

La prescripción en la disfunción de los órganos excretores

Los órganos que controlan el devenir del fármaco en el organismo son **el riñón** y **el hígado**; en consecuencia, la disfunción de estos órganos modificará la PK de los fármacos, siendo necesario ajustar la posología. Las enfermedades digestivas producto de alteraciones de la absorción y la insuficiencia cardíaca, responsable de modificaciones del flujo sanguíneo que tendrán efectos sobre la distribución de los fármacos, también alteran la PK. Objetivos:

- Conocer las variaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en estados patológicos del ser humano que afectan predominantemente la excreción de fármacos
- Decidir ajustes posológicos a partir de criterios fisiopatológicos y farmacológicos

Puntos críticos del ciclo PK

1. Algunos fármacos pueden ser particularmente útiles
2. Cualquier fármaco puede ser administrado a cualquier paciente a condición que la dosis sea ajustada de acuerdo a la PK y la PD¹.

En la insuficiencia renal

La alteración de la función renal (excreción propiamente tal), así como algunas alteraciones acompañantes como la uremia, hipoalbuminemia, ascitis, provocan cambios en la PK y PD de los fármacos, modificando la respuesta farmacológica y originando un aumento de la incidencia de RAM. Las consecuencias de la IRC serán menores para fármacos que se eliminan también por otras vías, pudiendo estas compensar la excreción insuficiente. Ej. Ampicilina, cuya excreción es principalmente renal pero también hepática. En la IRC no se observa toxicidad por ampicilina, mientras que la excreción biliar está aumentada.

1. Un fármaco puede inducir o agravar una IR
2. Una IR puede disminuir la excreción de los fármacos y/o modificar su PD

Factores de susceptibilidad del riñón a la toxicidad farmacológica¹

1. Recibe un Q elevado (~20 – 25% DC) equivalentes a 1.2 l/min de sangre, de los cuales 660 ml/min corresponden a fluido plasmático (Q sanguíneo menos volumen eritrocitario). De éstos se filtra el 20%, es decir, 120 – 130 ml/min (180 l/día) y se forma 1 – 1.5 l/día de orina (99% se reabsorbe).
2. Alta actividad metabólica: activación de la vitamina D₃. Se ha encontrado actividad de acetiltransferasa, glutatión-transferasa, peptidasas tubulares y CYP450.
3. Gran superficie endotelial y por tanto, gran sensibilidad a riesgos tóxicos e inmunológicos
4. El mecanismo de contra-corriente es susceptible de aumentar las concentraciones parenquimatosas
5. Posee numerosas proteínas de transporte
6. Capaz de aumentar la fracción libre del fármaco al romper las uniones a PP

Mecanismos de toxicidad renal

¹ Hartmann Drug therapy in patients with chronic renal failure Dtsch Arztebl Int 2010

1. Disminución de la perfusión. Ej. Los contrastes yodados, AINE en individuos susceptibles (pacientes añosos, hipovolémicos, insuficientes cardíacos, cirróticos...) la inhibición de PGs vasodilatadoras por los AINE puede inducir una hipoperfusión renal.
2. Interferencia del equilibrio hidrosalino con aparición de hipokalemia, hiponatremia, etc. (uso de diuréticos en individuos deshidratados)
3. Efecto citotóxico directo de los medicamentos (aminósidos)
4. Reacciones de hipersensibilidad. Ej. Penicilina
5. Obstrucción tubular por depósitos en el lumen. Ej. 7-OH metotrexato (metabolito del metotrexato)

Trastornos adicionales a la reducción de la excreción en insuficiencia renal

Si bien la IRC tiene implicancias mayoritariamente sobre la excreción de fármacos, prácticamente todas las etapas del ciclo PK se encuentran comprometidas en estos enfermos.

Absorción¹

- El enlentecimiento del tránsito TGI puede retardar el paso a la circulación de los fármacos poco liposolubles, o contrariamente, aumentar la BD de algunos fármacos al prolongar el periodo de contacto con la mucosa absorbiva.
- La urea salival se encuentra elevada en estos pacientes. Al ingerirla y ser degradada en el estómago, el amonio resultante tampona el ácido gástrico, aumentando el pH. La hipoclorhidria que acompaña a la IR enlentece la absorción de ácidos, disminuyendo así la BD (AAS, Fe, cloxacilina). Los frecuentes vómitos, náuseas y diarrea observados en estos pacientes pueden también interferir con la absorción.
- El metabolismo de 1º paso hepático disminuye para fármacos con efecto de primer paso normalmente elevado. Mecanismo desconocido. Esto explica el aumento de la absorción de fármacos como propranolol, dihidrocodeína y dextropropoxifeno².
- La absorción de Ca⁺⁺ está disminuida producto de la reducción de la formación de metabolitos activos de vitamina D.

Distribución

- **Fijación a proteínas plasmáticas.** En el síndrome nefrótico disminuyen las proteínas plasmáticas. Aumenta la fracción libre especialmente de ácidos débiles (barbitúricos, cefalosporinas, furosemida, salicilatos, valproato, sulfamidas hipoglicemiantes, cumarínicos). La Cp medida puede estar “falsamente” disminuida, encontrarse niveles sub-terapéuticos, no obstante la fracción libre estará aumentada: un aumento equivocado de dosis pudiera generar RAM. Hay alteraciones funcionales de la albúmina, acidosis, aumento de ácidos orgánicos (competidores) que desplazan a los fármacos de sus puntos de unión a proteínas, e hipoalbuminemia³. Las alteraciones funcionales afectan sobre todo a los que se unen al sitio preferente como la warfarina; los competidores (metabolitos y ácidos grasos) reducen la unión al sitio 2^{rio}: diazepam. La diálisis elimina algunos competidores y aumenta la Cp de albúmina, mejorando la UPP de algunos fármacos (furosemida, valproato, fenitoína, etc.).
- **Volumen de distribución.** ↑VEC puede alterar la distribución, como también puede ser alterada por redistribución de los fluidos corporales. La implicancia de esto se manifestará en las dosis de carga, siendo éstas menores si el Vd está disminuido (potencial incremento de Cp y de RAM) y mayores si el Vd está aumentado.

Estas alteraciones impactan de modo clínicamente significativo a fármacos con Vd pequeño, TE hepática baja (el clearance hepático si lo hay, es dependiente de la capacidad metabólica intrínseca y condicionado por la UPP pues solo la fracción libre podrá difundir hacia el órgano), y alta unión a la albúmina².

El aumento de la FL favorece la distribución, metabolismo y excreción. Globalmente aumenta el Vd con reducción del clearance. La Cp disminuye, mientras que la C_{EL} se mantiene. En estos casos se recomienda medir C_{EL} .

