

48



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA
"MANEJO TERAPEUTICO EN PACIENTES CON
HEPATITIS VIRAL AGUDA A, B y C"

TRABAJO DE SEMINARIO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

MARIBEL PEDRO SANTOS

ASESOR: M. EN F.C. BEATRIZ DE JESUS MAYA MONROY

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLÁN
PRESENTE.

AT'N: Q. MA. DEL CARMEN GARCIA MIJARES
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES-C.

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

Farmacia Hospitalaria y Comunitaria
"Manejo Terapéutico en pacientes con Hepatitis
Viral Aguda A, B y C"

que presenta la pasante: Maribel Pedro Santos
con número de cuenta: 8908173-6 para obtener el Título de:
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

ATENTAMENTE.

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México, a 28 de Febrero de 2000

MODULO:	PROFESOR:	FIRMA:
<u>I</u>	<u>Q.F.B. Ma. Eugenia R. Posada Galarza</u>	
<u>II</u>	<u>M. en F.C. Beatriz de Jesús Maya Monroy</u>	
<u>IV</u>	<u>Q.F.B. Cecilia Hernández Barba</u>	

AGRADECIMIENTOS

A mi papá, por apoyarme en esta etapa de mi vida, por su comprensión, por el cariño y la confianza que me ha brindado siempre.

A mi mamá, por el apoyo incondicional, por el cariño, por todas las noches que estuviste a mi lado, por tus palabras de aliento y por la paciencia que me tienes.

A mi abuelita Bertha, por el amor que siempre me ha brindado y sobre todo por escucharme y comprenderme.

A mi tía Ino, por su apoyo incondicional.

A mi hermano Luis, por confiar en mí y a mi sobrino Víctor por su cariño.

A mis tíos Daniel, Miguel, Ricardo, Belina y Adriana, por creer en mí.

A mi querida Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, que me enseñó el valor de la preparación profesional, el compromiso hacia la sociedad y me otorgó la oportunidad de pertenecer a ella.

A mi asesora Bety Maya, por su disposición, profesionalismo y sencillez.

A Marcela Cruz, Laura Ramón y Edgar Rodríguez por brindarme su amistad.

A Eduardo Romero, por el apoyo que me brindó durante el seminario y por su amistad.

A mis nuevos Amigos Alex Mellado, Fabito y César, por los momentos de alegría.

A Juan Manuel, por escucharme y por los maravillosos momentos que pasamos juntos.

A la memoria de mi abuelito Procopio y de Memo.

INDICE

CAPITULO	PAGINA
1. INTRODUCCION	1
2. OBJETIVO	3
3. GENERALIDADES	
HEPATITIS	
3.1 Definición	4
3.2 Clasificación	4
3.3 Etiología	5
3.4 Epidemiología	9
3.5 Cuadro clínico	14
3.6 Diagnóstico	17
4. MANEJO TERAPEUTICO DE LA HEPATITIS VIRAL	
AGUDA A, B y C.	
4.1 Concepto de Manejo Terapéutico	26
4.2 Tratamiento de la Hepatitis viral A, B y C.	27
4.2.1 Tratamiento no Farmacológico	28
4.2.1.1 Aislamiento	28
4.2.1.2 Dieta	29
4.2.1.3 Hospitalización	31
4.2.1.4 Reposo	32
4.2.2 Tratamiento Preventivo	33
4.2.2.1 Tratamiento Preventivo de la Hepatitis	33
viral A	

CAPITULO	PAGINA
4.2.2.2 Tratamiento Preventivo con Inmunoglobulina	35
4.2.2.3 Vacuna contra la Hepatitis A	37
4.2.2.4 Tratamiento Preventivo de la Hepatitis viral B	41
4.2.2.5 Vacuna contra la Hepatitis B	44
4.2.2.6 Tratamiento Preventivo de la Hepatitis viral C	48
4.2.3 Tratamiento Farmacológico	50
4.2.3.1 Uso de Interferón alfa	52
Mecanismo de acción	54
Reacciones adversas	55
Interacciones farmacológicas	56
4.2.3.2 Uso de Interferón α -2a	57
Mecanismo de acción	57
Reacciones adversas	58
Interacciones farmacológicas	60
4.2.3.3 Uso de Interferón α -2b	61
Mecanismo de acción	63
Reacciones adversas	63
Interacciones farmacológicas	64
4.2.3.4 Uso de Lamivudina	65
Mecanismo de acción	66

CAPITULO	PAGINA
Reacciones adversas	66
Interacciones farmacológicas	67
4.2.3.5 Uso de Ribavirina	67
Mecanismo de acción	69
Reacciones adversas	69
Interacciones farmacológicas	71
4.3 Parámetros de Seguimiento	72
4.3.1 Cuantificación de los niveles de aminotransferasas séricas	72
4.3.2 Pruebas serológicas	74
4.3.3 Realizar una biopsia de Hígado	75
4.4 Educación Sanitaria	76
5. DISCUSION	80
6. CONCLUSIONES	84
7. GLOSARIO	85
8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	91

INDICE DE TABLAS

No. de Tabla	Nombre	Página
1	Características de la Hepatitis A, B y C	6
2	Características clínicas y epidemiológicas de las Hepatitis virales	11
3	Nomenclatura del virus A	20
4	Nomenclatura del virus B	22
5	Significado clínico de los principales marcadores de Hepatitis B	22
6	Inmunoglobulina vs Vacuna hepatitis A como tratamiento preventivo de Hepatitis A	37
7	Esquema de vacunación contra Hepatitis A [Harvix]	39
8	Esquema de vacunación contra Hepatitis A [Vaqta]	40
9	Recomendaciones de uso de Inmunoglobulina para Hepatitis B	43
10	Esquema de vacunación contra Hepatitis B [Recombivax]	46
11	Régimen recomendado para recién nacidos cuando la madre es HBsAg-Positiva	47
12	Esquema de vacunación contra Hepatitis B [Engerix-B]	47

INTRODUCCION

Através de la historia de la humanidad, uno de los padecimientos existentes y de mayor impacto en la comunidad ha sido la hepatitis. ⁽¹⁾

La Hepatitis viral es un proceso infeccioso generalizado que afecta al hígado, es causado por distintos virus, produciéndose inflamación y necrosis que son causantes de los síntomas y signos, así como de las alteraciones en pruebas de laboratorio e histológicas. ⁽²⁾

La prevalencia se refleja hoy en día en indicadores de morbilidad y mortalidad nacional y en un sentido más amplio através de la identificación de áreas endémicas o eventos. La hepatitis constituye un problema de salud pública en América; aunque todavía no se ha determinado la magnitud de la enfermedad en muchos países de la región. La carencia de información obedece a información epidemiológica deficiente por falta de sistemas de vigilancia, dificultades en el diagnóstico por falta de apoyo a nivel de los laboratorios y una evaluación inadecuada de las causas de incidencia de la enfermedad. ⁽¹⁾

Esto hace que todos los responsables de la salud, estemos constantemente interesados en encontrar nuevos y mejores métodos de

diagnóstico o terapias que ayuden a mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Los farmacéuticos, como parte de este equipo, consideramos la necesidad y obligación de brindar información a los pacientes, con el fin de que conozcan más sobre la etiología de la enfermedad, del diagnóstico y la terapia, de cómo hacer un óptimo uso de medicamentos, con el propósito de que lleven un correcto Manejo Terapéutico para mantener y preservar la salud. ⁽³⁾

Siendo la hepatitis viral un problema de salud prevalente en nuestro medio, tenemos la obligación de establecer, en espera de un desarrollo más pleno y generalizado, centros de referencia en puntos estratégicos del país capaces de diagnosticar, prevenir y tratar en forma precisa cualquier tipo de hepatitis.

Si logramos que los pacientes y sus familiares aumenten el conocimiento sobre esta enfermedad, podemos elevar el cumplimiento del tratamiento, disminuir complicaciones e incluso aumentar la calidad de vida. Solo así tendremos derecho a pisar la tierra del mañana y seguir siendo parte de la historia que sobre hepatitis viral se escribe diariamente.

OBJETIVO

Realizar una investigación bibliográfica sobre Hepatitis viral aguda A, B y C con el fin de proponer las medidas adecuadas para el Manejo Terapéutico de pacientes con esta enfermedad.

3. GENERALIDADES

HEPATITIS

3.1 DEFINICION

La hepatitis viral es un proceso infeccioso generalizado causado por distintos tipos de virus, que afecta al hígado provocando su inflamación y necrosis así como cambios clínicos, bioquímicos e inmunológicos. Esta infección puede manifestarse como una infección aguda o crónica y, según el agente etiológico que la produce puede evolucionar hasta la cronicidad. ⁽⁴⁾

3.2 CLASIFICACION

La hepatitis viral es causada por distintos tipos de virus, los que se han caracterizado hasta ahora son los siguientes:

1. Hepatitis por Virus A (HVA)
2. Hepatitis por Virus B (HVB)
3. Hepatitis por Virus C (HVC)

En la clasificación los virus que desarrollan las diferentes hepatitis son hepatotrópicos, siendo el cuadro clínico inicial entre ellas similar, pero difieren en su etiología y en algunas características epidemiológicas e inmunológicas . Su prevención y control varía considerablemente. ^(2, 5, 6)

3.3 ETIOLOGIA

Muchos y muy variados son los agentes capaces de causar una inflamación aguda del hígado (hepatitis), sin embargo, es preciso reconocer que la mayor parte de éstas se deben a los llamados virus de las hepatitis, a ellos se dedicará lo que se menciona a continuación.

VIRUS DE LA HEPATITIS A (VHA)

Este es un virus pequeño que mide 25 a 28 nm; posee una simetría icosaédrica, pertenece a la familia *Picornaviridae*, contiene un genoma tipo ARN (Tabla 1). El virión contiene tres polipéptidos de 22,000 a 33,000 daltones y probablemente un cuarto polipéptido pequeño de un peso molecular de 2,500 aproximadamente esté también presente.

GENERALIDADES

Tabla 1. Características de la Hepatitis A, B y C

CARACTERISTICA	HEPATITIS A	HEPATITIS B	HEPATITIS C
Agente	<i>Picornaviridae</i>	<i>Hepadnaviridae</i>	<i>Flavivirus (?)</i>
Antígenos	HAAg	HBsAg HBcAg HBeAg	Desconocido
Genoma	ARN	ADN	ARN

Estos polipéptidos unidos forman la cápside que contiene al virión, se cree que la respuesta antigénica a este virus es estimulada por el polipéptido I, que es el que predomina en la superficie.

El virus A puede verse mediante la técnica de Inmunofluorescencia en biopsias de hígado infectado y también por microscopía electrónica en las heces del enfermo durante el período de excreción del virus por las mismas, o sea, entre las dos semanas que preceden y la semana que sigue a la instalación de la ictericia.

El virus es resistente al calor, los ácidos y el éter, puede inactivarse mediante ebullición durante un minuto, por contacto con formaldehído y cloro o con radiación ultravioleta. (7, 8, 9)

VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB)

El VHB pertenece a la familia de los *Hepadnaviridae*, así llamados por ser virus formados por un genoma de ácido desoxirribonucleico (ADN), que comparten estructura y estrategia replicativa (Ver tabla 1). Bajo el microscopio electrónico se pueden identificar tres tipos de partículas: esferas pequeñas de 20 nm; cilindros de 20 nm de diámetro y 100 nm de longitud y esferas mayores llamadas partículas de Dane, de 42 nm de diámetro, estas últimas son los virus B íntegros y las otras dos estructuras son proteínas que forman parte de la envoltura del virus. Estas partículas de Dane contienen una molécula de ADN circular de 3.2 kilobases de longitud.

