

“CARRERA DE MÉDICO ESPECIALISTA EN TOXICOLOGÍA”

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE MEDICINA

SEDE: PRIMERA CÁTEDRA DE TOXICOLOGÍA

SUBSEDE: HTAL. JUAN A. FERNÁNDEZ

“HEPATOTOXICIDAD”

ENFOQUE CLÍNICO TOXICOLÓGICO

**MARINA VALERIA RISSO
MÉDICA**

AÑO 2008

RESUMEN Y OBJETIVO GENERAL

El fenómeno de hepatotoxicidad es un evento multifacético que incluye una gran diversidad de compuestos capaces de producirla y ha desafiado todas las categorizaciones. Ningún método de clasificación ha reunido la aceptación general.

Existen una enorme diversidad de fármacos y productos químicos capaces de generar daño hepático además del daño ocasionado por agentes infecciosos, alteraciones del flujo biliar, causas metabólicas, congénitas o autoinmunes, lo cual dificulta con frecuencia el diagnóstico etiológico.

A lo anterior, se suma en dificultar el diagnóstico etiológico, que siendo los agentes medicinales el grupo más importante de todos los agentes hepatotóxicos por el número y su disponibilidad, lo hacen aún en dosis no tóxicas y por mecanismos no previsibles.

En este trabajo se ha efectuado una revisión de esta entidad con la finalidad de aportar una visión más amplia de la hepatotoxicidad, no sólo vinculada a la dosis tóxica sino fundamentalmente ligada a mecanismos idiosincráticos e interacciones metabólicas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica de distintas especialidades que tenían enfoque sobre el tema y las principales bases de datos y publicaciones científicas.

METABOLISMO HEPÁTICO DE COMPUESTOS EXÓGENOS

Es esencial antes de abordar el fenómeno de toxicidad hepática repasar el rol del hígado en la biotransformación de compuestos exógenos.

El hígado ha sido considerado el principal responsable de la detoxificación de sustancias exógenas, por un lado debido a su estratégica localización lo cual le permite actuar como barrera contra las toxinas ingeridas y por otro lado, dada su localización, ha desarrollado evolutivamente una gran reserva de sistemas enzimáticos que le permite cumplir dicho rol. Sin embargo, es sabido que los productos resultantes de algunos procesos metabólicos derivan en compuestos de mayor toxicidad. Este aspecto es de vital importancia en algunos de los mecanismos de hepatotoxicidad y hepatocarcinogenicidad.

Existen algunos compuestos que son eliminados sin ningún tipo de alteración. Sin embargo, la mayoría son eliminados luego de sufrir un proceso de biotransformación que tiene como objetivo principal introducir una serie de modificaciones químicas en la molécula que la transforme de liposoluble en hidrosoluble y de no polar en polar, facilitando de esta manera su excreción no sólo por orina, sino también por bilis y en menor proporción por sudor y saliva. Por otro lado, los compuestos exógenos no polares o insolubles en agua tienden a acumularse por lo que es necesario convertirlos en productos polares para ser eliminados. Lo mismo ocurre con los metabolitos endógenos, por ejemplo del hemo (bilirrubina) y las hormonas (esteroides).

Las enzimas que intervienen en los procesos de biotransformación se encuentran en diversos compartimientos subcelulares. Estos sistemas enzimáticos, si bien son más abundantes en el hígado, también se encuentran en el tubo digestivo, la microflora intestinal, los pulmones, la piel, los riñones y la mucosa nasal.

Independientemente del lugar donde se produce la metabolización, el proceso de biotransformación de compuestos incluye dos fases:

La fase I que incluye reacciones de hidrólisis, reducción y oxidación, prepara los compuestos para la conjugación (fase II) al proveer o exponer grupos polares (OH, NH₂, SH₂, COOH). Estas reacciones ocurren principalmente, pero no exclusivamente, en el retículo endoplásmico liso, y en menor proporción en el citosol, las mitocondrias.

En la fase II, los productos metabólicos de la fase I o los compuestos originales si poseen grupos polares aptos, sufren el proceso de conjugación con ácido glucurónico, sulfatos, acetatos, glutathion, glicina, etc. Estas enzimas, a diferencia de las enzimas de fase I, son encontradas principalmente en el citosol y luego en el retículo endoplásmico liso. Los productos resultantes conjugados son estables e hidrosolubles y se excretan rápidamente del organismo.

Particularmente, las reacciones oxidativas de fase I pueden dar como resultados compuestos de mayor toxicidad, en contraste con la fase II, como por ejemplo en el caso de los insecticidas órgano fosforados (paratión y malatión a paraxón y malaxón respectivamente) los hidrocarburos y nitrosaminas del tabaco, el tetracloruro de carbono, el paracetamol, el cloroformo y el halotano entre otros. (Ver cuadro)

Reacciones de fase I

Las reacciones de fase I consisten en reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis, cada reacción puede ser catalizada por diversas enzimas con diferente especificidad de sustrato. El sistema del citocromo P-450 ocupa el primer puesto entre las enzimas de la fase I en cuanto a versatilidad catalítica y número de xenobióticos que activa e inactiva. Los términos oxidasa de función mixta, sistema citocromo P-450 y monooxigenasas son empleados como términos equivalentes.

Reacciones de hidrólisis

- Carboxilesterasas
- Acetilcolinesterasa
- Butirilcolinesterasa
- Paraoxonasa o arildialquilfosfatasa
- Peptidasas
- Epóxido hidrolasa

Reacciones de reducción

- Azo y nitro reducción
- Carbonilo reducción
- Deshalogenación reductora

Reacciones de oxidación

- Alcohol deshidrogenasa
- Aldehído deshidrogenasa
- Xantina deshidrogenasa-xantino oxidasa
- Monoamino oxidasa
- Flavino monooxigenasa
- Citocromo P-450
 - Hidroxilación de carbono aromático y alifático
 - Epoxidación
 - N-oxidación
 - S-oxidación
 - Deshalquilación (O-, S-, N-)
 - Desaminación oxidativa
 - Desulfuración oxidativa
 - Declorinación
 - Deshidrogenación

Sistema Citocromo P-450

Más de 28 isoformas de citocromos P450 han sido descubiertos en humanos, de los cuales 15 han sido encontrados en el hígado. Para cada isoforma de CP450 hay un gen específico que la codifica. Algunas isoformas son capaces de metabolizar una extensa variedad de sustratos, en cambio otras son más específicas. Sin embargo, en general existe superposición de sustratos para distintas isoformas.

Algunos fenómenos de hepatotoxicidad o carcinogénesis pueden ser relacionados a variaciones individuales en las isoformas de CP450.

La reacción básica del sistema enzimático del Citocromo P450 es la monooxigenación de un sustrato con un átomo de una molécula de oxígeno, y

el otro átomo se reduce a agua mediante equivalentes reductores procedentes del NADPH. Si el ciclo catalítico del CP450 se interrumpe, el oxígeno se libera en forma de anión superóxido (O_2^-) o de peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Además los intermediarios activos formados por el metabolismo oxidativo pueden reaccionar con macromoléculas del hepatocito conduciendo a la injuria hepática. Los intermediarios reactivos derivados de esta vía son transformados en no-tóxicos tras la conjugación con glutathion y los radicales libres de oxígeno por la superóxido dismutasa, la glutathion peroxidasa o la catalasa.¹

Este sistema enzimático se encuentra particularmente concentrado en la zona 3 del acino hepático, este hecho explicaría la predominancia de la injuria producida en dicha zona, por compuestos metabolizados por el sistema CP450 que producen intermediarios reactivos, como por ejemplo, el bromobenceno, el tetracloruro de carbono y el paracetamol, como se verá luego.

Los fenómenos de inhibición o inducción enzimática pueden deberse a modificaciones en la cantidad y la actividad enzimática. Una alteración en más o en menos de la actividad de la enzima CP450 puede deberse a:

- a. Variantes alélicas surgidas de mutaciones puntuales o duplicación de genes.
- b. La exposición a factores ambientales (alimentos, hábitos sociales como el tabaquismo y la ingesta de alcohol, enfermedades como diabetes, infecciones, hiper o hipotiroidismo)
- c. La exposición a xenobióticos (drogas o tóxicos) que inhiban o induzcan la actividad de la enzima preexistente o su síntesis a novo.²

Reacciones de fase II

Las reacciones de fase II se localizan principalmente en el citosol y comprenden la glucuronidación, la sulfatación, la acetilación, la metilación, la conjugación con glutathion y la conjugación con aminoácidos tales como glicina, taurina.

Estas reacciones aumentan la hidrófila del xenobiótico a excepción de la metilación y la acetilación que aumentan la liposolubilidad y disminuyen la actividad farmacológica y tóxica de los xenobióticos pero a veces, la sulfatación activa aminas aromáticas e hidrocarburos aromáticos policíclicos produciendo metabolitos carcinógenos.

Factores que afectan el metabolismo de drogas

Una gran variedad de factores internos o externos, además de los mencionados en el apartado sobre el sistema citocromo P450, pueden modificar el metabolismo de drogas o xenobióticos. El aumento de la toxicidad que deriva de la afección del metabolismo de drogas se produce indistintamente, ya sea que el resultado sea la inducción o la inhibición. El aumento de la toxicidad puede ocurrir cuando se inhibe una vía metabólica que inactiva un compuesto tóxico, o cuando se induce una vía metabólica que produce un metabolito tóxico.

Factores externos

Existen cientos de drogas y sustancias químicas que actúan como inductores enzimáticos en humanos entre los cuales mencionamos, barbitúricos,

hidrocarburos policíclicos, esteroides, insecticidas clorados, etanol (crónico), herbicidas y algunos vegetales.

Entre las drogas más conocidos como inhibidores enzimáticos humanos se encuentran, la isoniacida, el ketoconazol, la eritromicina, de imipramina, el cobalto, el metronidazol, el omeprazol, las sulfonamidas, el etanol (agudo), etc. Además de diversas drogas, existen otros factores externos que afectan el metabolismo, como por ejemplo factores nutricionales y ambientales.

La dieta puede afectar el metabolismo y la toxicidad de compuestos exógenos. Las dietas hipoproteicas disminuyen la actividad y la cantidad de citocromo P-450. Las deficiencias vitamínicas, sumadas a la ingesta de alcohol y de productos formados por la pirólisis de la carne asada pueden inducir isoformas de citocromo P450 asociadas a la biotransformación de algunos carcinógenos. La ingesta crónica de alcohol y de otras drogas que inducen la isoforma CYP2E1 aumenta la toxicidad de drogas metabolizadas por esa isoforma, como el caso del paracetamol y del tetracloruro de carbono. El usuario crónico de alcohol, es doblemente predisposto a la lesión por paracetamol con cantidades tan bajas como 2,5g a 3g.^{23, 24} Por el contrario, la ingesta aguda de etanol conjuntamente con dichas drogas, disminuye la toxicidad de éstas por inhibición competitiva de la enzima.¹

El ayuno interfiere en el metabolismo de algunos xenobióticos pudiendo tener un efecto inductor o inhibidor sobre diferentes compuestos. Parece disminuir la glucuronidación lo que conduce a un aumento secundario de la vía de la CP-450, además de disminuir las reservas de glutathion, lo cual aumentaría la toxicidad en el caso del paracetamol.⁴

Diversos factores ambientales afectan el metabolismo de drogas como las dioxinas, los insecticidas clorados y los bifenilos policlorados entre otros.

