

Eduardo Andrés Pesantes Gómez ^a; Andrés Alberto Vásquez Gaibor ^b; Raúl Enrique Carrión Sánchez ^c; Lorena Alexandra Chiluisa Cobo ^d

Toxicidad hepática por medicamentos

Hepatic toxicity due to medications

Revista Científica Mundo de la Investigación y el Conocimiento. Vol. 3 núm.2, abril, ISSN: 2588-073X, 2019, pp. 350-371

DOI: [10.26820/recimundo/3.\(2\).abril.2019.350-371](https://doi.org/10.26820/recimundo/3.(2).abril.2019.350-371)

URL: <http://www.recimundo.com/index.php/es/article/view/451>

Código UNESCO: 3201.04 Patología Clínica

Tipo de Investigación: Artículo de Revisión

Editorial Saberes del Conocimiento

Recibido: 15/01/2019

Aceptado: 18/02/2019

Publicado: 31/04/2019

Correspondencia: dr.eduardopesantes@gmail.com

- a. Médico; dr.eduardopesantes@gmail.com
- b. Médico; andresvq3@hotmail.com
- c. Médico; dr.raulcarrions@hotmail.com
- d. Médica Cirujana; lore_chiluisa@hotmail.com

RESUMEN

Los problemas relacionados con los medicamentos incluyen errores de medicación y reacciones adversas a los medicamentos. El hígado es el órgano responsable del proceso metabólico del cuerpo, de hecho, la mayoría de los medicamentos se modifican o metabolizan en el hígado. Por lo tanto, es probable que los fármacos que dependen principalmente del hígado para su eliminación sistémica tengan una eliminación reducida y una acumulación posterior, lo que lleva a una concentración excesiva de fármaco en plasma y efectos adversos. A pesar de esto, las consecuencias de la deficiencia hepática en la farmacocinética del fármaco no son consistentemente estables ni predecibles. Las propiedades farmacocinéticas de un fármaco administrado pueden modificarse debido a alteraciones en la hemodinámica y / o en el llamado aclaramiento intrínseco. Los fármacos con metabolismo de primer paso requieren reducción de las dosis orales; para los medicamentos de alto aclaramiento, tanto las dosis de carga como las de mantenimiento deben ajustarse, mientras que, para los medicamentos de bajo aclaramiento, la dosis de mantenimiento simplemente requiere actualizaciones siempre que sea posible, la medición del nivel del medicamento en la sangre y el control de los eventos adversos deben realizarse con bastante frecuencia. En resumen, hay una gran categoría de medicamentos utilizados para distintas prescripciones terapéuticas que son nocivas para el hígado y el riñón y, por ende, deben ser administradas con precaución; particularmente cuando se suministra en dosis altas o se usa para tratamientos crónicos a largo plazo. Esta revisión arroja luz sobre varios fármacos que inducen la hepatotoxicidad renal y, con su mecanismo de daño y el escenario clínico.

Palabras Claves: Hepatotoxicidad; Medicamentos; Hígado; Efectos Adversos.

Toxicidad hepática por medicamentos

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Eduardo Andrés Pesantes Gómez; Andrés Alberto Vásquez Gaibor; Raúl Enrique Carrión Sánchez; Lorena Alexandra Chiluisa Cobo

ABSTRACT

Problems related to medications include medication errors and adverse reactions to medications. The liver is the organ responsible for the body's metabolic process; in fact, most drugs are modified or metabolized in the liver. Therefore, it is likely that drugs that depend mainly on the liver for systemic elimination have a reduced elimination and a subsequent accumulation, which leads to an excessive concentration of drug in plasma and adverse effects. Despite this, the consequences of hepatic deficiency in the pharmacokinetics of the drug are not consistently stable or predictable. The pharmacokinetic properties of a drug administered can be modified due to alterations in the hemodynamics and / or in the so-called intrinsic clearance. Drugs with first-pass metabolism require reduction of oral doses; for high-clearance medications, both loading and maintenance doses should be adjusted, while for low-clearance medications, the maintenance dose simply requires updates whenever possible, measuring the level of the drug in the blood and the control of adverse events should be done quite frequently. In summary, there is a large category of drugs used for different therapeutic prescriptions that are harmful to the liver and kidney and, therefore, should be administered with caution; particularly when it is supplied in high doses or used for chronic long-term treatments. This review sheds light on several drugs that induce renal hepatotoxicity and, with its mechanism of damage and the clinical scenario.

Key Words: Hepatotoxicity; Medications; Liver; Adverse effects.

Introducción.

