

Hepatitis inducida por tóxicos

MECANISMOS DE TOXICIDAD

EPIDEMIOLOGÍA *pág. 183*

FORMAS CLÍNICAS AGUDAS *pág. 197*

FORMAS CRÓNICAS *pág. 203*

JOSÉ VICENTE CASTELL^a
Y MARÍA ISABEL MIÑANA^b

^aUnidad Hepatología Experimental.

^bMédico Especialista de Aparato Digestivo. Coordinadora EAP. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

Mecanismos de toxicidad y patrones de lesión

Hepatotoxicidad y hepatotoxinas

Las sustancias capaces de dañar a los hepatocitos se denominan hepatotoxinas y, entre ellas, se suele distinguir entre hepatotoxinas intrínsecas e idiosincrásicas¹⁻³. Las primeras producen daño hepático en cualquier individuo expuesto a partir de una determinada dosis. Con las segundas, la lesión hepática se manifiesta de manera muy desigual, sólo en algunos individuos y, en ocasiones, sin que exista una aparente correlación con la dosis o la pauta prescrita (tabla 1). Muchos compuestos químicos de uso industrial y agroquímico son potentes hepatotoxinas. Los fármacos, pese a los estrictos controles de selección durante su desarrollo, son también causa de hepatitis tóxica.

Por su situación anatomofuncional y por su capacidad específica para metabolizar compuestos extraños al organismo (xenobióticos), el hígado puede estar expuesto a concentraciones elevadas del compuesto y a su posible acción tóxica. Algunas hepatotoxinas ejercen su acción de manera directa, ya que son capaces de interferir con procesos metabólicos clave del hepatocito (hepatotoxinas activas). Otras (hepatotoxinas latentes), manifiestan su acción tóxica en el curso de las biotransformaciones que experimentan en los hepatocitos. Las reacciones de biotransformación, cuya finalidad última es facilitar la eliminación de compuestos extraños al organismo, que por su lipofilia lo harían muy lentamente, son un conjunto de reacciones enzimáticas que modifican químicamente los xenobióticos e introducen nuevos grupos funcionales (reacciones de fase I) y los conjugan con

Puntos clave

Las hepatotoxinas intrínsecas son aquellas que de manera dosis-dependiente causan lesión hepática a todos los individuos expuestos. Las idiosincrásicas se manifiestan sólo en algunos individuos, con frecuencia sin dependencia de la dosis e incluso tras un período de aparente buena tolerancia.

La hepatotoxicidad idiosincrásica responde básicamente a 2 posibles mecanismos: a) metabolismo anormal del compuesto en el que se producen cantidades anormales de metabolitos tóxicos (idiosincrasia metabólica) y b) reacción de hipersensibilidad inmunitaria desencadenada por el fármaco (hepatitis alérgica medicamentosa).

Las manifestaciones clínicas y el tipo de lesión histológica que producen las hepatitis tóxicas puede confundirse con otro tipo de hepatopatías (viral, autoinmune).

Las escalas clínicas de valoración son una herramienta útil para establecer la relación causal.

Tabla 1. Tipos de hepatotoxinas

Tipos de hepatotoxinas	Características
Intrínsecas	Sus efectos se manifiestan en casi todos los individuos expuestos a partir de una determinada dosis La toxicidad depende del grado de exposición y de la dosis administrada Es predecible Generalmente es reproducible en animales
Idiosincrásicas	Los efectos se manifiestan sólo en algunos individuos, en ocasiones de manera no dependiente de la dosis e incluso tras un período de tolerancia al fármaco. Tiene las características de una reacción de hipersensibilidad (hepatitis alérgica a fármacos) En otros individuos la toxicidad se manifiesta de manera dosis-dependiente. Es la consecuencia de un metabolismo anormal del fármaco debido a una expresión diferente de las enzimas de biotransformación (polimorfismos del CYP, edad, estados fisiopatológicos), con el resultado de un patrón de metabolismo-detoxificación diferente No es predecible con modelos animales

moléculas endógenas (ácido glucorónico, GSH, sulfato, etc.; reacciones de fase II) para convertirlos en compuestos más solubles y, en definitiva, más fácilmente eliminables^{1,3}.

Sin embargo, en el transcurso de las reacciones de fase I pueden generarse metabolitos más reactivos y/o tóxicos que el compuesto de partida (radicales, epóxidos, N y S-óxidos) o bien especies reactivas de oxígenos (O_2^- , OH^0 , H_2O_2), cuyos productos son capaces de provocar lesión al hepatocito (reacciones de bioactivación). Bien es cierto que los hepatocitos poseen eficaces mecanismos de defensa para contrarrestar esa posible acción tóxica. Así, por lo general, las reacciones de conjugación actúan como reacciones de detoxificación en cuanto que los conjugados suelen ser menos activos y más fácilmente eliminables. Los mecanismos de defensa incluyen también moléculas reductoras (GSH), inhibidores radicalarios (vitamina E) y enzimas especializadas (glutathion transferasa, superóxido dismutasa, catalasa, peroxidasa). En última instancia, es el balance entre la bioactivación, la detoxificación y los mecanismos de defensa lo que determina si un compuesto dañará a los hepatocitos^{4,5}.

