

## MEDICAMENTOS E HIGADO

### Farmacocinética. Generalidades (7, 15, 21, 22, 24, 25)

Para que una droga produzca efecto característico debe estar presente en una concentración adecuada en los sitios de acción medicamentosa, dependiendo de la cantidad de droga administrada, de la extensión y velocidad de absorción, distribución, grado de unión a componentes sanguíneos y tisulares, biotransformación y excreción.

### Pasaje de drogas a través de membranas

**I – Difusión pasiva.** Las moléculas se mueven a favor de un gradiente de concentración o electroquímico, sin gasto de energía celular. El transporte no es saturable ni inhibido por otras sustancias. La velocidad de transferencia dependerá de: a) gradiente de concentración a través de la membrana; b) liposolubilidad de la droga (coeficiente de partición aceite-agua); c) peso y tamaño molecular; d) pH del medio y pK de la droga (ácidos y bases débiles); e) área de la membrana.

**II – Transporte mediado por carriers.** a) transporte activo: es selectivo, saturable, requiere energía, la sustancia se transfiere contra un gradiente de concentración o electroquímico sensible a inhibidores metabólicos y a inhibición competitiva; b) difusión facilitada: transferencia a favor de un gradiente, selectivo, saturable, pero independiente de energía metabólica.

**Absorción.** Pasaje de las drogas a través de membranas biológicas desde el exterior a la sangre. Las variables que más frecuentemente influyen son: a) factores mencionados en difusión pasiva; b) solubilidad en la fase acuosa en contacto con la membrana; c) circulación en el lugar de absorción; d) vía de administración.

**Distribución.** Después que una droga es absorbida o administrada en el torrente sanguíneo puede ser distribuida en el líquido intersticial, celular y transcelular, siendo determinado por: a) características fisicoquímicas de la droga; b) flujo sanguíneo regional; c) gradientes de pH; d) unión a proteínas plasmáticas o componentes tisulares.

Las drogas circulan por la sangre unidas a proteínas plasmáticas en grado variable que dependen de su carácter fisicoquímico y de la presencia de otras drogas –interacciones medicamentosas–. Sólo la fracción libre es farmacológicamente activa y la unida a las proteínas funciona como fracción de depósito. Puede haber competencia entre varias drogas por el mismo sitio de unión, lo que conduce al aumento de la droga libre con mayor intensidad de respuesta y una más rápida eliminación.

**Eliminación.** Es la desaparición de la droga del organismo y se realiza por: a) eliminación química o metabólica o biotransformación; b) excreción: salida al exterior de la droga por algunos de los emuntorios naturales.

**Biotransformación.** Comprende: a) oxidación; b) reducción; c) hidrólisis; d) conjugación o síntesis. Las tres primeras se denominan reacciones no sintéticas y pueden conducir a la activación o inactivación de las drogas, en cambio la conjugación lleva habitualmente a la inactivación. La biotransformación se realiza por enzimas: a) enzimas del metabolismo intermedio: que actúan sobre fármacos estructuralmente parecidos a componentes endógenos. Ejemplo: alfa metil dopa; 6-mercaptopurina; b) enzimas extramicrosomales: encargadas de algunas oxidaciones, reducciones e hidrólisis y de los mecanismos de conjugación con acético, glicina, sulfato y glutatión. Estas reacciones ocurren en hígado, en plasma y otros tejidos; c) enzimas microsomales hepáticas: localizadas en el retículo endoplásmico liso. Catalizan oxidaciones y conjugación con glucurónico. Son susceptibles de inducción e inhibición por diversas drogas, lo que puede llevar a una falla medicamentosa o a una intoxicación. Varía con la edad –neonato tiene baja actividad de enzimas microsomales hepática– y en enfermedades hepáticas.

La biotransformación puede originar: a) metabolitos inactivos: lo más habitual; b) metabolitos activos como de parathion o paraxon; c) metabolitos más activos: heroína o morfina; d) metabolitos más tóxicos: fenacetina a acetaminofeno.

**Excreción.** Las drogas pueden eliminarse como metabolitos o sin sufrir cambios. Generalmente las drogas más solubles son eliminadas sin cambios y las liposolubles son transformadas en compuestos hidrosolubles, lo que facilita su eliminación.

**Excreción renal.** Se realiza por: a) filtración glomerular, que depende del grado de unión a las proteínas sanguíneas y del ritmo de filtración glomerular; b) por secreción tubular (activa) para ácidos y bases, no es selectiva y puede haber competencia; c) por reabsorción tubular (pasiva), depende del pH.

Por alcalinización de la orina se favorece la excreción de ácidos débiles y la reabsorción de bases débiles, lo inverso ocurre por acidificación de la orina. Importante en las intoxicaciones medicamentosas para modificar la vida media de medicamentos que están sujetos a este proceso.

**Excreción hepática o biliar.** El ciclo enterohepático hace que muchas sustancias excretadas por

bilis sean reabsorbidas nuevamente en el intestino delgado, continuando hasta que se elimine por biotransformación o excreción renal.

