

HEPATOTOXICIDAD POR FÁRMACOS

Daño Celular

Son al menos 6 mecanismos implicados en la lesión hepática. La manera en la que diversos orgánulos del hepatocito se ven afectados define el patrón de la enfermedad:

- A. La interrupción de la homeostasis del calcio intracelular conduce a la disociación de las fibras de actina en la superficie del hepatocito, lo que da como resultado la aparición de protuberancias en la membrana celular, con su posterior ruptura y lisis celular.
- B. La disociación se puede producir al lado del canalículo, la porción encargada de la excreción de bilis, hay pérdida de los procesos vellosos y la interrupción de las bombas de transporte de proteína asociada a resistencia multidroga 3 (MRP3), impidiendo la excreción de bilirrubina y otros compuestos orgánicos.
- C. Múltiples reacciones hepatocelulares implican el citocromo P-450, generando reacciones que pueden conducir a la unión covalente del fármaco a la enzima, creando así nuevos complejos que no funcionan.
- D. Los complejos (enzima-droga) anteriormente mencionados migran a la superficie de la célula en vesículas para servir como inmunógenos (objetivo para el ataque por la células T citolíticas), el resultado es una respuesta inmune con participación de células T y citoquinas.
- E. La activación de las vías de apoptosis por el factor de necrosis tumoral o receptor Fas puede desencadenar la cascada de caspasas intracelulares, que resulta en la muerte celular programada con la pérdida de la cromatina nuclear.
- F. Ciertos fármacos inhiben la función mitocondrial, tanto la β -oxidación como las enzimas que participan en la cadena respiratoria. Los ácidos grasos libres no pueden ser metabolizados, y la falta de oxígeno conduce a la acumulación de lactato y especies reactivas del oxígeno (alteran el ADN [ácido desoxirribonucleico] mitocondrial).

Lesión hepática y sus patrones

Lesión hepática se define como el incremento de más del doble del valor superior del rango normal en niveles de alanina aminotransferasa (ALT) o bilirrubina conjugada, un incremento combinado en niveles de aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (FA) y bilirrubina total (con uno que doblara el valor superior de su rango).

Patrones clínicos:

- Hepatocelular: elevación inicial de nivel de ALT
- Colestásico: elevación inicial de FA
- Mixto

Ley de Hys: La ictericia hepatocelular inducida por drogas es una lesión seria. La tasa de mortalidad es del 10-50%.

Lesión vs. Función

Una lesión no necesariamente causa daño hepático clínicamente significativo por la capacidad del hígado de sanar lesiones y desarrollar tolerancia adaptativa. Un examen que indique lesión hepática, no indica toxicidad hepática. La hepatotoxicidad inducida por drogas debe considerarse cuando existen síntomas (fatiga, anorexia, náusea, dolor en cuadrante superior derecho, orina oscura) que ocurren junto a una química que indique lesión hepática, especialmente si hay disfunción hepática.

Patrones clínicos de hepatotoxicidad

Existen reacciones predecibles (relacionadas a la dosis, ocurren poco tiempo después de exposición a dosis tóxica del fármaco) e impredecibles (sin advertencia, no relacionadas a dosis, con periodo de latencia variable). Muchos fármacos crean un patrón de lesión hepática con características bioquímicas, clínicas e histológicas que conforman el sello de la enfermedad por drogas. Se pueden reconocer distintos patrones de hepatotoxicidad, cada uno con un mecanismo de lesión diferente:

- Hepatocelular o citolítico: elevación de aminotransferasas precede incremento de bilirrubina total y de fosfatasa alcalina. Ej: isoniazida, troglitazona.
- Colestásica: incremento en fosfatasa alcalina precede o es más prominente que el de aminotransferasas. Ej: amoxicilina-clavulonato, clorpromazina.
- Hipersensibilidad o inmunológica: respuesta retrasada o que ocurre en exposición repetida después de un intervalo de tiempo. Es más rápida y severa en exposición repetida, lo que se conoce como síndrome de hipersensibilidad. Se asocia a fiebre, rash o eosinofilia. Ej: fenitoína, nitrofurantoín, halotano.

- Mitocondrial: esteatosis microvesicular en biopsia hepática, acidosis láctica y elevación de aminotransferasas. Ej: valproato, tetraciclina.

Mecanismos de hepatotoxicidad y factores de susceptibilidad

Diversos mecanismos pueden causar hepatotoxicidad: rompimiento de pared celular, reacción inmune por unión de fármaco a proteínas celulares, inhibición de vías del metabolismo de fármacos, flujo biliar anormal (por rompimiento de filamentos de actina o interrupción de bombas de transporte) que lleva a colestasis e ictericia, apoptosis por vías de TNF (factor de necrosis tumoral) y Fas, inhibición de función mitocondrial.

