

# UroImAgen

## Tratado de **Urología** en Imágenes

Reservados todos los derechos de los propietarios del copyright.

Prohibida la reproducción total o parcial de cualquiera de los contenidos de la obra.

© **Editores: Ángel Villar-Martín, Jesús Moreno Sierra, Jesús Salinas Casado**

© Los autores

© Editorial: LOKI & DIMAS

El contenido de esta publicación se presenta como un servicio a la profesión médica, reflejando las opiniones, conclusiones o hallazgos de los autores. Dichas opiniones, conclusiones o hallazgos no son necesariamente los de Almirall, por lo que no asume ninguna responsabilidad sobre la inclusión de los mismos en esta publicación.

**ISBN:** 978-84-940671-7-4

**Depósito legal:** M-24989-2013

Patrocinado por:



Soluciones pensando en ti

# HEPATOTOXICIDAD DE LOS FÁRMACOS UTILIZADOS EN UROLOGÍA

INTRODUCCIÓN.....	3
MECANISMOS TÓXICOS DE LESIÓN HEPÁTICA.....	5
TIPOS DE MUERTE CELULAR .....	6
MECANISMOS INMUNITARIOS.....	6
CLASIFICACIÓN .....	7
HISTOPATOLOGÍA.....	8
LESIONES INDUCIDAS POR FÁRMACOS EN PACIENTES CON HEPATITIS VIRAL .....	8
HEPATOTOXICIDAD DE FÁRMACOS UTILIZADOS EN UROLOGÍA.....	8
BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA .....	17



# HEPATOTOXICIDAD DE LOS FÁRMACOS UTILIZADOS EN UROLOGÍA

*M<sup>a</sup> Ángeles Tejero Bustos, Stalin Lucio Espinoza Herrera, Brian Gunter Salcedo Castro, M<sup>a</sup> José Devesa Medina, Servando Fernández Díez, Carmen Poves Francés, Manuel Díaz-Rubio García.*

*Servicio del Aparato Digestivo. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.*

## INTRODUCCIÓN

Se define como hepatotoxicidad toda lesión hepática causada por fármacos y otras sustancias químicas. Se considera que existe lesión hepática cuando, en la analítica hepática, se objetiva un valor mayor del doble del límite superior de la normalidad de los niveles séricos de alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (FA) o bilirrubina (Bi).

Los estudios epidemiológicos reflejan que los agentes farmacológicos utilizados actualmente en urología no son causa frecuente de hepatotoxicidad. Existen numerosos factores que influyen en el riesgo de hepatopatía causada por fármacos:

- **Edad.** Este tipo de reacciones adversas se da con mayor frecuencia en los adultos, aunque con algunas excepciones (ácido valproico, salicilatos). Esta mayor incidencia en sujetos de más edad se relaciona con: un mayor tiempo de exposición, la utilización de múltiples fármacos y las alteraciones del metabolismo de los mismos.

- **Sexo.** Las mujeres presentan mayor predisposición al desarrollo de hepatitis inducida por fármacos, aunque, las reacciones colestásicas secundarias al uso de ciertos medicamentos, tienen una frecuencia similar en ambos sexos o predominan en los hombres, así como la hepatopatía inducida por azatioprina.
- **Dosis, nivel sanguíneo y duración de la exposición.** Estos factores son determinantes en el caso de toxinas dependientes de la dosis.
- **Factores genéticos.** Los determinantes genéticos pueden predisponer al desarrollo de reacciones medicamentosas hepáticas. Los factores genéticos determinan la actividad de las vías metabólicas activadoras de fármacos y antioxidantes, codifican vías de secreción biliar canalicular y regulan la respuesta inmune y las vías de muerte celular.
- **Antecedentes.** Los antecedentes de reacciones medicamentosas adversas aumentan el riesgo de reacciones adversas a ese mismo fármaco y a otros.
- **Exposición simultánea a otros agentes.** Los pacientes en tratamiento con múltiples fármacos tienen más probabilidades de presentar una reacción adversa que los que utilizan uno sólo. Uno de los mecanismos que puede explicar este fenómeno es el aumento del metabolismo del segundo fármaco hacia un producto intermedio tóxico por parte del citocromo P450.
- **Alcohol.** La ingesta crónica de alcohol en cantidad excesiva, reduce el umbral de toxicidad hepática y aumenta la gravedad de los efectos tóxicos hepáticos del paracetamol.
- **Estado nutricional.** El ayuno favorece la hepatotoxicidad asociada con paracetamol.
- **Enfermedad hepática preexistente.** En general, la cirrosis alcohólica y la colestasis no predisponen al desarrollo de reacciones medicamentosas adversas hepáticas. La hepatitis viral crónica (y, quizá, la infección por VIH) se asocia a un riesgo aumentado de lesión hepática durante la quimioterapia antituberculosa o terapia antirretroviral, después de la exposición a ibuprofeno, tal vez a otros AINE y, posiblemente, después del tratamiento con antiandrógenos, como la flutamida y el acetato de ciproterona.