En el hígado hay transportes por difusión pasiva: excretándose drogas liposolubles como los alcaloides —estricnina, quinina, hormonas esteroideas—; y por transporte activo para las moléculas polares, como los glucurónidos y sulfatos etéreos, productos de la biotransformación hepática de las drogas que, al llegar al intestino, generalmente se eliminan con las heces. Hay transporte activo para bases y ácidos fuertes en contra de un alto gradiente de concentración bilis/sangre de 50/1, pudiendo citarse a las rifamicinas, tetraciclinas y penicilinas entre los ácidos; entre las bases, la estreptomycinina, kanamicina y compuestos de amonio cuaternario. Se eliminan por la bilis, además, ioduros y metales pesados, a través de finos poros de la membrana celular.

El hígado es el más importante órgano que interviene en la biotransformación de las drogas. Por su acción enzimática convierte las drogas en compuestos hidrosolubles, polares, con bajo coeficiente de partición aceite/agua que pueden ser excretados así por la orina o la bilis.

Las sustancias que poseen un peso molecular mayor de 200 y que pueden ser conjugadas y metabolizadas en el hígado, se excretan por la bilis. A medida que el peso molecular es más pequeño, la ruta urinaria es la más importante.

**Vida media de eliminación.** La eliminación de las drogas responde por lo general a una cinética de primer orden, por lo tanto la cantidad de droga eliminada en la unidad de tiempo es proporcional a la cantidad que se encuentra en ese momento en el organismo. Expresamos la velocidad de eliminación por la vida media química o de eliminación, es decir, el tiempo necesario para que la cantidad de droga existente en el organismo se reduzca a la mitad. En muy pocos casos el proceso de eliminación puede ser saturado, dando como resultado una cinética de orden cero: aquí una cantidad de droga es eliminada por unidad de tiempo independientemente de su concentración sanguínea. Ejemplos: alcohol y ácido salicílico a altas concentraciones.

Como las drogas se eliminan en forma exponencial (primer orden) siempre existe droga residual de la dosis anterior, llevando a una acumulación progresiva hasta que la cantidad eliminada es igual a la administrada. La concentración de droga fluctúa alrededor de una concentración media o meseta. Cuanto menor es la vida media de la droga más rápidamente se alcanza la concentración meseta en sangre.

## MEDICAMENTOS Y DISFUNCION HEPATICA (19, 27, 34)

Como el hígado es la sede principal de la biotransformación de medicamentos del organismo humano, cabría esperar que una disfunción hepática por enfermedad altere la eliminación de los medicamentos y varíe por lo tanto la vida media: de esta manera se han registrado diferencias con la carbenicilina, cloramfenicol, diazepam,

isoniazida, lidocaína, meperidina, meprobamato, fenobarbital, prednisona, rifampicina. Es de destacar que no se registraron diferencias con la aminopirina, clorpromazina, dicumarol, difenilhidantoína y ácido salicílico. Siendo contradictorio para la antipirina, pentobarbital, fenilhidantoína y tolbutamida.

Dejando como concepto que la eliminación de algunas drogas no se altera por enfermedad hepática aunque la biotransformación se realice en ese órgano. Se necesitan estudios de Farmacología Clínica más precisos donde se evalúe estadísticamente la enfermedad hepática aguda o crónica, el estado nutricional, interacciones medicamentosas, factores genéticos, ambientales, eliminación renal, alimentación, flora intestinal y formas de administración de las drogas para precisar mejor estos conceptos.

## MEDICAMENTOS QUE PRODUCEN HEPATOTOXICIDAD (27, 24, 25, 34)

Los medicamentos administrados pueden dar:

a) **hepatotoxicidad directa.** Tiene las siguientes características: 1) son dosis dependientes; 2) predecibles; 3) pueden reproducirse por estudio de Farmacología experimental en animales; 4) período latente corto entre el momento de la administración y efecto tóxico; 5) va asociado generalmente a lesión tóxica renal, gastrointestinal y del sistema nervioso central. Ejemplos: tetracloruro de carbono, tetraciclinas en embarazadas, drogas citotóxicas, salicilatos a altas dosis. b) **hepatotoxicidad indirecta o alérgica:** 1) es independiente de la dosis; 2) es impredecible; 3) no se reproduce en animales de experimentación; 4) período latente variable por probable sensibilización; 5) concomitantemente o no tienen: erupciones cutáneas, eritematoescamosas o papulosas, fiebre, artralgias, eosinofilia hepática o tisular, discrasias sanguíneas; 6) rara en niños; 7) si llega al coma, mortalidad elevada.

Comprenden:

- I) Ictericia hepatocelular, tipo hepatitis viral.
- II) Ictericia colestática intrahepática, tipo hepatitis colangioliítica.

III) Mixtas.

I) Drogas conocidas que pueden causar preponderantemente ictericia hepatocelular: Anestésicos: halotano, metoxiflurano, éter, cloroformo. Inhibidores de la MAO: iproniazida, isocarboxacida, nialamida, fenzelina. Antituberculosos: isoniazida, pirazinamida, etionamida, ácido paraaminosalicílico. Agentes antimicrobianos: sulfonamidas, penicilinas, novobiocina, triacetiloleandomicina. Antirreumáticos: cincofeno, fenilbutazona, oxifenbutazona, indometacina, probenecid, allopurinol, ácido acetil salicílico. Antineoplásicos: ciclofosfamida, 6-mercaptopurina; mitramicín; cloram-bucil; uretano; azathioprina. Anticonvulsivantes: difenilhidantoína, trimetadiona, fenobarbital. Antitiroideos: tiouracilo, propil-tiouracilo, metimazol. Hipoglucemiantes: carbutamida, acetoxamida, clorpropamida. Otras drogas: clordiazepóxido, carbamazepina, griseofulvina, nicotinamida, vitamina A, quinacrina, metil-dopa, dapsona, iodo-cloridroxiquinina, ácido aminocaproico.

