

7

HEPATITIS MEDICAMENTOSAS Y TÓXICAS

RJ Andrade
MI Lucena
R Camargo

Una amplia mayoría de fármacos son de carácter lipofílico y, en consecuencia, deben ser transformados en compuestos más polares como paso previo a su eliminación renal o biliar. Este proceso de biotransformación tiene lugar primordialmente en el hígado, habitualmente en 2 fases. Las reacciones de fase I (fundamentalmente oxidativas) catalizadas por el citocromo P-450 con frecuencia generan metabolitos reactivos con capacidad para inducir peroxidación lipídica o unirse covalentemente a macromoléculas o DNA, provocando necrosis celular. Las reacciones de fase II neutralizan dichos metabolitos en procesos de conjugación con glucurónidos, sulfatos o glutatión.

Una minoría de los más de 1100 principios activos que hasta la fecha han sido incriminados en incidencias de hepatotoxicidad, originan lesión hepática de forma intrínseca (dependiente de la dosis), predecible y reproducible. Algunas de estas hepatotoxinas actúan directamente sobre el hepatocito, y otras a través de un compuesto tóxico generado durante su metabolismo. Con una amplia mayoría de agentes, no obstante, la toxicidad hepática ocurre en raras ocasiones (característicamente entre 1/10.000 a 1/100.000 exposiciones), de modo impredecible y no ligado a la dosis (hepatotoxicidad idiosincrásica). Se cree que el mecanismo subyacente a ésta forma de hepatotoxicidad es una variabilidad genética de las isoenzimas del citocromo P-450 (CYP), que determinaría la ausencia de metabolismo de un precursor determinado, o generación en exceso de metabolitos tóxicos (idiosincrasia metabólica). En algunos casos predomina un mecanismo inmunoalérgico (hipersensibilidad) probablemente derivado de la formación de aductos fármaco-proteínas que actúan como neoantígenos, despertando una respuesta humoral y/o celular. Neoantígenos resultantes de la unión del metabolito reactivo a las proteínas microsomales que lo han generado serían responsables de la presencia de títulos demostrables de anticuerpos contra CYP2C9 (LKM-II) en la hepatitis por ácido tienílico, o contra CYP1A2 en la inducida por hidralazina. En una variedad de idiosincrasia inmunológica (nitrofurantoína, diclofenaco) el metabolito reactivo puede alterar algunas proteínas nativas aunque no lo suficiente como para que se comporten como neoantígenos, sino como autoantígenos, expresándose anticuerpos contra proteínas nucleares (anticuerpos antinucleares), actina (anticuerpos antimúsculo liso). Un mismo fármaco puede provocar lesión hepática por diferentes mecanismos.

Multitud de factores asociados como genéticos, edad, sexo, dieta, tabaco y alcohol, gestación, enfermedad preexistente y consumo simultáneo de otros fármacos, pueden interferir en el metabolismo hepático de los medicamentos, bien por actuar como inductores o inhibidores enzimáticos o por alterar los sistemas de detoxificación, exacerbando o atenuando el potencial hepatotóxico de un agente.

La expresión clínica de la hepatotoxicidad es extraordinariamente variable, comprendiendo desde alteraciones asintomáticas y reversibles de las transaminasas, hasta enfermedad hepática fulminante. Si bien el hepatocito es la célula diana habitual y la hepatitis aguda icterica o anictérica la forma de presentación más frecuente (90% de los casos), otras células (del epitelio biliar, endoteliales, de Ito,) pueden resultar dañadas de forma aislada o en combinación, dando lugar en la práctica a cualquier tipo de lesión hepática aguda o crónica, incluyendo esteatohepatitis, hepatitis crónica activa, fibrosis, cirrosis, enfermedad venooclusiva y neoplasias. Aunque tiende a existir una asociación entre grupo farmacológico y tipo de daño hepático producido (neurolépticos-hepatitis colestásica; antituberculosos-lesión hepatocelular aguda), un mismo fármaco puede ocasionar distintos síndromes clínico-patológicos. Ocasionalmente, la hepatotoxicidad puede presentarse en el contexto de un síndrome de hipersensibilidad generalizada, con fiebre, rash y linfadenopatía

La enfermedad hepática de origen tóxico supone entre 1/600 a 1/3500 de todos los ingresos hospitalarios, aproximadamente el 5% de las hospitalizaciones por ictericia y el 10% de las hepatitis agudas ictericas.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