Los problemas relacionados con los medicamentos incluyen errores de medicación (que involucran un error en el proceso de prescripción, dispensación o administración de un medicamento, ya sea que tengan consecuencias adversas o no) y reacciones adversas a los medicamentos (cualquier respuesta a un medicamento que sea nocivo y no deseado, y que ocurre a dosis normalmente utilizadas en humanos para la profilaxis, el diagnóstico o la terapia de la enfermedad, o para la modificación de la función fisiológica). Además, los eventos adversos de los medicamentos se pueden definir como una lesión, ya sea relacionada o no con el uso de un medicamento (Koh, Moideen Kutty, & Li, 2000). El hígado es el centro de la actividad metabólica del cuerpo; de hecho, la mayoría de los medicamentos se modifican o metabolizan en el hígado. Por lo tanto, los medicamentos que dependen principalmente del hígado para su depuración sistémica tienden a tener una eliminación reducida y una acumulación subsiguiente, lo que lleva a una concentración plasmática excesiva y efectos adversos. Sin embargo, los efectos de la insuficiencia hepática en la farmacocinética del medicamento no son consistentes o predecible. Además, la influencia de la enfermedad hepática en diferentes fármacos puede ser variable, a pesar de que comparten la misma vía metabólica. Las principales enfermedades hepáticas incluyen cirrosis, abuso de alcohol, hepatitis A, B, C, D y E, Hígado graso, Epstein Barrovirus (mononucleosis infecciosa), enfermedad del hígado graso no alcohólico y hemocromatosis.

Las propiedades farmacocinéticas de un fármaco administrado pueden modificarse debido a alteraciones en la hemodinámica y / o en el llamado aclaramiento intrínseco (la magnitud de la capacidad de transporte o metabolización del fármaco del hígado en ausencia de

Toxicidad hepática por medicamentos

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Eduardo Andrés Pesantes Gómez; Andrés Alberto Vásquez Gaibor; Raúl Enrique Carrión Sánchez; Lorena Alexandra Chiluisa Cobo

influencias hemodinámicas). La depuración hepática es un producto del flujo sanguíneo y la extracción. Sin embargo, estas estimaciones no son precisas ni prácticas para su uso clínico ya que tanto la perfusión hepática como el aclaramiento intrínseco pueden verse afectados en la enfermedad hepática avanzada en grados impredecibles. La situación se complica aún más por la derivación de la sangre alrededor y dentro del hígado, convirtiéndose en un determinante importante de la disposición del fármaco, en particular, la extracción de primer paso. La derivación es un determinante importante de la eliminación de compuestos de alta extracción, como los ácidos biliares, que se pueden usar como una medida de este parámetro.

Aunque se utilizan diversas pruebas como la prueba de función hepática, el aclaramiento de verde de indocianina, la puntuación de Child Pugh y la puntuación de Meld para la predicción de la función hepática alterada, aún no se pueden determinar las dosis de medicamentos en estos pacientes de manera confiable. Los fármacos con metabolismo de primer paso requieren reducción de las dosis orales; para los medicamentos de alto aclaramiento, tanto las dosis de carga como las de mantenimiento deben ajustarse, mientras que, para los medicamentos de bajo aclaramiento, la dosis de mantenimiento solo necesita un ajuste siempre que sea posible, la medición del nivel del medicamento en la sangre y el monitoreo de los eventos adversos deben realizarse con bastante frecuencia (Amrapurkar, 2011).

Metodología.

Para el desarrollo de este proceso investigativo, se plantea como metodología la encaminada hacia una orientación científica particular que se encuentra determinada por la necesidad de indagar en forma precisa y coherente una situación, en tal sentido (Dávila,

2015) define la metodología “como aquellos pasos previos que son seleccionados por el investigador para lograr resultados favorables que le ayuden a plantear nuevas ideas”. (p.66)

Lo citado por el autor, lleva a entender que el desarrollo de la acción investigativa busca simplemente coordinar acciones enmarcadas en una revisión bibliográfica con el fin de complementar ideas previas relacionadas a la toxicidad hepática causada por medicamentos a través de una revisión de literatura, para así finalmente elaborar un cuerpo de consideraciones generales que ayuden a ampliar el interés propuesto.

Tipo de Investigación

Dentro de toda práctica investigativa, se precisan acciones de carácter metodológico mediante las cuales, se logra conocer y proyectar los eventos posibles que la determinan, así como las características que hacen del acto científico un proceso interactivo ajustado a una realidad posible de ser interpretada. En este sentido, se puede decir, que la presente investigación corresponde al tipo documental, definido por **(CASTRO, 2016)**, “se ocupa del estudio de problemas planteados a nivel teórico, la información requerida para abordarlos se encuentra básicamente en materiales impresos, audiovisuales y /o electrónicos”. (p.41).

En consideración a esta definición, la orientación metodológica permitió la oportunidad de cumplir con una serie de actividades inherentes a la revisión y lectura de diversos documentos donde se encontraron ideas explícitas relacionadas con los tópicos encargados de identificar a cada característica insertada en el estudio. Por lo tanto, se realizaron continuas interpretaciones con el claro propósito de revisar aquellas apreciaciones o investigaciones propuestas por

Toxicidad hepática por medicamentos

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Eduardo Andrés Pesantes Gómez; Andrés Alberto Vásquez Gaibor; Raúl Enrique Carrión Sánchez; Lorena Alexandra Chiluisa Cobo

diferentes investigadores relacionadas con el tema de interés, para luego dar la respectiva argumentación a los planteamientos, en función a las necesidades encontradas en la indagación.