El virus tiene tres componentes uno externo que expresa antígeno de superficie (HbsAg) y dos internos el antígeno central (HbcAg) y el antígeno "e" (HBeAg). En la porción central se encuentra el ADN de doble cadena (ADN- VHB) y la replicasa o polimerasa viral (ADNp o ADN polimerasa) [fig. 1].^(8, 10)

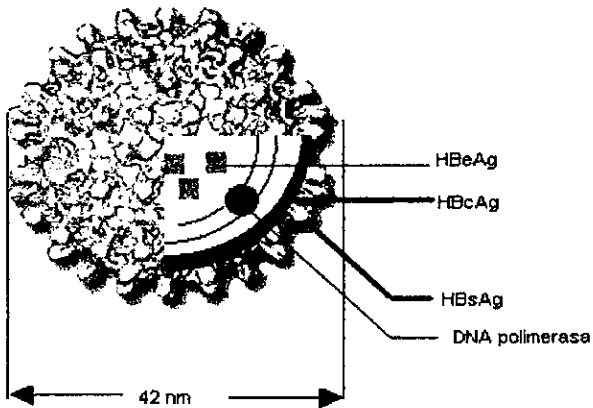


Figura 1. Virus de la Hepatitis B

VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)

El agente causal de la hepatitis C, ha demostrado tener una cubierta lipídica con un diámetro que oscila entre los 50 y 60 nm; la clonación de este agente ha permitido saber que tiene una cadena sencilla de ARN aproximadamente de 10,000 nucleótidos de longitud con polaridad positiva; su estructura genómica es similar a la de los *Flavivirus* (Ver tabla 1).

Sólo se ha podido identificar un marco o consecuencia de lectura y los estudios demuestran que la secuencia de las proteínas de la nucleocápside está altamente conservada, donde las proteínas del núcleo desempeñan un papel importante en el ciclo vital del virus. ⁽²⁾

3.4 EPIDEMIOLOGIA

HEPATITIS VIRAL TIPO A (HVA)

La hepatitis por virus A, es la causa más frecuente de hepatitis durante la infancia, afecta predominantemente a niños entre 5 y 14 años de edad. En los países subdesarrollados, la prevalencia de hepatitis A es muy elevada; los anticuerpos contra el virus están presentes en el 90 % de la población adulta. ⁽²⁾

La transmisión interpersonal directa de la HVA se ve facilitada por la higiene personal deficiente y, tanto grandes brotes epidémicos como casos esporádicos se han puesto en relación con la contaminación de alimentos, agua, leche o mariscos infectados por el virus A. Es también frecuente la transmisión

en el medio familiar o en comunidades cerradas. Por lo que, la transmisión de la HVA se produce por vía fecal-oral.

Los viajes a zonas endémicas son un mecanismo frecuente de infección para adultos procedentes de zonas no endémicas. En fechas más recientes se han identificado como focos epidemiológicos de infección: las guarderías, las unidades de cuidados intensivos neonatales, los varones homosexuales promiscuos y los usuarios de drogas por vía parenteral.

La incubación de la enfermedad oscila entre 15 y 45 días (Tabla 2) y, el período de infectividad se inicia entre el 3^{er}o y 12^{avo} día antes de la aparición de los síntomas y suele persistir hasta la elevación de las transaminasas (pocos días después de iniciados los síntomas). No se han identificado portadores crónicos de la HVA, por lo que la infección se trasmite sólo a partir de personas con infección aguda, sintomática o asintomática. ^(7, 11)

GENERALIDADES**Tabla 2. Características clínicas y epidemiológicas de las Hepatitis virales.**

CARACTERISTICA	HVA	HVB	HVC
Período de Incubación (días)	15-45	30-180	15-160
Comienzo	Agudo	Insidioso o agudo	Insidioso
Edad Preferente	Niños, adultos jóvenes	Adultos jóvenes, lactantes y niños pequeños	Cualquier edad, pero más frecuente en adultos
Transmisión			
Fecal - oral	+++	-	-
Percutánea	Infrecuente	+++	+++
Perinatal	-	+++	±
Sexual	±	++	±
Clínica			
Gravedad	Leve	Ocasionalmente grave	Moderada
Fulminante	0.1 %	0.1-1 %	0.1 %
Paso a la cronicidad	No	5-10 %	30-60 %
Pronóstico	Excelente	Empeora con la edad y en estados de debilidad	Moderado

HEPATITIS VIRAL TIPO B (HVB)

El período de incubación de la hepatitis B es de 30 a 180 días y, parece depender de la cantidad y del sitio de inoculación del virus (ver Tabla 2). El 5 a 10% de los pacientes con hepatitis B adquirida en la edad adulta presenta una infección persistente, en ellos continúa detectándose en la sangre los marcadores que indican replicación de la HVB, junto con los signos clínicos y bioquímicos de la enfermedad, lo que indica evolución a la cronicidad.

La vía de transmisión de la hepatitis B es a través de la vía sexual y perinatal así como de la vía percutánea, la cuál se da por medio del contacto directo con productos sanguíneos o instrumentos contaminados.

La frecuencia de infección por HVB posterior al pinchazo con una aguja contaminada es sólo del 10 al 15 %, mientras que en los contactos sexuales de pacientes con hepatitis B aguda, del 25 al 40 % adquiere la infección. La transmisión perinatal ocurre probablemente durante el parto en los recién nacidos de mujeres, que en el tercer trimestre del embarazo desarrollaron hepatitis aguda tipo B.

Se ha señalado que la inoculación por mucosas, maquinillas de afeitar y cepillos dentales utilizados por varias personas, ha constituido una forma ocasional de transmisión de la hepatitis B.

La infección puede transmitirse a partir de personas con infección aguda, sintomática o asintomática o de portadores crónicos del virus. Los pacientes con infección aguda son contagiosos durante los últimos días del período de incubación y habitualmente durante los primeros días de la enfermedad. ^(2, 6, 11)

HEPATITIS VIRAL TIPO C (HVC)

La hepatitis C, es considerada responsable del 86% de las hepatitis postransfusionales, también puede transmitirse por la autoinyección de drogas o estupefacientes por vía intravenosa (ver Tabla 2). Además este virus puede transmitirse por exposición profesional a sangre y, la probabilidad de adquirir la infección esta incrementada en las unidades de hemodiálisis.

La hepatitis C, tiende a la cronicidad en un 30-60 % en pacientes que adquieren la enfermedad por transfusión. Aunque la frecuencia de hepatitis C

postransfusional ha disminuido gracias al control de los donantes de sangre, la frecuencia global permanece invariable, debido sobre todo al incremento de otras formas de transmisión, especialmente al empleo de drogas o estupefacientes por vía intravenosa.

El riesgo de infección por HVC esta incrementado en los receptores de trasplantes de órganos y en los enfermos de SIDA: en todos los grupos de sujetos inmunosuprimidos, los niveles de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C pueden ser indetectables y el diagnóstico puede requerir la búsqueda del ácido ribonucleico (ARN) del virus de la hepatitis C. ^(7, 8)

3.5 CUADRO CLINICO

La expresión clínica de la hepatitis viral aguda es muy variada, sin diferencias específicas atribuibles al tipo de virus causal. La gravedad de la hepatitis depende de la respuesta inmunológica del paciente y de otros factores aún mal conocidos sobre la relación virus-huésped infectado, oscilando desde

GENERALIDADES

un cuadro seudogripal poco importante hasta una insuficiencia hepática fulminante y de evolución letal para el enfermo. ^(5, 11)

El curso clínico de la enfermedad en su forma común consta de cuatro períodos: incubación, prodrómico, ictericia y convalecencia.

El período de incubación es el intervalo entre la exposición al virus y la aparición de los primeros síntomas. Varía según el agente etiológico y, probablemente con la cantidad de viriones del inóculo, acortándose cuanto mayor es ésta. Generalmente el período de incubación de la hepatitis A oscila entre 15 y 45 días, el de la hepatitis B entre 30 y 180 días y, el de la hepatitis C es de 15 a 160 días.

El período prodrómico, es el tiempo en el que el paciente presenta síntomas antes de la aparición de la ictericia. Por lo común su duración es de 3 a 5 días, pero puede durar varias semanas o incluso no estar presente.

En general el paciente se encuentra cansado, inapetente, con intolerancia a la grasa y pérdida de su capacidad olfatoria, que en los fumadores condiciona a una inapetencia por el tabaco.

GENERALIDADES

A veces existen náuseas y vómito, muchos pacientes se quejan de dolor en el hipocondrio derecho, junto con una sensación de distensión abdominal y, otros presentan diarrea.

En ocasiones hay cefalea, una fiebre moderada de 38 a 39 ° C aparece con mayor frecuencia en la hepatitis A de 1 ó 2 días de duración, que en la hepatitis B y C.

El diagnóstico de hepatitis rara vez se sospecha hasta que el paciente observa un cambio de coloración en la orina, que adquiere un tono oscuro parecido al refresco de "*cola*", así como cierta decoloración de las heces.

Cuando aparece la ictericia, el paciente suele encontrarse paradójicamente mejor, ya que desaparecen la mayoría de los síntomas presentes durante el período prodrómico. El hígado se encuentra agrandado y puede existir dolor y malestar en el cuadrante superior derecho del abdomen. En raras ocasiones, los pacientes presentan un cuadro de colestasis que sugiere obstrucción biliar extrahepática.

La duración de la ictericia oscila entre 2 y 6 semanas, durante este tiempo el paciente suele perder peso, incluso sin que exista anorexia. Con la disminución de la ictericia, se comprueba una recuperación de la sensación de bienestar y del apetito, así como una normalización del color de la orina y de las heces.

El período de convalecencia se inicia con la desaparición de la ictericia, con frecuencia el paciente se encuentra todavía asténico y se fatiga después de escasa actividad física y, no es raro que refiera molestias en el hipocondrio derecho. Cabe esperar que se produzca una recuperación completa, tanto clínica como bioquímica, al cabo de 1 ó 2 meses en todos los casos de hepatitis A y, de 3 a 4 meses tras el comienzo de la ictericia en las tres cuartas partes de los casos no complicados de hepatitis B y C. ^(7, 11)

3.6 DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la hepatitis viral aguda suele establecerse por la presencia de datos clínicos, por alteraciones en pruebas de laboratorio y

por último en el diagnóstico etiológico, que exige la determinación de los marcadores serológicos de infección de los virus de la hepatitis A, B y C. ⁽¹¹⁾

Los aspectos clínicos en hepatitis siguen siendo útiles para determinar la gravedad, la cronicidad y en ocasiones el pronóstico; sin embargo, rara vez permiten definir con certeza el tipo de agente viral productor de la enfermedad.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las alteraciones en pruebas de laboratorio en el diagnóstico de hepatitis probablemente se inicia con la detección del aumento de las transaminasas. Las transaminasas son un grupo de enzimas que catalizan la transferencia de grupos amino de alfa-aminoácidos a alfa-cetoácidos. Actualmente las transaminasas son mejor identificadas como aminotransferasas. El hígado es un órgano rico en estas enzimas, por lo que su daño o destrucción provoca liberación de éstas a la circulación. La elevación de aminotransferasas suele observarse desde la fase pre-ictérica de la hepatitis. Una elevación fluctuante o persistente de aminotransferasas suele reflejar recrudencia, evolución crónica o necrosis,

GENERALIDADES

por lo cual su uso permite seguir la actividad bioquímica de la enfermedad hepática.⁽¹²⁾

La elevación de estas enzimas suele ser de diez o más veces la concentración máxima normal; a veces dura unos cuantos días y tiende a descender de manera rápida; en otros casos permanece como una meseta alta durante varias semanas, antes de descender.

La fosfatasa alcalina se eleva pero de manera moderada, no más de tres veces su concentración máxima normal. Sube también la concentración de hierro sérico, liberado por los hepatocitos enfermos. En la orina aparecen los pigmentos biliares antes de que se perciba la ictericia y, por otra parte desaparecen en la fase de recuperación, cuando la ictericia aún persiste.⁽⁸⁾

La ictericia suele detectarse en la piel cuando la concentración sérica de bilirrubina supera los 43 $\mu\text{mol/L}$ (2.5mg/dL). Las tasas de bilirrubina superiores a 340 $\mu\text{mol/L}$ (20 mg/dL) que se mantienen hasta las fases tardías de la hepatitis viral suelen asociarse con formas graves de la enfermedad.

En los pacientes con hepatitis viral aguda, es importante determinar el tiempo de protrombina (TP), porque su alargamiento puede ser debido a

una alteración grave de la función hepática de síntesis, que refleja una necrosis hepatocelular extensa e implica un pronóstico grave.⁽⁷⁾

DIAGNOSTICO ETIOLOGICO

HEPATITIS VIRAL TIPO A (HVA)

Respecto al diagnóstico etiológico específico, la hepatitis por virus A (HVA) es diferenciada de otras formas de hepatitis viral aguda, por pruebas serológicas que determinan la presencia de marcadores serológicos, éstos son el antígeno (VHA) y los anticuerpos contra el VHA presentes en el suero de los pacientes (Tabla 3). El antígeno puede detectarse en el hígado, en las heces y en el suero de los pacientes; aparece rápidamente durante las dos primeras semanas después del contagio y, disminuye cuando las manifestaciones clínicas se hacen evidentes.

