

## Revista Médica del Hospital General de México

Volumen  
Volume **64**

Suplemento  
supplement **1**

Julio-Septiembre  
July-September **2001**

*Artículo:*

# Hepatopatía por antiinflamatorios no esteroideos

Derechos reservados, Copyright © 2001:  
Sociedad Médica del Hospital General de México, AC

**Otras secciones de  
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in  
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



**Medigraphic.com**



## Hepatopatía por antiinflamatorios no esteroideos

Juan Ramón Aguilar Ramírez\*

Los agentes hepatotóxicos se clasifican en farmacológicos, patológicos o genotóxicos (alteraciones del DNA) y su incidencia y severidad generalmente guarda relación con la concentración del agente tóxico en el organismo.

También deben considerarse los factores de riesgo para desarrollar daño hepático que en el caso de fármacos son los siguientes: enfermedad hepática crónica, enfermedad concomitante, edad avanzada, polifarmacia, sexo femenino, alcoholismo y drogadicción. La hepatotoxicidad por medicamentos obedece a causas de lo más variado y esto obliga al clínico a estar alerta pues los pacientes pueden tener el problema y estar asintomáticos y tener alteración de las pruebas funcionales hepáticas o hepatitis aguda o crónica, colestasis, esteatosis, cirrosis o insuficiencia hepática aguda. De ahí de que para su identificación oportuna deberán tomarse en cuenta no sólo las cualidades hepatotóxicas del o de los medicamentos sino los factores de riesgo, el criterio clínico y los estudios de laboratorio y gabinete pertinentes. La mejor medida preventiva es encontrar evidencias de hepatotoxicidad en su inicio o cuando son leves.

A propósito del factor de riesgo citado, la enfermedad concomitante, en el caso de las enfermedades reumáticas no debe perderse de vista que por sí mismas algunas pueden cursar con datos de afección hepática no necesariamente clínicos como es el caso de la elevación de transaminasas o aminotransferasas originando confusión sobre el posible daño hepático en relación con los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Entre las posibles enfermedades reumáticas que cuentan con la afección hepática entre sus manifestaciones patológicas, están el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Felty, las artritis reactivas del tipo enfermedad de Reiter, la poliarteritis nodosa y otras más. En consecuencia, en el caso de un enfer-

mo reumático cuya enfermedad está considerada con posibilidad de daño hepático, sea funcional u orgánico, debe considerarse ese riesgo y rastrear en el paciente otros factores de riesgo como los antes mencionados y tener en cuenta los AINE y otros medicamentos que tienen riesgo de hepatotoxicidad (metotrexato y otros modificadores de enfermedad, por ejemplo). Lo relativo a otros eventos adversos, los del tubo digestivo en especial, se discute en las secciones correspondientes de este suplemento.

### EPIDEMIOLOGÍA

El daño y enfermedad hepática es un evento reconocido tiempo atrás y en la actualidad se considera que los fármacos identificados como hepatotóxicos cuentan casi un millar. En los Estados Unidos de Norteamérica, la población que se sabe toma AINE (por prescripción y automedicación), se eleva a unos 20 millones de personas y entre ellas, la prevalencia del daño hepático se calcula en 0.1%.<sup>1</sup> Otro informe ilustrativo es el calculado en la población de admisiones hospitalarias en Michigan y Florida, que reporta una incidencia anual de hepatitis aguda por AINE de 2.2 por 100,000 pacientes.<sup>2</sup> En Dinamarca, se informó que el 9% de 1,100 casos reportados con reacciones adversas medicamentosas en el periodo (1978-87) fue por daño hepático, lo cual muestra la importancia que tiene considerar a la hepatotoxicidad medicamentosa en general.<sup>3</sup>

### MECANISMO DEL DAÑO HEPÁTICO POR AINE

Los tres mecanismos para la producción de daño hepático por AINE son la idiosincrasia del huésped, la idiosincrasia metabólica y la toxicidad intrínseca dependiente de la dosis. El primero no está relacionado directamente con la capacidad citotóxica del fármaco, la segunda obedece a la formación de metabolitos con capacidad hepatotóxica y la tercera es intrínseca del medicamento.

\* Jefe del Área de Medicina. Hospital Central Militar. México.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El daño hepatocelular se hace aparente por síntomas y signos no siempre fáciles de relacionar con toxicidad porque con frecuencia obedecen a la enfermedad misma. Los más comunes, que deben llamar la atención del clínico son: síntomas generales como fatigabilidad, astenia y fiebre, anorexia, náusea, ictericia, coluria; cuando evoluciona a insuficiencia hepática aparecen ascitis, coagulopatía, encefalopatía y coma. La presencia de ictericia, coluria, prurito, fiebre, leucocitosis y dolor abdominal obligan a descartar obstrucción de vías biliares.

En 5% a 15% de los pacientes, los AINE producen elevación de las alanina y aspartato aminotransferasas hasta tres veces por arriba del valor normal que, aunque comúnmente transitoria, puede mantenerse y obligar a suspender el fármaco.

## HEPATOTOXICIDAD POR DIVERSOS AINE

El tema de las alteraciones hepáticas producidas por medicamentos ha merecido estudios de lo más extenso.<sup>4,5,7</sup> Los tipos de lesión que ocurren como manifestación de hepatotoxicidad con los diferentes AINE, se anotan en el *cuadro I*.

