

Algunas consideraciones clinicopatogénicas de las hepatitis tóxicas

Some clinical pathogenetic considerations on toxic hepatopathies

MsC. Tania Delia Carbonell Amiot, MsC. Miriela Moné Martínez, Dr. Jorge Luis García Fresneda

Hospital Provincial Docente Clinicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Las hepatopatías tóxicas son la consecuencia del daño hepático causado por sustancias extrañas al organismo, especialmente medicamentosas. Aunque se desconoce su verdadera incidencia, se sabe que originan 10 % de las hepatitis agudas en adultos y 15 a 30 % de las fulminantes, por lo cual continúan siendo un problema alarmante de salud, a pesar de haberse retirado algunos fármacos del mercado por esta razón. En el presente artículo se exponen algunas consideraciones generales sobre el tema, particularmente relacionadas con factores de riesgo, medicamentos causantes de intoxicación hepática, manifestaciones clínicas más importantes, diagnóstico de la hepatotoxicidad y tratamiento, con énfasis en el preventivo.

Palabras clave: hepatopatía tóxica, intoxicación hepática, daño hepático, medicamento.

ABSTRACT

Toxic hepatopathies are the consequence of hepatic damage caused by foreign substances, especially drugs. Although their true incidence is unknown, they cause 10% of the acute hepatitis in adults and 15 to 30% of fulminant hepatitis, thus continue to be an alarming health problem, despite the fact that some drugs have been withdrawn from the market for this reason. In this paper some general considerations on the topic are stated, particularly related to risk factors, drugs causing liver toxicity, most important clinical manifestations, diagnosis of hepatotoxicity and treatment, especially preventive one.

Key words: toxic hepatopathy, liver toxicity, hepatic damage, drug.

INTRODUCCIÓN

El hígado tiene una importancia central y variada en muchos procesos fisiológicos esenciales y constituye la única fuente de albúmina y muchas otras proteínas plasmáticas y de la glucosa sanguínea después de su absorción; asimismo, es el sitio principal de la síntesis de lípidos y el órgano diana donde se biotransforman una gran variedad de sustancias endógenas y exógenas, tales como amoníaco, hormonas esteroides, medicamentos y tóxicos. Por el grado en que esta biotransformación destoxifica o inactiva la sustancia, puede considerarse que el hígado realiza una función reguladora o protectora para todo el organismo.¹

Debido a que dicha biotransformación origina el surgimiento de productos tóxicos, como sucede con muchos fármacos, el hígado puede sufrir la "agresión" de sus efectos adversos y se presentan, entonces, las llamadas enfermedades del hígado o hepatopatías, las cuales conforman un grupo heterogéneo de afecciones que suelen ser agudas y crónicas, según la duración de la lesión histopatológica de los hepatocitos.^{1,2}

Entre las reacciones adversas originadas por xenobióticos, bien sean medicamentos o agentes químicos, las hepáticas representan un porcentaje mínimo, pero su frecuencia no es despreciable. En algunos países occidentales estos agentes causan de 2 a 5 % de todas las enfermedades del hígado, 10 % de los ingresos hospitalarios por hepatitis y de 20 a 50 % de los casos de fracaso hepático fulminante. En subgrupos especiales de afectados, como los de más edad, estas prevalencias son aún mayores.^{2,3}

De hecho, el interés por su estudio está también justificado por las siguientes razones: las lesiones en muchas personas pueden ser graves e incluso mortales, la supresión del tóxico suele seguirse de la regresión de la lesión, mientras que su mantenimiento la empeora y, en la mayoría de los casos, se trata de reacciones impredecibles con las dosis terapéuticas recomendadas.^{5,6}

Teniendo en cuenta que los efectos secundarios indeseables de los productos terapéuticos se han convertido en un importante problema para el hombre contemporáneo, quien posee gran tendencia al consumo de píldoras, así como los pobres conocimientos sobre el tema por parte del personal médico y, además, de la población, se decidió profundizar en esta materia y dar a conocer algunas consideraciones generales de las enfermedades hepáticas inducidas por tóxicos.