La hepatotoxicidad es un diagnóstico infrecuente, no únicamente debido a su relativa rareza en comparación con otras etiologías de enfermedad hepática sino a la ausencia de parámetros, clínicos o de laboratorio específicos. La dificultad diagnóstica se agrava por circunstancias tales como las alteraciones hepáticas que pueden llegar a producir enfermedades para las que se prescribió el tratamiento sospechoso (ej. infecciones bacterianas), el frecuente consumo simultáneo de fármacos, tratamientos subrepticios (automedicación, hierbas medicinales), o la información perdida (medicamentos olvidados) u ocultada (drogas) en la anamnesis. En la práctica el diagnóstico se basa en la asunción de esta posibilidad, junto a la exclusión de otras causas de hepatopatía (obstructiva, isquémica, viral, metabólica, inmunológica) mediante técnicas de imagen y serología apropiadas, sin olvidar que la hepatotoxicidad puede implantarse sobre una enfermedad hepática preexistente. En ciertos grupos poblacionales aumenta la probabilidad de que una hepatopatía sea de origen tóxico. Así, en sujetos mayores de 50 años, especialmente mujeres, la hepatotoxicidad, sobre todo por diclofenaco, es la causa más probable (40%) de hepatitis aguda. De igual modo, los pacientes con SIDA son más proclives a reacciones

hepatotóxicas (sulfonamidas, cotrimoxazol). Por otra parte, en el fallo hepático fulminante existe una hiperrepresentación de la etiología tóxica, que supone 15-30% de todos los casos.

Debe realizarse una minuciosa anamnesis que tenga en cuenta todos los fármacos consumidos (prescritos y de libre dispensación), productos de herboristeria (todos ellos considerados erróneamente inocuos), alimentos (setas), o exposición a tóxicos domésticos o industriales. Ciertos grupos de fármacos como antituberculosos, anticonvulsivantes, AINEs y antibióticos, son más comúnmente involucrados que otros en la producción de toxicidad hepática. Aunque el período de latencia entre la exposición del fármaco y la presentación varía de pocos días a años (metotrexate), deben considerarse como especialmente sospechosos los consumidos en los 3 meses previos. Típicamente una reacción hepatotóxica no estaba presente en el momento de comenzar la toma del fármaco sospechoso y se resuelve con la retirada del mismo. Ocasionalmente (amoxicilina clavulánico, trovafloxacin) la toxicidad hepática puede presentarse varias semanas tras la supresión del tratamiento. La presencia de manifestaciones de hipersensibilidad (exantema, fiebre, eosinofilia) hace más probable el diagnóstico. De otra parte, la reaparición del cuadro clínico tras la readministración, inadvertida o dirigida del fármaco, confirma la responsabilidad del mismo. No obstante, un corto período de reexposición al agente sospechoso, podría ser insuficiente para generar una concentración crítica de metabolitos tóxicos, dando lugar a falsos negativos. En todo caso, la readministración puede ocasionar un cuadro más grave que el inicial (especialmente en la hepatitis inmunoalérgica) y no está justificada salvo que no se disponga de otra alternativa terapéutica eficaz y la enfermedad que motivó la indicación sea potencialmente letal.

Aunque la biopsia hepática no es usualmente diagnóstica de hepatotoxicidad, y principalmente se indica para excluir otras causas de hepatopatía o con fines pronósticos, la presencia ocasional de necrosis de predominio centrozonal (área de mayor actividad del citocromo P-450), infiltrado eosinofílico y granulomas apoyan la sospecha clínica.

La dificultad de establecer un diagnóstico certero de hepatotoxicidad ha estimulado la elaboración de escalas diagnósticas que puntúan positiva, negativamente o de forma neutra según un baremo predeterminado factores, como la relación temporal entre el consumo del fármaco y la aparición de la hepatopatía, el efecto de la supresión del tratamiento sobre el perfil hepático, exclusión de causas alternativas de daño hepático, el efecto de la readministración, en su caso, del agente, la presencia de signos de hipersensibilidad y el conocimiento previo de la reacción en la literatura. La puntuación final obtenida clasifica el caso en altamente probable o definitivo, probable, posible, improbable o excluido. Estas escalas proporcionan una sólida guía sobre los aspectos que deben ser tenidos en cuenta en casos de sospecha de hepatotoxicidad para incrementar la consistencia de los juicios.

Basándose en criterios de laboratorio, las reacciones hepatotóxicas pueden clasificarse en; 1) Alteración bioquímica hepática: aumento de actividad de aspartato aminotransferasa (AST), alanino aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (FA) o bilirrubina total (BT), entre N y 2N (N= límite superior de la normalidad) o cualquier incremento aislado incluso $> 2N$ en AST, FA ó BT; y 2) Lesión hepática: si $ALT > 2N$ ó bilirrubina conjugada (BC) $> 2N$ ó incrementos en AST, FA y BT (uno de ellos al menos $> 2N$). La lesión hepática se subclasifica a su vez en; a) **Lesión hepatocelular:** incremento aislado de $ALT > 2N$ ó R (actividad de ALT/FA expresada en múltiplos del límite superior de la normalidad) > 5 ; b) **Lesión hepática colestásica:** incremento aislado de FA $>$ de $2N$ ó R < 2 ; c) **Lesión hepática mixta:** $ALT > 2N$, incremento de FA y R $>$ de 2 pero < 5 .

Aunque ésta clasificación se aplica especialmente al síndrome de hepatitis aguda tóxica no contemplando otros tipos de reacciones hepatotóxicas (granulomatosis, fibrosis, neoplasias,) alberga un cierto valor pronóstico, permitiendo identificar a los pacientes que requerirán una vigilancia más estrecha.