Fuentes Documentales

El análisis correspondiente a las características que predomina en el tema seleccionado, llevan a incluir diferentes fuentes documentales encargadas de darle el respectivo apoyo y en ese sentido cumplir con la valoración de los hechos a fin de generar nuevos criterios que sirven de referencia a otros procesos investigativos. Para **(CASTRO, 2016)** las fuentes documentales incorporadas en la investigación documental o bibliográfica, “representa la suma de materiales sistemáticos que son revisados en forma rigurosa y profunda para llegar a un análisis del fenómeno”.(p.41). Por lo tanto, se procedió a cumplir con la realización de una lectura previa determinada para encontrar aquellos aspectos estrechamente vinculados con el tema, con el fin de explicar mediante un desarrollo las respectivas apreciaciones generales de importancia.

Técnicas para la Recolección de la Información

La conducción de la investigación para ser realizada en función a las particularidades que determinan a los estudios documentales, tiene como fin el desarrollo de un conjunto de acciones encargadas de llevar a la selección de técnicas estrechamente vinculadas con las características del estudio. En tal sentido, *(Bolívar, 2015)* refiere, que es “una técnica particular para aportar ayuda a los procedimientos de selección de las ideas primarias y secundarias”. (p. 71).

Por ello, se procedió a la utilización del subrayado, resúmenes, fichaje, como parte básica para la revisión y selección de los documentos que presentan el contenido teórico. Es decir, que mediante la aplicación de estas técnicas se pudo llegar a recoger informaciones en cuanto a la revisión bibliográfica de los diversos elementos encargados de orientar el proceso de investigación. Tal como lo expresa, (*Bolívar, 2015*) “las técnicas documentales proporcionan las herramientas esenciales y determinantes para responder a los objetivos formulados y llegar a resultados efectivos” (p. 58). Es decir, para responder con eficiencia a las necesidades investigativas, se introdujeron como técnica de recolección el método inductivo, que hizo posible llevar a cabo una valoración de los hechos de forma particular para llegar a la explicación desde una visión general.

Asimismo, se emplearon las técnicas de análisis de información para la realización de la investigación que fue ejecutada bajo la dinámica de aplicar diversos elementos encargados de determinar el camino a recorrer por el estudio, según, (*Bolívar, 2015*) las técnicas de procesamiento de datos en los estudios documentales “son las encargadas de ofrecer al investigador la visión o pasos que debe cumplir durante su ejercicio, cada una de ellas debe estar en correspondencia con el nivel a emplear” (p. 123). Esto indica, que para llevar a cabo el procesamiento de los datos obtenidos una vez aplicado las técnicas seleccionadas, tales como: fichas de resumen, textual, registros descriptivos entre otros, los mismos se deben ajustar al nivel que ha sido seleccionado.

Toxicidad hepática por medicamentos

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Eduardo Andrés Pesantes Gómez; Andrés Alberto Vásquez Gaibor; Raúl Enrique Carrión Sánchez; Lorena Alexandra Chiluisa Cobo

Resultados.

La insuficiencia hepática se produce cuando las células hepáticas se dañan significativamente y ya no pueden funcionar. Las posibles causas incluyen: 1) Sobredosis de paracetamol. Tomar demasiado acetaminofeno (Tylenol, otros) es la causa más común de insuficiencia hepática. La insuficiencia hepática aguda puede ocurrir después de una dosis muy grande de paracetamol, o después de dosis más altas que las recomendadas todos los días durante varios días. La cantidad máxima para adultos es de 1 gramo (1000 mg) por dosis y 4 gramos (4000 mg) por día; 2) Medicamentos recetados. Algunos medicamentos recetados, incluidos los antiinflamatorios no esteroideos y los anticonvulsivos, pueden causar insuficiencia hepática, por ejemplo: diclofenaco, carbamazepina; 3) Suplementos herbales. Los medicamentos y suplementos a base de hierbas, como la kava, la efedra, la cápsula craneal y el poleo, se han relacionado con la insuficiencia hepática; 4) Hepatitis y otros virus. La hepatitis A, la hepatitis B y la hepatitis E pueden causar insuficiencia hepática. Otros virus que pueden causar insuficiencia hepática aguda incluyen el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus y el virus del herpes simple; 5) Las toxinas. Las toxinas que pueden causar insuficiencia hepática incluyen el hongo silvestre venenoso *Amanita phalloides*, que a veces se confunde con especies comestibles; 6) Enfermedad autoinmune. Una enfermedad en la que su sistema inmunológico ataca las células hepáticas, causando inflamación y lesiones. La hepatitis autoinmune (AIH) es una excepción. Este tipo de enfermedad hepática ocurre cuando su sistema inmunológico ataca sus células hepáticas. La AIH es una afección crónica y puede provocar cirrosis (cicatrización) del hígado y (en última instancia) insuficiencia hepática (Bernal, 2013).

