



42
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

**"FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA.
RECOPIACION BIBLIO-HEMEROGRAFICA
SOBRE FARMACOS POTENCIALMENTE
HEPATOTOXICOS"**

TRABAJO DE SEMINARIO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
NICOLAS / MERCADO ALVARADO

ASESOR:

27/9/06
M. en F.C. CECILIA HERNANDEZ BARBA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN
P R E S E N T E .

AT'N: Q. MA. DEL CARMEN GARCIA MIJARES
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES-C.

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

Farmacia Hospitalaria y Comunitaria:

"Recopilación Biblio-Hemerográfica sobre Fármacos Potencialmente Hepatotóxicos"

que presenta él pasante: Nicolás Mercado Alvarado
con número de cuenta: 8906905-9 para obtener el Título de:
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México, a 06 de Marzo del 20 00

MODULO:	PROFESOR:	FIRMA
<u>I</u>	<u>M. en F.C. Ma. Eugenia R. Posada Galarza</u>	<u>[Firma]</u>
<u>II</u>	<u>M. en F.C. Beatriz de J. Maya Monroy</u>	<u>[Firma]</u>
<u>IV</u>	<u>M. en F.C. Cecilia Hernández Barba</u>	<u>[Firma]</u>

ESPECIALMENTE A MIS PADRES A MI MADRE

María Juana Alvarado Ramírez

Madre pude haber seleccionado el mejor de los pensamientos que existe pero no dirían lo que tú representas para mí: Madre eres en vida el más bello poema que existe sobre la faz de la tierra. Como compensar aquellos momentos de felicidad, de lucha constante e incansable, como decir que te quiero si formas parte de mí. Madre eres un verdadero ejemplo de la vida, jamás te rindes, siempre luchas. La humildad cualidad que siempre ha estado contigo, como quisiera que una pequeña parte se impregnara en mí, te agradezco el gran apoyo y esfuerzo que siempre has tenido conmigo en los buenos y malos momentos, tú aliento es el que siempre me ha impulsado e iluminado en este camino. Madre siempre estarás en mi corazón. Te Amare por Siempre. GRACIAS MADRE por todo.

A MI PADRE

Leopoldo Mercado Carbajal

Padre nunca te he mencionado que te quiero, que te admiró como padre: Padre en mi niñez eras mi más grande ídolo, en mi adolescencia dude de tu sabiduría, en mi juventud comprendo que estuve equivocado, solo espero heredar parte de ella. Padre hoy quiero que sepas que te quiero y te admiró no solo como padre sino también como persona: siempre luchando por hacer bien las cosas, trabajando incansablemente, y aun más te admiró por que siempre tienes sueños y objetivos por que luchar. GRACIAS PADRE por el apoyo incondicional que siempre me has brindado.

A MIS HERMANOS

Jesús Mercado Alvarado
Hermínia Mercado Alvarado
Leopoldo Mercado Alvarado
Blanca Estela Mercado Alvarado
Fernando Mercado Alvarado
José Mercado Alvarado
Juana Mercado Alvarado
Felicía Mercado Alvarado
María Isabel Mercado Alvarado
Francisco Mercado Alvarado
Sabás Samuel Mercado Alvarado

Gracias queridos hermanos por todos los momentos buenos y no tan buenos que me hicieron compartir con ustedes, vivencias que recuerdo con mucho cariño. GRACIAS Por su Apoyo en Todo Momento.

A MIS SOBRIÑOS

Todo camino tiene sus momentos de alegría y desaliento, eso hace que la vida sea maravillosa. Solo me queda decirles que cualquier decisión que tomen en sus vidas háganlo con Constancia y Dedicación y sabrán lo Interesante que se Vuelve.

A MIS ABUELOS.

Dominga Ramírez †

Aldegunda Carbajal

Macedonio Alvarado †

Felipe Mercado †

A MIS AMIGOS Y FAMILIARES

Especialmente a Carolina Eloira Diaz Ramirez

Por el apoyo y el animo que siempre me has reflejado. Gracias Chamaca.

A MIS MAESTROS

Con Reconocimiento Especial a Mi Asesora M. en F.C. Cecilia Hernández Barba por su Invaluable Colaboración en la Culminación de este Trabajo. Así También como a mis Maestros, por todo GRACIAS.

M. en F.C. Ma. Eugenia R. Posada

M. en F.C. Beatriz De J. Maya

M. en F.C. Ricardo Oropeza Cornejo

A MI HONORABLE JURADO

GRACIAS

A MIS COMPAÑEROS DE FACULTAD 27B19.

En especial para: Jorge M. Panfilo Domínguez, Joel Solís Saldíanna, Sergio Avila Galván, Laura Flores García, Carlos Moreno Espejel, Antonino Lara Hernández, Benito Flores Martínez.

Por los momentos compartidos momentos imborrables de mi mente

A un gran amigo Salvador Cita, que Dios te ilumine chava. †

A MÍ

"FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN"

A MI ALMA MATER

"UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO"

MIA GRACIAS

La felicidad no depende de lo que pasa a nuestro alrededor, sino lo que pasa dentro de nosotros, con el cual nos enfrentamos a la vida; en el estado de la mente no somos felices en tanto no decidimos serlo no consiste en hacer siempre lo que queremos pero si el querer todo lo que hagamos nace de poner nuestro corazón con alegría y entusiasmo y no detenernos en el camino sino una forma de caminar por la vida

Cuando quieres ser alguien en la vida, debes de tener ideales y luchar hasta lograrlos, es soñar en el futuro por el que se trabaja, en el presente es tener siempre algo que hacer, algo que crear, algo que dar, tienes que estar seguro de ti mismo antes de intentar ganar un premio; la batalla de la vida no siempre la gana el más fuerte o el más ligero por que tarde o temprano el hombre que gana es aquel que cree poder hacerlo, las más grandes victorias corresponden siempre a quienes se preparan a quienes luchan y a quienes perseveran, es estar en paz con Dios.

E. D. R.

A DIOS

Por permitirme compartir mi vida con mi familia.

Por permitirme ver los sentimientos que hacen crecer el espíritu.

Por permitirme compartir y tener amigos que exaltan el conocimiento.

Por permitirme conocer el sentimiento oculto de una flor.

Por permitirme realizar mis anhelos.

Señor Jesucristo eres mi luz, mi anhelo, mi esperanza, mi mejor amigo.

Si me necesitas estoy aquí contigo no puedes verme sin embargo, soy la luz que te permite ver, sentimientos y fe en los momentos en que más solo crees encontrarte, soy seguridad, soy paz, soy el amor en que puedes confiar, soy uno contigo, te entrego dos únicas armas para tratar de lograr lo que quieres: Voluntad y Fe; de lograrlo llegarás al final.

GRACIAS.

INDICE

	Página
INTRODUCCION.....	i
OBJETIVO.....	iii
CAPITULO UNO.	
1. Reacciones Adversas de los Medicamentos (RAM's).....	1
1.1. Definición.....	1
1.2. Clasificación de las RAM's.....	2
1.3. Reacciones de tipo A.....	3
1.3.1. El efecto farmacológico del medicamento.....	3
1.3.2. Relacionadas con la dosis.....	3
1.3.3. Dependientes de un efecto tóxico.....	5
1.4. Reacciones de tipo B.....	6
1.4.1. Idiosincrasia del enfermo.....	6
1.4.2. Por mecanismo Inmunológico.....	7
1.4.2.1. Reacción tipo I: inmediata o anafiláctica.....	7
1.4.2.2. Reacción tipo II: hipersensibilidad citolítica o citotóxica.....	8
1.4.2.3. Reacción tipo III o por Inmunocomplejos.....	8
1.4.2.4. Reacción tipo IV o celular.....	9
1.4.2.5. Reacción tipo V o granulomatosa.....	9
1.4.2.6. Reacción tipo VI o de hipersensibilidad estimuladora.....	9
1.5. Variables correspondientes a los pacientes.....	10
CAPITULO DOS.	
2. Generalidades sobre el Hígado.....	14
2.1. Hígado.....	14
2.2. Anatomía y Fisiología.....	16

2.3. Funciones Metabólicas.....	21
2.3.1. Metabolismo de las Proteínas.....	24
2.3.2. Metabolismo de los Hidratos de Carbono.....	24
2.3.3. Metabolismo de los Lípidos.....	25

CAPITULO TRES.

3. Metabolismo de los Fármacos.....	26
3.1. Eliminación de Fármacos.....	27
3.1.1. Reacciones de Fase I.....	30
3.1.1.1. Reacciones de Oxidación.....	30
3.1.1.2. Reacciones de Reducción.....	33
3.1.1.3. Reacciones de Hidrólisis.....	33
3.1.2. Reacciones de Fase II.....	34
3.1.2.1. Conjugación con glucurónico.....	34
3.1.2.2. Reacción de Acetilación.....	35
3.1.2.3. Conjugación con Glutatión.....	35
3.1.2.4. Conjugación con Aminoácidos.....	36
3.1.2.5. Conjugación con Acido Sulfúrico.....	36
3.1.2.6. Metilación.....	36

CAPITULO CUATRO.

4. Hepatopatías.....	38
4.1. Ictericia.....	40
4.1.1. Transtornos del Metabolismo de la Bilirrubina.....	40
4.1.2. Hiperbilirrubinemia no Conjugada.....	45
4.1.3. Hiperbilirrubinemia Conjugada no Colestásica.....	45
4.2. Colestasis.....	46
4.3. Hepatomegalia.....	46
4.4. Hipertensión Portal.....	47
4.5. Ascitis.....	47
4.6. Encefalopatía Portosistémica.....	48

4.7. Fibrosis.....	50
4.8. Cirrosis.....	52
4.8.1. Clasificación Histopatológica de la Cirrosis.....	53

CAPITULO CINCO.

5. Fármacos Potencialmente Hepatotóxicos.....	55
5.1. Reacciones Predecibles.....	60
5.1.1. Hepatotoxicidad Directa y por Metabolitos	60
5.1.1.1. Tetraciclinas.....	60
5.1.1.2. Paracetamol.....	61
5.1.1.3. Salicilatos.....	64
5.1.1.4. Isoniacida.....	65
5.1.1.5. Metildopa.....	66
5.1.1.6. Metotrexato.....	66
5.1.1.7. Ciclofosfamida.....	67
5.1.1.8. Halotano.....	67
5.1.2. Colestasis Medicamentosa.....	70
5.1.2.1 Hepatopatía Colestasica.....	70
5.1.2.2 Hepatopatía Colestasica Esteroidea.....	70
5.1.3. Fibrosis Medicamentosa.....	72
5.1.4 Tumores Hepaticos de causa Medicamentosa.....	73
5.1.4.1. Adenoma Hepatocelular.....	73
5.1.4.2. Carcinoma Hepatocelular Primario.....	74
5.1.4.3. Angiosarcoma.....	74
5.1.4.4. Hemangioepitelioma Epitelioide.....	74
5.1.5 Reacciones Mixtas de Disfunción Hepática.....	75
5.2. Reacciones Impredecibles.....	75
5.2.1. Alteraciones Hepáticas Medicamentosas por Mecanismo Inmunológico.....	75

5.2.2. Otros Medicamentos Responsables de Hepatopatías.....	77
5.2.2.1. Nuevos Agentes Asociados con Efectos Tóxicos.....	81
CAPITULO SEIS	83
6. Pruebas Toxicológicas del Daño Hepático.....	83
6.1 Marcadores que detectan transporte de aniones orgánicos..	83
6.2 Marcadores que detectan daño al hepatocito.....	84
6.2.1. Enzimas que reflejan Colestasis.....	85
6.3 Peroxidación Lipídica.....	86
6.4 Marcadores que detectan la capacidad de biosíntesis del hígado.....	88
6.5 Marcadores que evalúan el grado de fibrosis.....	88
DISCUSION.....	89
CONCLUSIONES.....	92
GLOSARIO.....	93
BIBLIOGRAFIA.....	101

INDICE DE FIGURAS

	página
Figura 1. Tomografía del hígado.....	12
Figura 2. El hígado y sus relaciones peritoneales.....	13
Figura 3. Lobulillo hepático.....	14
Figura 4. Acino hepático.....	15
Figura 5. Esquema del metabolismo de la bilirrubina que indica los tipos de transtornos que conducen a la ictericia.....	40
Figura 6. Mecanismos propuestos para la estimulación de la formación de colágena por las células Ito en la cirrosis.....	49

INDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Cadena de transporte de electrones dependiente del NADPH en los microsomas hepáticos de los mamíferos.....	27
Esquema 2. Glucuroconjugación.....	31
Esquema 3. Ruta de enzimas metabolizantes de fármacos en la bioactivación de fármacos.....	33
Esquema 4. Camino del metabolismo del Acetaminofen.....	58

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Funciones Metabólicas del Hígado.....	18
Tabla 2. Isoenzimas del Citocromo P450 que intervienen en el metabolismo del ser Humano.....	25
Tabla 3. Relación de fármacos más representativos de reacciones hepatotóxicas.....	54
Tabla 4. Lista parcial de los nuevos agentes asociados con Reacciones Hepatotóxicas.....	77

CAPITULO UNO

Reacciones Adversas de los Medicamentos

1. Reacciones Adversas de los Medicamentos. (RAM's)

Después de administrar un fármaco, es posible observar dos tipos de acciones: el efecto deseado, esto es, la acción clínicamente conveniente y beneficiosa que buscó el médico, y los efectos indeseados (que a veces aparecen con los deseados), que son fenómenos adicionales no buscados originalmente. Estas últimas alteraciones pueden ser dañinas o inocuas y si son lesivas, reciben el nombre de **reacciones adversas de los fármacos**.²⁵

En ocasiones, las fuentes de exposición a los medicamentos pueden ser inaparentes (cosméticos, pequeños residuos de hormonas y antibióticos presentes en alimentos); así mismo, las RAM's pueden tener su origen en algunos aditivos de los fármacos (lactosa, colorantes, antioxidantes, etc.) y no en sus principios activos.

1.1. Definición.

Las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) consisten en la aparición de cualquier respuesta no deseada, y por tanto no buscada, con dosis adecuadas de un medicamento administrado con fines de diagnóstico, terapéuticos o profilácticos, empleando una pauta posológica correcta.

La Organización Mundial de la Salud (O.M.S.), ha definido como reacción adversa a un medicamento a:

*"Todo efecto no intentado o no deseado que se observa después de la administración de un fármaco, en las dosis comúnmente empleadas en el hombre, con fines de diagnóstico, profilaxis, o tratamiento".*³⁵

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), la define como:

“Cualquier evento adverso asociado con el uso de un fármaco en humanos, considerada, relacionada o no, con el fármaco, incluyendo los siguientes: un efecto adverso ocurrido durante el uso de un producto farmacéutico en la práctica profesional; un evento adverso ocasionado por sobredosis, ya sea accidental o intencional; un efecto adverso ocasionado por el retiro súbito del fármaco; y cualquier falla significativa o acción farmacológica esperada”.

1.2. Clasificación de las RAM's.

La clasificación de las reacciones adversas se realiza tomando en consideración varios parámetros, aquí se presenta la más común y la de mayor importancia:

El autor británico, el doctor Rawlins, diferencia dos tipos de reacciones adversas:^{14,35}

a) Tipo A o previsibles:

- ◆ En relación con el mecanismo de acción del medicamento; es decir, de etiopatogenia conocida, ya que es de esperar su presencia en cada individuo tratado, al administrar una dosis suficiente para que se manifiesten los efectos farmacológicos del medicamento.
- ◆ Generalmente predecibles.
- ◆ De frecuencia relativamente alta.
- ◆ Suelen ser leves.
- ◆ Habitualmente dependientes de la dosis.

b) Tipo B o imprevisibles (idiosincrásicas):

- ◆ De mecanismo desconocido.
- ◆ No se pueden predecir.
- ◆ De baja incidencia.
- ◆ En su mayoría muy graves.
- ◆ Generalmente no dependientes de la dosis.

1.3. Reacciones de Tipo A:

1.3.1.El efecto farmacológico del medicamento. En este caso, la propia actividad farmacológica de la molécula es responsable de la reacción adversa, y el efecto es:

a) El mismo por el que se empleó el medicamento (p. ej.: diarrea provocada por un laxante), y entonces la causa última es una sobre dosificación relativa.

b) Otro distinto al buscado con el medicamento:

- ◆ Efecto colateral: producido con dosis habituales del fármaco y no deseado en un momento dado, como la somnolencia producida por algunos antihistamínicos no selectivos, que atraviesan en gran proporción la barrera hematoencefálica.
- ◆ Efectos secundarios o indirectos: aunque no deseados, son consecuencia de la acción farmacológica del medicamento, por ejemplo, la aparición de taquicardia y cefalea tras administrar adrenalina en una crisis de asma; la osteoporosis esteroidea o el temblor de las extremidades después de inhalar un aerosol broncodilatador.

1.3.2.Relacionadas con la dosis. Generalmente son predecibles y evitables. Pueden afectar el órgano diana u otros órganos. Pudiendo ser las causas:

a) **Modificaciones Farmacocinéticas.** Implica diversos factores que pueden modificar la concentración de un fármaco en los sitios de acción, explicándose así las diversas respuestas en un individuo o entre varios individuos, frente a una misma dosis. Estos factores pueden ser fisiológicos (modificaciones genéticas en los mecanismos de metabolización) o factores patológicos que pueden alterar los procesos farmacocinéticos, provocando incrementos excesivos de las concentraciones plasmáticas del fármaco. Por ellos se debe tener especial atención a cierto tipo de pacientes:

- ◆ Enfermedad hepática. En la mayoría de los casos disminuye la capacidad de metabolización y excreción de los fármacos por el daño parenquimatoso.
- ◆ Enfermedad renal. Existen fallas en los mecanismos de filtración, secreción, o bien en ambos, además que puede existir alteración en la capacidad de unión a proteínas.
- ◆ Enfermedad cardiaca. La insuficiencia cardiaca congestiva puede modificar la absorción gastrointestinal, a causa del edema de la mucosa o del menor flujo esplácnico, la circulación hepática o la perfusión renal, y el volumen de distribución.

b) **Modificaciones Farmacodinámicas.** También provocadas por estados fisiológicos o patológicos, los cuales pueden incrementar la respuesta a un fármaco, tanto al nivel de la unidad celular como en órganos y sistemas. En ocasiones pueden deberse a modificaciones en el número de receptores, pero en otras intervienen mecanismos muy variados y no siempre conocidos. Un ejemplo son los ancianos, ellos muestran una mayor sensibilidad a la acción nerviosa de los depresores centrales o de los anticolinérgicos.

La alteración de una función determinada puede significar un estado de hipersensibilidad a fármacos que actúen sobre dicha función. De ésta forma, en enfermedades donde los factores de coagulación estén reducidos o con determinada patología vascular (úlceras, várices), habrá mayor riesgo de que los fármacos anticoagulantes produzcan hemorragias.

1.3.3. Dependientes de un efecto tóxico. Esta acción puede causarla el medicamento o sus metabolitos, y depende de dos factores:

a) Sobredosificación, que a su vez puede ser:

◆ Absoluta: por un exceso de dosis, como sucede en la hipoglucemia insulínica.

◆ Relativa: dosis correcta que se administra a sujetos hipersensibles (sordera provocada por estreptomina), o por algún proceso patológico (el efecto de los aminoglucósidos en la insuficiencia renal).

b) Deterioro de alguna función orgánica; tal como sucede en la filtración glomerular, proceso que se reduce a partir de los 65 años en un 30%.

Es importante mencionar que tanto en la infancia como en la senilidad, hay que tomar en cuenta diversas normas básicas para una adecuada dosificación, a fin de reducir la incidencia de los efectos adversos.

1.4. Reacciones de Tipo B:

1.4.1. Idiosincrasia del enfermo. Condicionada por completo a las características genéticas del individuo, denominándose actualmente variabilidad biológica. Hay varios motivos para su presentación:

- a) Por una alteración del metabolismo del medicamento en el organismo. Aumentando su toxicidad por una falla en la degradación y/o excreción, por condicionamiento genético. Ya sea por:
- ◆ Una interferencia en la actividad enzimática. Un ejemplo lo es el incremento de toxicidad por isoniacida, sulfamidas y procainamida en acetiladores lentos del medicamento por deficiencia de acetiltransferasa; en lupus eritematoso inducido por medicamentos (isoniacida hidralacina) es más frecuente en acetiladores lentos, ésta predisposición se transmite de forma autosómica recesiva, y afecta a un 60% de la población blanca. Las manifestaciones clínicas desaparecen al suspender la medicación, pero permanecen los anticuerpos por varios años.
 - ◆ Las deficiencias enzimáticas de ciertos medicamentos (nitrofurantoina, primaquina, etc.) inducen anemias hemolíticas en personas con déficit de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
- b) Por una respuesta alterada del organismo (intolerancia), que produce una reacción normal en intensidad con una dosis mínima del medicamento, y que en ocasiones se relaciona con la presencia de una enfermedad. Por ejemplo: el exantema por ampicilina en mononucleosis infecciosas (presente en el 10% de los sujetos normales tratados y hasta en un 69% de infectados por el virus de Epstein-Barr) y otros cuadros (leucemia linfática crónica, gripe, salmonelosis, etc.). Otro ejemplo es el temblor con dosis bajas de beta-estimulantes.

1.4.2. Por mecanismo inmunológico.

Clasificación de Gell y Coombs (1963).

1.4.2.1. *Reacción tipo I: inmediata o anafiláctica.*

Este tipo de reacción está mediada habitualmente por la Inmunoglobulina E, fabricada por el organismo en cantidades elevadas tras una primera exposición a un alérgeno, y que por su gran afinidad hística se denomina anticuerpo homocitotrópico; los niveles normales circulantes de dicha inmunoglobulina en adultos se alcanzan hacia los 5-7 años.

