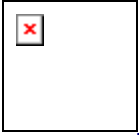


Los medicamentos y el hígado

Liz Highleyman

Traducción de Clara Maltrás



[Imprima esta página](#)

Muchas sustancias—se calcula que cerca de 1.000—pueden dañar el hígado. Entre ellas, se incluyen medicamentos con y sin receta, drogas ilegales y remedios a base de plantas medicinales. En el peor de los casos, la toxicidad medicamentosa puede causar insuficiencia hepática aguda, la cual requiere un trasplante de hígado y en ocasiones resulta mortal. De hecho, la toxicidad medicamentosa es la primera causa de insuficiencia hepática aguda, y la toxicidad hepática (hepatotoxicidad) es la razón más común por la que se retiran ciertos medicamentos del mercado. Aunque los casos de lesiones hepáticas graves como resultado de los fármacos son raros, el riesgo es más elevado en personas con hepatitis B ó C.

Cómo dañan los medicamentos el hígado

Después de ingerir los medicamentos por vía oral, éstos son transportados en el torrente sanguíneo desde los intestinos al hígado, donde se metabolizan o descomponen en sustancias químicas activas y productos derivados (metabolitos). Algunos de estos metabolitos resultan tóxicos para el hígado. Finalmente, los derivados se excretan en la bilis y se eliminan mediante las heces o la orina. Las sustancias químicas modificadas son transportadas por las enzimas hasta el hígado (estas enzimas no deben confundirse con las enzimas hepáticas, como la ALAT y la ASAT, que se determinan en las pruebas de función hepática). Una familia de enzimas, conocida como sistema del citocromo P450 (CYP450), desempeña un importante papel en el metabolismo de los fármacos; algunas de estas enzimas—CYP3A4, CYP2D6 y CYP2C9/10—procesan la mayoría de los medicamentos con receta.

Las interacciones pueden aparecer cuando un fármaco (o una planta medicinal, e incluso un alimento como el jugo de pomelo o toronja) acelera o ralentiza el metabolismo de otro. Si una sustancia inhibe las enzimas CYP450, se ralentiza el procesamiento de los fármacos y los niveles de medicamento en el cuerpo pueden aumentar demasiado, intensificando la toxicidad y los efectos secundarios. Si la sustancia estimula la producción de las enzimas CYP450, se acelera el metabolismo de los fármacos y éstos se eliminan demasiado deprisa, haciendo que las concentraciones de medicamento caigan hasta niveles ineficaces. Si se metabolizan múltiples fármacos a través de una vía compartida, puede producirse un bloqueo del metabolismo, ya que todos los fármacos compiten por las mismas enzimas CYP450.

Algunos medicamentos, como el paracetamol (Tylenol) son dañinos para el hígado a partir de ciertas dosis. Casi todos los demás (como la isoniazida, que se toma para tratar la tuberculosis) son más imprevisibles o “idiosincráticos”, y solamente causan daños hepáticos ocasionalmente a algunas personas. Ciertos fármacos destruyen las células hepáticas (necrosis hepatocelular) y ocasionan lesiones hepáticas agudas. Otros, como la eritromicina y determinados esteroides, pueden obstaculizar el flujo biliar, causando coléctasis. Algunos producen daño hepático crónico, cirrosis, hipersensibilidad o reacciones alérgicas, acumulación de grasa en el hígado (esteatosis), reacciones inmunitarias o lesiones en los vasos hepáticos. Determinados medicamentos pueden ocasionar incluso tumores en el hígado.

¿Quién tiene riesgo de sufrir hepatotoxicidad?

Cada persona tiene su propio ritmo para procesar los medicamentos: algunas los metabolizan con rapidez

y otras lentamente. Estas diferencias son principalmente genéticas; por ejemplo, algunas personas tienen menos enzimas CYP450 que otras. Es posible que en un plazo muy corto se utilicen ampliamente pruebas farmacogenéticas capaces de determinar cómo metaboliza los fármacos cada persona. Otros factores—como fumar cigarrillos, beber alcohol y comer determinados alimentos—también influyen en el metabolismo. Las investigaciones sugieren que las mujeres son más propensas a sufrir hepatotoxicidad medicamentosa, quizás porque tienen un peso medio más bajo. Asimismo, los niños y ancianos tienden a metabolizar los fármacos más despacio. Debido a estas variaciones, una dosis que resulta adecuada para una persona puede ser demasiado alta o baja para otra.

Las personas que ya tienen enfermedad hepática—por ejemplo, a consecuencia de la hepatitis B o C o al abuso del alcohol—son más proclives a sufrir hepatotoxicidad medicamentosa. Los pacientes con daño hepático pueden tener niveles inadecuados de enzimas CYP450, y quienes tienen alterado el flujo biliar procesan los medicamentos con menos eficacia. Por este motivo, cuando se padece enfermedad hepática, en ocasiones hay que reducir las dosis de los fármacos.

¿Cuáles son los síntomas de la toxicidad hepática?

La toxicidad hepática grave puede ocasionar insuficiencia hepática aguda y súbita, la cual puede producir encefalopatía (disfunción cerebral), dificultades de coagulación sanguínea e incluso la muerte. Pero la mayoría de los casos de toxicidad hepática son menos graves. El síntoma más común de la hepatotoxicidad es la elevación de las enzimas hepáticas, como la ALAT y la ASAT, las cuales pasan a la circulación sanguínea cuando las células del hígado están dañadas. Cuando se toman medicamentos que son procesados por el hígado es normal tener un poco elevadas las enzimas hepáticas, pero un incremento dos o tres veces mayor del margen normal (0-48 iu/l en hombres y 0-42 iu/l en mujeres) debe ser motivo de preocupación. Una elevación que sea cinco veces mayor del límite máximo normal (toxicidad de grado 3) indica toxicidad hepática grave. Sin embargo, la concentración de enzimas hepáticas no es el único indicador definitivo de hepatotoxicidad, ya que algunas personas experimentan daños hepáticos a consecuencia de los fármacos sin tener muy elevados los niveles de ALAT o ASAT.

La hepatotoxicidad leve o moderada a menudo es asintomática, pero algunas personas sufren náuseas, pérdida del apetito, fatiga, picazón (prurito), dolores musculares y articulatorios o molestias abdominales. La toxicidad medicamentosa que causa coléctasis puede provocar un aumento de la bilirrubina, un pigmento que se libera cuando el hígado procesa los glóbulos rojos. Esto puede provocar ictericia (con síntomas como color amarillento en la piel y el blanco de los ojos), oscurecimiento de la orina y aclaración de las heces. Con frecuencia es difícil distinguir la toxicidad medicamentosa de otros tipos de daño hepático, ya que los síntomas y los resultados de las pruebas diagnósticas son muy semejantes en ambos casos.

Para poder diagnosticar la hepatotoxicidad medicamentosa, es importante determinar la relación entre el momento en que se elevaron las enzimas o aparecieron otros síntomas y el momento en que se empezó a tomar el fármaco. Los síntomas suelen aparecer en los primeros días que se empieza a tomar un nuevo medicamento y normalmente se estabilizan con el tiempo. Sin embargo, en algunos casos (por ejemplo, con la isoniazida o determinados antibióticos), la toxicidad hepática puede aparecer tras un largo período, incluso meses después de estar tomando una medicación. El modo más seguro de determinar si un medicamento es la causa de los síntomas hepáticos es comprobar si los síntomas desaparecen cuando se deja de tomar el fármaco y empeoran cuando se reanuda la medicación.

¿Qué medicamentos y plantas medicinales causan hepatotoxicidad?

Se sabe que muchos medicamentos pueden ocasionar toxicidad hepática. El paracetamol es uno de los principales causantes de insuficiencia hepática aguda, siendo responsable de más de 50.000 visitas a urgencias médicas y de 100 muertes al año en los EE.UU. La destrucción de los hepatocitos tiene lugar cuando se satura la vía normal de procesamiento de los fármacos y se produce un derivado tóxico llamado

NAPQ1. Por lo general, la hepatotoxicidad grave aparece cuando se toma más del doble de la cantidad normal, pero algunas personas sufren daños hepáticos con dosis más bajas, en especial si toman el medicamento con alcohol. La N-acetilcisteína, que restituye una proteína natural denominada glutatión, es el antídoto del envenenamiento por paracetamol.

Muchos fármacos anti-VIH ocasionan toxicidad hepática, lo cual es motivo de preocupación para los pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C. Todas las clases de medicamentos anti-VIH han sido vinculados con la toxicidad hepática. La nevirapina, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (marca Viramune) puede producir inflamación del hígado y elevación de las enzimas hepáticas. Un estudio clínico sudafricano halló que las mujeres que toman nevirapina tienen el doble de probabilidades que los hombres a padecer efectos secundarios que afecten al hígado; dos mujeres del estudio murieron de insuficiencia hepática. La clase que más problemas hepáticos produce es la de los inhibidores de la proteasa, en especial ritonavir (Norvir). Un estudio realizado por investigadores de la Universidad Johns Hopkins reveló que el riesgo de toxicidad hepática es cinco veces mayor en los pacientes que toman este fármaco. Ritonavir desempeña un papel muy importante en las interacciones medicamentosas. Debido a que estimula la producción de determinadas enzimas del CYP450, puede acelerar el metabolismo y reducir la concentración de muchos otros fármacos. Por otra parte, al tener una gran afinidad con la enzima CYP3A4, puede aumentar los niveles de otros medicamentos que también compiten para ser procesados por esta misma enzima. Sin embargo, este efecto no siempre resulta perjudicial: actualmente se añaden pequeñas cantidades de ritonavir a otros inhibidores de la proteasa para elevar la concentración de éstos en la sangre y permitir que se utilicen dosis más bajas de los mismos. Una cuidadosa selección de los medicamentos puede ayudar a prevenir la hepatotoxicidad. Los nuevos inhibidores de la proteasa nelfinavir (Viracept) y atazanavir (Reyataz, aún no aprobado) pueden ser las mejores opciones para las personas coinfectadas. Es importante señalar que la mayor parte de los pacientes—incluso quienes están coinfectados con el VHB o el VHC—no sufren problemas hepáticos graves a consecuencia de los fármacos anti-VIH. Ahora que van apareciendo cada vez más medicamentos antirretrovirales, casi todos los pacientes coinfectados pueden recibir un tratamiento eficaz contra el VIH y la hepatitis viral.

Para el tratamiento de otras muchas enfermedades, existe una gran variedad de fármacos a elegir, y a menudo pueden evitarse los más hepatotóxicos. Por ejemplo, el antidiabético troglitazona (Rezulin) fue retirado del mercado en marzo de 2000 por su toxicidad, ya que causó cerca de 90 casos de insuficiencia hepática y 60 muertes; pero ahora pueden tomarse dos medicamentos nuevos para la diabetes de tipo 2—rosiglitazona (Avandia) y pioglitazona (Actos)—que resultan más seguros. Otros fármacos retirados del mercado por la FDA debido a su toxicidad fueron el analgésico bromfenac (Duract), el diurético ticrinafeno (Selacryn), y el antiartrítico benoxaprofeno (Oraflex). El antidepresivo nefazodona (Serzone)—asociado a más de 50 casos de daños hepáticos, de los cuales 11 resultaron mortales—fue retirado del mercado en Europa, y los defensores del consumidor han pedido a la FDA que lo prohíba también en el mercado estadounidense, afirmando que no resulta más eficaz que otros medicamentos similares. Los defensores del consumidor pidieron a la FDA que retire además el antiartrítico leflunomida (Arava).

Sin embargo, algunos fármacos, aun cuando causan toxicidad hepática, permanecen en el mercado porque son eficaces y no existen otros medicamentos con la misma eficacia que sean más seguros. El antibiótico trovafloxacin (Trovan) sigue a la venta—a pesar de haber ocasionado varios casos de daños hepáticos que requirieron trasplantes o resultaron mortales—para pacientes que sufren infecciones bacterianas potencialmente mortales. La isoniazida es uno de los fármacos más asociados a la toxicidad hepática, pero continúa en el mercado para prevenir y tratar la tuberculosis. Muchos otros medicamentos eficaces para otros trastornos—como los ataques epilépticos—pueden ocasionar hepatotoxicidad.

Aparte de los fármacos, algunos complementos nutricionales pueden producir toxicidad hepática, además de muchas plantas medicinales, infusiones y fórmulas tradicionales de la medicina china. Aunque algunas plantas medicinales son beneficiosas para el hígado, otras resultan sumamente tóxicas. Se han constatado numerosos casos de insuficiencia hepática y muerte derivados del uso de determinadas plantas medicinales. Por ejemplo, en marzo de 2002, la FDA divulgó una advertencia sobre el uso de kava kava, y la venta de esta planta está prohibida en Francia, Alemania y Suiza. Antes de tomar ninguna planta medicinal—especialmente si se padece enfermedad hepática—es necesario consultar con un profesional

cualificado.