CONSIDERACIONES CLINICOPATOGÉNICAS SOBRE LAS HEPATOPATÍAS TÓXICAS

- Concepto

Son consideradas hepatitis tóxicas por fármacos, aquellas que aparecen como consecuencia de la lesión histológica o de la interferencia con funciones hepatocelulares inducidas por metabolitos reactivos, generados durante la biotransformación de los medicamentos, que tiene lugar en los hepatocitos.³

- Patogenia

La biotransformación de los fármacos lipofílicos se efectúa exclusivamente en el hígado en 2 fases. En la primera etapa intervienen las enzimas del sistema citocromo P 450 (CYP), de las cuales se conocen cerca de 300, y actúan sobre la molécula original mediante reacciones de oxidación y, con menor frecuencia, de reducción o hidrólisis, que determinan la formación de diferentes productos metabólicos. Después de esta fase, algunos metabolitos ya pueden ser excretados; otros no son todavía suficientemente hidrofílicos para ser eliminados del organismo y requieren de una segunda reacción, consistente en la conjugación de estos metabolitos con ácido glucurónico o con sulfato. Dicha reacción tiene lugar en el citoplasma de los hepatocitos por la acción de las enzimas glucuroniltransferasa y sulfotransferasa, respectivamente, que les convierte ya en productos hidrosolubles.

Durante la primera fase se pueden generar metabolitos reactivos (inestables) de potencial toxicidad, que pueden ser inactivados con su unión a glutatión o a sulfato.

- Patogenia del daño hepático

Se refiere que la lesión hepática producida por agentes externos se debe a los metabolitos reactivos formados durante su biotransformación y que no han podido ser inactivados. El daño hepático se clasifica en predecible y no predecible. El primero depende de las dosis y se produce en poco tiempo de latencia (días), el cual es propio de los tóxicos industriales y de las toxinas vegetales que actúan como venenos (hepatotoxinas intrínsecas). Las lesiones impredecibles son causadas por fármacos, no son dependientes de las dosis ni se pueden inducir en animales de experimentación, y poseen un tiempo de latencia variable.

Una mayor producción de metabolitos reactivos o una menor neutralización de ellos determinan que las lesiones impredecibles de causa medicamentosa ocurran con un determinado fármaco en un paciente y no sucedan en la gran mayoría de los que también lo están tomando. La distinta producción de metabolitos reactivos en unas y otras personas puede deberse a un polimorfismo de los enzimas del CYP, es decir, a la existencia de distintos isoenzimas, algunos de los cuales generan en algunas personas un exceso de metabolitos reactivos durante la biotransformación de un fármaco, mientras que esto no ocurre en las personas con otros isoenzimas. Este fenómeno se denomina idiosincrasia metabólica.

En otros casos, el aumento de la producción de metabolitos reactivos ocurre por la hipertrofia de las enzimas del sistema CYP debido a la metabolización simultánea o anterior de otras sustancias xenobióticas. Una dosis mayor que la adecuada puede causar una producción de metabolitos reactivos que sobrepasa la capacidad de los hepatocitos de neutralizarlos con glutatión. El déficit de glutatión, que ocurre en el ayuno, la malnutrición o el consumo excesivo de alcohol, es también un factor que favorece la aparición de daño hepático.⁴

– Mecanismo de la lesión hepática

La lesión hepática puede ser causada por la unión covalente de metabolitos reactivos con proteínas intracelulares, lo que causa disfunción de las células o incluso puede llegar a impedir la viabilidad celular. Los metabolitos reactivos pueden también causar un estrés oxidativo o iniciar la peroxidación lipídica de las membranas celulares con la consiguiente muerte celular. Algunos fármacos pueden causar daño mitocondrial. Finalmente, otros ejercen su daño por un mecanismo inmunológico. En este caso los metabolitos reactivos forman aductos con alguna proteína o un enzima microsomal y se manifiestan como un neoantígeno que inicia la respuesta inmune contra los hepatocitos.⁴

• Factores de riesgo

Existen factores de riesgos relacionados con la aparición de las hepatopatías tóxicas:⁵

Edad: Las hepatitis tóxicas son más frecuentes en las personas con más de 60 años, quienes además son las que están más expuestas debido a su mayor consumo de fármacos. Los niños tienen mayor riesgo que los adultos de experimentar toxicidad por la aspirina -- cuya prescripción ha sido recientemente desaconsejada en los primeros, porque puede causar un síndrome de Reye -- y el ácido valproico.

Género: Las mujeres presentan mayor probabilidad de padecer una enfermedad hepática que los varones cuando reciben diclofenaco, isoniacida o halotano, mientras que la toxicidad por azatioprina es más frecuente en los varones.

Nutrición: La obesidad incrementa el riesgo de algunos fármacos como el metotrexato, el halotano y los que inducen esteatohepatitis no alcohólica. La malnutrición y el ayuno provocan un mayor riesgo relacionado con la reducción del contenido de glutatión intracelular.

Genética: Parece existir una predisposición genética para que evolucione una hepatotoxicidad asociada a algunos antígenos de histocompatibilidad.