Metabolismo

En IRC los cambios en el metabolismo de fármacos con eliminación no renal son en general poco relevantes. No hay alteración de la sulfatación ni la glucuronoconjugación. La acumulación de glucurónidos aumenta la cantidad excretada por vía biliar, pero puede aumentar también su reabsorción por recirculación enterohepática (oxazepam, lorazepam, paracetamol).

El riñón posee alrededor de 15% de la capacidad metabólica total del CYP450. Puede así modificar significativamente el metabolismo de sustancias como morfina, furosemida, insulina. La activación de la vitamina D₃ disminuye en la IRC. En el individuo normal el riñón puede llegar a metabolizar hasta el 50% de la insulina, lo que obliga a disminuir las dosis de insulina frente al deterioro de la función renal³. Puede aumentar el nivel de metabolitos activos de algunos hipoglicemiantes favoreciendo la aparición de hipoglicemias prolongadas. Se debe tener en cuenta la generación de metabolitos tóxicos. La n-acetilprocaina, metabolito de la procainamida, se acumula en el IR y puede provocar accidentes cardíacos. El oxipurinol, metabolito del allopurinol, tiene efecto tóxico en caso de acumulación.

Excreción urinaria

La IRC afecta principalmente la FG. La prolongación progresiva de la $t \frac{1}{2}$ en falla renal fue reportada en los años 50 (Kunin, 1950). Especialmente relevante para fármacos eliminados preferentemente por la orina en forma inalterada², ej. Aminoglucósidos /estado activo (metabolitos tóxicos o activos). Ej. Con la disminución de la FG la $t \frac{1}{2}$ de gentamicina y tetraciclinas aumentan (más cuanto mayor es la parte eliminada en estado activo). La IR no tiene ninguna implicancia sobre la eliminación de la rifampicina, cuya excreción depende del metabolismo hepático.

La eficacia de algunos diuréticos ácidos disminuye en la IR por disminución de la filtración y porque los ácidos endógenos aumentados compiten por la entrada a la célula tubular. La reabsorción es dependiente del pH urinario, por lo que la orina ácida reduce la eliminación de ácidos débiles (pKa 3 – 7.5) como el fenobarbital, y aumenta la eliminación de bases débiles (pKa 5 – 11.3) como los antidepresivos tricíclicos².

Una disminución del clearance de creatinina a 30 ml/min afecta de modo significativo la excreción. La $t \frac{1}{2}$ aumenta (sin ajuste de posología) y la Cp↑. La $t \frac{1}{2}$ aumentada prolongará el tiempo necesario para alcanzar la Cp en equilibrio. La Cp en el equilibrio¹ será igual a

$$C_{ss,IR} = C_{ss,sujeto\ sano} \times \frac{t_{\frac{1}{2},IR}^{\frac{1}{2}}}{t_{\frac{1}{2},sujeto\ sano}^{\frac{1}{2}}}$$

Según esta relación, si $t \frac{1}{2}$ aumenta al doble, la Cp aumentará al doble. La fracción excretada por vía renal es clave para predecir la PK en insuficiencia renal.

Alteraciones PD en la IRC

Los trastornos asociados pueden modificar la sensibilidad al fármaco. Ej. Hay mayor incidencia de RAM frente a hipnóticos u opiáceos; aumenta la frecuencia de intoxicación digitalítica con Cp en rango terapéutico: explicada por las alteraciones hidroelectrolíticas asociadas. También puede haber deterioro de mecanismos compensatorios que en individuos normales impedirían la aparición de RAM.

En la IRC hay mayor efecto de fármacos con acción sobre el SNC, como los opioides, barbitúricos, BDZ, OH, neurolépticos, probablemente debido a permeabilidad aumentada de la BHE. La acidosis facilita el paso al SNC de salicilatos y barbitúricos². Se observa mayor efecto anticolinérgico de antimuscarínicos u otros que tengan esta propiedad. Aumenta la hipotensión postural por antihipertensores. Efecto aumentado de anticoagulantes y riesgo de HD por AINE. La hiperkalemia de la IRC puede aumentar con diuréticos ahoradores de K⁺ y los IECA. Disminuye la respuesta a los DAsa por menor llegada a su sitio de acción. Aumenta el riesgo de intoxicación digitalica por acumulación, pero la hiperkalemia y la disminución de la fijación al miocardio pueden ocultar la toxicidad, que se pondrá de manifiesto al disminuir estos efectos mediante la diálisis².

Prescripción: abordaje escalonado

Al valorar el uso de un fármaco se debe tener en cuenta el riesgo de acumulación, el índice terapéutico y el riesgo de nefrotoxicidad. La prescripción en el insuficiente renal debe iniciarse con la determinación del estado de la función renal, una valoración rigurosa de la real necesidad de utilizar fármacos, y considerar el ajuste posológico de acuerdo a las características del fármaco.

Riesgo de acumulación

Al disminuir el aclaramiento renal se prolonga la semivida. Al administrar una dosis única de un fármaco con excreción renal, la Cmax es similar a lo normal y por tanto, también lo es la intensidad del efecto. Sin embargo, la caída de las Cp es más lenta y esto prolonga el efecto. En la administración en dosis múltiples, el enlentecimiento del descenso de las Cp explica una mayor acumulación del fármaco con las dosis siguientes. La Cp en el estado estacionario será más alta y tardará más tiempo en ser alcanzada. La acumulación será tanto mayor cuanto más elevada sea la proporción del fármaco excretada por vía renal.

Índice terapéutico

Si el IT es amplio, es posible que las altas Cp producto de la acumulación no lleguen a ser tóxicas (penicilinas o cefalosporinas en dosis habituales). Tratándose de fármacos con IT estrecho, como los AG, digoxina, vancomicina, necesariamente se debe reducir las dosis.

Riesgo de toxicidad

Este riesgo aumenta con los fármacos que se eliminan mayoritariamente por el riñón, pues alcanzarán altas concentraciones en este órgano. La nefrotoxicidad reducirá aun más la eliminación, incrementando el potencial de acumulación, generando un círculo vicioso. Los AG inducen nefrotoxicidad que no es grave por sí sola, pero al aumentar las dosis pueden producir ototoxicidad irreversible.

