

INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS
"DR. SERAFÍN RUIZ DE ZÁRATE RUIZ"
SANTA CLARA, VILLA CLARA

ARTÍCULO DE REVISIÓN

HEPATOTOXICIDAD INDUCIDA POR MEDICAMENTOS

Por:

Dra. Arlette Linares Borges¹, Dr. Pedro Miguel Milián Vázquez² y Dra. Melba Zayas González³

1. Especialista de II Grado en Farmacología. Asistente Universidad Médica "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz".
2. Residente de Farmacología. Universidad Médica "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz".
3. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Residente de Farmacología. Instructora. Universidad Médica "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz".

Resumen

Se expone la importancia del hígado en el metabolismo. Se explican las vías de biotransformación que sufren los fármacos a nivel hepático; se citan y ejemplifican las reacciones oxidativas microsomales, extramicrosomales, de reducción e hidrólisis, así como las reacciones de glucuronidación, acetilación, conjugación con glutatión, conjugación con radicales sulfato, metilación, conjugación con ribósidos y ribósidos fosfatos. Se expone y ejemplifica la patogenia de las lesiones hepáticas inducidas por fármacos y las alteraciones morfoclínicas resultantes.

Descriptores DeCS:

HIGADO/efecto de drogas
PREPARACIONES FARMACEUTICAS
HEPATOPATIAS/inducido químicamente

Subject headings:

LIVER/drug effects
PHARMACEUTICAL PREPARATIONS
LIVER DISEASES/chemically induced

La glándula hepática es el órgano central del metabolismo. Entre las funciones de esta glándula, de las que se conocen aproximadamente 1500, las más importantes y primarias son las relacionadas con el metabolismo de los principios inmediatos básicos: carbohidratos, grasas y proteínas¹⁻³; este órgano es el principal proveedor de glucosa del organismo, garantiza la síntesis de lipoproteínas, entre las que se incluyen los triacilglicéridos (TAG), fabricados a partir de los ácidos grasos provenientes del adipocito y del colesterol que procede de un precursor universal: Acetil-coA; además, se efectúa en él la síntesis de cuerpos cetónicos, importante fuente de energía durante el ayuno y responsables de la caída del pH durante la cetoacidosis diabética. El anabolismo proteico en este aparato es de suma importancia, y se efectúa en dos direcciones: proteínas para el consumo y reparación del hepatocito y proteínas para la exportación, entre las que se encuentran la albúmina y otras proteínas transportadoras del plasma (transferrina, celuloplasmina, haptoglobina, etc), factores de la coagulación, varios tipos de antiproteasa, algunos de los factores del complemento, y proteína-c reactiva. El catabolismo del hem hemoglobínico y no hemoglobínico

presenta su deterioro final en este órgano, con la producción de bilirrubina doblemente conjugada con ácido glucurónico como objeto. El aumento de la bilirrubina en la sangre, conocido como ictericia, es una expresión muy sensible de obstrucción de la vía biliar en cualquier punto de su trayecto, desde las microvellosidades en el polo biliar del hepatocito, hasta la desembocadura del colédoco en la segunda porción del duodeno⁴.

El hígado, estratégicamente localizado entre la circulación portal y la sistémica, está predispuesto a fenómenos de toxicidad química a causa de que participa en la biotransformación de todas las sustancias liposolubles que atraviesan la membrana lipídica del enterocito, como paso previo imprescindible para su eliminación por el riñón o por el sistema biliar. Tradicionalmente se ha considerado que la biotransformación de los compuestos exógenos es desintoxicante. Sin embargo, estas reacciones pueden convertir también agentes no tóxicos en productos potencialmente tóxicos. Se ha demostrado que la formación de intermediarios metabólicos tóxicos en el interior del hepatocito justifica en gran medida la aparición de lesiones a partir de múltiples fármacos y productos químicos tóxicos⁵⁻⁸. El diagnóstico de hepatotoxicidad es menos frecuente que otras enfermedades que afectan al hígado, a pesar de que existen aproximadamente más de 1100 fármacos que están potencialmente relacionados con este fenómeno. Se ha calculado que la enfermedad hepática de origen tóxico supone entre 1/600 a 1/3 500 de todos los ingresos hospitalarios; aproximadamente un 3 % de las hospitalizaciones son por ictericia, un 10 % por hepatitis agudas ictericas y entre un 15-25 % de los casos por insuficiencia hepática fulminante. La frecuencia asociada de hepatotoxicidad varía extraordinariamente entre los agentes medicinales, oscila entre 1 caso por cada 100 sujetos expuestos a isoniazida y a 1 por millón entre los que reciben penicilina natural. Las estimaciones sitúan el riesgo de hepatotoxicidad, para la mayoría de las moléculas en uso, entre 1/10 000 a 1/100 000 sujetos expuestos⁹⁻¹². El riesgo exacto de toxicidad hepática por medicamentos es desconocido, pues aunque pueda calcularse con relativa precisión el número de pacientes con daño hepático, no es posible determinar el total de sujetos expuestos, por lo que se puede cuantificar sólo el número de prescripciones¹³. Ciertos grupos farmacológicos, como los antimicrobianos, los antiinflamatorios no esteroideos, los anticonvulsivantes y los antineoplásicos, se incriminan con mayor frecuencia que otros en las reacciones hepatotóxicas¹⁴⁻¹⁷. Por sorprendente que parezca, la implicación de agentes farmacológicos en la producción de daño hepático ha sido infravalorada, o simplemente ignorada hasta el último cuarto del siglo XX. Si a ello se le suma la carencia de marcadores específicos de hepatotoxicidad, que permitan un diagnóstico etiológico de certeza, se explica que muchas incidencias pasen inadvertidas, y se estima que la identificación no supera el 10 % de las reales¹⁰. No obstante, la incidencia de hepatotoxicidad parece estar creciendo como consecuencia de la exposición a nuevos agentes farmacológicos.