II) Drogas conocidas que producen ictericia colestática intrahepática: Fenotiazinas; clorpromazina, promazina, trifluoperazina, tioridazina, flufenazina, mepazina, perfenazina, prometazina, trimeprazina. Tranquilizantes menores: clordiazepóxido, meprobamato. Antidepresivos tricíclicos: imipramina, amitriptilina, desimipramina, nortriptilina. Andrógenos y esteroides anabólicos: metiltestosterona, noretandrolona, fluoximesterona, oxandrolona, oximetazona, metandrostenolona. Anovulatorios. Sulfonilureas: tolbutamida, clorpropamida, acetoexamida. Antimicrobianos: tetraciclinas, estolato de eritromicina, oxacilina, nitrofurantoína, sulfamidas. Antitiroideos: tiouracilo, metimazol. Antineoplásicos: 6-mercaptopurina, tioguanina. Otras drogas: clorotiazida, indometazina, griseofulvina, carbamazepina, fenindiona, tripelenamina, ácido nicotínico, carbarzone.

III) Mixtas: alfa-metil dopa, clorambucil, fenilbutazona, sulfonas, 6-mercaptopurina, procainamida.

Las drogas además pueden producir: cirrosis postnecróticas luego de severos daños hepáticos por

cincofeno, halotano, iproniazida, metaexamida, acetoexamida, cirrosis biliar luego de prolongada colestasis por arsenicales orgánicos, clorpromazina y tolbutamida; fibrosis por hiperavitaminosis A, methotrexato y clorambucil.

Hepatomas por estrógenos y esteroides androgénicos, adenomas benignos por anovulatorios, oximetazona, metiltestosterona y metandrostenolona; es sugestivo que los estrógenos inducen a tumores benignos mientras que los andrógenos a malignos.

Peliosis hepática. Rara y discutida lesión hepática producida por noretandrolona cuya lesión principal son lagos sanguíneos dentro del parénquima hepático en pacientes con mal estado nutricional.

Drogas que pueden producir kernicterus: sulfonamidas y salicilatos pueden desplazar a la bilirrubina de la seroalbúmina incrementando la que atraviesa la barrera hematoencefálica, la novobiocina y vitamina K pueden aumentar la bilirrubina por interferir con la conjugación hepática de la misma, especialmente en el neonato.

**TABLA FARMACOCINETICA DE LOS PRINCIPALES MEDICAMENTOS** (2, 4, 7, 15, 21, 22, 23, 24, 27, 34)

Drogas	Unión a las pr. plasm. %	Vida media en horas	Vía principal de excreción
<b>Antimicóticos:</b>			
Anfotericina B	90	24	No renal
Griseofulvina	?	20	Renal
5-fluorocitosina	10	5	Renal
<b>Antituberculosos:</b>			
PAS	60 a 70	0,75	Renal-Hepático
Etambutol	10	4	Renal
Isoniazida <sup>1</sup>	10	½ acetilador rápido 1,5 acetilador lento	Hepático-Renal(*)
Rifampicinas <sup>2</sup>	60 a 90	2 a 5	Hepática(*)
<b>Aminoglucósidos:</b>			
Amikacina	0	2 a 2,5	Renal
Gentamicina	0 a 20	2	Renal
Kanamicina	0	3 a 4	Renal
Neomicina	?	2	Renal
Estreptomina	35	2,5	Renal
<b>Cefalosporinas:</b>			
Cefalexina	15	0,9	Renal
Cefalotina	65	0,5 a 0,9	Renal-Hepático
Cefradina	75	0,5	Renal
Cefaloridina	70	1,5	Renal
Cefapirina	65	0,5	Renal
Cloramfenicol <sup>3</sup>	60	2,5	Hepático-Renal(*)
Eritromicina	70 a 75	1,2 a 2,6	Hepática(*)
Lincomicina	70	4 a 5	Hepático-Renal
Mandelato de metenamina	?	3 a 6	Renal
Metronidazol	20	6 a 4	Renal
Ac. nalidíxico	93	1,5	Renal-Hepático
Nitrofurantoina	?	0,3	Renal