1. Determinación de la función renal: recogida de orina 24h + creatinina plasmática. La tasa de filtración glomerular de creatinina es directamente proporcional a la tasa de eliminación urinaria de la misma.

$$VU \times Creat_u = VFG \times Creat_{pl}$$

También puede hacerse la estimación mediante fórmula. Esto puede ser ventajoso en ancianos, pues la creatininemia depende también de la síntesis, que puede estar fisiológicamente disminuida conforme disminuye la masa muscular. Las mediciones basadas en la creatinina plasmática pueden en este caso inducir errores en la evaluación. La función renal puede ser estimada por la fórmula de Cockcroft:

$$Cl_{Creatinina} = \frac{(140 - \text{edad (años)}) \times \text{peso (Kg)}}{0.814 \times \text{Creatinina}_{pl} \left(\frac{\mu\text{mol}}{\text{l}} \right)}$$

$$Cl_{Creatinina} = \frac{(140 - \text{edad (años)}) \times \text{peso (Kg)}}{72 \times \text{Creatinina}_{pl} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right)}$$

En mujeres, multiplicar por 0.85. Con creatininemia en mg/ml, multiplicar el denominador por 88.4 (conversión a $\mu\text{mol/l}$). La estimación es menos fiable en: enfermedades musculares, IRA o función renal con cambios rápidos, creatinina $> 5 \text{ mg/dl}$.

También existen tablas o nomogramas² que relacionan el grado de disfunción con la excreción, según la proporción del fármaco excretada por vía renal, asumiendo una relación lineal entre el clearance de creatinina y el clearance del fármaco. Siempre puede haber errores de predicción, la medición de C_p debiendo realizarse siempre que sea posible para fármacos tales como aminoglicósidos, antiarrítmicos y digoxina.

2. Necesidad de tratamiento. Siempre privilegiar medidas alternativas y evitar una mayor polimedición de estos pacientes.
3. Selección del fármaco
4. Ajuste de la posología. En general son necesarios solo con clearance $< 50 \text{ ml/min}$. Indicado para fármacos que:
 - En un 50% o más son eliminados en estado activo (algunos indican $> 40\%$)
 - Generan metabolitos tóxicos o activos que se eliminan por el riñón, con riesgo de acumulación (morphina, petidina).
 - Tienen IT estrecho
 - El lugar más importante de inactivación es el riñón (glucagon, PTH, imipenem)
 - Son afectados por gran disminución de la UPP

Considerar el IT. El cálculo del ajuste varía según si el fármaco es eliminado en forma inalterada total o parcialmente por el riñón.

- **Excreción totalmente renal:** ajuste en proporción directa al grado de insuficiencia. Si ésta es de 50%, disminuir las dosis a la mitad o doblar el intervalo de administración.
- **Excreción parcial:** buscar recomendación del vademécum o utilizar nomogramas para evaluar el grado de disminución de la excreción del fármaco en función del grado de insuficiencia renal.

La cuestión se plantea en cuanto a la determinación de la dosis inicial y la dosis de mantención. Considerar que 4-5 t $\frac{1}{2}$ son necesarias para alcanzar el estado estacionario. Si la dosis inicial es inadecuada, este periodo puede prolongarse innecesariamente. Importante sobre todo ante la necesidad de alcanzar C_{ss} rápidamente, ej. Antibióticos. Se puede estimar la dosis de carga conociendo el Vd. En la práctica, administrar las dosis recomendadas para el individuo normal (pudiesen ser menores si el Vd está disminuido). Para determinar la dosis de mantenimiento es necesario conocer la fracción del fármaco que se excreta por vía renal y el clearance del paciente. Esto permite calcular un factor de corrección:

1. Determinar función renal y proporción de normalidad (K_f)

$$K_f = \frac{Cl_{paciente}}{Cl_{normal}}$$

2. Calcular fracción del fármaco que se elimina por vía renal (F_e)

² Diagrama bidimensional que permite el cómputo gráfico y aproximado de una función de cualquier número de variables.

$$F_e = 1 - \left(\frac{t_{\frac{1}{2}}^{normal}}{t_{\frac{1}{2}}^{paciente}} \right)$$

3. Calcular el factor de ajuste Fc

$$F_c = 1 - F_e \times (1 - K_f)$$

Luego Fc permite

- 1) Prolongar el intervalo de administración dividiendo el intervalo normal x Fc
- 2) Disminuir las dosis multiplicando por Fc
- 3) Solución intermedia entre las dos anteriores

Se deberá ampliar el intervalo de administración si se requiere alcanzar niveles máximos altos; y reducir las dosis si se quiere obtener menores fluctuaciones de la Cp. La adaptación de la posología, necesaria dada la relación entre Cp y $t_{\frac{1}{2}}$, puede hacerse por dos métodos:

1. **Disminución de las dosis con igual intervalo:** igual Cp media con $< C_{max}$ y $> C_{min}$. Disminuyen las oscilaciones de Cp. Estrategia útil para antibióticos cuya capacidad bactericida es independiente de la Cp una vez superada la concentración inhibitoria mínima (PNC, cefalosporinas, macrólidos, vancomicina, clindamicina). Si se conoce la Cp esta estrategia puede ser más segura, pero con Cp desconocida existe el riesgo de obtener Cp subterapéuticas o tóxicas.
En el caso de fármacos con estrecho margen terapéutico, para los cuales la prioridad es mantener Cp estables, ej. Digoxina: la situación ideal sería una infusión iv; lo más parecido a esto siendo la administración de dosis pequeñas a intervalos más cortos³.
2. **Prolongación del intervalo inter-dosis:** permite obtener las mismas C_{max} y C_{min} , con prolongación del tiempo de oscilación. Útil para antibióticos como aminoglicósidos, fluoroquinolonas, metronidazol, cuya capacidad bactericida es Cp-dependiente, con efecto post-antibiótico significativo.
3. **Combinación de ambos.** Niveles máximos similares y $C_{min} >$.

La adaptación posológica puede controlarse (y verse facilitada) con medición de concentraciones plasmáticas. Son en todo caso, exámenes caros y no siempre útiles. Su utilidad dependerá de:

- El efecto tóxico es debido al fármaco y no a metabolitos eliminados por otras vías no renales.
- Existe equilibrio entre Cp y C tisulares, con evolución paralela entre ambos compartimientos
- No existen parámetros clínicos o biológicos que permitan evaluar el efecto terapéutico
- Los niveles terapéuticos son conocidos para el fármaco
- La dosificación es específica
- Estrecho margen terapéutico, en particular en pacientes de riesgo.

Nefrotoxicidad por fármacos

Los fármacos pueden producir lesiones del glomérulo, túbulos, intersticio, vasos y alteraciones funcionales. Los mecanismos de lesión pueden involucrar 1. Acción directa química o alérgica o 2. Acción indirecta por precipitación del fármaco, calcio o ácido úrico. La mayoría son reversibles. Las más importantes son la IRA y lesiones tubulares.

Insuficiencia Renal Aguda

- 5 – 20% de las IRA pueden deberse a fármacos.

- AINE: alteran la hemodinamia intrarrenal por inhibición de la síntesis de PGs.
- IECA (ej. Captopril) también pueden desencadenar una IRA en estenosis bilateral de la arteria renal.
- El riesgo es mayor en ancianos y en individuos susceptibles: depletados de volumen, enfermedad renal previa, insuficiencia cardíaca, uso de diuréticos y ciclosporina, ancianos.

Lesiones tubulares. Suelen ser dosis-dependientes, en relación a fármacos que se excretan por el riñón y que se acumulan producto de la nefrotoxicidad que éstos inducen o en presencia de lesión renal previa².

- **Anfotericina B:** lesión en 80% de los pacientes. Factor limitante de la dosis.
- **Polimixinas, aminoglicósidos, litio:** toxicidad en altas dosis, si está reducida su excreción o coexisten factores nefrotóxicos. 6 – 26% de los pacientes tratados con aminoglicósidos presenta alteraciones renales; se estima que los aminoglicósidos son responsables de un 50% de los casos de nefrotoxicidad. La vancomicina es tóxica en un 5% de los tratados y esta cifra aumenta a 35% en coadministración con aminoglicósidos.
- **Contrastes radiológicos:** producen nefrotoxicidad en 0.6% de los casos, pudiendo aumentar hasta un 80% en pacientes ancianos.
- **Ciclosporina:** produce lesión de vasos, glomérulo, túbulos; la frecuencia es mayor en dosis altas y en asociación con ketoconazol (y otros fármacos que inhiben su metabolismo).

Manifestaciones clínicas según el tipo de lesión

- **Alteraciones glomerulares:** proteinuria, síndrome nefrótico, glomerulonefritis.
- **Nefritis intersticial:** es de carácter idiosincrásico relacionado con hipersensibilidad (sulfamidas) o administración intermitente (rifampicina).
- **Necrosis papilar por analgésicos:** relacionada con abuso crónico y a dosis altas.
- **Nefropatía obstructiva:** por precipitación del propio fármaco, de Ca⁺⁺ o ácido úrico.
- **Alteraciones hidroelectrolíticas:** retención hídrica, Na⁺, K⁺, hipermagnesemia, acidosis.

En la insuficiencia hepática

Existe un gran número de tipos conocidos de insuficiencia hepática. Entre las principales causas tenemos: obesidad, hepatitis viral, consumo de alcohol, causas genéticas como la enfermedad de Wilson, autoinmunes, uso de toxinas y fármacos y neoplasias.

Los problemas derivados de esta disfunción son especialmente graves si la IH es severa: cirrosis descompensada, eventualmente acompañada de edema (que puede representar un 3º compartimiento de distribución); citólisis hepática grave.

Mecanismos de toxicidad

- Disminución del metabolismo derivada de una menor síntesis enzimática
- Disminución de la síntesis de PP, con aumento de la fracción libre del fármaco

Las consecuencias

1. ↑BD por ↓1º paso de los fármacos con alta extracción hepática
2. ↑C_{max} y ↑C_t en el equilibrio
3. Prolongación de la t 1/2 de eliminación

No existe parámetro biológico ni clínico que permita correlacionar el grado de insuficiencia hepática con la reducción de la eliminación de un fármaco. No existe regla general de ajuste en la IH, la adaptación posológica debe hacerse para cada caso en particular. Los criterios utilizados normalmente para evaluar la gravedad de la disfunción hepática, el grado de colestasis o la presencia de várices esofágicas, como la

puntuación de Child-Pugh, tienen interés pronóstico, pero carecen de la sensibilidad necesaria para predecir el grado de alteración del metabolismo hepático de los medicamentos⁴. Factores ajenos a la IH, como el estado nutricional o la presencia de interacciones farmacológicas que pueden ser en general irrelevantes en individuos sanos, complican aún más el panorama.

La clasificación de Child-Pugh valora sobre todo la capacidad de síntesis y el grado de cortocircuito porto-cava y no es directamente aplicable al metabolismo de fármacos, pero puede ser orientadora. Individuos clase A pueden recibir dosis habituales, salvo los fármacos de metabolismo flujo-dependiente, con alta tasa de extracción y alto metabolismo de 1º paso. En individuos clase C se requiere un ajuste riguroso.

Algunas pautas

La mayor parte de los estudios que intentan establecer criterios prácticos se han hecho en cirróticos. Hepatopatías no cirróticas se asocian a trastornos en general ligeros de la PK. Al prescribir un fármaco a un paciente cirrótico en general se debe preferir aquéllos con eliminación renal preferente. Si no hay alternativa, los fármacos cuyo aclaramiento es flujo-dependiente deben ser administrados en dosis de 50%. En el caso de fármacos cuyo aclaramiento es dependiente del metabolismo, privilegiar aquéllos cuya biotransformación depende de reacciones de conjugación (fase II), en general mejor conservadas que las de fase I, que son comandadas mayoritariamente por el sistema P-450.

En hepatopatías con gran componente colestásico, evitar fármacos que se eliminan concentrados en la bilis. El uso de profármacos que se activan por biotransformación hepática debe evitarse en individuos con disfunción importante.

Las pruebas funcionales basadas en la administración de un sustrato, como cafeína o antipirina, son poco relevantes excepto en algunos casos, como el ajuste de la ciclosporina a partir de los resultados del aclaramiento de la eritromicina.

En cirrosis avanzadas es muy frecuente el deterioro agregado de la función renal, el cual no siempre se refleja en la elevación de la creatinina. El ajuste debe ser particularmente cuidadoso, siendo necesarias a veces dosis de solo un 10%. Es perentoria una vigilancia estricta de la aparición de RAM o signos de intoxicación cada vez que se añade un nuevo fármaco, independientemente de si su excreción es preferentemente renal o hepática.

Recordando las vías metabólicas...

Sabemos que las reacciones de fase I son principalmente reacciones de oxidación que tienen lugar mayoritariamente en los microsomas hepáticos. Las de fase II son reacciones de conjugación que ocurren principalmente en el citosol, aunque también en microsomas. No obstante, otros órganos además del hígado pueden también contribuir a esta fase metabólica.

Normas generales en el empleo de fármacos

Algéscicos no opiáceos y AINE

Paracetamol. En general seguro en dosis 1-2 g/día por períodos breves, a pesar de su metabolismo hepático y la hepatotoxicidad demostrada en altas dosis. El abuso de alcohol aumenta de manera significativa su toxicidad por inducir el paso oxidativo que genera metabolitos tóxicos.