TRATAMIENTO GENERAL DE LAS REACCIONES HEPATOTÓXICAS

La principal medida terapéutica es la inmediata supresión del agente sospechoso. Sin embargo, si la hepatotoxicidad se manifiesta por una alteración biológica hepática ($ALT < 2N$) - circunstancia que ocurre en un 10% aproximadamente con ciertos fármacos tales como algunos antiepilépticos, isoniazida y aspirina - el tratamiento podría mantenerse bajo estrecha vigilancia, ya que dichas alteraciones de las transaminasas frecuentemente tienden a autolimitarse.

Los pacientes con SIDA son un grupo de especial dificultad para establecer la responsabilidad de un determinado fármaco en una alteración del perfil hepático, debido a la frecuente coexistencia de hepatitis crónica vírica, y de granulomatosis secundaria a infecciones o tumores. No obstante, un 10-20 % de anomalías de las transaminasas en dichos pacientes son de causa tóxica. Si el perfil hepático es consistente con una lesión de tipo hepatocelular, la actitud dependerá de los valores basales de transaminasas. Con valores basales normales, el tratamiento debe suspenderse ante un incremento $> 3 N$ de ALT, comenzando por el fármaco - si se administran varios simultáneamente - más hepatotóxico. Partiendo de valores basales elevados (usualmente debidos a hepatitis crónica vírica) el tratamiento se suspenderá con incrementos de $ALT > 5 N$. Si la lesión sospechada es de tipo colestásico (predominio de elevación de FA cualquiera que sea su valor), el tratamiento se suspende únicamente ante la aparición de ictericia

o con elevaciones asociadas de ALT, siguiendo la misma guía mencionada previamente. Los valores basales elevados de FA en estos pacientes son generalmente secundarios a granulomatosis.

La mejoría gradual del cuadro clínico tras la retirada del fármaco implicado es la regla. Ocasionalmente, no obstante, (difenilhidantoina, amoxicilina-clavulánico) la reacción hepatotóxica puede empeorar durante semanas tras la supresión, o progresar desde el inicio a insuficiencia hepática fulminante. El factor más determinante de la evolución de una reacción hepatotóxica hacia fallo hepático fulminante es la continuación del tratamiento con el agente responsable una vez iniciada la ictericia. Por otra parte, la lesión ductular inflamatoria inducida por ciertos fármacos (clorpromazina, flucloxacilina, carbamazepina) puede tener como consecuencia una evolución hacia la ductopenia progresiva y la cirrosis biliar secundaria pese a la retirada precoz del agente, probablemente por un mecanismo inmunológico que se autoperpetua.

La hospitalización, está indicada en los pacientes con reacción idiosincrásica de tipo hepatocelular, clínicamente aparente, con ictericia, ya que en estos casos la mortalidad se aproxima al 10%, y, obviamente, cuando aparezcan datos clínicos o de laboratorio de insuficiencia hepática aguda progresiva (encefalopatía, descenso de la actividad de protrombina). El pronóstico de la insuficiencia hepática aguda por toxicidad idiosincrásica es malo con una mortalidad del 90%. Algunos pacientes se benefician del trasplante hepático.

Para la inmensa mayoría de las reacciones hepatotóxicas no existe tratamiento específico. El tratamiento sintomático para el alivio del prurito con colestiramina o los suplementos de vitaminas liposolubles pueden ser necesarios en casos de colestasis prolongada. Pueden ensayarse los corticoides si la hepatotoxicidad aparece en el contexto de un síndrome de hipersensibilidad, pero la validez de esta medida no ha sido rigurosamente demostrada. De igual modo, el ácido ursodeoxicólico ha sido utilizado con aparente beneficio en casos de ductopenia y colestasis prolongada pero la experiencia no puede superar la categoría de anecdótica. La utilización de un antídoto para minimizar la lesión hepática se limita en la práctica a la intoxicación con paracetamol y *Amanita phalloides*, dos hepatotoxinas intrínsecas.

Tratamiento de la intoxicación por paracetamol

El **paracetamol** - un analgésico no opiáceo de uso generalizado, en prescripción y libre dispensación - es conjugado en dosis terapéuticas (hasta 4 g/d) con ácido glucurónico y sulfato y sólo una pequeña fracción es oxidada por la enzima microsomal (inducible) P-450 2E1, generando N-acetil -

p- benzoquinoneimina (NAPQI), un metabolito electrofílico altamente reactivo, que es inactivado por el glutatión intracelular. En dosis que exceden la capacidad de glucuronconjugación ($> 150 \text{ mg/Kg/d}$), usualmente con fines suicidas o con dosis ligeramente superiores a las terapéuticas (4-8 g/d), en situaciones en las que, bien existe una hiperactividad microsomal (consumo crónico de alcohol o de fármacos inductores enzimáticos), o depleción del sustrato glutatión (desnutrición, alcoholismo), las elevadas concentraciones de NAPQI generadas agotan las reservas de glutatión y se produce necrosis hepática centrozonal aguda, ocasionalmente fulminante.