La alergia o hipersensibilidad a medicamentos se produce en determinados pacientes en los que la exposición a ellos condiciona la producción de anticuerpos específicos, linfocitos sensibilizados o ambos, que van dirigidos contra los medicamentos administrados o sus metabolitos. Existe, por tanto, un mecanismo inmunológico anómalo que origina reacción adversa en un número reducido de pacientes, y a diferencia de lo que sucede en la intolerancia ha tenido que existir contacto previo con el fármaco.

Ejemplos de reacciones de hipersensibilidad tipo I son las urticarias agudas, las rinoconjuntivitis alérgicas y el asma extrínseco; la más grave, y a veces letal, es el shock anafiláctico.

Existiendo criterios clínicos que suelen hacer sospechar un mecanismo de hipersensibilidad inmediata ante la presencia de una RAM:

- 1. Las manifestaciones clínicas no deben estar relacionadas con los efectos farmacológicos del medicamento.**
- 2. Los síntomas se pueden reproducir al dar pequeñas dosis del medicamento y ocurren en una minoría de pacientes tratados.**

3. Existe tolerancia de tratamientos previos (fase de sensibilización o período de inducción) con el mismo medicamento u otros estructuralmente afines.
4. Estos efectos son reproducibles con pequeñas dosis del medicamento sospechoso o fármacos con estructura química similar (reactividad cruzada).
5. Suele haber remisión espontánea de las manifestaciones clínicas al suspender la administración del medicamento.
6. Puede asociarse eosinofilia sanguínea. Suelen producir reacciones alérgicas las sustancias químicas de bajo peso molecular, pero a su vez la inmunogenicidad es débil o está ausente cuando los fármacos tienen un peso molecular inferior a 5.000 Daltons; la mayoría de los medicamentos, con la excepción de sueros heterólogos, algunas enzimas y hormonas, tienen un peso molecular menor de 1.000 Daltons y por tanto se comportan como haptenos (las proteínas plasmáticas, cutáneas y parasitarias pueden actuar de transportador del fármaco), y son causa de la aparición de falsos negativos en los tests cutáneos.

1.4.2.2. Reacción tipo II: Hipersensibilidad citolítica o citotóxica.

Se desencadena al dirigirse los anticuerpos específicos circulantes contra antígenos presentes en las membranas celulares, que a su vez pueden ser constituyentes de éstas o pueden haberse formado en respuesta a una infección vírica a una neoplasia; también es posible que los anticuerpos se dirijan contra antígenos exógenos depositados sobre las membranas celulares, como es el caso de medicamentos o sus metabolitos.

1.4.2.3. Reacción tipo III o por Inmunocomplejos. El antígeno y el anticuerpo circulante (IgG o IgM) forman un complejo antígeno-anticuerpo por precipitación en la sangre, capaz de activar el sistema de Complemento a nivel hístico. Si la cantidad de antígeno es

pequeña y la respuesta de anticuerpo es grande, se formarán complejos o agregados de gran tamaño, insolubles, que rápidamente son fagocitados por macrófagos y polimorfonucleares, quedando así eliminados; cuando la oferta de antígeno es mayor y hay poca respuesta de anticuerpos, los inmunocomplejos formados serán solubles, no filtrables por el glomérulo renal y de rápida eliminación. Si dichos inmunocomplejos tienen tamaño mediano por existir tan solo un ligero exceso de antígeno soluble, pueden fijar y activar Complemento y no atraviesan la pared de los capilares, depositándose en la membrana basal del endotelio y del glomérulo renal; puede demostrarse su presencia por inmunofluorescencia renal directa.

1.4.2.4. Reacción tipo IV o celular. Las reacciones por idiosincrasia del enfermo y por mecanismo inmunológico son de riesgo en población susceptible e impredecibles (sin relación significativa con la dosis ni con la acción farmacológica).

1.4.2.5. Reacción tipo V o granulomatosa. Se caracteriza por la presencia de células epitelioides, que según algunos autores serían macrófagos transformados (células gigantes de Langhans en la piel), ante la persistencia de materiales extraños que los macrófagos no son capaces de digerir. Algunos metales, como el berilio y circonio, pueden formar granulomas cutáneos, y también ciertos tests cutáneos (reacción de Kveim en la sarcoidosis y de Mitsuda en la lepra) originan este tipo de alteración inmunológica.

1.4.2.6. Reacción tipo VI o de hipersensibilidad estimuladora. Se presenta en el curso de algunos procesos autoinmunes y el anticuerpo reacciona con un componente de la superficie celular.

1.5. Variables correspondientes a los pacientes.

Algunas variables correspondientes a los pacientes pueden modificar las características farmacológicas o la farmacocinética de los medicamentos, y con ello originar reacciones adversas. Los estudios realizados han logrado identificar algunos de estos factores:⁴⁷

a) Edad

Las edades extremas, vale decir, individuos mayores de 60 años y los recién nacidos, presentan mayor probabilidad de sufrir reacciones adversas.⁴⁷

En la lactancia puede haber inmadurez de las funciones de absorción, metabolismo y excreción, como ocurre en el neonato (en particular el prematuro), disminución de tales funciones, como en el caso del anciano. Todavía más, la capacidad de algunos tejidos y mecanismos homeostáticos puede diferir de los del adulto y también disminuir la capacidad del organismo.⁴⁷

Para todo lo expuesto, la administración de un fármaco basada en datos farmacocinéticos obtenidos del adulto, puede originar signos tóxicos inesperados.²⁵

En personas de 60 y 70 años se duplica el riesgo de que surja una reacción adversa, en comparación con el adulto joven. Esto es producto de la menor función de los órganos de absorción, metabolismo, excreción por el envejecimiento o padecimiento coexistente.²⁵

En comparación con los adultos, los niños tienen un tránsito intestinal más rápido, mayor contenido de agua en el cuerpo (70 a 75/100 en comparación con 60/100), una superficie corporal relativamente mayor, diferencias en la distribución tisular de los

medicamentos (p. ej.; la permeabilidad relativa de la barrera hematoencéflica), filtración glomerular y flujo plásmico renal relativamente menores, proteínas plasmáticas que no ligan fármacos en forma apropiada, y problemas con la ingestión de los productos (y en consecuencia, poca predecibilidad en las reacciones).²⁵

b) Sexo

Se han descrito en animales diversas diferencias según los sexos, en la distribución respuestas y metabolismo de fármacos, pero no son de gran importancia en el hombre (excepto las que se relacionan con el embarazo y la lactancia).²⁵

Estudios estadísticos han demostrado que el número de reacciones adversas es mayor en mujeres, en comparación con varones, como las frecuencias de discrasias sanguíneas con el consumo de fenilbutazona, aminopríma y cloramfenicol, que guardó una proporción inexplicada de 3:1 a favor de las mujeres.⁴⁷

La diferencia en cuanto al sexo influyen en la gravedad de algunas enfermedades en el hombre, como en el caso de hipertensión arterial.²⁵

El aumento tensional se acompaña de una lesión mayor en el órgano de "choque" o terminal, en los varones, en comparación con las mujeres y por esta razón, en ellos hay una tendencia de utilizar fármacos más potentes.²⁵

c) Peso y composición corporales

El peso, la composición corporal (grasa) y el grado de adecuación corporal influyen en la aparición de reacciones adversas. El pentobarbital, un fármaco no polar, se acumula rápidamente en el tejido adiposo, el cual se libera poco a poco para actuar en el Sistema Nervioso Central. Por lo expuesto, las pautas y las alteraciones de un efecto farmacológico pueden variar con la cantidad de grasa corporal.⁴⁷

d) Grupo Sanguíneo

Desde hace años se han identificado relaciones entre el grupo sanguíneo, el estado secretor y diversos padecimientos, pero no se han podido explicar.²⁵

e) Color de la piel

La presencia de la melanina en la piel protege contra las lesiones por agentes externos, como en el caso de la energía radiante. Por esta razón, es muy rara la fotodermatitis en personas de raza negra, pero es, muy común en los de la raza blanca y en particular en los albinos de cualquier raza.²⁵

f) Polifarmacia

Los individuos que reciben un gran número de medicamentos en forma simultánea pueden desarrollar con mayor facilidad reacciones adversas, esto pudiera deberse a que incrementa la posibilidad de interacciones entre los medicamentos.

El uso irracional de las combinaciones de los medicamentos exponen sin necesidad a los pacientes a varios compuestos, cada uno con posibilidad de producir reacciones adversas. Pero hay que mencionar que solo unas cuantas combinaciones de fármacos han ganado un lugar legítimo en la medicina moderna.²⁵

g) Antecedentes de alergia y función renal o hepática, o ambas alteradas.

Los pacientes que presentan enfermedades alérgicas tienen mayor probabilidad de sufrir reacciones adversas. Del mismo modo, individuos que presentan alteraciones de las funciones renal o hepática tienen mayor posibilidad de sufrir reacciones adversas por los medicamentos que se eliminan por estas vías.

Ningún medicamento carece de reacciones adversas. Algunas reacciones perjudiciales de un medicamento durante el tratamiento a veces son triviales, pero pueden ser graves, incluso mortales. Las hay que aparecen rápidamente, y otros solo después de larga administración del medicamento.

En otros casos las reacciones deseadas y las indeseables de un medicamento pueden ser manifestaciones de la misma acción primaria y son así inseparables. Muchas veces la reacción de un medicamento que conviene a un paciente es una reacción indeseable para otro cuando el medicamento se emplea con otro fin.

Desde hace mucho tiempo los clínicos han conocido enfermedades reducidas por los medicamentos. Sin embargo al introducir en la terapéutica medicamentos de mayor y más amplia eficacia, el problema de reacciones adversas han aumentado.

Se debe en lo posible, disminuir el uso de medicamentos concomitantes, pues uno de ellos pueden influir en la toxicidad de otro.

CAPITULO DOS

Generalidades sobre el Hígado

2. Generalidades sobre el Hígado.

2.1. Hígado.

El hígado tiene una localización tal que es el primer órgano al cual llegan los nutrientes transportados en la sangre desde los intestinos y el estómago. Este órgano almacena nutrientes que libera al torrente sanguíneo a medida que el cuerpo los requiere. La célula hepática o hepatocito, almacena la glucosa en forma de glucógeno, la grasa como triglicéridos, así como vitaminas y proteínas en un grado limitado.³

Alojado en la encrucijada entre el aparato digestivo y el resto del cuerpo, el hígado tiene el enorme trabajo de mantener la homeostasis metabólica del organismo. Esto abarca el procesamiento de aminoácidos, carbohidratos, lípidos y vitaminas de la dieta; la fagocitosis de materiales fragmentados en la circulación esplácnica; la síntesis de proteínas séricas; la biotransformación de metabolitos circulantes, y la detoxificación y excreción hacia la bilis de productos de desechos endógenos y contaminantes xenobióticos.⁴³

El hígado tiene un aspecto pardo rojizo y es el principal órgano metabólico del organismo, y pesa entre 1400 y 1600g (2.5% del peso corporal) en el adulto. El aporte sanguíneo llega a través de la vena porta (60 a 70 % del flujo sanguíneo hepático) y la arteria hepática (30 a 40 %) a través del «pórtico de entrada» del hígado, el hilio hepático; la bilis sale a través del conducto biliar hepático común. Estos tres conductos se ramifican en paralelo dentro del hígado para formar las tríadas portales o vías portales.

Hasta el presente no se han hallado fármacos que protejan al hígado contra la acción deletérea de xenobioticos, especialmente tóxicas, que alteran la estructura y la función hepáticas. Lo que esta establecido es

que el hígado resiste mejor la acción agresiva de dichos xenobioticos cuando posee un rico contenido de glucógeno.²⁵

Las células hepáticas se pueden dividir y reemplazar a las destruidas por enfermedades. Se ha estimado que una tercera parte del hígado es suficiente para conservar la función normal del hígado. La extirpación total del hígado es fatal.³²

El hígado lleva a cabo diversas funciones metabólicas complejas. La formación de la bilis, secretada por el hígado se almacena en la vesícula biliar y se vierte en el duodeno cuando el alimento llega ahí. Las sales biliares ayudan a la digestión y la absorción de la grasa y regresa al hígado por el sistema portal para reexcreción. El hígado también tiene una función importante en la síntesis de proteínas, el metabolismo intermediario, los mecanismos de coagulación, la desintoxicación, el almacenamiento de hierro, cobre, vitaminas y glucógeno y es un órgano hemopoyético primordial en el feto. Muchas de sus funciones metabólicas dependen de la sangre venosa que recibe del tubo digestivo por la vena porta.³²

Por otra parte el hígado es el órgano principal para el metabolismo de los fármacos y de los productos químicos. Aun cuando algunos fármacos pasan a través del hígado sin modificarse (ejemplo: el hexametonio) y algunos otros, se concentran en sus tejidos y se almacenan durante largos periodos (ejemplo: vitaminas y algunos fármacos), muchos fármacos sufren cambios químicos, convirtiéndose en metabolitos inactivos o, en ocasiones, en las formas activas del fármaco. Por lo tanto, la duración y la intensidad de acción de los fármacos dependen con frecuencia, entre otros factores, de la velocidad con que el fármaco es metabolizado por el hígado.

Por tanto, las alteraciones metabólicas que ocurren en las enfermedades hepáticas son bastantes características y pueden servir como ayuda para el diagnóstico.

2.2. Anatomía y Fisiología del Hígado.

El hígado (del griego *hepar*, hígado; de aquí el adjetivo *hepático*) es un órgano grande, blando rojizo. El hígado es la glándula más grande del cuerpo y es una glándula exocrina importante, cuya secreción se denomina bilis. Muchos de los productos de las células hepáticas son vertidos directamente en la corriente sanguínea, por este motivo se consideran que son de secreción endocrina.³²

La mayor parte del hígado está cubierta por el tórax óseo y el diafragma. Su posición *in vivo* se puede demostrar por medio de la administración de ciertos isótopos radiactivos (figura 1). En el momento del nacimiento es relativamente grande y ocupa dos quintas partes del abdomen.³²



Fig. 1. Tomografía del Hígado. Aspecto normal del hígado.

El hígado presenta dos caras o superficies, diafragmática y visceral.³²

La cara superior (*cara diafragmática*) del hígado es lisa y por su forma se relaciona con el diafragma y se adapta a él. La cara superior está separada, por delante y por debajo, de la cara inferior (cara visceral) por el borde inferior agudo, el cual está interrumpido por la escotadura superficial del ligamento redondo.³²

La cara inferior (*visceral*) del hígado, la cual es algo aplanada, está orientada hacia abajo, atrás y a la izquierda y presenta los lóbulos cuadrado y caudado (figura 2). Estos están delimitados por un grupo de cisuras y surcos dispuestos en forma de H. La barra transversal de la H es la puerta del hígado (porta hepatis), la cual es el hilio del hígado y contiene los conductos hepáticos y las ramas de la vena porta y la arteria hepática propiamente dicha. La cisura para el ligamento venoso se extiende desde el hilio del hígado hasta la vena cava inferior.³²

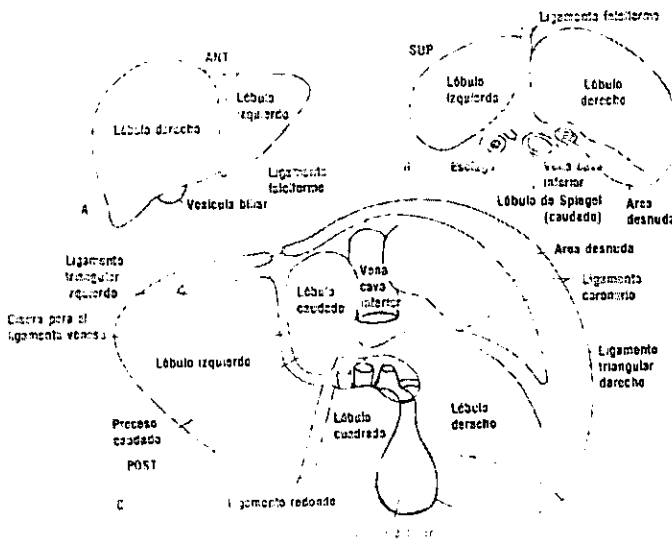


Fig.2. El hígado y sus relaciones peritoneales. Las áreas punteadas representan superficies no cubiertas por peritoneo. A) Vista Anterior, B) Vista Superior y C) Cara visceral del hígado, vista por detrás.

El Hígado puede dividirse en *lóbulos anatómicos derecho e izquierdo*, los cuales están delimitados en la cara diafragmática por la unión del ligamento falciforme y en la cara visceral por la cisura para el ligamento venoso por detrás y la cisura para el ligamento redondo por delante (fig. 2). Sin embargo, el hígado es en realidad un órgano bilateral, que presenta una porción derecha y una izquierda ("lóbulos funcionales"), claramente divididas una de otra. El plano de división algunas veces se denomina "plano principal" o "cisura principal límite"; se extiende hacia delante desde la vesícula biliar y la vena cava inferior.³²

La unidad estructural del hígado es el *lobulillo hepático*, concepto introducido por KIERNAN (1833) a partir del estudio del hígado de cerdo¹⁵ (figura 3). El hígado humano contiene 50,000 a 100,000 lóbulos individuales. Es una estructura cilíndrica de varios milímetros de longitud y de 0.8 a 2 mm de diámetro.³² La masa hepática total está formada por el conjunto de estas unidades estructurales.

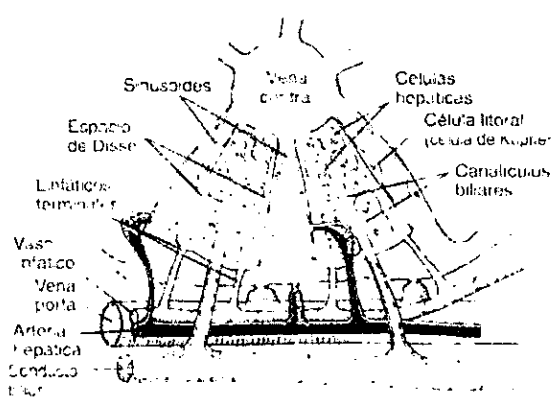


Fig. 3. Lobulillo hepático. Estructura básica de un lóbulo hepático, que muestra las placas celulares hepáticas, los vasos sanguíneos, el sistema colector biliar y el sistema de flujo de linfa compuesto de espacios de Disse y de linfáticos interlobulares.¹⁷

Los estudios de RAPPAPORT (1958) sustituyen el anterior concepto de lobulillo hepático como unidad estructural por el de acino, que sería en realidad una unidad estructural y funcional. Cada acino está centrado por un espacio porta, con una rama portal y arterial, que aportan sangre a las sinusoides de distintos lobulillos, con las venas centrolobulillares dispuestas en la periferia¹³. Representados de forma más o menos triangular, los acinos tienen en su base las ramas terminales de la arteria hepática y de la vena porta que se extienden desde las vías portales, y en sus vértices las vénulas hepáticas terminales (figura 4). El parénquima del acino hepático se divide en tres zonas, siendo la zona 1 la más cercana al aporte sanguíneo, la zona 3 la colindante con la vénula hepática terminal, y la zona 2 la intermedia. Esta división en zonas es metabólicamente importante debido a que existe un gradiente lobulillar de actividad para muchas enzimas hepáticas.

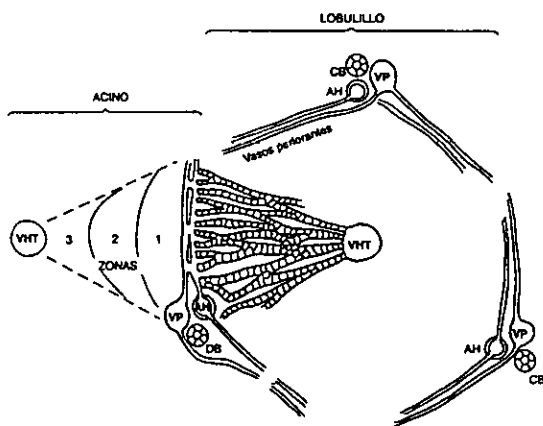


Fig. 4. Acino hepático (Rappaport).

Arquitectura microscópica del hígado dibujada de forma esquemática. El clásico lobulillo hexagonal tiene como centro una vena central (vénula hepática terminal), con triadas portales en tres de sus seis ángulos. El acino triangular tiene como base los vasos perforantes, que se extienden desde las venas portales y las arterias hepáticas para penetrar en el parénquima. El vértice está formado por la vénula hepática terminal. Las zonas 1, 2 y 3 representan regiones metabólicas cada vez más distantes del aporte sanguíneo. VP=vena porta; AH=arteria hepática; CB=conducto biliar; VHT=vénula hepática terminal.

En el estudio histológico del hígado es preferible mantener el esquema tradicional del lobulillo hepático, pues se adapta mejor a la descripción de los distintos elementos.¹³

- 1) **Espacio porta.** Es una estructura conjuntiva que está en continuidad con la cápsula de Glisson y representa la trama de sostén de los elementos vasculares. Contiene una rama de la vena porta, la arteriola hepática, el canal biliar, elementos linfáticos, nerviosos y algunas células del sistema reticulohistiocitario. Los límites del espacio porta son muy netos en condiciones normales y están constituidos por una capa de células hepáticas denominada *membrana limitante*.
- 2) **Células hepáticas.** Las células hepáticas o hepatocitos tienen una forma poliédrica de unas 30 micras de diámetro. Su núcleo es central y único, con uno o más nucleolos. El citoplasma tiene un aspecto granular y contiene gran cantidad de glucógeno. En su interior pueden observarse cantidades variables de distintos pigmentos, habitualmente lipofuscina, que se considera un pigmento de desgaste sin significado patológico. Se hallan sostenidas por una trama de fibras de reticulina y separadas unas de otras por las sinusoides.
- 3) **Sinusoides hepáticos.** Constituyen una red vascular, carente de pared endotelial, cuyos límites están constituidos por las paredes de las células hepáticas. Unen el territorio sanguíneo portal y arterial con el suprahepático y ponen en contacto con las células hepáticas la sangre venosa procedente del intestino y el bazo y la sangre arterial de la arteria hepática.
- 4) **Células de Kupffer.** Son las células fagocitarias pertenecientes al sistema reticulohistiocitario que bordean las sinusoides hepáticos,

sin constituir en realidad una pared de los mismos. Entre ellas y las células hepáticas se hallaría el *espacio de Disse*.