Factores internos

Factores internos como las características genéticas, la edad, el sexo, el estado endocrino o la presencia de enfermedades, como enfermedades sistémicas, enfermedad hepatobiliar y estresantes no específicos, pueden afectar el metabolismo de drogas.

Las reacciones de conjugación son muy escasas en los neonatos por lo que pueden tener mayor susceptibilidad que los adultos a la injuria hepática derivada del metabolismo, ya que pueden producir metabolitos tóxicos (reacciones de fase I) pero no pueden detoxificarlos (reacciones de fase II).

El polimorfismo genético para la metabolización de determinadas drogas puede condicionar la aparición de hepatotoxicidad, esto se evidencia en los fenotipos acetiladores lentos de la isoniazida, con un riesgo de toxicidad que tiene un pico al segundo mes de tratamiento.

Un defecto genético de la vía oxidativa del halotano (vía CYP2E1) da un metabolito reactivo que forma uniones covalentes con proteínas hepáticas que conducen a reacciones inmunes y a la forma severa de hepatitis. La ictericia aparece con una incidencia de 1 cada 10.000 sujetos y es más precoz a medida que se repite la exposición, presentándose a las 2 semanas después de la primera exposición, a los 7 días de la segunda y a los 5 días después de la tercera.

La identificación del polimorfismo de la isoforma CYP2D6, la cual está implicada en la metabolización de una gran cantidad de drogas, mostró variantes fenotípicas de pobre metabolización (PM) que son particularmente

susceptibles a la injuria hepática inducida por perhexilina. Sin embargo no se ha asociado el fenotipo PM de CYP2D6 a otras formas de hepatotoxicidad inducida por otras drogas, y si a otros efectos como por ejemplo, una menor capacidad para metabolizar ciertos medicamentos (por ejemplo, la nortriptilina) que son sustratos de esa enzima, lo que ocasiona su acumulación durante el tratamiento y un riesgo mayor de efectos indeseables. Por el contrario, en la misma gente, el efecto analgésico de la codeína se puede reducir porque depende de la conversión del medicamento a una forma activa por CYP 2D6.^{27,28}

Isoformas de citocromo p 450 encontradas en humanos y compuestos metabolizados

Isoforma	Sustrato	Isoforma	Sustrato	Isoforma	Sustrato	Isoforma	Sustrato
CYP1A2	Acetaminofen	CYP2C8	Carbamazepina	CYP3A	Aflatoxina B ₁	CYP2D6	Debrisoquine
	Acetanilida		Taxol		Acetaminofen		Perhexilina
	Aminas aromat	CYP2C9	Diclofenac		Aldrin		Amiflavina
	Cafeína		Fenitoína		Amiodarona		Amitriptilina
	Imipramina		Piroxicam		Astemizol		Aprindina
	Fenacetina		Tamoxifeno		Benzanfetamina		Bufural
	Teofilina		THC		Carbamacepina		Captopril
	Warfarina		Ácido valproico		Cocaína		Cinarizina
CYP1B1	Aminas aromat		Tolbutamida		Ciclofosfamida		Citalopram
	Estradiol		Torsemida		Ciclospirina		Clorimipramina
CYP2A6	Aflatoxina B ₁		Warfarina		Dapsone		Clozapina
	Cumarina	CYP2C18	Antipirina		Digitoxina		Codeína
	Ciclofosfamida		Rifampicina		Diltiazen		Desimipramina
	Halotano		Tolbutamida		Diazepam		Encainida
	Ifosfamida		Ciclofosfamida		Eritromicina		Flecainida
	Sevoflurano		Ácido tienilico		Etinilestradiol		Fluoxetina
	Ácido valproico		Fenitoína		Etosíodo		Guanoxan
	Zidovudine		Ifosfamida		Flutamida		Haloperidol
CYP2B6	Ciclofosfamida		Omeprazol		Isosfamida		Imipramina
	Ifosfamida		Warfarina		Imipramina		Metoxianfetamina
CYP2C	Biguanidas antimalaricas	CYP2C19	Citalopram		Ketoconazol		Metoprolol
	Nirvanol		Diazepam		Lansoprazol		Mianserina
	Oxifenbutazona		Hexobarbital		Lidocaina		Nortriptilina
	Fenbutazona		Imipramina		Loratadina		Ondasetron
	Retinol		Lansoprazol		Losartan		Paroxetina
	Sulfinpirazona		Mefobarbital		Lovastatina		Fenformina
CYP2E1	Acetaminofen		Omeprazol		Midazolam		Propafenona
	Anilina		Pentamidina		Nifedipina		Propranolol
	Benceno		Fenitoína		Omeprazol		N-propylmalalina
	Cloroxazona		Propranolol		Quinidina		Tamoxifeno
CCL4	CYP4	Midazolam		Rifampicina		Tioridazina	
Dapsone		Leucotrienes		Ácido retinoico		Timolol	
Enflurano				Esteroides		Trifluperidol	
Etanol				Taxol			
Otros alcoholes				Terfenadina			
Halotano				Tamoxifeno			
Isoniacida				teniposida			
Nitrosamina							
Estireno							
Teofilina							

Algunas de las drogas potencialmente hepatotóxicas metabolizadas por el sistema del citocromo P450

Amiodarona, Amitriptilina, Ácido valpróico, Carbamacepina, Clorpromazina, Ciclofosfamida, Diclofenac, Dapsone, Dietilestilbestrol, Diazepam, Eritromicina, Etanol, Fenacetina, Fenobarbital, Fenitoína, Halotano, Imipramina, Isoniazida, Lovastatina, Paracetamol, Perhexilina, Piroxican, Perfenacina, Tamoxifeno, Tolbutamida, Trimetadiona.

Isoformas de citocromo p 450 y sus inductores e inhibidores

	CYP2A6	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19
Inhibidores	Dietilditiocarbamato Letrozol 8 metoxipsoraleno Pilocarpina Tranilcipromina	9etinilfenatreno Metoxiclor Orfenadrina	Etopoxido Nicardipino Quercetina Tamoxifeno R.verapamilo	Sulfafenazol Sulfinpirazona	Fluconazol Tenipósito Tranilcipromina
Inductores	Barbitúricos ?	Fenitoína Fenobarbital Rifampicina Troglitazona	Desconocidos	Rifampicina	Artemisinina Rifampicina

	CYP2E1	CYP1A2	CYP2D6	CYP3A4	
Inhibidores	Dietilditiocarbamato Dihidrocapsaicina Dimetil sulfóxido Disulfiran 4-Metilpirazol Fenetilisotiocianato	Ciprofloxacina Fluvoxamina Furafilina ANaftoflavona	Ajmalicina Celecoxib Corinantina Fluoxetina Propidina Quinidina Trifluperidol Yohimbina	Amprenavir Clotrimazol Delavirdina Fluoxetina Gestodeno Indinavir Itraconazol Ketoconazol	Miconazol Nelfinavir Nicardipina Ritonavir Saquinavir Verapamilo
Inductores	Etanol Isoniazida	Carnea la brasa Humo de tabaco Omeprazol Verduras crucíferas	Ninguno conocido	Carbamazepina Dexametasona Fenitoína Fenobarbital Glutetimida Nevirapina Rifabutina Rifampina	Sulfadimidina Sulfinpirazon Troglitazona Hierba de San Juan

Ejemplos de xenobióticos activados por enzimas P-450

CYP1A1 Benzoapireno y otros HC aromáticos	CYP1A2 2acetilaminofluoreno 4aminodifenilo 2aminofluoreno 2naftilamina Nitrosaminas TBQ Paracetamol Productos de pirolisis de aa	CYP2A6 Nitrosadietilamina Nitrosaminas del TBQ	CYP2B6 6Aminocriseno Ciclofosfamida Ifosfamida
CYP2C8,9,18,19 Acido tienilico Acido valproico	CYP2D6 Nitrosaminas del TBQ	CYP3A4 Aflatoxina B1 6Aminocriseno Benzoapireno Ciclofosfamida Ifosfamida Paracetamol Norcocaina	CYP2E1 Acrilonitrilo Benceno Carbamato etilo Cloroformo Cloruro de vinilo Dibromuro etileno Diclorometano Dicloruro etileno Estireno Halotano Tetracloruro de C Tricloroetileno Paracetamol

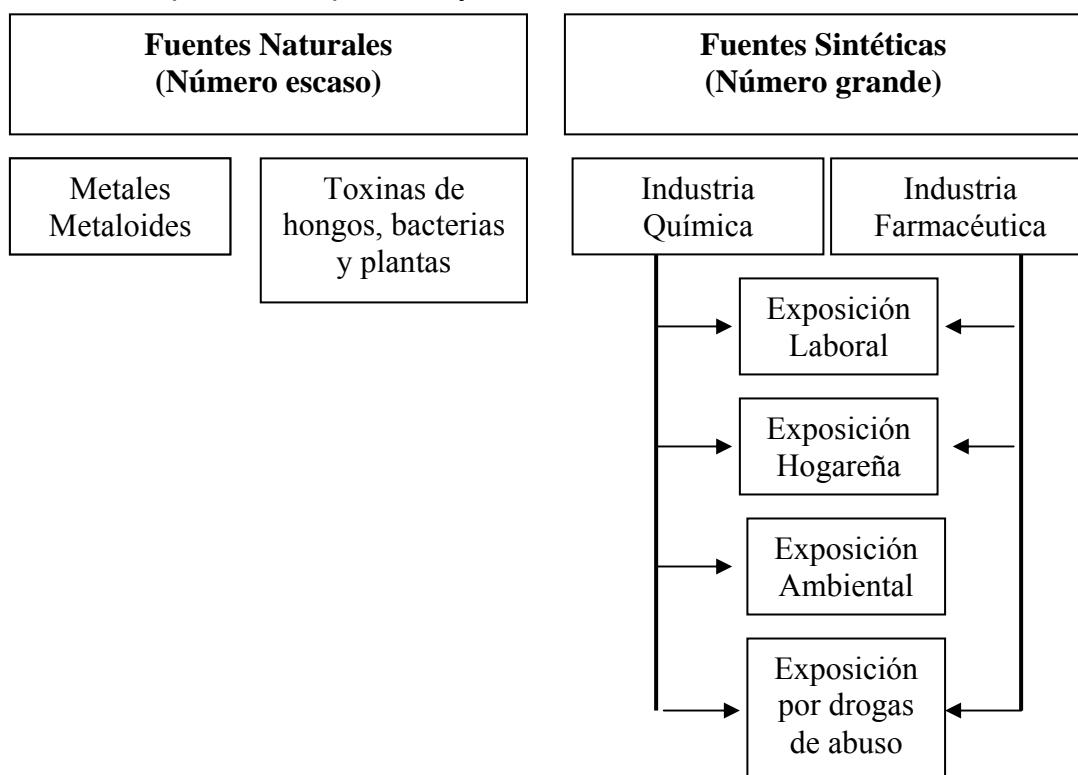
INTRODUCCIÓN: CATEGORIZACIÓN DEL FENÓMENO DE HEPATOTOXICIDAD

La injuria hepática es un fenómeno multifacético, que incluye una gran diversidad de compuestos capaces de producirla.

