



HEPATOTOXICIDAD INDUCIDA POR FÁRMACOS.

La hepatotoxicidad medicamentosa es el daño hepático causado por medicamentos y otros productos como plantas medicinales, suplementos alimenticios o sustancias alternativas.

El daño hepático ha sido relacionado con cerca de 1.000 medicamentos distintos, siendo la causa más frecuente de retirada de un medicamento del mercado y representando la mitad de los casos de fallo hepático agudo, pudiendo los medicamentos ocasionar cualquier tipo de alteración hepática: hepatitis agudas o crónicas, hepatitis granulomatosas, fibrosis, enfermedad veno-oclusiva hepática...

El diagnóstico de la hepatotoxicidad es difícil e infrecuente, principalmente por la carencia de parámetros específicos, clínicos o de laboratorio, que permitan la confirmación, sin embargo una sospecha diagnóstica precoz y la retirada del fármaco sospechoso resulta de

vital importancia en el pronóstico de la patología, por ello ante un paciente con ictericia o alteraciones de la bioquímica hepática es fundamental interrogar con detalle sobre el uso de fármacos, con o sin prescripción médica y de plantas medicinales o medicina alternativa. El diagnóstico se basa, principalmente, en la exclusión de otras causas de enfermedad hepática (Tabla 1).

Clasificación reacciones de hepatotoxicidad: cuadros clínicos

La lesión hepática aguda producida por fármacos se clasifica en tres grupos dependiendo del patrón de daño hepático que se produzca y que viene determinado por el nivel de elevación de la alanina aminotransferasa (ALT o GPT) y la fosfatasa alcalina (FA) sobre el límite superior de la normalidad (LSN) marcado por el laboratorio (Tabla 2).

Tabla 1. Causas no farmacológicas de disfunción hepática y pruebas diagnósticas.

Etiología	Pruebas diagnósticas
Alcohol	Transaminasas <300 U/L con AST:ALT >2:1
Alteraciones autoinmunes Hepatitis autoinmune Cirrosis biliar primaria	Anticuerpo (Ac.) Antimúsculo liso, Ac. antinucleares, Ac. Antimicrosomales hepáticos renales, Ac. antimitocondriales
Trastornos biliares	Ultrasonidos, Resonancia Magnética, Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE)
Trastornos hemodinámicos Sd. Budd-Chiari Trombosis vena porta Fallo cardíaco Enf. veno-oclusiva Isquemia/hipoxia	Doppler Ecocardiograma Aminotransferasas >1000 U/L y aumento de lactato deshidrogenasa Doppler Biopsia hepática
Trastornos metabólicos/genéticos Deficiencia de α -1 antitripsina Hemocromatosis Enf. de Wilson	Ausencia de α 1-globulina en electroforesis de suero, disminución en suero de α 1-antitripsina Elevación de la saturación de hierro, elevación nivel de ferritina Elevación de cobre urinario y sérico, disminución de la ceruloplasmina en suero
Sepsis	Cultivos sanguíneos
Hepatitis vírica Hepatitis A Hepatitis B Hepatitis C	Ac. Hepatitis A IgM Antígeno de superficie Hepatitis B, Ac. Hepatitis B core IgM Ac. Hepatitis C, PCR cuantitativa de ARN Hepatitis C

Tabla 2. Clasificación de las lesiones hepáticas agudas

Patrón	Criterios diagnósticos
Hepatitis	ALT ≥ 3LSN y (ALT/LSN)/(FA/LSN) ≥ 5
Colestasis	FA ≥ 2LSN y ALT/FA ≤ 2
Mixta	ALT ≥ 3LSN y FA ≥ 2LSN y (ALT/LSN)/(FA/LSN) > 2 y < 5

ALT < 3LSN o FA < 2LSN: indica alteración de enzimas hepáticas

Hepatitis: hepatotoxicidad hepatocelular, generalmente se manifiesta como malestar general y dolor en el hipocondrio derecho, asociado a una elevación marcada en niveles de transaminasas, ALT y GOT, y en casos más graves también hiperbilirrubinemia, la elevación de los niveles de bilirrubina por encima de 3LSN, sin existir obstrucción biliar o Sd. de Gilbert, es un factor de mal pronóstico y se asocia a una mortalidad de aproximadamente el 10%. Este tipo de daño hepático suele presentar una evolución favorable en pocas semanas tras la retirada del fármaco causante, aunque con cierta frecuencia deriva en insuficiencia hepática aguda grave o fulminante. Se ha asociado a medicamentos como el paracetamol y la isoniazida.

Colestasis: suele presentarse con daño a nivel canicular, aunque en algunos casos también ductal, se presenta con dolor abdominal agudo y fiebre, similar a obstrucción biliar aguda, o con ictericia crónica y prurito. Existe una elevación de la FA y la GGT, frecuentemente acompañada de componente citolítico (ALT, GOT) y normalmente sin hiperbilirrubinemia. No suele evolucionar a fallo hepático, aunque su letalidad a largo plazo ha sido establecida por algunos estudios en casi un 8%, pudiendo originar cuadros crónicos de ductopenia y en raras ocasiones cirrosis. Suele requerir de varios meses para su resolución. La colestasis ha sido relacionada, entre otros, con los anticonceptivos orales.

Mixta: son las más frecuentes, se presentan como una combinación de lesión hepatocelular y colestasis, de menor letalidad que los patrones anteriores, en ocasiones se clasifica como colestásica porque los fármacos que provocan cuadros de patrón colestásico también suelen provocar cuadros mixtos. Es el cuadro típico de daño por amoxicilina-clavulánico.

Son criterios de mal pronóstico, **fallo hepático agudo**, la aparición de prolongación del tiempo de protrombina (INR ≥ 1,5) y alteración mental por encefalopatía, que ocurren antes de las 26 semanas tras el inicio de los síntomas, sin existencia de cirrosis preexistente. Se relaciona más comúnmente con el patrón hepatocelular.

Tipos de toxicidad hepática

La mayor parte de los fármacos, que son insolubles en agua, sufren una serie de pasos de transformación metabólica: metabolismo de fase I (oxidación), mediadas por CYP450, y posteriormente, en la fase II se neutralizan los metabolitos procedentes de fase I mediante conjugación transformándose éstos en una forma hidrosoluble adecuada para su eliminación renal o biliar.

La mayor parte de la hepatotoxicidad producida por fármacos es regulada por un metabolito reactivo de la fase I. En términos generales, se han identificado dos grandes tipos de hepatotoxicidad química: 1) tóxica directa y 2) idiosincrásica

1. Toxicidad directa o intrínseca: toxicidad debida al medicamento o sus metabolitos, la reacción es predecible y reproducible en modelos animales, ocurre con una breve latencia de tiempo (pocos días) tras la exposición al fármaco y es dosis dependiente. La hepatotoxicidad por paracetamol es el mejor ejemplo de este tipo de toxicidad.

Tabla 4. Algunos fármacos que ocasionan elevación de enzimas hepáticas.

Patrón hepatotóxico	Fármacos
Hepatocelular (hepatitis)	Antibióticos: isoniazida, rifampicina Antifúngicos: ketoconazol, itraconazol, fluconazol Antivirales: zidovudina, didanosina, nevirapina, ritonavir, indinavir Anticonvulsivantes: fenitoína, carbamazepina, valproato sódico, fenobarbital Antihipertensivos: captopril, enalapril, lisinopril, losartan Antidepresivos: amitriptilina, imipramina, trazodona, venlafaxina, fluoxetina, paroxetina, duloxetina, sertralina, bupropion Analgésicos y antiinflamatorios: ibuprofeno, indometacina, diclofenaco, paracetamol Estatinas
Colestásica	Antibióticos: eritromicina, nitrofurantoína, rifampicina, amoxicilina/clavulánico Antidepresivos: duloxetina, mirtazapina, antidepresivos tricíclicos Antiagregantes: clopidogrel
Mixta	Antibióticos: amoxicilina/clavulánico, trimetoprima/sulfametoxazol, clindamicina Inmunosupresores: azatioprina

2. Idiosincrásica: toxicidad impredecible, se da con menor incidencia que la directa, aunque a este mecanismo se debe la hepatotoxicidad de la mayoría de los fármacos. Puede ocurrir con una latencia de tiempo desde la exposición al fármaco variable, y en ocasiones prolongada (de una semana a un año). Según el mecanismo por el cual se produce el daño podemos diferenciar entre reacción metabólica o respuesta inmunoalérgica:

- **Idiosincrasia metabólica:** la toxicidad se debe a la predisposición genética del paciente a oxidar, a nivel del CYP450, el fármaco hacia un metabolito tóxico, que será el que produzca hepatotoxicidad. Si el metabolito es conjugado eficientemente se puede evitar la toxicidad. En cierto modo puede considerarse predecible.

- **Respuesta inmunoalérgica:** la reacción se debe a que el metabolito reactivo se une a estructuras celulares y se comporta como hapteno. En este tipo de reacción puede aparecer fiebre, rash, eosinofilia y presencia de autoanticuerpos (Ej. Ac. antinucleares). La respuesta a un mismo fármaco puede ser mucho más rápida y grave si se reintroduce el fármaco causante tras interrupción del tratamiento.

Factores de riesgo

La susceptibilidad individual para desarrollar daño hepático se encuentra influenciada por una combinación de factores como pueden ser la edad, sexo femenino, uso concomitante de medicamentos hepatotóxicos, consumo

de alcohol, estados patológicos (inmunodeficiencia, HVB, HBC...); aunque el mayor determinante de susceptibilidad es la variabilidad genética, Ej. el polimorfismo genético asociado a N-acetil-transferasa 2 y al CYP2E1 se asocia a mayor riesgo de daño hepático por antituberculosos, otros polimorfismos que se han asociado a mayor riesgo para otros medicamentos son los que afectan a la glutatión-S-transferasa, a citoquinas (IL4, IL10) o al Ag. humano leucocitario (HLA).

Tabla 5. Factores de riesgo hepatotóxico

Fármaco	Factor de riesgo
Paracetamol	Alcoholismo, ayuno, uso de isoniazida
Diclofenaco	Sexo femenino, osteoartritis
Eritromicina	Edad joven
Halotano	Obesidad
Isoniazida	HVB, HVC, VIH, alcoholismo, edad avanzada, sexo femenino, uso de rifampicina
Metrotexato	Alcoholismo, obesidad, diabetes mellitus, hepatitis crónica, psoriasis
Valproato sódico	Edad joven, uso de antiepilépticos

Hepatotoxicidad y Farmacovigilancia

Durante el desarrollo clínico de un fármaco raramente se detectan casos de fallo hepático agudos que se presentan con una incidencia del rango de 1/10.000. Por ello resulta importante la vigilancia postcomercialización, a través de la realización de estudios epidemiológicos específicos y de la notificación espontánea de

Tabla 6. Notas de Seguridad sobre hepatotoxicidad

Año	Fármaco	Comunicación	
2003	Nefazodona Exolise®(extº etanólico <i>camelia sinensis</i>)	Susp. comercialización Susp. comercialización	Balance beneficio riesgo desfavorable Posible riesgo de reacciones hepáticas
2004	Benziodarona Benzbromarona	Susp. comercialización Restricciones de uso	Balance beneficio riesgo desfavorable Restricción indicaciones. Diagnóstico hospitalario. Control de la función hepática durante el tratamiento
2006	Amoxicilina/clavulánico Extº raíz <i>Cinfuga racemosa</i>	Comunicación de riesgos Comunicación de riesgos	Riesgo de lesión colestásica/mixta durante o después del tratamiento Potencial hepatotóxico: no tomar en caso de enfermedad o alteración hepática, informar al paciente
2008	Moxifloxacino	Comunicación de riesgos	Riesgo de alteraciones hepáticas graves. Contraindicado en alteración
2011	Dronedarona	Restricciones de uso	Restricción indicaciones. Control función hepática antes y durante el tratamiento. Interrumpir si ALT ≥ 3LSN. Contraindicado en pacientes con toxicidad hepática previa a amiodarona
2013	Ketoconazol (sistémico)	Susp. comercialización	Balance beneficio riesgo desfavorable
2014	Diacereína Agomelatina	Restricciones de uso Restricciones de uso	No usar en pacientes con enfermedad hepática. Vigilar aparición síntomas de alteración hepática Contraindicado en >75 años. Control función hepática antes y durante el tto. Interrumpir si transaminasas ≥ 3LSN. Informar al paciente
2015	Pomalidomida	Comunicación de riesgos	Monitorización función hepática los primeros 6 meses de tratamiento y posteriormente cuando esté clínicamente indicado

sospechas de reacciones adversas. El daño hepático es una de las principales causas de retirada de un medicamento del mercado. Desde el año 1999 se han comunicado, desde la AEMPS, información relativa a hepatotoxicidad referente a 12 medicamentos diferentes, a través de notas de seguridad, éstas incluían información sobre suspensión de comercialización, restricción de uso y advertencias o comunicación de riesgos (Tabla 6).

En el Centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia se han recibido, hasta septiembre de 2015, un total de 97 notificaciones de daño hepático grave relacionado con medicamentos. Estas notificaciones recogían un total de 116 principios activos diferentes sospechosos de haber causado la RAM, en la gran mayoría de los casos la relación casual del principio activo y la RAM se clasificó como conocida. En la distribución por clasificación ATC destaca el grupo de los antiinfecciosos (27,2%) y el de los antineoplásicos (19,1%). Dos casos graves notificados estaban relacionados con plantas medicinales o medicamentos no convencionales.

Notificación Espontánea de RAM

La lesión hepática inducida por fármacos es difícil de diagnosticar y casi imposible de prevenir, por ello en el

diagnóstico diferencial de una lesión hepática tienen que ser considerados los medicamentos como posibles agentes causales. Ante un paciente con alteraciones de la bioquímica hepática es fundamental interrogarlo sobre el uso de fármacos.

Se deben notificar al **Centro de Farmacovigilancia** toda sospecha de lesión hepática por medicamentos, principalmente las **graves** y las relacionadas con fármacos sometidos a **seguimiento adicional**. Para aportar una información de calidad sobre la sospecha de reacción adversa es importante que se notifique información sobre las **causas alternativas descartadas** (pruebas diagnósticas), datos de laboratorio, principalmente **GPT ó ALT, FA y bilirrubina**, lo que permitirá la clasificación de la alteración hepática, así como información sobre **manifestaciones clínicas** del paciente, evolución y desenlace. La web LiverTox® ofrece información precisa y de utilidad sobre el diagnóstico causa, frecuencia, patrones y gestión de la lesión hepática atribuible a medicamentos, plantas medicinales y suplementos dietéticos

Bibliografía

- Abboud G, Kaplowitz N. Drug-Induced Liver Injury. *Drug Safety* 2007; 30 (4): 277-294.
- Notas Informativas de la AEMPS. Disponible en www.aemps.gob

NOTIFICACIÓN ON LINE DE SOSPECHAS DE RAM: www.notificaRAM.es

SUSCRIPCIÓN A BOLETINES: cvmucia@carm.es

REACCIONES QUE DEBEN SER NOTIFICADAS AL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA

Todas las reacciones adversas a medicamentos de las que tenga cocimiento durante la práctica habitual y con prioridad:

- **Reacciones adversas graves**, es decir, que ocasionen la muerte o pongan en peligro la vida, exijan la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasionen una discapacidad o invalidez significativa o constituyan una anomalía congénita o defecto de nacimiento. A efectos de su notificación se tratarán también como graves aquellas que se consideren importantes desde el punto de vista médico.
- **Reacciones adversas inesperadas** cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no sean coherentes con la información descrita en su ficha técnica.
- Reacciones adversas relacionadas con **medicamentos sujetos a un seguimiento adicional**.

Para cualquier duda puede dirigirse a:
CIEMPS (Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios).

Dirección: C/ Pinares nº 6 planta baja, 30.001 Murcia.

Teléfono: 968 36 66 45/44 Fax: 968 36 59 40

e-mail: ciemps@listas.carm.es

Dirección: C/ Pinares nº6 bajo 30001—Murcia

Los boletines de Farmacovigilancia están disponibles en MurciaSalud: www.murciasalud.es/ciemps

Comité de Redacción: Casimiro Jiménez Guillén, Isabel Lorente Salinas, M^a José Peñalver Jara, Belén Sánchez Torrecillas.

ISSN: 1135-2647 - D.L.: MU-1834-1993