5) **Venas centrolobulillares.** Situadas en el centro de los lobulillos hepáticos, representan la raíz de las venas suprahepáticas. Están rodeadas por una capa de células hepáticas y abocan a ellas las sinusoides de cada lobulillo.

Vías biliares intrahepáticas. Se inician en los capilares biliares, cuyas paredes están constituidas por las mismas células hepáticas. Los canales biliares portales empalman con conductos interlobulillares cada vez mayores hasta constituir los conductos hepáticos derecho e izquierdo.¹³

2.3. Funciones Metabólicas.

Los hepatocitos participan en forma decisiva en el metabolismo corporal. Los hepatocitos, además de intervenir de manera importante en la producción de bilis, desempeñan muy diversas acciones metabólicas de inmensa importancia en el organismo. Tienen más de 500 funciones metabólicas útiles que incluyen:

- ◆ Destoxificación de sustancias tóxicas y fármacos;
- ◆ Degradación de hormonas esteroides y
- ◆ Utilización de lípidos en la síntesis de lipoproteínas.

La eficacia con la cual los hepatocitos desempeñan estas funciones depende en gran medida del sitio en que están en relación con la sangre que les llega. En particular, el hecho anterior depende de la disponibilidad de oxígeno y nutrimentos, y es modificado en grado notable por la presencia y concentración local de sustancias

tóxicas que pudieran estar en la sangre que llega a cada célula hepática.⁵

Todas las células hepáticas juntas constituyen una gran reserva químicamente reactiva que posee un elevado metabolismo, comparten substratos y energía de un sistema metabólico a otro, procesan y utilizan múltiples sustancias que se transportan a otras áreas del cuerpo y realizan una miríada de otras funciones metabólicas.

Las funciones metabólicas más importantes son las síntesis de proteínas, hidratos de carbono y lípidos, así mismo el hígado está implicado en muchas reacciones anabólicas y catabólicas que regulan la homeostasia energética durante los periodos de ingesta y ayuno; en la tabla 1 se muestra un resumen de las funciones hepáticas.⁴⁴

Tabla 1. Funciones metabólicas del hígado⁴⁴

FUNCION
I. Síntesis de Proteínas
a) Albúmina
b) Proteínas de la coagulación
1. Fibrinogeno (factor I)
2. Protrombina (factor II)
3. Factores V, VII, IX, X.
c) Síntesis de otras proteínas
1. Haptoglobina
2. Ceruloplasmina
3. Transferrina
4. Globulinas α y β
5. Factores del complemento
6. Proteínas transportadoras de hormonas (p. ej., globulinas transportadoras de esteroides sexuales.
d) Síntesis de glucoproteínas
e) Síntesis de proteínas estructurales y enzimas intracelulares.
II. Síntesis de Lípidos
a) Triglicéridos
b) Colesterol
c) Fosfolípidos
d) Lipoproteínas (de muy baja y muy alta densidad)
Ácidos biliares.

III. Funciones Metabólicas

- a) Oxidaciones Bioquímicas
- b) Metabolismo de los Hidratos de Carbono
 1. Glucogénesis
 2. Glucogenólisis
 3. Gluconeogénesis
 4. Depuración de glucosa plasmática
 5. Depuración de lactato plasmático
 6. Metabolismo de hexosas distintas a la glucosa (p. ej., fructosa y galactosa).
- c) Metabolismo de los aminoácidos para la síntesis de proteínas, carbohidratos y lípidos.
- d) Metabolismo de los ácidos grasos libres.
- e) Cetogenesis.
- f) Ureogenesis
- g) Metabolismo de la bilirrubina: conjugación y excreción de la bilirrubina.
- h) Captación y catabolismo de las lipoproteínas (p. ej., quilomicrones residuales, LDL).
- i) Metabolismo de las Hormonas
 1. Insulina
 2. Glucagón
 3. Hormona del Crecimiento
 4. Glucocorticoides
 5. Catecolaminas
 6. Tiroxina
 7. Hormonas Esteroidales Sexuales
- j) Conjugación, solubilización y desaminación de fármacos.

IV. Funciones Específicas

- a) Secreción de Bilirrubina y Sales Biliares.
- b) Funciones reticuloendoteliales
 1. Fagocitosis
 2. Procesamiento de antígenos (bacterianos, víricos, dietéticos absorbidos en el intestino).
- c) Captación mediada por receptores y endocitosis de muchos ligámenes (p. ej., LDL).
- d) Funciones de Almacenamiento
 1. Vitaminas liposolubles (A, D, K)
 2. Vitamina B₁₂
 3. Minerales (hierro, cobre)
- e) Mantenimiento del volumen plasmático y de la concentración de electrolitos.

2.3.1. Metabolismo de las Proteínas.

El hígado es el principal órgano de síntesis de proteínas plasmáticas. En él se sintetizan y luego se excretan al plasma una variedad de proteínas implicadas en funciones específicas. Además de sintetizar proteínas que serán excretadas, el hígado sintetiza proteínas y enzimas necesarias para mantener la propia función hepatocelular. Un 50% de las proteínas sintetizadas en el hígado serán excretadas.⁴⁴

Las funciones más importantes del hígado en el metabolismo proteico sobre las proteínas, son:

1. La desaminación de los aminoácidos;
2. La formación de urea para eliminar el amoníaco de los líquidos orgánicos;
3. La formación de proteínas plasmáticas; y
4. Las conversiones recíprocas entre los diferentes aminoácidos y otros compuestos importantes para los procesos metabólicos del organismo.¹⁷

2.3.2. Metabolismo de los Hidratos de Carbono.

El hígado es esencial en la regulación del metabolismo de los hidratos de carbono, ya que recibe directamente de la circulación portal la mayoría de los hidratos de carbono ingeridos, y después, a través de una regulación hormonal, controla la concentración de glucosa en sangre durante los periodos de ingesta y ayuno. La función más importante del hígado en el metabolismo de los hidratos de carbono es su papel en la constante regulación de glucemia, facilitando un aporte permanente de glucosa según las necesidades energéticas histicas de todo el organismo.⁴⁴

2.3.3. Metabolismo de los Lípidos.

Aunque parte del metabolismo de los lípidos puede tener lugar en todas las células del organismo, ciertos aspectos de este tienen lugar principalmente en el hígado. Las funciones específicas del hígado en el metabolismo de los lípidos son:

1. Un elevado índice de oxidación de los ácidos grasos para aportar energía a otras funciones corporales;
2. La formación de la mayor parte de las lipoproteínas;
3. La síntesis de grandes cantidades de colesterol y de fosfolípidos; y
4. La conversión de grandes cantidades de carbohidratos y proteínas en grasas.¹⁷

CAPITULO TRES

Metabolismo de los Fármacos

3. Metabolismo de los Fármacos.

El metabolismo se define como el conjunto de reacciones químicas para la biotransformación de sustancias endógenas y exógenas. El sitio principal del metabolismo de los fármacos es el hígado. Sin embargo, hay otros tejidos que tienen una actividad considerable como metabolizadores tales como el tracto gastrointestinal, los pulmones, la piel y los riñones.⁶

Si el organismo no ha podido utilizar una sustancia extraña como elemento nutritivo e incorporarla en las secuencias de reacciones metabólicas, intentará rechazarla desencadenando diversos procesos adaptados a la propia naturaleza de esa sustancia.

Los fármacos, al ser introducidos al organismo, sufren una serie de procesos de absorción, distribución y eliminación, los cuales son los principios de la farmacocinética. Debido a la enorme influencia que tienen los aspectos farmacocinéticos en la terapéutica, es muy importante que tales procesos sean tomados en consideración durante el diseño y desarrollo de cualquier forma farmacéutica.

En lo que concierne a la eliminación, ésta se lleva acabo por dos procesos principales: la biotransformación y la excreción. Debido a que la mayoría de los fármacos sufren biotransformación, hay que considerar el estudio de las reacciones químicas que se involucran en la misma, ya que la eficiencia, duración de acción y toxicidad de algunos fármacos depende de su biotransformación. A su vez, la biotransformación puede verse afectada por otros factores tales como: la dosis administrada, la posible interacción con otros fármacos, y la integridad de las funciones hepática y renal.²⁷

Los mecanismos que gobiernan a estas transformaciones son de naturaleza enzimática. Los sistemas enzimáticos implicados son muy variados, pudiendo realizar una gama muy amplia de reacciones metabólicas.

En general el metabolismo de los fármacos puede ser considerado como un proceso de destoxificación en que éste convierte los compuestos terapéuticamente activos en metabolitos inactivos que pueden ser entonces excretados inofensivamente desde el organismo.

3.1. Eliminación de los fármacos.

Los fármacos absorbidos en el tubo digestivo que pasan al torrente sanguíneo son transportados primero, por la circulación porta, al hígado y después pueden ser captados y metabolizados por los hepatocitos o células de Kupffer. La extracción o eliminación de un fármaco del torrente sanguíneo durante su paso inicial por el hígado se denomina efecto de primer paso.²

Una característica importante de casi todas las biotransformaciones es que los productos metabólicos son más polares que los fármacos originales.^{6,38} En este contexto, las moléculas orgánicas que tienen actividad farmacológica, por lo general son entidades lipofílicas y en consecuencia permanecen no ionizadas o solo ionizadas en forma parcial a pH fisiológico. En muchas ocasiones además, se encuentran fuertemente unidas a las proteínas plasmáticas¹⁶. Tales sustancias no se filtran con facilidad en el glomérulo y adicionalmente, la naturaleza lipofílica de las membranas tubulares renales también facilita la reabsorción de los compuestos hidrofóbicos después de su filtración glomerular. En consecuencia,

casi todos los fármacos tendrían una duración de acción prolongada si la cesación de su acción dependiera sólo de su excreción renal.

La eliminación de los fármacos puede ocurrir mediante reacciones químicas espontáneas y no catalizadas o bien, como sucede con los fármacos, reacciones que son catalizadas por enzimas celulares específicas.¹⁶ A nivel celular, estas enzimas pueden localizarse en el retículo endoplásmico, en las mitocondrias, o incluso en la envoltura nuclear de la membrana plasmática.²

La enzima más importante existente es la Citocromo P450 (CYP) de función mixta en el sistema oxidasa. Las enzimas CYP son las más predominantes metabolizadoras de fármacos en el hígado y están presentes también en la mayoría de los tejidos del cuerpo. La diversidad de este sistema de enzimas permite que un amplio rango de xenobióticos como sustratos, puedan ser bioactivados. Sin embargo otras enzimas pueden jugar un papel importante en la bioactivación de fármacos, las enzimas de conjugación pueden también ser importantes en la última bioactivación de moléculas de fármacos. En la Tabla 2 se muestran la familia de las isoenzimas del Citocromo P450.²²

RECOPILACION BIBLIO-HEMEROGRAFICA SOBRE FARMACOS POTENCIALMENTE HEPATOTOXICOS
Q.F.B. NICOLAS MERCADO ALVARADO

	Citocromo P450 →		
	↓		↓
Familia	CYP1	CYP2	CYP3
Subfamilia	1	8	2
Formas	2	57	10
Enzimas y Substratos (Ejemplos)	1. CYP2A6 Cafeína Fenacetina	1. CYP2A6 Cumarina 2. CYPB6 Ciclofosfamida 3. CYP2C8 (Mifenitoína) Talbutamida 4. CYP2C9 (Mifenitoína) Talbutamida 5. CYP2D6 Debrisoquina Espartame 6. CYP2E1 Alcohol (etanol) Clorzoxazona	1. CYP3A3 Ciclofosforina Nifedipina 2. CYP3A4 Ciclosporina Nifedipina 3. CYP3A5 Ciclosporina Nifedipina 4. CYP3A7 Testosterona

Tabla 2. Isoenzimas del Citocromo P450 que intervienen en el metabolismo del ser Humano.²²

Las reacciones tóxicas de fármacos pueden tomar muchas formas, pueden simular cualquier enfermedad, afectan cualquier órgano y varía la severidad. Aunque han sido descritas muchas clasificaciones diferentes sobre toxicidad de fármacos, tal vez la clasificación más simple y clínicamente más útil es aquella en que las reacciones adversas son divididas en dos tipos:³⁷

- a) **Reacciones de Fase I:** Son las que crean cambios sobre las moléculas que se traduce por modificaciones en la molécula del fármaco. Dentro de estas reacciones tenemos la oxidación microsómica, la oxidación mitocondrial, la oxidación en otros organelos, la reducción y las reacciones hidrolíticas.

- b) **Reacciones de Fase II:** Son aquellas en las cuales se forma un conjugado de fármaco, o de su metabolito producido en la reacción de la fase I ^{2,6,16,38}. Dentro de estas reacciones tenemos la glucuronidación, la acetilación, la conjugación con glutatión, la conjugación con sulfato y la metilación.

Estas diversas reacciones son catalizadas por sistemas enzimáticos localizados en los microsomas de las células, en las fracciones mitocondriales o solubles de los tejidos homogeneizados y en la sangre.

3.1.1. Reacciones de Fase I.

3.1.1.1. Reacciones de Oxidación.

a. Oxidación microsómica.

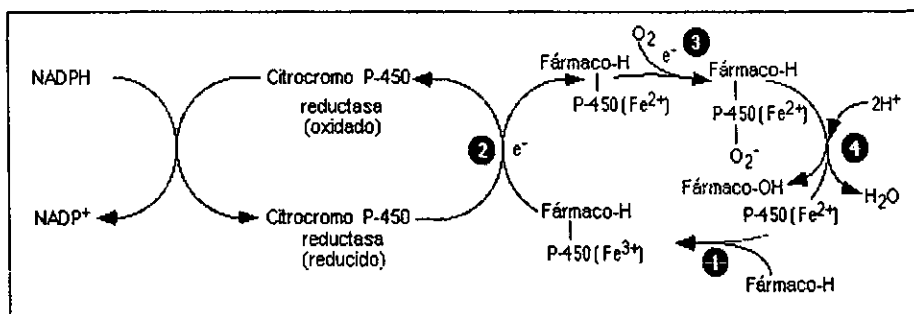
Pueden dividirse en dos tipos: aquellas en que se añade un átomo de oxígeno al sustrato, y las reacciones en que la oxidación primaria causa una reestructuración molecular, con pérdida de una porción de la molécula original.⁶

La reacción de oxidación que conduce a la formación de un metabolito oxidado más polar que la molécula inicial y a la producción de una molécula de agua, hace intervenir el oxígeno molecular y un donador de hidrógeno: el nicotinamido adenin dinucleótido fosfato reducido (NADPH).¹

La reacción de oxidación está catalizada por un sistema enzimático que funciona con una cadena de transporte de electrones situada en el seno de una membrana microsomal, NADPH-dependiente y terminada por el Citocromo P450; se denomina así porque presenta en estado reducido y en presencia de óxido de carbono un espectro de absorción caracterizado por un máximo de absorción a 450 nm.¹

Esta cadena de reducción presenta cierta complejidad y hace intervenir una serie de elementos, conocidos o hipotéticos, entre el NADPH y el citocromo P450 que realiza la oxidación.¹

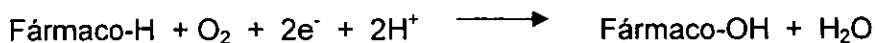
El citocromo P450 es la base de la reacción de hidroxilación cuyos mecanismos están descritos en el esquema 1; en general el ciclo consiste de cuatro fases:¹



Esquema 1. Cadena de transporte de electrones dependiente del NADPH en los microsomas hepáticos de los mamíferos.

- 1). El sustrato Fármaco-H forma, con el Citocromo P450 oxidado, un complejo binario Fármaco-H-CitP₄₅₀ Fe³⁺.
- 2). Captando un electrón que proviene de la citocromorreductasa, reducida a su vez por un electrón del NADPH, el complejo, en presencia de fosfatidilcolina, sufre una reducción y pasa a Farmaco-H-CitP₄₅₀ Fe²⁺.
- 3). Fija a continuación, sobre su hierro ferroso, una molécula de oxígeno activándola, para formar un complejo ternario Farmaco-H-CitP₄₅₀ Fe²⁺(O₂) que después de diversas transformaciones internas, pasa a ser un ion superóxido Farmaco-H-CitP₄₅₀ Fe²⁺(O₂⁻) muy reactivo.
- 4). El sustrato sufre entonces una oxidación, al mismo tiempo que se forma una molécula de agua. El metabolito hidroxilado se libera y el citocromo P450, en forma oxidada, comienza un nuevo ciclo de reacción.

La reacción global puede ser representada así:



b. Oxidación mitocondrial.

Dentro de las reacciones de oxidación a nivel mitocondrial se encuentran aquellas que son catalizadas por las enzimas monoamino oxidasa y la diamino oxidasa. Estas dos enzimas son similares y su función es desaminar oxidativamente varias aminas naturales así como una serie de fármacos. Los productos de reacción son alquil o aril aldehídos que se oxidan por otras enzimas hasta ácidos carboxílicos. La monoamina oxidasa es una enzima que se encuentra especialmente en el hígado, el riñón, el intestino y el tejido nervioso. Sus sustratos incluyen la feniletilamina, la tiramina, las catecolaminas y los derivados del triptofano. La diamino oxidasa convierte las aminas a aldehídos en presencia de oxígeno. Entre los sustratos se encuentra la histamina y las polimetilendiaminas.²

c. Oxidación en otros organelos.

Tienen gran importancia en la formación de profármacos de metabolismos activos que sirven como falsos neurotransmisores en nervios adrenérgicos. Se localiza en las vesículas adrenérgicas de almacenamiento.¹⁶

d. Otras reacciones oxidativas.

Algunas oxidaciones de metales que tienen importancia en la farmacología, incluyen la conversión del arsénico de la forma trivalente a la pentavalente, y el hierro de la forma ferrosa a la férrica. Los sulfuros son oxidados a sulfatos, y los compuestos del sulfhidrilo a ésteres del ácido sulfúrico o ácidos sulfónicos; los productos oxidados son menos tóxicos y se excretan rápidamente.⁶

3.1.1.2. Reacciones de Reducción.

De menor importancia que las reacciones de oxidación. Las reducciones metabólicas de los fármacos que se conocen tienen lugar principalmente sobre el nitrógeno. Por ejemplo, las reducciones de tipo azo y nitro se verifican en presencia de numerosas enzimas que producen flavinas reducibles. Los metabolismos activos o inactivos son reabsorbidos y metabolizados. Substratos de las reducciones son: el protosil, la tartrazina, el nitrobenzeno, el cloramfenicol, la metirapona, la metadona y la naloxona.^{1,16,38}

3.1.1.3. Reacciones de Hidrólisis.

Las numerosas enzimas hidrolíticas conocidas como esterases y amidasas se encuentran en el plasma sanguíneo, hígado, riñón y otros tejidos. La reacción de hidrólisis de amidas tiene lugar con la prozainamida, la lidocaína y la indometacina. Los substratos farmacológicos de las esterases son la procaína, la succinilcolina, la aspirina, el clofibrato y el metilfenidato.^{16,38}

3.1.2. Reacciones de Fase II.

Las reacciones de conjugación representan verdaderas síntesis entre una molécula exógena o su metabolito y un substrato endógeno y forman combinaciones atóxicas o poco tóxicas muy hidrosolubles, ionizables y de fácil excreción.