Teóricamente la hepatotoxicidad puede ser clasificada según la fuente y naturaleza química de los agentes hepatotóxicos, según el mecanismo de injuria o según el patrón morfológico de la injuria, como se mencionará más abajo. Pero el fenómeno de hepatotoxicidad ha desafiado todas las categorizaciones y ningún método de clasificación ha reunido la aceptación general.

De acuerdo a la fuente de exposición los agentes hepatotóxicos pueden ser clasificado en naturales o sintéticos, siendo la gran mayoría de origen sintético. Los agentes hepatotóxicos provenientes de fuentes naturales son los metales o metaloides presentes en la naturaleza y las toxinas producidas por plantas, hongos o bacterias.

Los agentes provenientes de fuentes sintéticas son principalmente los producidos por la industria química y farmacéutica. A su vez, dentro de los agentes de origen sintético se pueden incluir los subproductos o materiales de desecho de la industria que alcanzan al hombre por mecanismos de polución ambiental, además de los productos medicinales, no-medicinales y las drogas de abuso. Dentro del grupo de los productos no- medicinales involucrados en exposición ocupacional u hogareña (ver cuadros) los hidrocarburos halogenados, los hidrocarburos aromáticos y los fenoles con sus derivados entre otros, son los principales agentes hepatotóxicos vinculados a los procesos industriales. Las ocupaciones vinculadas a la exposición a agentes hepatotóxicos incluyen la manufactura de municiones, combustibles de cohetes, pinturas, pesticidas, herbicidas, cosméticos, procesamiento de alimentos, de productos químicos y farmacéuticos.



Agentes hepatotóxicos en humanos ligados a exposición industrial

COMPUESTOS ORGÁNICOS			
No-halogenados	Nitroalifáticos	Halogenados	Halogenados
Alcoholes	Nitroetano	Bromoformo	Bromuro de benceno
Dioxanos	Nitrometano	Bromoetano	Bifenilos de bromuro
Aminas aromáticas	Nitropropano	CL ₄ C	Bifenilos clorados
Metilendiamina	Dinitrobenceno	Tetrabromuro de C	Clordano
HC aromáticos	Dinitrofenol	Cloroformo	Pentaclorofenol
Benceno	Dinitrotolueno	Cloruro de vinilo	Nitrocloroalifáticos
Difenilos	Nitrobenceno	Dibromoetano	Nitrocloroaromáticos
Tolueno	Nitrodifenol	Dicloroetano	
Xileno	Trinitrotolueno	Halotano	Dimetilacetamida
		Cloruro de metilo	Furanos
COMPUESTOS INORGÁNICOS		Cloruro de metileno	Hidralazina
Arsénico		Cloruro de propileno	Dimetilnitrosamina
Berilio		Tetracloroetano	Piridina
Sales de cobre		Tetracloroetileno	Paraquat
Cadmio		Triclorometano	Diquat
Cromo		2-acetilaminofluoruro	Dioxina

Productos hogareños que pueden ser hepatotóxicos

Producto	Agente tóxico
Anticongelante	Clorobenceno
Limpia carburador	Clorobenceno
Líquidos de limpieza	Compuestos alifáticos clorados
Drogas hepatotóxicas en sobredosis	Paracetamol Aspirina Etanol Sales de hierro Fenilbutazona
Lustramuebles y ceras	Antimonio trivalente Nitrobenceno
Anti polillas	Clorobenceno
Removedores de pinturas	Compuestos alifáticos clorados
Pinturas	Arsenico trivalente
Lacas, plastificadores, resinas	Variedad
Pesticidas	Arsénico Cobre Dioxinas Compuestos halogenados Warfarina
Limpiadores de zapatos	Anilinas Nitrobenceno
Sellador de tintas	Fenol
Bloques limpia inodoros	Paradichlorobenceno

Los agentes medicinales constituyen el grupo más importante de todos los agentes hepatotóxicos por el número y la disponibilidad de dichos agentes, seguido según algunos reportes en población adolescente, por las drogas de abuso como la cocaína, las anfetaminas.¹³

Los agentes hepatotóxicos pueden a su vez, ser clasificados según los diferentes patrones morfológicos predominantes como ser, la necrosis del

parénquima, la colestasis con escasa injuria celular, la esteatosis, la cirrosis, la granulomatosis, la lesión vascular o las neoplasias. (Ver cuadro)

Morfología de la injuria hepática según el xenobiótico implicado

Necrosis hepatocelular	Esteatosis	Esteatosis
Paracetamol*	Microvesicular	Macrovesicular
Allopurinol	Aflatoxina	Amiodarona
Arsénico	Fialuridina	Etanol
Carbamazepina	Aceite de margosa	Perhexilina
Tetracloruro de carbono*	Nucleósidos (antirretrov)	Vitamina A
Anatoxinas *	Tetraciclina	Neoplasias
Dantrolene	Ácido valproico	Andrógenos
Halotano	Granulomatosis	Anticonceptivos orales
Hidralazina	Allopurinol	Cloruro de vinilo
Sales de hierro	Aspirina	Enf. venoclusiva
Isoniazida	Cabamazepina	Ciclofosfamida
Metotrexate *	Diltiazem	Alcaloid. pirrolizidínicos
Metil dopa	Halotano	Azatioprina
Nitrofurantoína	Hidralazina	Colestasis
Fenitoína	Isoniazida	Allopurinol
Fósforo amarillo *	Metil dopa	AMX / CL
Procainamida	Nitrofurantoína	Andrógenos
Propiltiuracilo	Penicilinas	Clorpromazina
Quinina	Fenitoína	Clorpropamida
Tetraciclina	Procainamida	Eritromicina
Sulfonamidas	Quinidina	Hidralazinas
Troglitazona	Sulfonamidas	Nitrofurantoína
Cocaína	Sulfonilureas	Anticonceptivos orales
Indometacina		Rifampicina
Anfetaminas		Tetraciclinas
		Trimetroprina / sulfamet
		Anfetaminas

* Toxinas intrínsecas

En cuanto a los mecanismos de injuria, se considera los mecanismos de toxicidad predecible y los de toxicidad impredecible. Los mecanismos de injuria predecible o de toxicidad intrínseca dependen fundamentalmente de la dosis del agente y no de la vulnerabilidad y del tipo de individuo expuesto. A la inversa, en los mecanismos de injuria impredecible (mecanismo de la toxicidad de la mayoría de los fármacos) la aparición del daño depende más de la susceptibilidad individual que de la toxicidad intrínseca del agente.

La comprensión sobre la patogénesis de la injuria hepática causada por mecanismos dependientes de la idiosincrasia individual no ha alcanzado la misma claridad que la injuria causada por la toxicidad intrínseca del agente. Esta disparidad en la compresión de los distintos mecanismos está dada justamente por la dificultad de reproducir en modelos experimentales dichos mecanismos.

EPIDEMIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA INDUCIDA POR DROGAS O TÓXICOS

La hepatotoxicidad relacionada con drogas se encuentra pobemente documentada posiblemente por la dificultad de establecer un diagnóstico definitivo.

La incidencia global de hepatotoxicidad es baja y si bien es difícil de estimar, se calcula entre 1 cada 10.000 a 1 cada 100.000 pacientes según un estudio Francés.²⁵ Sin embargo, su impacto es significativo pese a la baja incidencia, dado que la hepatotoxicidad por drogas es la primera causa de insuficiencia hepática fulminante en los EEUU alcanzando el 20% al 40% del total de las causas, siendo el paracetamol la droga más frecuentemente implicada.^{3,4}

Además se ha estimado que las drogas son responsables del 2% al 5% de las ictericias en pacientes hospitalizados, del 10% de todos los casos de hepatitis aguda y del 40% de los casos en mayores de 50 años.^{9,5}

Existen más de 900 medicamentos, así como plantas medicinales, que se han notificado capaces de producir una enfermedad hepática inducida por drogas.¹⁸

La frecuencia de enfermedad hepática inducida por drogas como un porcentaje general de todas reacciones adversas a fármacos es del 3% al 9%, pero es la principal causa que lleva al retiro de una droga del mercado.^{6,7,18}

Las drogas más frecuentemente implicadas en el desarrollo de hepatotoxicidad fueron los antibióticos, antituberculosos, anticonvulsivantes, hipolipemiantes orales y anti inflamatorios no esteroides (diclofenac). Sin embargo en adolescentes, si incluimos las drogas de curso ilegal las causas más importantes fueron: Cocaína, Éxtasis e Isotretinoina.¹³

En un estudio retrospectivo la incidencia varía según las drogas involucradas, siendo.²⁶

- **Alta** de 100 cada 100.000 sujetos expuestos a la isoniazida
- **Intermedia** entre 100 y 10 cada 100.000 sujetos expuestos a amoxicilina-clavulánico
- **Baja** < 10 cada 100.000 sujetos expuestos a omeprazol, ranitidina, amoxicilina y anti inflamatorios no esteroides.

Elevación de las transaminasas hasta en el 40 % de los casos en forma asintomática. Registrado muertes por falla hepática, atribuibles al ácido valproico con una incidencia entre 1/20.000 a 1/40.000 pacientes.

MECANISMOS DE INJURIA HEPÁTICA

La hepatotoxicidad puede ocurrir por mecanismos de injuria predecible o impredecible, o sea dependientes de la toxicidad intrínseca del agente o de la susceptibilidad del individuo respectivamente. A su vez, los mecanismos de injuria impredecible pueden deberse a una reacción de hipersensibilidad o a fenómenos de aberración metabólica. Sin embargo esta dicotomía entre toxicidad intrínseca y vulnerabilidad o idiosincrasia individual es sólo una simplificación. El potencial de producir injuria puede ser organizado a lo largo de un espectro en donde en un extremo se ubican agentes con mayor toxicidad intrínseca y en el otro agentes donde sus efectos dependen principalmente de

la idiosincrasia individual, siendo siempre el resultado un balance entre el interjuego de ambos mecanismos.

Reacciones De Hepatotoxicidad Impredecibles:

Las reacciones de hepatotoxicidad impredecibles son no-relacionadas con la dosis, tienen un período de latencia variable entre los pocos días y los doce meses y ocurren sólo en individuos susceptibles. Esto puede ser el resultado de la formación de metabolitos tóxicos que actúan sobre proteínas celulares, dando lugar a la necrosis (**Idiosincrasia metabólica**), o de la formación de complejos antigenicos (droga-hapteno) que estimulan linfocitos T, dando lugar a una reacción inmunitaria que causa daño hepático (**Hipersensibilidad o Alergia Medicamentosa**).⁶

La mayoría de las drogas que causan daño hepático lo hacen de manera impredecible. Drogas que conducen a injuria como resultado de metabolismo idiosincrático son la isoniazida, el ácido valproico, amiodarona, ketoconazol, etc. Las drogas que producen injuria por hipersensibilidad son el halotano, sulfonamidas, difenilhidantoína y compuestos arsenicales entre otros.