Es de extrema importancia la competencia de los médicos en relación con este tema, pues son múltiples las lesiones hepáticas por fármacos y sustancias tóxicas y pocas las posibilidades de tratamiento.

Los fármacos están sometidos a reacciones de biotransformación, que se clasifican en reacciones de fase I y reacciones de fase II⁵⁻⁷.

Las reacciones de fase I: Convierten el compuesto original en metabolitos más polares e introducen un grupo funcional (OH, NH₂, SH). Si los metabolitos son lo suficientemente polares, se excretan; de lo contrario, en la fase II se combina el grupo funcional con un sustrato endógeno: ácido glucurónico, sulfúrico, acético etc, para formar un conjugado altamente polar. Incluyen reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis. Frecuentemente introducen un grupo OH que sirve de centro activo para la conjugación en la reacción de fase II. Las reacciones de fase I son: oxidativas microsomales, oxidativas extramicrosomales (mitocondria), de reducción e hidrólisis.

Reacciones de fase I

I. Las reacciones oxidativas microsomales:

- Hidroxilación de cadenas alifáticas: se forma alcohol que se convierte en aldehído. (amobarbital, pentobarbital, secobarbital, clorpropamida, ibuprofeno, meprobamato, digitoxina)
- Hidroxilación anillo aromático: (propanolol, fenitoína, fenobarbital, warfarina).
- Desalquilación de grupos alquilo asociados a grupos nitrógeno, oxígeno y azufre: Se

suprimen radicales alquilo y se forman sus respectivos aldehídos.

-N- desalquilación: morfina, teofilina, aminopirina y cafeína

-O- desalquilación: codeína

-S- desalquilación: 6-metilpurina.

- Epoxidación: Adición enzimática de oxígeno mediante un doble enlace.
- Oxidación e hidroxilación de aminas.
Amina primaria: anilina
Amina secundaria: acetaminofén (paracetamol)
Amina terciaria: nicotina
- S- Oxidación: tioridazina, cimetidina y clorpromacina.
- Desaminación: El oxígeno sustituye un grupo NH₂ (anfetaminas y diacepam)
- Desulfuración: Sustitución de azufre por oxígeno (tiopental)
- Formación de sulfóxidos: introducción de un oxígeno en un radical tioéter.

II. Reacciones oxidativas extramicrosomales (mitocondria)

- Alcohol deshidrogenasa, aldehidodeshidrogenasa: Oxidan alcoholes y aldehídos
- Xantinoxidasas: Oxidan purinas
- MAO: Oxidan noradrenalina, serotonina y otras aminas biógenas.
- Deshalogenación.

III. Reacciones de reducción (fracción microsomal hepática, bacterias intestinales y otros tejidos).

- Nitrorreducción: citocromo P₄₅₀ reductasa, NADPH citocromo P₄₅₀ c reductasa, xantino oxidasa y reductasa no identificada. (nitrobenceno, cloramfenicol y clorzepam).
- Azorreducción: fracción microsomal hepática con intervención del citocromo P₄₅₀ o sin él, bacterias intestinales y otros tejidos. Actúa sobre colorantes azoicos. (prontosil)
- Reducción de aldehídos a alcoholes por alcohol deshidrogenasa.

IV. Reacciones de hidrólisis.

- Son producidas por hidrolasas, y en dependencia del tipo de enlace hidrolizado serán esterases (procaína, aspirina, clofibrato, metilfenidato), amidasas (procaínamida, lidocaína, indometacina), glicosidasas, peptidasas.

Las reacciones de fase II: Se combina el fármaco o su metabolito con una sustancia endógena catalizada por la enzima. El centro activo es el sitio de la conjugación con la sustancia endógena, o sea, el organismo incorpora al fármaco pequeñas moléculas a través de transferasas: glucuronidación, acetilación, conjugación con glutatión, conjugación con radicales sulfato, metilación, conjugación con ribósidos y ribósidos fosfatos.

Tabla Reacciones de biotransformación de los fármacos.