## MECANISMOS TÓXICOS DE LESIÓN HEPÁTICA

- **Hepatotoxinas y metabolitos reactivos de acción directa**

Las sustancias químicas con elevado grado de hepatotoxicidad provocan lesiones irreversibles de estructuras subcelulares clave, especialmente, las mitocondrias y la membrana plasmática, mediante una acción directa.

- **Estrés oxidativo y el sistema glutatión**

El hígado está expuesto al estrés oxidativo por la propensión de los hepatocitos a activar el oxígeno, aunque, cuenta con mecanismos antioxidantes apropiados para combatirlo, como los micronutrientes (vitaminas E y C), proteínas con abundante contenido de tiol, proteínas secuestradoras de metales (ferritina) y enzimas que metabolizan metabolitos reactivos, EOR y peróxidos lípidos (glutatión peroxidasas). El compuesto antioxidante de mayor importancia es el sistema glutatión.

El glutatión se encuentra presente, en altas concentraciones, en los hepatocitos (único lugar en el que se sintetiza) y se puede estimular su síntesis mediante el aporte de cisteína (fundamento del tratamiento de la intoxicación por paracetamol). Se trata de un cofactor esencial en varias vías antioxidantes.

- **Mecanismos bioquímicos de lesión celular**

La oxidación de proteínas, las cadenas laterales acílicas de los fosfolípidos y los nucleósidos, son mecanismos frecuentes, por lo que, la unión covalente a enzimas celulares y la peroxidación de los lípidos de membrana, ya no se consideran vías exclusivas de lesión celular.

## TIPOS DE MUERTE CELULAR

La apoptosis es una forma de muerte celular programada genéticamente y dependiente de la energía que, en general, conduce a la supresión controlada de células individuales. Esto es importante en el desarrollo de lesiones hepáticas tóxicas, virales y mediadas por procesos inmunes. Los procesos tóxicos que desencadenan las vías proapoptóticas intracelulares comprenden el estrés oxidativo y las lesiones mitocondriales. Se sabe que los fármacos que se convierten en metabolitos reactivos prooxidantes (como, por ejemplo, el paracetamol) son capaces de desencadenar la siguiente secuencia: metabolismo mediado por CYP para generar metabolitos reactivos, depleción del glutatión, lesión de las mitocondrias con liberación del citocromo c y estimulación del sistema de transición de permeabilidad de la membrana mitocondrial, activación de caspasas y apoptosis. Pero, también, hay que tener en cuenta que la toxicidad medicamentosa podría predisponer al hepatocito dañado a la apoptosis mediada por receptores proapoptóticos (TNFR o Fas).

La necrosis es un proceso relativamente descontrolado, que puede ser consecuencia de una lesión importante de la membrana celular. El daño mitocondrial puede conducir a la muerte mediante apoptosis o necrosis. En presencia de ATP la muerte celular puede ser secundaria a la apoptosis, pero, en presencia de mitocondrias desprovistas de ATP, el mecanismo prevalente es la necrosis.

## MECANISMOS INMUNITARIOS

Es posible que, ciertos aspectos de las reacciones medicamentosas adversas idiosincrásicas, sean secundarios a procesos inmunitarios. Las evidencias más convincentes son:

- El comienzo retardado de la reacción después de una exposición inicial y la aparición acelerada después de una nueva provocación con el agente.

- La presencia de infiltrados inflamatorios hepáticos con eosinofilia.
- Por último, la presencia de fiebre, exantema, linfadenopatías y compromiso de otros órganos.

En algunos tipos de hepatitis medicamentosa, el hígado se implicó con claridad como parte de una reacción de hipersensibilidad sistémica (nitrofurantoína).

