



Informativo FundHepa

No. 18 Hepatotoxicidad

Promover la Salud Hepática en México

Contenido

- **Sabías que...** Muchos compuestos químicos presentes en medicamentos y remedios naturistas pueden provocar daño hepático.
- **Para ampliar la información...** Respuesta del hígado a la exposición de agentes químicos.
- **Preguntas frecuentes**
- **Mitos y realidades**
- **Dato Curioso** Paracelso y la Toxicología
- **Signos alentadores** Red multicéntrica latinoamericana
- **Es importante** El alcohol, un hepatotóxico muy común
- **Noticias Interesantes** Red multicéntrica latinoamericana

Editorial

El hígado presenta una localización estratégica que le facilita llevar a cabo su gran tarea de mantener el equilibrio metabólico del organismo. Es el encargado de extraer de la sangre y procesar todos los materiales absorbidos para su catabolismo, es decir, de transformar biomoléculas complejas en moléculas sencillas, almacenar la energía química desprendida en forma de moléculas de ATP, almacenar y/o excretar la bilis, además de transformar también las sustancias que no son útiles en el organismo y que requieren ser eliminadas.

El hígado es generalmente el órgano que sufre de las reacciones adversas que los compuestos químicos producen por el papel central que tiene en la biotransformación y excreción de las sustancias, y por ser el primer órgano al que llega la sangre proveniente del intestino con bajo contenido de oxígeno y alto contenido de nutrientes, pero también de sustancias que son tóxicas y que pueden dañarlo.

En este informativo te presentamos que es la hepatotoxicidad, como el hígado puede ser dañado por las sustancias que ingerimos, que absorbemos por la piel o bien que respiramos y que llegan al hígado para su transformación.

Sabías que... muchos compuestos químicos, incluyendo medicinas, remedios de la herbolaria, productos naturales, contaminantes ambientales y suplementos alimenticios como vitaminas, antioxidantes, minerales, proteínas, etc. son capaces de provocar algún grado de daño al hígado.

El daño hepático depende de la dosis a la que nos exponemos, es por ello que el concepto de dosis es muy importante y se define como la cantidad de una sustancia a la que se expone una persona durante un período de tiempo. La dosis es una medida de la **exposición**. Se expresa generalmente en miligramos o gramos (cantidad) por kilo de la persona expuesta (medida del peso corporal) por día (medida del tiempo). En general, cuanto mayor es la dosis, mayor es la probabilidad de un efecto tóxico.

La presentación clínica de la hepatotoxicidad es muy variada, puede aparecer como hepatotoxicidad subclínica, hepatitis o inflamación del hígado aguda, hepatitis fulminante, hepatitis crónica, o cirrosis. Generalmente la hepatitis crónica y la cirrosis, que son la progresión del daño del hígado, se dan cuando se tiene una exposición repetida al agente tóxico.

Aunque la incidencia de daño hepático por fármacos es difícil de calcular porque su registro es inexacto, se estima que hay de 12 a 19 casos por 100,000 y que es causante de 2 a 5% de los ingresos hospitalarios por ictericia.

La toxicidad inducida por medicamentos es responsable del 25% de todos los casos de pacientes con hepatitis aguda necrosante.*

Infórmate:

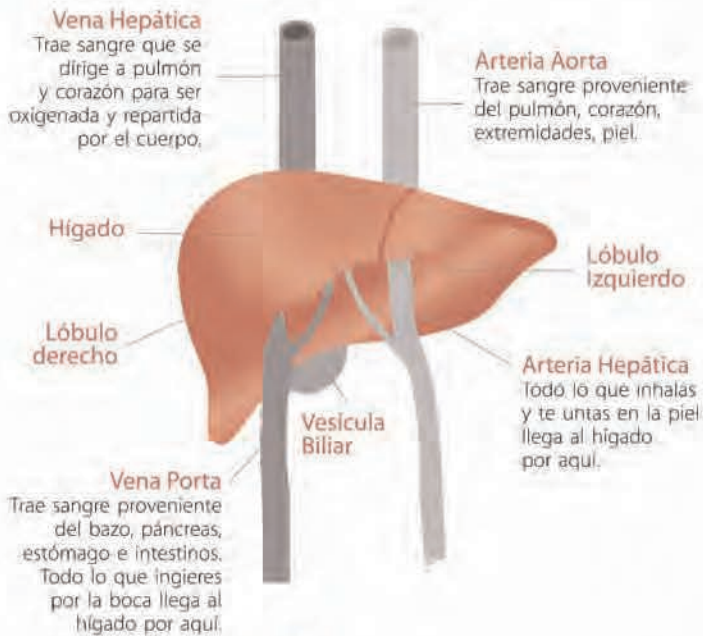
www.higado.com.mx
informate@fundhepa.org.mx