Las manifestaciones clínicas precoces de la intoxicación son inespecíficas y, con frecuencia la verdadera gravedad de la situación es inicialmente ignorada. Algunas horas tras una dosis hepatotóxica aparecen náuseas y vómitos, seguidos de dolor abdominal que persiste durante 36-72 h, e ictericia leve que se hace aparente al 2-3 día, produciéndose a continuación una recuperación rápida y completa. En una minoría de pacientes con intoxicación grave, sobrevienen entre el 3-6 día signos de fallo hepático fulminante con ictericia marcada y encefalopatía progresiva, así como insuficiencia renal.

El antídoto de elección es la **N acetilcisteína (NAC)** un precursor del glutatión que debe administrarse por vía IV. La eficacia de la NAC en la prevención del daño hepático depende estrechamente de la precocidad de su administración, siendo la protección virtualmente completa si se administra en el intervalo de las primeras 8 h tras la exposición (Figura 1). Sin embargo, el tratamiento está justificado aunque hayan transcurrido más de 24 h, ya que incluso en estos casos la NAC ejerce un efecto protector, probablemente por su acción antioxidante y antineutrofílica, restaurando el flujo microcirculatorio y los parámetros de función hepática.

La decisión para tratar con NAC se basa en nomogramas en los cuales la concentración sérica de paracetamol se representa frente al tiempo de ingesta en una escala semilogarítmica (Figura 2). Se traza una línea entre una concentración de paracetamol de 200 mg/L (antes de ese tiempo no es valorable) y otra de 30 mg/L a las 15 horas (después de ese tiempo la validez es dudosa). Los pacientes con concentraciones séricas de paracetamol iguales o superiores a esa "línea de tratamiento", tienen una probabilidad del 60 % de desarrollar lesión hepática grave (arbitrariamente definida como una actividad ALT/AST $> 1000 \text{ U/L}$) y son candidatos a tratamiento. En pacientes alcohólicos, en tratamiento con inductores enzimáticos (antiepilépticos, isoniazida), en situación de ayuno prolongado o de desnutrición, debe ampliarse el margen para indicar NAC estableciéndolo en una "línea 100" (100 mg/L a las 4 horas y 15 mg/L a las 15 horas), ya que en éstos casos el riesgo de daño hepático es elevado con concentraciones de paracetamol usualmente consideradas como "no tóxicas".

Figura 1 Esquema de tratamiento en la intoxicación por paracetamol

Ingesta Paracetamol > 150 mg/Kg

- Valorar edad, consumo alcohol, fármacos inductores, dieta, nutrición, embarazo

Solicitar: niveles plasmáticos Paracetamol, actividad ALT/AST, PT/(INR), Br, Crs, fosfatos, hemograma, equilibrio ácido-base

-Iniciar pauta tratamiento N-Acetil-Cisteína (NAC) iv

TIEMPO TRAS LA INGESTA

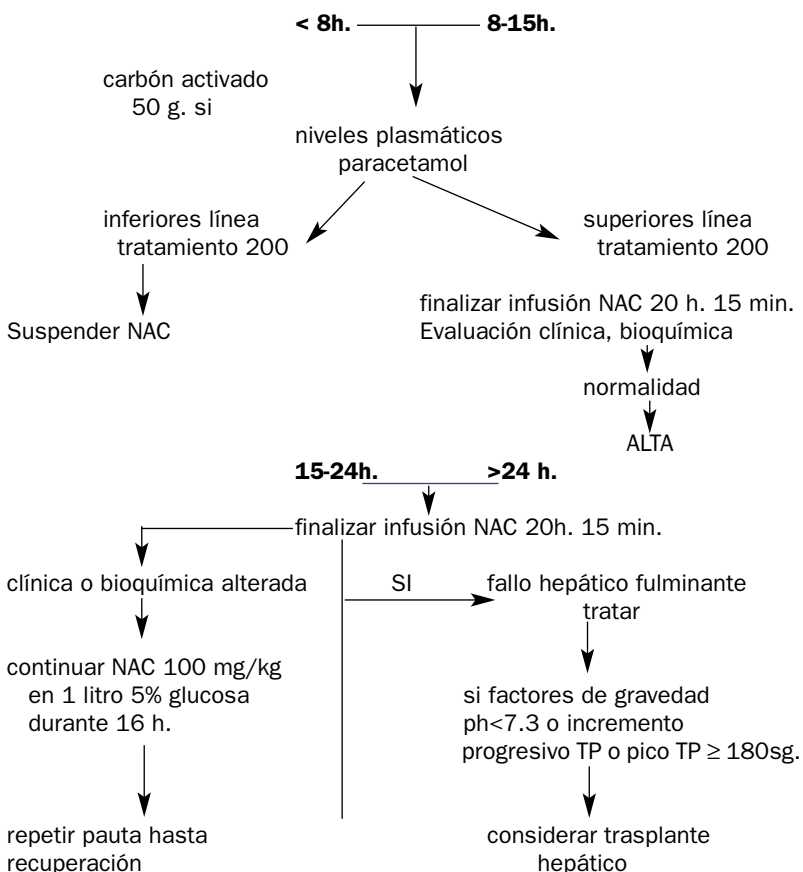
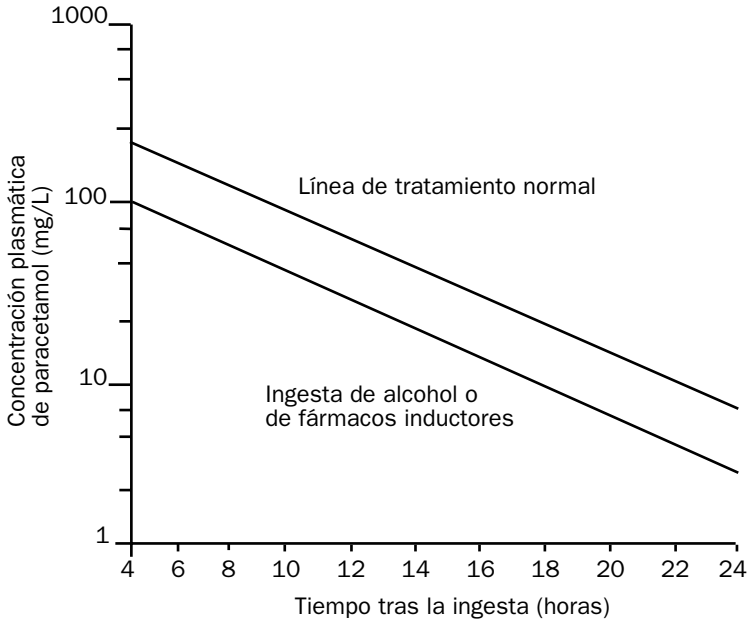