## CLASIFICACIÓN

Las reacciones medicamentosas hepáticas pueden simular cualquiera de las enfermedades hepáticas conocidas. Los fármacos, a menudo, se dividen en hepatotoxinas, dependientes de la dosis o predecibles; y hepatotoxinas, independientes de la dosis o impredecibles (idiosincrásicas).

Las hepatotoxinas dependientes de la dosis requieren una activación metabólica con la formación de metabolitos tóxicos. La lesión hepática ocasionada se produce pasado un periodo de latencia breve (horas); se caracteriza por necrosis zonal o esteatosis microvesicular, y puede reproducirse en otras especies.

Las hepatotoxinas idiosincrásicas se asocian a diversas alteraciones histológicas, no siempre causan lesión en otras especies y provocan daño hepático después de un tiempo variable desde su administración. Se distinguen dos tipos: la idiosincrasia metabólica y la inmunoalérgica. La metabólica se refiere a la susceptibilidad de un pequeño subgrupo de personas a los efectos tóxicos de un fármaco que, generalmente, es inocuo a dosis convencionales. En la inmunoalérgica, el sistema inmune participa en la mediación de la respuesta al medicamento.

Es importante tener en cuenta que los fármacos pueden alterar las pruebas de función hepática sin provocar una lesión significativa.

## HISTOPATOLOGÍA

Ciertos patrones sugieren una etiología medicamentosa como la necrosis zonal o esteatosis microvesicular (asociada con lesiones mitocondriales) y un patrón mixto de necrosis hepatocelular y colestasis. La existencia de lesiones necróticas muy severas, en relación con el cuadro clínico, sugiere también un origen medicamentoso. Las lesiones destructivas de los conductos biliares con abundantes neutrófilos y eosinófilos sugieren hepatitis colestásica inducida por fármacos. Los granulomas hepáticos también son frecuentes. Los esteroides sexuales aumentan la vascularización de los tumores hepáticos y, a menudo, se asocian con dilatación sinusoidal o púrpura hepática.

## LESIONES INDUCIDAS POR FÁRMACOS EN PACIENTES CON HEPATITIS VIRAL

Los pacientes con hepatitis crónica B o C tienen mayor riesgo de lesión hepática secundaria a terapia antituberculosa, ibuprofeno y otros AINE. En pacientes con hepatitis C, la elevación de los niveles séricos de ALT por encima de 300 U/L, cuando los niveles previos eran inferiores a 150 U/L, sugieren toxicidad medicamentosa (si el nivel de ALT es mayor de 1.000 U/L, la causa, casi siempre, es farmacológica), y uno de los agentes más frecuentemente implicados es el paracetamol ingerido en dosis moderadas en condiciones de riesgo aumentado (ayuno, exceso de alcohol y otros fármacos simultáneos, como se ha comentado previamente).

## HEPATOTOXICIDAD DE FÁRMACOS UTILIZADOS EN UROLOGÍA

- **Apomorfina sublingual**

Es un derivado de la morfina estructuralmente similar a la dopamina que actúa como antagonista de los receptores dopaminérgicos D2. Está indicado en el tratamiento de la disfunción eréctil masculina.

Las principales vías metabólicas de la apomorfina son: la sulfación, la glucuronidación y la N-demetilación a norapomorfina. El metabolito principal en plasma es la apomorfina-O-sulfato, que representa el 63 % del ABC (área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo). Los estudios realizados *in vitro* con microsomas hepáticos demostraron que la apomorfina inhibe las enzimas del sistema citocromo P450 CYP1A2, 2D6 y 3A4. Las bajas concentraciones plasmáticas, después de la administración sublingual junto con la vida media corta de este fármaco, hacen poco probable que inhiba de forma significativa el metabolismo mediado por CYP de otros fármacos.

En la insuficiencia hepática aumenta el área bajo la curva y la vida media de la apomorfina, con el consiguiente riesgo de efectos indeseables, por lo que se debe valorar el riesgo-beneficio de su utilización y tener gran precaución con la toma de la dosis de 3 mg.

- **Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5)**

Los tres inhibidores de la PDE5 actualmente disponibles: sildenafilo, vardenafilo y tadalafilo, han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la disfunción eréctil, aunque hay una serie de diferencias entre los compuestos en lo que se refiere a su selectividad y su especificidad por la inhibición de la PDE, con consecuencias, fundamentalmente en el perfil de seguridad, pero, también, en las diferencias biofarmacéuticas y farmacocinéticas que afectan de manera importante al perfil de eficacia de estos fármacos.