3.1.2.1. Conjugación con Acido Glucurónico.

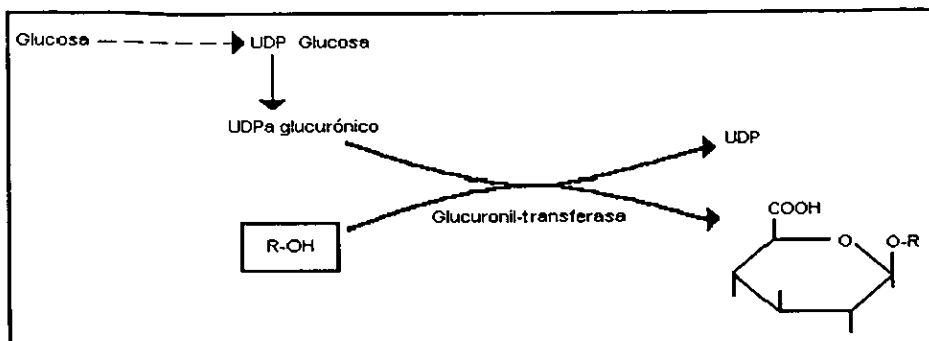
La glucuronación tiene lugar con numerosos compuestos orgánicos portadores de grupo hidroxilo, carboxilo, sulfhidrilo o amina, que son centros de conjugación.¹

El ácido glucurónico, que resulta de la oxidación del alcohol primario de la glucosa, es fácilmente sintetizado en el organismo bajo forma activa, el ácido uridin-difosfato-glucuronico (UDPGA). Su fijación sobre los aceptores está catalizada por la UDP-glucuroniltransferasa de localización microsómica.¹

La glucuroconjugación se efectúa principalmente a nivel del hígado, pero también tiene lugar en otros tejidos: piel, riñón y sistema gastrointestinal.¹

Los glucurónidos así formados son muy hidrosolubles debido a la ionización del carboxilo a los valores fisiológicos de pH (pKa que varía entre 3 y 5) y de la polaridad aportada por el ácido glucurónico.¹

Según los grupos funcionales se forman distintos tipos de glucurónidos funcionales (esquema 2).¹



Esquema 2. Glucuroconjugación.¹

3.1.2.2. Reacción de Acetilación.

Es la conjugación de acetil-coenzima-A (Ac-CoA) como donador de un grupo acetilo. La CoA por medio de su grupo sulfhidrilo libre reacciona con la forma activa de un ácido carboxílico para formar el derivado acetil-CoA. El grupo acetilo se transfiere después a un aceptor adecuado, como una amina aromática. Las enzimas responsables son N-acetiltransferasas hepáticas y de la mucosa gastrointestinal (citosol). En el hígado se encuentran células reticuloendoteliales que acetilan a hidrazinas, arilaminas, sulfonamidas.³⁸

3.1.2.3. Conjugación con Glutatión.

Algunos hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos aromáticos halogenados y nitrobenzenos halogenados se excretan en la orina como conjugados con un residuo de cisteína acetilido. Un sustrato activo reacciona primeramente con una cisteína unida a glutatión. La conjugación se cataliza por una serie de enzimas glutatión-S-transferasas. El conjugado de glutatión resultante se hidroliza para formar un intermediario y finalmente formar el ácido mercaptúrico que es fácilmente excretado en la orina.^{16,38}

3.1.2.4. Conjugación con Aminoácidos.

La glicocola o glicina es el aminoácido más utilizado para la conjugación con ácidos carboxílicos aromáticos; estas reacciones son catalizadas por la Ac-CoA-glicina transferasa y tienen lugar en las mitocondrias.^{16,38}

3.1.2.5. Conjugación con Acido Sulfúrico.

En esta conjugación se realiza una transferencia de grupos sulfato del fosfoadenosil fosfosulfato (PAPS), por la enzima sulfotransferasa. Hay una gran variedad de sulfotransferasas específicas para diversas moléculas aceptoras como los fenoles simples, los esteroides fenólicos, los esteroides alcohólicos, el cloramfenicol y las aminas aromáticas.^{16,38}

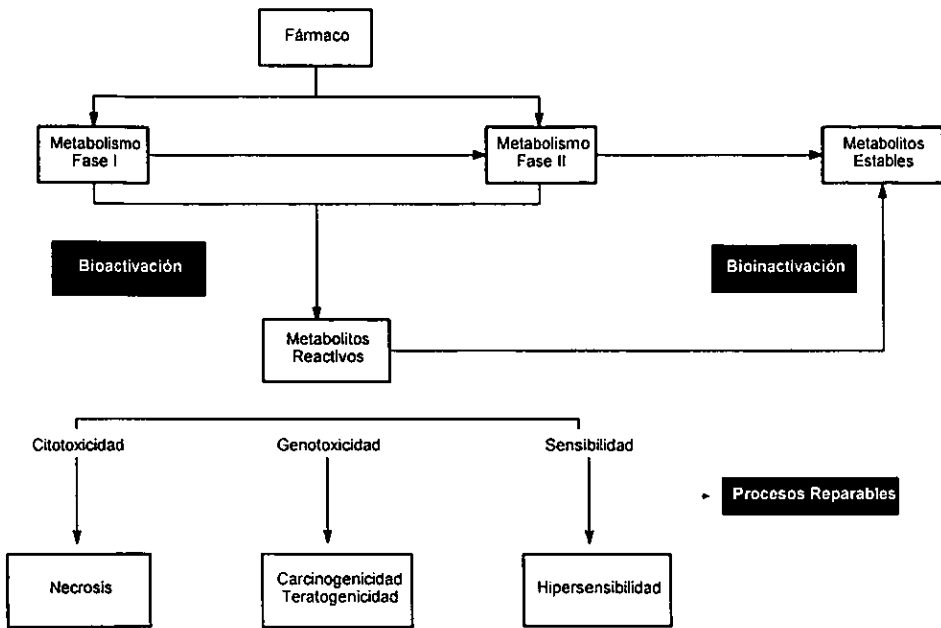
3.1.2.6. Metilación.

Las metilaciones se llevan a cabo por una vía en la que la S-adenosilmetionina sirve como donador del grupo metilo para formar los derivados N-metil, O-metil (metoxi) y S-metil. Las reacciones son catalizadas por diversas transmetilasas, tienen lugar en el citosol y sus substratos incluyen a las catecolaminas, al fenol, a las aminas y a la histamina. La metilación ocurre por lo general en la posición meta.^{16,38}

Algunos fármacos son metabolizados casi completamente por una vía; no obstante, muchos otros son sometidos a varias vías metabólicas. En estos casos, el grado de metabolismo por las diferentes vías pueden variar según los individuos y más todavía según las especies.⁴⁸

Todos estos procesos pueden requerir una o más de una enzima metabolizadora. Por lo que puede experimentar un fármaco una secuencia de fase I y fase II en el metabolismo, en ciertas circunstancias las enzimas metabolizadoras pueden convertir un

fármaco en metabolito tóxico químicamente reactivo, un proceso llamado "bioactivación" (esquema 3).³⁰



Esquema 3. Ruta de enzimas metabolizantes de fármacos en la bioactivación y bioinactivación de fármacos. La formación de un metabolito químicamente reactivo, y una detoxificación inadecuada ligaría de forma covalente a macromoléculas celulares, resultando en varias formas de toxicidad incluyendo necrosis, teratogenicidad y hipersensibilidad.³⁰

CAPITULO CUATRO

Hepatopatias

4. Hepatopatías.

El hígado es vulnerable a una gran variedad de agresiones metabólicas, tóxicas, microbianas, circulatorias y neoplásicas.

El hígado es un órgano intrínsecamente único, con un limitado repertorio de respuestas a acontecimientos lesivos. Independientemente de su etiología, pueden presentarse cinco reacciones generales:³⁹

1. Necrosis. Prácticamente, cualquier agresión hepática importante puede causar una necrosis hepática.

En la necrosis isquémica, persisten hepatocitos momificados mal teñidos (necrosis coagulativa). En la necrosis tóxica o mediada por mecanismos inmunológicos, hepatocitos aislados se reúnen para formar los cuerpos de Councilman, encogidos, picnóticos e intensamente eosinofílicos (proceso que se conoce como apoptosis). Por otra parte, los hepatocitos pueden hincharse osmóticamente y romperse, lo que se conoce como degeneración hidrópica. La necrosis puede limitarse a células dispersas dentro de los lobulillos hepáticos (necrosis focal) o afectar a regiones concretas del lobulillo (necrosis zonal), lobulillos enteros (necrosis submasiva) o a todo el hígado (necrosis masiva). La necrosis focal es más característica de las infecciones microbianas, especialmente las formas latentes de hepatitis viral. La necrosis centrolobulillar es característica de la lesión isquémica y de muchas reacciones a fármacos y sustancias químicas tóxicas. La necrosis mesozonal es un patrón raro, observado en la fiebre amarilla. La necrosis periportal estricta se observa principalmente en la intoxicación por fósforo y la eclampsia. La necrosis masiva está causada, por lo general, por toxicidad intensa a sustancias químicas o fármacos, o por una hepatitis viral. En otras afecciones, como la fiebre tifoidea, tularemia, brucelosis e infección

por herpes o adenovirus, se destruyen regiones del parénquima en expansión (necrosis geográfica). En la infección candidiásica o bacteriana diseminada, pueden aparecer abscesos macroscópicos.

2. Degeneración. A falta de una franca necrosis, los hepatocitos pueden tomar un aspecto tumefacto y edematoso (degeneración balonizante) con citoplasmas irregularmente aglutinado y espacios claros grandes. Por otra parte, el material biliar retenido puede dar un aspecto tumefacto y espumoso difuso al hepatocito (colestasis). La acumulación de sustancias específicas en hepatocitos viables, como hierro, cobre y partículas vírales, puede ser de un valor diagnóstico especial.

3. Inflamación. La inflamación se define como la afluencia de células inflamatorias agudas o crónicas al hígado, y se denomina hepatitis. Aunque la inflamación puede ser secundaria a una necrosis hepatocelular, el ataque linfocítico de células hepáticas que expresan antígenos viables es una causa común de lesión hepática. Las células inflamatorias pueden limitarse al lugar de entrada (vías portales) o derramarse en el parénquima. En caso de necrosis focal de hepatocitos, los macrófagos barrenderos generan rápidamente grupos dispersos de células inflamatorias en un parénquima por lo demás indemne. Los cuerpos extraños, microorganismos y una variedad de fármacos pueden provocar una reacción granulomatosa.

4. Regeneración. El hígado tiene una reserva enorme, y la regeneración se produce en todas las enfermedades menos las más fulminantes. La regeneración se caracteriza por el engrosamiento de los cordones de hepatocitos (resultado de proliferación de los hepatocitos) y una cierta desorganización de la estructura parenquimatosa. Cuando se produce una necrosis hepatocelular

masiva y deja intacta la estructura del tejido conectivo, puede producirse una restitución casi perfecta.

5. Fibrosis. El tejido fibroso se forma en respuesta a la inflamación o agresión tóxica directa del hígado. El deposito de colágena tiene consecuencias permanentes sobre los patrones hepáticos de flujo sanguíneo o irrigación de los hepatocitos. En las etapas iniciales, la fibrosis puede desarrollarse alrededor de las vías portales o de la vena central, o puede depositarse directamente en el espacio de Disse. Al progresar la fibrosis, el hígado se subdivide en nódulos de hepatocitos en regeneración rodeados por tejido cicatrizal, lo que se conoce como cirrosis.

Las manifestaciones de disfunción hepática son muy numerosas, por lo que trataremos de las más importantes. Algunas son propias sólo de las hepatopatías crónicas, mientras que otras pueden aparecer tanto en procesos agudos como crónicos.

4.1. Ictericia.³⁹

Pigmentación amarillenta de piel, escleróticas y otros tejidos debida a un exceso de bilirrubina circulante. La ictericia leve se observa mejor en el examen con luz natural y normalmente se detecta cuando la bilirrubinemia supera los 2-2,5 mg/dL.

4.1.1. Trastornos del Metabolismo de la Bilirrubina.³⁹

El catabolismo del grupo hem, que procede, entre otras fuentes, de la Hb de hematíes en proceso de degradación, precursores eritrocitarios de la medula ósea y de proteínas hem del hígado y otros tejidos, produce pigmentos biliares. No se ha demostrado que la bilirrubina pueda ser sintetizada directamente a partir de precursores del grupo hem. La bilirrubina, un pigmento orgánico de tipo aniónico que está estrechamente relacionado con las porfirinas y con otras

moléculas tetrapirrólicas, es un producto de desecho insoluble. Por ello, para que pueda ser excretado debe ser primero convertido en un producto hidrosoluble; el principal objetivo del metabolismo de la bilirrubina es precisamente conseguir esta forma hidrosoluble, proceso que consta de 5 etapas:³⁹

1. Formación. Diariamente se forman 250-350 mg de bilirrubina, de los cuales el 70-80 % procede de la degradación de hematíes senescentes. El 20-30 % restante, que corresponde a la denominada bilirrubina precoz, procede de otras proteínas hem localizadas principalmente en la médula ósea y el hígado. La partícula hem de la Hb se degrada a Fe y al producto intermediario biliverdina por acción de la enzima hem-oxigenasa. La biliverdina se convierte luego en bilirrubina por acción de otra enzima, la biliverdina-reductasa. Estas reacciones se llevan a cabo principalmente en las células del sistema reticuloendotelial (mononuclear-fagocítico).

La principal causa de sobreproducción de bilirrubina es el incremento en la destrucción de hematíes (hemólisis). Aunque en algunas hemopatías que cursan con eritropoyesis ineficaz existe también un aumento de la producción de bilirrubina precoz, éste carece, generalmente, de trascendencia clínica.

2. Transporte plasmático. La bilirrubina no es hidrosoluble debido a la presencia en su estructura interna de puentes de hidrógeno. Por ello, para poder circular por el plasma, la bilirrubina no conjugada (o de reacción indirecta) debe unirse a la albúmina, hecho que determina que no se pueda filtrar por la membrana glomerular y que, por tanto, no sea detectable en la orina. Esta unión a la albúmina se debilita en determinadas circunstancias (p. ej., Acidosis) y cuando la bilirrubina debe competir con otras sustancias por sus lugares de unión (p. ej., Ciertos antibióticos y salicilatos).

3. Captación hepática. Aunque todavía no se conocen muy bien los detalles de la captación hepática de la bilirrubina ni se ha podido determinar qué papel desempeñan las proteínas de unión intracelulares (p. ej., la ligandina o la proteína Y), la observación experimental ha demostrado que dicha captación es rápida, que es muy probable que se produzca por un mecanismo activo y que no implica la captación de la fijada a la albúmina sérica.

4. Conjugación. La bilirrubina libre se concentra en el hígado y es conjugada luego con el ácido glucurónico formando el diglucurónido de bilirrubina o bilirrubina conjugada (o de reacción directa). Mediante esta reacción, catalizada por la enzima glucuroniltransferasa microsomal, la bilirrubina se vuelve hidrosoluble. En ciertas circunstancias, la glucuroniltransferasa forma sólo monoglucurónido de bilirrubina, y la segunda mitad molecular del ácido glucurónico se añade posteriormente a la anterior en el canalículo biliar gracias a la acción de un sistema enzimático distinto, en una reacción que, sin embargo, muchos autores se resisten a considerar fisiológica. Aparte del diglucurónido de bilirrubina se forman otros compuestos conjugados del pigmento, cuya importancia se desconoce.

5. Excreción biliar. La bilirrubina conjugada se secreta en el canalículo biliar junto con otros componentes de la bilis. Este complejo proceso puede afectarse por la acción de diversos fármacos o de productos orgánicos aniónicos. En el intestino, la flora bacteriana es capaz de desconjugar y reducir el pigmento hasta formar diversos compuestos denominados estercobilinógenos. La mayoría de éstos se eliminan por las heces y son los que determinan su color castaño; no obstante, una cantidad importante de ellos es absorbida en el intestino y posteriormente reexcretada en la bilis, eliminándose una pequeña cantidad por la orina en forma de urobilinógeno. Los riñones pueden asimismo excretar diglucurónido de bilirrubina, pero no bilirrubina no

conjugada. Ello explica la orina de color oscuro típica de la ictericia hepatocelular o colestásica, así como la ausencia de bilis en la orina en la ictericia hemolítica.

La presencia de alteraciones en cualquiera de los 5 pasos mencionados puede provocar ictericia. Los aumentos de formación de bilirrubina, las alteraciones de su captación hepática y la disminución de su conjugación causan hiperbilirrubinemia no conjugada. Las alteraciones de la excreción biliar producen hiperbilirrubinemia conjugada. En la práctica, las hepatopatías y la obstrucción biliar provocan múltiples alteraciones (hiperbilirrubinemia mixta). Además, cuando aumenta la bilirrubina conjugada en plasma, una fracción de ella se une firmemente a la albúmina por medio de enlaces covalentes. Aunque esta fracción fijada a las proteínas (bilirrubina g) no puede medirse con las técnicas de laboratorio habituales, representa a menudo un componente fundamental de la bilirrubina circulante (sobre todo durante la fase de recuperación clínica de la ictericia). Así, en la mayoría de los pacientes con enfermedad hepatobiliar manifiesta, el fraccionamiento estándar de la bilirrubina tiene poco valor diagnóstico y no sirve para establecer el diagnóstico diferencial entre ictericia hepatocelular e ictericia obstructiva. El fraccionamiento es útil sólo cuando existe la sospecha clínica de alguno de los trastornos estudiados más adelante, que producen ictericia en ausencia de una hepatopatía demostrable (Figura 5).

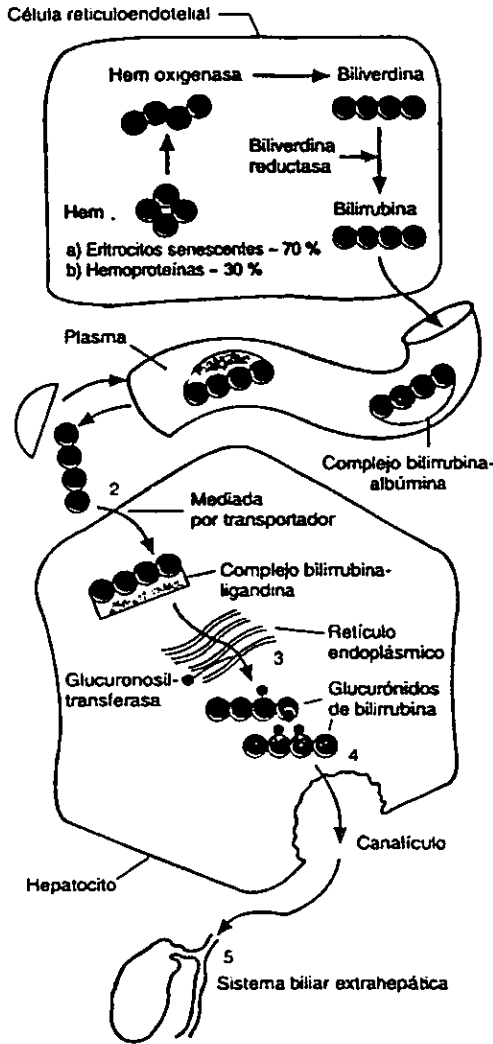


Fig.5 Esquema del metabolismo de la bilirrubina que indica los tipos de trastornos que conducen a la ictericia: 1) liberación excesiva de pigmento hem (anemia hemolítica); 2) reducción de la captación hepática; 3) deterioro de la conjugación de la bilirrubina; 4) trastorno de la excreción de bilirrubina intrahepática, y 5) obstrucción biliar intrahepática o extrahepática.³⁹

4.1.2.Hiperbilirrubinemia no conjugada.

Hemólisis.

Aunque el hígado normal es capaz de metabolizar cantidades muy altas de bilirrubina, el aumento de ésta debido a hemólisis puede superar dicha capacidad. Al ser una hiperbilirrubinemia de tipo no conjugado, no aparece bilis en la orina. A menos que exista una lesión hepática, incluso en los procesos que cursan con hemólisis acusada, la bilirrubinemia rara vez supera los 3-5 mg/dl. Sin embargo, la combinación de una hemólisis de intensidad moderada con una hepatopatía también leve puede producir una ictericia sorprendentemente acusada. En tal situación la hiperbilirrubinemia es de tipo mixto, ya que existe al mismo tiempo un trastorno de la excreción de la bilirrubina a los canalículos biliares.

4.1.3.Hiperbilirrubinemia Conjugada no Colestásica.

Síndrome de Dubin-Johnson.

Es un raro trastorno de herencia autosómica recesiva que cursa con una leve ictericia asintomática. Aunque el defecto básico radica en un trastorno de la excreción de diversos aniones orgánicos y de la bilirrubina, no existe un trastorno de excreción de las sales biliares. Al contrario que en el síndrome de Gilbert, la hiperbilirrubinemia es de tipo conjugado y se detecta bilis en la orina. El hígado presenta una acusada pigmentación debido a la presencia intracelular de una sustancia melaniforme, pero no existen alteraciones histopatológicas. La causa del depósito de pigmento en el hígado es desconocida. Los niveles de aminotransferasa (transaminasa) y de fosfatasa alcalina suelen ser normales. Por razones desconocidas, este síndrome se asocia a una alteración característica de la excreción urinaria de coproporfirinas que cursa con una inversión de la proporción isomérica normal de 1:3.

4.2. Colestasis.

Síndrome clinicobiológico que aparece como consecuencia de un trastorno del flujo biliar.

El obstáculo al flujo biliar puede ocurrir en cualquier localización desde el canalículo biliar hasta la ampolla de Vater. Las causas más frecuentes de colestasis intrahepática son la hepatitis vírica o de otro origen, los fármacos y la hepatopatía alcohólica. Otras causas menos frecuentes de colestasis intrahepática incluyen cirrosis biliar primaria, colestasis del embarazo y carcinoma metastásico. La colestasis refleja un trastorno de la secreción de bilis, cuyos mecanismos fisiopatológicos revisten gran complejidad incluso cuando la causa es una obstrucción mecánica. Entre los factores predisponentes a la colestasis destacan: trastornos en el sistema enzimático microsomal de hidroxilación, con aparición de ácidos biliares poco solubles; trastornos de la actividad enzimática de la ATPasa Na⁺/K⁺, enzima indispensable para que exista un flujo biliar normal en los canalículos biliares; alteraciones en la composición y fluidez de los lípidos de membrana; trastornos funcionales de los microfilamentos (importantes al parecer para la función del canalículo biliar normal), y un aumento de la reabsorción de los componentes de la bilis en los ductulos o colangiolos.

4.3. Hepatomegalia.

Aumento de tamaño del hígado, que puede indicar la presencia de una hepatopatía, tanto primaria como secundaria, pero cuya ausencia no excluye la posibilidad de que se trate de una enfermedad grave. Las mediciones seriadas del tamaño del hígado poseen cierto valor pronóstico (p. ej., en los enfermos con hepatitis fulminante, la disminución súbita del tamaño del hígado constituye un signo de mal pronóstico, al igual que el hallazgo de una hepatomegalia de rápida aparición en los enfermos con carcinoma metastásico). Una

hepatomegalia aguda dolorosa a la palpación puede estar relacionada con hemorragias en quistes o en el parénquima hepático.

4.4. Hipertensión Portal.

Aumento de la presión en la vena porta causado por una hepatopatía intrínseca o por una obstrucción extrahepática de la vena porta o del flujo venoso hepático eferente.

La presión portal puede definirse por la ecuación P (presión portal) = Q (flujo sanguíneo en el sistema venoso portal) \times R (resistencia hepática). Por tanto, cualquier proceso que eleve el flujo venoso portal o la resistencia hepática puede producir hipertensión portal. En la práctica, la mayoría de los procesos que se asocian a hipertensión portal se deben a una combinación de estos 2 factores.

En los países desarrollados, la causa más frecuente de hipertensión portal es la cirrosis de cualquier etiología. En el hígado cirrótico, la desorganización estructural producida por los nódulos regenerativos y la fibrosis eleva enormemente la resistencia hepática debido a la destrucción y distorsión del sistema vascular. Por otro lado, los vasos sanguíneos, normalmente lisos y regulares, se vuelven tortuosos e irregulares, lo que también incrementa la resistencia. Así mismo, el flujo arterial esplácnico aumenta y, con ello, el flujo en la vena porta. Aunque la elevación de la resistencia hepática es, al parecer, el principal factor causante de hipertensión portal en la cirrosis, el incremento del flujo también contribuye.