Administración simultánea de otros fármacos: El riesgo de daño hepático es consecuencia de fenómenos de inducción enzimática, que se da también en los consumidores regulares de alcohol.

Enfermedad preexistente: La existencia de enfermedad previa aumenta la hepatotoxicidad de algún fármaco, como el metotrexato en los afectados con psoriasis y el paracetamol en los alcohólicos.⁶ Los pacientes con sida presentan mayor hepatotoxicidad por la dapsona, el trimetoprim, el sulfatiazol y la oxaciclina.

- Fármacos más frecuentes relacionados con las hepatopatías tóxicas⁴

- Paracetamol
- Halotano
- Metildopa
- Valproato de sodio
- Fenitoína
- Amiodarona
- Isoniacida
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
- Amoxicilina-ácido clavulánico
- Eritromicina
- Anticonceptivos orales
- Oxacilina
- Tetraciclina
- Piroxicam
- Tiabendazol
- Corticoesteroides
- Fenilbutazona
- Alopurinol
- Metotrexato
- Vitamina A
- Azatioprina

- Síndromes clinicopatológicos

Las lesiones hepáticas por medicamentos pueden reproducir todas las enfermedades hepáticas, por lo que su expresión clínica es muy variada, así como su gravedad, puesto que sus manifestaciones pueden ir desde una elevación sintomática de las transaminasas, descubierta accidentalmente en un examen médico rutinario o efectuado por otra indicación complementaria, hasta una insuficiencia hepática grave.⁷

De manera general, estas lesiones pueden ser agudas (duración hasta 3 meses) o crónicas (más de 3 meses). Entre ellas están:

- Enfermedad hepática aguda: hepatitis aguda, hepatitis colestásica, colestasis simple y esteatosis microvesicular.

- Hepatopatías crónicas: hepatitis crónica, esteatohepatitis no alcohólica, colestasis crónica por ductopenia, colangitis esclerosante, fibrosis y cirrosis hepática y granulomas hepáticos.
- Lesiones vasculares: Dilatación sinusoidal, enfermedad venooclusiva y síndrome de Budd-Chiari.
- Tumores: adenoma hepatocelular, carcinoma hepatocelular y angiosarcoma.

Otra forma de clasificarlas es según la célula lesionada y el patrón de expresión clínica:

- Hepatocitos: hepatitis aguda, hepatitis colestásica, colestasis simple, hepatitis crónica, cirrosis, esteatosis y esteatohepatitis alcohólica, adenomas y carcinomas hepatocelulares
- Colangiocitos: colangitis agudas y crónicas, ductopenia, colangitis esclerosante
- Células endoteliales: dilatación sinusoidal, peliosis hepatis, enfermedad venooclusiva, síndrome de Budd-Chiari y angiosarcoma
- Macrófagos: granulomas
- Células estrelladas (de Ito): fibrosis pericelular

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las hepatopatías medicamentosas es difícil porque no se dispone de prueba alguna ni de un marcador específico. El cuadro clínico es indistinguible de los que presentan enfermedades con otra causa, por lo que el médico debe poseer un elevado índice de sospecha para considerar que se trate de una lesión de causa tóxica ante cualquier enfermedad hepática sin causa reconocida. Por otra parte, algunos pacientes ingieren más de un fármaco potencialmente tóxico, lo que dificulta más la identificación del origen de la enfermedad.

Al respecto, el elemento clave para el diagnóstico es la comprobación de una relación temporal entre el inicio del consumo del fármaco y la aparición de signos de enfermedad. Estos aparecen después de un período de latencia, que oscila entre pocos días y pocas semanas. Con algunos fármacos, este período puede ser de mayor duración (varios meses). Generalmente, las enfermedades hepáticas por medicamentos aparecen en pacientes con tratamiento, pero los primeros síntomas también pueden presentarse después de que la persona haya dejado de consumir la medicación, como sucede, por ejemplo, con la amoxicilina-ácido clavulánico.^{5, 10}

Debe señalarse el diagnóstico, cuando se han descartado las causas habituales de enfermedad hepática. Debe interrogarse por el empleo de fármacos autoprescritos, así como de productos de herboristería y medicina natural. Se dispone de escalas diagnósticas basadas en un baremo predeterminado que valora positivamente o negativamente una serie de datos del cuadro clínico de un paciente y que permiten establecer el grado de probabilidad de que la causa sea farmacológica. Solo en los casos, poco frecuentes, de hepatitis por hipersensibilidad la aparición inicial de eritema cutáneo, fiebre y hipereosinofilia, junto a las alteraciones de la enfermedad hepática, generalmente hepatitis aguda, permite suponer fácilmente el diagnóstico.