Tabla 3. Nomenclatura del Virus A

Nomenclatura	Significado
VHA	Virus de la hepatitis A
Ag-VHA	Antígeno del virus de la hepatitis A
anti-VHA	Anticuerpo contra el virus de la hepatitis A

Los anticuerpos contra el virus de la hepatitis A (anti-VHA) aparecen en el suero poco antes de la elevación de las transaminasas. Las técnicas más utilizadas y confiables para la detección de los anti-VHA en el suero son: el radioinmunoanálisis y el inmunoanálisis enzimático (ELISA).⁽²⁾

HEPATITIS VIRAL TIPO B (HVB)

Tras la infección por el virus de la hepatitis, el primer marcador detectable en el suero es el HBsAg (ver Tabla 4), el cuál puede detectarse en la sangre una semana después del contagio, pero generalmente aparece entre una y 10 semanas posexposición y, entre dos y ocho semanas después de que se inicia el cuadro clínico; persiste positivo de tres a cinco meses después de que se hacen evidentes los síntomas. La detección del HBsAg indica infección por el virus de la hepatitis B (VHB). Cuando el HBsAg es positivo por más de seis meses, el paciente es considerado portador crónico (ver Tabla 5).

Los anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus B (anti-HBs) aparecen después del inicio de la enfermedad, en general, varias semanas después de la desaparición del HBsAg.

Tabla 4. Nomenclatura del virus B

Nomenclatura	Significado
VHB	Virus de la hepatitis B
HBsAg	Antígeno de superficie de virus B
HBcAg	Antígeno central (core) virus B
HBeAg	Antígeno "e" del virus B
anti-HBs	Anticuerpo contra el antígeno de superficie del virus B
anti-HBc	Anticuerpo total contra el antígeno central del virus B
anti-HBe	Anticuerpo contra el antígeno "e" del virus B

Tabla 5. Significado clínico de los principales marcadores de Hepatitis B

Positividad en el suero de:	Significado
HBsAg	Marcador positivo temprano de infección por virus B
HBsAg > 6 meses	Infección crónica por virus B
HBeAg (antígeno e)	Replicación activa de virus B, alta infectividad

El anti-HBs es detectable en el suero de 3 a 6 meses después del comienzo del cuadro clínico, es un anticuerpo neutralizante y es el único que indica recuperación de la infección y desarrollo de la inmunidad. El anti-HBs es positivo también en los individuos vacunados contra la hepatitis viral B (HVB).

El antígeno "e" del virus B (HBeAg), se encuentra en el hepatocito, especialmente en el núcleo: es detectable en el suero una semana después de la aparición del HBsAg, y se mantiene positivo durante dos semanas aproximadamente; su presencia indica alto grado de infectividad; se considera que la persistencia del HBeAg tres o cuatro meses después del inicio del cuadro clínico, aumenta la posibilidad de desarrollar hepatitis crónica.

Los anticuerpos contra el antígeno "e" del virus B (anti-HBe), aparecen cuatro semanas después del inicio de los síntomas, indica generalmente disminución de la infección y aunque su aparición es un signo de respuesta inmunitaria adecuada, no indica necesariamente recuperación clínica.

El antígeno central (core) del virus B (HBcAg), no es detectable en el suero con técnicas de microscopía electrónica e inmunofluorescencia, se puede encontrar en el hepatocito; principalmente en el núcleo. Los anticuerpos contra el antígeno central del virus B (anti-HBc) aparecen en el suero poco después que el HBsAg y el HBeAg y, ocurre en forma casi simultánea con la elevación de las aminotransferasas.

Los antígenos y anticuerpos del virus B han sido detectados en el suero por radioinmunoanálisis (RIA) e inmunoanálisis enzimático (ELISA); los cuales son muy sensibles, así como por contrainmunolectroforesis (CIE) e inmunodifusión (ID).⁽²⁾

HEPATITIS VIRAL TIPO C (HVC)

Antes el diagnóstico de hepatitis C se realizaba al excluir otras causas productoras de hepatitis; hoy la presencia de marcadores permite con mayor precisión el diagnóstico de la enfermedad.

A partir de 1989 se cuenta con la prueba inmunoenzimática (ELISA) para la detección de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C; el antígeno que se utiliza en esta prueba es producido en forma recombinante por levaduras y, está compuesto por 154 aminoácidos de superoxidodismutasa humana y 363 aminoácidos de la porción no estructural de la proteína del virus C; esta prueba es denominada C-100-3. Las placas de ELISA son cubiertas por este antígeno, lográndose la captura de anticuerpos contra el virus C presentes en la sangre de los pacientes en estudio. Los anticuerpos del virus de la Hepatitis C se detectan durante las primeras 24 semanas, en promedio 15 semanas después del inicio de los síntomas.

Mediante la “reacción en cadena de polimerasas” (PCR), es posible detectar el ARN del virus C, la cual puede identificar de una a 10 moléculas de ácido nucleico, sea en el suero o en el hígado de los pacientes; así mismo es capaz de reconocer el ARN circulante durante el período de incubación y fase sintomática. ⁽²⁾

4. MANEJO TERAPEUTICO

4.1 CONCEPTO DE MANEJO TERAPEUTICO

El manejo terapéutico es considerado como la opción terapéutica más apropiada para un paciente en enfermedades agudas o crónicas; a través de individualizar la terapia farmacológica (correcto uso de medicamentos), como no farmacológica (dieta, hábitos higiénicos, reposo, etc.), mediante el establecimiento de consideraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas que presente cada paciente, así como el señalamiento de cambios en su estilo de vida, con el fin de restablecer el estado de salud y mantener la calidad de vida de éste.

El objetivo del manejo terapéutico es disminuir complicaciones o cuadros agudos, que pongan en riesgo la vida del paciente, así como evitar alargamiento de tratamiento o recaídas.

Al administrar medicamentos debemos tomar en cuenta diversas variables que determinarán el grado de efecto de éstos y por tanto el éxito de la terapia, como son: la variabilidad biológica, la edad, la presencia de

reacciones adversas, interacciones farmacológicas (fármaco-alimento, fármaco-fármaco, etc), así como la tolerancia y toxicidad entre otros. ⁽³⁾

4.2 TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS VIRAL A, B y C

El 90% de las hepatitis agudas por virus se resuelven de manera espontánea. Hasta el momento se ha investigado la utilidad de diversas sustancias en el tratamiento de la hepatitis aguda por virus, sin que se haya demostrado de manera convincente la utilidad de ningún medicamento.

Conviene insistir sin embargo, que la evolución natural de la hepatitis viral aguda condiciona la curación de los enfermos en muchos de los casos. La hepatitis viral A, no evoluciona hacia la cronicidad y por tanto debe considerarse salvo raros casos, una enfermedad que progresa hacia la curación sin secuelas, no necesitando tratamiento farmacológico.

Es más serio en pacientes selectos o debilitados y cuando los agentes causales son los virus B y C ante el riesgo de cronicidad puesto que tienen posibilidades evolutivas muy variadas. ^(2, 8, 13)

4.2.1 TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO

Resulta de gran importancia en nuestro medio, señalar algunos aspectos de interés general que se deben de tomar en cuenta en pacientes con hepatitis.

El tratamiento debe consistir, primero que todo, en tranquilizar al paciente y familiares acerca de la relativa benignidad de su enfermedad. Los pacientes deben seguir una vida normal, bajo la vigilancia de su médico.^(2, 8)

Se puede decir que el tratamiento no farmacológico de la hepatitis viral es fundamentalmente de apoyo. Sin embargo, se deben de considerar algunos factores que a continuación se mencionan.

4.2.1.1 AISLAMIENTO

El aislamiento de enfermos con hepatitis viral aguda en una habitación individual con baño privado no suele ser necesario, salvo en casos de hepatitis A con incontinencia fecal o de hepatitis B o C con hemorragias copiosas e incontrolables.

El aislamiento de los pacientes es una medida prácticamente inútil, ya que la máxima viremia y, por consiguiente el período de contagio se produce en la fase prodrómica y en las fase inicial de la ictericia, por lo general antes del diagnóstico.

A pesar de todo, es conveniente asegurarse del cumplimiento de las medidas higiénicas mínimas. El paciente debe disponer de una habitación individual y usar pijamas que cubran todo el cuerpo para prevenir la contaminación fecal de las sábanas. Su ropa de cama, así como los platos y cubiertos de uso, deben recogerse y lavarse aparte. El material sanitario que se utilice en particular jeringas, agujas y el de aseo personal debe ser desechable o exclusivo para cada paciente. ^(7, 11)

4.2.1.2 DIETA

El tratamiento dietético apenas tiene importancia en la hepatitis viral aguda, se sabe que la evolución de la hepatitis es hacia la

mejoría independientemente de que se consuman o no carbohidratos y de que se eviten o no las grasas.

La dieta líquida es útil en algunos pacientes con náuseas y vómito. Las frutas azúcaradas y las bebidas gaseosas, suelen ser mejor toleradas que los alimentos sólidos, el aporte calórico principal se tolera mejor por la mañana. La dieta debe ser equilibrada, alcanzando las 3,000 o más calorías en forma de hidratos de carbono, proteínas y grasas. Estas no son perjudiciales para el hígado, aunque ciertos pacientes presentan náuseas y diarrea después de la ingesta, sobre todo si es de origen animal.

En estos casos el mismo paciente debe regular la composición de la dieta, evitando los alimentos que no tolera. La ingesta de grasas se debe reducir en los pacientes con diarrea, náuseas o vómito ya que retardan el vaciamiento gástrico. Si el paciente sufre vómito persistente y no puede alimentarse por vía oral en la fase aguda de la enfermedad, se hace necesaria la nutrición parenteral. Suele recomendarse la abstinencia de alcohol, que debe persistir por lo menos seis meses después de la curación clínica de la enfermedad, aunque

no hay demostración objetiva de que pequeñas cantidades ejerzan un efecto nocivo.^(2, 7, 11, 14)

4.2.1.3 HOSPITALIZACION

La hospitalización raras veces es necesaria en la hepatitis viral aguda de curso normal, la mayoría de los pacientes no necesitan atención hospitalaria y, puede autorizarse el tratamiento a domicilio cuando están garantizadas las medidas higienico-dietéticas aconsejables.

La hospitalización puede ser necesaria en casos clínicamente graves, los pacientes hospitalizados pueden ser dados de alta cuando se produce una mejoría sintomática evidente, cuando hay un descenso significativo de las concentraciones séricas de aminotransferasas y de bilirrubina y cuando se normaliza el tiempo de protrombina. Las elevaciones ligeras de aminotransferasas no deben considerarse una contraindicación para la reanudación gradual de las actividades normales.^(7, 11)

4.2.1.4 REPOSO

El reposo en cama ha sido una de las medidas terapéuticas más discutidas en el tratamiento de la hepatitis viral. Ciertos autores indican la permanencia en cama durante toda la enfermedad y la convalecencia; otros se guían por la normalización de las cifras de bilirrubina y de transaminasas y, por último, otros dejan al gusto del paciente el momento de iniciar la deambulaci3n. No existen en realidad, pruebas objetivas que demuestren las ventajas o inconvenientes de una inmovilidad prolongada o de una deambulaci3n precoz.

Es probable que el reposo prolongado en cama determine por s3 mismo debilidad f3sica y sea emocionalmente nocivo para un individuo que se encuentra subjetivamente bien.

El reposo es una medida innecesaria y repercute de manera negativa en los ni1os quienes son a veces obligados a permanecer por semanas o meses inactivos, cuando en realidad la hepatitis va a evolucionar tambi3n de manera satisfactoria si desarrolla algun tipo de actividad f3sica. La funci3n real del reposo debe ser s3lo la de evitar la fatiga, objetivo que es v3lido tanto

durante el período agudo de la enfermedad como en el de convalecencia, pero no debe presuponer una inmovilidad absoluta en cama.