Mecanismo de daño hepático

El hígado es un objetivo importante de la toxicidad de los fármacos, los xenobióticos y el estrés oxidativo debido a su metabolismo único y su relación con el tracto gastrointestinal. En la enfermedad colestásica, los ácidos biliares generados de manera endógena producen apoptosis hepatocelular mediante la estimulación de la translocación de Fas desde el citoplasma a la membrana plasmática donde se produce la autoagregación para desencadenar la apoptosis. La activación de las células de Kupffer y la infiltración de neutrófilos extienden la lesión tóxica. Las células de Kupffer liberan especies reactivas de oxígeno (ROS), citoquinas y quimiocinas, que inducen la extravasación y activación de neutrófilos. El hígado expresa muchas isoformas del citocromo P450, incluido el CYP2E1 inducido por etanol. CYP2E1 genera ROS, activa muchos sustratos toxicológicamente importantes y puede ser la vía central por la cual el etanol causa estrés oxidativo. En la toxicidad del paracetamol, no elimina el superóxido para producir peroxinitrito, que luego causa la nitración de proteínas y lesiones en los tejidos. En los ratones knockout inducidos por el óxido nítrico sintasa (iNOS), se evita la nitración, pero la producción de superóxido no atrapado provoca que se produzca una peroxidación lipídica tóxica. La esteatosis microvesicular, la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y la hepatitis citolítica implican disfunción mitocondrial, incluido el deterioro de la betaoxidación del ácido graso mitocondrial, la inhibición de la respiración mitocondrial y el daño al ADN mitocondrial. La inducción de la transición de la permeabilidad mitocondrial (TMP) es otro mecanismo que causa un fallo mitocondrial, que puede provocar una necrosis por agotamiento de ATP o apoptosis dependiente de caspasa si el agotamiento de ATP no se produce completamente (Jaeschke, 2011).

Toxicidad hepática por medicamentos

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Eduardo Andrés Pesantes Gómez; Andrés Alberto Vásquez Gaibor; Raúl Enrique Carrión Sánchez; Lorena Alexandra Chiluisa Cobo

Medicamentos que causan toxicidad hepática

El hígado es el órgano principal para mantener el ambiente interno del cuerpo. Actualmente no hay forma de reembolsar la ausencia de función hepática. Su mayor influencia está en el flujo de nutrientes y controla el metabolismo de los carbohidratos, proteínas y grasas. Las drogas son una causa importante de lesión hepática. Se ha informado que más de 900 medicamentos, toxinas y hierbas causan daño hepático. Las drogas representan el 2-5% de los casos de pacientes hospitalizados con ictericia y aproximadamente el 10% de todos los casos de hepatitis aguda. La enfermedad hepática crónica y la cirrosis representan aproximadamente el 2% de la media en 17 países con cerca de 40,000 muertes por año. Teniendo en cuenta la importancia de la hepatotoxicidad inducida por fármacos como una causa importante de daño hepático, esta revisión arroja luz sobre varios fármacos que inducen hepatotoxicidad, con su mecanismo de daño hepático y escenario clínico (Aashish, Sachdeva, & Bafna, 2012). Los fármacos antituberculosos, terapia con rifampicina e INH tienen una mayor incidencia de hepatitis por inducción de la enzima citocromo P450 inducida por rifampicina, que provoca un aumento de la producción de los metabolitos tóxicos de la acetilhidracina (AcHz). La rifampicina también aumenta el metabolismo de INH a ácido isonicotínico e hidracina, los cuales son hepatotóxicos. La hepatotoxicidad por isoniazida varía desde la elevación asintomática de las transaminasas séricas hasta la insuficiencia hepática que requiere trasplante hepático. Esto no es causado por niveles altos de isoniazida en plasma, pero parece representar una respuesta idiosincrásica. La INH se metaboliza a monoacetil hidrazina, que se metaboliza aún más a un producto tóxico por el citocromo P450 que conduce a la hepatotoxicidad. Los estudios genéticos en humanos han demostrado que el citocromo P4502E1 (CYP2E1) está involucrado en la

hepatotoxicidad de los medicamentos contra la tuberculosis. El genotipo CYP2E1 c1 / c1 está asociado con una mayor actividad de CYP2E1 y puede conducir a una mayor producción de hepatotóxicas. La isoniacida tiene un efecto inhibitor sobre la actividad de CYP1A2, 2A6, 2C19 y 3A4. Se sugiere que CYP1A2 esté involucrado en la desintoxicación de hidracina. La isoniacida puede inducir su propia toxicidad, posiblemente por la inducción o inhibición de estas enzimas (Aashish, Sachdeva, & Bafna, 2012). La rifampicina también interactúa con los fármacos antirretrovirales y afecta los niveles plasmáticos de estos fármacos, así como el riesgo de hepatotoxicidad.