4.5. Ascitis.

Presencia de líquido libre en la cavidad peritoneal.

En las hepatopatías, la ascitis indica la presencia de una enfermedad subaguda o crónica, ya que no se observa en los procesos agudos (p. ej., en la hepatitis vírica no complicada, en

reacciones medicamentosas o en la obstrucción biliar). La causa más frecuente de ascitis es la cirrosis, sobre todo la de origen alcohólico.

Los mecanismos productores de ascitis son complejos y aún no se conocen por completo. En las hepatopatías existen 2 factores importantes: (1) la presión osmótica baja en suero por la hipoalbuminemia y (2) la hipertensión portal. Al parecer, estos 2 factores actúan de modo sinérgico alterando las fuerzas de Starling que rigen el intercambio líquido a través de la membrana peritoneal. A veces también participa una obstrucción del sistema linfático hepático. Aunque en general el volumen sanguíneo circulante es normal o está elevado, muchas veces el riñón actúa como si aquél fuera bajo y causa una intensa retención de Na (es característica una natriuria < 5 mEq/L). Ello ha conducido a pensar que la retención renal de Na se debe a una disminución del volumen circulante "eficaz" secundaria a la ascitis. No obstante, otros datos sugieren que el riñón desempeña un importante papel primario en la iniciación del proceso de retención de Na, quizá por medio de un mecanismo nervioso o humoral, y que la ascitis es más el resultado de la retención del ion que su causa (la "teoría del hiperflujo" de la ascitis). Pruebas recientes parecen fusionar estas 2 teorías al indicar que el volumen sanguíneo central es bajo a pesar del incremento del volumen intravascular total. Probablemente, el aumento de aldosterona circulante contribuye a la retención renal de Na, debido tanto a una hiperproducción como a una reducción del metabolismo.

4.6. Encefalopatía Portosistémica (Encefalopatía hepática; coma hepático).

La encefalopatía portosistémica se observa sobre todo en enfermos cirróticos o con otras enfermedades crónicas que cursan con extensas anastomosis colaterales portosistémicas, pero puede también apreciarse en los enfermos con una hepatitis fulminante

causada por virus o por fármacos o toxinas. El síndrome se observa así mismo tras derivaciones portocava u otras anastomosis portosistémicas.

En los enfermos con una hepatopatía crónica, la encefalopatía suele desencadenarse por un estrés específico potencialmente reversible (p. ej., hemorragia gastro intestinal, infección, trastorno electrolítico [en especial, hipopotasemia] e ingestión excesiva de alcohol) o por la administración yatrógena de tranquilizantes, sedantes, analgésicos y diuréticos.

No se conocen con exactitud los agentes agresores tóxicos específicos, y es muy probable que la etiología sea multifactorial. El amoníaco, producto que aparece por digestión de las proteínas, posiblemente desempeña un importante papel etiopatogénico; también podrían actuar (solos o junto con el amoníaco) otros agentes como las aminas biogénicas, los ácidos grasos de cadena corta y otros productos de origen entérico. En la encefalopatía suele apreciarse una elevación de los niveles de aminoácidos aromáticos y una disminución de los de aminoácidos ramificados, aunque probablemente no representen una causa específica. Tampoco se conoce con certeza la Patagonia de la toxicidad cerebral. Es posible que las alteraciones de la permeabilidad cerebrovascular y de la integridad celular desempeñen cierto papel, sobre todo en las hepatitis fulminantes. En los hepatópatas al parecer el cerebro presenta una hipersensibilidad anómala frente a los estrés metabólicos. Podría existir un trastorno del metabolismo energético cerebral y una inhibición de los impulsos nerviosos, ocasionado por aminas tóxicas que actuarían a modo de falsos neurotransmisores. Diversos datos implican también en la patogenia del síndrome al ácido g-aminobutírico (GABA), el principal inhibidor de los neurotransmisores cerebrales; al parecer, en la encefalopatía se sintetiza más GABA y, además, podría haber

alteraciones en los receptores cerebrales para el GABA y para benzodiazepinas endógenas relacionadas.

En general, las lesiones anatomopatológicas se limitan a una hiperplasia de astrocitos, con escasas o nulas lesiones neuronales, si bien en la hepatitis fulminante es frecuente observar también edema cerebral.

4.7. Fibrosis.

La fibrosis es una respuesta común del hígado frente a la necrosis o las lesiones hepatocelulares producidas por una amplia gama de agentes, de hecho, por cualquier proceso que perturbe la homeostasia hepática, sobre todo los de tipo inflamatorio, las lesiones tóxicas, las alteraciones del flujo sanguíneo hepático y las infecciones (víricas, bacterianas, espiroquetas y parasitarias).

El hígado normal está formado por hepatocitos y sinusoides que se encuentran inmersos en una matriz compuesta por colágeno, proteínas no colágenas entre las que se encuentran glucoproteínas y diversos proteoglicanos. Los fibroblastos que se encuentran en los espacios porta corresponden al prototipo de células productoras de colágeno, grandes glucoproteínas y proteoglicanos. En el hígado existen además otras células (en concreto los hepatocitos y las células endoteliales, las de Kupffer y las almacenadoras de grasas; células Ito) capaces de sintetizar componentes de la matriz extracelular. Las células almacenadoras de grasa, que se localizan por debajo del endotelio sinusoidal en el espacio de Disse, son morfológicamente muy parecidas a los fibroblastos. Durante el proceso de fibrosis, las células Ito pueden proliferar y sintetizar gran cantidad de componentes de la matriz extracelular que quedan acumulados. Cuando el hígado se regenera, las células Ito experimentan una transformación a miofibroblastos y alteran la secreción de colágeno de los tipos III y IV

al tipo I, que es el que se encuentra en la mayoría de las formas de cirrosis.

Por tanto, ya sea por un incremento en la síntesis del colágeno, por una reducción en su degradación o bien por ambas cosas, el resultado final del proceso de fibrosis es el depósito activo de una cantidad excesiva de tejido conjuntivo que, con el tiempo, afectará la función hepática básicamente por tres mecanismos:

1. La fibrosis pericelular dificulta la nutrición de las células, con lo que poco a poco se va produciendo una atrofia hepatocelular;
2. Dentro del espacio de Disse, el tejido fibroso acumulado alrededor de los sinusoides obstruye el paso de sustancias de la sangre a los hepatocitos, y
3. La fibrosis alrededor de las vénulas hepáticas y de los espacios porta altera el flujo sanguíneo hepático incrementando, en un principio, la resistencia venosa transhepática desde las ramas de la vena porta a los sinusoides y, finalmente, hasta las venas hepáticas. La importancia de cada uno de estos mecanismos puede variar en cada caso, pero lo habitual es que los tres contribuyan.

Por otro lado, las bandas fibrosas que unen los espacios porta con las venas centrales promueven la génesis de canales anastomóticos: la sangre arterial se desvía entonces hacia las venas hepáticas eferentes sin irrigar a los hepatocitos, con lo que se deteriora aún más la función hepática y sobreviene la necrosis hepatocelular. La magnitud de la disfunción hepática dependerá del grado de afectación del hígado por alguno de estos procesos o por todos ellos; así, por ejemplo, en la fibrosis hepática congénita, las grandes bandas fibrosas afectan básicamente las regiones porta y suelen respetar el parénquima hepático. Por esta razón, dicha enfermedad produce un

cuadro de hipertensión portal en el que la función hepatocelular está preservada.

4.8. Cirrosis.

La cirrosis es una desorganización difusa de la estructura hepática normal por nódulos regenerativos rodeados de tejido fibroso. Estos nódulos están formados típicamente por placas de 2-4 células de grosor, que contienen vénulas muy dispersas. Por lo general, las alteraciones histológicas de la cirrosis afectan todo el hígado. En el hombre, la cirrosis constituye una lesión permanente; los nódulos regenerativos son un vano intento de reparación histológica. La transformación nodular parcial del hígado y el nódulo hiperplásico solitario o cirrosis focal no se consideran verdaderas cirrosis. Son áreas aisladas de nodularidad que aparecen en un hígado por lo demás normal. Fibrosis no es sinónimo de cirrosis, ya que ésta implica la formación de nódulos y un deterioro de la función hepática.

Puede considerarse que la etiología de la cirrosis es la misma que la de la fibrosis, es decir, infecciones, toxinas, alteración de la respuesta inmunitaria, obstrucción biliar y trastornos vasculares. La hepatitis C es otra infección vírica que puede producir una hepatopatía crónica, que finalmente conduce a la cirrosis. Otras formas de hepatitis crónica (las derivadas de la hepatitis crónica activa autoinmunitaria, el déficit de antitripsina-a1, la enfermedad de Wilson y determinados fármacos) acaban en cirrosis. Los estímulos para el depósito de tejido fibroso no son aún claros. Aunque diversos hechos se resumen en la figura 6.³⁹

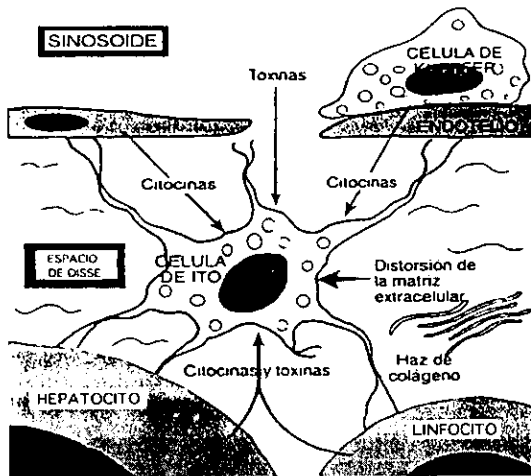


Fig.6 Mecanismos propuestos para la estimulación de la formación de colágeno por las células Ito en la cirrosis. La distorsión de la matriz extracelular, la secreción de citocinas por las células endoteliales, células de Kupffer, hepatocitos y células inflamatorias como los linfocitos; y la acción directa de toxinas (o sus metabolitos), han sido propuestos como estímulos posibles para la transformación de las células Ito (lipocitos) en miofibroblastos secretores de colágeno.³⁹

4.8.1. Clasificación histopatológica de la Cirrosis.

- ♦ **La cirrosis micronodular** se caracteriza por la presencia de finas bandas regulares de tejido conjuntivo y de pequeños nódulos (de hasta 1 cm de diámetro) de un tamaño bastante uniforme. De forma típica, las vénulas hepáticas terminales o los espacios porta se identifican con dificultad.

- ◆ **La cirrosis macronodular** se caracteriza por la presencia de nódulos de distintos tamaños (hasta 5 cm de diámetro), con frecuencia multinodulares, que contienen espacios porta y vénulas hepáticas terminales y que están rodeados por anchas bandas fibrosas de grosor variable. La concentración de los espacios porta en el interior de las cicatrices fibrosas es un signo de que la arquitectura normal del hígado se ha colapsado.

- ◆ **La cirrosis mixta** (cirrosis septal incompleta) combina elementos de la micronodular y la macronodular. En este caso, la regeneración en el interior de los nódulos es menos visible y los espacios porta y las vénulas hepáticas se identifican con mayor frecuencia.

CAPITULO CINCO

Fármacos Potencialmente Hepatotóxicos

5. Fármacos Potencialmente Hepatotóxicos.

El hígado es el lugar más importante de biotransformación de fármacos, por lo que esta continuamente expuesto a que diferentes productos o sus metabolismos sean capaces de producir diversas alteraciones, de tal forma que este daño hepático puede presentarse tanto de forma aguda como crónica.³⁵

Los fármacos constituyen una causa muy importante de hepatopatías. Sus mecanismos de producción son variables, complejos y, casi siempre, poco conocidos. Algunos fármacos actúan a modo de toxinas celulares directas, en cuyo caso las lesiones producidas son en general predecibles, relacionadas con la dosis administradas y típicas de cada fármaco en concreto. Otros fármacos, en cambio, raras veces provocan lesiones y sólo en personas susceptibles; en estos casos, las lesiones no suelen ser predecibles ni guardan relación con la dosis administrada. Si bien en este último caso suele hablarse de "fenómenos de hipersensibilidad", casi nunca puede demostrarse una verdadera reacción alérgica; por lo tanto, es mejor emplear el término "hepatitis medicamentosa idiosincrásica". Además, al parecer la diferencia entre toxicidad directa e idiosincrasia es menos evidente de lo que se suponía; por ejemplo, aparentemente existen enfermos susceptibles en los que algunos fármacos, que antes se creía actuaban a modo de alérgenos, producen en realidad una lesión directa de las membranas celulares a través de metabolitos tóxicos intermedios.¹⁰

Recordemos que las enzimas hepáticas se encuentran en los microsomas, y que las dos más importantes son la NADPH reductasa y el citocromo P-450, que mediante su acción pueden convertir ciertos

fármacos en derivados hidrosolubles para que de esta forma puedan ser excretados más fácilmente por la orina o la bilis.³⁵

Por otra parte, los radicales libres producidos por la acción del citocromo P-450 pueden unirse a proteínas e insaturar ácidos grasos o inducir peroxidación lipídica. Estos hechos pueden así mismo alterar funciones vitales de la célula tales como el mantenimiento de la homeostasis del calcio, causando su muerte o incluso –al menos en teoría- desencadenando una reacción de hipersensibilidad a nivel hepático, que podría explicar algunos de los trastornos que más adelante se comentan.³⁵

Un gran número de estudios in vitro y un número limitado de in vivo han demostrado que los fármacos no son tóxicos en su estructura original, pero es tóxico después de sufrir una bioactivación por medio de una enzima a una especie químicamente reactiva. Tal especie reactiva influirá como tóxica en la célula directamente o indirectamente por acción de una contestación inmune. La combinación de un metabolito químicamente reactivo con los ácidos nucleicos resultaría en efectos teratogenos o carcinogenos.⁴¹

El glutatión y el tocoferol desempeñan un papel crítico en la defensa celular, y la colestasis causadas por medicamentos son el resultado de una alteración selectiva en la secreción biliar. Sustancias tales como los estrógenos, la clorpromacina y los ácidos grasos monohidroxilados son algunos de los medicamentos representativos de estos cuadros clínicos.³⁵

Aunque no existe una clasificación de la ictericia de origen medicamentoso completamente satisfactoria, en la mayoría de los casos de evolución aguda puede hablarse de reacciones hemolíticas, hepatocelulares, colestásicas o bien de una combinación de ellas.

Algunos fármacos causan también lesiones crónicas (incluidas neoplasias).¹⁰

De todas formas y como desarrollaremos más adelante, no siempre se presentan entidades clínicas claramente definidas, pues existen situaciones en relación con determinados productos que son prácticamente indistinguibles de una hepatitis crónica activa, cirrosis biliar o enfermedad de tipo alcohólico.³⁵

Desde este punto de vista etiopatogénico, las reacciones de fármacos hepatotóxicos las clasificamos en:

◆ **Reacciones Predecibles:**

- Tóxicas directamente.
- Tóxicas por metabolismos.
- Colestasis.
- Fibrosis.
- Tumores e hiperplasias.

◆ **Reacciones Impredecibles:**

- Inmunológicas
- Idiosincrasia.

En el siguiente Tabla se describe los fármacos más representativos de reacciones hepatotóxicas:

Tabla 3. Relación de fármacos más representativos de reacciones hepatotóxicas.³⁵

Hepatopatías de causa farmacológica		
Reacciones Predecibles	♦ Tóxicas directamente y por metabolitos.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tetraciclinas 2. Paracetamol 3. Salicilatos 4. Isoniacida 5. Metildopa 6. Metotrexato 7. Ciclofosfamida 8. Halotano
	♦ Colestasis.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Metiltestosterona 2. Esteroides anabólicos 3. Componentes 4. Indometacina 5. Glafenina
	♦ Fibrosis	<ol style="list-style-type: none"> 1. Metotrexato 2. Amiodarona 3. Maleato de perhexilina 4. Dietilaminoetoxiexestrol
	♦ Tumores e hiperplasias	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anticonceptivos orales 2. Ciclofosfamida 3. Metotrexato 4. Derivados arseniales 5. Dietilestilbestrol

RECOPILACION BIBLIO-HEMEROGRAFICA SOBRE FARMACOS POTENCIALMENTE HEPATOTOXICOS
Q.F.B. NICOLAS MERCADO ALVARADO

Reacciones Impredecibles	Inmunológicas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Clorpromacina 2. Alopurinol 3. Azatioprina 4. Antitiroideos (metamizol) 5. Clorpropamida 6. Difenhidantoínas 7. Estolato de Eritromicina 8. Fenilbutazona 9. Nitrofurantoina 10. Penicilamina 11. Sulfasalazina 12. Sulfamidas 13. Quinidina 14. Verapamilo
Otro tipo de Reacciones	<ol style="list-style-type: none"> 1) Amiodarona. 2) Anfetaminas. 3) Antagonistas del calcio. 4) Antibióticos. 5) Anticoagulantes. 6) Anticonvulsivantes. 7) Antidepresivos tricíclicos. 8) Antifúngicos. 9) Antiinflamatorios no esteroideos (AINE).. 10) Antilipídicos. 11) Antitiroideos. 	<ol style="list-style-type: none"> 12) Antiparkinsonianos. 13) Antivirásicos. 14) Barbitúricos. 15) Captopril. 16) Citostáticos. 17) Dextropropoxifeno. 18) Disulfiram. 19) Diuréticos. 20) Hidralacina. 21) Sales de oro 22) Papaverina. 23) Tetracloroetileno.

5.1. REACCIONES PREDECIBLES.

5.1.1. Hepatotoxicidad Directa y por Metabolitos.

La mayoría de las toxinas hepáticas directas producen una necrosis hepática relacionada con la dosis administrada y suelen ejercer también efectos sobre otros órganos (p. ej., riñones). La lesión puede adoptar varias formas (p. ej., el tetracloruro de carbono y los hidrocarburos afines producen una necrosis centrozonal grave con degeneración grasa del hígado; la ingestión de diversos tipos de la seta Amanita provoca una necrosis hepática hemorrágica de evolución letal, y la administración por vía intravenosa de tetraciclina a dosis altas provoca degeneración grasa difusa y de partículas finas en el hígado, sobre todo en las mujeres embarazadas. La sobredosis aguda de paracetamol, un analgésico poco potente, se ha convertido en una causa importante de insuficiencia hepática fulminante.¹⁰

5.1.1.1. Tetraciclinas.³⁵

Las tetraciclinas son los medicamentos más característicos en la aparición de este tipo de reacciones, debido a la interferencia de la síntesis de proteínas a nivel hepático.

El daño que produce es directamente proporcional a los niveles del producto en la sangre, apreciándose una elevación precoz de las transaminasas y de la urobilina.

Pueden presentarse cuadros clínicos tales como: esteatosis hepática, hepatitis colestásica, necrosis centrolobulillares y cuadros similares al síndrome de Reye. Esta toxicidad aumenta cuando la excreción urinaria está afectada y en situaciones tales como en el último trimestre del embarazo, malnutrición proteica e infección urinaria. Parece claro, por tanto, que posee efectos teratógenos; las tetraciclinas no deben utilizarse durante el embarazo.

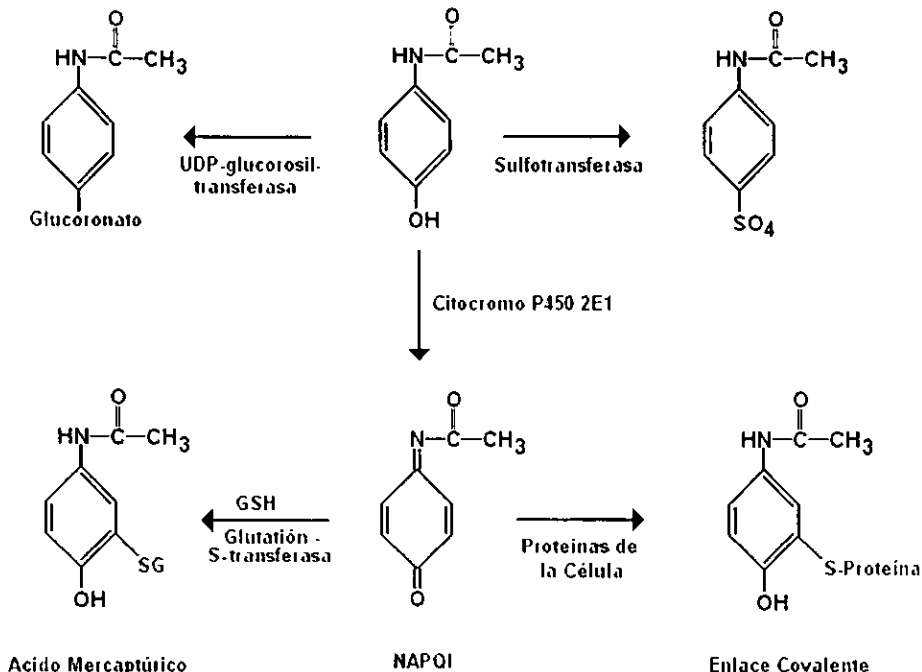
Frecuentemente, las reacciones a medicamentos aparecen de forma tardía después de dosis pequeñas y repetidas que provocan un cuadro de hepatitis.

5.1.1.2. Paracetamol.^{26,35,43,49}

Ampliamente difundido como analgésico y antitérmico, con pocos efectos secundarios a dosis terapéuticas. Tienen una acción antipirética semejante a la de la aspirina, pero carece de efecto antiinflamatorio.

El paracetamol en presencia del citocromo P-450, se convierte en el hígado en un producto intermedio tóxico, que queda inactivado mediante la conjugación con glutatión hepático. La lesión hepática aparece cuando las reservas de glutatión se agotan. Causando necrosis centrolobular relacionado con la dosis en el hígado. El camino que cursa el metabolito del acetaminofen requiere de las reacciones de fase I y II, la detoxificación del glutatión, y la formación de intermediarios reactivos, que rompen macromoléculas de la célula (Esquema 4).

ACETAMINOFEN



Esquema 4. Camino del metabolismo del Acetaminofen.