Figura 2. Representación en escala semilogarítmica de las concentraciones plasmáticas de paracetamol frente al tiempo transcurrido tras la ingesta.



Los nomogramas tienen limitaciones: su aplicabilidad en niños no ha sido demostrada, no son útiles para pacientes intoxicados por varias dosis “terapéuticas” elevadas consecutivas y desestiman los ocasionales pacientes que desarrollan tardíamente niveles tóxicos, tras una primera determinación en rango no tóxico.

Pauta de tratamiento. Todos los pacientes intoxicados con paracetamol deben recibir NAC, con independencia del tiempo transcurrido desde la exposición y de la situación funcional hepática, subordinándose posteriormente el mantenimiento de una pauta completa a las concentraciones plasmáticas de paracetamol y los parámetros de función hepática.

Si el tiempo transcurrido es menor de 15 h y el paciente ingirió más de 150 mg/Kg se inicia inmediatamente una infusión de NAC de 150 mg/Kg en 200 ml de glucosa al 5%, seguidos de 50 mg/Kg en 500 ml durante 4 h y 100 mg/Kg en 1000 ml durante 16 h (dosis total 300 mg/Kg durante 20 h y 15 m), que únicamente se suspende al recibir los niveles plasmáticos

de paracetamol, si éstos se encuentran por debajo de la "línea de tratamiento". (En niños reducir el volumen de glucosa 5% según peso corporal).

Transcurridas más de 15 horas, hay que administrar la pauta anterior completa, cualquiera que sea la concentración plasmática de paracetamol (de dudosa validez a partir de este momento) y complementarla con una pauta de 100 mg/Kg en 1000 ml de dextrosa al 5% durante 16 h, si al finalizar la primera existe evidencia clínico-bioquímica de afectación hepática, repitiéndola tantas veces como sea necesario, según esta guía, hasta la completa recuperación.

Los pacientes con insuficiencia hepática fulminante en curso se benefician también de la NAC y deben recibir, junto al tratamiento intensivo correspondiente, una pauta con idénticos criterios al apartado anterior. No obstante, aún en centros especializados, la mortalidad del fallo hepático agudo no ha descendido del 40 %. Los principales factores de mal pronóstico son un alargamiento progresivo del tiempo de protrombina en el 4º día, un pico de tiempo de protrombina > 180 sg o acidosis metabólica (pH < 7,3) con independencia del grado de encefalopatía. El trasplante hepático es una opción en casos seleccionados.

Resultados esperados. La eficacia de la NAC en prevenir el daño hepático es inversamente proporcional al tiempo transcurrido entre la exposición y el inicio del tratamiento. Según los datos de diversos estudios:

Retraso < 10 h; Lesión hepática 1,6-4,2%. No mortalidad. Retraso 10-24 h; Lesión hepática 27,1-63%. Mortalidad 2-7,4%. Retraso > 24 h; Lesión hepática 20,7-89,3%. Mortalidad 1,4-10,7%.

En pacientes con insuficiencia hepática fulminante, el tratamiento con NAC reduce la incidencia de encefalopatía grado III-IV en un 24% y la mortalidad en un 21%.

Medidas asociadas. En casos en los que haya transcurrido menos de 1 hora desde la ingesta de paracetamol se debe administrar carbón activado en dosis única de 50 g. Esta medida es probablemente inefectiva si el intervalo de tiempo desde la exposición es mayor, e innecesaria en niños habitualmente con sobredosificaciones de origen accidental y, en consecuencia, de menor entidad.