Tipo de conjugación	Reactante endógeno	Transferasa y ubicación	Tipo de sustrato	Ejemplos
Glucuronidación	UDP ácido glucurónico	UDP glucuroniltransferasa (microsomias)	Alcoholes, fenoles, hidroxilaminas y sulfonamidas.	Morfina, acetaminofén, diacepam, sulfatiazol, meprobamato, digitoxina, digoxina
Acetilación	AcetilCoA	N-acetiltransferasa (citósol)	Aminas	Sulfonamidas, isoniacida, clonacepam, dapsone
Conjugación con glutatión	Glutatión	GSH-S transferasa (citósol y microsomias)	Epóxidos, grupos nitro, hidroxilaminas	Ácido etacrínico
Conjugación con glicina	Glicina	AcylCoA glicina transferasa (mitocondria)	AcylCoA derivados del ácido carboxílico	Ácido salicílico, benzoico, nicotínico
Conjugación con sulfato	Fosfoadenosil Fosfosulfato	Sulfotransferasa (cytosol)	Fenoles, alcoholes, aminas aromáticas	3-hidroxicoumarina, acetaminofén, metildopa.
Metilación	S-adenosilmetionina	Transmetilasas (cytosol)	Catecolaminas, fenoles, aminas, histamina	Dopamina, epinefrina, tiouracilo.
Conjugación con agua	Agua	Epóxido hidrolasa (microsomias)	Arenóxidos	Epóxido de carbamazepina

GSH: Grupo sulfihidrilo.

El hígado puede realizar la biotransformación porque el endotelio que tapiza los sinusoides está provisto de poros, los cuales permiten el paso de la mayor parte de las proteínas del plasma hacia el espacio de Disse, para difundir o ser transportadas activamente hacia el interior del hepatocito, posee los sistemas enzimáticos y de transporte, y porque la unidad funcional o acino hepático tiene particularidades que dependen de su estructura y que lo hacen diferente de un acino glandular habitual. Cada hepatocito ejerce diferentes funciones, según su ubicación en el acino. Existen diferencias estructurales, de concentración de oxígeno, enzimas y organelos entre los hepatocitos, que también dependen de la zona acinar en que están ubicados. Todo esto permite explicar, en parte, por qué fármacos diferentes afectan anatómicamente a distintas zonas del acino de acuerdo con la concentración que alcancen potenciales metabólicos tóxicos, según la mayor o menor disponibilidad de vías metabólicas específicas en una zona determinada, y el gradiente de oxígeno que existe en el acino^{10,18,19}.

No son bien conocidos los mecanismos por los cuales los fármacos provocan daño hepático; un mismo fármaco puede actuar mediante distintos mecanismos y producir diversas lesiones. Entre estos mecanismos se destacan la toxicidad o inmuoalergia mediada por metabolitos, la interferencia de la secreción biliar, la inhibición de la β -oxidación de los ácidos grasos y la inhibición de las fosfolipasas lisosomales²⁰⁻²².

A pesar de las diferencias teóricas entre el daño provocado por propiedades intrínsecas de la droga y aquel secundario a hipersensibilidad, los mecanismos mediante los que se ejercen ambos tipos de daño presentan algunas características comunes^{10,11,16,23}.

- El daño es siempre consecuencia de la alteración de estructuras, sea de la membrana celular o de organelos subcelulares, o bien por alteración directa de enzimas o transportadores vitales para la célula.
- El hecho de que un determinado xenobiótico provoque daño, dependerá de la dosis, de su forma estructural y de los mecanismos que utilice el organismo para conferirle polaridad y eliminarlo. Para esto es fundamental la actividad del citocromo P₄₅₀, que corresponden a familias de genes comprometidas en procesos fisiológicos, tales como la biosíntesis de esteroides y prostaglandinas. La inducción de estas familias de genes ha sido demostrada por algunos investigadores, aunque los conocimientos son aún muy primitivos. Es muy probable que el daño no predecible por idiosincrasia se deba a fenómenos inductivos de familias de genes todavía no caracterizadas o mal caracterizadas. Esta inducción puede ser realizada por otros xenobióticos o por la dieta, tóxicos ambientales, etc. o pueden existir vías metabólicas individuales genéticamente condicionadas susceptibles a inductores del medio ambiente.

La lesión que provoca un fármaco al hígado obedece a tres causas fundamentales: idiosincrasia., hepatotoxicidad (directa o indirecta) e hipersensibilidad²⁴⁻²⁷.

La idiosincrasia^{10-12,28,29} se trata de una susceptibilidad especial de ciertas personas a uno o varios fármacos por mecanismos no bien conocidos. Se supone que están implicados mecanismos farmacogenéticos que pueden dividir la influencia de éstos en cuantitativos (cuando el efecto es menor o mayor del esperado), o cualitativo (cuando no son los esperados).

Las alteraciones farmacocinéticas se deben a modificaciones químicas que influyen en la capacidad metabolizadora de los sujetos. Para la mayoría de los fármacos, la variabilidad con que se metabolizan en una población sigue una distribución normal, unimodal; sin embargo, existen fármacos en los que la distribución de sus metabolitos es bimodal o trimodal, lo que indica que existen grupos de personas independientes que metabolizan a velocidades netamente diferentes: unas a muy bajas y otras a muy altas, lo cual se debe a la presencia o ausencia de una determinada enzima o a la presencia de formas enzimáticas diferentes. Un caso bien conocido es la acetilación por la n-acetiltransferasa, cuya distribución es bimodal, y da origen a acetiladores rápidos y acetiladores lentos; la acetilación rápida se hereda con un carácter autosómico dominante, mientras que la acetilación lenta lo es con un carácter autosómico recesivo. El daño hepático es más frecuente en acetiladores rápidos, mientras que la neuropatía que se produce con la isoniacida lo es en acetiladores lentos.

Las alteraciones farmacológicas consisten en respuestas tóxicas a los fármacos que son diferentes a los esperados (alteraciones cualitativas). Es interesante señalar las estrechas conexiones entre farmacogenética y toxicidad directa e indirecta, puesto que la enzima que neutraliza ciertos productos tóxicos puede encontrarse disminuida en un grupo de personas, y en otro, existir alteraciones enzimáticas que deriven en un metabolito anormal que resulta peligroso. Estas reacciones son muy evidentes cuando se analizan especies diferentes.

La hepatotoxicidad^{14,24,28,30,31} es una reacción adversa predecible, y causa daño hepático en un elevado número de personas a las que se les administra el fármaco. Sus efectos son dependientes de la dosis, y generalmente aparecen inmediatamente o poco después de la administración. Son reproducibles en animales de laboratorio. Se divide en directas e indirectas. Las lesiones directas son producidas por sustancias que causan directamente lesión hepática, como el tetracloruro de carbono (CCl₄), tricloroetileno, cloroformo, fosfatos y sobredosis de acetaminofén. En la actualidad ningún producto que se suministra en la dosis establecida resulta hepatotóxico directo. Las lesiones indirectas se originan por interferencia en ciertos pasos metabólicos esenciales o en la excreción biliar, y así se dividen en citotóxicas y colestásicas. Entre los fármacos hepatotóxicos indirectos se encuentran: la tetraciclina, antimetabolitos, esteroides anabólicos y rifampicina.

La hipersensibilidad es el mecanismo a partir del cual se explica la mayoría de las lesiones hepáticas, y aunque están imbricados muchos procesos de hipersensibilidad, cada uno es criticable; no obstante, el proceso en general presenta características distintivas que lo diferencian de las hepatotoxinas. Sólo una pequeña porción de los individuos expuestos son susceptibles a este tipo de lesión hepática, con una incidencia de 1:50 a 1:10 000. No es posible reproducir lesiones parecidas en animales de experimentación; además, ni la aparición de las lesiones ni la gravedad de las mismas están relacionadas con la dosis.

El momento de aparición de las lesiones no tiene relación alguna con el momento de administración del compuesto. El período de latencia es muy corto en algunos pacientes y prolongado en otros. Las características histológicas difieren de las observadas en las hepatitis tóxicas, puesto que en algunos casos recuerda a la obstrucción biliar extrahepática y en otros a la hepatitis vírica aguda. Muchas veces las lesiones hepáticas aparecen junto a otros signos de hipersensibilidad, como fiebre, erupciones cutáneas, artralgias y eosinofilia.

Los pacientes con alergia atópica y aquellos que presentan antecedentes de reacción a algún fármaco, son especialmente susceptibles a las hepatitis causadas por medicamentos. En este tipo de reacción hay que considerar que los fármacos generalmente son macromoléculas del tipo de los péptidos con proteínas y dextranos, aunque muchas moléculas pequeñas adquieren carácter antigénico al combinarse con proteínas y formar haptenos^{10,21}.

Fármacos como el halotano, sulfamidas y penicilinas son responsables de lesiones hepáticas por hipersensibilidad²³.

La hepatotoxicidad por halotano es poco frecuente y se acompaña generalmente de fiebre y a veces de eosinofilia periférica. Su administración en pacientes previamente expuestos a mínimas cantidades nuevas del anestésico, puede producir daño grave. Se ha logrado identificar anticuerpos circulantes en pacientes con hepatitis por el anestésico. Más del 70% de los casos de daño por el halotano se producen en individuos previamente expuestos. Esto reafirma la base inmunológica de su producción. No obstante, existe un control genético sobre la formación de metabolitos reductivos de halotano generados a nivel de citocromos P₄₅₀. Esto se ha comprobado en cepas de ratas Fischer, en las que puede lograrse un daño centrolobulillar característico mediante la administración de halotano y previa inducción con fenobarbital de sus sistemas citocromos. Este efecto no se logra en ratas Wistar o Sprague-Dawley, si no se agrega además hipoxia relativa. Es necesario señalar que no se trata de un efecto aleatorio; todas las ratas sometidas a las condiciones descritas desarrollan grados diversos del daño mencionado. Esto enfatiza la importancia del papel del metabolismo reductivo en la génesis del daño por el anestésico y sugiere variabilidad genética en la formación de metabolitos hepatotóxicos. Aparentemente, se trata de una situación en que la biotransformación mediante mecanismos reductivos genéticamente condicionados, genera una sensibilización del huésped a macromoléculas, a las que el metabolito de la droga se une y sirve de hapteno^{10,23}.

Esto justifica el porqué actualmente se admite que en una lesión hepática es muy frecuente encontrar más de una causa, e incluso, es difícil discernir las diferencias entre idiosincrasia e hipersensibilidad. Por esto, algunos expertos consideran sólo dos formas de provocar daño hepático: la hepatotoxicidad intrínseca y la idiosincrasia, y subdividen las reacciones idiosincrásicas en varias clases¹⁰:

1. Reacciones por hipersensibilidad:

- a) Formación de neoantígenos (el fármaco es un hapteno que se une a una proteína del hepatocito) que se expresa en la membrana junto a los HLA tipo I y desencadenan la respuesta inmune.
 - b) El fármaco induce la producción de autoanticuerpos contra organelos celulares, como los anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso o los antimicrosomales hepatorenales (anti-LKM).
2. Reacciones de tipo metabólico: Se deben a diferencias individuales en la reactividad metabólica.
3. Reacciones de tipo mixto: Existen reacciones de carácter mixto e incluso fármacos que se comportan de una u otra forma, en dependencia de múltiples factores.

Las lesiones hepáticas, desde el punto de vista anatomopatológico, se clasifican en lesiones agudas y crónicas. Las lesiones agudas son las más frecuentes e incluyen la hepatitis aguda, ictericia colestásica, hepatitis mixta o colestásica, esteatosis hepática micro o macrovesicular, la infiltración eosinofílica y los granulomas. De forma excepcional, los medicamentos pueden provocar lesiones crónicas, como la hepatitis crónica, colestasis crónica, fibrosis, cirrosis, necrosis hepática y lesiones vasculares, como la enfermedad venooclusiva, síndrome de Budd Chiari, ectasias sinusoidales, peliosis y tumores hepáticos, como el adenoma y el hepatosarcoma^{4,10,16,21,32}.

La hepatitis aguda reconoce los tres mecanismos de daño hepático; el más frecuente es la hipersensibilidad. Su semejanza con la hepatitis vírica aguda es tal que hay quienes plantean que el fármaco actúa como inmunosupresor y aumenta la activación subsecuente de virus latentes que

provocan hepatitis. Presenta un comienzo agudo, con fiebre, erupción cutánea, náuseas y toma del estado general; aparece entre los 8 y los 15 días después de la exposición, si esta es la primera vez, e inmediatamente si el paciente se ha expuesto con anterioridad; puede o no haber ictericia. En casos mortales el cuadro clínico se prolonga, se acentúa la ictericia y aparecen fenómenos hemorrágicos, encefalopatía hepática, coma, necrosis hepática aguda y muerte o evolución hacia la cirrosis hepática. Se elevan las transaminasas (300-400 U) y hay poca elevación de la fosfatasa alcalina^{16,33}.

Los fármacos que producen con mayor frecuencia hepatitis aguda son: isoniacida, pirazinamida, alfametildopa, salicilatos, metotrexato y clorambucilo. La rifampicina aumenta el riesgo de hepatitis por isoniacida y puede deberse a alteraciones metabólicas por inducción enzimática^{12,14,27}.

La ictericia colestásica, al igual que la lesión anterior, puede ser causada por los tres mecanismos de daño hepático; se considera la hipersensibilidad como el más frecuente. Es muy difícil de diferenciar clínicamente de la colestasis extrahepática, y se acude para ello a la colangeopancreatografía retrógrada (CPRE) y a la biopsia hepática. Presenta un período de latencia variable, hepatomegalia, en ocasiones esplenomegalia e ictericia marcada. Otros signos son la alergia, el prurito constante acompañado de acolia y coluria. La hiperbilirrubinemia muchas veces es mayor de 20 mg % a expensas de la bilirrubina directa. Se elevan la fosfatasa alcalina y 5' nucleotidasa, ocurre un aumento ligero de las transaminasas. Los fármacos que frecuentemente producen esta lesión son las fenotiacinas, especialmente la clorpromacina, y con menor frecuencia la prometacina^{21,27}.

La hepatitis aguda colestásica o mixta es la forma más común. Se combinan síntomas de necrosis celular con colestasis; su gravedad depende del componente celular. A nivel del laboratorio se comprueba un aumento de la transaminasa (300-2000 U) y elevación de la fosfatasa alcalina tres veces por encima de lo normal. Los fármacos con capacidad colestásica más evidente son: estolato y propionato de eritromicina, clorpromacina, diuréticos orales, difenilidantoína y sulfonamida; el daño hepatocelular más evidente lo produce la fenilbutazona^{10,11,24}.

