



HABILIDADES EN HEPATOLOGÍA

Fármacos y hepatotoxicidad

A. ENCINAS SOTILLOS, J. M. CANO LÓPEZ*, E. CEREZO LÓPEZ**

Médico General. Centro de Salud Begoña. Especialista en Gastroenterología. *Especialista en Gastroenterología. Hospital La Paz. **Especialista en Medicina Interna. Clínica Ntra. Sra. de América. Madrid.

Tal y como exponíamos en un número anterior de esta revista (Medicina General 1998; 12: 38-43) las enfermedades hepáticas causadas por los medicamentos constituyen una de las causas más frecuentes de las enfermedades hepáticas que el médico general puede observar en su práctica cotidiana. Allí también comentábamos que el diagnóstico de estas hepatopatías pasa en primer término por la sospecha clínica de las mismas, por lo que deberemos sospechar esta posibilidad diagnóstica ante cualquier paciente que se nos presente por datos clínicos o analíticos de una hepatopatía y tenga antecedentes recientes o previos de un consumo de fármacos.

Como se aprecia en la tabla I, para realizar el diagnóstico es fundamental el estudio de causalidad, es decir, la identificación del fármaco responsable de la hepatopatía, aparte de la exclusión de todas las causas conocidas de hepatopatía en el paciente. Entre los apartados a destacar en dicha tabla, uno es el que corresponde a la valoración de la hepatopatía

causante por el fármaco sospechoso. Ésta se debe plantear mediante los estudios bibliográficos que hagan mención a la hepatotoxicidad causada por el (los) fármaco(s) identificados en la historia clínica.

El objetivo de este artículo es transmitir, en forma de esbozo y útil para la práctica de la medicina general, las hepatopatías implicadas por los principales grupos farmacológicos usados en nuestra actividad diaria.

Para tal fin es conveniente recordar que las lesiones hepatotóxicas se pueden clasificar en hepatocelulares, colestásicas o mixtas siguiendo los criterios expuestos en la tabla II y, cuando no se cumplen éstos, hablaremos de "alteraciones de la bioquímica hepática". El tener a nuestro alcance, en nuestra mesa de trabajo, estas tablas y figuras puede sernos muy útil a la hora de atender a un paciente con sospecha de hepatotoxicidad por fármacos.

■ TABLA I

Estudio etiológico

Criterios cronológicos

Criterios relacionados con la hepatopatía por el fármaco sospechoso.

Exclusión de otras hepatopatías

Histología hepática

Pruebas de provocación

Estudios *in vitro*

■ TABLA II

Lesiones hepatotóxicas

Dato bioquímico	Lesión		
	Hepatocelular	Colestásica	Mixta
ALT	x2	—	x2
FA	—	x2	x2
R	>=5	<=2	2>R>5

R = cociente entre el número de veces que está la ALT por encima de lo normal y el número de veces que está la FA por encima de lo normal.

Cuando no se cumplen estos criterios, es decir, si las aminotransferasas y/o la fosfatasa alcalina están por debajo de las dos veces su valor normal, se habla de anomalías o alteraciones de los análisis hepáticos.



■ TABLA III

Antibióticos

Antibiótico	Hepatotoxicidad				
	HC	CL	AB	ET	FHF
Eritromicina		S			
Amoxicilina			S		
Cloxacilina		S			
Amoxi-Clavulánico		S			
Tetraciclinas				S	
Cotrimoxazol	S	S			S
Ketoconazol	S				S
Fluconazol			S		

HC= hepatocelular; CL= Colestasis/Hepatitis colestásica; AB= Alt. Bioquímicas; ET= Esteatosis; FHF= Fallo hepático fulminante.

■ TABLA V

Cotrimoxazol

Lesión colestásica o mixta.

Puede durar hasta 2 años después de su suspensión.

Fiebre, rash, eosinofilia, eosinófilos y granulomas en biopsia.

Idiosincrasia inmunoalérgica.

Tanto por trimetoprim como por sulfametoxazol.

Puede deberse a fosfolipidosis lisosomal.

Buen pronóstico.

Rara vez muerte.

■ TABLA IV

Amoxicilina-Clavulánico

• Incidencia 1/56.000-100.000; 1,7/10.000.

• Edad media 60 años.

• Latencia: < 4semanas (hasta 7 descrito).

• T de recuperación: 1-8 semanas (hasta 16).

• Riesgo:

- Sexo: 3 H/1M.
- Duración tratamiento > 15 días.
- Tratamientos repetidos.

• Fiebre, rash, eosinofilia (30-60%).

• Manifestaciones extrahepáticas: sialoadenitis, pancreatitis, nefritis intersticial.

• Lesión:

CL (75%); Mixtas (15%); HC (10%)

• No es grave (casos descritos de muerte).

• Causada por el clavulánico (idiosincrasia inmunoalérgica).

• Biopsia: colestasis sin ductopenia; granulomas; eosinófilos.

■ TABLA VI

Psicotropos

Neurolépticos

Fenotiazinas	C,M
Haloperidol	C,M
Sulpiride	C,M

Anticonvulsivantes

Carbamacepina	H,C
Fenobarbital	H,C (mixta)
Fenitoina	H (mixta)
Valproico	EM,H

Antidepresivos

IMAO	H
Tricíclicos	H,C
Fluoxetina	H
Paroxetina	H

H=hepatocelular; C=colestásica; M=mixta; EM=esteatosis microvesicular.

■ TABLA VII

Enfermedades reumáticas
AINES

Aspirina	H
Diclofenaco	H
Ibuprofén	H
Indometacina	H, C
Naproxén	C, H
Piroxicam	H

Otros

Alopurinol	H, C
Corticoides	E
Paracetamol	H

H=hepatocelular; C=colestásica; E= esteatosis.

■ TABLA VIII

Enfermedades cardiovasculares
Antiarrítmicos

Amiodarona	H
Procainamida	H (mixta)

Anticoagulantes

Heparina	AT
Warfarínicos	C
Ticlopidina	C

Hipotensores

IECA	C (Mixta), H
Betabloqueantes	H, C (atenolol)
Calcioantagonistas	H, C
Metildopa	H
Diuréticos:	
Furosemida	H
Tiazidas	C
Clortalidona	C

Hipolipemiantes

Colestiramina	AT
Fibratos	C (mixta)
Gemfibrozil	AT
Estatinas	H

H=hepatocelular; C=colestásica; AT=aumento de transaminasas.

INDUCCIÓN DE CYP2E1
**DISMINUCIÓN DE GLUTATION
HEPÁTICO**
MENOR GLUCURONIZACIÓN

Consumo crónico de alcohol
Isoniacida (?)
Acarbosa (?)

Consumo crónico de alcohol
Hepatopatía alcohólica
Cardiopatía crónica (?)
Malnutrición
Consumo crónico de
paracetamol

Malnutrición
Gilbert
Cardiopatía crónica (?)

Fig. 1. Paracetamol: riesgo de hepatotoxicidad con dosis normales.



■ TABLA IX

Miscelánea

Fármacos gastrointestinales

Cimetidina	H, C
Ranitidina	H, C
Famotidina	H
Nizatidina	H
Omeprazol	H
Sulfasalazina	H
Mesalazina	H, C

Otros

Anfetaminas	H
Cocaína	H, EM
Cannabis	AT
Éxtasis	H
Opiáceos	AT
Tacrina	H
Vitamina A	C, H, peliosis
Derivados del retinoico	AT, H
Fármacos aversivos del alcohol	
Cianamida y disulfiram	H

H=hepatocelular; C=colestásica; AT=aumento de transaminasas; EM=esteatosis microvesicular

■ TABLA X

AINEs

- Riesgo bajo:
 - 5/100.000 personas.
- Factores de riesgo:
 - Edad avanzada
 - Polifarmacia
 - Insuficiencia renal
 - Dosis elevadas
 - Alcohol
 - Tipo de AINE:
 - Mayor riesgo.
Diclofenaco, sulindaco, fenilbutazona.
 - Riesgo intermedio.
Piroxicam, ibuprofén, naproxén, fenoprofén.
- En general mecanismos de idiosincrasia.
- Puede haber sensibilidad cruzada.

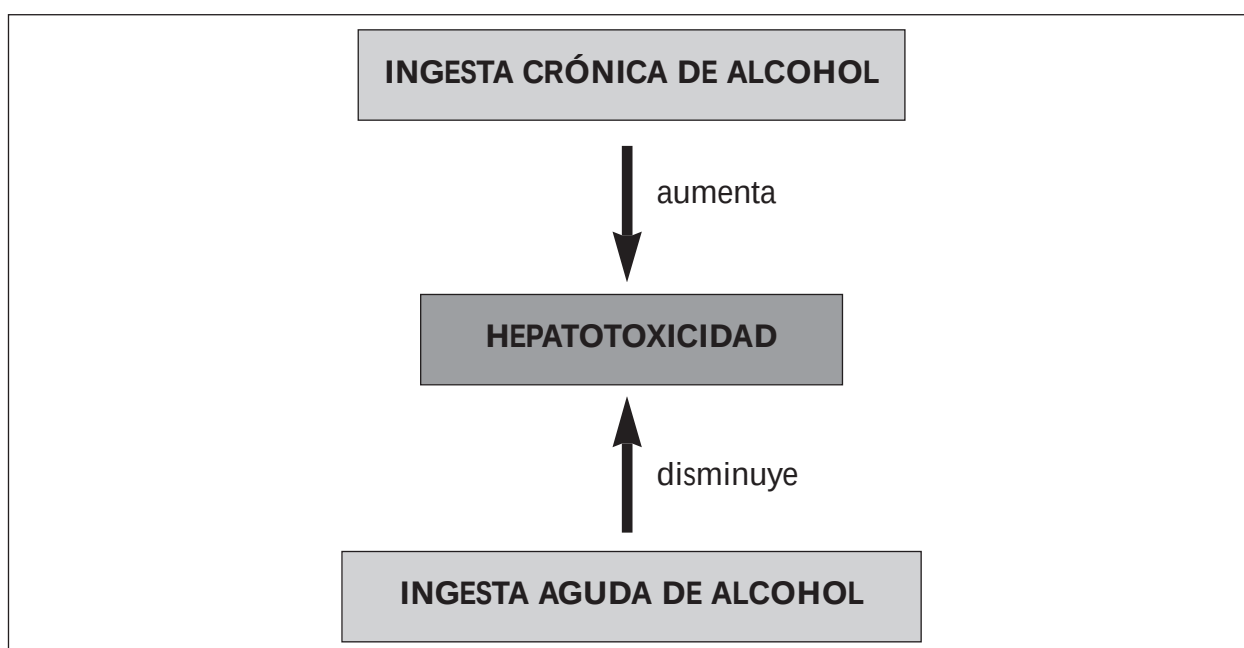


Fig. 2. Paracetamol e ingesta de alcohol.

■ TABLA XI

AINEs: Lesiones hepáticas

- Hepatocelular:
 - Aspirina, diclofenaco, indometacina, fenilbutazona, nabumetona, ibuprofén.
- Colestásica:
 - Ibuprofén, sulindac, nabumetona, naproxeno, piroxicam.
- Mixta:
 - Sulindac, diflunisal.
- Esteatosis:
 - Aspirina, indometacina, ibuprofén.
- Autoinmune:
 - Diclofenaco.
- Granulomas:
 - Fenilbutazona.

■ TABLA XII

AINEs: Mecanismos

- Toxicidad intrínseca:
 - Aspirina, fenilbutazona?
- Idiosincrásico (inmune):
 - Sulindac, ibuprofén, fenilbutazona, piroxicam, diclofenaco.
- Idiosincrásico (metabólico):
 - Diclofenaco, indometacina, benoxaprofén, naproxeno.

■ TABLA XIII

Aspirina

- Hepatotoxicidad reversible, ligera, asintomática:
 - Potencialmente fatal en 3-4%.
- > de transaminasas:
 - > FAL en menos del 50%.
- Ictericia infrecuente.
- Histología de hepatitis focal:
 - Rara vez hepatitis crónica.
- Toxicidad intrínseca, dosis dependiente (90% niveles > de 15 mg/dl).
 - Lesión mitocondrial, sobre la membrana hepatocitaria, etc.
- Debido a la fracción salicílica.
- Depende de:
 - Duración (> de 6 días).
 - Enfermedad (ARJ,FR,LES,AR adulto son los más susceptibles):
 - 20-70% tienen hepatotoxicidad.

■ TABLA XIV

Alopurinol

- Predisponentes:
 - Diuréticos e insuficiencia renal.
- Intervalo: 5 semanas.
- Fiebre, rash y eosinofilia frecuente.
- > transaminasas moderado e ictericia.
- Histología:
 - Necrosis centrolobulillar.
 - Eosinófilos.
 - Granulomas anillo de fibrina (similares fiebre Q) en 50%.

**Las personas que ingieren más de 60 g/día de alcohol
no deben tomar más de 2 g/día de paracetamol**

Fig. 3. Paracetamol e ingesta de alcohol.



■ BIBLIOGRAFÍA

- **Cano López JM.** La hepatopatía por alcohol. Hígado y tóxicos. En: Habilidades en Hepatología para médicos generales. Smith-Kline Beecham. Madrid 1997; 145-179.
- **Encinas Sotillos A.** Diagnóstico y prevención de las hepatopatías causadas por medicamentos. Medicina Integral 1997; 29: 145-154.
- **Encinas A, Bruguera M.** La hepatotoxicidad por fármacos: la prevención como objetivo. Gastroenterología y Hepatología (editorial) 1998; 21: 97-99.
- **Pessayre D, Larrey D.** Lesiones hepáticas inducidas por fármacos. Tratado de Hepatología Clínica. Rodés J, Benhamou JP, Bircher J, McIntyre N, Rizzetto M, ed. Págs. 1017-1047. Barcelona, Ediciones Científicas y Técnicas SA, 1993.