La prueba de reexposición, consistente en readministrar el fármaco "sospechoso", una vez que se ha conseguido la recuperación clínica, para comprobar que reaparecen las manifestaciones de daño hepático, es la única que permitiría establecer con seguridad si se trata de una hepatopatía por fármacos, pero está considerada actualmente como inapropiada por razones éticas debido al riesgo que constituiría para el paciente la nueva evolución de una enfermedad hepática, que eventualmente podría ser más grave que en el episodio inicial. Por otra parte, la falta de recurrencia después de una reexposición breve no descarta una

hepatopatía tóxica, pues quizá no ha transcurrido suficiente tiempo para que se acumulen metabolitos reactivos.

Se justifica la biopsia en el hígado cuando no se dispone de diagnóstico causal de una enfermedad hepática, si persiste la incertidumbre diagnóstica después de suprimir el fármaco presuntamente causante, o si en caso de necrosis se sospecha que pueda estar indicado un trasplante del órgano. Se pueden considerar signos sugestivos de daño hepático por fármacos los siguientes cambios:⁸

- Necrosis centrolobulillar confluyente y circunscrita
- Cambios de hepatitis aguda con predominio de eosinófilos en el infiltrado inflamatorio o con granulomas
- Fibrosis sinusoidal con áreas de dilatación sinusoidal e hipertrofia de células de Ito en ausencia de alcoholismo
- Hepatitis colestásica
- Lesión destructiva del epitelio biliar asociados a cambios de hepatitis
- Presencia de granulomas
- Peliosis

Para facilitar el diagnóstico de hepatitis tóxica se han propuesto varias escalas diagnósticas basadas en la relación temporal entre el consumo del fármaco y el inicio del cuadro clínico, la exclusión de otras posibles causas y la presencia de manifestaciones de hipersensibilidad, entre ellas, la escala diagnóstica de hepatotoxicidad de María y Vitorino.

- Escala diagnóstica de María y Victorino

1. Relación temporal entre la ingesta del fármaco y el inicio del cuadro clínico

- A) Tiempo desde la ingestión hasta el inicio de la primera manifestación clínica o de laboratorio

- De 4 días a 8 semanas3
- Menos de 4 días o más de 8 semanas.....1

- B) Tiempo desde la retirada del fármaco hasta el inicio de la manifestación

- De 0 a 7 días.....3
- De 8 a 15 días..... 0
- Mas de 15 días.....-3

- C) Tiempo desde la retirada del fármaco hasta la normalización de los valores de laboratorio

- Menos de 6 meses (patrón mixto-colostásico) o < 2 meses (hepatocelular)...3
- Más de 6 mese o menos de 2.....0

2. Exclusión de causas alternativas

Hepatitis vírica A, B, C,CMV, VEB, enfermedad alcohólica, obstrucción biliar, entre otras

- Exclusión completa.....3
- Exclusión parcial0
- Causa alternativa posible detectada..... -1
- Causa alternativa probable detectada..... -3

3. Manifestaciones extrahepáticas

Rash, fiebre, artralgias, eosinofilia (menos de 6 %), citopenia

- 4 o más.....3
- 2 o mas.....3
- 1.....1
- Ninguna.....0

4. Reexposición intencionada o accidental al fármaco
Prueba de reexposición positiva..... 3
Prueba de reexposición negativa o ausente..... 0
5. Casos de reacción adversa hepática con el fármaco publicados previamente
Sí.....2
No (comercializado en los 5 años previos).....0
No (comercializado más de 5 años previos).....-3
- Categorías de probabilidad: Definida: > 17; Probable: 14-17; Posible: 10-13;
Dudosa: 6-9; Excluida < 6

TRATAMIENTO

– Preventivo

No existe ningún método para prevenir el daño por fármacos. Únicamente está justificada la monitorización de las transaminasas en tratamientos prolongados con fármacos que produzcan riesgo relativamente alto de causar lesiones hepáticas, como las isoniacidas (INH), el diclofenaco y la ticlopidina. El examen analítico debería hacerse cada 15 días para la INH, solo en personas de más de 35 años, y cada mes para los otros 2 fármacos. Si las transaminasas muestran cifras 3 veces por encima de los valores normales, debe interrumpirse la medicación. La persistencia en la administración de un fármaco una vez que han aparecido signos de daño hepático, ya sea elevación marcada de las transaminasas o la aparición de ictericia, puede tener consecuencias graves al causar una necrosis hepática masiva.⁹