Efectos adversos. La frecuencia de reacciones adversas con la infusión IV de NAC es variable, situándola las estimaciones máximas en un 15%, y aunque son denominadas "anafilactoides" existen dudas acerca de su naturaleza idiosincrásica, dado que ocurren preferentemente durante la 1ª hora de tratamiento, período en el que se administra más de la mitad de la dosis total. Las más frecuentes son enrojecimiento, náuseas, urticaria, prurito, siendo raras el angioedema, broncoespasmo e hipotensión.

El tratamiento de las reacciones generalizadas consiste en la administración IV de un antihistamínico y la suspensión temporal de la infusión para su reintroducción posterior a dosis o velocidad inferiores. Rara vez son necesarios los corticoides. Se dispone de datos cinéticos que sugieren que sería posible disminuir la incidencia de éstas reacciones adversas, reduciendo la dosis de carga inicial, sin pérdida de eficacia. No existe limitación para el uso de NAC durante el embarazo.

Alternativa al tratamiento con NAC. En pacientes con reacciones adversas graves a NAC, debe suspenderse la infusión IV e instaurar tratamiento con metionina - otro precursor del glutation- por vía oral. Este agente es, por lo general, de inferior eficacia que la NAC debido a la frecuente coexistencia de vómitos en el paciente intoxicado y su uso está contraindicado pasadas 10 h desde la exposición, ya que, además de ser ineficaz a partir de éste momento, puede precipitar o agravar una encefalopatía. La dosis es 2,5 g/4 h hasta una dosis máxima de 10 g.

Tratamiento de la intoxicación por *Amanita phalloides*

De entre las aproximadamente 50 especies de setas tóxicas para el ser humano, la *Amanita phalloides* es responsable de más del 90% de las intoxicaciones con resultado de muerte.

La *A. phalloides* contiene 2 grupos de toxinas termoestables, faloidina y amanitina. La amanitina que se une débilmente a las proteínas plasmáticas, penetra rápidamente en las células, acoplándose a una subunidad de la RNA polimerasa II e interfiriendo, así, en la síntesis de proteínas estructurales vitales. La amanitina tiene especial avidez por los tejidos que -como el hepático y renal- mantienen una elevada tasa de síntesis protéica. En el hígado la amanitina provoca una característica necrosis centrozonal, con hemorragia. La faloidina, por su parte, altera las membranas celulares y se la cree responsable principal de los síntomas gastrointestinales que ocurren en las primeras horas tras la ingestión.

El cuadro clínico de la intoxicación pasa por 3 fases características. Entre 6-9 h tras la ingestión aparecen un cuadro gastrointestinal con vómitos y diarrea acuosa, al que sigue un período de transición caracterizado por una aparente mejoría clínica (aunque los parámetros de laboratorio pueden anunciar la catástrofe multiorgánica que se avecina). Finalmente, sobrevienen los signos de necrosis hepática masiva con encefalopatía y coagulopatía progresivas, así como insuficiencia renal de causa, tanto directa como debida a síndrome hepatorenal. La mortalidad de la intoxicación por *A. phalloides* se sitúa en un promedio del 25%, siendo más elevada en niños menores de 10 años. Una proporción substancial de los pacientes que sobreviven desarrollan hepatitis crónica activa.

Se han ensayado como antídotos el ácido tióctico, citocromo C,

penicilina G y silimarina. Únicamente los dos últimos han demostrado eficacia en el tratamiento de la intoxicación por *A. phalloides*. El mecanismo exacto por el que ambos compuestos minimizan el daño hepático se desconoce. Se cree que la penicilina G inhibe la penetración de amanitina en el hepatocito y elimina microorganismos productores de ácido gammaaminobutírico, un neurotransmisor inhibidor escasamente metabolizado a nivel hepático, e implicado en la encefalopatía hepática. Por su parte, la silimarina, (administrado como su derivado hidrosoluble silibinina) podría actuar a distintos niveles: interrumpiendo la circulación enterohepática de las toxinas e impidiendo su fijación a las membranas de los hepatocitos, entre otros.

Pauta de tratamiento. Los mejores resultados se han obtenido mediante el tratamiento combinado con penicilina G 300.000-1.000.000 U/Kg/d en infusión IV continua y silibinina 20-50 mg/Kg/d, fraccionado cada 6 h en infusión IV de 2 h de duración cada una. El tratamiento debe continuarse durante varios días hasta que hayan desaparecido los síntomas de intoxicación.

Resultados esperados. La administración de ambos agentes ha reducido substancialmente la morbimortalidad en las escasas series comunicadas. En una amplia serie con un 25% de mortalidad en los pacientes sin tratamiento específico, no hubo fallecimientos entre los 16 tratados con silibinina.

Medidas asociadas. Consisten en sondaje nasogástrico, lavados gástricos, carbón activado en dosis de 50 g y corrección del desequilibrio hidroelectrolítico y ácido básico en la primera fase, y tratamiento de la encefalopatía y coagulopatía en la 3ª fase, incluyendo el trasplante hepático.

