

## Metabolismo de fármacos y lesión hepática Drugs metabolism and liver injury

Lic. Elso Manuel Cruz Cruz\*

\*Licenciado en Química. Doctor en Ciencias Químicas. Investigador Agregado. Profesor Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas, Cuba. **Correspondencia a:** Lic. Elso Manuel Cruz Cruz, correo electrónico: elso.cruz@gmail.com.

Los medicamentos han cambiado la forma de tratar las enfermedades y diferentes estados de salud alterados. Sin embargo, pese a todas las ventajas que ofrecen, cada vez existen más conocimientos acerca de las reacciones adversas que pueden causar. La aprobación de un fármaco para su comercialización no significa que su relación riesgo/beneficio está establecida de manera definitiva; indica que su eficacia ha sido demostrada y que los efectos adversos detectados hasta su aprobación son aceptables, con relación al tipo de afección al que se destina.

El hígado es el principal responsable del metabolismo de los fármacos, nutrientes y otras sustancias. El consumo de medicamentos puede inducir daños en este órgano; la hepatotoxicidad provocada es causa de lesiones y hasta insuficiencia hepática aguda. (1) En la literatura se refiere que la hepatotoxicidad secundaria al consumo de fármacos tiene una incidencia relativamente alta, entre 1/10000 y 1/100000 medicamentos prescritos, (2) aunque se reconoce que respecto a este tema existen subregistros que no permiten precisar la magnitud del problema. La inducción de una lesión hepática es una complicación potencial ante cualquier tratamiento farmacológico. Históricamente, este problema ha representado la principal causa de retiro del mercado, a escala mundial, de varios fármacos y es la reacción adversa causante del abandono en el desarrollo de nuevos medicamentos. En muestras representativas de pacientes con insuficiencia hepática aguda se ha encontrado algún vínculo con la ingestión de fármacos; muchos de estos pacientes requieren tratamiento adicional para el daño hepático, el cual puede llegar en casos extremos a necesitar el trasplante del órgano. (2)

Existen dos tipos de reacciones relacionadas con la toxicidad hepática originada por medicamentos, intrínseca o idiosincrática. La intrínseca, debida a la dosis de los fármacos, es predecible, reproducible, y representa el menor porcentaje. Los fármacos que

ocasionan lesión hepática de forma intrínseca pueden actuar directamente sobre el hepatocito, o a través de algún compuesto tóxico generado durante su metabolismo; ejemplos de ello son el paracetamol, ácido acetilsalicílico y muchos de sus derivados. Por otra parte, la hepatotoxicidad idiosincrática es aquella que ocurre de forma impredecible y no depende de la dosis del fármaco, ésta tiene mayor incidencia. Ejemplos de medicamentos que provocan esta hepatotoxicidad son: ácido valproico, alopurinol, amiodarona, bupropión, captopril, carbamazepina, ciclofosfamida, ciproheptadina, clindamicina, clotrimazol, diclofenaco, enalapril, estatinas, fenitoína, fenobarbital, fluoxetina, flutamida, glibenclamida, ibuprofeno, isoniazida, ketoconazol, lisinopril, losartán, metotrexate, nefazodona, nevirapina, nitrofurantoína, paroxetina, pirazinamida, quinolonas, rifampicina, risperidona, ritonavir, sertralina, sulfonamidas, tetraciclina, trazodona, troglitazona, verapamil, entre muchos otros. (1, 3)