El médico tiene la obligación de insistir ante el enfermo y sus familiares que en términos generales, la evolución de la hepatitis viral aguda va a ser independiente de la actividad física que el enfermo desarrolle, es decir, va a ser favorable en el 90 % de los casos.^(2, 11)

4.2.2 TRATAMIENTO PREVENTIVO

La prevención de la hepatitis viral incluye la adopción de medidas encaminadas a interrumpir la cadena de transmisión de la infección y la aplicación de métodos de inmunoprofilaxis, tanto pasiva como es el empleo de Inmunoglobulinas, como activa con la administración de vacunas.⁽¹¹⁾

4.2.2.1 Tratamiento preventivo de la Hepatitis Viral A

1. Educar a la población para lograr buen saneamiento e higiene personal, con atención especial al lavado meticuloso de las manos y a la eliminación sanitaria de las heces.

MANEJO TERAPEUTICO

2. Tratar apropiadamente el agua y, contar con sistemas adecuados de distribución y de eliminación de aguas residuales.

3. Cocer a temperatura de 85 a 90 °C durante cuatro minutos, o cocinar al vapor durante 90 segundos, las ostras, almejas y otros crustáceos obtenidos de zonas contaminadas, antes de consumirlos.

4. Esterilizar por ebullición o autoclave la ropa y otros objetos contaminados.

5. El Departamento de administración de guarderías infantiles o salas cuna debe contar con las medidas necesarias que permitan reducir al mínimo la posibilidad de transmisión fecal-oral, incluyendo el lavado minucioso de las manos después de cada cambio de pañales y antes de comer. Si en un centro se presentan uno o más casos de hepatitis A o si se identifican casos en el hogar de dos o más niños atendidos en la institución, es necesario aplicar inmunoglobulina al personal asistencial y a los niños. También habrá que considerar la administración de inmunoglobulina a los contactos y al núcleo familiar de los niños que usan pañales y acuden a los centros donde se han

producido los brotes y, en los cuales se hayan identificado casos en tres o más familias. Es conveniente proteger por vacunación a los miembros del personal de las guarderías, si intervienen de modo activo en una epidemia comunitaria.

6. Niños que viven en poblaciones con altos índices de hepatitis A, deben vacunarse de manera sistemática durante o después de los dos años de edad. Se recomienda la vacunación de niños no vacunados previamente, antes de los 5 años de edad e incluso hasta los 10 a 15 años de edad.

7. Personas con riesgo ocupacional; incluye personas que trabajan con primates infectados por virus de hepatitis A y quienes laboran con este virus en laboratorios de investigación.

8. A todas las personas que viajan a zonas medianamente endémicas o muy endémicas, se les debe administrar dosis profilácticas de inmunoglobulina o vacuna contra la hepatitis A. ^(6, 8, 18)

4.2.2.2 Tratamiento preventivo con Inmunoglobulina

La inmunización pasiva con inmunoglobulina humana que contiene

anticuerpos clase IgG contra el virus de la hepatitis A (IgG anti-VHA) ha sido el apoyo por alrededor de 50 años.

Todos los preparados de Inmunoglobulina (IgG) contienen anti-HAV, aunque las concentraciones pueden variar, todos los preparados de IgG contienen una concentración suficiente de anticuerpo para suministrar protección. Cuando se administra antes de la exposición o al principio del período de incubación, la IgG es eficaz para prevenir la aparición de hepatitis tipo A. En algunas ocasiones, la IgG no aborta la infección, pero al atenuarla hace que pase inadvertida.

Para las personas en contacto con enfermos de hepatitis A (en el domicilio o en instituciones cerradas) una excelente medida de profilaxis es la administración de Inmunoglobulina (IgG). La dosis recomendada es 0.02 ml/Kg de peso en el período previo al riesgo de contraer la infección. La protección con Inmunoglobulina solo dura unos pocos meses, es decir, aunque es de utilidad en la prevención del desarrollo de la enfermedad, la inmunidad es pasiva y temporal (Ver tabla 6).

Tabla 6. Inmunoglobulina vs Vacuna hepatitis A como tratamiento preventivo de Hepatitis A.

Características	Inmunoglobulina (Ig)	Vacuna Hepatitis A
Derivado biológico del suero	Si	No
Adquisición pasiva de anti-HAV	Si	No
Estimulación de la producción de anti-HAV	No	Si
Tiempo de los primeros anticuerpos	Inmediato	1-2 semanas
Título de anti-HAV	150 UI/L	4000 UI/L
Protección eficaz pre-exposición	90 %	> 95-100 %
Tiempo de protección	4 - 6 meses	> 10 años
Protección eficaz post-exposición	Limitada	No conocida

La Inmunoglobulina puede no ser efectiva si se administra más de dos semanas después del período de exposición y para la prevención de hepatitis A en áreas altamente endémicas. (7, 15, 16)

4.2.2.3 Vacuna contra la Hepatitis A

La vacuna contra hepatitis A contiene virus inactivados en formalina y desarrollados en cultivos. Están disponibles dos vacunas contra hepatitis A;

Harvix y Vaqta, de eficacia clínica comparable, adsorbidas a hidróxido de aluminio, de manera semejante que las de hepatitis B, por lo que tampoco deben congelarse.

En pruebas controladas entre niños de 2 a 16 años de edad que viven en comunidades de alto riesgo de contagio para hepatitis A, una sola dosis de 25 unidades de Vaqta proporciona protección completa contra los síntomas de hepatitis A. Los niveles de protección son de igual manera altos entre niños que completan una inmunización primaria con una serie de dos dosis de 360 unidades ELISA cada una de la vacuna Harvix.

Se recomienda la vacuna de la hepatitis A, en personas con alto riesgo de adquirir la infección por el virus de la hepatitis A, así como en brotes periódicos de la enfermedad. Sin embargo la vacunación en personas de alto riesgo es limitado probablemente por el alto costo de la vacuna.

Desafortunadamente son pocos los estudios realizados de costo-beneficio que ayuden a tomar decisiones acerca de la importancia que tiene la inmunización.

Las vacunas estan aprobadas para su aplicación a partir de los dos años de edad, ya que de esta forma confieren protección a largo plazo.

Se administan por inyección intramuscular en el deltoides y las presentaciones son para adultos o pacientes pediátricos con esquemas diferentes (Tabla 7 y 8).

Tabla 7. Esquema de vacunación contra Hepatitis A [Harvix]

Edad	Dosis en Unidades ELISA	Volumen ml	Esquema
De 2 a 19 años	360	0.5	Dosis inicial, al mes y a los 6 a 12 meses
	720	0.5	Dosis inicial y luego a los 6 y 12 meses
Adultos	1440	1.0	Dosis inicial y luego a los 6 a 12 meses

Tabla 8. Esquema de vacunación contra Hepatitis A [Vaqta]

Edad	Dosis en Unidades	Volumen ml	Esquema
De 2 a 17 años	25	0.5	Dosis inicial y luego a los 6 a 18 meses
Adultos	30	1.0	Dosis inicial y luego a los 6 meses.

Las vacunas son altamente inmunogénicas, de manera que al mes de haberse aplicado, del 94 al 100 % de los pacientes tiene niveles protectores de anticuerpos contra Hepatitis A.

La frecuencia de efectos adversos con estas vacunas es muy baja, lo más frecuente es dolor en el sitio de inyección (21 a 65 %) y en algunos casos fiebre (4 %). Su uso no está aprobado en menores de dos años de edad y no debe administrarse en pacientes con alergia conocida a los componentes. La inmunización previene la infección sintomática y asintomática. La mayor parte de los virus encontrados en heces se reproducen en el hígado y se excretan por las vías biliares; dado que la inmunización reduce la reproducción viral hepática, puede reducir la dispersión fecal del virus e interrumpir su

transmisión. La duración de la protección conferida por la vacuna es mayor a 10 años. (17, 18, 19)

4.2.2.4 Tratamiento preventivo de la Hepatitis Viral B

1. Deberán esterilizarse adecuadamente todas las jeringas, agujas (incluidas las usadas en acupuntura) y estiletes para la punción de dedos; de preferencia se utilizará equipo desechable, en la medida de lo posible. Para cada persona en que se practican pruebas cutáneas, inoculación parenteral o punción venosa, es esencial usar siempre jeringas y agujas estériles.

2. En todos los bancos de sangre es necesario buscar el antígeno de superficie del virus B (HBsAg) por medio de pruebas sensibles como radioinmunoanálisis o inmunoanálisis enzimático en toda la sangre donada. Las personas que hayan tenido hepatitis viral se rechazarán como donantes, al igual que los que tengan el antecedente de inyectarse estupefacientes por la vena o muestren signos de drogadicción intravenosa, hayan recibido sangre en transfusión o se hayan hecho un tatuaje en los seis meses anteriores.

MANEJO TERAPEUTICO

3. Se limitará la administración de sangre completa no estudiada, o hemoderivados que puedan ser peligrosos, solo a los pacientes que necesiten en forma inmediata y absoluta de esa medida terapéutica.

4. Deberá mantenerse bajo vigilancia a todos los casos de hepatitis postransfusional y llevar un registro de todas las personas que donaron sangre para cada paciente. Se notificará a los bancos de sangre respecto a los portadores potenciales, para identificar así rápidamente las donaciones futuras.

5. Utilizar equipos quirúrgicos, médicos, dentales y de salud pública desechables o perfectamente bien esterilizados.

6. La profilaxis tras la exposición a hepatitis viral B (HVB) es esencial en el período perinatal. Todos los hijos de madres infectadas deben recibir inmunoglobulina para la hepatitis B (IgHB) y un programa básico de vacunación que se inicia durante las primeras 24 horas del nacimiento, ya que el riesgo de infección crónica es muy elevado (Ver tabla 9).

Se recomienda administrar inmunoglobulina con títulos altos de anticuerpos-HBs a personas expuestas.

Tabla 9. Recomendaciones de uso de Inmunoglobulina para Hepatitis B.

Riesgo	Dosis	Cuándo
Perinatal	0.5 ml I.M	Primeras 12 horas de nacido
Sexual	0.6 ml/Kg I.M.	Una sola dosis < 14 días

7. Las siguientes personas expuestas a alto riesgo de adquirir la infección deben recibir inmunización sistemática contra la hepatitis B antes de exponerse al virus:

- a) Personas que se inyectan droga por vía intravenosa.
- b) Hombres y mujeres homosexuales y bisexuales, sexualmente activos.
- c) Hombres y mujeres heterosexuales sexualmente activos, y personas que hayan tenido actividad sexual con varios compañeros en los seis meses previos.
- d) Prestadores de servicios de salud y seguridad que esten en contacto con sangre o líquidos corporales.
- e) Enfermos sometidos a hemodiálisis.
- f) Sujetos con trastornos hemorrágicos que reciben productos hemáticos.

g) Viajeros internacionales que planean estar más de seis meses en zonas con tasas moderadas o altas de infección crónica por HVB (2% o más), o los que estarán en contacto frecuente con la población local.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha recomendado agregar la vacuna contra la hepatitis B a los programas nacionales de inmunización sistemática de lactantes, adolescentes o ambos grupos de edad en todos los países, a partir de 1997.^(6, 8, 14, 15)

4.2.2.5 Vacuna contra la Hepatitis B

Las vacunas contra hepatitis B se introdujeron a principios de los años ochenta; contienen la proteína pequeña de la envoltura del virus que a su vez incluye el principal antígeno de cubierta, el antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg).

Existen dos tipos de vacunas contra hepatitis viral B, la de partículas subvirales derivadas de plasma de portadores crónicos de HBsAg inactivadas

por calor o químicamente y, la vacuna recombinante de partículas de HBsAg expresadas de ADN recombinante en levadura.

La administración de la vacuna contra la hepatitis B, es inicialmente recomendada para personas con alto riesgo de adquirir la infección por el virus de la hepatitis B. Pruebas clínicas diseñadas satisfactoriamente demuestran la eficacia de la vacuna contra la hepatitis B. La inmunización reduce la incidencia de hepatitis B en un 90 a 95 % en profesionistas de la salud expuestos a sangre frecuentemente. Similarmente la inmunización reduce proporcionalmente la infección en niños nacidos de madres que son HBsAg-positiva.