Drogas	Unión a las pr. plasm. %	Vida media en horas	Vía principal de excreción
<b>Penicilinas:</b>			
Amoxicilina	15 a 25	1	Renal
Ampicilina	16 a 20	1,8	Renal-Hepático
Carbencilina	50	1,5	Renal-Hepático
Cloxacilina	94	0,5	Hepático-Renal(*)
Dicloxacilina	96	0,5	Renal-Hepático(*)
Meticilina	37	0,5	Renal-Hepático
Oxacilina	92	0,5	Renal-Hepático
Penicilina G	20 a 60	0,5	Renal-Hepático
Quinina	70	4,6	Hepático-No renal
Sulfametoxazol <sup>5</sup>	40 a 70	9 a 11	Renal
Sulfizoxazol	85	3 a 7	Renal
Trimetoprima	60	10 a 15	Renal
<b>Tetraciclinas:<sup>6</sup></b>			
Tetraciclina	25	6 a 12	Renal-Hepático
Doxiciclina	80 a 93	15 a 25	Renal-Hepático(*)
Clortetraciclina	45	8,5	Renal-Hepático
Oxitetraciclina	20	12,7	Renal-Hepático
Demeclorciclina	65	15,5	Renal-Hepático
<b>Analgésicos:</b>			
Acetaminofeno <sup>7</sup>	25 a 50	2	Hepática
Ac. acetil salicílico	87 <sup>8</sup>	2 a 4,5 15 a 30 Dosis mayor	Renal - Hepático
<b>Hipnoanalgésicos y antagonistas:</b>			
Codeína	?	?	Hepático-Renal(*)
Meperidina <sup>9</sup>	40 a 60	0,2	Hepático-Renal(*)
Metadona	71 a 87	13 a 55	Hepático-Renal
Morfina <sup>10</sup>	35	2 a 3	Hepático-Renal - 12 % Gastrointestinal - 12 % (*)
Nalorfina	?	1 a 5	Hepática(*)
Pentazocina	50 a 75	2 a 3	Hepático-Renal - 12 % (*)
Propoxifeno	10	3 a 12	Hepático-Renal - 23 % (*)
<b>Barbitúricos:<sup>11</sup></b>			
Pentobarbital	61	17 a 50	Hepática(*)
Fenobarbital	20 a 50	37 a 96	Hepático-Renal
Secobarbital	44	30	Hepática(*)
<b>Benzodiazepinas:<sup>12</sup></b>			
Clordiazepóxido	86 a 93	6 a 30	Hepática(*)
Diazepán	97 a 98	20 a 90	Hepático-Renal(*)G. I.
Flurazepán	?	47 a 100	G. I.-Renal(*)
Glutetimida <sup>13</sup>	45	10 a 45	Hepática
Haloperidol <sup>14</sup>	2	13 a 35	Hepático-Renal-G. I. (*)
Litio <sup>15</sup>	0	5 a 40	Renal
Meprobamato <sup>16</sup>	30	9 a 11	Hepático-Renal - 10 %
Metacualona	80	0,9	Hepática
<b>Fenotiazinas:<sup>18</sup></b>			
Clorpromazina	90	2 a 31	Hepática
<b>Antidepressivos tricíclicos:<sup>17</sup></b>			
Amitriptilina	96	11,7 a 73,5	Hepático-Renal - 5 % (*)
Demetilimipramina	90 a 92	4 a 53	Hepático-Renal - 5 % (*)
Imipramina	96	3,5 a 16	Hepático-Renal - 5 % (*)
Nortriptilina	94	14 a 93	Hepático-Renal - 5 % (*)

Drogas	Unión a las pr. plasm. %	Vida media en horas	Vía principal de excreción
<b>Antiarrítmicos:</b>			
Lidocaína <sup>19</sup>	66	0,1 a 2,2	Hepático-Renal - 20 % (*)
Procainamida <sup>22</sup>	14 a 23	2,5 a 4,9	Renal-Hepático
Propranolol <sup>20</sup>	90 a 96	3,5 a 6 oral 2 a 4 IV	Hepática(*)
Quinidina <sup>21</sup>	82	3,5 a 9	No renal-Renal - 20 % (*)
<b>Antihipertensivos:</b>			
Clonidina <sup>23</sup>	?	6,3 a 23,4	No renal(*)
Diazóxido	90	17 a 31	No renal-Renal - 20 % (*)
Guanetidina	0	48 a 72	Renal-No renal
Hidralazina	87	1,5 a 8,3	Hepático-Renal-G. I.
Metildopa <sup>24</sup>	0	1,4 a 8,1	Renal-Hepático 18 a 48 %
Nitroprusiato	0	- 10 minutos	No renal(*)
Prazosín	97	2 a 3	Hepático-Renal - 5 % (*)
Reserpina <sup>25</sup>	40	4,5	No renal(*)
<b>Glucósidos cardiotónicos:</b>			
Digitoxina <sup>26</sup>	94	72 a 200	Hepático-Renal
Digoxina <sup>27</sup>	20 a 30	36	Renal-No renal 15 a 40 %
<b>Diuréticos:<sup>28</sup></b>			
Acetazolamida	70 a 90	8	Renal
Bumetamida	85 a 90	0,8 a 1	Renal-No renal(*)
Clortalidona	90	54	Renal-No renal
Ac. etacrínico	Alto	2 a 4	Hepática
Furosemida	95	0,5	Renal(*)
Espirinolactona	98	0,2 a 24	Hepática
Tiazidas	60	1 a 2	Renal
Triamtireno	40 a 70	2	Hepático-Renal
<b>Anticoagulantes:</b>			
Heparina <sup>29</sup>	Alta	0,3 a 0,5	No renal(*)
Warfarina	97	42	No renal(*)
<b>Antihistamínicos:</b>			
Clorfeniramina	72	12 a 15	Hepático-Renal - 7 % (*)
Difenhidramina	98	4 a 7	Hepático-Renal - 4 %
<b>Agentes antineoplásicos e inmunosupresores:<sup>30</sup></b>			
Adriamicina	Gran unión a tejidos	1,1 a 17	Hepática(*)
Azatioprina	30	3	No renal
Bleomicina	?	?	Renal
Ciclofosfamida	50	6	Hepático-Renal
Citosina arabinosa	?	2 a 3	No renal(*)
5-fluoracilo	?	Gran vida media en médula	Hepática-Renal(*)
Metotrexato	50 a 70	1,3 a 27	Renal
Procarbazina	?	7 minutos	Renal
Vincristina	?	?	Hepática(*)
<b>Corticoesteroides:<sup>31</sup></b>			
Cortisona	80	0,5 a 2	Hepática(*)
Dexametasona	?	4	Hepática(*)
Hidrocortisona	?	1,5 a 2	Hepática(*)
Metilprednisolona	?	3,5	Hepática(*)
Prednisolona	70	4	Hepática(*)
Prednisona	70	1	Hepática(*)