El sildenafilo y el vardenafilo son muy similares en términos de estructura química, difiriendo de forma marcada del tadalafilo. El sildenafilo y el vardenafilo tienen una limitada biodisponibilidad oral, principalmente, debido a un metabolismo presistémico extenso en la pared digestiva y al metabolismo hepático de primer paso vía CYP3A4 y/o CYP3A5.

Los tres se absorben rápidamente tras su administración oral, lo que se considera un requisito para una rápida aparición de su eficacia. La vía principal de eliminación es el metabolismo hepático, siendo, la CYP3A4, la principal enzima de metabolización de los tres fármacos. El sildenafilo y el vardenafilo son aclaramos de forma no restrictiva, con extracción

hepática intermedia y alta, por lo que tienen una biodisponibilidad oral relativamente baja, debido a la inactivación extensa del primer paso. El tadalafilo puede clasificarse como un fármaco con una tasa de extracción hepática baja, por lo que, probablemente, se aclara de forma restrictiva, habiendo así diferencias en la vida media de eliminación: de 3 a 5 horas en el sildenafil y vardenafilo, en comparación con las 17,5 horas del tadalafilo; lo que ocasiona un tiempo de respuesta largo, con una mayor ventana terapéutica, que se ha interpretado como ventaja para tener la opción de una actividad sexual más espontánea. Sin embargo, se ha detectado en plasma incluso 5 días después de su administración, lo que sugiere la posibilidad de acumulación si se toma regularmente y en intervalos cortos; esto puede suponer un riesgo mayor de efectos adversos.

Dado que el metabolismo vía CYP3A es la mayor vía de eliminación de los tres fármacos, todos los inductores e inhibidores de la actividad de CYP3A tienen el potencial de interferir en su eliminación.

La afectación hepática leve o moderada (*Child-Pugh A* o *B*) aumenta la concentración máxima y el área bajo la curva (ABC) en el sildenafil y vardenafilo, pero no tiene efecto significativo en la farmacocinética del tadalafilo. Se recomienda disminuir dosis en el caso de sildenafil a 25 mg en pacientes con clase funcional *Child-Pugh A* o *B*. En el caso de vardenafilo, en pacientes con *Child-Pugh A*, no es necesario ajustar la dosis, y en aquéllos con *Child-Pugh B*, se recomienda dosis inicial de 5 mg y dosis máxima de 10 mg. En el caso de tadalafilo, se recomienda no sobrepasar la dosis de 10 mg. En pacientes con insuficiencia hepática severa, se recomienda evitar el uso de sildenafil y vardenafilo, y sopesar el riesgo/beneficio del uso de tadalafilo por datos de seguridad limitados.

- **Bicatulamida y flutamida**

Son antiandrógenos que inhiben la recaptación y la unión de la testosterona y dihidrotestosterona a sus receptores específicos, impidiendo los efectos estimulantes de los andrógenos sobre las células neoplásicas prostáticas.

La bicatulamida se metaboliza extensamente en el hígado. Por ello, en pacientes con enfermedad hepática grave, la vida media del enantiómero R aumenta, aproximadamente, un 76 % (5,9 y 10,4 días para pacientes sanos y hepatópatas, respectivamente), por lo que, este medicamento debe ser utilizado con precaución en este tipo de pacientes. Se recomienda monitorizar la función hepática antes y después de la administración de este fármaco.

Si se objetivara ictericia o una elevación de los niveles de ALT de más del doble del límite normal, deberá suspenderse la administración de bicalutamida y realizar seguimiento analítico estrecho al paciente. También se ha descrito, en algunos casos, hepatotoxicidad severa.

La incidencia de compromiso hepático con flutamida es del 1-5 %. La toxicidad hepática es el efecto indeseable más grave y, además de ser infrecuente, en muy escasas ocasiones, es reportado. En 1992, Gómez *et al* registraron 4 casos entre 1.091.

Las manifestaciones clínicas y los cambios bioquímicos en el daño hepático inducido por flutamida incluyen la elevación asintomática de transaminasas, la hepatitis tóxica con ictericia, ascitis, hipoalbuminemia y encefalopatía hepática (la cual puede ser fatal), y la hepatitis colestásica con marcada elevación de FA y GGT.

