECRETO 140/2003, de 7 de febrero, Criterios Sanitarios de la Calidad del Agua de consumo humano, 7228-45.
- Mechanisms of Chloroform-Induced Hepatotoxicity: Oxidative Stress and Mitochondrial Permeability Transition in Freshly Isolated Mouse Hepatocytes. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A.* 2007;70(Issue 22):1936-45.
- Human health risk assessment from exposure to trihalomethanes in Canadian cities. *Environment International, University of Guelph, Guelph, Canada N1G 2W1,* 2010; 32 (Issue 1): 12-21.
- Risk from exposure to trihalomethanes during shower: Probabilistic assessment and control. *Science of The Total Environment.* 2009;407(Issue 5):1570-8. Shakhawat Chowdhury, Pascale Champagne.
- Trihalomethanes in drinking water and the risk of death from rectal cancer: does hardness in drinking water matter? *J Toxicol Environ Health A* 2010;73:807-18. Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan.