Factores de riesgo y mecanismos de toxicidad hepática. Daño hepático inducido por medicamentos y tóxicos (excluido el alcohol)

E.V. Perdices[a], F. Martín-Ocaña[a], M.I. Lucena[b] y R.J. Andrade[a]

[a]Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo. [b]Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Facultad de Medicina. Málaga. España.
Centro de Investigación Biomédica en Red de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd). Barcelona. España.

Palabras Clave:

- Hepatotoxicidad
- Daño hepático
- Factores de riesgo
- Causalidad
- Cronicidad

Resumen

La hepatotoxicidad es una infrecuente pero temible reacción adversa a los medicamentos que supone una seria amenaza para el desarrollo de los tratamientos farmacológicos, y un problema de salud de importancia creciente por su gravedad potencial. La gran mayoría de las incidencias que se ven en clínica están causadas por fármacos de uso común que son inocuos para la mayoría de los pacientes, lo que prueba que existe un componente genético de predisposición. Clínicamente puede simular cualquier otra enfermedad hepática y continúa siendo un desafío, ya que no existen hallazgos patognomónicos. Para el diagnóstico es esencial la sospecha, una detallada historia de exposición a fármacos, así como descartar otras causas de daño hepático. La evaluación de causalidad puede reforzarse usando escalas diagnósticas. El papel de la biopsia en el diagnóstico de la hepatotoxicidad es controvertido. No existe un tratamiento específico, salvo la retirada del agente causal y las medidas de soporte.

Keywords:

- Hepatotoxicity
- Drug-induced liver injury
- Risk factors
- Causality
- Chronicity

Abstract

Risk factors and mechanisms of liver toxicity. Toxicants and drug-induced liver damage (excluding alcohol)

Drug-induced liver injury is an uncommon but potentially severe adverse reaction to drugs, which still nowadays challenges drug development and is a growing health problem. The bulk of reactions seen in clinical practice are caused by drugs in common use and otherwise safe for the vast majority of patients, which suggests that idiosyncratic hepatotoxicity has an important genetic basis. Hepatotoxicity can resemble any other hepatic disorder and continuous to be a challenge for clinicians since it is not associated with specific features. For diagnosing hepatotoxicity the suspicion is crucial and must be followed by a careful questioning on drug exposure as well as by a thorough exclusion of alternate causes. Causality assessment can be reinforced, using diagnostic scales. The role of liver biopsy is controversial. There is no specific therapy for hepatotoxicity asides the prompt withdrawal of the culprit drug and supportive measures.

Introducción

La hepatotoxicidad causada por fármacos, pero también por medicinas alternativas, productos de herboristería y suplementos dietéticos, se está convirtiendo en un problema de salud de importancia creciente. Esta entidad también conocida como DILI (*drug-induced liver injury*) es la causa más frecuente de interrupción prematura del desarrollo, y de retirada de un fármaco del mercado, así como de aproximadamente el 15% de los casos de fallo hepático agudo[1].

La mayoría de las reacciones adversas hepáticas son impredecibles, y se deben principalmente a la interacción de varios factores: un fármaco con capacidad para generar radicales tóxicos para el hígado, un sujeto genéticamente susceptible y la intervención de factores ambientales[2].

Epidemiología

La incidencia del daño hepático inducido por medicamentos no es del todo bien conocida debido a la escasez de estudios prospectivos y a la relativa baja frecuencia con la que ocurre, siendo un diagnóstico mucho menos frecuente que el de otras enfermedades hepáticas[3].

La incidencia de DILI en la población general se estima entre 1-2 casos por 100.000 habitantes al año[4]. En la práctica, el riesgo de hepatotoxicidad idiosincrásica asociada al consumo de la mayoría de los agentes farmacológicos se cree que oscila entre 1/10.000 a 1/100.000 sujetos expuestos[2].

Existe una marcada variabilidad geográfica en cuanto a los agentes responsables de DILI. En los países occidentales la mayoría de los casos se deben a antibióticos, anticonvulsionantes y fármacos psicotropos[3]. En dos importantes bases de datos de DILI de casos prospectivos (Registro de hepatotoxicidad español y americano), los antibióticos, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los fármacos con acción a nivel del sistema nervioso central son los principales responsables, siendo la amoxicilina-clavulánico el agente que con más frecuencia provoca hepatotoxicidad[1,3-5].