Las reacciones de hipersensibilidad causada por las drogas a menudo se asocian con efectos sistémicas como fiebre, erupción cutánea y eosinofilia, tienen un periodo de sensibilización fijo entre 1 y 5 semanas con una rápida respuesta a la reexposición que refleja los mecanismos inmunológicos subyacentes. La biopsia hepática puede sugerir un mecanismo de hipersensibilidad por un infiltrado inflamatorio con predominancia de eosinófilos o por inflamación granulomatosa.¹⁰

Por el contrario, el metabolismo aberrante de drogas que conduce a la formación de metabolitos tóxicos en general no produce manifestaciones alérgicas sistémicas, tiene un largo y variable período de latencia, suele tener una respuesta tardía a la reexposición y puede continuar el daño aún luego de retirar el compuesto. El hígado en estas reacciones habitualmente no muestra respuesta inflamatoria eosinófila ni granulomatosa.¹⁰

La injuria hepática impredecible no puede reproducirse en animales de experimentación y produce un patrón morfológico de citólisis, colestasis o mixto, en contraste la injuria hepática predecible puede ser reproducida fácilmente en animales de experimentación y los agentes que la producen conducen más frecuentemente a un patrón de citólisis.⁸

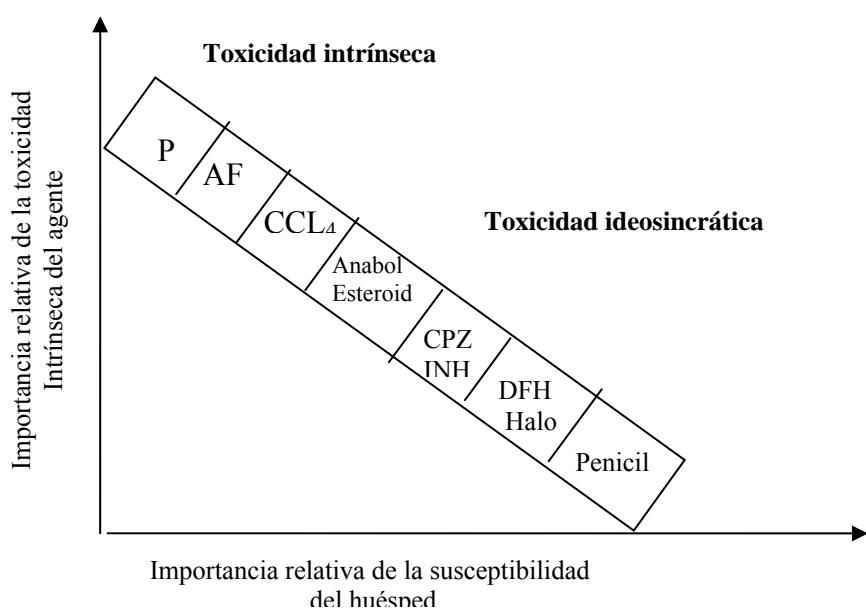
Reacciones De Hepatotoxicidad Predecible ó Intrínseca:

La hepatotoxicidad predecible o intrínseca del compuesto original o de alguno de sus metabolitos, a diferencia de la hepatotoxicidad impredecible, está relacionada más fuertemente con la dosis ingerida que con la constitución metabólica del individuo; además muy pocos medicamentos actualmente en uso, la producen.

El Acetaminofeno, es el principal fármaco que causa hepatotoxicidad predecible, seguido de las sales de hierro, el cobre, al igual que agentes químicos resultantes de la exposición laboral o accidental, como el tetracloruro de carbono, el cloroformo, el bromobenceno, el fósforo blanco y el paraquat; y agentes naturales como la amatoxina de la Amanita Falloides y los alcaloides pirrolizidínicos contenidos en algunas plantas.

El potencial hepatotóxico de diversos hidrocarburos halogenados es inversamente proporcional al largo de la cadena y a la unión energética y directamente proporcional al número de átomos de cloro.

Es decir, el espectro de agentes capaces de producir hepatotoxicidad se extiende desde aquellos que tienen una toxicidad intrínseca fundamentalmente ligada a la dosis e independiente de la vulnerabilidad individual, a aquellos que tienen una toxicidad idiosincrática fuertemente ligada a la susceptibilidad individual e independiente de la dosis. Estos roles relativos de la susceptibilidad individual y de la toxicidad intrínseca del agente se puede graficar en dos ejes como se ve a continuación.



Expresión grafica del interjuego entre la susceptibilidad individual del huésped y la toxicidad intrínseca del agente. (Zimmerman. 1999)

MECANISMOS DE INJURIA HEPÁTICA PREDECIBLES / IMPREDECIBLES

Toxicidad intrínseca	Incidencia	Reproductibilidad Experimental	Dosis Dependiente	Mecanismos	Lesión histológica	Período de latencia	Síntomas sistémicos	Ejemplos (tóxicos y algunos fármacos)
Directa	Alta	Si. Tiene toxicidad predecible	Si	Destrucción Hepatocito	Necrosis + Esteatosis		No	CCL4
		Si. Tiene toxicidad predecible	Si	Destrucción Epitel ductal	Colestasis (infrecuente)		No	Paraquat
Indirecta	Alta	Si. Tiene toxicidad predecible	Si	Interferencia metabólica con lesión de hepatocito	Necrosis y/o esteatosis		No	Paracetamol Cocaína Sales de hierro Bromobenceno Etanol Metotrexate Amatoxina Tetraciclina Alc pirrolizidinico Aflatoxina
		Si. Tiene toxicidad predecible	Si	Interferencia metabólica con lesión vía excretora	Injuria ductal (infrecuente)		No	Esteroides anabolicos y anticonceptivos Rifampicina
Toxicidad Idiosincrática	Incidencia	Reproductibilidad Experimental	Dosis Dependiente	Mecanismos	Lesión histológica	Período de latencia	Síntomas sistémicos	Ejemplos (la mayoría de los fármacos)
Inmunológica	Baja	No. Tiene toxicidad impredecible	No	Repuesta inmune a neoantígeno	Necrosis o colestasis	Fijo: 1 y 5 sem con Rta rápida a la reexposición	Si	Fenitoína Halotano Clorpromazina Eritromicina Sulfonamidas Comp arsenica AINES
Metabólica	Baja	No. Tiene toxicidad impredecible	No	Metabolito hepatotóxico	Necrosis o colestasis	Variable y largo con Rta tardía a la reexposición	Si	Isoniazida Valproato Ciclosporina Amiodarona Ketoconasol AINES

HEPATOTOXICIDAD: DAÑO HEPÁTICO VS FUNCIÓN HEPÁTICA

Se define frecuentemente como hepatotoxicidad al daño hepático que se asocia con insuficiencia hepática causado por la exposición a un fármaco u otro agente no infeccioso. La distinción entre lesión y función es importante, porque es cuando se altera la función hepática, que el daño inducido por drogas se acompaña de una alta mortalidad, oscilando entre el 10 y 50%.¹⁴

La señal de lesión hepática tradicionalmente utilizado es la elevación de ALT (TGP). Sin embargo, esta enzima no es un marcador específico y no representa necesariamente daño hepático. De hecho, la elevación de esta enzima con frecuencia no indica daño hepático, como lo demuestra el hecho de que, en muchos casos, los valores retornan a la normalidad a pesar de continuar con la utilización de la droga implicada, hecho que ocurre por

ejemplo con la isoniazida. Esta situación se denomina "tolerancia adaptativa" y refleja la gran capacidad curativa del hígado.^{11, 14} La distinción entre la adaptación y toxicidad verdadera es de importancia crítica, pero puede ser difícil de hacer. Entre tanto, la distinción debe depender de una estrecha observación clínica y análisis repetidos de bioquímica hepática.¹¹

Sólo cuando estos valores se asocian con síntomas de fatiga severa o malestar en el cuadrante superior derecho, o cuando van acompañadas de coagulopatía o hiperbilirrubinemia representan verdadera enfermedad hepática potencialmente letal.

En 1989, un grupo de 12 expertos europeos y americanos definieron por consenso daño hepático como un aumento de más de dos veces el límite superior del rango normal en los niveles de alanina aminotransferasa (TGP o ALT) e hiperbilirrubinemia conjugada, o una combinación de aumento en los niveles de aspartato aminotransferasa (TGO o AST), fosfatasa alcalina y bilirrubina total a condición de que uno de ellos fuera de más del doble del límite superior del rango normal.

Más tarde se propuso en una conferencia de Febrero de 2001, copatrocinada por la FDA y la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas, definir como injuria hepática el aumento de los niveles de alanina aminotransferasa (TGP o ALT) más de tres veces el límite superior del rango normal y una fosfatasa alcalina (FAL) de más de dos veces el límite superior de la normalidad, o un aumento de la bilirrubina total (BT) de más de dos veces el límite superior de la normalidad si van asociadas a cualquier elevación de la alanina aminotransferasa (TGP) o fosfatasa alcalina.

- 1) TGP > 3 veces límite superior normal
con
FAL > 2 veces límite superior normal**

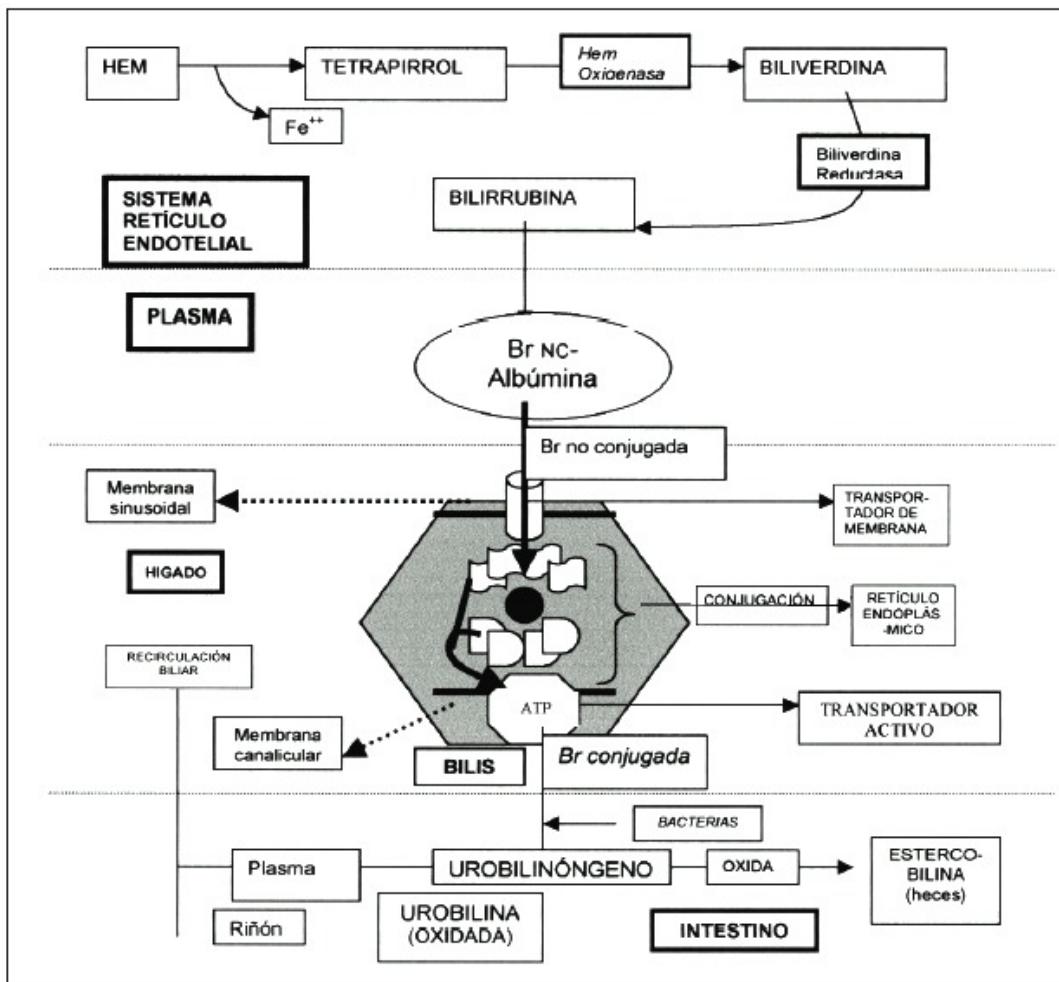
- 2) Bil T > 2 veces límite superior normal
asociada a
Cualquier elevación de TGP o FAL**

Las elevaciones en los niveles séricos de enzima (TGP, TGO y FAL) fueron tomadas como indicadoras de daño hepático, mientras que los incrementos en los niveles de bilirrubina total y conjugada como medidas de función hepática. Los niveles de bilirrubina total o bilirrubina conjugada (bilirrubina directa o unida a ácido glucurónico) refleja la capacidad del hígado para hacer el pasaje de la bilirrubina del plasma a la bilis. (Ver figura. Metabolismo de la bilirrubina).