Para optimizar el efecto de la vacuna debe ser administrada junto con inmunoglobulina para hepatitis B. La inmunización temprana disminuye el porcentaje de portadores entre niños que viven en áreas con alta prevalencia de infección por el virus de la hepatitis B. La protección es evidente semanas después de las primeras dos dosis de vacunación en adultos.^(6,8,14,19)

En un 95 a 99% de niños pequeños, niños mayores y adultos jóvenes sanos la vacunación produce títulos protectores de anticuerpos. Algunos factores que reducen la protección conferida son tabaquismo, hemodiálisis, inyección subcutánea inadvertida, congelar la vacuna y esquemas acelerados. Los esquemas recomendados se enlistan en las tablas 10, 11 y 12.

Tabla 10. Esquema de vacunación contra Hepatitis B

VACUNA RECOMBIVAX - HB				
GRUPO	DOSIS	INICIAL	1 MES	6 MESES
Niños (recién nacidos a 10 años)	Pediátrica: 0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml
Adultos o niños >10 años	Adultos: 10 µg/1.0ml	1.0 ml	1.0 ml	1.0 ml
En diálisis	Dosis: 40 µg/1.0ml	1.0 ml	1.0 ml	1.0 ml

MANEJO TERAPEUTICO

Tabla 11. Régimen Recomendado para recién nacidos cuando la madre es HBsAg - Positiva.

TRATAMIENTO	NACIMIENTO	AL MES	A LOS 6 MESES
Recombivax (niños)	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml
Inmunoglobulina para Hepatitis B	0.5 ml	no	no

Tabla 12. Esquema de vacunación contra Hepatitis B.

GRUPO	ESQUEMA	VACUNA ENGERIX - B
Niños pequeños de Madre HBsAg-negativa	0-1, 1-4 y 6-18 meses	10 µg/0.5ml
Madre HBsAg-positiva nacimiento*	Al nacimiento (< 12 hr), 1-2 y 6 meses	10 µg/0.5ml
Niños (1-10 años)	0, 1-2 y 4 - 6 meses	10 µg/0.5ml
Adolescentes (11-19a)	0, 1-2 y 4 - 6 meses	10 µg/0.5ml
Adultos (> 20 años)	0, 1-2 y 6 meses	20 µg/1.0ml
Inmunocomprometidos	0, 1 y 6 meses	40 µg/2.0ml

* concomitante a inmunoglobulina para Hepatitis B

Entre los efectos adversos de la vacuna están las reacciones locales, que se presentan en un 22% de los pacientes, otras reacciones son poco frecuentes. La anafilaxia es inusual, el síndrome de Guillain-Barré se ha informado en vacunas. La única contraindicación para la vacuna es hipersensibilidad a la levadura u otro de sus componentes. ^(17, 19)

4.2.2.6 Tratamiento preventivo de la Hepatitis Viral C

No se ha demostrado la eficacia del tratamiento preventivo con Inmunoglobulina en la hepatitis C en personas que han sido infectadas después de haber recibido una transfusión sanguínea y, no se recomienda efectuarla.

La medida más eficaz para reducir la frecuencia de la hepatitis C postransfusional es evitar recurrir a donantes de sangre remunerados, de modo que las necesidades se cubran exclusivamente a partir de donantes voluntarios.

No se deben de utilizar equipos quirúrgicos, médicos y dentales que no estén perfectamente bien esterilizados. Se debe de utilizar material desechable

MANEJO TERAPEUTICO

como es el caso de jeringas, con el fin de eliminar el riesgo de infección por el virus de la hepatitis C.

No se han llevado a cabo estudios para valorar la eficacia de la administración de Inmunoglobulina estándar tras exposición sexual, perinatal o por pinchazo a la hepatitis C. Como el inóculo en estas circunstancias es mucho menor que en el caso de transfusiones, y la medida es segura, algunos expertos recomiendan en estas situaciones realizar profilaxis postexposición con una dosis única de 0.06 mL/kg de peso de Inmunoglobulina (ó 0.5 mL en el caso de exposición neonatal).

Aún cuando el virus de la hepatitis C es la principal causa de hepatitis crónica viral, el desarrollo de una vacuna efectiva es impedido posiblemente por una variedad antigénica del virus. ^(7, 19)

4.2.3 TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

El tratamiento farmacológico es la administración de uno ó más medicamentos que se le indican a un paciente, los cuáles estan relacionados con la enfermedad, con el fin de combatir los factores etiológicos, las alteraciones funcionales y los trastornos orgánicos para restablecer y conservar la salud.

Por consiguiente, el farmacéutico al ser el profesional que más conoce sobre medicamentos y sus usos en los diferentes padecimientos, juega un papel importante en el tratamiento farmacológico asegurándose que el medicamento que el paciente toma sea seguro y efectivo, así como el indicado de acuerdo a su enfermedad y qué la dosis , vía de administración, intervalo de dosificación entre cada toma, interacciones farmacológicas y duración del tratamiento sean correctos para las necesidades del paciente.

Se puede decir que el propósito de una terapia farmacológica para la hepatitis viral, es principalmente la eliminación del virus mediante la supresión de la replicación viral, disminuyendo así la infectividad. Así como prevenir la

progresión a cirrosis y carcinoma hepatocelular lo cual se puede presentarse en pacientes infectados por el virus de la hepatitis B y C.

La necesidad de tratamiento para la hepatitis viral depende de la historia natural de la enfermedad. La proporción de progresión hasta cirrosis y carcinoma hepatocelular varía de acuerdo al estado del sistema inmunológico, la edad del paciente, el estado serológico de la infección y de factores genéticos.

En el tratamiento de enfermedades virales se propone generalmente modificar las defensas naturales del huésped contra la infección usando inmunomoduladores o inhibiendo directamente la replicación viral con antivirales, por lo que es esencial conocer como se lleva acabo la replicación del virus y la respuesta inmunológica del huésped ante la infección.

La hepatitis viral es un problema de salud que se publica constantemente a causa de su alta prevalencia, alta proporción de cronicidad y la eficacia limitada de terapias, en particular para el virus de la hepatitis C.

A continuación se hará referencia de los medicamentos que se utilizan para el tratamiento de enfermos con hepatitis viral aguda o crónica. (20, 21, 22, 23)

4.2.3.1 Uso de Interferón alfa (α)

El interferón alfa corresponde a una familia de proteínas con actividad antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora. El interferón alfa deriva de leucocitos humanos. Se encuentra disponible para estudios clínicos en pacientes con hepatitis B aguda ó crónica desde 1976, es la única terapia que aporta beneficios en el tratamiento de la hepatitis viral aguda o crónica

El tratamiento de hepatitis B aguda ó crónica con interferón alfa es recomendado en pacientes con concentraciones séricas elevadas de aminotransferasas. La eficacia de interferon alfa es variable, sin embargo estudios en pacientes que recibieron el fármaco muestran desaparición del ácido desoxirribonucleico del virus de la hepatitis B (ADN-VHB); disminución o ausencia del antígeno “e” y aparición de anticuerpos-HBe , así como una mejoría en el cuadro bioquímico e histológico en un 25 a 50 % de los pacientes.

La dosis terapéutica recomendada de interferón alfa es de 5 a 10 millones de unidades, tres veces a la semana por cuatro meses. En hepatitis B aguda ó crónica, un curso de cuatro a seis meses de tratamiento con Interferón alfa, es efectivo en inducir la eliminación del ADN-VHB del suero y una mejoría en las concentraciones séricas de aminotransferasas y en la histología del hígado.

A la vista de los resultados de ensayos clínicos prospectivos, controlados y aleatorizados, se ha autorizado el empleo de Interferón alfa en el tratamiento de la hepatitis C aguda ó crónica. La recomendación posológica aprobada oficialmente es de 3 millones de unidades en inyección subcutánea tres veces a la semana durante 24 semanas.

Pruebas terapéuticas preliminares de interferón alfa indican que una proporción de pacientes responden al tratamiento con este fármaco. Muchos de los pacientes normalizan sus elevadas aminotransferasas séricas después de 4 - 12 semanas de tratamiento. Sin embargo después de 26 semanas de terapia la mayoría de pacientes reinciden. Por otra parte, la prolongación de la

terapia de 6 a 12 meses es un factor importante en la reducción de la proporción de incidencia.

En hepatitis C aguda ó crónica un curso de 6 a 12 meses de tratamiento con Interferón alfa es efectivo en inducir la eliminación del ARN-VHC y mejoramiento en las concentraciones séricas de aminotransferasas y en la histología del hígado en un 10 a 25 % de los pacientes. ^(20, 24, 25, 26)

Mecanismo de acción ⁽²²⁾

El interferón bloquea la replicación viral, además tiene efectos inmunomoduladores incluyendo aumento en la expresión del Complejo de Histocompatibilidad clase I y II sobre la superficie celular de varios tipos de células, regulación de la actividad citotóxica, incremento de la actividad de células Killer y macrófagos, aumento de la maduración de células T citotóxicas y modulación de la producción de inmunoglobulinas.

Reacciones Adversas ^(26, 27)

Efectos Sistémicos: Fatiga, fiebre, jaqueca, mialgia, artralgia, dolor de espalda, anorexia, pérdida de peso, vómito, diarrea, contracción abdominal, pérdida de pelo y reacciones de hipersensitividad.

Efectos Neurológicos: Dificultad de concentración, falta de motivación, trastornos del sueño, delirio, desorientación, coma, ataques, cambios electroencefalográficos, disminución auditiva, mareos, vértigo y disminución de la visión.

Efectos Psicológicos: Ansiedad, irritabilidad, depresión, disminución del líbido, ideas suicidas y retorno del deseo por el alcohol y fármacos.

Efectos Hematológicos: Disminución en el número de plaquetas, número de glóbulos blancos y hematocrito.

Efectos Inmunológicos: Aumento en la susceptibilidad hacia infecciones bacterianas; especialmente bronquitis, sinusitis, inflamación, infecciones del tracto urinario, en raras ocasiones: neumonía, absceso pulmonar, septicemia y peritonitis bacterial.

Efectos Autoinmunes: Desarrollo de autoanticuerpos y anticuerpos anti-interferon, hipertiroidismo, hipotiroidismo, liquen plano, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica, y síndrome semejante al lupus.

Otros efectos: En raras ocasiones neumonitis, proteinuria, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, arritmias cardíacas, exacerbación aguda del hígado enfermo.

Interacciones Farmacológicas ⁽²⁸⁾

Fármacos como la cimetidina, difenilhidantoína, warfarina, teofilina, diazepam, propranolol y algunos citotóxicos, pueden verse alterados en su metabolismo. La administración conjunta con fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central, ocasionalmente ha dado como resultado cambios inesperadamente graves del estado mental. Su empleo simultáneo con inmunosupresores (incluyendo corticosteroides), puede promover la replicación viral, por lo que deben evitarse durante el tratamiento con interferón alfa en la infección por hepatitis B crónica.

4.2.3.2 Uso de Interferón α - 2a ⁽²⁸⁾

Al igual que el interferón endógeno, Interferón α - 2a tiene propiedades antivirales, antitumorales e inmunomoduladoras bien establecidas. Interferón- α 2a está indicado para el tratamiento de pacientes con hepatitis B aguda ó crónica activa que presenten marcadores de replicación vírica; es decir, con positividad para el ADN del VHB, la ADN-polimerasa o el antígeno HBeAg; pacientes con hepatitis aguda ó crónica C, con anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (anti-VHC) y niveles séricos elevados de alanina-aminotransferasa (ALT).

Mecanismo de acción

Interferón α - 2a ejerce su acción antivírica induciendo en las células un estado de resistencia a las infecciones víricas y modulando la rama efectora del sistema inmunitario para neutralizar los virus o eliminar las células infectadas.

Reacciones Adversas

En pacientes con hepatitis B y C aguda ó crónica, las reacciones adversas suelen ser pasajeras y desaparecen en un plazo de una o dos semanas tras finalizar el tratamiento.

Síntomas generales: La mayoría de los pacientes experimentan síntomas seudogripales, astenia, fiebre, escalofríos, anorexia, mialgias, cefalea, artralgias y diaforesis, que tienden a disminuir con el tiempo, tanto si se reduce la dosis como si se mantiene; en este segundo caso, sin embargo, puede aparecer letargia.

Tubo digestivo: La mitad de los pacientes se quejan de náuseas, con menor frecuencia se observan vómito, disgeusia, sequedad de boca, adelgazamiento, diarrea y dolor abdominal leve o moderado. Rara vez aparecen estreñimiento, flatulencia, hipermotilidad o pirosis.