Existe un periodo de latencia o tiempo transcurrido, desde el inicio de la toma del fármaco hasta la aparición del cuadro clínico que varía entre 12 días y 52 semanas. A pesar de que, en la mayoría de los casos, se observa una completa recuperación tras la retirada del medicamento (en un periodo que oscila de semanas a meses), habrá casos que evolucionarán hacia fallo hepático, encefalopatía hepática e, incluso, la muerte. Esto último se puede dar por hipersensibilidad al fármaco o por formación de metabolitos hepatotóxicos (“idiosincrasia por metabolitos”), mecanismo que parece corresponder al observado con la flutamida, teniendo en cuenta que no es posible evidenciar datos de toxicidad directa o de hipersensibilidad (fiebre, *rash* o eosinofilia) a las dosis habitualmente

indicadas. La hepatotoxicidad por flutamida debe ser considerada, en todo paciente, al inicio de la terapia y, por lo tanto, es imperiosa la necesidad de realizar controles periódicos para su temprana detección. De ser detectada la conducta, debe suspenderse inmediatamente el fármaco. Se propone la evaluación cada quince días con pruebas de función hepática durante los dos primeros meses de tratamiento, y luego, mensualmente, durante los siguientes cuatro meses. No se debe reiniciar el tratamiento con flutamida en aquellos pacientes con antecedentes de toxicidad hepática por este fármaco.

- **Ciproterona**

Es un agonista parcial androgénico que induce cambios proliferativos en el hígado de animales de experimentación por un mecanismo no genotóxico. Recientemente, se ha comprobado que, en animales de experimentación, el acetato de ciproterona se une de manera covalente al ADN de células hepáticas e induce cambios estructurales de los nucleótidos (formación de aductos de ADN), de forma que afecta la síntesis del ADN de reparación en hepatocitos de ratas *in vivo* e *in vitro*. La formación de aductos puede ser uno de los mecanismos de producción de lesiones premutagénicas (y, por tanto, carcinogénicas), pero no implica que éstas deban producirse necesariamente. En hepatocitos humanos, la ciproterona también puede afectar a la actividad de reparación del ADN. Por otra parte, en el uso clínico habitual, la ciproterona puede producir ictericia, hepatitis, hepatitis necrotizante reversible, insuficiencia hepática y hepatitis fulminante.

El Comité de Seguridad de los Medicamentos británico ha recibido hasta ahora 96 notificaciones de este tipo (de las que 33 fueron mortales). La mayoría de los casos se registraron en hombres de edad avanzada, tratados por cáncer de próstata con dosis altas, generalmente, durante unos meses. Además, se han notificado 3 casos de carcinoma hepatocelular atribuidos a la ciproterona en tres mujeres jóvenes (de entre 19-22 años) que habían recibido dosis altas (100-300 mg al día) para el tratamiento de cuadros de pubertad precoz durante 3-9 años. El hepatocarcinoma se diagnosticó durante el tratamiento con ciproterona en una paciente, y, 2 y 7 años después de finalizarlo, en las otras dos. Dos

de estas pacientes también habían recibido hormona del crecimiento y busserelina. Los autores de esta notificación citan otro caso publicado de hepatocarcinoma en un paciente de 75 años que había recibido 300 mg/día de ciproterona durante 18 meses.

- **Bloqueadores de los receptores alfa-adrenérgicos**

Corresponden al tratamiento de primera línea de la hiperplasia benigna de próstata (doxazosina, terazosina, alfuzosina, tamsulosina y silodosina). La incidencia de hepatotoxicidad con estos medicamentos es baja. Puede detectarse elevación de una o más enzimas hepáticas hasta en un 15 % de los pacientes. La ALT es, probablemente, el más sensible indicador de disfunción hepática. Si bien estas reacciones son raras, ante parámetros de función hepática persistentemente anormales, o ante el desarrollo de signos y síntomas de disfunción hepática, el fármaco debe ser suspendido. Debe evitarse la utilización de estos medicamentos en la insuficiencia hepática severa. Adicionalmente, la alfuzosina en comprimidos de liberación prolongada de 10 mg está también contraindicada en pacientes con cualquier grado de insuficiencia hepática. Tras las observaciones médicas oportunas, podría considerarse apropiada la administración de preparados que contengan dosis inferiores de alfuzosina hidrocloreuro a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

- **Finasterida**

Es, por lo general, un medicamento seguro, bien tolerado y con pocos efectos adversos, entre los cuales, no se incluye la hepatitis en la ficha técnica. Está indicado en enfermos con hiperplasia benigna de próstata para evitar la cirugía y mejorar los síntomas. Recientemente, se ha introducido como fármaco de elección en la alopecia androgenética con resultados alentadores.

Sin embargo, se han descrito casos que llevan a considerar a la finasterida como responsable de algunos casos de hepatotoxicidad, objetivándose relación de causalidad y normalización analítica tras la suspensión del fármaco.

- **Amoxicilina / ácido clavulánico**

Al menos, 150 casos de hepatopatía colestásica han sido atribuidos a amoxicilina/ clavulánico. Se piensa que el clavulánico es el responsable de la hepatotoxicidad, ya que esta reacción es rara con amoxicilina, mientras que, otros compuestos que contienen clavulánico, como la ticarcilina, pueden causar colestasis. La frecuencia de daño hepático ha sido estimada entre 1,1-2,7 casos por 100.000 personas expuestas. El sexo masculino, la edad mayor de 60 años y los ciclos prolongados de tratamiento, son factores de riesgo para hepatotoxicidad por este fármaco. Aunque hay una fuerte asociación con el HLA-DRB1 \*1501-DRB5\*0101-DQB1\*062 (3), este haplotipo no parece influir en la expresión clínica y el curso de la hepatitis por este medicamento.

La reacción ocurre dentro de las primeras 6 semanas (promedio 18 días) del inicio la terapia; rara vez, la instauración de los síntomas ocurrirá hasta 8 semanas después de terminar el tratamiento.

Las manifestaciones de hipersensibilidad, tales como fiebre, dermatitis o eosinofilia, ocurren entre un 30-60 % de los pacientes. El daño del conducto biliar y la estasis de Bi con depósito de pigmento ceroides están, frecuentemente, presentes. Otras características histológicas incluyen granulomas hepáticos, ductopenia biliar, y, rara vez, cirrosis. La recuperación puede durar hasta 4 meses, y la mortalidad es escasa.

- **Quinolonas**

Se han registrado elevaciones transitorias en los niveles de transaminasas en un 2-3 % de los pacientes en tratamiento con fluoroquinolonas. El daño hepático grave es infrecuente excepto con trovafloxaco, que fue retirado del mercado por hepatotoxicidad grave. Entre los casos registrados, la colestasis ocurrió entre 2 y 21 días tras el inicio del tratamiento. El ciprofloxacino, norfloxacino, ofloxacino, gatifloxacino y moxifloxacino, han sido también implicados.

Se han registrado casos de daño hepatocelular, incluyendo insuficiencia hepática aguda, con ciprofloxacino y ofloxacino. La hepatitis aguda colestásica, seguida de colestasis prolongada y ductopenia biliar, fueron observados con gatifloxacino.

- **Nitrofurantoína**

En la actualidad, se siguen produciendo casos de toxicidad hepática significativa con este medicamento, anteriormente utilizado como antiséptico urinario. En un estudio de Michigan, la nitrofurantoína fue responsable de 3 de 32 (10 %) casos de hepatitis inducida por medicamentos. Durante las primeras semanas, es frecuente la alteración de las pruebas hepáticas.

La hepatitis aguda y crónica son los síndromes hepáticos más característicos, con grados variables de colestasis, y granulomas, en casos excepcionales. La hepatitis crónica inducida por nitrofurantoína simula la hepatitis autoinmune. Ocurre en personas que utilizan este fármaco durante más de 6 meses; en algunos casos, la exposición es intermitente y con dosis muy pequeñas. El efecto de reexposición está bien documentado y puede ocurrir incluso después de 17 años. Las características clínicas son las de la hepatitis crónica: fatiga, malestar, náuseas, pruebas hepáticas anormales con elevación de ALT, hipoalbuminemia e hiperglobulinemia. A menudo, se detectan auto-anticuerpos tales como ANA (80 %) y SMA (70 %). La cirrosis está presente hasta en un 20 % de los pacientes con hepatitis crónica inducida por nitrofurantoína. Este medicamento es también una causa importante de fibrosis pulmonar. El daño pulmonar y hepático simultáneo fue observado en un 20 % de las personas que desarrollaron hepatitis por nitrofurantoína. La recuperación clínica ocurre tras la retirada del fármaco, pero, el curso puede ser prolongado y, en ocasiones, la recuperación es incompleta. Los corticosteroides no se utilizan habitualmente, pero, en algunos pacientes, parecen haber acelerado su recuperación en casos excepcionales.