Fármacos antituberculosos

En los fármacos antituberculosos, la terapia con rifampicina e INH tiene una mayor incidencia de hepatitis. Inducción de la enzima citocromo P450 inducida por rifampicina, que provoca un aumento de la producción de los metabolitos tóxicos de la acetilhidracina (AcHz). La rifampicina también aumenta el metabolismo de INH a ácido isonicotínico e hidracina, los cuales son hepatotóxicos. La hepatotoxicidad por isoniazida varía desde la elevación asintomática de las transaminasas séricas hasta la insuficiencia hepática que requiere trasplante hepático. Esto no es causado por niveles altos de isoniazida en plasma, pero parece representar una respuesta idiosincrásica. La INH se metaboliza a monoacetil hidrazina, que se metaboliza aún más a un producto tóxico por el citocromo P450 que conduce a la hepatotoxicidad. Los estudios genéticos en humanos han demostrado que el citocromo P450E1 (CYP2E1) está involucrado en la hepatotoxicidad de los medicamentos contra la tuberculosis. El genotipo CYP2E1 c1 / c1 está asociado con una mayor actividad de CYP2E1 y puede conducir a una mayor producción de hepatotóxicas. La isoniacida tiene un efecto inhibitor sobre la actividad de CYP1A2, 2A6, 2C19

Toxicidad hepática por medicamentos

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Eduardo Andrés Pesantes Gómez; Andrés Alberto Vásquez Gaibor; Raúl Enrique Carrión Sánchez; Lorena Alexandra Chiluisa Cobo

y 3A4. Se sugiere que CYP1A2 esté involucrado en la desintoxicación de hidracina. La isoniacida puede inducir su propia toxicidad, posiblemente por la inducción o inhibición de estas enzimas (Aashish, Sachdeva, & Bafna, 2012). La rifampicina también interactúa con los fármacos antirretrovirales y afecta los niveles plasmáticos de estos fármacos, así como el riesgo de hepatotoxicidad.

Medicamentos antirretrovirales

Se ha informado de que varios antirretrovirales causan hepatitis aguda; con mayor frecuencia causan elevaciones asintomáticas de las transaminasas. La toxicidad hepática es más frecuente entre los sujetos con hepatitis C crónica y / o B. La incidencia de toxicidad hepática inducida por fármacos no es bien conocida para la mayoría de los antirretrovirales. La toxicidad hepática, especialmente la toxicidad grave, es claramente más frecuente en individuos coinfectados con VHC (Hepatitis C) y / o VHB (Hepatitis B) tratados con TARGA (terapia antirretrovírica altamente activa generalmente en combinación de dos o tres medicamentos). Mark S. Sulkowski realizó un estudio sobre la lesión hepática inducida por fármacos asociada con la terapia antirretroviral que incluye los inhibidores de la proteasa del VIH-1, 12 mostraron que una persona con una enfermedad hepática significativa puede tener una concentración sérica más alta de inhibidores de la proteasa (IP) metabolizados hepáticamente; sin embargo, hasta la fecha, hay pocos datos que vinculen firmemente altas concentraciones de IP y hepatotoxicidad. Entre los IP específicos, el uso de dosis completas de ritonavir parece estar asociado con el mayor riesgo de desarrollar LEE. Sin embargo, los datos recientes sugieren que el uso de dosis bajas de ritonavir para estimular farmacológicamente otros IP, como lopinavir, no se asocia con un mayor riesgo de lesión hepática en comparación con otros PI, como nelfinavir o indinavir.

Otros IP (por ejemplo, indinavir y atazanavir) están asociados con un aumento benigno en la bilirrubina no conjugada en pacientes infectados por VIH, debido a su inhibición directa de la actividad de la UTG hepática. Medicamentos antihiperlipidémicos El medicamento antihiperlipidémico con el mayor potencial de lesión hepática es la formulación de liberación sostenida de niacina. Los inhibidores de la HMG CoA reductasa, también conocidos como estatinas, muy rara vez causan daño hepático clínicamente significativo, aunque la elevación asintomática de las aminotransferasas es común. La noción de que la ezetimiba puede tener menos riesgo de hepatotoxicidad ha sido cuestionada recientemente y puede que no sea una "alternativa segura" a las estatinas en pacientes con enfermedad hepática preexistente (Manish, Russo, & Bonkovsky, 2007)

La hepatotoxicidad relacionada con atorvastatina se ha asociado con un patrón mixto de lesión hepática, típicamente ocurre varios meses después del inicio de la medicación. La lesión hepática mixta en patrones hepatocelulares y colestásicos también se ha observado con el uso de Lovastatin. Este tipo de lesión hepática cubre daños con proporciones variables de compromiso citotóxico y colestásico. El efecto directo o las producciones por aducto enzima-fármaco conducen a disfunción celular, disfunción de membrana, respuesta de células T citotóxicas. Un caso reportado en el que se realizó una biopsia de hígado reveló hallazgos histológicos de necrosis centrilobular y colestasis con un infiltrado inflamatorio mixto. Tratando enfermedades humanas y están aquí para quedarse. Los datos disponibles indican que las estatinas son notablemente seguras desde un punto de vista hepático, pero hay varios problemas relacionados con su uso en humanos que requieren más investigación y control.