*Kuntz E., Kuntz H., *Hepatology principles and practice*, 2nd Ed. Springer 2006



Es importante hacer la diferencia entre los términos toxina y tóxico. La toxina se refiere a una sustancia generalmente venenosa producida por organismos, como animales, plantas, hongos, bacterias y otros organismos biológicos, las cuales varían enormemente en su efecto, que va desde breve y leve como en el caso de la toxina del aguijón de una abeja, hasta mortal, casi de inmediato, como es el caso de la toxina botulínica, es decir, las toxinas pueden tener un efecto tóxico. Cuando hablamos de un agente tóxico nos referimos a productos naturales que se encuentran en el ambiente, o bien, que son producidos artificialmente.

Circulación hepática y vías de exposición a sustancias tóxicas.



Para ampliar la información...

Tipos de exposición a los agentes tóxicos

La respuesta del hígado a la exposición de agentes químicos depende de la dosis, del tipo de compuesto, del tipo celular afectado y de la duración de la exposición al agente químico y puede ser:

Exposición aguda: significa que se estuvo en contacto con el agente tóxico en una sola ocasión.

Exposición crónica: significa que el individuo estuvo en contacto en varias ocasiones con el agente tóxico durante un periodo de tiempo.

Un daño ligero en el hígado generalmente es reversible, como sucede en la colestasis temporal, reducción u obstrucción del flujo de la bilis, que se da debido a la exposición crónica a estrógenos. Sin embargo, algunos agentes pueden causar daño severo con una sola dosis, como en el caso del acetaminofeno o tetracloruro de carbono que disparan la muerte del parénquima hepático, que es el tejido que hace que el hígado sea funcional.

Tipos de tóxicos

Las sustancias extrañas que pueden dañar al hígado, incluyendo a los productos medicinales se dividen en hepatotóxicos **obligados y facultativos**.

Las hepatotóxicos obligados, también llamados predecibles, causan daño hepático en todas las personas que se han expuesto a ellos, ya sea porque la sustancia no puede detoxificarse, porque este proceso no puede hacerse tan rápido como es necesario y ocasiona directamente la destrucción de las estructuras celulares o bien, porque en el proceso de transformación se bioactiva una sustancia tóxica. Algunos ejemplos de estos son: las toxinas que están presentes en el hongo *Amanita phalloides* que ocasionan la muerte de las células del hígado y el metanol, ya que cuando las personas toman bebidas adulteradas con éste, al metabolizarlo se produce formaldehído, que es mucho más tóxico que el metanol.



Algunas preparaciones medicinales que inicialmente mostraron ser no hepatotóxicas pueden convertirse en hepatotóxicos obligados en sobredosis como en el caso de: isonazida, mercaptopurina, metotrexato, acetaminofen (paracetamol), tetraciclina y otras.

Las hepatotóxicos facultativos o no predecibles sólo causan daño en un pequeño número de personas expuestas; en las que existe una hipersensibilidad individual o en quienes por una situación particular se da la producción de hepatotóxicos indirectos en el proceso de biotransformación. Algunos ejemplos de hepatotóxicos facultativos son: las sulfamidas o la nitrofurantoína que se usan como antibiótico y el halotano que es un anestésico*.