Sistema Nervioso Central: Son poco frecuentes mareos, vértigo, depresión, somnolencia, ataxia, alteraciones de la conducta (ej: ansiedad, nerviosismo) y trastornos del sueño.

Piel y mucosas: Se han descrito casos aislados de prurito, sequedad de piel y mucosas, flujo abundante de moco nasal o hemorragia . Hasta un 20 % de los pacientes presentan alopecia leve o moderada, pero reversible tras la suspensión del tratamiento.

Aparato urinario: Rara vez se afecta la función renal. Se han observado alteraciones electrolíticas, generalmente en asociación con anorexia o deshidratación.

Sistema Hematopoyético: Durante los tratamientos largos pueden observarse cambios en el recuento sanguíneo. Entre un tercio y más de la mitad de los pacientes han sufrido leucopenia transitoria, pero que en pocas ocasiones obliga a reducir la dosis. En los pacientes mielodeprimidos, la trombocitopenia y la disminución de hemoglobina han sido más frecuentes.

Por lo general, las alteraciones hematológicas graves regresan a los niveles normales entre 7 y 10 días después de interrumpir el tratamiento con Interferón α -2a.

Anticuerpos antiinterferónicos: En algunos pacientes pueden formar anticuerpos neutralizantes frente a proteínas homólogas. Por ello, en un cierto porcentaje de pacientes es probable detectar anticuerpos frente a todos los tipos de interferón, tanto natural como biotecnológico.

Interacciones Farmacológicas

Puede observarse clínicamente una interacción sinérgica beneficiosa entre Interferón α - 2a y otros fármacos utilizados en la terapéutica anticancerosa y contra el SIDA. A pesar de este cuadro favorable, debe tenerse en cuenta que los interferones alteran el metabolismo celular y que, por lo tanto, son capaces de modificar la acción de algunos fármacos, que son metabolizados por las enzimas oxidativas.

Los interferones alfa (α) pueden influir en los procesos del metabolismo oxidativo disminuyendo la actividad enzimática del sistema citocromo P-450 en los microsomas hepáticos. Aunque no está clara la repercusión clínica que ello

pueda tener, debe tenerse en cuenta a la hora de prescribir un tratamiento simultáneo con otros fármacos que se metabolicen por esta vía. Se ha descrito un descenso del aclaramiento de teofilina tras la administración simultánea de interferón alfa.

Los interferones pueden potenciar los efectos neurotóxicos, hematotóxicos o cardiotoxicos de otros medicamentos administrados previa o simultáneamente. Pueden producirse interacciones entre los fármacos de acción central e interferón alfa.

4. 2. 3. 3 Uso de Interferón α - 2b ^(28, 29, 30)

Interferón α - 2b esta indicado para el tratamiento de pacientes con hepatitis aguda ó crónica B, que son seropositivos para HBsAg durante por lo menos seis meses y que tienen datos de replicación del VHB (son seropositivos para HBeAg) con concentraciones elevadas de alanina-aminotransferasa (ALT).

Interferón α - 2b es también indicado para reducir la actividad patológica en pacientes con hepatitis C aguda ó crónica activa, que presentan niveles elevados de enzimas hepáticas. Interferón α - 2b administrado por 48 semanas, es la única terapia disponible actualmente en portadores agudos ó crónicos del virus de la hepatitis C.

Los estudios realizados en estos pacientes demuestran que el tratamiento con Interferón α - 2b, puede lograr una respuesta inicial en casi la mitad de los pacientes tratados, pero una respuesta bioquímica y virológica sostenida con mejoramiento histológico ocurre solamente entre el 15-20 % de los pacientes tratados. Hasta ahora, solamente un tratamiento largo de interferón muestra una mejoría en la respuesta de los pacientes tratados.

Una dosis de 3 millones de Unidades Internacionales de Interferón α - 2b esta asociada significativamente con una mejor respuesta en el mantenimiento de los niveles séricos de alanina-aminotransferasa en un 66 % de los pacientes, y con niveles séricos de ácido ribonucleico del virus de la hepatitis C

(ARN-VHC) negativo durante la terapia. Así mismo, se presenta una mejora en la histología del hígado durante el tratamiento.

Mecanismo de acción ⁽²²⁾

Interferón α - 2b bloquea la replicación viral, además de ejercer su acción antivírica induciendo en las células un estado de resistencia a las infecciones virales.

Reacciones Adversas ^(28, 31, 32)

La reacción adversa más frecuente es un síndrome parecido a la gripe caracterizado por fiebre, escalofrío, mialgias, cefalea, fatiga y anorexia.

Efectos menos comunes incluyen vómito, diarrea, astenia, vértigo, sequedad de boca, dolor de espalda, malestar general, alteraciones en la concentración, dolor abdominal, dispepsia, deshidratación.

Alteraciones hematológicas: Las alteraciones de laboratorio clínicamente significativas ocurren con mayor frecuencia con dosis mayores de 10 millones

de U.I. al día e incluyen: disminución de la cuenta de granulocitos y leucocitos, disminución de los niveles de hemoglobina y de plaquetas, anemia, incrementos en la fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica, creatinina sérica y nitrógeno ureico sérico..

Sistema musculoesquelético: Dolor óseo, debilidad muscular, artralgias.

Trastornos psiquiátricos: Labilidad emocional, depresión, ideas suicidas, paranoia, ansiedad, insomnio, irritabilidad.

Aparato respiratorio: Tos, disnea, faringitis, sinusitis.

Sintomas dermatológicos: Alopecia, inflamación en el sitio de inyección, piel seca, prurito, salpullido.

Interacciones Farmacológicas ⁽²⁸⁾

Los narcóticos, hipnóticos o sedantes que se requieran administrar junto con Interferón α - 2b deberán administrarse con precaución. Debe tenerse especial cuidado cuando se administre Interferón α - 2b en combinación con otros agentes mielosupresivos.

Puede ocurrir efecto sinérgico cuando se administra Interferón α - 2b junto con zidovudina; se presenta una incidencia mayor de neutropenia, dependiente de la dosis, que la esperada cuando se emplea zidovudina sola.

4. 2. 3. 4 Uso de Lamivudina ^(33, 34)

En pruebas preliminares, Lamivudina un nucleósido análogo oral, ha probado ser una alternativa en el tratamiento de hepatitis B aguda ó crónica.

Lamivudina al ser un inhibidor de la transcriptasa reversa lleva a una rápida declinación de la viremia en plasma, sin embargo, los beneficios clínicos con una reducción del riesgo de cirrosis y desarrollo de cáncer del hígado depende del grado de declinación de las células infectadas. El tratamiento por un año con Lamivudina reduce los niveles de células infectadas por el virus.

Los portadores de hepatitis aguda ó crónica B que reciben 100 mg de lamivudina por día, reducen los niveles de ácido desoxirribonucleico del virus de la hepatitis B (ADN-VHB) en suero, con una reducción del 97 % después

de dos semanas de terapia y una reducción del 98 % durante todo el estudio. Así mismo la actividad necroinflamatoria hepática mejoró en un 56 % en los pacientes que reciben 100 mg de Lamivudina.

Mecanismo de acción ⁽²⁸⁾

La lamivudina es convertida dentro de la célula a la forma trifosforilada, que posee una vida media de 10.5 a 15.5 h. El 5'- trifosfato de lamivudina es un débil inhibidor de la transcriptasa reversa, por lo que su principal modo de acción es la terminación de la cadena creciente de ADN en el proceso de transcripción reversa.

Reacciones Adversas ^(28, 33)

Se ha comunicado la presencia de pancreatitis, neuropatía periférica, ataque al estado general, dolor epigástrico, exantemas, parestesias, cefalea, diarrea, fatiga, fiebre, infecciones respiratorias, malestar o dolor en garganta, mareos, náusea, signos y síntomas nasales, tos, vómito,

Interacciones Farmacológicas ⁽²⁸⁾

La probabilidad de interacción con otros fármacos es baja debido a lo limitado del metabolismo en hígado, a la pobre unión a proteínas plasmáticas y una depuración renal casi completa.

La administración de trimetoprim, un constituyente del cotrimoxazol, a dosis terapéuticas, ocasiona un aumento del 40% de la exposición a Lamivudina; no obstante a esto, no es necesario ajustar la dosis de Lamivudina a menos que el paciente sufra de insuficiencia renal. La lamivudina no ejerce ningún efecto sobre la farmacocinética del cotrimoxazol.

Deberá de considerarse la posibilidad de interacciones con otros fármacos administrados de manera concurrente en particular cuando su vía principal de eliminación sea la renal

4. 2. 3. 5 Uso de Ribavirina ^(29, 32, 35, 36)

Ribavirina es un nucléosido análogo sintético con actividad antiviral contra diversos virus. Es administrado en dosis de 1000 a 1200 mg/día por 24

semanas. El tratamiento con ribavirina reduce las concentraciones séricas de alanina-aminotransferasa, pero no reduce los niveles séricos del ácido ribonucleico del virus de la hepatitis C (ARN-VHC), en pacientes con hepatitis aguda ó crónica C. El papel de seis meses de tratamiento con Ribavirina es por consiguiente limitado, debido al poco efecto que presenta sobre el ARN-VHC.

Varios estudios sugieren la combinación de ribavirina con Interferón en pacientes con hepatitis aguda ó crónica C que reinciden después de haber recibido tratamiento sólo con Interferón, resultando una mejoría en la respuesta virológica, bioquímica e histológica. La proporción es significativamente alta en pacientes tratados con la combinación de interferón α -2b más ribavirina por 48 semanas, en dosis de 3 millones de unidades internacionales 3 veces a la semana para interferón y para ribavirina una dosis de 1000-1200 mg/día, con normalización de los niveles de alanina-aminotransferasa y disminución de la viremia después de finalizar el tratamiento.

Mecanismo de acción ^(28, 37)

La ribavirina es un nucleósido análogo a la guanosina que se activa mediante enzimas no codificadas por los virus, lo que explica la amplia gama de virus inhibidos tanto ADN como ARN. Ribavirina inhibe la guanilación del RNA mensajero viral, bloqueando así la traducción del mensaje genético.

Reacciones Adversas ^(28, 32, 37)

Las reacciones adversas de Rivabirina reportadas incluyen dispepsia, flatulencia, sequedad de boca, sabor a metal, náuseas, dolor de cabeza, irritabilidad, labilidad emocional, fatiga, insomnio, erupción cutánea y mialgias. Incremento ligero en las concentraciones de ácido úrico.

Los esquemas terapéuticos recomendados, hasta 20 días de duración con 1200 mg/día no han mostrado efectos secundarios sobre las cifras de hemoglobina, hematócrito y eritrocitos. El uso por períodos mayores de 4 semanas puede asociarse a disminución de estos parámetros, misma que

ha mostrado ser transitoria y reversible, y no ha impedido la continuación del tratamiento.

La combinación de la terapia Ribavirina-Interferón α -2b, presenta las siguientes reacciones adversas. ^(29, 35, 36)

Síntomas gastrointestinales: Anorexia, náusea, dispepsia.

Síntomas generales: fatiga o pérdida de fuerza y dolor muscular

Síntomas dermatológicos: Erupción cutánea o sarpullido, prurito, piel seca.

Síntomas del sistema respiratorio: Tos, disnea, faringitis.

Trastornos psiquiátricos: Ansiedad, depresión, insomnio.

Trastornos sanguíneos: Disminución de la concentración de Hemoglobina y del número de Leucocitos, parámetros que retoman a su valor normal después de 4 - 8 semanas de haber finalizado el tratamiento.

Interacciones Farmacológicas ⁽²⁸⁾

Según referencias bibliográficas lo único disponible hasta el momento es la asociación de ribavirina con dideoxinosina dónde se presenta un efecto sinérgico contra el virus de la Inmunodeficiencia Humana.