AAS. NO. Porque aumenta la fracción libre con riesgo de toxicidad sistémica. Los AINE ven exacerbada su capacidad de inducir hemorragias digestivas y deterioro de la función renal vía inhibición de la síntesis de PGs y acción predominante vasoconstrictora con empeoramiento de la hemodinamia renal. Solo si es imprescindible, usar en dosis muy bajas.

Es absorbido en estómago y en intestino delgado alto mayoritariamente por difusión pasiva de ácido salicílico no disociado. En la mucosa gastrointestinal e hígado, el AAS es hidrolizado por esterasas en ácido salicílico. La $T_{1/2}$ del AAS no recubierto es de 40-50%. El AAS toma contacto en un principio con las plaquetas en la circulación portal, con lo cual éstas quedan expuestas a una concentración considerablemente superior a la encontrada en la circulación general. $T_{1/2} = 15 - 20$ minutos en plasma. La irreversibilidad de la acción sobre las plaquetas explica una total disociación PK-PD, permitiendo el uso de una dosis única diaria.

Consecuencias de la inhibición de la COX

Las plaquetas nuevas expresan COX 1 y 2, las maduras solo COX1. Las células endoteliales expresan ambas. La COX2 es la fuente principal de PG_{I2} en salud y enfermedad. Las plaquetas y las células endoteliales producen TXA₂ y PG_{I2}. La PG_{I2} es antiagregante, vasodilatadora, inhibidora de la proliferación de células musculares lisas, protege al miocardio del stress oxidativo y es anti-aterogénica. El TXA₂ es principalmente producido por plaquetas, altamente sensibles a la inhibición por AAS. La PG_{I2} deriva principalmente de COX2 y es poco sensible a bajas dosis de AAS.

Efecto farmacológico sobre la COX plaquetaria

1. Naturaleza acumulativa de la inhibición COX1 con dosis diarias repetidas
2. Efecto saturable
3. Selectividad de bajas dosis de AAS

La administración diaria de 30 mg AAS resulta en una supresión prácticamente completa de la síntesis de TXA₂ plaquetaria luego de una semana. La inhibición permanente de la COX1 puede generar complicaciones hemorrágicas, a lo que contribuyen a lo menos 2 mecanismos:

- Inhibición de TXA₂
- Deterioro de la actividad citoprotectora PGE₂ – PG_{I2} sobre la mucosa gástrica.

La inhibición plaquetaria puede dar cuenta largamente del RR = 2 de sangrado GI alto con dosis de 75 – 100 mg/ día. La inhibición dosis-dependiente de la citoprotección de la mucosa gástrica incrementa este riesgo y el de perforación (por lesiones o agravamiento de lesiones preexistentes) a dosis altas de AAS, llegando a RR = 4 – 10 con dosis analgésicas⁵.

Opiáceos. Codeína. NO. Su biotransformación a morfina depende del CYP450 (CYP2D6). Otros opiáceos son muy riesgosos, pues hay un aumento de la sensibilidad a la sedación y porque producen estreñimiento, todo lo cual aumenta el riesgo de encefalopatía. En caso de extrema necesidad preferir morfina, 50% de la dosis usada por vía oral, pues tiene mayor efecto de 1º paso (pero se metaboliza por glucuronidación).

Psicofármacos. Al igual que los opiáceos, deben usarse con extremo cuidado. Entre las **BDZ**, loracepam y oxacepam son probablemente mejor tolerados, en dosis 50%.

- **Tricíclicos.** Sufren metabolismo oxidativo, muy deteriorado en cirrosis avanzadas. Gran participación de CYP2D6, los cirróticos se comportan como metabolizadores lentos por fenómeno de fenocopia³. Uso solo en dosis < 50% - 25%, con determinación de niveles plasmáticos.

³ Es el individuo que simula fenotípicamente una situación heredable, pero no posee la información genética respectiva. Bajo determinadas condiciones ambientales, el fenotipo del individuo se asemeja al de otro individuo cuyo fenotipo es determinado genéticamente. Por ejemplo, la diabetes es una enfermedad que puede ser heredada. Si un animal enfermo es tratado con insulina, va a semejar ser normal (es una fenocopia del normal). Por otro lado si a un animal sano se le administra aloxano, éste destruye las células pancreáticas y produce diabetes, por lo que siendo genéticamente normal, es una fenocopia del diabético.

- **Inhibidores de la recaptación de serotonina.** Metabolismo preferentemente hepático, con mayor índice terapéutico que los tricíclicos. Uso en dosis mínimas recomendadas, aumentando el intervalo de dosificación.
- **Clorpromazina.** NO.
- **Haloperidol** (butirofenona). Bajo riesgo, uso por períodos breves.
- **Clometiazol.** Uso en síndrome de deprivación OH grave. Se debe administrar vía iv con vigilancia del nivel de conciencia. Por vía oral utilizar dosis de 5% por gran efecto de 1º paso.

Anticonvulsivantes. Control estricto por tendencia a la acumulación. La difenilhidantoína es muy peligrosa por cinética de orden 0, con gran aumento de niveles plasmáticos tras leves incrementos de dosis. Puede haber gran incremento de la fracción libre, por lo que la determinación de niveles globales puede no ser suficiente, requiriéndose la determinación de concentraciones de fármaco libre.

Antibióticos

- **Cloramfenicol y tetraciclinas:** desaconsejados. **Aminoglicósidos**, cuya nefrotoxicidad está aumentada en la IH, solo si no hay alternativa, a administrar en dosis bajas, controlando Cp.
- **Penicilinas y cefalosporinas de 1º y 2º** generación pueden usarse normalmente. Algunas cefalosporinas de 3º (ceftriaxona) se eliminan concentradas en la bilis, si bien pueden usarse en dosis habituales. El moxalactam y cefamandol pueden agravar la hipoprotrombinemia vía inhibición de la síntesis de factores de coagulación vitamina K-dependientes.
- **Clindamicina y metronidazol** 50% dosis.
- **Macrólidos**, con metabolismo hepático pero IT amplio, el uso es el habitual. En hepatopatías avanzadas (clase C), reducir las dosis o aumentar el intervalo de administración.
- **Quinolonas** sin riesgos.
- **Antifúngicos:** metabolismo hepático oxidativo preferente. Preferir según IT. Itraconazol, terbinafina, en dosis 50% en IH avanzada.

Antituberculosos. Isoniacida: uso en dosis habituales, desaconsejando dirigidamente el consumo de OH. Rifampicina exige reducir dosis a 6 – 8 mg/Kg. **Piracínamida:** NO.