**Fernández, T., Manual de patología médica y fitoterapia. Universidad Pontificia Comillas, España, 2000.*

Tipos de daño hepático por tóxicos

Las funciones principales del hígado pueden alterarse de distintas formas por la exposición aguda o crónica a los agentes tóxicos. La exposición a un agente tóxico puede:

- Inhibir o impedir el transporte y los procesos de síntesis causando disfunción sin un daño celular apreciable.
- Causar la pérdida de funcionalidad cuando el tóxico mata un número considerable de células.
- Causar daño crónico cuando la masa celular que ha muerto es remplazada por tejido cicatricial no funcional, por ejemplo en la ingestión prolongada de alcohol.

Una consecuencia del daño hepático que merece enfatizarse es que la pérdida de la función hepática puede llevar al mal funcionamiento de otros órganos y a la muerte.



Mecanismos por los que se daña el hígado:

Los principales mecanismos que se conocen hasta ahora son:

- ▶ **Estrés oxidante:** Dentro de las células vivas existen reacciones llamadas de oxidación y reducción en las que los elementos químicos ceden y aceptan electrones. El elemento que cede electrones se "oxida". Todas las células tienen mecanismos antioxidantes para mantener dichas reacciones en equilibrio, detoxificar los reactivos intermedios y reparar el daño resultante. Cuando en el medio existe más oxidación de la que se puede controlar, se llama estrés oxidante. En el hígado, el estrés oxidante causa que el glutatión, poderoso antioxidante, se agote, con el subsecuente daño o incluso muerte celular.
- ▶ **Peroxidación de los lípidos:** Cuando los lípidos de las células del hígado se oxidan por acción de los radicales libres las membranas celulares se lastiman llevando incluso a la muerte celular.
- ▶ **Inhibición de la beta-oxidación:** es cuando se evita que los ácidos grasos que ingerimos en la dieta se transformen, debido a ello hay un aumento en la formación de radicales de oxígeno en la mitocondria y se produce lipoperoxidación, lo que puede a su vez llevar a esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis.
- ▶ **Inhibición de la síntesis de proteínas:** Algunas sustancias pueden inhibir la síntesis de enzimas, proteínas estructurales y apolipoproteínas. El resultado es un mal funcionamiento del hígado por la falta de algunas proteínas y enzimas, además de la acumulación de grasa en las células del hígado.
- ▶ **Desorden de la síntesis del grupo hemo:** el grupo hemo es el pigmento rojo de la hemoglobina de la sangre que permite el transporte de oxígeno. Algunas sustancias químicas pueden hacer que su producción en el hígado se vea afectada ocasionando unas enfermedades llamadas porfirias secundarias con síntomas intestinales o cutáneos.
- ▶ **Inhibición del transporte de ácidos biliares:** se ha descrito que más de 100 medicamentos pueden causar colestasis intra-hepática, es decir, reducción u obstrucción del flujo de la bilis en el hígado. En este caso, el mecanismo de transporte canalicular, en el que la bilis es movilizada gracias a la acción de unas proteínas se ve afectado. Los ácidos biliares acumulados dañan a las células y les producen la muerte.
- ▶ **Reacciones inmunoalérgicas:** algunos químicos tienen la capacidad de alterar la formación de proteínas de manera que éstas inducen la producción de anticuerpos contra ellas. El resultado es una reacción inmune con la capacidad de destruir a los hepatocitos que tienen esas proteínas en su superficie.
- ▶ **Carcinogenesis:** las sustancias que llegan al hígado son activas o pueden ser activadas metabólicamente y causan daño en el DNA que puede culminar en mutaciones que a su vez pueden iniciar un proceso canceroso.

A continuación se enlistan algunos ejemplos de sustancias que pueden producir daño al hígado. Es importante recalcar que la dosis de una sustancia es lo que determina el daño.