Factores de susceptibilidad: adultos, mujeres, obesidad, malnutrición, uso de alcohol, ayuno, embarazo, interacciones farmacológicas, historia de reactividad a fármacos. El factor más importante es la variabilidad genética, ya que los polimorfismos influyen en el metabolismo de los fármacos. En cuanto a enfermedad hepática preexistente u otro tipo de enfermedad, el efecto más importante es en la recuperación de una lesión hepática y no en el desarrollo de la misma.

- **Marcadores de daño hepático:**

MARCADOR	¿QUÉ VA A DETECTAR?	TEJIDO QUE EXPRESA	LOCALIZACIÓN EN HÍGADO	FUNCIÓN
Alanina Aminotransferasa (ALT)	Daño	Hígado, m. esquelético	Hepatocitos	Ciclo Glucosa-Alanina
Glutamato Deshidrogenasa (GLDH)	Daño	Hígado, riñón, músculo, intestino	Hepatocitos (centrilobular)	Oxidación de amino ácidos, producción de urea
Malato Deshidrogenasa (MDH)	Daño	Músculo, riñón, cerebro, intestino	Hepatocitos (periportal)	Ciclo de Krebs
Glutación S Transferasa- α (α GST)	Daño	Hígado, adrenal, ovario, estómago, riñón, soleus, testículos	Hepatocitos	Glutación transferasa
Fosforilasa de Nucleósido de Purina (PNP)	Daño	Médula ósea, intestino, bazo, hígado	Hepatocitos, endotelio, células de Kupffer	Vías de las purinas
Arginasa-1 (Arg-1)	Daño	Hígado	Hepatocitos	Ciclo de urea
Paraoxonasa-1 (PON1)	Función	Hígado, diafragma	Hepatocitos	Esterasa, protección a lipoproteínas de la peroxidación
Proteína-F (HPPD)	Daño	Hígado	Hepatocitos	Allo-4-hidroxi-fenilpiruvato dioxigenasa
miR122	Daño	Hígado	Hepatocitos	

Patogénesis:

- Reacciones Alérgicas

DERIVADOS DE SULFA	Fiebre, rash, eosinofilia
FENITOÍNA/HALOTANO	Fiebre, linfadenopatía, rash, daño severo al hepatocito

- Daño al ducto biliar

Daño a los componentes secretores biliares, por ejemplo a la membrana canalicular. Puede presentarse ictericia, prurito y pérdida permanente del ducto biliar.

- Reacciones Idiosincráticas

HEPATOCELULAR	Efecto directo que lleva a disfunción celular, disfunción de la membrana, respuesta citotóxica célula T	Izoniazida, diclofenaco, lovastatina, trazodona
COLESTASIS	Daño a la membrana canalicular	Estrógeno, eritromicina, clorpromazina
IMMUNOALÉRGICA	Respuesta inducida por IgE	Halotano, fenitoína, sulfametaxole
GRANULOMATOSA	Infiltrado de linfocitos y macrófagos en el lóbulo hepático	Quinidina, derivados de sulfa, diltiazem
GRASA MICROVESICULAR	Está alterada la respiración mitocondrial, la beta oxidación conlleva a acidosis láctica y acumulación de triglicéridos	Didanosina, tetraciclina, ácido acetilsalicílico, ácido valproico
ESTEATOHEPATITIS	Multifactorial	Tamoxifen, amiodarona
AUTOINMUNE	Respuesta linfocítica citotóxica directa a los componentes de la membrana del hepatocito	Metildopa, lovastatina, minociclina
FIBROSIS	Activación de células Ito	Metrotexato, exceso de vitamina A
COLAPSO VASCULAR	Causa isquemia o daño por hipoxia	Acido nicotínico, cocaína
ONCOGÉNESIS	Conlleva a la formación de tumor	Anticonceptivos orales, andrógenos
MIXTA	Hay daño citoplasmático y canalicular, daño directo a los ductos biliares	Amoxicilina-clavulonato, carbamazepina, ciclosporina, troglitazona

Diagnóstico

Hay varios síntomas inespecíficos como anorexia, náusea, fatiga y franca ictericia, en el contexto de uso de medicación o suplementos dietéticos, que puede ayudar a la sospecha de hepatotoxicidad por fármacos.

Para el diagnóstico se deben descartar otras causas de daño hepático incluyendo los diferentes tipos de hepatitis, problemas hemodinámicos o desórdenes del árbol biliar. Se deben hacer estudios serológicos para los 4 tipos de hepatitis virales, estudios de imagen para determinar si no existe obstrucción o infección del árbol biliar, también si se tiene historia de consumo de alcohol y un AST más del doble que ALT se debe pensar en una hepatitis alcohólica. También se piensa en daño hepático autoinmune si hay anticuerpos antinucleares o anti músculo liso e hiperglobulinemia.