- **Tolterodina**

Antagonista anticolinérgico de los receptores M3 presentes en la musculatura lisa de la vejiga urinaria que se utiliza para tratar los casos de vejiga urinaria hiperactiva. Funciona al relajar los músculos vesicales previniendo la micción urgente, frecuente o incontrolable, lo que reduce la frecuencia de las micciones y los episodios de urgencia, incontinencia y nicturia. Es un fármaco de metabolismo hepático a través de CYP3A4.

Existe un caso de hepatotoxicidad por este fármaco descrito en el año 2002; se trata de una mujer blanca de 81 años de edad en tratamiento con tolterodina 2 mg dos veces al día, que desarrolló daño hepático agudo mixto con elevación de transaminasas, FA, GGT y Bi, con leucocitosis y eosinofilia leves. Cuatro semanas después de suspender el medicamento, se normalizaron las pruebas de función hepática y los parámetros hematológicos.

## BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, JL Vega , Camargo R. *Hepatotoxicity in patients with cirrhosis, an often unrecognized problem: lessons from a fatal case related to amoxicillin/clavulanic acid. Dig. Dis. Sci.* 2001; 46:1416-1419.
- Astobieta A, Ibarluzea G, Pereira JG, Gallego JA, Gamarra M, Camargo I. *La farmacocinética/farmacodinámica de los iPDE5. ¿Clínicamente significativos? La farmacocinética clínica de los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 en disfunción eréctil. Rev. Int. Androl.* 2007; 5(1):59-62.
- Belay ED, Breese JS, Holman RC, et al. *Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997. N. Engl. J. Med.* 1999; 340:1377-82.
- Briganti A, Chun F, Salonia A et al. *A comparative review of apomorphine formulations for erectile dysfunction: Recommendations for use in the elderly. Drugs and Aging.* 2006; 23(4):309-319.
- Bryant AD, Dreifus FE. *Valproic acid hepatic fatalities. III. US experience since 1986. Neurology.* 1996; 46:465-9.
- Butlletí groc Vol. 8, nº 1 enero - marzo 1995. Disponible en: <http://www.icf.uab.es/es/pdf/informacio/bg/bg81.95e.pdf>*
- Cheung O, Chopra K, Yu T, Nalesnik MA , Amin S , Shakil AO. *Gatifloxacin-induced hepatotoxicity and acute pancreatitis. Ann. Intern. Med.* 2004; 140:73-74.
- Davies MH, Harrison RF, Elias E, Hübscher SG. *Antibiotic-associated acute vanishing bile duct syndrome: a pattern associated with severe, prolonged, intrahepatic cholestasis. J. Hepatol.* 1994; 20: 112-116.
- Donohue J, Oien KA, Donaldson P, et al. *Co-amoxiclav jaundice: clinical and histological features and HLA class II association. Gut.* 2000; 47:717-720.
- Farrel GC, Weltman D: *Drug-induced liver disease. In Gitnick G (ed): Current Hepatology, Vol 16. Chicago, Mosby-Year Book, 1996, p 143.*
- Galan MV, Potts JA, Silverman AL, Gordon SC. *Hepatitis in a United States tertiary referral center. J. Clin. Gastroenterol.* 2005; 39:64-67.