Aparato cardiovascular

- **β-Bloqueadores:** tienen en general alto efecto de 1º paso, deben iniciarse a dosis muy bajas e incrementar gradualmente hasta conseguir el efecto deseado. El propranolol es de elección en profilaxis de hemorragia por várices esofágicas. Dosis \leq 80 mg/día suelen ser suficientes, vs 240 mg/día en individuos sin hepatopatía.
- **AnCa. Verapamil** es el que requiere la mayor reducción, 50% iv y 20% vo. Nifedipino, diltiazem, nicardipino y otros, deben reducirse en la IH avanzada. Todos tienen metabolismo hepático oxidativo preferente. Algunos aumentan la presión portal.
- **Antiarrítmicos.** De metabolismo complejo y hepático en gran medida, no obstante se han comercializado aquéllos con mayor IT y por tanto, no hay grandes problemas. No usar amiodarona en cirróticos; reducir disopiramida, propafenona.
- **Diuréticos.** El uso enérgico es un reconocido desencadenante de encefalopatía hepática y síndrome hepatorenal. Los diuréticos de asa tienen aumentada su FL (producto de la hipoalbuminemia), pudiendo aumentar la respuesta o en algunos casos disminuir, al aumentar la excreción renal (torasemida).

Inhibidores de la secreción gástrica

- **Cimetidina.** Bloquea CYP450 globalmente. En desuso actualmente.
- **Inhibidores de la bomba de protones.** Son metabolizados por el CYP2C19, pero el amplio IT permite administrarlos en el límite inferior de las dosis.

Metilxantinas. Teofilina. Biotransformación hepática, cinética de orden 0; IT estrecho. EVITAR. Uso en 1/3 dosis, iv o vo, control Cp en límite inferior de eficacia.

Hepatotoxicidad por fármacos

El hígado es un órgano clave en la toxicidad inducida por drogas pues se encuentra a medio camino entre el sitio de absorción y la circulación sistémica comportándose como un filtro y es responsable del metabolismo y excreción de la mayoría de los fármacos. Todo esto lo hace especialmente vulnerable a la toxicidad inducida por fármacos⁶. La toxicidad por drogas se ha convertido en la 1º causa de insuficiencia hepática aguda y trasplante hepático en países occidentales.

La hepatotoxicidad intrínseca por sobredosis de acetaminofeno (paracetamol en Europa) encabeza esta lista en US y UK. Contrariamente, la toxicidad inducida por la mayoría de los otros fármacos es de tipo idiosincrásica, con una incidencia muy baja entre los usuarios de fármacos en dosis terapéuticas. El riesgo asociado es < 1 en 10 000 tratados. Sin embargo más de 1 000 drogas y productos de herbolario han sido asociados con HT intrínseca, la que da cuenta de más del 10% de las IHA.

La industria y autoridades reguladoras

- 1º causa de detención del desarrollo preclínico y clínico
- Causa más frecuente de RAM única que conduce al rechazo de la comercialización
- Causa más frecuente de retirada del mercado (RAM post-comercialización)

Dado el gran nº de fármacos hoy disponibles, la toxicidad hepática por fármacos ha aumentado. Se ha detectado ~1100 fármacos potencialmente hepatotóxicos, a los que hay que añadir las sustancias de abuso (éxtasis, alcohol, cocaína, etc.) y los productos de herbolario, de uso cada vez más frecuente. Se estima que el reporte no supera el 10% de los reales casos.

Los ensayos clínicos en el conjunto de sus 3 primeras fases suelen incluir entre 1000 y 5000 individuos. La frecuencia de hepatotoxicidad por fármacos comercializados oscila entre 1 en 10000 y 1 en 100000 tratados, tardando en ser identificados. La incidencia estimada de reacciones tóxicas es de 8.9 a 406 pacientes por millón de habitantes al año, con mortalidad superior al 10% entre los casos graves.

Las drogas de abuso y de herbolario suponen gran peligro pues son fármacos que no obedecen a los controles rigurosos de las sustancias convencionales y el usuario tiende a considerarlas “inocuas”. La toxicidad por fármacos es difícil de diagnosticar, pues no existen en general criterios específicos, se confunden con enfermedades, los enfermos muchas veces no recuerdan qué fármacos han tomado ni cuándo lo hicieron.

Mecanismos

Destaca el carácter impredecible de la HT idiosincrásica y la heterogeneidad de las formas químicas que la originan. Esto sugiere un amplio rango de blancos estructurales y tipos celulares, además de los diversos mecanismos involucrados y la importancia de factores de riesgo individuales.

La investigación científica se concentra en 2 aspectos: 1) estudio de los mecanismos generadores asociados a un fármaco en particular y 2) estudio de las vías implicadas en el tipo de respuesta desencadenada (activada/inhibida) y los factores genéticos y ambientales que impactan en el riesgo individual de desarrollar enfermedad hepática. Estos conceptos se focalizan en:

1. Rol central de las mitocondrias
2. Eventos desencadenantes de procesos necróticos/apoptóticos
3. Equilibrio agresores/protectores

Criterios de hepatotoxicidad

1. Periodo de latencia: 5 – 90 días post-inicio < 15 días post-suspensión (daño hepatocelular) o < 30 (reacciones de predominio colestásico).
2. Comportamiento clínico, bioquímico, histológico similar al ya comunicado para el fármaco.
3. Mejoría tras la suspensión. La probabilidad de causalidad es > 50% si los síntomas desaparecen en menos de 8 días.
4. Exclusión de causa alternativa con estudio específico ej. Biopsia hepática
5. Recaída ante la reexposición (accidental)

Clasificación

- **Hepatotoxicidad intrínseca**

Generalmente es dosis-dependiente y afecta a todo quien utiliza el fármaco (a intensidades variables). Ej. Intoxicación por paracetamol. Latencia generalmente breve.

- **Hepatotoxicidad idiosincrásica**

Reacciones impredecibles, ligadas a la susceptibilidad individual. Tipos alérgica vs no alérgica (cf. Abajo).

- Metabolitos anómalos generados en pasos metabólicos posiblemente determinados genéticamente. Polimorfismos potenciados por factores externos, ej. Abuso de OH. Latencia muy variable. Ej. Hepatitis post-isoniacida.
- Hipersensibilidad o patogenia inmunológica. El fármaco o sus metabolitos originan neoantígenos y reacción inflamatoria: erupción y fiebre, linfocitos atípicos y eosinofilia (signos típicos de respuesta inmune adaptativa). Latencia 1 – 5 semanas, especialmente breve en la reexposición. No suelen aparecer en la 1º administración, pero su gravedad aumenta tras cada nueva exposición. Ej. Hepatitis por halotano.

Esta clasificación naturalmente no se cumple en totalidad. El paracetamol puede inducir HT idiosincrásica en dosis terapéuticas y fármacos como la isoniacida se asocian a toxicidad intrínseca leve. Si bien la dosis suele ser impredecible en HT idiosincrásica, estas reacciones son extremadamente improbables para cualquier sustancia en dosis inferiores a 10 mg/día, y la alergia al halotano es más frecuente a altas dosis.