Sustancia	Para qué se usa	Tipo de daño que producen
Tetracloruro de carbono	Disolvente	Hígado graso
Etanol	Bebidas alcohólicas	
Acetaminofen (paracetamol)	Analgésico	Muerte de los hepatocitos
Diclofenaco	Antiinflamatorio	Respuesta mediada por sistema inmune
Ciclosporina A	Inmunosupresor	Colestasis canalicular
Estrógenos	Terapia hormonal	
Manganeso	Micotoxina del hongo <i>Amanita Phalloides</i>	
Faloidina		
Amoxicilina / ácido clavulánico	Antibiótico	Daño de los canalículos biliares
Esteroides anabólicos	Aumentar masa muscular	Desórdenes sinusoidales
Vitamina A	Suplemento alimenticio	Fibrosis y cirrosis.
Andrógenos	Aumentar masa muscular	Tumores
Hierro	Suplemento alimenticio	Fibrosis
Extractos concentrados de té verde	Bajar de peso	Falla hepática aguda

Preguntas frecuentes

¿Qué significa biotransformación y cómo puede este proceso hacer que una sustancia no tóxica se transforme en una que sí es?

El término **biotransformación** se define como los cambios químicos de una sustancia dentro de las células del organismo. El proceso de biotransformación se lleva a cabo principalmente en el hígado y cumple una importante labor en el proceso de eliminación de sustancias tóxicas.

La eliminación de sustancias originadas dentro del cuerpo o endógenas y de las de origen externo al cuerpo o exógenas es necesaria cuando éstas:

- No sirven para la producción de energía.
- No se necesitan para el mantenimiento estructural.
- No pueden almacenarse sin causar daño.

Todas las sustancias extrañas deben de romperse y/o metabolizarse para volverlas más solubles y poder ser eliminadas.

Las sustancias gaseosas se excretan a través de los pulmones y las sustancias solubles en agua se excretan a través del riñón o por medio de la bilis en las heces. Sin embargo, las sustancias liposolubles no pueden excretarse sin ser modificadas previamente mediante la biotransformación.

Durante la biotransformación de las sustancias se generan nuevos compuestos químicos llamados metabolitos, generalmente menos tóxicos que las sustancias originales y que se eliminan con más facilidad. Sin embargo, en algunos casos el metabolito es más tóxico que la sustancia original como puede suceder en el caso del paracetamol y el metanol, y en estas ocasiones los síntomas de la hepatotoxicidad por el metabolito aparecen más tardíamente.

¿Qué factores pueden hacer que se tenga diferente toxicidad entre individuos de una población?

La biotransformación de las sustancias depende de varias características endógenas y exógenas. Algunos factores son **no variables** como la carga genética que cada individuo tiene, que puede hacer que las reacciones de biotransformación sean más rápidas o más lentas, el género y la edad.

También hay factores que son **variables** como pueden ser las enfermedades coexistentes, diabetes, enfermedades hepáticas o renales, endocrinopatías, sobrepeso, desnutrición por falta de proteínas, consumo de alcohol, tabaco o drogas, uso de medicamentos, embarazo, metales pesados, así como que se tomen al mismo tiempo sustancias que pueden potenciar el efecto tóxico de otras, etc.

¿De qué depende que una sustancia provoque daño tóxico si es considerada un medicamento?

Todo medicamento es un compuesto químico y ejerce su efecto a una determinada dosis, es decir, el efecto terapéutico se da a la dosis que nos dan los médicos. Sin embargo, los medicamentos también tienen efecto tóxico si se incrementa la dosis.

Un ejemplo muy ilustrativo es el caso del paracetamol (acetaminofeno) que posee propiedades analgésicas y anti-piréticas y cuyo uso se ha incrementado, sustituyendo paulatinamente al ácido acetil salicílico, dado que no provoca alteraciones en el pH de la sangre, ni de la coagulación, a dosis terapéuticas la aparición de efectos secundarios es menor.

Los efectos lesivos del paracetamol se atribuyen específicamente al metabolito que se produce durante la biotransformación, la N-acetilbenzoquinonimida, la cual es un oxidante fuerte normalmente neutralizado por el glutatión. Sin embargo, cuando este metabolito excede la síntesis de glutatión por su alta dosis, se acumula uniéndose a aminoácidos de enzimas y otras proteínas hepáticas a las que inactiva, provocando lesiones hepáticas, fundamentalmente necrosis.