Drogas	Unión a las pr. plasm. %	Vida media en horas	Vía principal de excreción
<b>Agentes que se usan en la artritis y gota:<sup>32</sup></b>			
Allopurinol	0	2	Renal
Colchicina	10 a 20	0,3	Renal-Hepático
Tiomalato de Au y Na	95	100 días	Renal
Isopropfen	?	2,5	Renal
Indometazina <sup>32</sup>	99	1,5 a 3,5	Hepático-Renal
Fenilbutazona <sup>33</sup>	30	48 a 72	Hepática
Probenecid <sup>34</sup>	80	6 a 12	No renal-Renal
<b>Agentes usados en neurología:</b>			
Difenilhidantoína <sup>35</sup>	90	22	Hepático-Renal(*)
Levodopa	?	3/4	No renal(*)
Neostigmina	0	?	No renal
Primidona	0	3 a 12	Hepático-Renal
Triexifenidilo	?	?	No renal(*)
Trimetadiona	0	12 a 24	Hepática
Acetohexamida <sup>36</sup>	65 a 90	7	Renal-Hepático
Clorpropamida	60 a 90	36	Hepático-Renal
Gliciclamida		7	
Glibenclamida		4 a 5	
Glipizida		4 a 5	
Glibornurida		8	
Carbutamida		30	
Insulina cristalina	5	2	Hepático-Renal
Fenformina	?	3	Renal-Hepático
Tolbutamida	95	5	Hepático-Renal
<b>Agentes bloqueantes neuromusculares:</b>			
Galamina	?	?	Renal
Succinilcolina	?	Corto	No renal
Tubocurarina	30	0,5	Renal(*)
<b>Otras:</b>			
Clofibrato	96	17	Hepático-Renal
Propiltiouracilo	57	4,5	Renal
Metimazol	5	3,8	Renal
Teofilina	20	3 a 9	Hepática(*)

Referencias(\*): Indica que hay que mantener la misma metodología, sin espaciar ni reducir la dosis de administración del medicamento, aun en la insuficiencia renal grave, hasta con un filtrado glomerular de

menos 10 ml/minuto, lo que indica generalmente que la vía de excreción principal es extrarrenal, siendo con mayor incidencia hepática y menos frecuente gastrointestinal (G. I.).

#### Notas

- 1) Si se efectúa una curva de distribución de frecuencias se ve que la de los pacientes que reciben isoniácida es bimodal "en camello" que se debe a una mayor o menor cantidad de transacetilasa, que hace que tenga dos tipos de vida media según sean acetiladores lentos o rápidos.<sup>(11)</sup> Estudios de farmacogenética indican que el acetilador lento se transmite por herencia con carácter autosómico recesivo. Se ha descrito correlación entre la susceptibilidad de los pacientes a la hepatitis por isoniácida en los acetiladores rápidos de la droga en el hígado; la acetilisoniácida, no la isoniácida, es hidrolizada a acetilhidracida libre que por activación metabólica por oxidasa P 450 se convierte en agente hepatotóxico.<sup>(33)</sup>

- 2) La cantidad de rifampicina excretada en la bilis es fija, de manera que un exceso es eliminado en la orina. De esta manera con dosis pequeñas la eliminación mayor es biliar. Mientras que a dosis elevada la excreción es urinaria. La vida media se alarga el doble en la obstrucción coledociana.<sup>(3)</sup>
- 3) Los niños tienen una deficiencia de glucoronil-transferasa y la eliminación del cloramfenicol es más lenta y los niveles sanguíneos de cloramfenicol libre son más altos. La vida media en el recién nacido es de 25 horas y se alarga la vida media también cuando hay insuficiencia hepática.
- 4) El estolato de eritromicina puede dar en el 2 al 4 %: dolor hepático, fiebre, náuseas, vómitos e ictericia, aumentando la bilirrubina, transaminasas y fosfatasa. Hepatitis colostática o hepatotóxica.<sup>(14)</sup>