Otros parámetros de función hepática es la síntesis de proteínas, lo que se refleja en la concentración de albúmina y el tiempo de protrombina o su relación internacional normalizada (RIN).

En cuanto al Tiempo de protrombina (TP), éste no puede ser usado como un marcador sensible de disfunción hepática, ya que se prolonga sólo cuando la pérdida de la capacidad del hígado para sintetizar factores de la coagulación supera el 80%. Además puede ser un signo no sólo de disfunción hepática grave sino también de malabsorción de vitamina K, en este caso ayuda a diferenciar las causas la determinación del factor del V. Sin embargo, TP sigue siendo útil para la vigilancia de la función hepática de los pacientes con

insuficiencia hepática aguda ya que pueden tener anomalías detectadas a las pocas horas de daño hepático, debido a la menor vida media de los factores de la coagulación en comparación con otras proteínas como la albúmina.²²



PATRONES DE INJURIA HEPÁTICA

La hepatotoxicidad inducida por drogas puede imitar a cualquier forma de enfermedad hepática, ya sea por su perfil bioquímico, histológico y clínico.

Las injurias con patrón hepatocelular pueden semejar una hepatitis viral o autoinmune con una anormal elevación de transaminasas o cursar con una falla hepática fulminante. Las injurias con patrón colestásico pueden simular una obstrucción biliar.

A su vez, la toxicidad inducida por drogas puede presentarse como otras formas de enfermedad, como la granulomatosis hepática, como formas de patología vascular hepática y una gama de tumores.

Los patrones de daño hepatocelular se caracterizan por una elevación inicial y de predominio de la alanina aminotransferasa (TGP) y pueden evolucionar a la insuficiencia hepática aguda, en cambio los patrones de daño colestásico, se caracterizan por un aumento en primer lugar de los niveles séricos de fosfatasa alcalina (FAL) y raramente evolucionan a la insuficiencia hepática aguda. Estos patrones de lesión hepática no se excluyen mutuamente y pueden ser mixtos o intermedios. (Ver cuadro)

Es importante reconocer el patrón de daño hepático, ya que ciertos medicamentos tienden a crear lesión predominantemente de acuerdo a un patrón u otro. Los patrones de lesiones no son mutuamente excluyentes, y un patrón mixto de lesión puede ocurrir en muchos casos relacionados con las drogas hepatotoxicidad. (Ver tabla)

Hepatocellular (Elevated ALT)	Mixed (Elevated ALP + Elevated ALT)	Cholestatic (Elevated ALP + TBL)
Acarbose	Amitriptyline	Amoxicillin-clavulanic acid
Acetaminophen	Azathioprine	Anabolic steroids
Allopurinol	Captopril	Chlorpromazine
Amiodarone	Carbamazepine	Clopidogrel
Baclofen	Clindamycin	Oral contraceptives
Buproprion	Cyproheptadine	Erythromycins
Fluoxetine	Enalapril	Estrogens
HAART drugs	Flutamide	Irbesartan
Herbals: kava kava and germander	Nitrofurantoin	Mirtazapine
Isoniazid	Phenobarbital	Phenothiazines
Ketoconazole	Phenytoin	Terbinafine
Lisinopril	Sulfonamides	Tricyclics
Losartan	Trazodone	
Methotrexate	Trimethoprim-sulfameth- oxazole	
NSAIDs	Verapamil	
Omeprazole		
Paroxetine		
Pyrazinamide		
Rifampin		
Risperidone		
Sertraline		
Statins		
Tetracyclines		
Trazodone		
Trovafloxacin		
Valproic acid		

The New England Journal of Medicine. 2006 Liver Injury and Its Patterns.

PATRONES DE INJURIA HEPÁTICA SEGÚN EL PERFIL BIOQUÍMICO

PATRÓN HEPATOCELULAR	PATRÓN MIXTO	PATRÓN COLESTÁSICO
$TGP > 2N$ $TGP / FAL > 5$ (Mal Pronóstico) Bilirrubina > 3 RIN >	$TGP > 2N$ + $> FA$ + TGP / FA entre 2 y 5	$FAL > 2 N$ $TGP / FAL < 2$ $>$ Bilirrubina

Muchas drogas crean un patrón de injuria que tiene un perfil bioquímico, clínico, histológico y cronológico característico, como se muestra mas abajo. En conjunto, ese patrón da una “huella” o “seña” característica a cada droga.

Ejemplo: Acido Valproico / Tetraciclinas

Histología: Esteatosis microvesicular

Bioquímica: moderada elevación de transaminasas

Ejemplo: Isoniazida

Histología: inflamación y necrosis hepatocelular con cuerpos apoptóticos

Bioquímica: elevación de transaminasas y menos prominente elevación de FAL y Bil total (hepatocelular)

Ejemplo: Amoxicilina-Clavulánico / Clorpromazina

Histología: injuria colestática, hepatocitos con bilirrubina y mínima inflamación

Bioquímica: FAL es la enzima más prominentemente elevada (colestasis)

Ejemplo: Fenitoína

Histología: infiltrado inflamatorio rico en eosinófilos en triada portal

Bioquímica: aumento predominante de transaminasas y aumento de FAL no infrecuente

ASPECTOS MORFOLÓGICOS DE LA TOXICIDAD HEPÁTICA INDUCIDA POR DROGAS

Injuria Hepática Aguda

Los agentes tóxicos pueden conducir a injuria citotóxica o colestásica. La injuria citotóxica incluyen no sólo la necrosis, sino también la esteatosis y otras formas de degeneración del hepatocito. La colestasis expresa una interrupción en el flujo biliar con poca o ninguna injuria del hepatocito.

Existe alguna relación entre el tipo de agente hepatotóxicos y las formas de injuria. La mayoría de las hepatotoxinas intrínsecas conocidas, o sea que producen una reacción tóxica predecible, conducen a un patrón de lesión citotóxica y sólo pocas producen colestasis, a diferencia de la injuria

idiosincrática inducida por drogas que puede tener un patrón de lesión citotóxica, colestásica o mixto.

Toxicidad predecible / Intrínseca

- Patrón citotóxico: (más frecuente)
 - a) Necrosis
 - b) Degeneración
 - c) Esteatosis
- Patrón colestásico: (raro)

Toxicidad impredecible / idiosincrática

- Patrón citotóxico
 - a) Necrosis
 - b) Degeneración
 - c) Esteatosis
- Patrón colestásico
- Mixto

Necrosis

Tradicionalmente la necrosis ha sido clasificada como no-zonal y zonal.

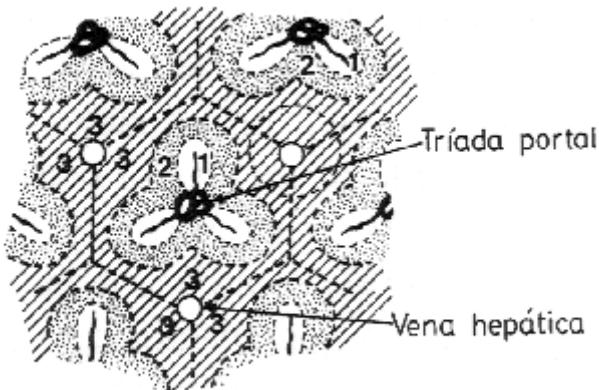
La necrosis zonal se divide según afecte alguna de las tres zonal del acino hepático, la zona 3 (centrolobulillar o perivenular), la zona 2 (medial) y la zona 1 (periférica o periportal).

En general la necrosis producida por hepatotoxinas intrínsecas es zonal, mientras que la producida por una reacción idiosincrática es no-zonal. Existen excepciones como el caso del halotano que pese a producir injuria por una reacción idiosincrática produce necrosis zonal (Zona 3).

La necrosis de la zona 2 es infrecuente salvo por extensión de la necrosis en las zonas 1 o 3.

La zonalidad de la necrosis podría relacionarse con los mecanismos de injuria intrínseca. Por ejemplo la necrosis de la zona 3 producida por el paracetamol, el tetracloruro de carbono y el bromobenceno puede atribuirse a la elevada concentración del sistema citocromo P450 presente en dicha zona, responsables de la conversión de esos agentes en metabolitos hepatotóxicos. La necrosis de la zona 1 causada por los alcoholes puede deberse a la presencia de la alcohol deshidrogenasa en dicha zona.

La zonalidad de la necrosis según el agente implicado se muestra en el siguiente gráfico.⁸



Zona 1
<i>Alcoholes</i>
<i>Fósforo blanco</i>
<i>Sulfato ferroso</i>
Zona 2
<i>Berilio</i>
Zona 3
<i>Norcocaína</i>
<i>Iodoformo</i>
<i>Bromobenceno</i>
<i>Tetracloruro de carbono</i>
<i>Halotano</i>
<i>Paracetamol</i>
<i>Amatoxina</i>

Representación esquemática del acino hepático y las toxinas según zona.⁸

La necrosis que resulta de una reacción idiosincrática es usualmente no-zonal. La mayoría de los agentes medicinales producen necrosis no-zonal mencionaremos los siguientes, ciclofosfamida, clorambucil, diclofenaco, dihidralazina, hidralazina, etionamida, indometacina, isoniazida, 6-mercaptopurina, fenitoína, propiltiouracilo, pirazinamida, sulfonamidas, sulfas, etc.

El daño no-zonal consiste en una degeneración panacinar difusa y necrosis o múltiples áreas de necrosis. Con frecuencia se encuentran cuerpos de apoptosis, estas lesiones no difieren de la producida por una hepatitis viral aguda. La galactosamina es la excepción de agentes de toxicidad intrínseca que produce necrosis no-zonal.

La necrosis no-zonal masiva debe distinguirse de la severa necrosis zonal, en la última aún en extensas necrosis permanece un esbozo de la arquitectura lobular y usualmente si el paciente no fallece cura sin significativa distorsión de la arquitectura o cirrosis. A diferencia de la necrosis zonal, en la necrosis no-zonal masiva no se alcanza a reconocer el acino y puede conducir a una cirrosis post necrótica.⁸

Degeneración

La degeneración del hepatocito puede acompañar o preceder a la necrosis, los cuerpos acidófilos o cuerpos apoptóticos son particularmente característicos de las hepatitis virales o de la injuria producida por drogas o otros químicos. Por otro lado la hialina alcohólica, también conocida como cuerpos de Mallory, no es atribuible sólo al alcohol y aparece con la exposición a otras drogas como amiodarona, griseofulvina o glucocorticoides y en determinadas condiciones clínicas como la diabetes, la obesidad, etc.