- García Del Risco F, Camargo JM, España Arrieta H. Cholestatic hepatitis induced by flutamida: presentation of a case. *Rev. Col. Gastroenterol.* 2009; 24(4):408-412.
- Giostra E, Dufour JF, et al. Hépatites médicamenteuses: nouvelles alertes. *Med. Hyg.* 2000; 58: 268-270.
- Gómez JL, Dupont A, Cusan L, Tremblay M, et al. Incidence of liver toxicity associated with the use of flutamide in prostate cancer patients. *Am. J. Med.* 1992; 92:465-470.
- Gonzalez Carro P, Huidobro ML, Zabala AP, Vicente EM. Fatal subfulminant hepatic failure with ofloxacin. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95:1606.
- Haouzi D, Lekehal M, Moreau A, et al. Cytochrome P450-generated reactive metabolites, induce apoptosis in isolated rat hepatocytes. *Hepatology.* 2000; 32:303-11.
- Hautekeete ML, Brenard R, Horsmans Y, et al. Liver injury related to amoxicillin-clavulanic acid: interlobular bile-duct lesions and extrahepatic manifestations. *J. Hepatol.* 1995; 22:71-77.
- Hautekeete ML, Horsmans Y, Van Waeyenberge C, et al. HLA association of amoxicillin-clavulanate-induced hepatitis. *Gastroenterology* 1999; 117:1181-1186.
- Jordan T, Gonzalez M, Casado M, et al. Amoxicillin-clavulanic acid induced hepatotoxicity with progression to cirrhosis. *Gastroenterol. Hepatol.* 2002; 25:240-243.
- Kaplowitz N. Mechanisms of liver cell injury. *J. Hepatol.* 2000; 32(suppl.1):39-47.
- Labowitz JK, Silverman WB. Cholestatic jaundice induced by ciprofloxacin. *Dig. Dis. Sci.* 1997; 42:192-194.
- Larrey D, Pageaux GP. Genetic predisposition to drug-induced hepatotoxicity. *J. Hepatol.* 1997; 26(suppl.2):12-21.
- Lucena MI, Andrade RJ, Sanchez-Martinez H, et al. Norfloxacin-induced cholestatic jaundice. *Am. J. Gastroenterol.* 1998; 93:2309-2311.
- Martínez de Guzmán M, Martínez-Crespo JJ. Hepatitis por finasteride. *Farm. Hosp.* 2006; 30 (6):385-390.

- Paiva LA, Wright PJ, Koff RS. Long-term hepatic memory for hypersensitivity to nitrofurantoin. *Am. J. Gastroenterol.* 1992; 87:891-893.
- Patel T, Steer CJ, Gores GJ. Apoptosis and the liver: A Mechanism of disease, growth regulation, and carcinogenesis. *Hepatology.* 1999; 30:811-5.
- Pu YS, Liu CM, Kao JH et al. Antiandrogen hepatotoxicity in patients with chronic viral hepatitis. *Eur. Urol.* 1999; 36:293-7.
- Richardet JP, Mallat A, Zafrani ES, et al. Prolonged cholestasis with ductopenia after administration of amoxicillin/clavulanic acid. *Dig. Dis. Sci.* 1999; 44:1997-2000.
- Riley TR, Smith JP. Ibuprofen-induced hepatotoxicity in patients with chronic hepatitis C: A case series. *Am. J. Gastroenterol.* 1998; 93:1563-5.
- Romero-Gomez M, Suarez Garcia E, Fernandez MC. Norfloxacin-induced acute cholestatic hepatitis in a patient with alcoholic liver cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94:2324-2325.
- Ryley NG, Fleming KA, Chapman RW. Focal destructive cholangiopathy associated with amoxycillin/clavulanic acid (Augmentin). *J. Hepatol.* 1995; 23:278-282.
- Schattner A, Von der Walde J, Kozak N et al. Nitrofurantoin-induced immune-mediated lung and liver disease. *Am. J. Med. Sci.* 1999; 317:336-340.
- Schlienger RG, Keller MJ, Krähenbühl S. Tolterodine-associated acute mixed liver injury. *The Annals of Pharmacotherapy* 2002; 36(5): 817-819.
- Sleisenger M, Fordtran J, Feldman M, Scharschmidt B, Friedman L, Farrel G. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas. Editorial Médica Panamericana. 7ª Edición. Tomo 2; Capítulo 73; Pág. 1486.
- Soto S, Lopez-Roses L, Avila S, et al. Moxifloxacin-induced acute liver injury. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97:1853-1854.
- Stricker BH, Van den Broek JW, Keuning J, et al. Cholestatic hepatitis due to antibacterial combination of amoxicillin and clavulanic acid. *Dig. Dis. Sci.* 1989; 34:1576-1580.
- Sweet JM, Jones MP. Intrahepatic cholestasis due to ticarcillin-clavulanate. *Am. J. Gastroenterol.* 1995; 90:675-676.

*Villa Alcázar LF. Medimecum: Guía de terapia farmacológica. Adis International. 16ª edición. Madrid. 2011.*

*Whitcomb DC, Block GC. Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. JAMA. 1994; 272:1845-50.*

*Wilkinson GR, Shand DG. Commentary: a physiological approach to hepatic drug clearance. Clin. Pharmacol. Ther. 1975; 18:377-90.*

Patrocinado por:



Soluciones pensando en ti