

DR. JUAN RAMÓN SOTO HENRÍQUEZ

## Introducción

Junto a los virus y al alcohol, el daño hepático por medicamentos es una de las causas más frecuentes de enfermedad hepática. Se estima que produce más del 40% de las hepatitis agudas en personas mayores de 50 años y alrededor del 20 al 25% de los casos de insuficiencia hepática aguda.

Los medicamentos también pueden causar hepatitis crónica (metildopa, nitrofurantoina), cirrosis (metotrexato), esteatohepatitis (amiodarona), alteraciones vasculares como la enfermedad venooclusiva y el síndrome de Budd-Chiari, (azatioprina, anticonceptivos orales) y neoplasias (anticonceptivos orales, esteroides anabólicos).

En la práctica clínica es esencial que cualquier paciente con ictericia o alteración de las “pruebas hepáticas” sea interrogado cuidadosamente respecto a uso de medicamentos, incluso de medicina alternativa como hierbas, vitaminas y “productos naturales”, ya que se han descrito numerosos casos de daño hepático por estos agentes. También se debe tener presente que el uso de drogas ilícitas como cocaína y “Extasis” (5-metoxi-3, 4-metilendioximetamfetamina) puede causar daño hepático agudo severo.

## Metabolismo de drogas

Las drogas son generalmente lipofílicas, y por lo tanto, deben ser transformadas en compuestos más polares para su eliminación renal o biliar. Este proceso tiene lugar en el hígado, habitualmente en dos fases. Las reacciones de fase I, fundamentalmente oxidativas, son catalizadas por enzimas de la familia del citocromo P-450. En esta fase se generan con frecuencia metabolitos reactivos, capaces de inducir lipoperoxidación o de unirse covalentemente a macromoléculas o al DNA, causando necrosis celular. Las reacciones de fase II neutralizan estos metabolitos conjugándolos con glucurónidos, sulfatos o glutatión que se excretan.

## Patogenia

El daño hepático puede ser causado por dos mecanismos: toxicidad directa o idiosincrasia (Tabla 1).

Tabla 1. Tipos de hepatotoxicidad

	Reproduc- tibilidad experimental	Dosis dependencia	Incidencia en humanos	Latencia
Directa				
Ej: paracetamol	Si	Si	Alta	Corta
Idiosincrática				
Ej: isoniacida	No	No	Baja	A menudo larga

### Toxicidad directa

Los tóxicos directos o intrínsecos, producen daño hepático regularmente en los individuos expuestos a una dosis suficiente, después de un período de latencia corto y las lesiones son reproducibles en animales de experimentación.

De más de 900 medicamentos que han sido incriminados en casos de hepatotoxicidad, sólo unos pocos son tóxicos directos y el más importante, por ser de uso muy frecuente es el paracetamol.

### Idiosincrasia

En la hepatotoxicidad por idiosincrasia o indirecta, el daño es impredecible y ocurre rara vez e independiente de la dosis en quienes reciben el medicamento.

Se piensa que este fenómeno se debe a una variabilidad genética de las isoenzimas del citocromo P-450. Ello determinaría la ausencia de metabolismo de un precursor determinado, o la producción excesiva de metabolitos tóxicos, capaces de dañar los hepatocitos, la excreción biliar o las estructuras vasculares del hígado, causando los diferentes cuadros clínicos.

Manifestaciones extrahepáticas de hipersensibilidad como fiebre, artralgias, erupción cutánea, leucocitosis y eosinofilia, ocurren en aproximadamente el 25% de los pacientes con reacciones idiosincráticas; en estos casos, se formarían metabolitos tóxicos que probablemente generarían anticuerpos.