4.3 PARAMETROS DE SEGUIMIENTO

Es importante por parte del equipo de salud, darle seguimiento al tratamiento farmacológico del paciente, con el fin de ver la eficacia del mismo, ya sea mediante parámetros clínicos, farmacocinéticos o de laboratorio. Para el farmacéutico es importante este punto, ya que podrá determinar el éxito o fracaso de la terapia, es decir, si el medicamento administrado produce el efecto farmacológico deseado, así mismo podrá detectar posibles problemas que se presenten con él o los medicamentos prescritos como es el caso de reacciones adversas al medicamento, interacciones farmacológicas, efectos tóxicos, etc., los cuales pueden influir durante la terapia del paciente. De esta manera, se mencionan los parámetros que se pueden evaluar durante el tratamiento farmacológico para la hepatitis viral aguda o crónica.

4.3.1 Cuantificación de los niveles de Aminotransferasas séricas

La cuantificación de las aminotransferasas séricas, alanina amino-transferasa (ALT) y aspartato amino-transferasa (AST), es un parámetro bioquímico generalmente usado en el seguimiento de la terapia. ⁽³⁷⁾

Una de las alteraciones bioquímicas en la hepatitis viral aguda o crónica es el aumento de la actividad de las aminotransferasas séricas (transaminasas), éstas se encuentran 20-40 veces por encima de los valores normales, con mayor actividad de la ALT (antes GPT) que de la AST (antes GOT).⁽¹¹⁾

VALORES NORMALES DE AMINOTRANSFERASAS

Transaminasas	Hombres adultos	Mujeres adultas
ALT	5-23 U/l	5-19 U/l
AST	5-17 U/l	5-15 U/l

En relación con la frecuencia con que se soliciten exámenes de laboratorio, una cuantificación de enzimas en un intervalo de 2 a 4 semanas es suficiente para vigilar la evolución del tratamiento.

Si bien su normalización dentro de dos meses puede ser un buen signo, este hecho no revela continuidad de la replicación viral, siendo así la determinación de aminotranferasas de valor limitado en el monitoreo de la enfermedad, por lo que se acompañara de exámenes serológicos.^(26, 37)

4.3.2 PRUEBAS SEROLOGICAS

La herramienta más importante en el seguimiento de la terapia de la hepatitis viral aguda o crónica es la determinación de marcadores serológicos, los cuales nos indicarán si la enfermedad persiste después del tratamiento..

Hepatitis viral tipo B

Para el caso de la hepatitis viral tipo B (HBV) aguda o crónica se realizaran las determinaciones de los siguientes marcadores serológicos: ADN-VHB, HBsAg y HBeAg. Estas determinaciones se realizarán al inicio de la terapia, al final de la misma y seis meses después.

El ADN del VHB y el HBeAg son indicadores de replicación del virus de la hepatitis B (HBV), mientras que el HBsAg indica que la infección de la HVB persiste. Estos marcadores son útiles para seguir la evolución de los pacientes con hepatitis B que están en tratamiento antiviral.^(7, 26)

Hepatitis viral tipo C

El marcador serológico que se determina en la hepatitis viral C aguda o

crónica (HVC), durante el seguimiento del tratamiento es el ARN-VHC. Si el ARN-VHC desaparece rápidamente del suero y continúa negativo después de 6-12 meses de finalizar la terapia, indica la efectividad de la misma. Por otra parte si la viremia persiste se puede hacer uso de una terapia combinada de fármacos. ⁽³⁷⁾

4.3.3 REALIZAR UNA BIOPSIA DE HIGADO

El realizar una biopsia de hígado es de importancia básica en la confirmación del diagnóstico, en la determinación de la presencia o ausencia de cirrosis, y en la evaluación de la actividad y etapa de la enfermedad. Esta además puede ser esencial para determinar el efecto de la terapia, un control histológico efectuado 12 meses después del término del tratamiento puede comprobar si el paciente reincide a la infección. Sin embargo, el seguimiento de la terapia por medio de biopsias solamente es recomendado en el protocolo de estudios controlados prospectivos, pero no es necesario para pacientes individuales que no son monitoreados para ensayos clínicos. ⁽³⁷⁾

4.4 EDUCACION SANITARIA

Desde principios de siglo, se comprendió la necesidad de informar y de guiar al público por medio de carteles, boletines y folletos para que este supiera como evitar infecciones al seguir reglas de higiene y saneamiento, los cuales cambiaron la conducta y hasta la manera de pensar de aquellas personas. ⁽³⁾

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), educación sanitaria es el aumento del conocimiento de la población para adquirir y mantener la salud. ⁽³⁸⁾

El equipo de salud tiene la obligación de informar al paciente acerca de su enfermedad, de su tratamiento, así como de los beneficios y riesgos de éste. El farmacéutico al ser parte de este equipo puede participar educando y aconsejando a los pacientes en lo que a medicamentos se refiere, brindándole la oportunidad de formular preguntas y aclarar sus dudas acerca de los medicamentos prescritos por el médico, indicándole la importancia que tiene el hacer un correcto uso de ellos, es decir, tomando la dosis en el horario indicado y por el tiempo necesario con el fin de restablecer y mantener su salud.

Es necesario tener en cuenta que la educación sanitaria puede brindarse a un solo paciente o a un grupo de pacientes; o bien pueden elaborarse programas educativos para la comunidad, incluyendo individuos sanos o enfermos, individuos que compartan un mismo problema o para personas que sean poseedoras de algún hábito que ellas o la comunidad perciban como problema. ⁽³⁸⁾

Siendo la hepatitis una enfermedad con gran incidencia en el país, es necesario implantar sesiones de educación sanitaria, que ayuden a prevenir la fase de contagio de la enfermedad que se da mayormente entre individuos aparentemente sanos. Esto obliga a dirigir las diferentes metodologías que existen para brindar información sanitaria a la comunidad en general, es así como se dispone de elementos como material impreso, dentro del cuál tenemos a los folletos, trípticos, carteles y material audiovisual, entre éste se encuentran los *spots* de radio y televisión. Este tipo de material ofrece la ventaja de llegar a una población más amplia, garantizando una mayor cobertura de información.

En el presente trabajo se da el ejemplo de un cartel, qué es un tipo de material impreso que permite la optimización de recursos económicos y facilita la difusión de la información, además de que se puede colocar en lugares visibles y públicos.

Se debe mencionar que el presente cartel esta enfocado al tema de prevención de hepatitis, y dirigido a la población en general. El cuál es un método indirecto empleado para transmitir información de una manera concreta, utilizando como estilo de comunicación oraciones cortas y un lenguaje sencillo, usando palabras que permitan una fácil lectura y comprensión, con el objetivo de dar a conocer a la población en forma general medidas preventivas, que le permitan evitar el contagio de la hepatitis viral.

Resulta importante indicar, que en este caso la educación sanitaria resulta ser más benefica en la población sana, que en pacientes, debido a que el período de recuperación de la hepatitis viral aguda es de de 4 a 12 semanas aproximadamente después del comienzo de la enfermedad. Por lo que en este tiempo no se alcanzarían a desarrollar los objetivos de una sesión educativa, los

MANEJO TERAPEUTICO

cuáles tienen como finalidad informar a los pacientes de manera clara y completa sobre el diagnóstico precoz, el tratamiento adecuado para su rehabilitación, así como la prevención y el fomento de su salud.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

INFORMACION PARA PREVENIR HEPATITIS

- Si te encuentras en contacto frecuente con enfermos de **HEPATITIS** o viajas a zonas donde puedas contagiarte, debes recurrir a un centro de atención hospitalaria para la administración de una **VACUNA** que te ayude a evitar el contagio.
- Si en tu casa tienes un enfermo de **HEPATITIS** recuerda que su ropa y utensilios de comida deben recogerse y lavarse por separado.
- Si necesitas una transfusión de sangre **NO** debes recurrir a donantes que ya presentaron **HEPATITIS**

Para mayor información acude al
Centro de Información de Medicamentos.
FES-Cuautitlán. UNAM. Av. Quetzatcoatl s/n.

Cuautitla Izcalli.

Edo de Méx. C.P 57470 Tel: 56232051

Elaborado por:

p.Q.F.B. Maribel Pedro Santos

5. DISCUSSION

5. DISCUSION

La hepatitis viral es un problema de salud en nuestro país que afecta tanto a niños como a personas adultas, por lo cuál es necesario contar con los medios de tratamiento adecuados para las personas infectadas por el virus, que ayuden a mejorar el estado patológico de la enfermedad, así como, con información que pueda prevenir el contagio de ésta.

Es importante que las personas que presentan hepatitis viral aguda sean tratadas mediante opciones terapéuticas adecuadas, es por esto que el presente trabajo abarca información sobre el manejo terapéutico que éste tipo de pacientes necesita, el cuál consiste en un tratamiento farmacológico (administración de medicamentos) y no farmacológico (dieta, reposo, etc).

Para el tratamiento farmacológico de personas con hepatitis viral aguda los medicamentos que se pueden utilizar son los siguientes: Interferón (alfa, α - 2a, α - 2b), Lamivudina y Ribavirina, los cuales actúan impidiendo la replicación viral y estimulando la respuesta inmunológica de los pacientes.

El uso de los diferentes interferones en personas con hepatitis B, ayuda a la eliminación del virus, mejorando los cambios bioquímicos e histológicos provocados por el mismo. Este efecto se logra administrando dosis de 5 a 10 millones de unidades 3 veces a la semana durante un periodo de 4 - 6 meses.

En personas infectadas por el virus de la hepatitis C, la combinación de interferón α - 2b y Ribavirina en dosis de 3 millones de unidades 3 veces a la semana y 1200 mg/día respectivamente, durante 6 meses; logrará la eliminación del virus y por consiguiente la normalización del funcionamiento hepático.

Dentro del tratamiento no farmacológico es necesario que los pacientes con hepatitis viral aguda lleven una dieta adecuada que contenga carbohidratos, proteínas y lípidos, éste último se restringe si se presentan náuseas y vómito puesto que retardan el vaciamiento gástrico aumentando las molestias digestivas.

El reposo como parte del tratamiento no farmacológico va a

depender de los síntomas que presente el paciente (agotamiento físico), por lo que podrá incorporarse a su actividad normal a medida que disminuya el malestar general.

De esta manera el tratamiento farmacológico y no farmacológico ayudará a que éstos pacientes recuperen su salud, mejorando así su calidad de vida. Por otra parte el establecer esquemas de vacunación como medida preventiva contribuye a proteger a la población en general contra la hepatitis viral A y B.

De acuerdo a lo anterior, el presente trabajo tiene como finalidad dar a conocer de forma general información sobre el manejo terapéutico en pacientes con Hepatitis viral que pueda ser utilizada como fuente de consulta por los profesionistas relacionados con el área de la salud, los cuales se encuentran involucrados en el tratamiento de estos pacientes. Así mismo, se pretende informar a la población en general sobre medidas preventivas que ayuden a disminuir el contagio de la hepatitis viral A, B y C.

Por lo que es responsabilidad del Farmacéutico aportar sus conocimientos sobre el manejo terapéutico, proporcionando la información

necesaria sobre los medicamentos disponibles, indicando las reacciones adversas así como posibles interacciones farmacológicas que se pueden presentar al administrar un medicamento, con el fin de ayudar al médico a tomar una decisión correcta al momento de prescribir medicamentos al paciente, y determinar cuáles son los parámetros de seguimiento más útiles para establecer si éste va evolucionando satisfactoriamente con la terapia prescrita.

Finalmente el Manejo Terapéutico en pacientes con hepatitis viral se lleva acabo mediante un trabajo en equipo, dónde colaboran el Médico, la Enfermera y el Farmacéutico cada uno aportando sus conocimientos para el beneficio de los pacientes.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

De acuerdo a la información bibliográfica consultada, el presente trabajo propone el manejo terapéutico en pacientes con hepatitis viral aguda A, B, y C que consiste en un tratamiento farmacológico y no farmacológico, con el fin de aumentar la calidad de vida de los pacientes.

El tratamiento farmacológico con interferon para hepatitis B y la combinación de interferon α - 2b con ribavirina son eficaces en el manejo terapéutico del paciente, ya que ayudan a eliminar el virus y normalizan el funcionamiento hepático.

Por otra parte cabe destacar la importancia del tratamiento no farmacológico como son la dieta y el reposo, el cual junto con el tratamiento farmacológico mejorará los síntomas de la enfermedad y por consiguiente la rápida evolución del paciente

Finalmente, este trabajo demuestra la función del Farmacéutico al elaborar información útil y necesaria para que el personal del equipo de salud, pueda hacer uso de ella y mejorar las condiciones de salud de los pacientes y la población en general.