Las dificultades en la clasificación de HT por fármacos se deben a: 1) caracterización insuficiente por la lesión inicial 2) intervención de múltiples mecanismos 3) múltiples sistemas de regulación 4) factores de riesgo con complejas interacciones... los autores proponen un abordaje según un modelo de 3 pasos.

1. Mecanismo inicial: stress celular directo – deterioro mitocondrial directo – reacciones inmunes específicas

La principal vía de generación de metabolitos tóxicos es el CYP450 (reacciones de oxidación).

- Los metabolitos tóxicos pueden **iniciar el stress celular** por diferentes mecanismos: depleción de glutatión, unión a enzimas, lípidos, estructuras celulares...
- **Mitocondrias.** Metabolitos tóxicos:

- Desacoplamiento o inhibición de la cadena respiratoria \square < ATP \square liberación de radicales libres del O₂.
- Inhibición de la beta-oxidación \square Esteatosis (amiodarona)
- Daño ADN mitocondrial (o inhibición de la replicación)
- Inducción de permeabilidad de la membrana interna mitocondrial
- **Respuesta inmune.** Metabolitos tóxicos se unen a proteínas \square reconocidos como neo-antígenos (haptenos) \square Ac contra haptenos o auto-Ac contra estructuras como CYP450.

Algunas veces los metabolitos tóxicos atacan células no parenquimatosas, ej. Toxicidad sobre células epiteliales biliares x flucloxacilina. Las diferentes drogas inducen alteraciones características, dependiendo del mecanismo inicial desencadenante. También pueden actuar por diferentes mecanismos simultáneos. Las etapas siguientes (relevancia del sistema inmune), inespecíficas, determinarán el curso del proceso, según el equilibrio entre agresión / protección.

2. Permeabilidad mitocondrial transitoria vía directa o mediada por receptores de muerte

- **Vía intrínseca.** Stress excesivo inicial \square \square activación vía retículo endoplásmico \square moléculas apoptóticas /anti-apoptóticas
- **Vía extrínseca.** Amplificada por receptores \square \square respuesta inmune ante stress inicial moderado \square modula al SI nativo \square sensibilización de hepatocitos frente a TNF, interferón gamma, ligando Fas. Como órgano detoxificador, es esperable que el hígado deba enfrentar constantemente el stress celular, con posible activación de estas sustancias...

3. Apoptosis y necrosis

El deterioro de la función mitocondrial y el cese de la producción de energía (la depleción de ATP) conducen a la muerte celular. La disminución de ATP \square expansión de la matriz + aumento de la permeabilidad de la membrana externa \square ruptura \square salida de factores pro-apoptóticos hacia el citosol.

La necrosis sucede frente a una injuria muy intensa y aguda, con disminución severa de ATP que impide la vía apoptótica.

Mecanismos

El elemento clave es la muerte celular⁶. En la muerte por apoptosis, la fragmentación celular, que mantiene la integridad de la membrana, permite la fagocitosis de los aptosomas sin desencadenar reacción inflamatoria (sensibilización al efecto de citokinas). En la necrosis hay fragmentación de la membrana, el contenido celular se vierte al medio, generándose una reacción inflamatoria intensa (generalmente por daño directo). Cualquiera sea el mecanismo, la disfunción mitocondrial es clave: se produce liberación y activación de factores proapoptóticos, apertura de poros y despolarización mitocondrial, depleción de ATP.

Sensibilización al factor de necrosis tumoral α . Normalmente sus efectos son contrarrestados por el factor nuclear kappa B (NF κ B), que suprarregula genes de supervivencia. Muchos tóxicos inhiben la producción de NF κ B, dejando sin oposición al TNF α .

El estrés oxidativo también contribuye al daño, con RLO liberados desde las mitocondrias y producto de la actividad de CYP2E1, que deja escapar RLO. La sobrecarga de metales pesados (Fe, Cu) en el hepatocito potencia a los RLO, que dañan lípidos, ADN, proteínas. El intento de neutralización consume glutatión reducido, cuya deficiencia contribuye a sensibilizar frente al TNF α y puede (si es muy intensa) inducir necrosis, como en la intoxicación por paracetamol.

Clasificación clínico-patológica

Pretende reunir hallazgos anatomo-patológicos y ciertas peculiaridades conocidas.

Daño hepatocelular agudo. Aumenta la alanina-aminotransferasa (ALT) más de 2 veces lo normal o aumento de la relación ALT/FA (≥ 5). Es la reacción más frecuente, de gravedad muy variable (desde un trastorno leve y reversible hasta una hepatitis fulminante).

1. **Paracetamol.** Toxicidad dosis-dependiente. Implicado en muchos intentos de suicidio. La ingestión masiva es sucedida por náuseas, vómitos, diaforesis que ceden en 24h. Luego de un periodo de latencia de 48 – 72 h se desencadena una insuficiencia hepática aguda y grave, que suele acompañarse de necrosis tubular aguda. Frecuentemente mortal, puede requerir un trasplante de urgencia, pero si se supera la recuperación suele ser completa. Lesión anatomo-patológica: necrosis centrolobulillar o masiva, escasa respuesta inflamatoria.

La mayoría es conjugada y eliminada en orina. Una pequeña fracción es transformada por la CYP2E1 en un metabolito tóxico, NAPQI, que puede ser inactivado por glutatión. En sobredosis se forma más NAPQI, consumiendo glutatión, con daño de macromoléculas celulares y destrucción masiva de hepatocitos. Individuos con CYP2E1 inducida (por OH o uso de fármacos inductores) son más sensibles.

Tratamiento: medidas de sostén + n-acetilcisteína (antídoto) para aumentar la síntesis de glutatión. UK: el contenido total del envase ha sido limitado a 8g, permitiendo reducir la gravedad de esta intoxicación.

2. **Isoniacida (INH).** 1% desarrolla hepatitis aguda grave, posible hepatitis subaguda o crónica. La INH se transforma en acetil-INH por la NAT2 (acetilación), la que forma MAH, un metabolito que es oxidado por CYP450 y genera compuestos inestables y altamente reactivos. La MAH puede ser inactivada a DAH por una 2º reacción de acetilación catalizada por la NAT2. Los acetiladores lentos tienen mayor riesgo pues la capacidad de transformar MAH en DAH es menor que la de transformar INH en MAH. Factores de riesgo: OH, rifampicina, edad, malnutrición.
3. **Halotano.** 1/10 000 de los anestesiados desarrolla hepatitis aguda grave 2 a 3 semanas post-exposición. En la histología hay necrosis predominante sobre la inflamación; frecuentes granulomas e infiltración por polimorfonucleares. Fiebre + eosinofilia. El desencadenante parece ser la formación de metabolitos (cloruro de trifluoroacetilo) que al unirse a proteínas celulares generan neoantígenos e hipersensibilidad. Las alteraciones leves de la función hepática son mucho más frecuentes que las hepatitis en el post-operatorio. Evitar reutilización de halotano en los ya expuestos.