- 5) Pueden producir hepatitis, complicación poco frecuente pero grave por acción tóxica directa de las sulfonamidas sobre la célula hepática pudiendo dar necrosis y atrofia amarilla aguda, cuadro con: hepatalgia, hepatomegalia, vómitos, fiebre e ictericia —no hemolítica.
- En las mujeres embarazadas o en recién nacidos prematuros pueden las sulfonamidas desplazar a la bilirrubina de las proteínas sanguíneas y dar lugar: Kernicterus (ictericia nuclear cerebral dando lugar a deficiencias mentales, sorderas y trastornos extrapiramidales —corea atetosis.
- 6) Las lesiones hepáticas pueden producirse especialmente en mujeres embarazadas con dosis elevadas de tetraciclina por vía endovenosa, teniendo hiperbilirrubinemia, vómitos y depresión nerviosa, hasta pueden llegar al coma por hepatotoxicidad directa.<sup>(9, 13)</sup>
- 7) Pueden producir necrosis hepática.
- 8) El ácido acetilsalicílico ha producido daño hepatocelular en lupus eritematoso.
- 9) En enfermedades hepáticas agudas y crónicas virales y cirrosis se altera la eliminación hepática.
- 10) La unión a las proteínas plasmáticas disminuye en la insuficiencia renal grave.
- 11) Los barbitúricos son inductores enzimáticos, es decir que aumentan las enzimas correspondientes, aumentando el número de hepatocitos, del retículo endoplásmico de los microsomas hepáticos, del ácido ribonucleico mensajero, del citocromo P 450, todos los elementos que intervienen en la biosíntesis de dichas enzimas. Por interacción medicamentosa aumenta la biotransformación de anticoagulantes, tranquilizantes, hipnoanalgésicos, analgésicos antipiréticos y de los propios barbitúricos, disminuyendo la actividad medicamentosa. Aumenta además el metabolismo de hormonas: andrógenos, estrógenos, corticoides y tiroxina, activando a la sintetasa que interviene en el metabolismo de las porfirinas, pudiendo precipitar un ataque agudo en pacientes con porfiria hereditaria y autosómica dominante, por aumento de la biosíntesis de porfirinas.
- Los barbitúricos de acción corta han de usarse con precaución en la insuficiencia hepática, los barbitúricos de acción prolongada que dependen fundamentalmente de la excreción renal para la eliminación, son menos afectados en la disfunción hepática.<sup>(21, 24, 25, 27)</sup>
- 12) Clordiazepóxido puede aumentar las transaminasas y raramente dar una ictericia colostática. Las benzodiazepinas han logrado gran popularidad en el tratamiento del síndrome de supresión alcohólica además de usarse como tranquilizantes y facilitadores de la hipnosis. Duplicando la vida media en hepatitis virales agudas y crónicas, también lo hace en la cirrosis hepática.<sup>(1)</sup>
- 13) La vida media se incrementa con la dosis y la hipotensión arterial.
- 14) Las butirofenonas —haloperidol— no modifican la función hepática y es excepcional la producción de ictericia.
- 15) La vida media plasmática no revela la acumulación tisular.
- 16) El meprobamato en hepatitis viral y cirrosis duplica la vida media.
- 17) Infrecuentemente los antidepresivos tricíclicos pueden producir ictericia colostática que responde bien cuando se suprime el medicamento. La injuria hepatocelular es de etiología alérgica.<sup>(28)</sup>
- 18) El grupo farmacológico de las fenotiazinas —clorpromazina y derivados— producen ictericia colostática en el 1 a 2 % de los pacientes, no dependiendo de la dosis administrada; el 20 al 50 % presentan reacciones anictéricas. Los síntomas se inician generalmente cuatro semanas luego de haber iniciado el tratamiento, aunque pueden aparecer con una dosis sola e inclusive 18 días luego de haber suspendido la droga. La ictericia es precedida por fiebre, mareos, vómitos, epigastralgias, rash cutáneo o artralgias, hepatomegalia, ocasional esplenomegalia y adenomegalia, eosinofilia temprana, bilirrubina directa mayor que la indirecta aumentadas, fosfatasa alcalinas y colesterol elevados con variables incrementos de transaminasas. La biopsia hepática muestra canalicúlos dilatados, inflamación portal y pequeñas reacciones hepatocíticas de probable etiología alérgica, pudiendo llegar a la fibrosis portal o cirrosis biliar con xantomatosis. Otras fenotiazinas usadas como antieméticos como la proclorperazina y la prometazina o antipruriginosas como la trimeprazina infrecuentemente han producido ictericia colostática. Hay sensibilidad cruzada entre la clorpromazina y promazina o entre la tioridazina y trifluoperazina.
- En pacientes cirróticos la clorpromazina se elimina sin modificar la vida media aunque no se hayan medido los metabolitos.
- En esas circunstancias son más sensibles a la droga, medido por electroencefalografía.<sup>(4, 7)</sup>
- 19) La vida media puede alargarse en la insuficiencia cardíaca o en la reducción del flujo sanguíneo hepático o de ambas y la excreción aumenta en orinas ácidas.
- 20) El clearance depende del flujo hepático.
- 21) La excreción aumenta en orinas ácidas. Por etiología alérgica, muy baja reacción hepatocelular mixta.<sup>(8)</sup>
- 22) La procainamida ha desarrollado ictericia hepatocelular mixta de probable etiología alérgica, incidencia muy baja.<sup>(20)</sup>
- 23) En la uremia disminuye su unión a las proteínas.
- 24) La alfa metil dopa ha sido relacionada como la causa de ictericia en 30 oportunidades. Etiología alérgica, hepatocelular, con valores de transaminasas muy altos, en la histología se encontró degeneración y necrosis, fiebre anemia autoinmune hemolítica, anticuerpos antinucleares y factor plasmático L. E.<sup>(32)</sup>
- 25) Farmacocinética biexponencial por drogas y metabolitos, la vida media plasmática no refleja la captación de los tejidos y biológicamente la vida media es de 11,5 a 16 días.
- 26) Digitoxina, la conversión a digoxina 8 % se incrementa en la insuficiencia renal grave, la vida media disminuye en la nefrosis y en la insuficiencia renal grave, disminuye su unión a las proteínas plasmáticas a un 88 %.
- 27) La vida media se incrementa con la hiperazolemia prerrenal.
- 28) Raros casos de hepatitis hepatocanalicular con tiazídicos por mecanismo alérgico. Con la furosemida en experimentos en ratas se demostró una necrosis centrolobulillar hepática. Escasas necrosis hepáticas en humanos; en estudios de Farmacología experimental en animales de laboratorio parece que la furosemida se convierte en un compuesto arílico que se une a macromoléculas hepáticas y produce necrosis masivas del hígado.<sup>(34)</sup>
- 29) La vida media de la heparina se incrementa con la dosis.
- 30) La evaluación del daño hepático producido por agentes antineoplásicos e inmunosupresivos hay que deslindarla del proceso que motivó la indicación del tratamiento. Si al administrar una droga anticancerosa se produce una remisión del proceso con mejoría del estado general y en esas circunstancias apareciera una ictericia, se puede pensar en una enfermedad iatrogénica por droga; si en cambio apareciera concomitantemente con