Se proponen diferentes mecanismos causantes de lesión hepatocelular: la alteración de la homeostasis del calcio intracelular, que conduce al desarreglo de las fibrillas de actina existentes en la superficie del hepatocito, modificando la membrana celular, con posterior rotura y lisis; interrupción de los filamentos cerca de los canalículos, con la rotura de éstos y reducción en la excreción biliar, fenómeno que también puede estar asociado a la interrupción del transporte de bilis por las bombas proteicas; reacciones que involucran al sistema del citocromo P-450, al generar reacciones de alta energía que producen enlaces covalentes fármaco-enzima, creando complejos proteicos no funcionales que migran hacia la superficie de la célula y son inmunogénicos, convirtiéndose en blanco de las células T citolíticas y de las citosinas; algunos fármacos inhiben la función mitocondrial por efecto en la beta-oxidación de los ácidos grasos y en la cadena de enzimas de la respiración celular, lo que



genera acumulación de lactato y formas reactivas de oxígeno. (2, 3)

Las lesiones hepáticas inducidas por medicamentos suelen ser reversibles en la mayoría de los casos. La hepatotoxicidad se alivia espontáneamente al suspender el fármaco que la provocó, con disminución de la ictericia en un intervalo que suele oscilar entre las siguientes una a ocho semanas; sin embargo, las concentraciones de enzimas hepáticas regresan a valores normales en un periodo mucho mayor, que puede llegar hasta aproximadamente cuatro meses. (2)

La hepatotoxicidad puede estar incrementada en los casos de los pacientes con polifarmacia, fenómeno más común en la población de la tercera edad, factores estos que agravan los daños y hacen más complejo el tratamiento y recuperación de los pacientes. En los últimos años, la provincia Las Tunas ha resaltado por el envejecimiento poblacional, en muchas ocasiones asociados a problemas de salud como la hipertensión arterial, diabetes, osteoporosis, cáncer, aparición de infecciones, entre otras. (4) El tratamiento de estas afecciones conlleva al consumo sistemático de medicamentos, por grandes períodos de tiempo, con los riesgos referidos anteriormente. En muchos

casos los problemas de salud tienen en su génesis una importante componente relacionada con la práctica de estilos de vida poco saludables, por ende fueron evitables, al menos en la intensidad de su presentación. En este sentido es necesario continuar insistiendo en la realización de actividades de promoción de salud para un estilo de vida saludable; temas como la alimentación sana y la práctica sistemática de actividad física, continúan requiriendo de la máxima atención desde el nivel primario de salud y para toda la población. Otros aspectos a tener presente son: el elevado consumo de medicamentos por la población en general, la automedicación y el no apego a los tratamientos indicados por los especialistas. Uno de los artículos originales de este número aborda el tema, al referirse al tratamiento no farmacológico de la hipertensión arterial. En otro artículo, se describen las principales sustancias activas en la droga cruda, extractos, alcohólico y acuoso, de la planta *Adiantum capillus veneris* L. (culantrillo de pozo), contribuyendo así al incremento de conocimientos sobre la misma, premisa para su uso adecuado, desde una base científica, que minimice cualquier efecto adverso, también presente en la fitoterapia y de los cuales existen escasos reportes en la literatura.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. de Fátima Higuera de la Tijera M, Servín Caamaño A, Alexanderson Rosas E. Toxicidad hepática inducida por fármacos y herbolaria. Revista Médica del Hospital General de México [revista en Internet]. 2012, Oct [citado 19 de diciembre 2014]; 75(4): 230-237. Disponible en: MedicLatina.
2. Castro Martínez M, Molina Corona A, Martínez Martínez J, Gallardo Cabrera V, Liceaga Craviotto M. Hepatotoxicidad por amoxicilina-clavulanato y revisión de la bibliografía. Medicina Interna de México [revista en Internet]. 2011, Jul [citado 19 de diciembre 2014]; 27(4): 406-410. Disponible en: MedicLatina.
3. Leise M, Poterucha J, Talwalkar J. Drug-induced liver injury. Mayo Clinic Proceedings [revista en Internet]. 2014, Ene [citado 19 de diciembre 2014]; 89(1): 95-106. Disponible en: MEDLINE Complete.
4. República de Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico del 2013. La Habana, Cuba. Disponible en: <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento – No Comercial – Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](#), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras, ni se realice modificación de sus contenidos.