Toxicidad hepática por medicamentos

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Eduardo Andrés Pesantes Gómez; Andrés Alberto Vásquez Gaibor; Raúl Enrique Carrión Sánchez; Lorena Alexandra Chiluisa Cobo

Medicamentos antihiperlipidémicos

El medicamento antihiperlipidémico con el mayor potencial de lesión hepática es la formulación de liberación sostenida de niacina. Los inhibidores de la HMG CoA reductasa, también conocidos como estatinas, muy rara vez causan daño hepático clínicamente significativo, aunque la elevación asintomática de las aminotransferasas es común. La noción de que la ezetimiba puede tener menos riesgo de hepatotoxicidad ha sido cuestionada recientemente y puede que no sea una "alternativa segura" a las estatinas en pacientes con enfermedad hepática preexistente (Manish, Russo, & Bonkovsky, 2007).

La hepatotoxicidad relacionada con atorvastatina se ha asociado con un patrón mixto de lesión hepática, típicamente ocurre varios meses después del inicio de la medicación. La lesión hepática mixta en patrones hepatocelulares y colestásicos también se ha observado con el uso de Lovastatin. Este tipo de lesión hepática cubre daños con proporciones variables de compromiso citotóxico y colestásico. El efecto directo o las producciones por aducto enzima-fármaco conducen a disfunción celular, disfunción de membrana, respuesta de células T citotóxicas. Un caso reportado en el que se realizó una biopsia de hígado reveló hallazgos histológicos de necrosis centrilobular y colestasis con un infiltrado inflamatorio mixto. Tratando enfermedades humanas y están aquí para quedarse. Los datos disponibles indican que las estatinas son notablemente seguras desde un punto de vista hepático, pero hay varios problemas relacionados con su uso en humanos que requieren más investigación y control.

Agentes anestésicos

Estos son los agentes que causan la pérdida reversible de dolor y sensación. Estos son de dos tipos, anestésicos locales y anestésicos generales. Estos agentes causan daño hepatocelular (toxicidad directa e hipersensibilidad mediada por el sistema inmune) e interfieren con el metabolismo de la bilirrubina y causan colestasis (Aashish, Sachdeva, & Bafna, 2012). Se introdujo halotano como anestésico en 1956 y reemplazó al éter como el anestésico de elección. Dentro de dos años, se reportaron casos aislados de hepatitis severa. Se han definido dos tipos de hepatotoxicidad mediada por halotano: el primer tipo, tipo I, es una hepatotoxicidad posoperatoria leve y autolimitada, con una forma leve de lesión hepatocelular que se puede observar en aproximadamente el 20% de los pacientes tratados con halotano. Se supone que la lesión hepática leve es el resultado de la acción directa del halotano sobre las células hepáticas. El segundo tipo de hepatotoxicidad mediada por halotano es la hepatitis por halotano tipo II. La incidencia de este tipo de hepatotoxicidad después de la administración de halotano es de un caso por cada 10000 a 30000 pacientes adultos. El mecanismo probable es probablemente una hepatotoxicidad inmunomediada; los anticuerpos están contra las proteínas microsomales hepáticas modificadas en la superficie de los hepatocitos.

Medicamentos antiepilépticos

La lesión hepática asociada con medicamentos antiepilépticos es bien reconocida. La frecuencia de los medicamentos antiepilépticos más comunes es rara, pero las consecuencias pueden ser muy graves y provocar la muerte o el trasplante de hígado debido a la insuficiencia

Toxicidad hepática por medicamentos

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Eduardo Andrés Pesantes Gómez; Andrés Alberto Vásquez Gaibor; Raúl Enrique Carrión Sánchez; Lorena Alexandra Chiluisa Cobo