Factores asociados como edad, sexo, consumo de alcohol, dieta, enfermedad preexistente y consumo simultáneo de otros fármacos pue-

den interferir en el metabolismo hepático de los medicamentos, actuando como inductores o inhibidores enzimáticos, exacerbando o atenuando el potencial hepatotóxico de un medicamento. Un ejemplo destacado es la influencia de la desnutrición, el consumo de alcohol o de otras drogas que interfieran con el metabolismo del paracetamol, en aumentar la susceptibilidad al daño por este fármaco, el que puede producirse, en estas condiciones, con dosis ligeramente superiores a las terapéuticas (4-8 g al día) y ser gravísimo.

### Clínica

La expresión clínica de la hepatotoxicidad es extraordinariamente variable, produciendo desde alteración asintomática y reversible de los exámenes de laboratorio, hasta insuficiencia hepática aguda.

El daño hepático agudo de tipo idiosincrático por medicamentos puede causar un cuadro hepatocelular (hepatitis aguda) o una colestasia aguda.

En el cuadro de tipo hepatocelular, se puede producir hepatotoxicidad severa definida como una lesión hepática usualmente, pero no siempre, necrosis hepatocelular aguda, que conduce a insuficiencia hepática y muerte o requiere trasplante hepático.

La mortalidad de la hepatitis medicamentosa aguda icterica, es de 10% y la de la insuficiencia hepática aguda por drogas, sin trasplante, es de 80%.

Algunas drogas en las que se ha descrito hepatotoxicidad severa se mencionan en la Tabla 2.

**Tabla 2. Drogas que se han asociado a insuficiencia hepática aguda**

Ácido valproico	Halotano
Amoxicilina -ac. clavulánico	Hidroxicloroquina
Cocaína	Isoflorano
Diclofenaco	Isoniazida
Extasis	Ketoconazol
Fenitoína	Nimesulida
Flutamida	
Paracetamol	
Propiltiouracilo	
Sulfas	

## Diagnóstico

Al no existir ningún parámetro clínico o de laboratorio específico de hepatotoxicidad, el diagnóstico se basa en la suposición de esta posibilidad y en la exclusión de otras causas de hepatopatía.

En algunos grupos de población, aumenta la probabilidad de que una hepatopatía sea de origen tóxico: los pacientes con SIDA son más propensos a desarrollar hepatotoxicidad, así como una hepatitis aguda en un mayor de 50 años, se deba muy probablemente a drogas o alcohol.

Debe efectuarse una anamnesis detallada, que incluya todos los fármacos consumidos, prescritos, de libre adquisición o autoindicados, productos naturales (hierbas) que en forma errónea son considerados seguros, alimentos (hongos) o exposición a tóxicos domésticos o industriales.

Ciertos grupos de fármacos como los AINEs, antibióticos o antituberculosos, son más comúnmente involucrados que otros en la producción de toxicidad hepática.

Aunque el período de latencia entre la administración del fármaco y la presentación, varía de pocos días a años (metotrexato), deben considerarse como especialmente sospechosos los consumidos en los tres meses previos.

Generalmente, una reacción hepatotóxica no estaba presente al comenzar la administración del fármaco sospechoso y se resuelve con su retirada.

Basándose en los exámenes de laboratorio las reacciones hepatotóxicas se pueden clasificar en:

- **Hepatocelular:** aumento aislado de la transaminasa pirúvica (TP) mayor de 2 veces lo normal o la relación TP/FA (expresados en múltiplos del valor máximo normal), mayor o igual a 5.
- **Colestásica:** aumento aislado de la fosfatasa alcalina (FA) mayor de 2 o TP/FA menor o igual a 2.
- **Mixta:** TP mayor de 2 veces lo normal, aumento de FA y relación TGP/FA mayor de 2, menor de 5.

## Prevención de la hepatotoxicidad

Dado que muchos fármacos nuevos se incorporan cada año al uso clínico, y que los estudios previos a la comercialización, son insuficientes para configurar con exactitud el potencial de hepatotoxicidad

idiosincrática de cada medicamento, se requiere una actitud cautelosa de los médicos al prescribir fármacos, especialmente los de recién introducción.