7. GLOSARIO

A

Absceso pulmonar. Colección limitada de pus en los pulmones.

Alopecia. Deficiencia natural o anormal del cabello o pelo.

Aminotransferasa. Miembro de un grupo de enzimas que catalizan la transferencia de un grupo amino de un aminoácido a un cetoácido, dando lugar a la formación de un nuevo tipo de aminoácido, y dejando como residuo un nuevo tipo de cetoácido. Entre las más importantes cabe citar la alanina-aminotransferasa (ALT), y la aspartato-aminotransferasa (AST).

Anemia. Disminución del número de eritrocitos.

Anorexia. Falta de apetito.

Ansiedad. Angustia o intranquilidad que acompaña a las enfermedades agudas.

Anticuerpo. Sustancia específica de la sangre y otros líquidos orgánicos (inmunoglobulina), que aparece tras la inyección de elementos extraños (antígeno) sobre los que actúa específicamente: aglutinándolos, destruyéndolos, neutralizándolos o precipitándolos.

Antígeno. Sustancia que introducida en el organismo provoca la formación de anticuerpos.

Arritmia. Alteración del ritmo, especialmente el de los latidos cardiacos.

Artralgia. Neuralgia o dolor en una articulación.

Astenia. Falta o pérdida de fuerza.

Ataxia. Falta o irregularidad de la coordinación, especialmente de los movimientos musculares sin debilidad o espasmo de éstos.

Autoanticuerpo. Anticuerpos capaces de actuar sobre las células sanguíneas, sin intervención de otras sustancias.

C

Colestasis. Supresión o detención del flujo biliar.

D

Diaforesis. Sudación, perspiración, especialmente la profusa.

Disgeusia. Perversión del sentido del gusto.

Disnea. Dificultad en la respiración.

Dispepsia. Digestión difícil y laboriosa de carácter crónico.

E

Exantema. Erupción, mancha cutánea.

F

Faringitis. Inflamación de la faringe.

Flatulencia. Distención del estómago o intestino por gases.

H

Hepatotrópico. Que tiene afinidad o acción específica para el hígado.

Hipersensitividad. Sensibilidad exagerada; estado anafiláctico o alérgico en el que el organismo reacciona a los agentes extraños más enérgicamente que de ordinario.

Hipertiroidismo. Conjunto sintomático debido a la actividad exagerada de la glándula tiroides.

Hipocondrio. Región superior y lateral del abdomen a cada lado del epigastrio.

Hipotiroidismo. Actividad deficiente de la glándula tiroides y estado consecutivo.

I

Ictericia. Coloración amarilla de la piel, las mucosas y secreciones debida a la presencia de pigmentos biliares en la sangre.

L

Letargia. Letargo. Sueño morbosos profundo y continuado con anestesia y exaltación de los reflejos.

Libido. Lujuria, instinto, apetito sexual.

Liquen plano. Dermatitis caracterizada por la erupción de pápulas rojas, brillantes, secas, discretas o diseminadas planas y redondeadas persistentes y puriginosas que asientan especialmente en el cuello y parte inferior del abdomen.

Lupus. Nombre de un padecimiento cutáneo destructor, caracterizado por degeneración local de aspecto estrumoso, formación de tubérculos que se ulceran y tienden a extenderse.

M

Mialgia. Dolor muscular.

N

Nefritis intersticial. Inflamación crónica del tejido renal con hiperplasia

Neumonitis. Neumonía. Inflamación del tejido pulmonar; pulmonía.

P

Paranoia. Trastorno mental progresivo y crónico, psicosis de desarrollo insidioso, caracterizada por delirio, sistematizado, persistente y lógico.

Parestesia. Sensación anormal rara, alucinatoria, táctil, térmica, etc., de los sentidos o de la sensibilidad general.

Peritonitis. Inflamación aguda o crónica de la membrana serosa que tapiza las paredes abdominales y superficie inferior del diafragma.

Pirosis. Sensación de ardor que sube del estómago a la faringe con eructos agrios y, a veces, regurgitación.

Profilaxis. Conjunto de medios que sirven para preservar de enfermedades al individuo o a la sociedad; tratamiento preventivo.

Prurito. Sensación particular que incita a rascarse.

Púrpura. Afección caracterizada por la formación de manchas rojas en la piel constituida por diminutos extravasados sanguíneos subcutáneos; síntoma de enfermedades diversas.

S

Septicemia. Estado morboso debido a la existencia en la sangre de bacterias patógenas y productos de las mismas.

Sinusitis. Inflamación de la mucosa de un seno, de la cara especialmente.

V

Vértigo. Alteración del sentido del equilibrio caracterizada por una sensación de inestabilidad y de movimiento aparente rotatorio del cuerpo o de los objetos que le rodean.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Huerta G., Fernández S., Romero E., García G. : **Hepatitis B y C en un hospital General del Distrito Federal.** Enfermedades infecciosas y Microbiología. 1997; 17(3):75-78.
2. Lisker M., Uribe M., Valdovinos M., Muñoz L., Agulis R. **Hepatitis viral aguda y Marcadores serológicos.** Tratado de Medicina Interna I. 2ª edición. Editorial Médica Panamericana. México. 1995.
3. Pedraza M^a. **Tesis: Manejo Terapéutico y Elaboración de un folleto informativo sobre distrofia Muscular de Duchenne.** Cuautitlán Izcalli. 1999. pp 1, 13.
4. Vega B. : **Patología y Clasificación de la Hepatitis Viral Aguda y Crónica.** Rev. Gastroenterol. Méx. 1995; 60 (4): Supl.2 S20, S21.
5. **El Manual Merck de Diagnóstico y Terapéutica.** 9ª edición. Editorial Mosby/ Doyma. España. 1994. pp 1004 - 1014.
6. Benenson S. **Manual para el control de las enfermedades transmisibles.** 16ª edición. Organización Panamericana de la Salud. E.U.A. 1997. pp 230 - 243.

7. Dienstag J., Isselbacher K. **Hepatitis aguda y Hepatitis crónica.** **Harrison Principios de Medicina Interna.** Vol II. 13^a edición. Editorial Interamericana Mc Graw Hill. España. 1994.
8. Rivero O. **Tratado de Medicina Interna.** Vol.I. Editorial El Manual Moderno. México. 1993. pp 447 - 458.
9. Muñoz L. : **Hepatitis A: Curso Clínico y Serología.** Rev. Gastroenterol. Méx. 1995; 60 (4): Supl. 2: S22, S23.
10. Lisker M. : **Hepatitis B: Curso Clínico y Serología.** Rev. Gastroenterol. Méx. 1995; 60 (4): Supl. 2: S34 - S37.
11. Domarus A. **Medicina Interna.** Duodécima edición. Ediciones Doyma. España. 1992. pp 290 - 305.
12. Lisker M., Franco C. : **El Diagnóstico de las Hepatitis Virales en México: un Recorrido Através del Tiempo.** Rev. Gastroenterol. Méx. 1995; 60 (4): Supl. 1: S21 - S23.
13. Velasco A., Fernández P., Serrano S., Trelles A. **Velazquez Farmacología.** 16^a edición. Editorial Interamericana Mc Graw Hill. España. 1993. pp 740, 741.

14. Woodley M., Whelan A. **Manual de Terapéutica Médica**. 8ª edición. Editorial Salvat. México 1993. pp 391- 399.
15. Sjogren M. : **Prevención de la Hepatitis A y B**. Rev. Gastroenterol. Méx. 1995; 60 (4): Supl. 2: S30 - S32.
16. Koff S. : **Hepatitis A**. Lancet. 1998; 351 (9116): pp 1643- 1649.
17. **Resúmenes Clínicos: vacunas contra Hepatitis**. Infectología. 1997; Año 17: Núm 12. pp 490 - 493.
18. **Hepatitis A: diagnóstico, tratamiento y profilaxis actual**. Infectología. 1997; Año 17: Núm 3. pp 108, 109.
19. Lemon M., Thomas L. : **Vaccines to Prevent Viral Hepatitis**. The New England Journal of Medicine. 1997; 336 (3): 196 - 202.
20. García G. : **Treatment of Chronic Hepatitis C**. Rev. Gastroenterol. Méx. 1995; 60 (4): Supl. 2: 52-53.
21. Lee M. : **Hepatitis B Virus Infection**. The New England Journal of Medicine. 1997; 337 (24): 1739-1743.
22. Terrault A., Wright L. : **Therapy for Chronic Hepatitis B Infection**. Antiviral Chemotherapy 4. New York. 1996. pp 191-200.

23. Berenguer M., Wright L. : **Advances in antiviral therapy for hepatitis.** Lancet. 1998; 352 : (suppl IV): 15.
24. Hardman J., Limbird L., Molinof F., Ruddon R. . Goodman A., Gilman. **Las bases Farmacológicas de la Terapéutica.** 9ª de. Vol. 2. Editorial Mc graw Hill Interamericana. México. 1996. pp 1287 - 1289.
25. Schalm W., Brouwer T. : **Antiviral therapy of Hepatitis C.** Scand J Gastroenterol. 1997 ; 32 Suppl 223: 46-9.
26. Hoofnagle H., Di Bisceglie M. : **The Treatment of Chronic viral Hepatitis.** The New England Journal of Medicine. 1997;336(5) : 347-354.
27. De Man A., Heijtink A., Niesters M., Schalm W. : **New developments in antiviral therapy for chronic hepatitis B infection.** Scand J Gastroenterol. 1995 ; 30 Suppl 212: 100-4.
28. Rosenstein E. **Diccionario de Especialidades Farmacéuticas.** Edición 44. Ediciones PLM. México. 1998.
29. Poynard T., Marcellin P., Lee S., Niederau C., Minuk G., Ideo G., et al. : **Randomised trial of interferon α 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection hepatitis C virus.** Lancet. 1998; 352 (9138): 1426-1431.

30. Bjoro K., Krarup H., Bell H., Christophersen P., Evensen S., Frøland S., Laursen A., Lippe B., Maeland A., et al. : **Two Dose Regimens of Recombinant Interferon-Alfa-2b in Chronic Hepatitis C Virus Infection.** Scan J Gastroenterol 1995; 30 (11): 1119-1124.
31. Nordoy Y., Krarup H., Bell H., Chrustensen P., Elgjo K., Von der B., Schaffalitzky O., et al.: **Interferon- α 2b Therapy in Low- Activity Hepatitis C: A Pilot Study.** Scan J Gastroenterol 1997; 32 (12): 1256-1260.
32. Najm W.: **Viral hepatitis: How to manage type C and D infections.** Geriatrics 1997; 52(May): 28-37.
33. Ching L., Rong Ch., Leung N., Ting Ch., Guan R., Dar-In T., et al. : **A one-year trial of Lamivudine por Chronic Hepatitis B.** The New England Journal of Medicine. 1998; 339 (2): 61-67.
34. Nowak M., Bonhoeffer S., Hill A., Boehme R., Howard C., Mc Dade H. : **Viral dynamics in Hepatitis B virus infection.:** Proc. Natl. Acad. Sci. 1996; 93: 4398-4402.
35. Davis G., Esteban M., Rustgi V., Hoefs J., Gordon S., Trepo C., Shiffman M., et al. : **Interferon Alfa-2b alone or in combination with Ribavirin for**

the treatment of relapse of chronic hepatitis C. The New England Journal of Medicine. 1998; 339 (21): 1493-1498.

36. McHutchison J., Gordon C., Schiff E., Shiffman M., Lee M., Rustgi K., Goodman D., et al.: **Interferon Alfa-2b alone or in combination with Ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C.** The New England Journal of Medicine. 1998; 339 (21): 1485-1491.

37. Dusheiko M. : **Summary: antiviral treatment of hepatitis C virus.** Antiviral Research. 1996 ; 29 (1): 77-82

38. Pár A., Gervain J., Gógl A.: **Hepatitis C virus infection: pathogenesis, diagnosis and treatment.** Scan J Gastroenterol 1998; 33 Suppl 228: 107-14.

39. Posada M^a., Maya B., Oropeza R., Hernández C. **Material didáctico del Seminario de Titulación Farmacia Hospitalaria Comunitaria.** FES-Cuautitlán. UNAM. México. 1999.

40. **Diccionario médico.** 2^a edición. Salvat Editores. Barcelona. 1987.