Esteatosis

Un gran número de agentes pueden producir esteatosis, pudiendo ser de tipo microvesicular o macrovesicular.

La *esteatosis microvesicular* es producida por tetraciclinas, ácido valproico, aspirina en sobredosis, piroxicam, ibuprofeno, cocaína, amiodarona, talio,

salicilato de metilo, warfarina, varios antirretrovirales nucleósidos y raramente en la esteatosis de origen alcohólica, etc. En ésta forma de esteatosis, el hepatocito contiene pequeñas vacuolas de grasa que no desplazan el núcleo.

En la *esteatosis macrovesicular*, las vacuolas de grasa son mayores y desplazan al núcleo a la periferia, es producida característicamente por el etanol además del metotrexato, amanitina, tetracloruro de carbono, cloroformo, cromo, halotano, metilbromuro, metilcloruro, tetracloroetano, tetracloroetileno, tricloroetileno, minociclina, nutrición parenteral, fósforo, warfarina.

Algunos agentes producen ambas formas de injuria citotóxica, la necrosis y la esteatosis. Para algunos como el tetracloruro de carbono, cloroformo, tetracloroetano, la necrosis es predominante. Para otros como el fósforo blanco la esteatosis es prominente y se acompaña con distintos grados e necrosis.

Colestasis

Las manifestaciones histológicas de la injuria colestática puede consistir en bilis en el espacio canalicular con poca, ninguna o importante injuria del parénquima. Se han reconocido dos tipos principales de injuria colestática inducida por drogas, una es ejemplificada por la ictericia inducida por clorpromazina y la otra por la ictericia inducida por esteroides anabólicos y anticonceptivos. La colestasis inducida por clorpromazina también llamada hepatitis colestática o colestasis hepatocanalicular o por hipersensibilidad, esta acompañada por alguna injuria del parénquima incluyendo cuerpos acidófilos, necrosis o inflamación. La colestasis pura o inducida por esteroides no se acompaña de daño del parénquima.

Respuesta inflamatoria

La respuesta inflamatoria que ocurre en las necrosis inducidas por drogas usualmente es menos prominente que la producida por causa viral. Sin embargo la necrosis producida por fenitoína fundamentalmente y por carbamazepina, sulfonamidas, dapsona, allopurinol y ácido paraminosalicílico esta acompañada por una importante respuesta inflamatoria mononuclear con o sin eosinófilos.

Algunas drogas pueden formar granulomas con o sin otra repercusión hepática. Más de 60 drogas y otros compuestos han sido reportados como causantes de granulomas hepáticos y algunos extrahepáticos. (Ver tabla)⁸

Injuria Hepática Crónica

Si bien la injuria crónica por drogas, así como las lesiones vasculares o neoplásicas desarrolladas por agentes tóxicos escapan al objetivo fundamental de este trabajo las mencionaremos a fin de tener una perspectiva general.

Hepatitis Crónica

Algunos individuos expuestos a hepatotóxicos pueden tener manifestaciones clínicas o analíticas que persistan por más de tres meses. La mayoría de las sustancias causan injuria aguda y algunas además crónica. El grupo de drogas que causan injuria hepática crónica es heterogéneo y se puede clasificar en cuatro categorías.

El primer grupo de agentes causan un síndrome similar por histología, clínica y serológica a la hepatitis crónica autoinmune tipo 1, tienen marcadores serológicos positivos para anticuerpos anti-nucleares y anti-músculo liso (ANA,

ASMA) e hipergamaglobulinemia. En su fisiopatología podría estar involucrado mecanismos de injuria por hipersensibilidad idiosincrática. El 90% de los que desarrollan este cuadro son mujeres, mayores de 40 años que recibieron la droga por varios meses. Tiene un curso benigno cuando se discontinua la droga. Son ejemplos el diclofenaco, metildopa, minocicline, nitrofurantoína, papaverina, pemolina, propiltiuracilo, éxtasis (MDMA), fenofibrate.

El segundo grupo incluye agentes como la dihydralazina y halotano y conduce a una hepatitis crónica con anticuerpos antimicrosomal semejando una hepatitis autoinmune tipo 2. El tercer grupo está insuficientemente caracterizado, no tiene anticuerpos positivos y corresponde a la hepatitis producida por el lisinopril, sulfonamida, tamoxifeno, trazodona, etretinato. El cuarto grupo incluyen drogas como el paracetamol, dantrolene, aspirina e isoniazida que pueden conducir a injuria crónica pero sin actividad inflamatoria. Pocos casos de hepatitis crónica inducida por drogas evolucionan a la cirrosis. Sin embargo, otras formas como la esteatosis por metotrexato pueden evolucionar a la cirrosis.⁸

Lesiones Vasculares

Varias lesiones vasculares pueden ser causadas por drogas. La trombosis de la vena hepática responsable de síndrome de Budd-Chiari puede ser inducido por anticonceptivos orales. La enfermedad venoclusiva del hígado puede ser producida por (azatioprina) agentes utilizados como antineoplásicos y en preparación para transplante de médula ósea, anticonceptivos orales y por la presencia de alcaloides pirrolizidínicos presentes en algunas plantas familias de las leguminosas entre otras.

La peilosis hepática y la dilatación sinusoidal se ven frecuentemente con la exposición a esteroides anabólicos o anticonceptivos.

Neoplasias

La aparición del adenoma hepático está prácticamente restringido a las mujeres en edad de procrear y ligado en el 90% al uso de anticonceptivos orales.

El hepatocarcinoma se puede inducir experimentalmente con múltiples carcinógenos y escapan al objetivo de este trabajo, al igual que el desarrollo de angiosarcoma por diversos agentes entre los cuales el mas conocido es el cloruro de vinilo.

ASPECTOS CLÍNICOS Y DEL LABORATORIO

Evaluación De Enfermedades Pre-Existentes Y Factores Constitucionales

Hay enfermedades preexistentes o factores constitucionales que se asocian con un mayor riesgo de desarrollar una injuria hepática ante la exposición a determinadas drogas.

El ayuno, la desnutrición y el alcoholismo crónico conllevan niveles disminuidos de glutathion, por lo que aumentan el riesgo de hepatotoxicidad por paracetamol.

Los individuos obesos tienen mayor riesgo de hepatotoxicidad por halotano.

El embarazo aumenta el riesgo de reacciones hepatotóxicas por drogas, especialmente en aquellas con una historia de las sensibilidades por drogas.

Existen diferencias en la vulnerabilidad según el sexo y la edad. Las mujeres tienen un mayor riesgo de hepatotoxicidad por halotano, nitrofurantoína, sulindac en comparación con los hombres. Los hombres tienen un mayor riesgo de hepatotoxicidad mediada por amoxicilina-ácido clavulánico en comparación con las mujeres.

Los pacientes de mayor edad tienen un mayor riesgo de lesión hepática ante la exposición a paracetamol, halotano, isoniazida, y amoxicilina-ácido clavulánico, mientras que los niños están más predispuestos a la toxicidad causada por salicilatos y ácido valproico.

Las enfermedades preexistentes también afectan el riesgo de hepatotoxicidad de determinadas drogas, por ejemplo, las personas con insuficiencia renal tienen un mayor riesgo de hepatotoxicidad por tetraciclina vía intravenosa y allopurinol y las personas con trastornos autoinmunes como la artritis reumatoide y el lupus tienen un mayor riesgo de hepatotoxicidad mediada la aspirina. A su vez, la diabetes mellitus aumenta el riesgo de hepatotoxicidad por metotrexato y niacina y las personas con VIH tienen un mayor riesgo de hepatotoxicidad mediada por dapsona y trimetoprima-sulfametoxazol.⁶

Evaluación De Los Hallazgos Del Examen Físico

La enfermedad hepatocelular aguda a menudo se asocia con síntomas de malestar, dolor abdominal e ictericia. La combinación de ictericia, insuficiencia hepática (indicado por un aumento del tiempo de protrombina) y en particular la encefalopatía indica daño hepático grave. El desarrollo de encefalopatía con menos de 26 semanas después de la aparición de la enfermedad, en un paciente sin cirrosis preexistente, es el sello distintivo de la evolución hacia la insuficiencia hepática aguda. Este síndrome tiene un mal pronóstico sin trasplante hepático y es un problema de gran preocupación.

La enfermedad hepática colestásica, es menos probable que sea evolucione a la insuficiencia hepática y se caracteriza por la ictericia y prurito. La recuperación suele ser completa, pero puede tomar varias semanas o meses.

Las manifestaciones o hallazgos clínicos presentes en la evaluación física pueden orientar al agente responsable de la toxicidad inducida por drogas, como se verá mas adelante.⁶

Dermatológicos

Ictericia

Los individuos con toxicidad inducida por *amoxicilina-clavulánico* comúnmente se presentan con ictericia. La latencia en la aparición de la ictericia y el inicio de la terapia suele ser menor a 4 semanas, pero puede ser tan largo como 8 semanas. Un 30 a 60% de los que presentan toxicidad inducida por AMX-CL presentan fiebre, erupción cutánea y eosinofilia, lo que sugiere una reacción de hipersensibilidad.

Los pacientes que presentan toxicidad por *carbamazepina* y *fenitoína* a menudo se presentan con ictericia como parte del pródromo gripal del síndrome de Stevens-Johnson.

La ictericia que se presenta por toxicidad inducida por *clorpromazina* puede ser prolongada y es menos frecuente. Los pacientes con ictericia por *nitrofurantoína* pueden desarrollarla en forma gradual como síntoma de una hepatitis crónica. En el caso que ésta ocurra en el contexto de una enfermedad veno-oclusivo por *azatioprina*, la ictericia puede ir seguida de una rápida progresión con ascitis e hipertensión portal.

Rash

Como se mencionó anteriormente ocurre frecuentemente en la toxicidad por *amoxicilina-ácido clavulánico* lo que sugiere una reacción de hipersensibilidad. También se puede presentar erupción cutánea con fiebre en pacientes con enfermedad veno-oclusiva por *azatioprina*.

En los pacientes con toxicidad por *carbamazepina* y *fenitoína* a menudo desarrollan una erupción exfoliativa como parte del síndrome de Stevens-Johnson.

Prurito

El prurito se presenta asociado a fiebre en los pacientes con toxicidad por *amoxicilina-ácido clavulánico* y menos frecuentemente cuando la toxicidad es por *clorpromazina*.

Sudores nocturnos

Los pacientes con toxicidad por *carbamazepina* a menudo se quejan de sudores nocturnos, como parte del pródromo gripal del síndrome de Stevens-Johnson.

Gastrointestinales

Las náuseas y los vómitos

Aguda de aparición anorexia, las náuseas y los vómitos suelen ocurrir dentro de las primeras horas de la ingestión de niveles tóxicos de *paracetamol* y suelen disminuir dentro de 25 a 48 horas.

Estos síntomas también se presentan en la toxicidad inducida por *amoxicilina-ácido clavulánico*, en la enfermedad veno-oclusiva por *azatioprina* y como parte del pródromo gripal del síndrome de Stevens-Johnson que puede desarrollarse por toxicidad inducida por *carbamazepina* y *fenitoína*.