hepática aguda inducida por estos medicamentos. Los mecanismos detrás de la hepatotoxicidad inducida por los fármacos antiepilépticos no están claros. Los metabolitos reactivos de los fármacos antiepilépticos pueden, en algunos casos, conducir a una citotoxicidad directa y necrosis de las células hepáticas, mientras que en otros casos esto puede conducir a la formación de neoantígenos que inducen mecanismos inmunoalérgicos (Aashish, Sachdeva, & Bafna, 2012). La carbamazepina (CBZ) incrementará la transferencia de gamma glutamilo y en menor medida en fosfatasa alcalina (ALP), debido a sus propiedades inductoras de enzimas. La CBZ puede provocar lesiones colestásicas y hepatocepatocelulares, incluso formación de granulomas en el hígado. Se cree que el metabolismo de la carbamazepina desempeña un papel importante en la patogénesis de CBZ (Jaeschke, 2011). El ácido valproico (VPA) es un fármaco antiepiléptico potente y también se usa ampliamente. Por lo general, es bien tolerado, pero la elevación de cualquier enzima hepática puede ocurrir hasta en un 20% de los pacientes. Existe un hipotético mecanismo de toxicidad del VPA. Esta hipótesis - la oxidación de los lípidos endógenos. El VPA forma un éster conjugado con carnitina que puede conducir a una deficiencia secundaria de carnitina. Varias líneas de evidencia indirecta y estudios in vitro indican que el derivado tioéster de VPA y coenzima A puede existir como un intermediario metabólico en el tejido hepático. El agotamiento de la coenzima A o VPA CoA éster en sí mismo podría ser responsable de la inhibición del metabolismo mitocondrial (Aashish, Sachdeva, & Bafna, 2012).

La hepatotoxicidad de la fenitoína es una reacción idiosincrásica grave que ocurre en menos del uno por ciento de los pacientes. La hepatotoxicidad de la fenitoína puede elevar el nivel de aminotransferasas, deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, bilirrubina y tiempo de protrombina en el suero. Aunque se desconoce el mecanismo exacto de la hepatotoxicidad de la

fenitoína; la mayoría de la literatura apoya un mecanismo de hipersensibilidad (Aashish, Sachdeva, & Bafna, 2012). Con las crecientes indicaciones y mercados para los FAE, es imprescindible una mejor comprensión de su farmacocinética y potencial toxicidad. Los siguientes son algunos puntos a considerar cuando el paciente está en tratamiento antiepiléptico;

1. No hay un valor comprobado de las pruebas de sangre de rutina para controlar las funciones hepáticas en pacientes asintomáticos. Recomiendan una prueba de referencia para identificar un problema existente;
2. La presencia de una enfermedad hepática subyacente puede requerir un ajuste de la dosis y no necesariamente la interrupción de la medicación. Las excepciones se aplican a FBM, VPA y posiblemente CBZ;
3. En la mayoría de los casos establecidos, la toxicidad hepática es idiosincrásica o parte de una reacción de hipersensibilidad. La hepatotoxicidad dependiente de la dosis es rara y generalmente reversible con la interrupción rápida del agente causal.

Medicamentos antihipertensivos

Los antihipertensivos son una causa relativamente poco frecuente de daño hepático. Los síntomas varían según el grado de exposición y, por tanto, la extensión del daño o lesión hepática. El daño hepático leve puede causar pocos o ningún síntoma, mientras que un daño severo puede provocar insuficiencia hepática. Los síntomas pueden ser agudos, subagudos o crónicos, dependiendo de la gravedad de la exposición. Factores como la edad, la raza, el sexo, la salud general y los problemas hepáticos subyacentes también pueden influir en el riesgo de una persona de desarrollar problemas hepáticos y en la gravedad de los síntomas (Ehnert, Lukoschek, & Bachmann, 2012). Se ha informado que los pacientes que reciben metildopa presentan aumentos de las transaminasas séricas y, según varios informes, Encontrado en dos a 10% de los

Toxicidad hepática por medicamentos

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Eduardo Andrés Pesantes Gómez; Andrés Alberto Vásquez Gaibor; Raúl Enrique Carrión Sánchez; Lorena Alexandra Chiluisa Cobo

pacientes que reciben el medicamento. El daño hepático, que puede tomar la forma de hepatitis aguda, hepatitis crónica activa o colestasis, ocurre con más frecuencia en las mujeres y no existe la misma relación temporal cercana entre el momento del inicio de la lesión hepática clínica manifiesta, que en el 50% de los casos ocurre después de cuatro semanas.

Los estudios in vitro han demostrado que el fármaco se metaboliza por microsomas de hígado humano y de rata, por el sistema del citocromo P450, con la consiguiente unión covalente a macromoléculas celulares. Esta unión covalente es inhibida por una variedad de agentes, entre ellos el glutatión, el ácido ascórbico y la superóxido dismutasa, compatibles con la oxidación de la metildopa por los aniones superóxido generados por el citocromo P450 a una quinona reactiva o semi-quinona (Aashish, Sachdeva, & Bafna, 2012). La metildopa es un profármaco, el metabolito activo, alfa-metilnorepinefrina, disminuye la presión arterial al estimular los receptores alfa-adrenérgicos inhibitorios centrales 2 y posiblemente por la reducción de los niveles plasmáticos de renina. En raras ocasiones, esto también podría causar disfunción sexual, ginecomastia, trombocitopenia, anemia hemolítica, leucopenia, hiperprolactinemia, colestasis, hepatitis y lesión hepatocelular y síndrome similar al LES. El mecanismo de la hepatitis no se entiende completamente, se cree que está relacionado con la transformación anormal de la alfa-metildopa por el citocromo P450 y una reacción inmunitaria al metabolito resultante. El daño hepatocelular causado por la alfa-metildopa generalmente es reversible al suspender el medicamento.