Por el contrario, en los países asiáticos, los suplementos dietéticos y los agentes de herboristería son los principales responsables, siendo éstos causantes en los países Occidentales de menos del 10% de los casos, aunque esta proporción se está incrementando[3].

Factores de riesgo

Intervienen factores propios del fármaco, del huésped de tipo genético y no genético y ambientales (tabla 1).

Del propio fármaco

La hepatotoxicidad directamente relacionada con la dosis de un compuesto es llamada intrínseca, dosis dependiente o tipo A. Un ejemplo de este tipo de hepatotoxicidad es la producida por paracetamol. Por el contrario, la hepatotoxicidad idiosincrásica o tipo B, que representa la mayoría de los casos en la práctica clínica, se caracteriza por no ser predecible (no basada en la farmacología del medicamento). Dicha variedad se subclasifica en inmunoalérgica (cuando existen manifestaciones sugestivas de alergia) y metabólica (cuando dichas manifestaciones están ausentes), aunque es más una división arbitraria y probablemente con frecuencia ambas se solapan[6].

El metabolismo de los fármacos en el hígado se produce fundamentalmente en dos fases. Las reacciones de fase I consisten en reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis que conllevan la formación de nuevos grupos funcionales más hidrosolubles, con lo que se facilita su excreción biliar y urinaria. Las reacciones de fase II son reacciones de conjugación en las que el fármaco o un metabolito derivado de éste se acoplan con substratos endógenos como el ácido glucurónico, acético o sulfúrico, que nuevamente generan metabolitos más solubles facilitando su excreción. Durante las reacciones de fase I se pueden generar intermediarios reactivos con capacidad de producir toxicidad hepática, incluyendo necrosis, apoptosis y disfunción mitocondrial. La capacidad

TABLA 1
Patrones de lesión en la hepatotoxicidad y factores de susceptibilidad asociados a fármacos específicos

Tipo de lesión	Fármaco	Factor de riesgo
Hepatitis hepatocelular	Paracetamol	Alcoholismo, ayuno, isoniazida
	Isoniazida	Alcoholismo, edad avanzada, genotipo lento NAT-2, rifampicina, VIH, HVB, HVC
	Diclofenaco	Sexo femenino, osteoartritis
Colestasis canalicular	Contraceptivos orales	Mutación en *ABCB4* (MDR-3)
		ABCB11 (BESP)
Hepatitis colestásica	Amoxicilina-clavulánico	Varones, edad avanzada, alelos HLA clase I y II
	Eritromicina, clorpromacina	
Granuloma	Fenitoína	Déficit genético epóxido hidrolasa
	Alopurinol	Insuficiencia renal
	Sulfonamidas	VIH, acetiladores lentos
Hepatitis crónica	Nitrofurantoína	Sexo femenino, edad avanzada
	Diclofenaco, metildopa, bentacepam	
Esteatosis macrovesicular	Tetraciclina	Administración intravenosa, embarazo
Esteatosis microvesicular	Ácido valproico	Niños, otros anticonvulsantes mutación *POL G1*
	NRTI	
Esteatohepatitis no alcohólica	Amiodarona	Tratamiento prolongado (> 1 año)
	Tamoxifen	Hígado graso
Fibrosis/cirrosis	Metotrexato	Dosis diaria, alcoholismo, obesidad, hígado graso, diabetes, hepatitis crónica
Adenoma hepático	Contraceptivos orales	Dosis total y duración del tratamiento

BSEP: bomba exportadora de sales biliares; MDR-3: transportador resistente multifármacos-3; NAT-2: N-acetyltransferasa-2; NRTI: nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; HVB: hepatitis vírica B; HVC: hepatitis vírica C; POL G1: ADN polimerasa mitocondrial gamma.

Download English Version:

https://daneshyari.com/en/article/3809270

Download Persian Version:

https://daneshyari.com/article/3809270

Daneshyari.com