En la necrosis hepática aguda o necrosis zonal, las hepatotoxinas intrínsecas causan típicamente necrosis de células hepáticas, limitada en gran parte dentro de una zona particular del lobulillo hepático. La necrosis centrolobulillar es la lesión más común zonal; se produce por CCL₄, acetaminofeno, halotano, rifampicina, isoniacida y metildopa. Este tipo de lesión se explica, en parte, por la mayor abundancia de enzimas del citocromo P₄₅₀ que metabolizan fármacos en la región central del lobulillo, y tal vez también por la hipoxemia relativa de la región centrolobulillar. Se acompaña de aumentos muy notables de transaminasas séricas, y en casos graves puede haber insuficiencia hepática aguda. La necrosis zonal aguda puede ser letal o se puede lograr la recuperación total^{12,14}.

Los granulomas y la eosinofilia son producidos por el alopurinol, la quinidina y la fenilbutazona. La esteatosis microvesicular es causada por las tetraciclinas y el ácido valproico; la fosfolipidosis, por la amiodarona. El fenobarbital, el diacepam y la fenitoína logran hepatocitos inducidos^{10,23}.

Aunque clásicamente se considera a la alfametildopa como uno de los pocos agentes causantes de la hepatitis crónica activa, en la actualidad la lista se ha incrementado con amiodarona, isoniacida, nitrofurantoína, fenitoína, propiltiuracilo, sulfonamida y diclofenaco. En muchos casos las lesiones son reversibles, parcial o totalmente, al suspender el tratamiento^{14,34,35}.

La cirrosis hepática representa el estadio final al que conducen ciertas lesiones hepáticas inducidas por las drogas alfametildopa, metotrexato e isoniacida. Los tumores hepáticos (adenoma y carcinoma hepatocelular) pueden estar relacionados con el uso de acetaminofén, sulfonamida, metildopa, quinidina, fenilbutazona, hidralazina, halotano, anticonceptivos orales, esteroides anabolizantes y el angiosarcoma por exposición prolongada al monómero de cloruro de vinililo. No se conoce el mecanismo por el que se producen, pero sus características clínicas y de laboratorio semejan a las neoplasias que aparecen "espontáneamente". Una posible excepción es el tamaño y vascularización, aparentemente mayores, y la tendencia a hemorragias súbitas de los adenomas hepáticos que se relacionan con el uso de anticonceptivos orales^{16,32}.

Las lesiones vasculares se han relacionado con acetaminofén; las trombosis de la vena hepática y afecciones venooclusivas hepáticas que afectan a tributarias más pequeñas de las venas hepáticas, se asocian con antitumorales (6-tioguanina, citarabina, azatioprina y dacarbazina). El síndrome de Budd Chiari es producido por los anticonceptivos orales. La peliosis hepática es un trastorno en el cual el lobulillo hepático contiene espacios extrasinusoidales llenos de sangre; esta

lesión también se observa en algunas enfermedades neoplásicas e inflamatorias con desgaste crónico, y se implican en su patogenia al acetaminofén y a los esteroides anabólicos^{10,16}. No existen criterios diagnósticos precisos para determinar el daño hepático inducido por fármacos; es importante mancomunar el interrogatorio, la clínica del paciente y los exámenes complementarios, tanto los del laboratorio clínico, las pruebas imagenológicas, como la biopsia hepática. Siempre que aparezca una lesión hepática se debe sospechar que un fármaco la haya producido, y a la vez descartar la presencia de otras causas de hepatopatías. Según el grado de certeza para establecer la relación causal entre la lesión hepática y la administración de un fármaco, se consideran tres niveles diagnósticos^{10,21,36}:

- El diagnóstico es definitivo cuando puede detectarse el agente causal en cantidades tóxicas, el curso clínico característico está presente, las lesiones histológicas son típicas, o ambas inclusive. También puede considerarse cuando se documenta una reexposición positiva.
- El diagnóstico probable se aplica a todos los casos con lesiones histológicas de relativa especificidad, en los que se pueden excluir otras causas potencialmente inductoras del patrón lesivo, y es posible comprobar la clara relación entre administración/retirada del fármaco, y aparición/desaparición de las alteraciones hepáticas.
- El diagnóstico es posible cuando se trata de lesiones inespecíficas (especialmente en las lesiones vasculares y tumores) en las que no pueden excluirse con certeza otras causas o de las que se desconocen muchos de los factores implicados en su patogenia, y no existe regresión o resulta difícil evaluar la respuesta tras la supresión del fármaco.