el brote evolutivo de la enfermedad, debe pensarse en etiología neoplásica y no iatrogénica. Las drogas antineoplásicas, particularmente la 6-mercaptopurina, pueden producir colestasis y daño hepatocelular, y drogas como ciclofosfámid, clorambucil, uretano y azatioprina raramente pueden producir muerte por daño hepático.

Fibrosis hepáticas con inflamación portal se han descrito en la terapia con metotrexato en la psoriasis.<sup>(31)</sup> Similar hallazgo producido por el clorambucil.

- 31) Los corticosteroides con gran frecuencia se utilizan en enfermedades hepáticas agudas y crónicas reproduciendo moderada infiltración grasa con hepatomegalia, por el uso prolongado que se utilizan por su acción antiinflamatoria y por el efecto sobre enfermedades autoinmunes de ciertos tipos de hepatopatías crónicas. La conjugación hepática de la hidrocortisona puede encontrarse perturbada en hepatopatías, pero sus niveles séricos son generalmente normales y se puede deprimir la función hipofisaria por elevación del cortisol libre debido a la lentitud de su conjugación.<sup>(21)</sup>

- 32) El cincófono es una droga antirreumática en desuso por sus efectos hepatotóxicos, los otros agentes de este grupo producen inferiores casos de daño hepático. La aspirina puede producir daño hepático en pacientes con lupus eritematoso que se reproduce al readministrarles; el mecanismo puede ser por toxicidad directa o por alergia. La indometacina puede causar ictericia hepatocelular de etiología alérgica, inclusive ictericias colestáticas.<sup>(5, 12, 18)</sup>
- 33) La fenilbutazona por mecanismos alérgicos puede dar ictericias mixtas acompañadas de agranulocitosis y por tal motivo el hígado puede tener una agresión microbiana directa.<sup>(6, 10, 30)</sup>
- 34) Probenecid: hay muy pocos casos de ictericia alérgica tipo hepatocelular o mixtas.<sup>(26)</sup>
- 35) Difenilhidantoína puede producir ictericia hepatocelular; asociado a otros signos de alergia son raros.<sup>(16)</sup>
- 36) Los hipoglucemiantes orales sintéticos pueden producir ictericia hepatocelular o de tipo colangioliática o antictéricas.<sup>(17)</sup>