El acetaminofen sufre principalmente una reacción de glucoronidación y una conjugación con el ácido sulfúrico (reacciones de Fase II), pero si es metabolizado por el citocromo P450 2E1 (reacción de fase I) formando el N-acetil-p-benzoquinoneína (NAPQI) si la capacidad de las reacciones de la fase II es excedida se induce la síntesis de CYT P4502E1. El glutación-S-transferasa es capaz de detoxicar el NAPQI, formando ácido mercaptúrico y derivados, si el glutación esta disponible. En ausencia del substrato del glutación, ocurre una unión a proteínas de la célula. El N-acetilcisteína es una fuente excelente del substrato de glutación. La UDP (uridín difosfato) y la GSH reducen el glutación.

Como una regla general, la capacidad por glucoronidación es mucho más grande de la que se requiere típicamente cada día; varios pacientes presentaron una enfermedad en el hígado cuando no se tiene una adecuada glucoronidación. Si la transferasa del glucoronil y la sulfotransferasa están disponibles, predominan las reacciones de fase II, con un pequeño porcentaje metabolizado del acetaminofen

directamente por el citocromo P450, a menos que la cantidad de acetaminofen exceda la capacidad de las enzimas de la fase II. A estas alturas, un compuesto de tipo electrofílico específico el N-acetil-p-benzoquinoneína (NAPQI), se forma el citocromo P450, entonces se ligaría covalentemente a macromoléculas de la célula trayendo como consecuencia el rompimiento de la mitocondria y posiblemente la función nuclear. Se previene la formación de uniones de tipo covalente si el NAPQI puede ser detoxificado por una unión (generada por glutatión-S-transferasa) generada, por una serie de pasos del ácido mercaptúrico, a un producto inocuo y soluble en agua excretado por los riñones.

La disminución del glutatión reduce las defensas contra la formación de NAPQI relaciona en el conducto intracelular. Así cualquier situación que lleva a la disminución de glutatión aumentará la toxicidad considerando que un acrecentamiento en reservas de glutatión disponible disminuiría este efecto. La inanición y el alcohol disminuyen el glutatión en la mitocondria, considerando que el N-acetilcisteína llena las reservas de glutatión y protege contra la lesión inducida del acetaminofen. De una forma similar la isoenzima de P450 (P450E1), que es la responsable por la conversión de acetaminofen a NAPQI, induciéndose por el alcohol e inhibiéndose por la cimetidina. Así a varias fases de su metabolismo se acrecienta por el etanol y la cimetidina serviría como un antídoto. En la Edad avanzada e insuficiencia renal tienen papeles adjuntos importantes.

La sobredosis aguda de paracetamol, un analgésico poco potente, se ha convertido en una causa importante de insuficiencia hepática fulminante. Dosis > 10-15 g en un adulto producen una depleción hepática de glutatión, sustancia encargada en condiciones normales de detoxificar el fármaco fijando sus metabolitos intermedios potencialmente peligrosos. Cuando este mecanismo se

satura, los metabolitos intermedios libres se fijan a macromoléculas hepáticas y producen una necrosis centrozonal. A las pocas horas de la ingestión aparecen náuseas y vómitos, con la consciencia conservada. A las 48 horas comienza el deterioro más acusado con ictericia y hepatomegalia dolorosa. Se elevan intensamente las transaminasas séricas y en los casos más graves aparecen signos de necrosis hepática aguda, lesión miocárdica e hipoglucemia. Si aparece el coma, la mortalidad es elevada, pero si el cuadro aparece revierte, no deja secuelas a largo plazo. Desde el punto de vista anatomopatológico, se produce necrosis centrolobulillar, necrosis submasiva o masiva y hepatitis periportal y colestásica.

Hay que resaltar que estos cuadros son más graves en pacientes con alcoholismo crónico debido a que el alcohol induce la formación de un citocromo distinto (P-450 3a), que genera metabolitos tóxicos e incrementa el riesgo de cáncer en alcohólicos. Se ha visto que en estos casos la cantidad necesaria para producir una hepatopatía grave puede ser solamente de 4 g y que el riesgo de lesión renal concomitante también está aumentando.

Aunque en estos casos el tratamiento precoz con N-acetilcisteína, que produce una repleción hepática de glutatión, evita la necrosis del hígado y puede incluso salvar la vida de los enfermos, el fármaco debe administrarse antes de 10-12 h de ocurrida la intoxicación; después de 16-20 h el tratamiento carece de eficacia. La acetilcisteína no es tóxica y puede administrarse tanto por vía oral, como por vía intravenosa.

Se han visto casos de toxicidad semejante a la del paracetamol con la administración de furosemida, incluso a dosis terapéuticas.

Salicilatos.³⁵

Y más concretamente la aspirina, pueden producir lesión hepática, generalmente inectérica y dosis-dependiente. Es reversible al suspender el tratamiento y se ha postulado que esta toxicidad puede ser consecuencia de la acumulación de metabolitos tóxicos de aspirina, ya que incluso dosis elevadas de aspirina rara vez producen daño hepático. La monitorización de niveles séricos de aminotrasferasa durante tratamientos con altas dosis de salicilatos podría predecir, probablemente, el desarrollo de un posible daño hepático permanente.

5.1.1.3. Isoniacida.^{23,35}

Es un medicamento habitual de primera línea en el tratamiento de la tuberculosis. Es acetilada en el hígado hasta acetilisoniacida y, posteriormente hidrolizada en acetilhidracina, que es convertida mediante el citocromo P-450 en un producto hepatotóxico químicamente reactivo.

Desde el punto de vista metabólico, existen dos tipos de comportamiento en la población general; los acetiladores lentos y acetiladores rápidos. Los rápidos tienen mayor riesgo de presentar reacción tóxica, ya que producen mayor cantidad del metabolito tóxico hidracina. Por este mismo motivo, la toxicidad puede aumentar cuando este medicamento se administra conjuntamente con rifampicina, que actúa también como inductor enzimático, de forma similar a lo que ocurre con el alcohol. La toxicidad de la Isoniacida disminuye cuando se administra conjuntamente con paraaminosalicílico (PAS), quizá porque este último bloquee la acetilación. Los síntomas clínicos son semejantes a los de la hepatitis viral; molestias digestivas vagas, malestar general, cefalea, etc. En ocasiones, la aparición de fiebre, eosinofilia y exantema ha orientado a un posible mecanismo de hipersensibilidad. En el 10 por 100 de los tratamientos con isoniacida,

aparece en los dos primeros meses elevación de las transaminasas séricas, que no se mantienen a pesar de continuar con el tratamiento, corriendo el riesgo de instaurar una hepatitis crónica activa. Si los síntomas generales continúan, se debe suspender el tratamiento, así como si no se normalizan en unas semanas las cifras de transaminasas. Se ha demostrado que estas cifras son más comunes en pacientes con edad superior a los 35 años.

Desde el punto de vista anatomopatológico, se ha visto lesiones de cirrosis, posiblemente debidas a un proceso crónico tóxico mantenido y en pacientes politratados y alcohólicos.

5.1.1.4. Metildopa.³⁵

La toxicidad parece ser claramente producida por metabolismos del medicamento. Se ha argumentado también que pueda deberse a mecanismo de hipersensibilidad o idiosincrasia. Aparece elevación de las transaminasas en el transcurso del tratamiento, que pueden llegar a ser muy altas, y que desaparecen al suspender éste. Comienza a producirse ictericia entre las 3 y 16 semanas después de comenzar el tratamiento, pero puede retrasarse la aparición de estos síntomas hasta 8 meses. Suele ser cuadro reversible y quedar sin secuelas, aunque puede evolucionar a una hepatitis crónica activa, y puede desencadenar una necrosis submasiva y en períodos tardíos, una cirrosis. Incluso en este estadio, la supresión del medicamento conlleva la estabilización del proceso.

5.1.1.5. Metotrexato.³⁵

De varios de los agentes que causan un progreso gradual a cirrosis sin una manifestación de la enfermedad clínica, el metotrexato es el ejemplo frecuentemente citado. Este tipo de agente se usa en pacientes con psoriasis severa o artritis reumatoide, y su toxicidad se desarrolla por un periodo de varios años de tratamiento sin síntomas o

evidencia de hepatitis o otras anormalidades bioquímicas. Una biopsia es la única manera segura de establecer una diagnosis de cirrosis indolente, causada por un fármaco. Muchos descubrimientos de su función clínica han sido en biopsias después de administrar una dosis total de 2500 mg de metotrexato. La metildopa y la Vitamina A³⁹ han sido reportadas que causan un síndrome similar.

Produce hepatotoxicidad por un metabolito tóxico elaborado en los microsomas, que induce esteatosis hepática, hepatitis colestásica, fibrosis tipo alcohólico y cirrosis como estadio final.^{10,35} Como en todos los casos el alcohol aumenta significativamente el riesgo de estos procesos. Cuando se requieren tratamiento prolongados, parecen tener menos efectos secundarios las dosis más elevadas y de forma intermitente que pequeñas dosis continuas.

5.1.1.6. Ciclofosfamida.³⁵

A dosis-dependiente puede causar lesión hepática, posiblemente a través del metabolito acroleína.

Algunos otros citostáticos pueden producir lesión hepática: busulfán, dicarbacina (DTIC) y tiopurinas.

5.1.1.7. Halotano.^{15,35}

Numerosos cuadros de afectación hepática han sido relacionados con la administración de este anestésico.

Se ignora aún con exactitud el mecanismo etiopatogénico de la lesión hepática, pero es muy posible que la formación de intermediarios tóxicos (tales como: el ácido trifluoroacético, bromo y cloro), la hipoxia celular y los trastornos inmunológicos desempeñen algún papel que pueden producir la lesión por cantidades excesivas o por copulación con alguna proteína hepática específica, que convierta

en antígenos completos estos supuestos haptenos, sensibilizando al paciente y produciendo daño hístico en una nueva exposición. Al parecer, la obesidad es un factor de riesgo (posiblemente porque los metabolitos del halotano se depositan en el tejido adiposo).

Pequeñas dosis de este compuesto son suficientes para iniciar la reacción produciéndose además, fiebre y eosinofilia, habiéndose demostrado también la formación de granulomas hepáticos. Por todo esto, hay que tener en cuenta que:

- a. La hepatitis por halotano es mucho más frecuente después de múltiples anestias.
- b. Hay que sospechar la hepatopatía por halotano en todo paciente que comienza con fiebre postoperatoria a los siete días de la intervención (entre unos pocos días y hasta 2 semanas después de la operación) y que presente síntomas gastrointestinales inespecíficos.
- c. La ictericia aparece entre los 10 y 28 días después de una anestesia aislada y antes (3 a 17 días) tras múltiples anestias. El tratamiento consiste en evitar el medicamento y administrar soporte sintomático. Las reacciones por este mecanismo hay que investigar siempre la posible influencia de otros medicamentos inductores enzimáticos tales como el alcohol, fenobarbital, fenitoínas, rifampicina, etc.

Aunque la tasa de mortalidad es elevada, los pacientes que sobreviven suelen recuperarse por completo. Otros anestésicos afines, como el metoxiflurano y el enflurano, pueden producir el mismo síndrome.

5.1.2. Colestasis Medicamentosa.³⁵

La colestasis se desarrolla sin fenómenos de hipersensibilidad y sin reacción inflamatoria portal, existiendo una relación directa con la dosis del medicamento. Posiblemente se produce por una disminución del flujo biliar dependiente de las sales biliares. Aparece un cuadro de ictericia manifiesta que sólo se produce en sujetos con cierta predisposición posiblemente de tipo genético. El pronóstico es en general bueno cuando se suspende el agente responsable.

La colestasis refleja un trastorno de la secreción de bilis, cuyos mecanismos fisiopatológicos revisten gran complejidad incluso cuando la causa es una obstrucción mecánica. Entre los factores predisponentes a la colestasis destacan:

- a. Trastornos en el sistema enzimático microsomal de hidroxilación, con aparición de ácidos biliares poco solubles;
- b. Trastornos de la actividad enzimática de la ATPasa Na⁺/K⁺, enzima indispensable para que exista un flujo biliar normal en los canalículos biliares;
- c. Alteraciones en la composición y fluidez de los lípidos de membrana;
- d. Trastornos funcionales de los microfilamentos (importantes al parecer para la función del canalículo biliar normal), y
- e. Un aumento de la reabsorción de los componentes de la bilis en los ductulos o colangiolos.

Existe una amplia variedad de fármacos capaces de producir predominantemente una reacción colestásica. En la mayoría de estos casos se conoce muy poco sobre el mecanismo etiopatogénico exacto del proceso, pero desde el punto de vista clínico existen por lo menos dos formas distintas de hepatopatía colestásica de origen medicamentoso:

- ◆ **Hepatopatía colestásica**
- ◆ **Hepatopatía colestásica esteroidea**

5.1.2.1. Hepatopatía colestásica tipo fenotiazina consiste en una reacción inflamatoria periportal asociada a menudo a una sintomatología febril aguda y a un aumento de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina séricas. Al parecer, este tipo de reacción tiene su origen en la idiosincrasia particular de cada individuo; sin embargo, en algunos casos se observan además eosinofilia y otros signos de reacción por hipersensibilidad.

Existen otras pruebas que sugieren una acción tóxica directa sobre los canaliculos biliares, quizá por interferencia con una ATPasa de membrana. Este tipo de colestasis se observa en alrededor del 1 % de los enfermos que han tomado clorpromazina, y con menor frecuencia con otras fenotiazinas. Habitualmente se produce la resolución completa del proceso, si bien en raras ocasiones se observa la evolución a un cuadro similar al de la cirrosis biliar crónica, incluso interrumpiendo la administración del fármaco.

Se han comprobado cuadros similares con otros fármacos, como antidepresivos tricíclicos, clorpropamida, fenilbutazona y estolato de eritromicina, pero éstos no se han estudiado tanto como la anterior ni se ha demostrado tampoco su evolución a hepatopatía crónica.

5.1.2.2. Hepatopatía colestásica esteroidea consiste en una reacción colestásica pura, con escasa o nula inflamación hepatocelular. En estos casos suele observarse una colestasis de comienzo gradual, sin sintomatología sistémica alguna. Aunque la fosfatasa alcalina en suero suele estar aumentada, la elevación de las transaminasas es en general moderada; en la biopsia hepática se

aprecia sólo estasis biliar centrozonal, con reacción portal y alteración hepatocelular escasas.

Al interrumpir la administración del esteroide agresor siempre se produce la resolución completa del cuadro. Este tipo de colestasis es causada por anticonceptivos orales, metiltestosterona y fármacos afines (la mayoría de los esteroides alquilados en el C-17). El síndrome afecta al 1-2 % de las mujeres que toman anticonceptivos orales; estas cifras varían mucho según la región, debido posiblemente a la acción de factores genéticos.

Esta reacción parece representar una exageración del efecto fisiológico normal de las hormonas sexuales sobre la formación de la bilis, más que un fenómeno de hipersensibilidad de origen inmunológico o de citotoxicidad de membrana. Aunque se desconoce el mecanismo exacto del trastorno de transporte de la bilis, quizás intervengan las interferencias en el flujo de agua a nivel de canalículo, la disfunción de los microfilamentos y las alteraciones de fluidez de la membrana. La patología de la vesícula biliar se ha relacionado frecuentemente con la toma de anticonceptivos y con el tratamiento estrógeno de las mujeres menopáusicas debido a que la bilis de estas pacientes está más saturada de colesterol.

Los medicamentos característicos de estos procesos son:

- ◆ **Metiltestosterona.**
- ◆ **Esteroides anabólicos.**
- ◆ **Componentes estrogénicos** de los anticonceptivos orales. En este último caso, el cuadro clínico es más frecuente cuando hay historia previa de colestasis o síndrome de Dubin-Johnson, y están contraindicados en pacientes con hepatitis crónica o cirrosis biliar.
- ◆ **Indometacina.**
- ◆ **Glafenina.**

5.1.3. Fibrosis Medicamentosa.³⁵

El proceso de fibrosis es el depósito activo de una cantidad excesiva de tejido conjuntivo que, con el tiempo, afectará la función hepática básicamente por tres mecanismos:

- a. La fibrosis pericelular dificulta la nutrición de las células, con lo que poco a poco se va produciendo una atrofia hepatocelular;
- b. Dentro del espacio de Disse, el tejido fibroso acumulado alrededor de los sinusoides obstruye el paso de sustancias de la sangre a los hepatocitos, y
- c. La fibrosis alrededor de las vénulas hepáticas y de los espacios porta altera el flujo sanguíneo hepático incrementando, en un principio, la resistencia venosa transhepática desde las ramas de la vena porta a los sinusoides y, finalmente, hasta las venas hepáticas. La importancia de cada uno de estos mecanismos puede variar en cada caso, pero lo habitual es que los tres contribuyan.

La fibrosis es una respuesta común del hígado frente a la necrosis o las lesiones hepatocelulares producidas por una amplia gama de agentes, como se observa en los síndromes de sobrecarga de Fe (hemocromatosis) y en las enfermedades por depósito de Cu (enfermedad de Wilson); los procesos que conducen a la acumulación de metabolitos tóxicos (como en la tirosinemia, la fructosemia y la galactosemia), y las enfermedades peroxisomales (síndrome de Zellweger). Junto a estas causas hay numerosos productos químicos y fármacos sobre todo:

- ◆ El Alcohol.
- ◆ La Isoniazida.
- ◆ La Oxifenisatina.
- ◆ La Metildopa.
- ◆ La Clorpromazina.
- ◆ La Tolbutamida.

- ◆ El **Metotrexato** puede producir fibrosis hepática semejante a la desencadenada por el alcohol y, como consecuencia final, cirrosis.
- ◆ La **Amiodarona** (antiarrítmico) produce fibrosis hepática que suele ir acompañada de queratopatía, disfunción tiroidea, síntomas semejantes al vitiligo, fibrosis pulmonar y neuropatía periférica.
- ◆ **Maleato de perhexilina** (antianginoso) puede ser responsable de este proceso hepático, así como algunos efectos adversos, tales como: mareos, náuseas, pérdida de peso, impotencia, hipoglucemia, elevación de la cifra de triglicéridos y neuropatía periférica. Existe cierta predisposición genética respecto a la hepatotoxicidad de este medicamento.
- ◆ **Dietilaminoetoxiexestrol** (Coralgil), empleado como vasodilatador coronario, ha sido implicado también en estos procesos hepatológicos.

También han sido relacionados en la aparición de fibrosis los derivados arseniales, el cloruro de vinilo y las sobredosis de vitamina A³⁹.

5.1.4. Tumores Hepáticos de causa Medicamentosa.³⁵

5.1.4.1. Adenoma Hepatocelular.³⁵

El tumor hepático benigno más importante es el **adenoma hepatocelular**. Suele aparecer en mujeres en edad fértil y su prevalencia ha aumentado debido a la amplia utilización de los **anticonceptivos orales**, fármacos que al parecer desempeñan un papel en su etiopatogenia. La mayoría de los adenomas hepatocelulares son asintomáticos, pero en ocasiones pueden manifestarse en forma de abdomen agudo quirúrgico (rotura brusca y hemorragia en la cavidad peritoneal). Aunque en general no son precancerosos, se han descrito algunos casos de degeneración

maligna. Los adenomas asociados al uso de anticonceptivos orales suelen remitir una vez interrumpida su toma. El riesgo de adenoma hepático se incrementa 25 veces cuando se administra anticonceptivos orales por espacio superior a 5 años.

5.1.4.2. Carcinoma Hepatocelular Primario.³⁵

Han sido descritos durante el tratamiento con anticonceptivos y en relación con **esteroides anabólicos** C₁₇ alquilados, así como derivados de la testosterona empleados en la aplasia medular o insuficiencia testicular. Se desarrolla en un hígado no cirrótico que rara vez metastatiza y no es invasivo.

La **ciclofosfamida** y el **metotrexato** son también responsables de estos tumores en tratamientos prolongados.

5.1.4.3. Angiosarcoma.³⁵

Los tratamientos a largo plazo con **derivados arsenicales**, como la solución de Fowler para el tratamiento de la psoriasis, así como la exposición al gas cloruro de vinilo, provocan, además de fibrosis, cirrosis hepática que puede favorecer la aparición de angiosarcoma con riesgo potencial de metástasis pulmonares. **El derivado estrógeno dietilestilbestrol** ha sido asimismo responsable de este tipo de tumores.

5.1.4.4. Hemangioepitelioma Epiteliode.³⁵

Es un raro tumor vascular que ha sido relacionado con los **anticonceptivos orales**.

5.1.5 Reacciones Mixtas de Disfunción Hepática.¹⁰

Algunos fármacos producen formas mixtas de disfunción hepática, una reacción de tipo granulomatoso o bien otras diversas variantes de hepatopatía muy difíciles de clasificar. Entre los muchos fármacos responsables de este tipo de reacciones destacan el ácido paraaminosalicílico (PAS), las sulfamidas y otros antibióticos, la quinidina, el alopurinol, el ácido valproico y el ácido acetilsalicílico. Muchos fármacos antineoplásicos producen también lesiones hepáticas por varios mecanismos.

5.2. Reacciones Impredecibles.

5.2.1. Alteraciones Hepáticas Medicamentosas por Mecanismo Inmunológico.^{35,44}

Los fármacos producen a veces una necrosis hepatocelular indiferenciable tanto clínica como biológica e histopatológicamente de la hepatitis vírica. Al parecer, este tipo de reacción es distinta de las formas de necrosis hepática tóxica antes estudiadas, y en general se la considera idiopática; no obstante, su mecanismo etiopatogénico no está aún aclarado y es muy probable que varíe según sea el fármaco específico en cuestión. Los fármacos productores de este tipo de reacción son muy numerosos, y entre ellos destacan isoniazida (INH), metildopa, inhibidores de la monoaminoxidasa, indometacina, propiltiouracilo, fenitoína y el anestésico halotano. De todos ellos, los más estudiados son la INH y el halotano.¹⁰

No existen datos concluyentes de que este mecanismo sea claramente responsable de este tipo de reacciones. Hay, no obstante, datos que pueden orientar en este sentido, en cuanto al tipo de afectación, tiempo de latencia y síntomas (fiebre, eosinofilia, artralgias, rash cutáneo, etc.)