Los tipos de lesión informados son la hepatitis aguda y crónica, la colestasis mixta, la esteatosis, colestasis y granulomas. Los cambios histológicos descritos varían para cada medicamento y en general son los correspondientes a hepatitis aguda, esteatosis microvascular tóxica y colestasis. El cuadro resume, además del tipo de lesión, los mecanismos involucrados y la susceptibilidad. Toda esta información resumida es la inherente a cada uno de los AINE en uso común en la clínica desde la aspirina del siglo XIX cuyo lugar actual es, por cierto, como analgésico eventual de uso libre y como medida preventiva en algunos problemas cardiovasculares que se comentan en la sección correspondiente de este suplemento, hasta algunos introducidos en México (y muchas otras partes del mundo) en los últimos 30 años. La indicación clínica fundamental para los AINE es el tratamiento sintomático de la inflamación y el dolor de cualquier etiología, aunque el área de uso más común es la reumatología. Aun cuando son antipiréticos, poco se les emplea para esto, a excepción de la aspirina; el paracetamol, analgésico y antipirético ampliamente utilizado no corresponde al grupo de los AINE.

La historia de los AINE se inició con la aspirina y poco después con los pirazólicos y a través del tiem-

**Cuadro I.** Hepatopatías relacionadas con antiinflamatorios no esteroides

Mecanismos	Tipo de lesiones	Fármacos	Susceptibilidad
Toxicidad intrínseca	Hepatitis aguda Hepatitis crónica Síndrome de Reye	Ac. acetilsalicílico	ARJ, LES, F. reumática
Hipersensibilidad	Hepatitis aguda	Sulindaco Fenilbutazona Oxifenbutazona Piroxicam Naproxeno Ibuprofeno Flurbiprofeno	Sens. cruzada c/diclofenaco Edad avanzada
	Colestasis	Piroxicam Fenilbutazona Fenoprofeno	
	Colestasis mixta	Diflunisal Sulindaco	ARJ, LES, edad avanzada
Idiosincrasia metabólica	Hepatitis aguda	Ácido mefenámico Tolmetin Etodolaco Ketoprofeno	
	Hepatitis crónica	Diclofenaco	Mujeres > 60 años. Sens. cruzada ibuprofeno
	Esteatosis, colestasis	Indometacina	Niños

**Cuadro II.** Eventos adversos hepáticos comparativos (en por ciento): celecoxib/AINE a largo plazo\*

	Celecoxib 400 mg/BID (n = 3889)	Diclofenaco 75 mg BID (n = 1997)	Ibuprofen 800 mg TID (n = 1986)
Cualquier evento	1.9 %	6.9% **	1.0%
Alteración función hepática	0.3	1.7*	0.3
Aspartato A. transferasas	0.9	4.2*	1.0
Alanina A. transferasas	1.0	4.9*	1.2
Deserciones	0.3	3.5*	0.3

\* Adaptado de la referencia 6

\*\* p &lt; 0.05 vs celecoxib

po se reconocen: el conjunto de derivados del ácido acético, propiónico, fenamatos, oxicams y otros introducidos en la terapéutica entre 1955-95 para llegar en los últimos 2 años a los antiinflamatorios/analgésicos inhibidores de la ciclooxigenasa (COXIB) selectivos y específicos. A continuación se comenta el comportamiento en el área hepática de los dos disponibles en la actualidad.

El primero fue el celecoxib, cuyas características farmacológicas y terapéuticas se describen en esta publicación. Se metaboliza en el hígado mediante hidroxilación en el citocromo P-450-2C9. El *cuadro II* resume su influencia adversa sobre el funcionamiento hepático que cuantificada en un número importante de pacientes con osteoartritis y artritis reumatoide tratados durante 6 meses (estudio CLASS), es poco significativa por sí sola y en comparación con diclofenaco sódico e ibuprofeno a dosis terapéuticamente equivalentes.<sup>6</sup>

De los cambios en el funcionamiento hepático informados con la administración de rofecoxib, se ha informado de elevación de las aminotransferasas en 1% de los pacientes.<sup>7</sup>

En conclusión, la hepatotoxicidad de los AINE es un hecho confirmado y epidemiológicamente cuantificado. Se conocen los mecanismos involucrados en la producción del daño aun cuando falta todavía un mejor entendimiento. Además de la relación entre el fármaco, su toxicidad intrínseca, la relación entre hepatopatía y dosis y tiempo de tratamiento, habrán de considerarse los factores de riesgo para desarrollar daño hepático. Las manifestaciones clínicas, aunque a veces son muy

demostrativas, son en general dudosamente orientadoras, siendo de mayor precisión el estudio bioquímico; la biopsia hepática debe apoyarse en una decisión que considere toda la información a propósito de la posibilidad de hepatopatía por el medicamento. No está por demás insistir en que la mejor medida preventiva, además de considerar lo aquí resumido, es el estado de alerta del clínico para la identificación temprana del problema y cuando su intensidad sea menor.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lewis JH. NSAID-induced hepatotoxicity. *Clinics in liver disease* 1998; 2: 501-21.
2. Carlson JL, Strom BL, Duff A *et al.* Safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with respect to acute liver disease. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1331-5.
3. Friis H, Andreassen PB. Drug-induced hepatic injury: An analysis of 1,100 cases reported to the Danish Committee on Adverse Drug Reactions between 1978-1987. *J Intern Med* 1992; 237: 170-4.
4. Sherlock S, Dooly J. Drugs and the liver. In: *Diseases of the liver and biliary system*. 9 ed. London: Blackwell Scientific Publications. 1993: 322-56.
5. Pressayre D, Larry D, Biour M. Drug induced liver injury. In: Bircher M, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzeto M, Rodes J: *Clinical Hepatology*. London: Oxford Medical Publications 1999: 1261-1315.
6. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS *et al.* Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized control trial. *JAMA* 2000; 284: 1247-85.
7. Santana-Sahagún E, Weisman M. Clinical Pharmacology. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Harris RS, Sledge C: *Kelly's Textbook of Rheumatology*. 6 ed. Philadelphia: WB Saunders 2001: 799-822.