Hepatomegalia

En los casos de enfermedad veno-oclusiva por *alcaloides tóxicos* encontrados en los preparados de té a base de plantas, las lesiones agudas de la exposición a altas dosis dan lugar a la aparición brusca de dolor abdominal, hepatomegalia, ascitis y rápido aumento de peso.

Los pacientes con toxicidad por *nitrofurantoína* desarrollan hepatomegalia de inicio gradual como parte de la hepatitis crónica.

Cirrosis del hígado

Los pacientes con toxicidad crónica por *nitrofurantoína* pueden desarrollar en un 20% de los casos cirrosis.

Malestar abdominal

Los individuos con toxicidad por *amoxicilina-ácido clavulánico*, *carbamazepina* y *fenitoína* comúnmente se presentan con una historia de malestar abdominal y en el cuadrante superior derecho.

Generales

Los pacientes con toxicidad inducida por *carbamazepina* y *fenitoína* a menudo se presentan con una historia de escalofríos y fiebre, como parte del pródromo gripal del síndrome de Stevens-Johnson.

La fiebre se presenta en un 30 a 60% de los individuos con toxicidad inducida por *amoxicilina-ácido clavulánico* y en un 10 a 40% de los que tienen toxicidad inducida por *clorpromazina*. También este síntoma se presenta en la enfermedad veno-oclusiva inducida con *azatioprina*.

Oftalmológicos

Una aguda inflamación de la glándula lagrimal puede eventualmente ocurrir en los casos de toxicidad por *amoxicilina-ácido clavulánico*.

Respiratorios

Los pacientes con hepatitis crónica por nitrofurantoína pueden desarrollar una enfermedad pulmonar crónica, como la neumonitis intersticial crónica que se presenta en el 20 a 30% de los afectados, y se presentan con tos o disnea.

Evaluación De Los Hallazgos Del Laboratorio

Basándose en criterios de laboratorio, las reacciones hepatotóxicas pueden clasificarse en:

a) Alteración bioquímica hepática:

- TGO, TGP, FAL o bilirrubina total (BT), entre 1 y 2 veces el límite superior a lo normal
- Cualquier incremento aislado incluso > 2N en TGO, FAL, BT

b) Hepatotoxicidad:

- TGP > 3 veces límite superior normal + FAL > 2 veces límite superior normal
- BT > 2 veces límite superior normal + Cualquier elevación de TGP o FAL

La hepatotoxicidad inducida por drogas debería ser considerada cuando los parámetros de daño hepático se asocian a la presencia de síntomas (como fatiga, anorexia, náuseas, malestar abdominal y orinas oscuras) especialmente si ocurren conjuntamente con la alteración de los parámetros de función hepática (bilirrubina total y conjugada, coagulograma, factor V y albúmina).

Existen drogas que pueden producir elevación asintomática y transitoria de transaminasas, como por ejemplo la isoniazida (10% de los pacientes), aspirina, fenitoína y las estatinas sin conducir necesariamente a una significativa hepatotoxicidad.^{15,16,17} Por lo tanto, un test aislado con elevación de transaminasas, no necesariamente predice o indica serían hepatotoxicidad.

En el caso del ácido valproico, el cual puede tener un tratamiento específico, la elevación de las transaminasas hasta en el 40 % de los casos ocurre en forma asintomática.

No hay pruebas que demuestren que a pesar de las instrucciones y advertencias en las etiquetas de drogas, la vigilancia rutinaria de las enzimas hepáticas prevenga una hepatotoxicidad clínicamente significativa, la mayoría de las cuales son *imprevisibles* y muy poco frecuentes.¹⁴

Sin embargo, un resultado anormal en la medición de las transaminasas puede ser un hallazgo en un paciente asintomático que está expuesto a un agente potencialmente tóxico.

El primer paso en la evaluación de un paciente con elevación de enzimas hepáticas, pero asintomático es repetir el test para confirmar el resultado. Si existe una elevación aislada y asintomática de TGP > 2 a 3 veces el valor normal se debe evaluar el caso particular y realizar una monitorización frecuente.⁶ Valores de TGP que se elevan 4 a 5 veces por encima de lo normal debería impulsar la suspensión inmediata del agente sospechado para evitar causar lesiones más severas.

Los valores de TGP son más específicos de daño al hígado que los valores de TGO y ayudan a excluir el posible efecto del alcohol sobre la lesión hepática y/o la lesión muscular.

En el daño hepático alcohólico se mantiene una relación TGO/TGP 2:1 o 3:1 y debe sospecharse como primer causa cuando se cumple dicha relación.^{19,20} En las hepatitis virales y en muchos tóxicos esta relación es inversa.

Otro parámetro de sospecha de daño por alcohol es la elevación de la gamma glutamil transferasa (GGT) que tiene una sensibilidad entre el 52 a 94%.¹⁹ Es interesante recordar que existen otras causas de elevación de GGT, como la fenitoína, la carbamazepina y los barbitúricos. La utilización conjunta de GOT/GPT más GGT tiene una sensibilidad cercana al 95% y una especificidad del 80% en la detección de alcoholismo.²¹

Una relación entre la bilirrubina directa / bilirrubina total es típicamente menor del 50% en la enfermedad hepatocelular, mientras que una relación superior al 50% puede indicar obstrucción extrahepática o intrahepática.

Además de los parámetros de laboratorio que se realizan para evaluar daño y función hepática, la realización de un hemograma completo con recuento diferencial de glóbulos blancos es útil para detectar la presencia de eosinofilia asociada a la injuria hepática por mecanismos de hipersensibilidad.

Dado que el diagnóstico de hepatotoxicidad se realiza por exclusión de otras causas, el testeo de laboratorio debe incluir:

- 1) Test serológicos para hepatitis A, B, C, para excluir causas virales.
- 2) Proteinograma electroforético para detectar incremento de banda polyclonal de Gamma globulinas en caso de hepatitis autoinmune, o disminución marcada de la banda de α -globulinas, en caso de deficiencias de α_1 antitripsina.
- 3) Anticuerpos anti-músculo liso y anti-nucleares, para excluir hepatitis autoinmune.
- 4) Niveles de ferremia y capacidad de transporte de la transferrina, para excluir hemocromatosis.
- 5) Niveles de ceruloplasmina, para excluir Enfermedad de Wilson.
- 6) Niveles de α_1 antitripsina, para excluir su deficiencia.

DIAGNOSTICO Y MANEJO

En general, el diagnóstico de hepatotoxicidad se realiza por exclusión de otras causa, salvo algunas excepciones de injuria por toxicidad intrínseca (dependiente de la dosis, como por ejemplo el paracetamol), en donde los niveles plasmáticos elevados pueden hacer el diagnóstico etiológico.

El primer paso en la evaluación, es obtener una historia clínica completa en un esfuerzo por identificar otras causas de la elevación de aminotransferasas:

- a. La hepatitis viral (A, B y con menor frecuencia C y E)
- b. La hepatitis alcohólica
- c. La hepatitis autoinmune
- d. Los trastornos del tracto biliar
- e. Los problemas hemodinámicos
- f. Las alteraciones metabólicas o genéticas (hemocromatosis, enfermedad de Wilson o déficit de α_1 antitripsina)

En los países en desarrollo, el daño hepático puede ser el resultado de la infección por hepatitis E, en cuyo caso la presencia de anticuerpos debe determinarse.

Las anormalidades del tracto biliar pueden dar lugar a daño hepático a través de la obstrucción o infección, como ocurre en la colecistitis o colangitis. Es adecuado la obtención de imágenes del árbol biliar, a través de la ecografía, tomografía computarizada o resonancia magnética para el estudio cuando se sospecha alguna anormalidad del tracto biliar. El uso de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica permite acoplar al procedimiento diagnóstico intervenciones terapéuticas para aliviar la obstrucción.

Una enfermedad autoinmune se debe sospechar si se produce daño hepático en la presencia de anticuerpos anti-nucleares o anti-músculo liso, o de niveles elevados de globulina.

El antecedente de alteraciones hemodinámicas, como el shock cardiovascular o insuficiencia cardíaca, puede causar daño hepático. En esta situación, una historia de hipotensión o síncope es común y también debe hacer sospechar una causa isquémica o hemodinámica de la hepatopatía. Sin embargo en ocasiones la toxicidad puede ocurrir por una suma de mecanismos como en el caso de la cocaína, donde la injuria por hipertermia e isquemia se suma a la toxicidad directa mediada por radicales provenientes de la norcocaína derivada de su metabolización por la CYP3A4, la cual puede ser inducida por algunos anticonvulsivantes y la nevirapina con el consiguiente aumento de la toxicidad de la cocaína.

Por último, trastornos metabólicos y genéticas pueden producir daño hepático. La elevación de ferritina, de hierro y de la capacidad total de transporte puede sugerir la presencia de hemocromatosis. Un descenso de la alfa1-antitripsina y un fenotipo anormal puede sugerir la enfermedad asociada con una deficiencia de esta proteína, y finalmente un bajo nivel ceruloplasmina en una persona joven con daño hepático sugiere la posibilidad de la enfermedad de Wilson.

Se debe indagar, además, sobre el consumo de drogas con fines recreacionales o adictivos, sobre el consumo de hierbas medicinales (hierbas chinas, hierba de Santiago, así como heliotropo y viboreras) y sobre la exposición a posibles tóxicos en el ámbito laboral. La aparición de síntomas inespecíficos que van desde la anorexia, náuseas, fatiga o de síntomas evidentes como la ictericia con el antecedente de la utilización de medicamentos de venta libre o suplementos dietéticos debería plantear la sospecha de hepatotoxicidad relacionada con drogas.

Cuando otras causas de hepatotoxicidad se han excluido finalmente se debe sospechar como posible agente causante a los fármacos que haya recibido el paciente en los últimos meses. Es importante establecer una relación temporal entre la exposición a la droga y la aparición de daño. (Ver grafico anexo)

En el caso que la hepatotoxicidad se deba a un fármaco, la dificultad en definir la causalidad e identificar al agente responsable puede ser mayor cuando se están administrando muchos medicamentos, como es común en el caso de pacientes en tratamiento anti-neoplásica o con antirretrovirales. El enfoque tradicional ha sido la de retirar selectivamente las drogas sobre la base de suposiciones, en función de experiencias pasadas sobre el perfil de toxicidad

de las mismas. Pero este manejo no siempre es fácil, sobre todo cuando un nuevo medicamento entra en el mercado.