La aparición de efectos tóxicos en adultos tiene lugar tras la ingestión de 150-250 mg/Kg de peso, mientras que puede llegar a tener un efecto letal con dosis superiores. Determinados factores como la edad, la dieta, el estado nutricional deficiente, el alcoholismo o la asociación con ciertos medicamentos como los barbitúricos, aumentan la susceptibilidad a esta sustancia.

El cuadro clínico de toxicidad por este medicamento se caracteriza por presentar un período de latencia de 2 a 3 días. Las primeras manifestaciones de hepatotoxicidad son raras antes de 12 horas y suelen consistir en vómitos, dolor en la parte superior del abdomen del lado derecho y presencia de inflamación hepática. Después de 12 a 14 horas de la ingestión empiezan a ser anormales las pruebas de función hepática, aumentando espectacularmente las aminotransferasas (aspartato y alanina) y la deshidrogenasa láctica. La ictericia se manifiesta al tercer o cuarto día y si la necrosis hepatocelular es masiva esta se hace aparente al cuarto o quinto día, aunque antes suele haber un cuadro de confusión, hipoglucemia, hiperventilación y diátesis hemorrágica secundaria a los trastornos de la coagulación.

Este es un claro ejemplo de cómo un medicamento puede llegar a provocar daño hepático y pone en claro la relevancia de la dosis que tomamos, y el por qué nunca debemos exceder la dosis que el médico indica.



Mitos y Realidades

Es importante desintoxicar el hígado periódicamente.

El hígado está equipado con su propio sistema para desintoxicarse por lo que no es necesario someterse a programas severos de desintoxicación que incluso pueden resultar peligrosos. En el mercado existe una gran variedad de productos "naturistas" que pretenden limpiar el hígado y que han mostrado ser más nocivos que útiles.

Lo que es más importante es adoptar un estilo de vida que evite que el hígado se dañe por efecto de compuestos químicos y que le permita automantenerse. Las acciones concretas que recomendamos son:

- Limitar el consumo de alcohol.
- Nunca automedicarse y respetar siempre la dosis recomendada por el médico.
- No consumir suplementos alimenticios, vitaminas, minerales o hierbas que no hayan sido debidamente recomendados por un profesional de la salud acreditado para ello.
- Ser cuidadoso con todos los productos que entran en contacto con nuestra piel o que inhalamos, como cosméticos, cremas, productos de limpieza, aerosoles, pegamentos, pinturas, etc.
- Llevar una dieta adecuada, que ayude al hígado a defenderse de los agresores externos. Los granos y cereales enteros, las frutas y verduras de colores brillantes y las grasas provenientes del aguacate y las nueces, las carnes magras y el pescado contienen sustancias precursoras del glutatión y otros antioxidantes que el hígado necesita para realizar sus funciones de biotransformación.
- Tomar suficiente agua para mantener un óptimo nivel de hidratación que permita al organismo realizar todas sus funciones, especialmente las de eliminación.
- Hacer ejercicio regularmente permite al hígado mantenerse libre de acumulación de grasas y ejercer sus funciones más eficientemente.

La hepatotoxicidad es evidente para el médico.

Las sustancias potencialmente hepatotóxicas pueden disparar un amplio rango de cambios funcionales y morfológicos en el hígado, que no son característicos. El daño hepático resultante puede tener síntomas semejantes a casi cualquier enfermedad hepática aguda ó crónica. Esto significa que, en términos de función, morfología y presentación clínica es virtualmente imposible diferenciar entre enfermedades hepáticas causadas por sustancias tóxicas y las otras enfermedades hepáticas a las que imitan.

Debido a que la hepatotoxicidad puede presentarse de diversas formas y a que el agente agresor no siempre puede identificarse fácilmente, el médico debe considerarla como una posibilidad diagnóstica mediante un diagnóstico de exclusión y el paciente debe de abordarse como cualquier paciente que llega por alteración de la función hepática. Para llegar al diagnóstico de hepatotoxicidad es necesario

descartar otras causas de enfermedad hepática como autoinmunidad o enfermedad de vías biliares y valorar también la hepatotoxicidad sobrepuesta a enfermedad hepática preexistente.