Los antidepresivos

La mayoría de los antidepresivos tricíclicos son potencialmente hepatotóxicos. Aunque otros tricíclicos (incluyendo amitriptilina, desipramina, doxepina) rara vez causan enfermedad hepática, la reactividad cruzada informada debe excluir su uso cuando se sospecha sensibilidad a uno. La hepatopatía inducida por amineptina es principalmente colestásica, aunque puede observarse una necrosis moderada. El compuesto tiene una cadena lateral de ácido heptanoico. - oxidación, que conduce a la inhibición de la oxidación b de ácidos grasos de cadena media y corta. Por lo tanto, ambos fármacos son convertidos por P450 en metabolitos reactivos que pueden inducir una reacción de hipersensibilidad en individuos genéticamente susceptibles. La Imipramina puede inducir una ictericia colestásica que generalmente no es progresiva (Aashish, Sachdeva, & Bafna, 2012). Los inhibidores de la MAO, que se derivan de la hidracina, son todas hepatotoxinas potenciales. Las hidracinas pueden ser metabolizadas por P450 a intermedios tóxicos. Su metabolismo y mecanismo se asemejan al de la isoniazida, también una hidracina. Queda disponible un inhibidor de MAO hidracina sustituido, a saber, fenelzina; Se han reportado casos de hepatitis. Cosmin Sebastian Voican. En otras circunstancias, se ha informado de casos de insuficiencia hepática potencialmente mortal y muerte en pacientes tratados con antidepresivos. Para los fármacos más antiguos, en particular los inhibidores de la MAO, los antidepresivos tricíclicos / tetracíclicos, la fluoxetina y la mianserina, los datos son escasos porque los resultados de los ensayos clínicos no están disponibles, y solo se han publicado informes de casos. Con los medicamentos más recientes, como duloxetina, venlafaxina, bupropión y agomelatina, los datos de los ensayos clínicos y los informes de casos publicados están disponibles. En pacientes con un aumento concomitante de ALT y bilirrubina, la continuación del tratamiento (particularmente de imipramina / desipramina, amitriptilina,

Toxicidad hepática por medicamentos

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Eduardo Andrés Pesantes Gómez; Andrés Alberto Vásquez Gaibor; Raúl Enrique Carrión Sánchez; Lorena Alexandra Chiluisa Cobo

paroxetina, trazodona o agomelatina) a pesar de la hepatotoxicidad puede provocar insuficiencia hepática grave o disfunción hepatocelular crónica que puede progresar a cirrosis hepática. Aunque es un evento poco frecuente, el DILI de los medicamentos antidepresivos puede ser irreversible, y los médicos deben ser conscientes de ello. La vigilancia con aminotransferasa es la herramienta más útil para detectar DILI, y es esencial suspender rápidamente el medicamento responsable.

Conclusiones.

Ver el estado de la hepatotoxicidad renal e inducida por fármacos como las principales causas de daño renal y hepático. La inclinación de las drogas tóxicas es enorme y un informe completo es difícil. En resumen, hay una gran categoría de medicamentos utilizados para diferentes indicaciones terapéuticas que son tóxicos para el hígado y el riñón y, por lo tanto, deben administrarse con precaución; particularmente cuando se administra en dosis altas o se usa para administración crónica a largo plazo. Esta revisión arroja luz sobre varios fármacos que inducen la hepatotoxicidad renal y, con su mecanismo de daño y escenario clínico.

Bibliografía.

Aashish, P., Sachdeva, T., & Bafna, P. (2012). Drug induced hepatotoxicity. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2(5), 233-243.

Amrapurkar, D. (2011). Prescribing medications in patients with decompensated liver cirrhosis. *Int J Hepatol*, 22(1), 519-526.

Bernal, W. (2013). Insuficiencia hepática aguda. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 30(3), 335-340.

Bolívar, J. (2015). *Investigación Documental*. México: Editorial Pax.

Castro, J. (2016). *Técnicas Documentales*. México: Editorial Limusa.

Dávila, A. (2015). *Diccionario de Términos Científicos*. Caracas: Editorial Oasis.

Ehnert, S., Lukoschek, T., & Bachmann, A. (2012). The right choice of antihypertensives protects primary human hepatocytes from ethanol- and recombinant human TGF- β 1-induced cellular damage. *Hepat Med*, 5(1), 31-41.

Jaeschke, H. (2011). *Mechanisms of hepatotoxicity*.

Koh, Y., Moideen Kutty, F., & Li, S. (2000). Drug-related problems in hospitalized patients on polypharmacy: the influence of age and gender. *Ther Clin Risk Manag*, 1(1), 39-48.

Manish, T., Russo, M., & Bonkovsky, H. (2007). Statins and liver injury. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 9(9), 605-606.