PREVENCIÓN DE LA HEPATOTOXICIDAD

La hepatotoxicidad es un efecto adverso que continua ocurriendo pese los esfuerzos realizados en el proceso de desarrollo de los medicamentos. Si bien fármacos que se asocian a toxicidad hepática en un porcentaje del 1% o mayor no llegan a comercializarse, debido a que en los ensayos clínicos necesarios para la aprobación participan 2000 a 3000 sujetos de promedio, las reacciones hepatotóxicas idiosincrásicas comienzan a detectarse típicamente meses o años tras la comercialización, cuando decenas de miles de pacientes han sido expuestos al medicamento. Por ello la configuración del perfil de seguridad de los fármacos es un proceso dinámico que puede sufrir vaivenes en función de la información disponible casi toda ella obtenida en el período postcomercialización. La hepatotoxicidad continua siendo la principal causa de la adopción de severas restricciones de uso o de retirada de los medicamentos del mercado.

Los pacientes deberían conocer que la toxicidad hepática es una complicación potencial de muchos tratamientos farmacológicos y ser ins-

truidos, al tiempo, sobre la necesidad de suspenderlos inmediatamente ante cualquier signo clínico relacionado. Los médicos deben desarrollar una actitud de cautela con la prescripción de fármacos, especialmente con los recién introducidos en el mercado, y notificar cualquier posible reacción hepatotóxica observada a los centros regionales de Farmacovigilancia. La identificación de varios casos de hepatotoxicidad atribuida a un fármaco en un corto espacio de tiempo puede alertar a las autoridades sanitarias, permitiendo disponer las oportunas medidas de regulación, incluyendo, si fuera preciso, la retirada del mercado del agente en cuestión.

La reducción de la incidencia de hepatotoxicidad esta ligada a estrategias respecto de un correcto manejo de los fármacos en diferentes contextos en el nivel clínico y previo a la comercialización (Tabla 1).

Tabla 1. Estrategias para prevenir la hepatotoxicidad y mejorar su predicción.

1. Fase de comercialización. Precauciones de prescripción:

- No readministrar fármacos de la misma familia que el agente sospechoso (reacciones cruzadas).
- Evitar la administración conjunta de inductores o inhibidores del citocromo P450.
- Mayor precaución en pacientes susceptibles: ancianos, alcohólicos, desnutridos, HIV+.
- Monitorización de transaminasas durante los primeros 6 meses ante fármacos:

- a) nuevos que pertenezcan a una familia incriminada en reacciones hepatotóxicas,
- b) que presenten una estructura química novedosa, y
- c) en los que en la realización de ensayos clínicos hayan mostrado señales de potencial tóxico (0.5% pacientes con elevación de transaminasas mayor 5N).

2. Fase de desarrollo clínico.

- Conocimiento previo del curso temporal del fármaco en el organismo, con especial énfasis en las vías de eliminación.
- Factores genéticos que condicionarían alteración de su farmacocinética. Estudio fenotípico/genotípico de los polimorfismos de las vías metabólicas (CYP2D6, CYP2C19).
- “Alertas químicas”, evitar grupos funcionales reconocidos como hepatotóxicos (anillo tricíclico, anillo bromobenceno, anillo tiofeno).
- Perfeccionamiento de los métodos de cribado de hepatotoxicidad a nivel celular. Estudios “in vivo” y modelos “in vitro” para dilucidar el papel de los metabolitos tóxicos.

Para el uso de ciertos fármacos con elevado potencial hepatotóxico, existen recomendaciones específicas:

Antituberculosos. El recrudecimiento de la tuberculosis en los últimos años y las formas multirresistentes estrechamente relacionadas con el SIDA han determinado el incremento de utilización de fármacos antituberculosos y de tratamientos combinados. La isoniazida origina elevaciones de AST en un 12% de pacientes en tratamiento, pero la hepatotoxicidad grave es rara. Sin embargo, el riesgo se incrementa cuando se administra junto con rifampicina y pirazinamida. Otros factores de riesgo son la edad avanzada y enfermedad hepática preexistente. Al objeto de minimizar las reacciones hepatotóxicas graves se recomienda realizar un perfil hepático basal, semanal durante el primer mes de tratamiento (extenderlo a los 2 meses sí se utiliza pirazinamida) y mensual posteriormente. Si las transaminasas se elevan a valores $> 3 N$ o la bilirrubina se incrementa debe interrumpirse de inmediato el tratamiento. La pirazinamida no debe utilizarse durante un período mayor de 2 meses. La reintroducción del tratamiento entraña un elevado riesgo, postulándose la utilización de fármacos alternativos (ofloxacino, estreptomycin).

Antiepilépticos. El mayor potencial hepatotóxico entre los antiepilépticos corresponde al ácido valpróico, seguido en orden decreciente por la difenilhidantoína, la carbamazepina y el fenobarbital. La hepatotoxicidad relacionada con ácido valpróico es más frecuente en niños menores de 2 años, sobre todo si reciben otros antiepilépticos. La monitorización de la función hepática sólo se justifica en la actualidad para el ácido valpróico, ya que, a diferencia de las reacciones hepatotóxicas inducidas por la difenilhidantoína, la carbamazepina y el fenobarbital que se producen con síntomas de hipersensibilidad asociados, la insuficiencia hepática grave relacionada con el ácido valpróico parece ser el resultado de hepatotoxicidad crónica, al menos en una proporción de casos. Se determinarán los valores séricos de transaminasas basales y mensualmente durante los 6 primeros meses, suspendiéndose el tratamiento con incrementos $> 3 N$.