Situaciones hemodinámicas como shock o fallo cardíaco podrían presentar daño hepático. Se deben descartar desórdenes genéticos y metabólicos (hemocromatosis, deficiencia de α 1-antitripsina, enfermedad de Wilson).

Si no hay una causa aparente podría tratarse de hepatotoxicidad farmacológica pero se necesita información de la historia y exámenes en suero que den evidencia química adicional.

Hay métodos que le dan punteo a factores claves y la suma da un diagnóstico de hepatotoxicidad con varios niveles de evidencia.

La presentación clínica es como lesión hepatocelular aguda (malestar, dolor abdominal e ictericia), ALT elevado y fosfatasa alcalina normal. La aparición de estos síntomas en menos de 26 semanas después de la enfermedad en un paciente sin cirrosis es el distintivo para fallo hepático agudo.

Prevención:

El proceso de desarrollo del medicamento es la primera oportunidad para prevenir la hepatotoxicidad provocada por medicamentos. Los estudios con animales son útiles para confirmar las causas predecibles de hepatotoxicidad sin embargo los más importantes son los realizados en humanos ya que se puede detectar la incidencia de casos impredecibles o poco comunes. Los estudios de fase 1 permiten identificar por primera vez hepatotoxicidad relacionada al medicamento en los humanos, están limitados a un número pequeño de participantes (12-30) expuestos a dosis bajas del medicamento. Durante la prueba de eficacia del medicamento se incluyen más participantes por lo que hay una mayor posibilidad de encontrar nuevos casos de hepatotoxicidad. La vigilancia post-marketing, cuando ya fue aprobada la droga, es la fase más importante por lo que se debe reportar a la FDA (US Food and Drug Administration) cualquier caso de sospecha de hepatotoxicidad relacionada la dosis del medicamento, aun cuando no sea un medicamento aprobado por ellos (plantas medicinales o medicina alternativa). En la práctica clínica se deben realizar pruebas hepáticas (niveles de enzimas hepáticas que

revelen casos de hepatotoxicidad impredecibles o poco comunes) y lo más importante es que el paciente pueda reconocer síntomas relacionados a hepatotoxicidad (náusea, anorexia, malestar general, fatiga, molestias en el área abdominal superior, prurito e ictericia). Se debe tomar en cuenta antecedentes de ingesta de medicamentos medicinales o alternativos, y la aparición de ictericia después de un daño hepatocelular. Por último se debe reportar el caso a la FDA.

Medicamentos que causan hepatotoxicidad:

- **Hepatocelular (ALT elevado):** acarbosa, acetaminofén, alopurinol, amiodarona, baclofeno, bupropión, fluoxetina, HAART (terapia antiretroviral altamente activa), hierbas (kava kava y planta de germander), isoniazida, ketoconazole, lisinopril, losartán, metotrexate, AINES (Antiinflamatorios no esteroideos), omeprazole, paroxetín, pirazinamida, rifampina, risperidona, sertralina, estatinas, tetraciclina, trazodona, trovafloxacin, ácido valproico.
- **Mixtos (ALT y FA elevados):** amitriptilina, azatioprin, captopril, carbamazepina, clindamicina, ciproheptadina, enalapril, flutamida, nitrofurantoín, fenobarbital, fenitoína, sulfonamidas, trazodona, trimetoprim-sulfametoxazole, verapamil.
- **Colestásicos (FA y Bilirrubina total elevados):** amoxicilina-clavulonato, esteroides anabólicos, clorpromazina, clopidogrel, anticonceptivos orales, eritromicina, estrógenos, irbesartán, mirtazapina, fenotiazidas, terbinafina, tricíclicos.

Fármacos que han sido retirados del mercado por hepatotoxicidad:

FÁRMACOS RETIRADOS DEL MERCADO	
FÁRMACO	AÑO QUE HA SIDO RETIRADO
KETOCONAZOLE	2013
PEMOLINA	2005
TROGLITAZONE	2000
BROMFENAC	1998
FÁRMACOS CON ADVERTENCIA	
FELBAMATO	ZILUETON
TOLCAPONE	TROVAFLOXACINA
BENOXAPROFENO	PROPILTUIURACIL
DULOXETINA	TELITROMICINA
INTERFERÓN β-1A	KAVA KAVA (hierba medicinal)

Bibliografía:

1. Navarro V.J. and Senior J.R. "Drug-Related Hepatotoxicity." N Engl J Med 2006; 354:731-739. February 16, 2006
Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra052270>
2. Lee W.M. "Drug-Induced Hepatotoxicity. N Engl J Med 2003; 349:474-485. July 31, 2003
Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra021844>
3. "Drug-induced liver toxicity". [Actualizado el 31/05/2013]
Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/ucm071471.htm>