Los productos naturales no pueden causar hepatotoxicidad.

Los productos naturales están formados por moléculas que son compuestos químicos, y como tales pueden causar hepatotoxicidad. Algunos productos naturales pueden contener sustancias que a muy baja dosis pueden ser tóxicas, como en el caso de algunas toxinas de hongos; otras requieren de mayor dosis para tener el efecto nocivo.

Dato curioso

Paracelso, médico del siglo XVI es considerado el padre de la toxicología ya que demostró y dio a comprender la relación dosis-respuesta diciendo: "Todas las sustancias son veneno, no hay ninguna que no tenga efecto tóxico. La dosis correcta diferencia un veneno de un remedio".

La toxicología es la ciencia biomédica que se ocupa de los efectos adversos que ejercen las sustancias químicas en organismos vivos. Comprende el estudio de los efectos tóxicos de fármacos sobre sistemas biológicos, enfatizando en los mecanismos de acción de la toxicidad, en las condiciones que ocurren y su tratamiento.

La toxicidad se define como la capacidad o propiedad relativa de una sustancia para producir una lesión anatómica o fisiológica, directa o indirectamente.

Mendoza, N. *Farmacología Médica*, Ed. Panamericana. México, 2008.



Signos alentadores

Creación de una red multicéntrica, multidisciplinaria de sospechas de hepatotoxicidad por medicamentos o preparados de herbolaria en Latinoamérica.

Actualmente existe un enorme interés internacional y grandes iniciativas para armonizar la metodología de identificación de casos y así aumentar el número de muestras para realizar estudios genéticos de susceptibilidad a la hepatotoxicidad, identificación de nuevos biomarcadores de daño hepático tóxico y de progresión de daño.

El objetivo de este grupo es que se pueda incorporar a países de Latinoamérica en la identificación y caracterización de pacientes con hepatitis tóxica y formar una amplia red iberoamericana. Esta propuesta permitirá generar un conocimiento que favorezca una traslación rápida de los resultados y conocimiento a la práctica clínica con importante impacto en la salud pública.

Esta red latinoamericana se suma a otros esfuerzos existentes para el mejor conocimiento y la prevención del daño hepático inducido por medicamentos y suplementos.

Para mayor información, consultar:

<http://www.slatindili.uma.es/>

<http://livertox.nih.gov/index.html>

Es importante

El alcohol un hepatotóxico muy común.

El alcohol es una de las sustancias hepatotóxicas que más se consumen en el mundo. La capacidad para degradar alcohol es, en gran medida, dependiente de factores genéticos. Aproximadamente el 90% del alcohol ingerido se degrada en el hígado y el resto en la mucosa del estómago gracias a la acción de la enzima alcohol deshidrogenasa. La edad, el sexo y otros factores pueden interferir en la capacidad de un organismo de manejar el alcohol.

El metabolismo y la tolerancia del alcohol dependen en gran medida de si el consumo del mismo es un evento singular, intermitente o continuo. El exceso en el consumo de alcohol hasta el punto del abuso, cuya dosis varía de persona a persona según los factores antes mencionados, se caracteriza por la ocurrencia de daño físico.

Los estados tempranos de daño hepático por abuso del alcohol se caracterizan por una acumulación de lípidos llamada también hígado graso, debido a la disminución del uso de los lípidos como fuente de energía y la disminución en la habilidad de sintetizar lipoproteínas para transportar los lípidos fuera del hígado.

A medida que el daño por el alcohol progresa, hay un número apreciable de células muertas, la masa funcional del hígado es reemplazada por tejido cicatricial y la capacidad hepática de biotransformación va disminuyendo. Así, las personas con cirrosis hepática debida al abuso del alcohol frecuentemente llegan a tener procesos de detoxificación deficientes tanto del amonio que se forma por el catabolismo de los aminoácidos y como de la bilirrubina que se forma de la ruptura de la hemoglobina. Las hemorragias no-controlables debido a la síntesis inadecuada de los factores de coagulación son una complicación fatal común de la cirrosis alcohólica. La exposición a etanol también incrementa la susceptibilidad del hígado a un daño inflamatorio posterior.