Frecuencia del problema de la hepatitis tóxica

La incidencia de la hepatitis tóxica varía según el método de análisis epidemiológico utilizado. Una estimación prudente indica que puede suponer entre un 2 y un 5% de pacientes hospitalizados por afectación hepática, pero es mucho más frecuente en individuos de la tercera edad con polimedicación, en los que puede llegar a ser la causa de hasta un 25% de fallos hepáticos agudos o hepatitis crónicas⁶. El resultado de un reciente estudio prospectivo de cohortes realizado en EE.UU. señala a los fármacos, entre ellos el acetaminofeno, como el agente causal más habitual del fallo hepático agudo (39%), desplazando a las hepatitis A y B que lo eran con anterioridad (12%)⁷. En Francia se estima una incidencia de 13,9 casos por 100.000 habitantes⁸. En España, la hepatitis tóxica aparece como causa de hasta un 30% de los casos de enfermedad hepática grave (no viral) en los que se ha podido establecer una razonable correlación con la ingesta de fármacos⁹.

Mecanismos de hepatotoxicidad

Las células parenquimatosas del hígado (hepatocitos) son las más frecuentemente afectadas

por los tóxicos hepáticos, si bien pueden serlo también las endoteliales y ductales. Básicamente se pueden producir 3 tipos de daño a los hepatocitos: citotóxico, metabólico o genotóxico¹. La mayoría de las hepatotoxinas intrínsecas, en la medida que alteran funciones celulares esenciales del hepatocito, producen efectos citotóxicos. La citotoxicidad aguda producida por xenobióticos puede conducir a un tipo de muerte celular conocida como necrosis que, precedida por una alteración drástica de la homeostasis celular, se acompaña de cambios en la morfología del citosol (vacuolización, esteatosis, acidofilia, etc.) y de las organelas citoplásmicas, aumento del volumen celular, rotura de la membrana plasmática, salida de componentes citosólicos al espacio extracelular, pérdida de la capacidad metabólica y de un proceso inflamatorio en las áreas circundantes³. Otros compuestos también pueden inducir la muerte celular por mecanismos de apoptosis, que se caracteriza por una condensación progresiva de la cromatina nuclear, colapso celular con pérdida de contacto entre células vecinas y rotura de la célula con la formación de vesículas acidófilas conocidas como cuerpos apoptóticos. Los ácidos biliares son inductores de la apoptosis en los hepatocitos a concentraciones patofisiológicas por un mecanismo dependiente de Fas (una proteína receptora de la familia de los receptores de TNF- α). La acumulación en el citoplasma de los hepatocitos de ácidos biliares estimula la translocación del Fas citosólico a la membrana, donde al unirse a su ligando fisiológico (ligando de Fas), estas moléculas trimerizan y activan la cascada de caspasas que desencadenan el proceso apoptótico¹⁰. Cada vez hay más evidencias de que la mayoría de los compuestos que producen necrosis de los hepatocitos pueden también iniciar un proceso apoptótico.

Muchos compuestos causan daño celular a los hepatocitos o a las células circundantes como consecuencia de su propio metabolismo. Su biotransformación en el curso de las oxidaciones catalizadas por las enzimas de fase I (P450, flavín monooxigenasas, etc.) genera especies químicamente reactivas¹¹ capaces de: a) reaccionar con proteínas formando aductos fármaco-proteína; b) generar radicales derivados del fármaco capaces de iniciar un proceso de oxidación radicalario; c) generar especies activas de oxígeno capaces de iniciar un fenómeno de peroxidación lipídica. En estas circunstancias se produce un estado de estrés oxidativo, cuando existe un desequilibrio entre la generación de esas especies reactivas radicalarias (o especies reactivas de oxígeno) y su bloqueo o destrucción por los mecanismos antioxidantes de la célula. El resultado de este

Lectura rápida



Las hepatotoxinas intrínsecas causan lesión hepática, de manera dosis-dependiente, a todos los individuos expuestos, pero son las más fácilmente identificables y las que clínicamente plantean menos problemas.

Las hepatotoxinas idiosincrásicas, compuestos cuya toxicidad se manifiesta sólo en algunos individuos, con frecuencia sin dependencia de la dosis e incluso tras un período de tolerancia, son las que plantean mayores problemas desde el punto de vista clínico, por lo inesperado y la posible gravedad de las lesiones.



Lectura rápida



El daño por hepatotoxinas intrínsecas se produce por distintos mecanismos, que incluyen la generación de radicales derivados del fármaco y de especies reactivas de oxígeno (estrés oxidativo), unión covalente a macromoléculas, disminución de GSH, alteración de la homeostasis iónica, disfunción mitocondrial y alteraciones en el transporte de aniones a través de la membrana del hepatocito.

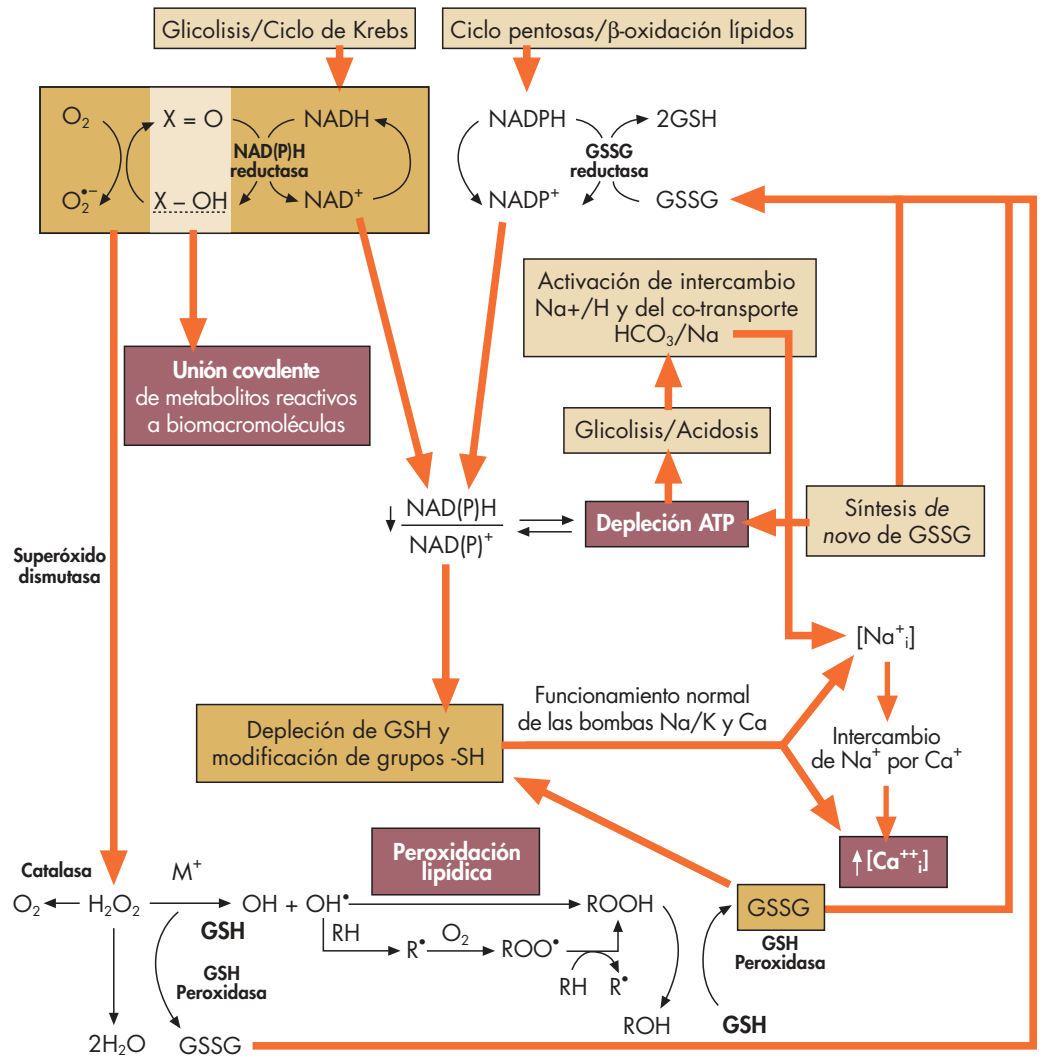


Figura 1. Mecanismos implicados en la hepatotoxicidad intrínseca. Estrés oxidativo inducido como consecuencia del metabolismo de fármacos.

proceso es la disminución de GSH, la oxidación de grupos SH de las proteínas, cambios metabólicos en las células que afectan a la homeostasis iónica (Ca²⁺, Na⁺, K⁺) y la depleción de ATP^{4,12} (fig. 1).

Ciertos compuestos pueden alterar el metabolismo celular de los hepatocitos sin causarles la muerte. Así, pueden alterar el metabolismo de lípidos produciendo esteatosis o el transporte de aniones (ácidos biliares conjugados con ácido glucorónico, como la bilirrubina) disminuyendo el flujo biliar con efectos colestásicos. También la mitocondria es, en este contexto, una de las dianas más frecuentes. La esteatosis puede aparecer cuando existe una alteración del metabolismo mitocondrial de los lípidos en la mitocondria, por inhibición de la β-oxidación, la fosforilización oxidativa o incluso replicación del ADN mitocondrial^{13,14}.

Cualquiera de las etapas del transporte de ácidos biliares y de la formación de la bilis puede

verse afectada por tóxicos hepáticos. Tanto la captación (dependiente de transportadores de aniones), el transporte intracelular y la conjugación y secreción por el canalículo biliar pueden verse alterados. Asociado a estos procesos propios del hepatocito pueden presentarse fenómenos colestásicos que afectan a las células ductales¹⁵.

Las genotoxinas son sustancias que dañan al ADN. Desde la perspectiva hepática tienen interés aquellos compuestos (procarcinógenos) que se convierten en carcinógenos al ser metabolizados por los hepatocitos, lo que puede originar la aparición de hepatocarcinomas primarios (hidrocarburos aromáticos policíclicos). La hepatotoxicidad idiosincrásica responde básicamente a 2 posibles mecanismos:

- Puede ser la consecuencia de un metabolismo anormal del compuesto en individuos susceptibles (individuos con predisposición genética)¹⁶ en los que, como consecuencia de una expre-



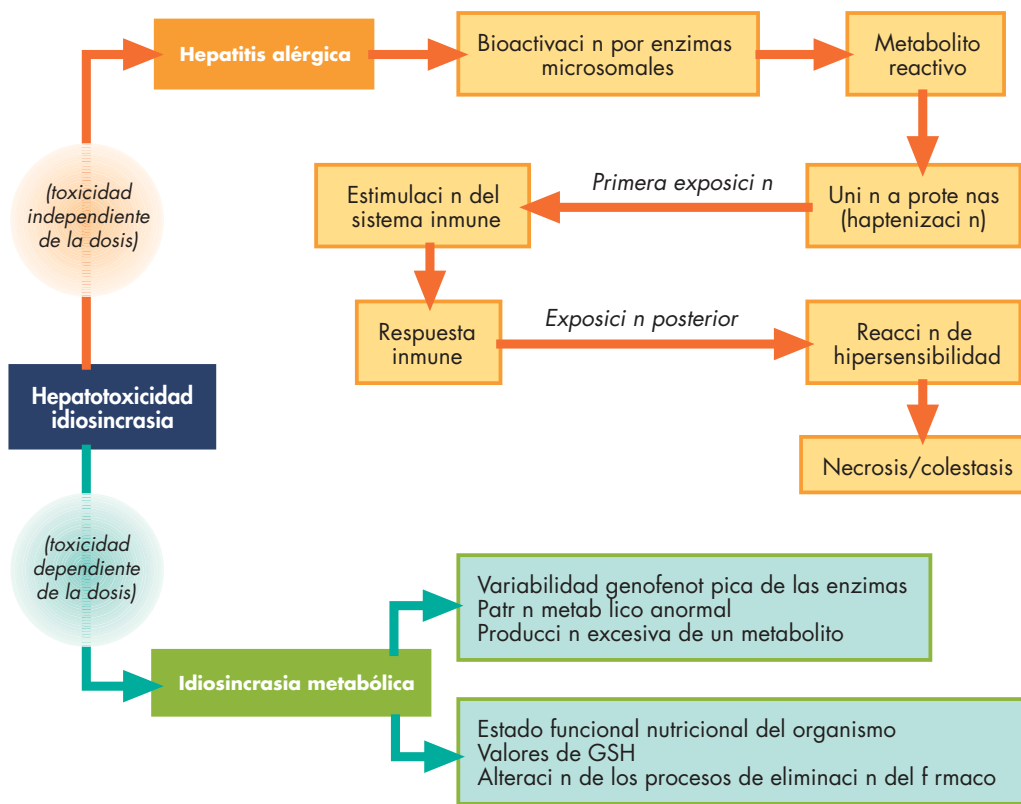


Figura 2. Mecanismos implicados en la hepatotoxicidad idiosincrásica.

sión diferente de las enzimas de fase I y II producen cantidades anormales de metabolitos tóxicos (idiosincrasia metabólica)¹¹.

- Puede ser el resultado de una reacción de hipersensibilidad inmunitaria desencadenada por el fármaco con el resultado de un ataque por parte del sistema inmunitario hacia hepatocitos (hepatitis alérgica medicamentosa)¹⁷⁻¹⁹.

La formación de aductos fármaco-proteína por el hepatocito y su expresión en la membrana, asociados a proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I, son elementos determinantes. Hay ciertos hechos diferenciales que ayudan a discriminar entre la hepatitis alérgica y la toxicidad debida a idiosincrasia metabólica: la primera se presenta siempre tras varias administraciones asintomáticas del fármaco (período previo de sensibilización), se observa una recurrencia de la lesión hepática tras la administración fortuita de una pequeña dosis, hay eosinofilia, fiebre e infiltrado inflamatorio en el hígado. Sólo en algunas ocasiones es posible evidenciar la existencia de anticuerpos o linfocitos T dirigidos contra el fármaco^{20,21}.

Las lesiones hepáticas cuya causa es el metabolismo anormal del fármaco son, por el contrario, dosis-dependientes en los individuos susceptibles y pueden aparecer tras la primera administración del medicamento (fig. 2).

Manifestaciones clínicas de la hepatitis tóxica. Patrones de lesión

El daño causado al hígado por los fármacos afecta preferentemente a las células parenquimales (hepatocitos), pero puede hacerlo también a las endoteliales (enfermedad venooclusiva) y ductales (colangitis). Las manifestaciones clínicas e incluso el tipo de lesión histológica observables en la hepatitis tóxica no son singulares; no hay un patrón histológico ni marcadores analíticos específicos de la hepatitis tóxica, por lo que puede confundirse con otras hepatopatías. No obstante, pueden distinguirse algunos patrones de lesión característicos. La necrosis hepatocelular es un tipo de lesión en la que predominan los efectos citotóxicos sobre los hepatocitos. Esto se traduce en cambios morfológicos importantes (vacuolización, esteatosis, acidofilia), necrosis celular y aumento de enzimas citosólicas hepáticas en el suero (ALT, tabla 2). En las hepatotoxinas latentes, cuya toxicidad es la consecuencia de su metabolismo (bioactivación), predomina la necrosis centrolobulillar (zonas II y III). Se trata de hepatotoxinas in-

Lectura rápida



La hepatotoxicidad idiosincrásica responde básicamente a 2 posibles mecanismos: a) metabolismo anormal del compuesto en el que se producen cantidades anormales de metabolitos tóxicos (idiosincrasia metabólica) y b) reacción de hipersensibilidad inmunitaria desencadenada por el fármaco (hepatitis alérgica medicamentosa).

Las manifestaciones clínicas e incluso el tipo de lesión que producen no son singulares o características, por lo que pueden confundirse con otras hepatopatías.



Lectura rápida



No hay un patrón histológico ni marcadores analíticos específicos de la hepatitis tóxica; no obstante, cabe señalar algunos: citotóxica (necrosis hepatocelular), colestásica (pura y mixta), alteraciones metabólicas (esteatosis) y enfermedades que afectan a otros tipos celulares (enfermedad venooclusiva, colangitis).

trínsecas e idiosincrásicas metabólicas cuyo prototipo son el acetaminofeno, la isoniazida y el Cl_4C , entre otros. En las hepatotoxinas intrínsecas activas (fósforo), la lesión se circunscribe al área periportal (zona I).

Entre las alteraciones celulares que no llevan a la muerte del hepatocito se encuentran la esteatosis y la colestasis^{3,13-15}. En las alteraciones colestásicas puras apenas se produce lesión hepatocelular, se produce una elevación de los valores de fosfatasa alcalina (AP) y la biopsia muestra una ligera inflamación en la zona centrolobulillar. Se ve alterado el transporte de aniones (ácidos biliares y conjugados con ácido glucorónico, como la bilirrubina), disminuyendo el flujo biliar. Un prototipo de este modo de acción son los anticonceptivos orales. Cuando en el mecanismo de toxicidad se ven implicadas las células ductales se produce un aumento considerable de la gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) (hasta $10 \times N$; carbamazepina²²). En las colestasis mixtas (clorpromacina, fenilbutazona, eritromicina) existe tanto un componente colestásico como uno citotóxico, con la alteración morfológica de la zona periportal (I), elevación de los valores de fosfatasa alcalina y transaminasas.

Por lo general, la esteatosis tiene su origen en una toxicidad mitocondrial y es la consecuencia directa de la alteración del metabolismo lipídico; por ejemplo, por una disminución del acetil CoA (aspirina, valproato) o la inhibición de las enzimas de la β -oxidación (tetraciclinas, algunos antiinflamatorios no esteroideos). Los hepatocitos tienden a acumular triglicéridos, que normalmente exportarían en forma de VLDL a la circulación general, provocando acumulaciones de lípidos visibles al microscopio óptico. El alcohol, los hidrocarburos halogenados (Cl_4C), la amiodarona y el valproato sódico son prototipos de este modo de acción. También la fosforilización oxidativa (amioda-

rona, perhexilina) o incluso la replicación del ADN mitocondrial (fialuridina, dideoxynucleósidos antivirales) pueden verse afectados^{5,13,14}.

La hepatotoxicidad por idiosincrasia metabólica se manifiesta en los individuos susceptibles de manera dosis-dependiente y puede adoptar cualquiera de las formas antes mencionadas. En el caso de reacciones idiosincrásicas que implican la participación de un mecanismo inmune pueden darse tanto citolisis como colestasis^{18,20} y al mismo tiempo estar asociadas otras manifestaciones típicas de las reacciones de hipersensibilidad sistémicas (eosinofilia, *rash*)²¹. El diclofenaco, la fenitoína, la dihidralazina, el ácido tienílico y la ticlopidina se corresponden con este tipo de actuación¹⁷.

Diagnóstico de la hepatitis medicamentosa. Escalas clínicas. Evolución

Dada la ausencia de marcadores específicos e inequívocos de la hepatitis tóxica medicamentosa, el diagnóstico se basa en elementos más o menos circunstanciales y, con frecuencia, no concluyentes. Es por esto que se han desarrollado escalas clínicas de valoración para el diagnóstico de las hepatitis medicamentosas y la identificación del agente causal²³. En un *meeting* organizado por el Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), se establecieron los principios básicos para el establecimiento de la causalidad en una reacción adversa hepática a fármacos basados principalmente en la relación temporal, la evolución tras la retirada del

Tabla 2. Principales características analíticas de las hepatitis medicamentosas

Tipo de lesión	Parámetros analíticos	Fármaco prototipo
Hepatocelular	Aumento de transaminasa ALT $\times 2N$ Aumento del cociente ALT/AP $\times 5$	Isoniazida, halotano, paracetamol, ácido valproico
Colestásica	Aumento de fosfatasa alcalina $\times 2N$ Aumento del cociente ALT/AP ≤ 2 Aumento de GGT $\times 3N$ (si lesión a células ductales) Aumento de la bilirrubina conjugada $\times 2N$	Clorpromacina, eritromicina, contraceptivos orales
Mixta	Aumento del ALT ≤ 2 Incremento de AP > 2 Aumento del cociente ALT/AP > 2	Varios

ALT $\times 2N$: aumento 2 veces el límite superior de lo normal; AP: fosfatasa alcalina; GGT: gammaglutamiltranspeptidasa.



Tabla 3A. Escala CIOMS para la evaluación de la causalidad fármaco/hepatopatía tóxica

Parámetro	Puntuación
1. Cronología	
Relación temporal desde la ingesta hasta la aparición del cuadro clínico	+1 → +2
Desde la retirada del fármaco hasta la aparición	+1 → 0
Curso de la reacción (normalización tras retirada)	-2 → +3
2. Otros factores de riesgo	
Edad	+1 → 0
Alcohol	+1 → 0
Embarazo	+1 → 0
3. Medicación concomitante	-3 → 0
4. Otras causas no farmacológicas (otras patologías, hepatitis virales, autoinmunes, infecciones, enfermedades genéticas, insuficiencia, tumores, etc.)	-3 → +2
5. Existencia de casos descritos en la bibliografía	0 → 2
6. Respuesta frente a una nueva exposición	-2 → +3

Valoración: muy probable: > 8; probable: 6-8; posible: 3-5; improbable: 1-2; muy improbable: ≤ 0. (Cálculo "en línea": <http://www.ghcontinuada.com/cgi-bin/wdcbgi.exe/gh/utiles.cioms>)

fármaco, los factores de riesgo (alcohol, edad), la exclusión de otras causas probables y la respuesta tras una readministración del fármaco (escala CIOMS/RUCAM²⁴; tabla 3A). Una segunda escala fue desarrollada en 1997 con la finalidad de disponer de un método más simplificado y quizá mejor adaptado a la práctica clínica (escala CDS²⁵ [Clinical Diagnostic Scale]; tabla 3B). Basadas en un sistema numérico, las escalas clasifican las reacciones adversas en muy probable (cuasi cierta), probable, posible, improbable o muy improbable (descartable). Ambas escalas se han comparado en sendos estudios, uno de ellos llevado a cabo en el Reino Unido²⁶ y el otro en España²⁷. En el primero se concluyó que la escala CDS coincidía, en lo esencial, con la escala CIOMS identificando claramente el 88% de los casos de una muestra de 135 reacciones hepáticas adversas a fármacos que fueron positivos en la escala CIOMS. Sin embargo, las conclusiones del estudio español, partiendo de una muestra algo mayor (215

Tabla 3B. Escala CDS para la evaluación de la causalidad fármaco/hepatopatía tóxica

Parámetro	Puntuación
1. Cronología	
Relación temporal desde la ingesta hasta la aparición del cuadro clínico	+1 → +3
Desde la retirada del fármaco hasta la aparición	-3 → +3
Curso de la reacción (normalización tras retirada)	0 → +3
2. Exclusión de otras causas alternativas (otras patologías, hepatitis virales, autoinmunes, infecciones, enfermedades genéticas, insuficiencia, tumores, etc.)	-3 → +3
3. Manifestaciones extrahepáticas	0 → +3
4. Existencia de casos descritos en la bibliografía	-3 → 2
5. Respuesta frente a una nueva exposición	0 → +3

Valoración: muy probable: > 17; probable: 17-14; posible: 13-10; improbable: 9-6; muy improbable: < 6. (Cálculo "en línea": <http://www.ghcontinuada.com/cgi-bin/wdcbgi.exe/gh/utiles.cioms>)

casos) difieren sensiblemente. Solo un 18% de los casos fue correctamente identificado como hepatitis tóxica medicamentosa por la escala CDS. Este mayor grado de discrepancia aparece cuando existe un mayor período de latencia entre la retirada del fármaco y la aparición de la lesión hepática.

Un reconocimiento precoz de la hepatitis tóxica medicamentosa es crucial para reducir al mínimo la lesión hepática y evitar así una evolución hacia una hepatopatía crónica. La actitud inmediata a adoptar es la retirada al paciente del fármaco sospechoso. Por lo general, existe una gradual recuperación bioquímica e histológica del hígado (3-4 semanas) incluso después de intoxicaciones graves. Las lesiones con un componente mayoritario hepatocelular pueden llegar a tener un peor pronóstico que las de componente colestásico, que rara vez son fatales²⁸.

No es frecuente la persistencia de la lesión y la evolución hacia una hepatitis crónica. Sin embargo, existen fármacos (metildopa) y pacientes en los que se instaura un cuadro que recuerda la hepatitis crónica activa autoinmune, aun después de retirar el fármaco. Así, el metotrexato y la nitrofurantoína se han relacionado con la gradual progresión hacia una cirrosis hepática insidiosa y silente desde el punto de vista clínico³.

Lectura rápida



La mayoría de las hepatopatías medicamentosas evolucionan favorablemente, con la normalización de los parámetros clínicos en el transcurso de semanas si se retira el tratamiento. Existe una significativa probabilidad hacia la cronificación, que es tanto menor cuanto antes se interrumpe la exposición al compuesto.



Bibliografía recomendada

Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 1995;333:1118-27.

Excelente artículo de revisión general sobre la hepatitis tóxica.

Jaeschke H, Gores GJ, Cederbaum AI, Hinson JA, Pessayre D, Lemasters JJ. Mechanisms of hepatotoxicity. *Toxicol Sciences* 2002;65:166-76.

Artículo de revisión que analiza los principales mecanismos de la hepatotoxicidad por medicamentos.

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

Artículo que resume de manera didáctica la visión clínica de la hepatitis tóxica.

Park BK, Kitteringham NR, Powell H, Pirmohamed M. Advances in molecular toxicology: towards understanding idiosyncratic drug toxicity. *Toxicology* 2000;153:39-60.

Artículo que, con carácter general, revisa los mecanismos moleculares de las reacciones idiosincrásicas a fármacos.

Castell JV. Allergic hepatitis: a drug-mediated organ-specific immune reaction. *Clin Exp Allergy* 1998;28:13-9.

Artículo conciso que resume los mecanismos inmunológicos implicados en la hepatitis tóxica por medicamentos.

Actitud vigilante y abierta ante el problema

Pese a los cada vez más estrictos criterios seguidos en el curso del desarrollo farmacéutico y exigidos por las agencias del medicamento para la aprobación, no es imposible que fármacos con potencial acción hepatotóxica pasen desapercibidos en las fases II y III de desarrollo clínico, dada su baja incidencia y el número limitado de pacientes que entran en este tipo de ensayos clínicos. Los pequeños incrementos de las concentraciones de bilirrubina o transaminasas en unas cuantas decenas de enfermos de entre quizá un grupo de unos pocos miles, son difícilmente una razón determinante para abortar el desarrollo de un nuevo fármaco que con seguridad ha costado años y muchos millones de euros desarrollar. Es por esto por lo que generalmente en la fase IV es cuando se evidencian los efectos que nos llevan a la convicción de que un determinado fármaco es hepatotóxico. Y todo esto se basa, en gran medida, en una adecuada notificación de las reacciones adversas observadas (hojas amarillas) a los correspondientes organismos (Servicio Español de Farmacovigilancia). Por lo tanto, el problema, que es real, pasa inadvertido con frecuencia, pocas veces correctamente diagnosticado y, las más, con un desconocimiento del agente causal. Sin embargo, no debemos olvidar que la reacción hepática adversa de fármacos es una de las principales causas de la retirada de medicamentos del mercado farmacéutico, tanto en Europa como en EE.UU.²⁹

Bibliografía



- Metaanálisis
- Ensayo clínico controlado
- Epidemiología

1. Castell JV, Gómez-Lechón MJ. Fármacos y hepatotoxicidad: Mecanismos moleculares de la hepatotoxicidad por fármacos. En: Cascales M, editor. Monografías de la Real Academia de Farmacia Madrid, vol. IV, 1997; p. 45-68.
2. Larrey D. Drug-induced liver diseases. *J Hepatol* 2000;32(Suppl 1):77-88.

3. Lee W. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 1995;333:1118-27.
4. Castell JV, Gómez-Lechón MJ, Ponsoda X, Bort R. *In vitro* investigation of the molecular mechanisms of hepatotoxicity. *Arch Toxicol* 1997;19:313-21.
5. Jaeschke H, Gores GJ, Cederbaum AI, Hinson JA, Pessayre D, Lemasters JJ. Mechanisms of hepatotoxicity. *Toxicological Sciences* 2002;65:166-76.
6. García Rodríguez L, Ruigómez A, Jick H. A review of epidemiologic research on drug-induced acute liver injury using the general practice research database in the UK pharmacotherapy 1997;17:721-8.
7. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiøt FV, Larson A, Davern TJ, Han SHB, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002;137:947-54.
8. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, et al. Incidence of drug-induced a French population based study. *Hepatology* 2002;36:451-5.
9. Ibáñez L, Pérez E, Vidal X, Laporte JR. Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive or metabolic diseases: epidemiological and clinical features and exposure to drugs. *J Hepatol* 2002;37:592-600.
10. Sodeman T, Bronl SF, Roberts PJ, Miyoshi H, Gores GJ. Bile salts mediate hepatocyte apoptosis by increasing cell surface trafficking of Fas. *Am J Physiol Liver Physiol* 2000;278:G992-9.
11. Pessayre D. Role of reactive metabolites in drug-induced hepatitis. *J Hepatol* 1995;23(Suppl 1):16-24.
12. Castell JV, Gómez-Lechón MJ, Ponsoda X, Bort R. *In vitro* investigation of the molecular mechanisms of hepatotoxicity. En: *In vitro* methods in pharmaceutical research. Londres: Academic Press, 1997; p. 376-410.
13. Fromenty B, Pessayre D. Impaired mitochondrial function in microvesicular steatosis: effects of drugs, ethanol, hormones and cytokines. *J Hepatol* 1997;26(Suppl 2):43-53.
14. Krähenbühl S. Mitochondria: important target for drug toxicity? *J Hepatol* 2001;34:334-6.
15. Erlinger S. Drug-induced cholestasis. *J Hepatol* 1997;26(Suppl 1):1-4.
16. Pirmohamed M, Park K. Genetic susceptibility to adverse drug reactions. *Pharmacological Sciences* 2001;22:298-305.
17. Beaune PH, Lecoœur S. Immunotoxicology of the liver: adverse reactions to drugs. *J Hepatol* 1997;26(Suppl 2):37-42.
18. Castell JV. Allergic hepatitis: a drug-mediated organ-specific immune reaction. *Clin Exp Allergy* 1998;28:13-9.
19. Boelsterli UA, Zimmerman HJ, Kretz-Rommel A. Idiosyncratic liver toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs: molecular mechanisms and pathology. *Crit Rev Toxicol* 1995;25:207-35.
20. Gómez-Lechón MJ, Carrasquer J, Berenguer J, Castell JV. Evidence of antibodies to erythromycin in serum of a patient following an episode of acute drug-induced hepatitis. *Clin Exp Allergy* 1996;26:590-6.
21. Park BK, Kitteringham NR, Powell H, Pirmohamed M. Advances in molecular toxicology-towards understanding idiosyncratic drug toxicity. *Toxicology* 2000;153:39-60.
22. Ramos AM, Gayotto LC, Clemente CM, Mello ES, Luz KG, Freitas ML. Reversible vanishing bile duct syndrome induced by carbamazepine. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1019-22.
23. Danan G. Causality assessment of drug-induced liver injury. *Hepatology Working Group. J Hepatol* 1988;7:132-6.
24. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990;11:272-6.
25. Maria VAJ, Victorino RMM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology* 1997;26:664-9.
26. Aithal GP, Rawlins MD, Day CP. Clinical diagnostic scale: a useful tool in the evaluation of suspected hepatotoxic adverse drug reactions. *J Hepatol* 2000;33:949-52.
27. Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ, Pérez-Sánchez CJ, Sánchez de la Cuesta F. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology* 2001;33:123-30.
28. Aithal GP, Day CP. The natural history of histologically-proved drug induced liver disease. *Gut* 1999;44:731-5.
29. Bakke OM, Manochia M, de Abajo F, Kaitin KI, Lasagna L. Drug safety discontinuations in the United Kingdom, the United States, and Spain from 1974 through 1993: a regulatory perspective. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58:108-17.