Junto con lo anterior se deben mantener debidamente informados y comunicar las posibles reacciones hepatotóxicas sufridas por sus pacientes.

En los pacientes con enfermedad hepática, se deben evitar siempre que sea posible, el uso de medicamentos capaces de producir hepatotoxicidad, ya que el diagnóstico puede ser muy difícil y más grave el pronóstico.

Respecto a los pacientes, deberían saber que la hepatotoxicidad es un riesgo potencial de muchos tratamientos y deberían ser instruidos de la necesidad de suspenderlos de inmediato, ante signos o síntomas sospechosos.

Se ha recomendado la monitorización mediante exámenes de laboratorio, (transaminasas, fosfatasa alcalina, g-glutamyltranspeptidasa y bilirrubina) cada uno a dos meses, en aquellos pacientes que reciben medicamentos con hepatotoxicidad potencialmente grave y relativamente frecuente como carbamazepina, amiodarona, tacrina, nitrofurantoína, isoniacida, ácido valproico, metildopa y diclofenaco.

En cuanto al futuro, la prevención de la hepatotoxicidad por medicamentos probablemente se realizará por estudios genéticos de amplificación molecular, como la PCR, para identificar a las personas susceptibles.

## **Tratamiento**

La medida principal es la suspensión inmediata del medicamento sospechoso, la mejoría gradual del cuadro clínico tras la retirada del fármaco es la regla. Sin embargo, ocasionalmente (difenilhidantoína, amoxicilina-ácido clavulánico), la reacción puede empeorar durante semanas después de la suspensión o progresar desde el inicio a insuficiencia hepática aguda.

La hospitalización está indicada en los pacientes con reacción de tipo hepatocelular clínicamente aparente, con ictericia, ya que la mortalidad en estos casos es de alrededor del 10%.

Los corticoides se suelen usar en pacientes con manifestaciones evidentes de hipersensibilidad, pero su eficacia no ha sido demostrada por estudios controlados.

En la intoxicación por paracetamol se dispone de un antídoto específico, la N-acetilcisteína que se puede usar por vía oral o intravenosa, el mejor efecto se obtiene si se usa antes de las 12 horas de la ingestión del fármaco.

## **Referencias**

- 1.- Farrell G. Liver disease caused by drugs, anesthetics and toxins en: Feldman M, Scharschmidt, BF y Sleisenger MH, Ed. "Sleisenger & Fordtran's: Gastrointestinal and Liver Disease" 6ª Ed, Filadelfia, WB Saunders, 1998, 1221-52.
- 2.- Zimmerman H. Drug induced liver disease. Clin Liver Dis 2000; 4: 73-96.
- 3.- Silva M, Roth D, Reddy K et al. Hepatic dysfunction accompanying acute cocaine intoxication. J Hepatol 1991; 12: 312-15.
- 4.- Andreu V, Mas A, Bruguera M et al. Ecstasy: a common cause of severe acute hepatotoxicity. J Hepatol 1998; 29: 394-7.
- 5.- Zimmerman H, Maddrey W. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: Analysis of instance of therapeutic misadventure. Hepatology 1995, 22: 767-73.
- 6.- Kaplowitz N. Causality assesment versus-guilt-by-association in drug hepatotoxicity. Hepatology 2001; 33: 308-10.
- 7.- Encinas A, Bruguera M. La hepatotoxicidad: la prevención como objetivo. Gastroenterol Hepatol (Barcelona) 1998; 21: 97-9.
- 8.- Wolf CR, Smith G, Smith R. Pharmacogenetics. B M J 2000; 320: 987-90.
- 9.- US Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research: [www.fda.gov/cder/livertox](http://www.fda.gov/cder/livertox)
- 10.- Medicines Control Agency (Gran Bretaña): [www.mca.gov.uk/index.htm](http://www.mca.gov.uk/index.htm)