Debe prestarse particular atención a la posibilidad de un daño hepático con los fármacos recientemente introducidos en el mercado, puesto que los estudios para conseguir la autorización de comercializar un fármaco no permiten habitualmente reconocer su potencial hepatotoxicidad. Los médicos que diagnostiquen hepatitis tóxica a algún paciente, deben notificarlo a los servicios de farmacovigilancia. Este es el único método para reconocer el riesgo de un fármaco. Cuando dichos medicamentos son causa de un número excesivo de personas con hepatotoxicidad, o si son pocos, pero en estado grave, el fármaco es retirado del mercado.¹⁰

– Curativo

El tratamiento de las hepatitis tóxicas se reduce al suprimir el agente causal. En general, esta medida es seguida de una rápida mejoría inicial, aunque paradójicamente con algunos fármacos, como la amoxicilina-ácido clavulánico y las hidantoinas, se observa, en ocasiones, un empeoramiento transitorio del cuadro clínico después de interrumpir el tratamiento.

Excepto en los pacientes que padecen una hepatitis fulminante, quienes deben ser recibir un trasplante hepático urgente, el pronóstico suele ser bueno en las enfermedades agudas. Algunas hepatitis colestásicas experimentan una regresión del episodio icterico, pero persisten los signos bioquímicos de colestasis debido a la destrucción del epitelio de los conductos biliares interlobulillares. En estos casos puede ser útil la administración de ácido ursodesoxicólico (15 mg/kg cada día).⁸

Pueden prescribirse corticosteroides en casos individuales, especialmente cuando el mecanismo es inmunoalérgico, aunque no existe ningún estudio controlado que demuestre su eficacia. Resulta difícil asegurar si la mejoría se debe a los corticoides o a la supresión del tratamiento causante de la enfermedad hepática.

CONCLUSIONES

Las hepatopatías tóxicas constituyen un verdadero problema de salud en la actualidad, si se tiene en cuenta que se trata de reacciones impredecibles, las cuales pueden ir desde formas clínicas inaparentes hasta hepatitis fulminantes en un porcentaje mayor que en el resto de las enfermedades hepáticas de otra causa. No existen estudios específicos para su diagnóstico, por lo que la promoción y prevención constituyen las únicas herramientas eficaces para disminuir su morbilidad y mortalidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hepatitis medicamentosa. [Internet] En: MedlinePlus. Enciclopedia médica [citado 16 Mar 2011] Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000226.htm>
2. Hepatitis por sustancias tóxicas y medicamentos. En: Harrinson TR. Principios de medicina interna. 16 ed. México DF: McGraw-Hill Interamericana;2006.
3. Sánchez David C. Hepatitis tóxicas. [Internet] [citado 16 Mar 2011] Disponible en: <http://www.aibarra.org/Guias/5-13.htm>
4. Andrade RJ, López Ortega S. Hepatitis tóxicas. [Internet] Rev Esp Enferm Dig. 2006;98(9) [citado 16 Mar 2011] Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-01082006000900009&script=sci_arttext
5. Tagle Arróspide M. Hepatitis aguda tóxica por fármacos. [Internet] Diagnóstico. 2000;39(1). [citado 16 Mar 2011] Disponible en: <http://www.fihu-diagnostico.org.pe/revista/numeros/2000/enefeb00/32-34.html>
6. De la Peña Llerandi A. Hepatopatía por medicamentos. [Internet] [citado 16 Mar 2011] Disponible en: <http://hepatopatiapormedicamentos.blogspot.com/>
7. Hoafnagle JH. Acute viral hepatitis. En: Goldman L, Ansiello D. CECIL. Tratado de medicina interna. 23 ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier;2007.
8. Teoh NC, Chittun S, Farell GC. Drug- induced hepatitis. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 9 ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elevier; 2010.
9. Andrade RJ, Lucena MI, Camargo R. Hepatitis medicamentosas y tóxicas. [Internet] [citado 16 Mar 2011] Disponible en: http://www.companiamedica.com/libros_gratis/sistema_digestivo/hepatitis_med icamentosas_y_cronicas.pdf
10. ----, Lucena MI, García Cortés M. Hepatotoxicidad por remedios herbales. Gastroenterol Hepatol. 2002;25:327-32.

Recibido: 11 de octubre de 2011

Aprobado: 27 de octubre de 2011

Tania Delia Carbonell Amiot. Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", avenida de los Libertadores s/n, entre calles 4ta y 6ta, reparto Sueño, Santiago de Cuba, Cuba.