Colestasis. Fosfatasa Alcalina (límite superior) *2 o ALT/FA < 2.

1. Colestasis pura
Signos de necrosis /inflamación mínimos. Clínicamente se manifiesta como ictericia colestásica: coluria, hipocolia, hiperbilirrubinemia intensa, prurito. Causas: esteroides, azatioprina, arabinosido. Ej. ACO alteración de la excreción de aniones orgánicos, como bromosulfoftaleína o porfirina. Un muy bajo % desarrolla colestasis pura, reversible con la suspensión.
2. Colestasis inflamatoria o hepatitis aguda colestásica. Colestasis intensa + necrosis + inflamación. Se elevan también las aminotransferasas ALT/FA 2-5: “patrón mixto”. Es la segunda forma más frecuente, cientos de fármacos pueden producirla. El mecanismo más habitual es la

hipersensibilidad. Ej. Amoxicilina + ácido clavulánico, con 1/4450 a 1/100 000 prescripciones. Latencia media de 17 días, con bilirrubinemia de 13 mg/dl en promedio. Reversible.

3. Colestasis ductopénica o colangiolítica. Destrucción de canalículos biliares (> 50%). Colestasis intensa y prolongada que se asemeja a la cirrosis biliar primaria, pero sin el componente autoinmune.

Esteatosis

1. Esteatosis macrovesicular. Triglicéridos en hepatocitos, en forma de una gruesa y única gota que desplaza al núcleo. Idéntica al fenómeno observado en alcoholismo, obesidad o DM. En relación con glucocorticoides y zidovudina, normalmente reversible.
2. Esteatosis microvesicular. Múltiples gotas dispersas en el citoplasma. Puede asociarse con necrosis zonal o panlobulillar. Ej. Valproato y alteración mitocondrial □ interferencia en oxidación de ácidos grasos. Gran elevación de aminotransferasas con predominio de la aspartato-aminotransferasa (AST), ictericia, frecuentemente IH letal o que requiere trasplante.
3. Esteatohepatitis. Puede ser desencadenada por fármacos (glucocorticoides, estrógenos...) o causada por estos (amiodarona). La amiodarona se asocia frecuentemente con elevación moderada y transitoria de amino-transferasas, sin obligar la suspensión. Hasta 3% de los tratados por 6 meses puede manifestar hepatotoxicidad, incluso varias semanas tras la suspensión: aumento de TA 5* normal + hipoalbuminemia + trastorno de coagulación. El daño progresivo (aun tras la suspensión) conduce frecuentemente a la cirrosis hepática. Esteatosis micro, macro o mixta + focos de necrosis + infiltrado inflamatorio de predominio PMN + cuerpos de Mallory.

Otras menos frecuentes

Hepatitis crónica. La persistencia del daño causado por los mecanismos descritos puede conducir a este trastorno, rara vez un fármaco la produce por sí solo. Ej. La alfa-metildopa, cada vez menos utilizada. Posible detectar auto-Ac, como con nitrofurantoína y diclofenaco. Reversible, salvo casos muy avanzados (raro).

Granulomas hepáticos. En el contexto de una lesión más compleja o pueden ser el hallazgo predominante. Mecanismo inmunoalérgico, con manifestaciones sistémicas de hipersensibilidad. Alopurinol, carbamacepina.

Fibrosis hepática. Depósitos de colágeno con evolución a cirrosis. Asociada a fármacos que producen esteatohepatitis, con activación de células estrelladas, que sintetizan y segregan colágeno. Metotrexato: mecanismo dependiente de la dosis acumulada, acelerado por consumo de etanol. Ampliamente utilizado en trastornos no malignos, como artritis reumatoide, psoriasis. Agregar biopsia al laboratorio, las alteraciones bioquímicas siendo mucho más frecuentes que la fibrosis, lo que pudiera motivar muchas suspensiones injustificadas.

Los retinoides pueden generar fibrosis con hipertensión portal. El uso indiscriminado por personas sin la formación adecuada es peligroso.

Enfermedad venooclusiva. Obstrucción no trombótica de vénulas terminales. Causada por antimetabolitos (t. médula) □ congestión + ascitis + HT portal. Potencialmente mortal, difícilmente reversible.

Peliosis hepatis. Cavidades intrahepáticas llenas de sangre y carentes de revestimiento endotelial. Infrecuente pero puede producir hemorragia intrahepática y hemoperitoneo. La producen: azatioprina y esteroides anabolizantes.

Síndrome de Budd-Chiari. Trombosis de una o varias venas suprahepáticas en trombofilia previa, posible efecto aumentado de ACO. HT portal + ascitis rica en proteínas.

Esclerosis hepatoportal (hipertensión portal idiopática). Fibrosis de los espacios porta. Típicamente ocurre hipertensión portal sin ascitis. Se produce por intoxicación por vitamina A y antimetabolitos.

Hiperplasia nodular regenerativa. Nódulos de regeneración sin fibrosis.

Adenomas hepáticos. Riesgo relativo = 20 con ACO; 3-4 casos /100000 usuarias. Reversible, pero si se mantiene el uso de ACO es posible que existan problemas mecánicos o rotura con hemorragia.

Tumores malignos. La asociación con estrógenos es muy dudosa. El riesgo es algo mayor con esteroides anabolizantes.

Referencias

1. Loichot C, Grima M. Médicaments et pathologies. Strasbourg: Faculté de Médecine de Strasbourg, Module de Pharmacologie Générale DCEM1; 2004.
2. Florez J, editor. Farmacología Humana. 3 ed. Barcelona:Masson, S.A. ; 1997.
3. Carcas A, Frías J. Situaciones patológicas que modifican la respuesta a los fármacos: insuficiencia renal e insuficiencia hepática. Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Madrid.
4. Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA, editors. Velázquez Farmacología Básica y Clínica. 17 ed. Madrid:Editorial médica panamericana; 2005.
5. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. N Engl J Med2005 Dec 1;353(22):2373-83.
6. Russmann S, Kullak-Ublick GA, Grattagliano I. Current concepts of mechanisms in drug-induced hepatotoxicity. Curr Med Chem2009;16(23):3041-53.