El metabolismo de los fármacos a metabolitos químicamente reactivos juega un papel primordial en la patogénesis de la toxicidad idiosincrásica del fármaco.

Las enzimas responsables por la bioactivación se han estudiado extensamente cuantitativamente como cualitativamente; el más importante de las enzimas es el sistema Citocromo P450 (CYP) de función mixta (ver capítulo 3).

Los medicamentos clásicamente implicados en este tipo de respuesta son la:

Clorpromacina.

Antipsicótico ampliamente difundido del que se han demostrado más de 170 metabolitos, por lo que puede haber más de un mecanismo etiopatogénico responsable del daño hepático, siendo los fenómenos de hipersensibilidad y de idiosincrasia los más aparentemente relacionados, sin que pueda descartarse una toxicidad directa. La incidencia de esta reacción es del 1 por 100 de los tratamientos con este agente. El comienzo del cuadro clínico es igual que una hepatitis viral y se demuestran características típicas de colestasis, persistiendo en ocasiones la elevación de la fosfatasa alcalina. Cuando la evolución es prolongada, puede simular una cirrosis biliar primaria, aunque la tónica general es la recuperación completa y los anticuerpos antimitocondriales son negativos. Cuadros semejantes se han relacionado con los siguientes fármacos.

- ◆ **Alopurinol.**
- ◆ **Azatioprina.** (en la que se han descrito, además, cirrosis y púrpura hepática)
- ◆ **Antitiroideos.** (como el metamizol y carbimazol)
- ◆ **Clorpropamida.**
- ◆ **Difenilhidantoínas.** (responsables, además, de un complejo semejante a la mononucleosis infecciosa)

- ◆ **Estolato de Eritromicina.** Es la sal con efectos más hepatotóxicos de otras formas de eritromicina, reportándose la sospecha de haber causado una reacción hepatotóxica manifestada por colestasis, daño hepatocelular, hepatitis, ictericia, eosinofilia y aumento de algunas enzimas del hígado.^{20,35,49}
- ◆ **Fenilbutazona.**
- ◆ **Nitrofurantoína.**
- ◆ **Penicilamina.** (con síntomas asociados de rash cutáneo, fiebre y artritis)
- ◆ **Sulfasalazina.**
- ◆ **Sulfamidas.**
- ◆ **Quinidina.**
- ◆ **Verapamilo.** Ha sido responsable de algún cuadro de colestasis marcada, con manifestaciones clínicas de prurito, ictericia, dolor abdominal, elevación de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina. Y la posibilidad de una etiología de tipo alergológico.

5.2.2. Otros Medicamentos Responsables de Hepatopatías.³⁵

1. **Amiodarona.** Algunos antiarrítmicos como éste, pueden producir cambios pseudoalcohólicos hepáticos agudos, aunque se ha sugerido que esta reacción puede ser debida a la presencia del vehículo Tween 80.
2. **Anfetaminas.** Algunos derivados anfetamínicos, como el metilfenidato, pueden producir elevación de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina.
3. **Antagonistas del calcio.** El verapamilo, nifedipino y diltiacem pueden producir hepatomegalia con elevación de las enzimas hepáticas y la bilirrubina, si bien son situaciones poco frecuentes.

Parecen estar implicados en estos medicamentos fenómenos de hipersensibilidad.

- 4. Antibióticos.** Algunos antibióticos, como la clindamicina, pueden producir alteraciones enzimáticas cuando la dosis es superior a los 4 g/día durante un tiempo superior a 3 semanas.

La fosfomicina en administración intravenosa puede producir elevación de las transaminasas y LDH (láctico deshidrogenasa).

La rifampicina no suele plantear problemas hepáticos cuando se administra en monoterapia, pero puede presentar toxicidad en combinación con la isoniacida.

El ácido fusídico, debido a que se elimina por excreción biliar, puede provocar elevación de las transaminasas en pacientes con obstrucción del tracto biliar debido a la acumulación del producto.

- 5. Anticoagulantes.** Medicamentos del grupo de los dicumarínicos, han sido responsables de producir hepatitis colestásica.

- 6. Anticonvulsivantes.** La carbamacepina puede producir fenómenos de colestasis y en raras ocasiones se ha apreciado insuficiencia hepática aguda. Otros productos frecuentemente empleados, como el ácido valproico, pueden producir elevación ligera de las transaminasas. Excepcionalmente se han descrito casos de insuficiencia hepática grave dosis-dependiente, y pueden existir en esta reacción fenómenos de idiosincrasia. Parece ser que este grave cuadro se produce en niños con retraso mental por daño cerebral en las epilepsias.

- 7. Antidepresivos tricíclicos.** Han sido responsables en algunos casos con colestasis.

8. **Antifúngicos.** La griseofulvina y el ketoconazol³² han sido involucrados en alteraciones enzimáticas discretas, aunque es posible que se puedan producir hepatopatías graves. La flucitosina puede desencadenar disfunción hepática, pero de menor intensidad y frecuencia que los otros antifúngicos.
9. **Antiinflamatorios no esteroideos (AINE).** Pueden ser responsables de colestasis. El sulindac es capaz de provocar una hepatopatía grave.
10. **Antilipídicos.** La elevación de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina se han presentado en ocasiones, como es el caso de la plafibrida.
11. **Antitiroideos.** Especialmente el propiltiouracilo, puede producir necrosis tóxica hepática.
12. **Antiparkinsonianos.** Determinados antiparkinsonianos provocan alteraciones bioquímicas hepáticas que suelen ser asintomáticas.
13. **Antivirásicos.** El ganciclovir, empleado para combatir la infección por citomegalovirus en pacientes con SIDA, puede alterar los tests de función hepática. Este hecho, es importante para tenerlo en cuenta y diferenciarlo de otros cuadros hepáticos que pueden presentarse como consecuencia de la enfermedad de base.
14. **Barbitúricos.** Dada su capacidad de inducción enzimática, pueden incrementar la toxicidad de otros productos. Por si mismos han provocado casos de disfunción hepática y necrosis submasiva.
15. **Captopril.** Es un antagonista de la enzima conversora de la angiotensina, utilizado ampliamente en la actualidad como nuevo

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

medicamento antihipertensivo. Hay casos de hepatitis en relación con este medicamento.

16. **Citostáticos.** En términos generales los citostáticos e inmunosupresores suelen ser causantes de hepatopatía, y estos cuadros son dosis-dependiente.
17. **Dextropropoxifeno.** Analgésico opiáceo con frecuencia recomendado en pacientes con alergia o intolerancia a los AINE. La hepatotoxicidad ha sido ampliamente estudiada y comprobada. Además de que posee una frecuente asociación con otro potencialmente hepatotóxico, como es el paracetamol.
18. **Disulfiram (antabuse).** Tratamiento clásico antialcohólico que puede provocar una hepatopatía grave que en ocasiones puede ser fatal, además de la lesión hepática que frecuentemente padecen estos pacientes.
19. **Diuréticos.** La acetazolamida ha producido en ocasiones insuficiencia hepática aguda. La furosemida ha sido muy poco relacionada con alteración hepática en pacientes sin hepatopatía previa; sin embargo, en pacientes con cirrosis, pequeñas cantidades de este medicamento pueden desencadenar rápidamente encefalopatía hepática, por lo que debe recurrirse a la espirolactona cuando se precise tratamiento diurético. El ácido etacrínico ha sido responsable de casos de ictericia.
20. **Hidralacina.** Hipotensor clásico con riesgo de provocar cuadros de hepatitis aguda.
21. **Sales de oro.** Tratamiento de la artritis reumatoide que puede producir ocasionalmente elevación de transaminasas y de la

fosfatasa alcalina. Hay casos reseñados de hepatitis durante los tratamientos con aurotiomalato que se presentaron a las tres semanas de iniciada esta medicación.

22. **Papaverina.** Muy utilizado en tratamientos infantiles asociado a sulfato de magnesio. Es un agonista opiáceo en el que se han descrito lesiones hepáticas sugerentes del mecanismo de hipersensibilidad con ictericia y cuadro febril que desaparece al suspender el tratamiento.
23. **Tetracloroetileno.** Usado como antihelmíntico, puede producir alteraciones hepáticas semejantes a las del tetracloruro de carbono.

5.2.2.1 Nuevos Agentes Asociados con Efectos Tóxicos.

Cada año docenas de agentes farmacológicos nuevos aparecen en el mercado. La presión del público tan satisfecha como la industria farmacéutica, traer agentes nuevos al más grande mercado, olvidándose del cuento del cuestionario de fallas de los fármacos tal como sucedió con el ticrynafén olvidándose después; durante los primeros nueve meses después de su introducción, este diurético estaba envuelto en más de 25 reacciones fatales hepatotóxicas. Aunque se quitó del mercado, el problema de su toxicidad se reconoció después de que fue puesto para la venta al público.⁴⁹

Cada nuevo fármaco aprobado por la FDA ha sufrido ensayos numerosos de tipo clínico, pero no hay ningún suplente para el uso que da la autorización del producto. En la Tabla 4 se aprecian los agentes más nuevos que están asociados con necrosis aguda.⁴⁹

Tabla 4. Lista Parcial de los nuevos agentes asociados con Reacciones Hepatotóxicas⁴⁹

- Chlorzoxazone.	- Labetalol.
- Clozapine.	- Lisinopril.
- Diclofenaco.	- Lovastatin.
- Doxapin.	- Norfloxacin.
- Etoposide.	- Ofloxacin.
- Etretnate.	- Pentamidine.
- Floxacillin.	- Piroxicam.
- Flutamide.	- Terbutaline.
- Glyburide.	- Ticlopidine.
- Ketoconazol.	- Trazodone.

CAPITULO SEIS

Pruebas Toxológicas de Daño Hepático

6. Pruebas Toxicológicas del Daño Hepático.

Las pruebas de funcionamiento hepático son útiles en la evaluación y el manejo de los pacientes con disfunción hepática, ya que permiten conocer el tipo de daño hepático. Las pruebas pueden establecer la severidad de la disfunción y conocer el pronóstico de la enfermedad y a su vez permiten la evaluación de la respuesta al tratamiento y la posible evolución de la enfermedad. Estas pruebas se suelen agrupar en varias categorías generales como:¹⁹

- a) Marcadores que detectan transporte de aniones orgánicos.
- b) Marcadores que detectan daño al hepatocito.
- c) Peroxidación lípidica.
- d) Marcadores que detectan la capacidad de biosíntesis del hígado.
- e) Marcadores que evalúan el grado de fibrosis.

6.1. Marcadores que detectan transporte de aniones orgánicos.

La bilirrubina es uno de los pigmentos biliares producto de la ruptura del grupo hemo de varias metaloproteínas; de los 250-300 mg de la bilirrubina que se produce diariamente, entre el 70% y 80% provienen de la destrucción de los eritrocitos viejos que son eliminados, el resto de los eritrocitos prematuramente destruidos en la médula ósea o del recambio de otras hemoproteínas como el citocromo P-450, cuyo principal origen es el hígado.

Los pasos iniciales que llevan a la formación de bilirrubina se efectúan en las células retículoendoteliales del bazo e hígado; después de una oxidación y una reducción, esta se une de manera reversible y no covalente a la albumina y de esta forma es transportada al hígado en donde es captada por el hepatocito y conjugada con una o dos moléculas de ácido glucurónico. A esta bilirrubina se le conoce como bilirrubina directa o conjugada y es

transportada posteriormente al canalículo biliar y luego drenada al duodeno a través del conducto biliar y al resto del intestino delgado.

En el íleon distal y colon pierde al glucurónico y se transforma en bilirrubina indirecta, por acción de las β -glucuronidasas bacterianas; posteriormente, también por acción bacteriana es reducida y eliminada como urobilinogeno o bien en su forma oxidada urobilina. De esta manera se elimina en las heces entre el 80% al 90%. El restante 10 o 20% de los urobilinógenos se absorben pasivamente a través del sistema porta y son reexcretados por el hígado.

6.2. Marcadores que detectan daño al hepatocito.

La elevación en la actividad de una enzima dada en el suero, se considera que es el reflejo del incremento de su salida a partir de las células dañadas. Las determinaciones se agrupan en dos categorías:

- ◆ Enzimas cuyo incremento en suero, refleja daño generalizado del hepatocito.
- ◆ Enzimas que al incrementarse en suero, reflejan colestasis. Daño generalizado del hepatocito (Necrosis Hepatocelular).

Se considera que las aminotransferasas o transaminasas son indicadores sensibles del daño hepático^{7,11} y permiten el reconocimiento de enfermedades agudas hepatocelulares, como la hepatitis.

Las determinaciones de las actividades enzimáticas más frecuentemente empleadas son: alanina amino transferasa o transaminasa glutámico piruvica, y la aspartato amino transferasa ésta última llamada también transaminasa glutámico oxalacética.

Estas enzimas catalizan la transferencia de los grupos α -amino de la alanina y aspártico al ácido α -cetoglutarico, generándose los

ácidos pirúvico y oxalacético, respectivamente. La aspartato aminotransferasa (AST) se encuentra en hígado, corazón, músculo esquelético y en menor concentración en riñones, cerebro, páncreas, pulmones, leucocitos y eritrocitos; en tanto la alanina aminotransferasa (ALT) está presente en grandes concentraciones en el hígado.⁴

El aumento de los valores séricos de ambas enzimas se relacionada con daño o destrucción del tejido rico en aminotransferasas o bien a cambios en la permeabilidad de la membrana que permite su salida, normalmente ambas transferasas se encuentran en suero y sus valores son menores a 30 o 40 UI/L.

6.2.1. Enzimas que Reflejan Colestasis.

Entre estas se cuentan a la fosfatasa alcalina y a la γ -glutamil transpeptidasa:

Fosfatasa Alcalina.

Estas enzimas catalizan la hidrólisis de un gran número de ésteres fosfato a pH alcalino, generando un radical orgánico y fósforo inorgánico.

Las fosfatasas alcalinas de diferentes tejidos son isoenzimas porque catalizan la misma reacción pero tienen diferentes propiedades fisicoquímicas. Las fosfatasas se encuentran en diversas partes de la economía, como osteoblastos, membrana canalicular de los hepatocitos, el borde en cepillo de las células mucosas del intestino delgado, de los túbulos proximales del riñón, la placenta y los leucocitos.¹⁹

Al parecer en huesos, se relaciona con los procesos de calcificación, y en otros sitios, con procesos de transporte, aunque su función fisiológica es desconocida. En suero es demostrable la actividad de la fosfatasa alcalina; hay evidencia que en el adulto

normal proviene de tres diferentes fuentes: hígado, hueso e intestino, las dos primeras son las más importantes.¹⁹

γ-glutamil transpeptidasa.

Esta enzima cataliza la transferencia del grupo γ -glutamil de los pépticos γ -glutamil, tal como el glutatión a otros péptidos y L-aminoácidos.

La enzima está presente en muchos tejidos incluidos los riñones, el páncreas, el hígado, el bazo, el corazón, el cerebro y la vesícula seminal; se considera que participa en el transporte de los aminoácidos, a través de las membranas como parte del ciclo γ -glutamil.⁴²

La actividad sérica se encuentra elevada en enfermedades hepáticas, de vías biliares y de páncreas de la misma manera como se ve alterada la fosfatasa alcalina, leucina aminopeptidasa y 5'-nucleotidasa aunque algunos autores consideran más sensible a la γ -glutamil transpeptidasa que a las otras.²⁴

6.3. Peroxidación Lipídica.¹⁵

El oxígeno desempeña un papel muy importante en las células vivas, sin embargo también se ha demostrado que puede ser una de las causas de muerte celular. Durante el metabolismo celular del oxígeno en plantas y animales superiores, la mitocondria produce constantemente una pequeña cantidad de radicales libres. Los radicales libres con moléculas o fragmentos de moléculas que contienen electrones sin aparear en sus orbitales más externos, por lo que son muy reactivas. Suelen reaccionar con proteínas y lípidos alterando las funciones membrenales, como en algunas condiciones patológicas y provocar la muerte celular.

Los organismos son casi siempre capaces de atrapar a estos radicales libres, ya que han desarrollado efectivos sistemas antioxidantes, pero si son producidos en exceso, estos sistemas no son tan efectivos.

Los lípidos poliinsaturados son parte estructural de las membranas, incluidas las membranas plásticas del retículo endoplásmico y de la mitocondria, las alteraciones a sus propiedades estructurales tienen serias consecuencias sobre la función celular. Se ha considerado que el mayor impacto de los radicales libres es sobre los lípidos, ya que causa peroxidación en ellos, por lo que los métodos para medir el daño causado, generalmente se hacen midiendo sus productos de reacción con los lípidos.

Los radicales libres tienen gran afinidad por los enlaces covalentes ricos en electrones, tales como los de los ácidos grasos poliinsaturados, el resultado es la generación de un radical libre de los ácidos grasos poliinsaturados. Una vez formado el radical, éste puede:³¹

- ◆ Tomar una configuración más estable que puede dar lugar a una reacción en cascada de peroxidación lipídica.
- ◆ Unirse a otro radical libre o bien a un antioxidante (atrapador de radicales libres) y formar un complejo no reactivo, y finalmente unirse a lípidos de la membrana, provocando disminución de la fluidez membranal. A causa de la reactividad de los radicales libres de los ácidos grasos poliinsaturados, el proceso suele autopropagarse, por lo que el resultado final, es la ruptura de los componentes integrales celulares, lo que puede facilitar la unión adicional de otros radicales libres o bien de otros productos tóxicos.

La capacidad del acetaldehído para causar peroxidación lipídica ha sido demostrada en hígado aislado y comprobada la peroxidación en

la oxidación del acetaldehído además con la unión con la cisteína contribuye a la depresión del glutatión en el hígado, en consecuencia reduciendo la eliminación de radicales libres por este tripéptido. La reducción de glutatión en el hígado predomina en el compartimento de la mitocondria, contribuyendo con un daño severo estructural y funcional producido por el consumo prolongado de alcohol en el organismo. La reducción severa de glutatión favorece la peroxidación lipídica, donde se puede prevenir la peroxidación o daño al hígado por la administración de metionina; que es un precursor de cisteína y gliutatión.

6.4. Marcadores que Detectan la Capacidad de Biosíntesis del Hígado.

Glucógeno.

El glucógeno tiene un papel muy importante en el hígado sobre el metabolismo de la glucosa, ya que la circulación de la vena porta le permite ser el primer órgano en recibir no sólo los nutrientes absorbidos, sino las hormonas reguladoras del intestino y páncreas.

Una de las funciones metabólicas del hígado es regular los niveles de la glucemia. Los carbohidratos se almacenan como glucógeno en hígado y músculo esquelético en una cantidad alrededor de los 345 g. De esta reserva entre 100 y 110 g se hallan en el hígado, el resto está distribuido en los músculos.

6.5. Marcadores que Evalúan el Grado de Fibrosis.

La colágena es una glucoproteína que se encuentra en el parénquima hepático, la cápsula de Glisson, el tejido conjuntivo grueso, las fibras reticulares del hígado, el armazón conjuntivo del hígado, los conductos biliares y las placas de hepatocitos. En los casos de daño crónico hepático hay un incremento en la concentración de colágena.

DISCUSION.

El hígado desempeña una función central en el metabolismo de la mayoría de los fármacos, que normalmente deben ser biotransformados para poder ejercer su efecto farmacológico y/o ser excretados. Llevándose a cabo en general en dos fases: la primera convirtiendo al fármaco en metabolito mediante procesos de oxidación, reducción o hidrólisis; y la segunda dando como resultado un producto polar de excreción, acoplado el fármaco o el metabolito a un sustrato endógeno. La oxidación de la fase I ocurre principalmente a través del sistema monooxigenasa hepático (oxidasa de función mixta), un sistema enzimático microsomal que gravita alrededor de la proteína hem Citocromo P450. Este sistema se halla bajo control genético y es sumamente susceptible de inducción (estimulación) o inhibición por diversos factores (como ejemplo: fármacos, dieta, tabaco, cafeína y otros agentes exógenos). Por ello el metabolismo farmacológico varía tanto de una persona a otra.

Tanto la fase I como la fase II pueden bioactivar al fármaco. Actualmente existe un mayor auge en el estudio que asume la familia de enzimas del Citocromo P450 en el metabolismo de los fármacos, ya que es claro que existe evidencia que afirma que un gran número de las moléculas responsables de la toxicidad del fármaco es debido a la bioactivación de los fármacos a metabolitos químicamente reactivos.

Las reacciones adversas de los fármacos constituyen una causa muy importante de hepatopatía, sus mecanismos de inducción son variables, complejos y, casi siempre poco conocidos. La lesión inducida por fármacos en el hígado es una complicación potencial de casi cualquier medicación que se prescribe. Aunque los fármacos son usualmente metabolizados sin lesión aparente al hígado, producen

metabolitos que causan lesiones al hígado, relacionado en forma uniforme con la dosis.

La lesión al hepatocito es la ruptura de la función, aunque la mayoría de los efectos hepatotóxicos envuelven a la Necrosis del hepatocito, algunos fármacos dañan el conducto biliar (canaliculo), otros causan colestasis sin daño marcado del hepatocito. Otros agentes terapéuticos afectan los sinusoides o la célula del endotelio o causan una lesión particular del hígado o una múltiple. Se puede clasificar como reacciones de fármacos hepatocelulares, colestásicos o mixto, pero estos términos generales no aplican a todas las circunstancias. La manera más práctica de reacciones de fármacos esta categorizada según el tipo de reacción que se observa.