## BIBLIOGRAFIA

- 1 ABBRUZZESE, A., y SWANSON, J.: Jaundice after therapy with chlorthalidoxepoxide hydrochloride. *New Eng. J. Med.*, 273:321, 1965.
- 2 BENNET, W.; SINGER, I.; GOLPER, T.; FEIG, P.; COGGINS, C.: Guidelines for Drug. Therapy in Renal Failure. *Ann. of Int. Med.*, 86:754, 1977.
- 3 BINDA, G.; DOMENICHINI, E.; GOTTARDI, A.; ORLANDI, B.; ORTELLI, E.; PACINI, B., y FOWST, G.: Rifampicin, a general review. *Arzneimittel-Forsch.*, 21:1907, 1971.
- 4 BOCKUS, H.: *Gastroenterology*. Ed. Saunders Company, 111: 327, 1977.
- 5 BOYER, T. D., y ROUFF, S. L.: Acetaminophen-induced hepatic necrosis and renal failure. *J. A. M. A.*, 218:440, 1971.
- 6 COLTORI, M.; CUCCURULLO, L.; DEL VECCHIO, BLANCO, C.: Morphological aspects of hepatitis induced by phenylbutazone derivatives. *Acta Hepatosplenol.*, 18:206, 1971.
- 7 CRUFF, CARANASOS, G.; STEWART, R.: Clinical problems with drugs. En: *Major Problems in Internal Medicine*, V. Ed. Saunders, U. S. A., 1975, p. 131.
- 8 DEISSEROTH, A.; MORGANROTH, J.; WINOBURO, S.: Quinidine-induced liver disease. *Ann. Int. Med.*, 77:595, 1972.
- 9 DOWLING, H. F., y LEPPER, H. H.: Hepatic reactions to tetracycline. *J. A. M. A.*, 188:307, 1964.
- 10 ENGLEMAN, E. P.; KRUPP, M. A.; RINEHART, J. F.; JONES, R. C.; GIBSON, J. R.: Hepatitis following the ingestion of phenylbutazone. *J. A. M. A.*, 156:98, 1954.
- 11 EVANS, D. A. P.; MANLEY, K. A., y Mc KUSICK, V. A.: Genetic control of isoniazid metabolism in man. *Brit. M. J.*, 2:485, 1965.
- 12 FENECH, F. F.; BAUNISTS, W. H.; GRECH, J. L.: Hepatitis con biliverdinemia in association with indomethacin therapy. *Brit. Med. J.*, 3:155, 1963.
- 13 GAPPOD, L. P.; LAMBERT, H. P., y O'GRADY, F.: Antibiotic and chemotherapy. 4th Ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1973.
- 14 GILBERT, F. I.: Cholestatic hepatitis caused by esters of erythromycin and oleandomycin. *J. A. M. A.*, 182:1048, 1962.
- 15 GOODMAN, L.; GILMAN, A.: *The pharmacological basis of therapeutics*. Mac Millan Ed. 5, New York, 1975, p. 2.
- 16 HARINASUTA, V., y SIMMERMAN, H. J.: Diphenhydantoin-sodium hepatitis. *J. A. M. A.*, 203:103, 1968.
- 17 HAMFF, L. H.; FERRIS, H. A.; EVANS, E. C.; WHITEMAN, H. W.: The effects of tolbutamide and chlorpropamide on patients exhibiting jaundice as result of previous chlorpropamide therapy. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 74:820, 1959.
- 18 KELSEY, W. M.; SCHARY, J. M.: Fatal hepatitis probably due to indomethacin. *J. A. M. A.*, 199:586, 1967.
- 19 KOCHAR, M. S., y WANG, R. I. H.: Considerations in prevention and care of drug-induced liver damage. *Drug Ther.*, 3:90, 1973.
- 20 KING, J. A.; BLUNT, R. E.: An unexpected reaction to procainamide. *J. A. M. A.*, 186:603, 1963.
- 21 LITTER, M.: *Farmacología*. Ed. El Ateneo, 5ª edición, Buenos Aires, 1975, p. 113.
- 22 MARDONES, J.: *Farmacología*. Ed. Intermédica, Buenos Aires, 1976, p. 23.
- 23 MELMON, K.; MORELLI, H.: *Farmacología clínica*. Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires, 1975, p. 120.
- 24 PEREZ, V.: *Hígado y drogas*. Ed. Paidós, Buenos Aires, 1969, p. 80.
- 25 PEREZ, V.; ARAUBEHATY, J.; TISCORNIA, O.; LARRECHEA, I.: *Gastroenterología*. Ed. El Ateneo, 2ª edición, Buenos Aires, 1977, p. 607.
- 26 REYNOLDS, E. S.; SCHLANT, R. C.; GONICK, H. C., et al.: Fatal massive necrosis of the liver as a manifestation of hypersensitivity to probenecid. *New Eng. J. Med.*, 256:592, 1957.
- 27 SHERLOCK, S.: *Enfermedades del hígado y del sistema biliar*. Ed. Beta, Buenos Aires, 1976, p. 288.
- 28 SHORT, M. H.; BURNS, J. M.; HARRIS, M. E.: Cholestatic jaundice during imipramine therapy. *J. A. M. A.*, 206:1791, 1968.
- 29 SHOREY, J.; SCHENBER, S.; SUKI, W. N., et al.: Hepatotoxicity of mercaptopurine. *Arch. Int. Med.*, 122:54, 1968.
- 30 STEIMBERG, G. L.; BOHRD, M. G.; ROODENBURG, A. T.: Agranulocytosis following phenylbutazone therapy; report a fatal case. *J. A. M. A.*, 152:33, 1953.
- 31 TOBIAS, H.; AUERBACH, R.: Hepatotoxicity of long term methotrexate therapy for psoriasis. *Arch. Intern. Med.*, 132:391, 1973.
- 32 TYSELL, J. E.; KNAUER, R. M.: Hepatitis induced by methyl dopa (Aldomet®); report of a case and review of the literature. *Amer. J. Dig. Dis.*, 16:849, 1971.
- 33 WOLFE, J. D.; METZGER, A. L., y GOLDSTEIN, R. C.: Aspirin hepatitis. *Ann. Intern. Med.*, 80:74, 1974.
- 34 ZIMMERMAN, H.: *Director huésped: Clínicas Médicas de Norteamérica, Enfermedades del hígado*. Ed. Interamericana, primera edición española. Julio de 1975, p. 879.