Algunos otros fármacos asociados a la toxicidad hepática:

- amiodarona (Cordarone), arritmia cardíaca
- azatioprina (Imuran), artritis reumatoide
- carbamazepina (Tegretol), ataques epilépticos
- clorpromazina (Thorazine), antipsicótico
- ciclofosfamida (Cytosan), quimioterapia contra el cáncer
- diclofenac (Voltarén), artritis
- diltiazem (Cardizem), angina de pecho e hipertensión arterial
- felbamato (Felbatol), ataques epilépticos
- ketoconazola (Nizoral), infecciones por hongos
- metotrexato (Rheumatrex), artritis, quimioterapia contra el cáncer
- metildopa (Aldomet), hipertensión arterial
- nitrofurantoína (Macrochantin), infecciones urinarias
- pemolina (Cylert), déficit atencional
- fenitoína (Dilatol), ataques epilépticos
- tacrina (Cognex), enfermedad de Alzheimer
- ticlopidina (Ticlid), anticoagulante sanguíneo, previene los infartos cerebrales
- tolcapona (Tasmar), enfermedad de Parkinson
- ácido valproico, ataques epilépticos
- zafirlukast (Accolate), asma
- zileuton (Zyflo), asma

Algunos complementos nutricionales asociados a la toxicidad hepática:

- hierro
- niacina en dosis elevadas
- vitamina A en dosis elevadas

Algunas plantas medicinales asociadas a la toxicidad hepática (para facilitar su identificación, se indican sus nombres en inglés entre paréntesis):

- infusión de matorral (bush tea)
- chaparral
- tusilago (coltsfoot)
- consuelda (comfrey)
- Crotalaria
- efedra (Ma Huang)
- Camedrio (germander)
- infusión de gordolobo
- hierba cana (groundsel)
- Heliotropo
- Jin Bu Huan
- kava kava
- hierba mate
- muérdago (mistletoe)
- aceite de poleo (pennyroyal oil)
- alcaloides de pirrolizínida
- sasafrás (sassafras)
- Senecio

- sen (senna)
- calvaria (skullcap)
- valeriana

Cómo prevenir la toxicidad hepática

Lo ideal sería poder descubrir los problemas hepáticos potenciales cuando los fármacos experimentales se someten a prueba. Sin embargo, dado que los animales y los seres humanos metabolizan los medicamentos de forma diferente, en ocasiones no se observa toxicidad hepática en los estudios con animales. A menudo, la toxicidad se descubre en los primeros estudios con seres humanos, y entonces se retiran los fármacos experimentales. Pero en otros casos, la toxicidad hepática es tan rara que no aparece en los estudios clínicos. Por ejemplo, en los estudios con trovafloxacin no se observó ningún caso de insuficiencia hepática entre 7.000 participantes. En ocasiones, la toxicidad sólo se hace evidente cuando el medicamento ha sido aprobado y utilizado por muchos pacientes.

Cuando sea posible, las personas con hepatitis B ó C crónica deben evitar los fármacos que causan toxicidad hepática. Con frecuencia pueden utilizarse otros medicamentos en su lugar. En algunos casos, es posible reducir el riesgo de trastornos hepáticos utilizando dosis más bajas. Pero en otros casos se necesita un medicamento aunque se sepa que ocasiona hepatotoxicidad. En tales casos, será necesario comprobar con frecuencia la función hepática (la concentración de ALAT, ASAT y bilirrubina), en especial si ya se padece enfermedad hepática. Esto es especialmente importante cuando se comienza a tomar una nueva medicación. Dado que el alcohol aumenta el riesgo de sufrir daños hepáticos a causa de los medicamentos, debe evitarse o reducirse el consumo de bebidas alcohólicas. Por último, es importante informar al médico y a otros profesionales de la salud sobre los fármacos con y sin receta, las drogas ilegales, plantas medicinales o complementos nutricionales que se estén tomando. Si la hepatotoxicidad se descubre a tiempo, normalmente puede detenerse el daño hepático y el hígado puede recuperarse.

Derechos de autor: mayo de 2003 – Hepatitis C Support Project. Se permite y alienta la reproducción de este documento siempre que se reconozca la autoría del Hepatitis C Support Project

Visite nuestro sitio web en www.hcvadvocate.org