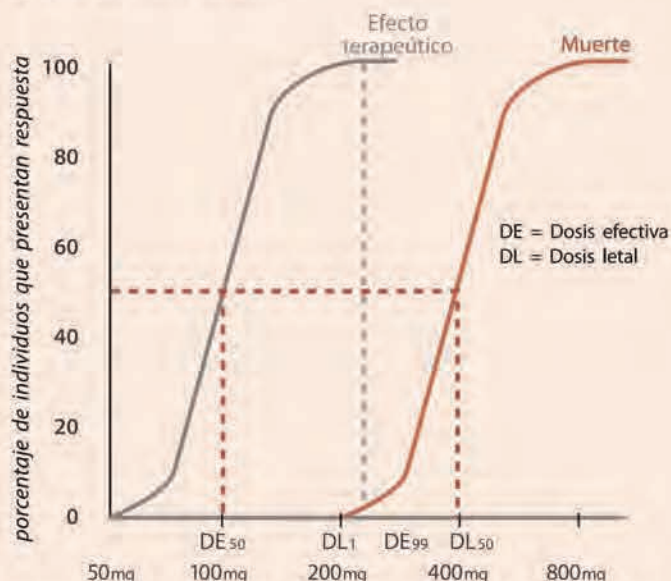
Números Publicados Informativo 1 / El Hígado, Informativo 2 / Enfermedades, Informativo 3 / Vacunas, Informativo 4 / Trasplante, Informativo 5 / Alcohol, Informativo 6 / Hígado Graso, Informativo 7 / Hepatitis A, Informativo 8 / Hepatitis B, Informativo 9 / Hepatitis C, Informativo 10 / Nutrición e Hígado, Informativo 11 / Cirrosis, Informativo 12 / Enfermedades Autoinmunes, Informativo 13 / Cáncer, Informativo 14 / Actividad Física, Informativo 15 / Prevención, Edición Especial I / El hígado, breve historiografía, Edición Especial II / El hígado en México, breve historiografía, Informativo 16 / Sobrepeso y Obesidad, Informativo 17 / Toma el control de tu salud.

Disponibles en: www.fundhepa.org.mx

¡ Noticias interesantes !

Las dosis terapéuticas de los medicamentos que existen en el mercado no ponen en riesgo la salud.

Es importante mencionar, que para que un medicamento salga al mercado debe de presentar una gran diferencia entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica o letal de tal forma que una ligera variación en la dosis que toma el enfermo no lo ponga en riesgo de toxicidad. En la siguiente gráfica, la primera curva marca la dosis requerida para causar el efecto deseado en el 50% de los animales de laboratorio en los que se prueban; la segunda curva sirve para establecer la dosis letal que produce la muerte al 50% de los animales.



Adaptada de: Arias, T., Tapia JL., Glosario de medicamentos: desarrollo, evaluación y uso. Organización Panamericana de la Salud, 1999.

Próximo
Número

Herbolaria

Directorio

Lic. Nut. Lorena Stoopon Barois
Coordinación FundHepa Educa

Dra. Concepción Gutiérrez Ruiz
Directora Editorial

Dr. David Kershenobich Stalnikowitz
Presidente Médico Honorario

Dr. Enrique Wolpert Barraza
Presidente Comité Científico

D.G. Leonor Carrillo Fernández
Diseño Gráfico

Infórmate

Tel. 56 63 • 48 86

Fax 56 61 • 50 97

www.fundhepa.org.mx

informate@fundhepa.org.mx



FundHepa
Fundación Mexicana
para la Salud Hepática



INSTITUCIONALIDAD
Y TRANSPARENCIA

Fundación Mexicana para la Salud Hepática A.C.

Donataria Autorizada