Antirreumáticos. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) se encuentran entre los fármacos más frecuentemente implicados en reacciones hepatotóxicas. Universalizar la monitorización de la función hepática con el uso de AINES sería, probablemente, una medida desorbitada, pero es prudente recomendar dicha práctica para aquellos con mayor potencial hepatotóxico (diclofenac) y en los recién incorporados al vademecum. Como en los apartados anteriores una elevación $> 3 N$ en ALT sería la guía para suspender el tratamiento.

Metrotrexate. Un caso específico es el metotrexate, un antagonista del ácido fólico utilizado en la artritis reumatoide, psoriasis grave y como antineoplásico. Tiene un efecto tóxico directo caracterizado por el desarrollo de fibrosis y cirrosis indolente, que aparece hasta en un 25% de pacientes tratados durante más de 5 años, con dosis totales acumuladas superiores

a 2g. El principal factor de riesgo asociado es el consumo de alcohol, seguidos de la enfermedad hepática preexistente, insuficiencia renal y administración en régimen de dosificación diaria. Las normas para prevenir o minimizar el daño hepático son: la contraindicación absoluta del tratamiento en caso de alcoholismo activo, realización de biopsia hepática pretratamiento (si antecedentes de consumo de alcohol o enfermedad hepática), determinación de transaminasas cada 1-2 meses, régimen de dosificación semanal, rebiopsiar tras dosis acumuladas de 1,5 - 2 g o ante cualquier anomalía clínica o de laboratorio y suspender el tratamiento ante la evidencia histológica de fibrosis moderada o grave, o de cirrosis.

RESUMEN

- La conversión en el hígado de fármacos lipofílicos en metabolitos reactivos por la acción del citocromo P-450 es el principal mecanismo de la hepatotoxicidad idiosincrásica, que clínicamente simula cualquier variedad de enfermedad hepática conocida, aunque la forma de presentación más frecuente es la hepatitis aguda.

- El diagnóstico de hepatotoxicidad requiere un elevado índice de sospecha, junto a la exclusión de otras etiologías, siendo de especial importancia la presencia de unas razonables secuencias temporales entre la instauración y retirada del tratamiento y el curso de la lesión hepática.

- No existe tratamiento específico para una reacción hepatotóxica idiosincrásica, siendo de vital importancia la retirada inmediata del agente sospechoso.

- El tratamiento de la toxicidad hepática por sobredosificación de paracetamol es la administración del antídoto N-acetilcisteína que restaura las reservas de glutatión necesario para detoxificar el metabolito reactivo N-acetil-p-benzoquinoneimina generado por su oxidación en el citocromo P-450 y es altamente eficaz si se administra en las primeras horas tras la exposición. La guía para administrar N-acetilcisteína viene dada por nomogramas en los que los niveles plasmáticos de paracetamol se representan frente al tiempo transcurrido tras la ingesta.

- La intoxicación por la seta amanita phalloides usualmente responde a la administración precoz conjunta de penicilina G y silibinina (compuesto activo del flavonoide silimarina).

- La prevención de la hepatotoxicidad en el nivel clínico se sustenta en la identificación de pacientes susceptibles, una actitud alerta, incluyendo monitorización de transaminasas, con los fármacos nuevos especialmente aquellos con estructuras químicas involucradas previamente en reacciones hepatotóxicas, así como en la precoz notificación de cualquier alteración hepática sospechosa.

BIBLIOGRAFÍA

Andrade RJ, Lucena MI, Matin-Vivaldi R, et al. Acute liver injury associated with the use of ebrotidine, a new H2-receptor antagonist. *J Hepatol* 1999; 31: 641-646.

Biour M, Poupon R, Grangé JD, et al. Hépatotoxicité des médicaments. *Gastroenterol Clin Biol* 1998; 22: 1004-44.

Danan G, Bénichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs. I A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1323-1330.

Farrell GC. *Drug Induced Liver Disease*. London: Churchill-Livingstone; 1994.

Klein AS, Hart H, Brems JJ, et al. Amanita poisoning: treatment and the role of liver transplantation *Am J Med* 1989; 86: 187: 193.

Larrey D. Drug-induced liver diseases. *J Hepatol* 2000; 32 (suppl. 1): 77-88.

Lucena MI, Andrade RJ, Rodrigo L, et al. Trovafloxacin-induced acute hepatitis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 400-401.

María VAJ, Vitorino RMM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology* 1997; 26: 664-669.

O'Grady. Paracetamol-induced acute liver failure: prevention and management. *J Hepatol* 1997; 26: 41-46.

Shah RR. Drug-induced hepatotoxicity: Pharmacokinetic perspectives and strategies for risk reduction. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1999; 18: 181-233.

Vale JA, Proudfoot AT. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Lancet* 1995; 346: 547-552.

Zimmerman HJ. *Hepatotoxicity: The Adverse Effects of Drugs and Other Chemicals on the Liver*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.