La necrosis hepatocelular es una consecuencia de exposición no programada causada por una amplia gama de fármacos de interés terapéutico. Varios mecanismos llevan a un daño o muerte de la célula; muchos encierran un daño molecular, siendo reversible si los mecanismos de defensa operan efectivamente, previniendo la lesión de la célula o retardándose el daño. Otro tipo de lesión hepática inducida por el fármaco estaría susceptible a su biotransformación, existiendo una evidencia clara que afirma que un gran número de fármacos sufren una bioactivación a metabolitos químicamente reactivos, en su proceso de detoxificación causando una toxicidad directa o actuando como un hapteno inicializando una respuesta inmune. El mejor trato para un fármaco que induzca hepatotoxicidad es el retiro del mismo, con una cuidadosa observación del paciente si empieza a mejorar dentro de un corto tiempo.

El equipo de salud juega un papel muy importante para evitar y reportar lesiones inducidas por fármacos ya que es esencial determinar el diagnóstico preciso que evidencie que el paciente no

presentaba la alteración antes de tomar el medicamento, y que presentó esta patología mientras la tomaba y que después de su retiro tenga una mejora continua. Es importante estar alerta cuando los pacientes presenten alteraciones en su salud, sobre todo en el caso de agentes que son bien reconocidos los efectos hepatotóxicos.

El desafío para el equipo de salud y las compañías farmacéuticas debe ser por igual, alertando a la población de cualquier efecto tóxico inducido por fármacos y tomar las medidas necesarias para evitar una medicación de magnitud mayor. Se puede prevenir cualquier reacción tóxica producida por fármacos cuando existe un compromiso entre los profesionales de la salud y la industria farmacéutica en proporcionarle una adecuada orientación al paciente. Ya que pacientes que siguen un régimen de automedicación o que no tienen una orientación adecuada no se dan cuenta de la posible lesión que induce al fármaco y a la vez estos se alientan en continuar administrándose el fármaco a pesar de las señales iniciales de toxicidad, provocándose un riesgo más alto, pudiendo llegar a reacciones irreversibles en el hígado.

Como se ha mencionado hoy en día existe un mayor énfasis en el estudio del papel que asume las enzimas de Citocromo P450 en el metabolismo de los fármacos, ya que la evidencia que se tiene en la bioactivación de los fármacos es de tipo indirecta; y no se tiene una idea clara acerca de la naturaleza del metabolito químicamente reactivo, debido principalmente a la falta de técnicas sensibles para descubrir como ocurre la bioactivación y la naturaleza del metabolito que se formó. Tal evidencia es importante ya que proporcionaría rutas y estrategias para evitar reacciones de biotransformación y llevaría finalmente a terapias más seguras.

CONCLUSIONES.

- ◆ El presente trabajo proporciona información acerca de las reacciones adversas de fármacos potencialmente hepatotóxicos, orientando al uso racional y adecuado de los fármacos en la terapia del paciente.

- ◆ De acuerdo a lo reportado en la literatura gran parte de las reacciones adversas en la farmacoterapia son debidas principalmente a la bioactivación del fármaco en metabolitos químicamente reactivos por enzimas en el metabolismo de su destoxificación del organismo.

- ◆ En la actualidad se cuenta con una amplia gama de fármacos que presentan efectos adversos al hígado, por tal motivo es importante que el equipo de salud tome las medidas necesarias para que la terapia del paciente sea la mejor, y así disminuir estas reacciones indeseables.

- ◆ El papel que asume el Químico Farmacéutico Biólogo dentro de esta área es importante ya que proporciona una orientación adecuada a los pacientes en la farmacoterapia de los medicamentos.

GLOSARIO.^{8,46}

Acetilación.	Introducción de un grupo acetilo en una molécula orgánica.
Aldosterona.	Hormona corticoadrenal que se distingue de los otros corticoides porque tiene un grupo aldehído en C ₁₈ .
Alergeno.	Sustancia capaz de producir una reacción de hipersensibilidad pero que no es intrínsecamente nociva.
Anafilaxia. (anafiláctico)	Reacción exagerada de hipersensibilidad ante la exposición a un antígeno al que el sujeto había estado previamente expuesto. La reacción puede consistir en la aparición de una roncha localizada, o bien en un brote de prurito generalizado.
Anamnesis.	Reminiscencia, acto de volver a la memoria las ideas de los objetos.
Anastomosis.	Unión quirúrgica de dos conductos o de dos vasos sanguíneos para permitir el flujo entre ambos.
Anómalo.	Irregular, extraño, que se aparta del tipo normal.
Anticoagulante.	Que previene o se opone a la coagulación de la sangre.
Anticolinérgico.	Agente que bloquea el paso de los impulsos a través de los nervios parasimpáticos.
Apoptosis.	Relajación, caída de pelo o costras.

- Asma extrínseco. (asma alérgica)** Forma de asma causada por la exposición de la mucosa bronquial a un antígeno inhalado que vehiculiza el aire.
- Asma.** Trastorno respiratorio caracterizado por episodios recurrentes del disnea paroxística, con sibilancias respiratorias motivadas por constricción bronquial, tos y secreciones mucosas bronquiales de consistencia viscosa.
- Astrocito.** Célula en forma de estrella, especialmente célula adulta de la neuroglía, célula Deiters, célula de cajal, célula araña. Célula o corpúsculo óseo por su formula estrellada.
- Aterosclerosis.** Caracterizada anatómicamente por el depósito de materia lipóide en la túnica íntima.
- Catabolismo.** Metabolismo destructivo, contrario a anabolismo, paso de los tejidos desde un plano elevado de complejidad o especialización a otro más bajo. Desasimilación, Desintegración.
- Cefalea** Dolor de cabeza.
- Colágena.** Constituyente orgánico del tejido conjuntivo y de la sustancia orgánica de los huesos y cartílagos; por el calor se convierte en gelatina.
- Colangiolo.** Conductillo biliar.
- Colon.** Porción del intestino grueso que se extiende desde el ciego al recto.
- Copropofirinas.** Tetrametil-tetrapropionil-porfirinas. Llamadas así porque se aislaron por primera vez de las heces.

Depleción.	Disminución de la cantidad de líquidos, especialmente de la sangre del cuerpo o de un órgano.
Edema.	Acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular debida a diversas causas, disminución de la presión osmótica del plasma por reducción de las proteínas, aumento de la presión hidrostática en los capilares por insuficiencia cardiaca, mayor permeabilidad de las paredes capilares u obstrucción de las vías linfáticas. La hinchazón producida se caracteriza por conservar la huella de la presión del dedo.
Endotelio.	Capa de células epiteliales escamosas que tapiza el corazón, los vasos sanguíneos y linfáticos y las cavidades serosas del organismo.
Esclerótica.	Membrana exterior del ojo, blanca, dura, fibrosa con una abertura grande anterior en la que se encaja la córnea y otra posterior, pequeña, que da paso al nervio óptico. Esclera, córnea opaca.
Esplacnico.	Relativo a las viseras, visceral.
Esteatosis.	Infiltración o degeneración adiposa en los elementos anatómicos. Enfermedad de las glándulas sebáceas.
Etiopatogenia.	Palabra que indicaría el modo de obrar de las causas.
Examtema.	Erupción mancha cutánea.
Fagocitosis.	Fenómeno que consiste en el englobamiento y destrucción por los fagocitos de partículas sólidas, organizadas o inertes.

Fructosemia.	Presencia de fructosa en la sangre.
Galactosemia.	Trastorno hereditario autosómico recesivo del metabolismo de galactosa, caracterizado por la deficiencia de la enzima galactosa-1-fosfato en el segmento de unión uridiltransferasa.
Glucemia.	Presencia de azúcar en la sangre.
Granulomatoso.	Formación de granulomas múltiples (tumor o neoplasia formado por tejido de granulación). Linfogranulomatosis o enfermedad de Hodgkin.
Haptenos.	Antígeno parcial que reacciona específicamente con los anticuerpos pero que no es capaz de provocar su aparición.
Hemopoyesis.	Formación o producción de sangre, especialmente de sus elementos celulares.
Hemopoyético.	Dicese del agente que provoca la hemopoyesis.
Heterólogo.	Opuesto a homólogo, formado por tejido que no existe en estado normal o que se separa del tipo normal.
Hipersensibilidad.	Sensibilidad exagerada, estado anafiláctico o alérgico en el que el organismo reacciona a los agentes extraños más enérgicamente que de ordinario.
Hipopotasemia.	Trastorno caracterizado por la existencia de una concentración reducida de potasio, el principal catión intracelular, en la sangre circulante.
Hipoxia.	Tensión de oxígeno celular inadecuada, disminuida, caracterizada por cianosis, taquicardia, hipertensión, vasoconstricción periférica, desvanecimiento, y confusión mental.

- Homeostasis.** Tendencia al equilibrio o estabilidad orgánica en la conservación de las constantes fisiológicas.
- Ileon.** Tercera y última porción del intestino delgado, que se extiende desde el yeyuno al ciego.
- Lobulillo.** Lóbulo pequeño o subdivisión de un lóbulo, cada una de las agrupaciones de elementos anatómicos, de ácinos o unidades de un órgano cuya reunión constituye el parénquima, como los del hígado, timo, pulmón, riñón, testículo, páncreas, etc.
- Lupus eritematoso.** Afección no tuberosa crónica de la piel, especialmente de la nariz y mejillas, caracterizada por placas rojas de centro deprimido y cubiertas de escamas finas o costras que al caer dejan cicatrices de un color blanco sucio. De esta forma de lupus existen dos variedades: una fija y otra aberrante simétrica.
- Membrana basal.** Capa delgada; transparente, debajo del epitelio de las membranas mucosas y glándulas secretorias.
- Necrosis.** Mortificación de un tejido celular, gangrena; la parte necrosada se llama secuestro.
- Neoplasia.** Formación de tejido nuevo de carácter tumoral.
- Nódulo.** Pequeña eminencia o vegetación, nudosidad.
- Osteoblasto.** Célula productora de tejido óseo, contenida en las lagunas microscópicas óseas llamadas también osteoplastos.

- Osteoporosis.** Formación de espacios anormales en el hueso o rarefacción del mismo sin descalcificación, por la ampliación de sus conductos.
- Parenquima.** Elemento esencial específico o funcional de un órgano, generalmente glandular, en distinción de la estroma o tejido intersticial.
- Parenquimatosis.** Degeneración granuloadiposa de origen infeccioso, que ataca simultáneamente varias vísceras.
- Peptido.** Derivado proteínico constituido por la combinación de dos o más aminoácidos con unión del grupo amino del otro y eliminación de una molécula de agua. Según el número de aminoácidos se distinguen en dipéptidos, tripéptidos o polipéptidos.
- Perfusión.** Circulación artificial en un órgano de un líquido de composición apropiada para mantener las funciones de aquél en la experimentación fisiológica.
- Pericelular.** Alrededor de una célula.
- Profiláctica.** Higiene.
- Quiste.** Tumor formado por un saco cerrado, normal o accidental, especialmente el que contiene líquido o una sustancia semisólida.
- Sarcoidosis.** Término general para un grupo de enfermedades caracterizadas por lesiones nodulares, que comprende el eritema indurado, los sarcoides de Boeck y Darier, la linfogranulomatosis benigna, el lupus pernio, la tuberculosis nodular, fiebre uveoparotídea, etc.

- Senilidad.** Vejez, debilidad orgánica y mental inherente a la vejez.
- Shock anafiláctico.** Choque (Shock). Terminó de Richet para un estado de hipersensibilidad o de reacción exagerada a la nueva introducción de una sustancia extraña, que al ser administrada por primera vez provocó reacción escasa o nula (anafiláctico).
- Sinusoides.** Forma de vaso sanguíneo terminal con túnica endotelial completa, pero con poca o ninguna túnica adventicia, que se encuentra en ciertos órganos: hígado, páncreas, glándulas suprarrenales, paratiroides, etc.
- Surco.** Depresión lineal, ranura, canal, hendidura o cisura.
- Tirosinemia.**
1. También llamada tirosinemia neonatal, es un trastorno benigno y transitorio del recién nacido, que afecta especialmente a los niños prematuros en los que aparece una cantidad excesiva del aminoácido tirosina en sangre y en orina.
 2. También llamada tirosinemia hereditaria, enfermedad hereditaria provocada por un error innato del metabolismo del aminoácido tirosina.
- Transaminasa.** Enzima que cataliza la transferencia de un grupo amino de una molécula a otra.
- Tularemia.** Enfermedad infecciosa de los roedores: conejos, ardillas, etc., producida por la *pasteurella tularensis* y transmisible al hombre por la picadura de insectos de varios géneros en el nombre se manifiesta por ulceración en el punto de introducción del germen y síntomas de infección general febril, tumefacción de los

ganglios linfáticos, que a menudo superan, y curación lenta en varias semanas. Se observa en los Estados Unidos, Japón y norte de Europa.

- Urobilina.** Pigmento amorfo, pardusco, producto de la reducción de la bilirrubina, que se encuentra normalmente en el intestino y en la orina en muchos estados morbosos.
- Urticaria.** Afección cutánea caracterizada por la erupción súbita de placas o ronchas ligeramente elevadas, de forma y dimensiones variables, acompañadas de prurito intenso. No suele durar más de dos a tres días y generalmente es sintomática de una irritación nerviosa por acción refleja. En muchos casos es un fenómeno alérgico producido por la ingestión de sustancias a las que el individuo es sensible.
- Vitiligo.** Enfermedad cutánea adquirida y benigna de causa desconocida, caracterizada por la presencia de placas irregulares de diversos tamaños que carecen de completo de pigmento y que con frecuencia presentan márgenes hiperpigmentados.
- Xenobiótico.** Término derivado de la palabra "xeno", que significa extraño o ajeno.
- Yatrógena.** Producido por el médico o los medicamentos. Relativo a enfermedades ocasionadas por tumores infundidos en los pacientes por observaciones o preguntas de los médicos que les examina.

BIBLIOGRAFIA.

- 1 Aíache J.M. Biofarmacia. Ed.El Manual Moderno. México, D.F.1983.pp.52-74.
- 2 Benet L.Z. y Sheiner L.V. Pharmacokinetics: The Dynamics of Drug Absorption, Distribution and Elimination. En: the Pharmacological Basis of Therapeutics. 7th.ed. Goodman & Gilman's. Macmillan Publishing Company. Pp.3-34 (1985).
- 3 Borysenko Myrin, Histología Funcional, Editorial LIMUSA, México,1985.
- 4 Boyde T.R.C. and Latner R.L. Starch gel electrophoresis of transaminase in human tissue extracts and serum. Biochem J 82:52,1961.
- 5 Cormack H. David,Histología de HAM, 9a. edición, Editorial HARLA, México.1988.pp.641-663.
- 6 Correira A.M. y Castagnoli N., Farmacocinetica II: Biotransformación de Fármacos. Farmacología Básica y Clínica. 1a. edición, Katzung G.B., Editorial EL MANUAL MODERNO, pp. 37-46.
- 7 Debroe M.E. The separation and characterization of liver plasma membrane fragments circulating in the blood of patients with cholestasis. Clin Chem Acta 59:639,1975.
- 8 Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas, Editorial SALVAT Mexicana de Ediciones, S.A. De C.V., México, D.F., 1982.
- 9 Edmund V. Capparelli, Pharm. D. (1994), Pharmacokinetic Considerations in the Adolescent: Non-Cytochrome P450 Metabolic Pathways, Journal of Adolescent Health, 15: 641-647.
- 10 El Manual Merck, De Diagnóstico y Terapéutica, 8ava edición, Española, España, 1992. pp. 2673-2724.

- 11 Ellis G. Serum enzyme tests in diseases of the liver and biliary tree. Am J Clin Pathol 70:248,1978.
- 12 F. Peter Guengerich (1992), Characterization of human cytochrome P450 enzymes, The FASEB Journal, Jan; vol. 6: 745-748.
- 13 Farreras-Rozman, Medicina Interna, Tomo I, 8a edición, Editorial MARIN S.A., México, 1975.
- 14 Flores J. Farmacología Humana. 2ª. Edición. Salvat. Barcelona.1992. pp.145-158,625-641.
- 15 Franklin H. Epstein, Mechanisms of Disease. The New England Journal of Medicine. Dec. 22, 1988.1639-1650.
- 16 Goldstein A., Aronow L. Y Kalman M.S., Metabolismo de los Fármacos. Farmacología, 2a edición, Editorial LIMUSA, pp. 267-358 (1974).
- 17 Guyton-Hall, Tratado de Fisiología Médica, 9a edición, Editorial INTERAMERICANA - MCGRAW-HILL, México,1997.
- 18 Jorge H. Capdevila, et al (1992), Cytochrome P450 and the arachidonate cascade, The FASEB Journal, Jan; vol 6: 731-736.
- 19 Kaplan M.M. Laboratory test Diseases of the liver. Eds.Schiff L.Schiff and Lippicott ER,79 de. Philadelphia, 1993. p.108.
- 20 Keith G., et al (1974), Chemical Structure of Erythromycin and Hepatotoxicity, Annals of Internal Medicine, 81: 58-60.
- 21 Kim Rainsford (1984), Side-Effects of anti-inflammatory/analgesic drugs: renal, hepatic and other systems, Department of Pharmacology, University of Cambridge, May: 205-208.
- 22 Krishna R. Devarakonda and Klotz Ulrich. Extrahepatic Metabolism of Drugs in Humans. Clin. Pharmacokinet. 26 (2): 144-160,1994.

- 23 Lisa A. Ozivk, et al (1994), Hepatotoxicity from Isoniazid and Rifampin in Inner-City AIDS Patients. The American Journal of Gastroenterology, Jun; vol 90, No 11: 1978-1980.
- 24 Lum G. and Gambino S.R. Serum gamma-glutamyl transpeptidase activity as an indicator of disease of liver, pancreas, or bone. Clin Chem 18:358,1972.
- 25 Manual Litter. Compendio de Farmacología. 4a. Edición, Editorial EL ATENEO, México, 1992.pp.417-424.
- 26 Martin Black, M.D. (1987), Hepatotoxic and Hepatoprotective Potential of Histamine (H₂)-Receptor Antagonists,the American Journal of Medicine, Dec; vol 83 (suppl 6A): 68-76.
- 27 Meyer A., Zanger M.U., Grant D. Y Blum M., Genetic Polymorphisms of Drug Metabolism. Advances in Drug Res. 1990; 19: 197-241.
- 28 Milo Gibaldi (1992), Drug Interactions: Part I, The Annals of Pharmatherapy, May; vol 26: 709-713.
- 29 Milo Gibaldi (1992), Drug Interactions: Part II, The Annals of Pharmatherapy, Jun; vol 26: 829-834.
- 30 Munir Pirmohamed, Stephen Madden and B. Kevin Park (1996), Idiosyncratic Drug Reactions, Clin Pharmacokinet, Sep; 31(3):215-230.
- 31 Muriel P. Peroxidation of lipids and liver damage, antioxidants oxidants and free radicals. Eds.Baskin S.I. and Salem H. Taylor & Francis,1997.
- 32 O'Rahilly, Anatomia de Gardner. 5a. edición, Editorial INTERAMERICANA - McGRAW-HILL, México, 1989.
- 33 Pardo Mindán F.J., Anatomía Patológica, Editorial Mosby. México, D.F., 1997, pp. 729-777.

- 34 Paul F. Hollenberg (1992), Mechanisms of cytochrome P450 and peroxidase-catalyzed xenobiotic metabolism, The FASEB J. Jan; vol 6, pp. 686-694.
- 35 Pelta F. Roberto, Reacciones Adversas Medicamentosas: "Valoración Clínica". Editorial Diaz de Santos, S.A. Madrid (España), 1992.pp.345-357.
- 36 Pilar Avila, et. al. Which salt of erythromycin is most hapatotoxic?. Clinical Pharmacology Unit. Barcelona Spain. The Lancet, May 14, 1988.
- 37 Ritschel W.A.: Handbook of Basic Pharmacokinetics. Drug Intellengence Publication, Inc Hamilton Il. pp.1-15 y 133-157.
- 38 Robbins. Patología Estructural y Funcional, 5ª edición. McGraw-Hill - Interamericana, 1997, España, pp. 919-962.
- 39 Roenigk, H.H. Jr, Liver Toxicity of Retinoid Therapy. Deparment of Dermatology Northwestern University Medical School, Chicago, Illinois, U.S.A., Pharmac. Ther. Vol. 40, No.1, pp.145-155. 1989
- 40 Samy A. Azer, et al (1995), Mechanism of Ketoconazole-Induced Elevation of Individual Serum Bile Acids in the Rat: Relationship to the Effect of Ketoconazole on Bile Acid Uptake by Isolated Hepatocytes, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 272: 1231-1237.
- 41 Secretaria de Salud. Introducción a la Farmacovigilancia. Centro Nacional de Farmacovigilancia.México.1995.
- 42 Shaw L.M. and Neuman D.A. Hydrolysis of glutathione by human γ -glutamil transferasa. Clin Chem 27:75,1979.
- 43 Stein M.J.; Hutton J.J.; Kohler O.P.; Reynolds Y.H. Medicina Interna. 3ª edición. Tomo I Editorial Salvat. México.1991. pp. 424-429, 465-469.

- 44 Stephen P. Spielberg (1992), Idiosyncratic Drug Reactions: Interacion of Development and Genetics, Seminars in Perinatology, Feb; vol 16, No 1: pp 58-62.
- 45 T J Meredith et al (1986), Why do patients still die from paracetamol poisoning?, British Medical Journal, Aug; vol 293 (No 6543): 345-346.
- 46 Teran Bleiberg Elena. Diccionario MOSBY de Medicina y Ciencias de la Salud. Mosby/Doyma Libros. Vol. 1,2 y 3. México, D.F. 1995.
- 47 Vargas I.M., Domeq J.C., Ruíz A.I. Farmacía Clínica. Ed. PIADE. Facultad de Ciencias Económicas y Administrativas. Universidad de Chile, Santiago de Chile. 1993
- 48 Weber W.W., The Molecular Basis Hereditary Acetylation Polymorphisms. Am. Soc. Pharmacol. Exp. Ther. 1986.; 14:377-381.
- 49 William M. Lee, M.D. (1995), Drug-Induced Hepatotoxicity, The New Journal of Medicine, Oct. 26: 1118-1127.