No existe tratamiento específico en cada caso de daño hepático por medicamentos, con la excepción de la hepatotoxicidad por paracetamol. La forma más eficaz de impedir la hepatotoxicidad es mediante la prevención, cuando ésta es posible, mediante el uso racional de medicamentos y con el uso prudencial de aquellos fármacos que con mayor frecuencia producen reacciones de idiosincrasia e hipersensibilidad, sobre todo ante la presencia de inductores de los sistemas citocromos. Es importante advertir a los pacientes que comuniquen cualquier síntoma, como náuseas inexplicadas, malestar general o dolor en hipocondrio derecho. Se debe suspender el o los medicamentos sospechosos, así como es importante evitar otras hepatotoxinas e inductores conocidos mientras persista la alteración de laboratorio^{10,13,37}. La monitorización de los niveles de transaminasas es controvertida y su relación costo-eficacia dudosa, pues el comienzo de la lesión hepática es, en términos generales, rápido (inferior a 15-30 días). También es discutible el grado de anomalía de las transaminasas por fármacos que, como la isoniacida, alteran las pruebas de función hepática hasta en el 30 % de los individuos expuestos^{33,37,38}. En general, y con las limitaciones similares enunciadas para la isoniacida, se recomienda la monitorización de las transaminasas desde el inicio de la terapia, cuando su determinación es el único método para la detección de hepatotoxicidad por agentes de los que se carece de sustitutos, como el valproato, piracinamida, ketoconazol, dantroleno, tacrina y los retinoides sistémicos²⁸. La forma de impedir el daño por paracetamol se logra actuando a dos niveles³⁹:

1. Se puede inhibir el citocromo P₄₅₀. La cimetidina ha demostrado ser efectiva en este sentido, pero debe ser usada preferentemente antes de la ingesta del paracetamol.
2. Se puede aportar GSH en exceso; para esto debe administrarse N-acetilcisteína que es un precursor de GSH. Se recomienda una dosis de impregnación de 140 mg/kg seguida de 70 mg/kg cada 4 horas hasta que los niveles plasmáticos de paracetamol desciendan por debajo del nivel crítico. La N-acetilcisteína debe administrarse en forma precoz, no más tarde de 10 horas después de la ingestión del fármaco, y si es posible, antes de transcurridas 12 horas.

El daño hepático tóxico es una situación que tiende a aumentar con el consumo creciente de medicamentos. Sus síntomas son indistinguibles de los que se presentan en un daño hepático agudo de cualquier causa, y puede adoptar cualquier forma de presentación. La ausencia de medios diagnósticos precisos y de medidas terapéuticas deben hacer pensar al médico y a los profesionales de la salud, que siempre que un paciente ingiere un fármaco puede sufrir una lesión de este tipo.

Summary

The liver relevance in metabolism is shown. Ways of biotransformation of drugs in the liver are explained; microsomal and extramicrosomal oxidative reactions, as well as reactions of glucuronidation, acetylation, glutathione conjugation, sulphate-methylation radical conjugation, ribosids and phosphate ribosids conjugation are pointed out and exemplified pathogenesis of drug-induced hepatic lesions and resulting morphoclinic disturbances are shown and exemplified.

Referencias bibliográficas

1. Cardellá L, Hernández R, Upmann C, Vicedo A, Pérez A, Sierra S, et al. Bioquímica Médica: Metabolismo intermediario y su regulación. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 1999.
2. Stolz A. Liver physiology and metabolic function. En: Felman: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and liver disease. [en línea]. 6ª ed. 1998. URL disponible en: <http://home.mdconsult.com/das/book/13035703/view/882>. [consultado el 6 de diciembre del 2001].
3. Guyton AC, Hall JE. El hígado como un órgano. En: Tratado de fisiología médica. 9ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1996 .p. 961-67.
4. James RS, Crawford M. El hígado y las vías biliares. En: Robbins Patología estructural y funcional. 7ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2000. p. 485-518.
5. Almeira M. Drug biotransformation. En: Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology. 7ª ed. San Francisco: Appleton Lange; 1998. p. 50-61.
6. Harvey RA, Champe PC. Pharmacokinetics and drug receptors. En: Lippincott's Illustrated Reviews. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1992. p. 15-21.
7. Benet LZ, Kroetz DL, Sheiner LB. Pharmacokinetics: The dynamics of drug absorption, distribution, and elimination. En: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW. Goodman & Gilman's The pharmacological bases of therapeutics. 9ª ed. New York. Mc Graw-Hill Interamericana; 1996. p. 3-29.
8. Holford NG, Frack ChB, Benet LZ. Pharmacokinetics & pharmacodynamics: dose selection & the time course of drug action. En: Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology. 7ª ed. San Francisco: Appleton Lange; 1998 .p. 34-9.
9. García LA, Ruiz A, Jick HA. A review of epidemiologic research drug induced acute liver injury using the general practice research. Pharmacol Ther 1997;17: 721.
10. Andrade RJ, Lucena MI, Camargo R, García E. Hepatotoxicidad por fármacos. URL disponible en: [http:// www.hepatonet.com/olfarmach/panel/expertos-julio.html](http://www.hepatonet.com/olfarmach/panel/expertos-julio.html). [consultado el 16 de noviembre del 2001].
11. Zimmerman HJ. Drug-induced liver disease. Clin Liver Dis 2000;4(1):73-96.
12. Chitturi S, Farrell GC. Drug-Induced Liver Disease. Current treatment options in gastroenterology 2000;3(6):457-62.
13. Lee MM. Assessing causality in drug-induced liver injury. J Hepatol 2000;33(6):1003-5.
14. Biour M, Poupon R, Grange JD, Chazouilleres O. Drug-induced hepatotoxicity. The 13th updated edition of the bibliographic database of drugs-related liver injuries and responsible drugs. Gastroenterol Clin Biol 2000;24(11):1052-91.
15. Goldstein NS, Bayati N, Silverman AL, Gordon SC. Minocycline as a cause of drug-induced autoimmune hepatitis. Report of four cases and comparison with autoimmune hepatitis. Am J Clin Pathol 2000;114(4):591-8.
16. Bass MN. Toxic and drug induced liver disease. En: Goldman Cecil Text of Medicine. [en línea]. 21ª ed. 2000. URL disponible en: <http://home.mdconsult.com/das/book/16113739/view/880>. [consultado el 8 de diciembre del 2001]
17. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med 1995; 333:1118-22.
18. Wanless JR. Liver anatomy and development anomalies of the liver. En: Felman: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and liver disease. [en línea]. 6ª ed. , 1998. URL disponible en:

<http://home.mdconsult.com/das/book/13035703/view/882>. [consultado el 6 de diciembre del 2001].

19. Rappaport AM, Wanless IR. Physioanatomic considerations. En: Schiff L, Schiff ER(eds). Diseases of the liver. 7ª ed. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1993.p. 118-134.
20. Kaplowitz N. Drug-hepatotoxicity. Sem Liver Dis. 1990; 10: 234.
21. Pessayre D, Larrey D, Biour M. Drug-induced liver injury. En: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzeto M, Rodes J (eds). Oxford Text Book of Clinical Hepatology. 2ª ed. . New York: Oxford University Press; 1999. p. 1261-1315.
22. Encinas A, Pulido I, Fernández A, Cano JM. Factores asociados a la hepatotoxicidad por fármacos. Medicina Integral 2001; 37(9): 390-94.
23. Farrel C. Liver disease caused by drugs. Anesthetics and toxics. En: Felman M, Sharschmid F, Sleisenger MH. Gastrointestinal and liver disease. 6ª ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1998. p. 1239-42.
24. Lewis JH. Drug-induced liver disease. Med Clin North Am. 2000; 84(5): 1275-1311.
25. Ohtsu F, Yano R, Inagaki K, Salkakibara J. Estimation of adverse drug reactions by the evaluation scores of subjective symptoms and background of patients. Drug induced gastrointestinal system disorders. Yakugara Zasshi 2000; 120(8): 701-14.
26. Larrey D. Drug induced liver disease. J Hepatol. 2000; 32(1 suppl): 77-88.
27. Biour M, Poupon R, Gouge JD, Chasouilleres O, Jaillon P. Drug induced liver disease. Twelfth updated edition of the bibliographic database of liver injuries and related drugs. Gastroenterol Clin Biol 1999;23(12):1310-52.
28. Mandell GL, Petri WA. Fármacos antimicrobianos: fármacos usados en la quimioterapia de la TB, la enfermedad causada por el complejo Mycobacterium avium y la lepra. En: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW (eds). Godman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8ª ed. México: McGraw Hill Interamericana; 1996. p. 1225-47.
29. Zimmerman HJ, Ishak KG. General aspects of drugs induced liver disease. Gastroenterol Clin North Am 1995;24:739.
30. Fernández NF, Martín RR, Schenker S. Trazodone-induced hepatotoxicity: a case report with comments on drugs-induced hepatotoxicity. Am J Gastroenterol 2000;95(2):532-5.
31. Rang HP, Dale MM, Ritter HM. Antimicrobial drugs. En: Pharmacology. 4ª ed. London: Churchill Livingstone; 1999. p. 427-418.
32. Biour M, Poupon R, Grangé JD, Chazouilleres O, Jaillon P. Hepatotoxicité des médicaments. II e mise à jour du fichier bibliographique des atteintes hépatiques et des médicaments responsables. Gastroenterol Clin Biol 1998;22:1004-44.
33. Bagheri H, Michel F, Lapeyre-Mestre M, Lagier E, Cambus JP, Valdiguié P, et al. Detection and incidence of drug induced liver injuries in hospital: a prospective analysis from laboratory signals. Br J Clin Pharmacol. 2000;50(5):479-84.
34. Davis DM. Textbook of adverse drug reactions. 4ª ed. New York: Oxford University Press; 1999.
35. Standardization of definitions and criteria if causality assessment of adverse drug reactions. Drug-induced liver disorders: Report of and International Consensus Meeting. Int J Ther Toxicol 1990;28:317-22.
36. Vasco JM, Rui MV. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. Hepatology 1997;26:664-69.
37. Andrade JR, Lucea MI. Hepatitis tóxicas. En: Bruguera M, Mino G, Pons F, Moreno R (eds). Tratamiento de las enfermedades hepáticas. Madrid: Asociación española para el estudio del hígado; 1997. p. 201-10.
38. Biour M, Jaillon P. Drug-induced hepatic disease. Pathol Biol 1999; 47(9): 928-37.
39. Insel PA. Analgésicos-antipiréticos y antiinflamatorios, y fármacos antigotosos. En: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW (eds) Godman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8ª ed. México: McGraw Hill Interamericana; 1996. p. 661-707.