Así, diversos instrumentos han sido creados para ayudar con el análisis de causalidad. Entre las varias escalas la de mayor simpleza, coherencia y probada validación es la descrita por María y Victorino (ver tabla anexa.).¹² Esta escala es fácilmente aplicable ante la sospecha de toxicidad hepática por drogas, en pacientes cuyos puntajes sean menores de 6 podemos descartar el diagnóstico, pero si el puntaje es superior a 17 el diagnóstico es altamente certero.¹³

En cuanto al manejo, es sabido que en la mayoría de los casos, no existe un tratamiento eficaz que no sea la suspensión de la droga y las medidas de soporte general. Las únicas excepciones son la inmediata utilización de N-acetilcisteína en la intoxicación con paracetamol y la administración de carnitina intravenosa para la *injuria mitocondrial hepática* inducida por ácido valproico aún con niveles dentro del rango terapéutico, en pacientes con alteraciones del nivel de conciencia. La hiperamoniemia que caracteriza esta intoxicación puede no acompañarse de insuficiencia hepática o hepatotoxicidad evidente.^{14, 29}

CONCLUSIONES

La hepatotoxicidad es una tiene múltiples etiologías y requiere una sistematización adecuada

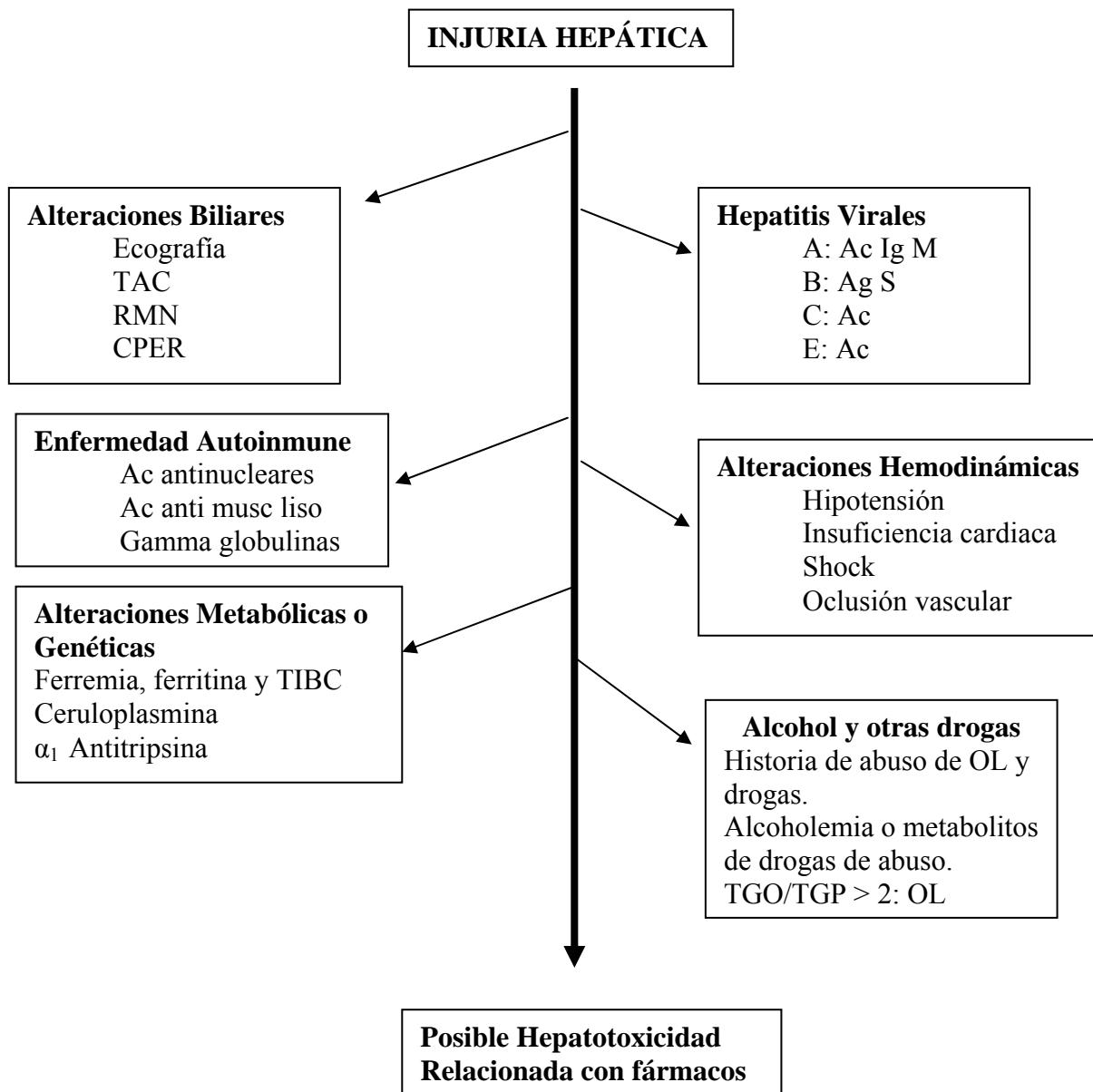
No existe con frecuencia un método diagnóstico preciso por lo que su diagnóstico se debe realizar por exclusión.

El diagnóstico etiológico puede pasar inadvertido dado que frecuentemente se produce independientemente de la dosis y sin una superposición cronológica.

Se debe sistematizar el interrogatorio y los análisis de manera sencilla para descartar otras causas y advertir interacciones metabólicas desfavorables.

La hepatotoxicidad puede ser un fenómeno grave que involucra a diversas especialidades entre las que la Toxicología no puede estar ajena.

Algoritmo diagnostico de hepatotoxicidad relacionada con fármacos



TEST PARA DIAGNOSTICO TEMPRANO DE HEPATOTOXICIDAD¹²

1. Relación temporal entre la ingesta del medicamento y el principio del cuadro clínico		
a) tiempo entre la ingesta del medicamento y el inicio de la primera manifestación clínica.		
4días a 8 semanas (menos de 4 días, en caso de reexposición)	3	
Menos de 4 días o mas de 8 semanas	1	
b) tiempo entre la retirada del medicamento hasta el comienzo de las manifestaciones clínicas.		
0 a 4 días	3	
8 a 15 días	0	
Mas de 15 días (excepto en medicamentos de eliminación muy prolongada como la amiodarona)	-3	
2. Exclusión de otra causa		
Hepatitis viral (A,B,C, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr)		
Enfermedad hepática alcohólica		
Obstrucción biliar		
Enfermedad hepática preexistente		
Otras (embarazo, hipotensión arterial)		
Exclusión completa y sin duda	3	
Exclusión parcial	0	
Detectar causa potencialmente posible	-1	
Detectar causa potencialmente probable	-3	
3. Manifestaciones extrahepáticas		
Rash, fiebre, artralgias, eosinofilia, citopenia		
4 o más	3	
2 o 3	2	
1	1	
Ninguno	0	
4. Reexposición al medicamento en forma intencional o accidental.		
Respuesta positiva a la reexposición	3	
Respuesta negativa o ausente a la reexposición	0	
5. Reportes previos en la literatura de reacciones adversas al medicamento.		
Si	2	
No (medicamentos aceptados hasta por 5 años)	0	
No (medicamentos aceptados por mas de 5 años)	-3	

Diagnóstico definitivo con puntaje	> 17
Diagnóstico probable con puntaje	14 a 17
Diagnóstico posible con puntaje	10 a 13
Diagnóstico improbable con puntaje	6 a 9
Se excluye como diagnóstico con puntaje	< 6

REFERENCIAS

- 1- H. J. Zimmerman. *The adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. Hepatotoxicity. Second Edition 1999. Cap. Hepatic metabolism of foreign compounds.*
- 2- Casarett y Doull. *Fundamentos de Toxicología. Edición en español revisada por M. López-Rivadulla.* 2005
- 3- Larrey D. *Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. Semin Liver Dis.* 2002; 22: 145–55.
- 4- C. y. Chang & t. D. Schiano. *Review article: drug hepatotoxicity. Aliment Pharmacol Therapeutics.* 2007
- 5- Lee WM: *Acute liver failure. The New England Journal of Medicine.* 1993; 329:1862-1872.
- 6- MICROMEDEX DISEASEDEX™ General Medicine Clinical Reviews. *Drug-induced liver disease – Chronic.*
- 7- Jennie L. Walgren, Michael D. Mitchell, and David C. Thompson. *Role of Metabolism in Drug-Induced Idiosyncratic Hepatotoxicity. Critical Reviews in Toxicology,* 35:325–361, 2005.
- 8- H. J. Zimmerman. *The adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. Hepatotoxicity. Second Edition 1999. Cap. Expressions of hepatotoxicity.*
- 9- H. J. Zimmerman. *The adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. Hepatotoxicity. Second Edition 1999. Cap. The spectrum of hepatotoxicity*
- 10- H. J. Zimmerman. *The adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. Hepatotoxicity. Second Edition 1999. Cap. Hepatotoxins and mechanisms of toxicity.*
- 11- Leonard B. Seeff. *The Problems of Establishing Causality. U.S. Food and Drug Administration. Hepatotoxicity Steering Group Meeting.* 2006 Presentations
- 12- María, VAJ; Victorino, MM., *Development and Validation of a Clinical Scale for the Diagnosis of Drug-Induced Hepatitis.*, *Hepatology*, 1997, 26: 664-669.
- 13- Fernando Sierra A. FACG1 Diana del P. Torres P. *Enfermedad hepática tóxica inducida por drogas: Revisión sistemática estructurada. Annals of Hepatology* 2004; 3(1):10-25
- 14- Victor J. Navarro and John R. Senior. *Review article: Drug-Related Hepatotoxicity. The New England Journal of Medicine.* 2006 Volume 354:731-739
- 15- Tolman KG. *The liver and lovastatin. Am J Cardiol* 2002;89:1374-1380.
- 16- Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. *Hepatotoxicity associate with isoniazid preventative therapy: a 7-year survey from a public health tuberculosis clinic.* JAMA 1999;281:1014-1018
- 17- FDA Working Group. *CDER-PhRMA-AASLD Conference 2000: clinical white paper on drug-induced hepatotoxicity, November 2000.*
- 18- William M. Lee. *Review article: Drug-Related Hepatotoxicity. The New England Journal of Medicine.* 2003. Volume 349:474-485 Number 5.
- 19- Daniel S. Pratt and Marshall M. Kaplan. *Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. The New England Journal of Medicine* April 27, 2000. Volume 342 Number 17.

- 20- Zimmerman HJ: *Hepatotoxicity: The Adverse Effects of Drugs and Other Chemicals on the Liver*, Appleton-Century-Crofts, New York, 1978.
- 21- A.Segado Soriano, F. Bandrés y F. Gómez-Gallego. Revisión actualización en marcadores biológicos del etilismo. *Medicina del Trabajo*, 11, 2, marzo-abril 2002 (73-84)
- 22- Johnston DE: *Special considerations in interpreting liver function tests*. *Am Fam Physician* 1999; 59(8):2223-2230. PubMed Abstract:
- 23-Zimmerman HJ & Maddrey WC: *Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: Analysis of instances of therapeutic misadventure.. Hepatology* 1995; 22:767-773.
- 24-Shiodt FV, Rochling FA, Casey DL, et al: *Acetaminophen toxicity in an urban county hospital.. N Engl J Med* 1997; 337:1112-1117.
- 25-Sgro C,Clinard F, Ouazir K. *Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population based stud*. *Hepatology* 2002; 36:451-455
- 26-Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Jick H. *A review of epidemiologic research on drug-induced acute liver injury using the general practice research database in the UK. Pharmacotherapy* 1997;17:721-728
- 27- Meyer UA. *Pharmacogenetics and adverse drug reactions*. *Lancet* 2000; 356:1667-71
- 28-Chen ZR, Somogyi AA. Reynolds G. Bochner F *Disposition and metabolism of codeine after single and chronic doses in one poor and seven extensive metabolisers. Br J Clin Pharmacol* 1991; 31:381-90
- 29- García D, Nogué S, Sanjurjo E y Espígol . *Hiperamonemia secundaria a intoxicación aguda por ácido valproico. Rev. Toxicol.* (2003) 20: 43-45.