



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO EN PACIENTES CON  
HEPATOPATOLOGÍAS

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADA EN FARMACIA

PRESENTA:

DIANA FABIOLA CHÁVEZ ROMERO

ASESORA: M. en F.C. BEATRIZ DE JESÚS MAYA MONROY

Cuautitlán Izcalli, Estado de México 2013



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.



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

U. N. A. M.

ASUNTO: **VOTO APROBATORIO**

DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO  
 DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN  
 PRESENTE



ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ  
 Jefa del Departamento de Exámenes  
 Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el Art. 28 del Reglamento de Exámenes Profesionales nos permitimos comunicar a usted que revisamos la: **TESIS**

**Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con hepatopatologías**

Que presenta la pasante: **Diana Fabiola Chávez Romero**  
 Con número de cuenta: **306682997** para obtener el Título de: **Licenciada en Farmacia**

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

**ATENTAMENTE**  
**“POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU”**  
 Cuautitlán Izcalli, Méx. a 12 de marzo de 2013.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	NOMBRE	FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	MFC. Ma. Eugenia R. Posada Galarza	
<b>VOCAL</b>	Q. Arcadía Hernández Beltrán	
<b>SECRETARIO</b>	MFC. Beatriz de Jesús Maya Monroy	
<b>1er SUPLENTE</b>	MFC. Cecilia Hernández Barba	
<b>2do SUPLENTE</b>	MI. Claudia Mariano Hernández	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 120).  
 HHA/pm

## DEDICATORIAS

*A mi madre, que siempre has estado a mi lado apoyándome con tu infinito amor y compañía, con tus sabios consejos, con tus palabras de aliento que me han hecho fuerte ante situaciones difíciles y con palabras de reconocimiento que me han hecho saber que estas orgullosa de mí, y te aseguro que así seguirá siendo.*

*A mi padre, gracias por tu confianza en mí, por tu amor, tu apoyo moral y por haberte preocupado por proporcionado una buena educación.*

*A mi tía Norma y a mi abuelita, por su compañía, por cuidarme, por brindarme su amor y su apoyo en todo momento, son como mis segundas mamás.*

*A mi hermana, que se que me apoyas de alguna u otra forma y, aunque nunca me lo has podido decir, sé que me amas y estoy agradecida con Dios de tener como compañía a un angelito como tú.*

*A mi hermano, que has sido como un padre para mí, gracias por guiarme, aconsejarme y darme todo tu apoyo y amor, por enseñarme que debo ser fuerte y luchar por lo que quiero. Gracias por confiar en mí, orientarme y señalarme mis errores, por no dejarme sola y estar conmigo en todo momento.*

*A mis tías Susa y Alma, que son mujeres admirables por ser tan perseverantes y por supuesto que han sido un ejemplo a seguir, las admiro muchísimo. Gracias por su amor y su compañía.*

*A Gus, que mi admiración por tí es muy grande por ser un hombre que no se deja vencer y que ha salido adelante superando momentos difíciles y que aspiras a hacer más por tí y por tu familia. Gracias por esos ánimos y palabras de aliento, por tus experiencias y consejos.*

*A Fer, por darle otro sentido a mi vida, por estar a mi lado y darme aliento para no dejarme caer, por compartir momentos buenos pero también difíciles tanto en la escuela como en los demás aspectos, gracias por todo, me haces muy feliz, TE AMO.*

*A toda mi familia, por ser mi ejemplo a seguir, por amarme, apoyarme y aconsejarme, por ser los pilares de mi vida. Estoy muy agradecida con Dios por la familia tan maravillosa con la que me mandó, excelentes seres humanos de los que he aprendido muchísimo y les agradezco el amor y apoyo infinito que me han brindado a lo largo de mi vida.*

*A mis amigos y colegas, Pau y Gerardo por su apoyo y amistad durante toda la carrera, por ser cómplices y compañeros de logros, diversión, éxitos, fracasos y frustraciones.*

*A mis amigas Elena y Laura, que han estado conmigo en todo momento, escuchándome, aconsejándome y brindándome su cariño e increíble amistad, son como mis hermanas.*

*A Mireya, que ha sido clave fundamental en mi crecimiento humano y espiritual, por tu apoyo y consejos que me han hecho un mejor ser humano.*

*A toda mi familia y seres queridos, aunque no los mencione de forma particular, saben que todo esto es por y para ustedes, han sido elementos claves en mi vida que me han impulsado a ser mejor persona cada día y a superarme día a día luchando por mis metas. A todos los AMO con todo mi ser.*

## AGRADECIMIENTOS

*A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, por abrirme sus puertas, por brindarme los conocimientos de lo que hoy me apasiona y permitirme cumplir uno de mis más grandes sueños y metas.*

*A la profesora Beatriz Maya a la cual admiro, por confiar en mí y brindarme su apoyo y conocimientos a lo largo de la carrera y en la realización de este trabajo.*

*Al Q.F.B. Julio César Martínez, que me apoyó en la realización de este trabajo abriéndome las puertas en el Hospital Dalínde, lo cual fue una experiencia enriquecedora y gratificante para mí. Gracias por todo.*

*A las Profesoras Cecilia Hernández y Maru Posada, por sus conocimientos, experiencias y apoyo.*

*A mis sinodales, por su tiempo, atención y comentarios para la mejora de este trabajo.*

*A todo el profesorado de la FESC, cada uno fue parte fundamental en mi crecimiento académico del que hoy doy una pequeña prueba de todo lo que aprendí.*

*A mis compañeros de la 1° Generación de la Licenciatura en Farmacia, por momentos de crecimiento y aprendizaje que nos llevarán a ser grandes profesionistas y, con orgullo, poner en alto el nombre de esta Licenciatura.*

*A todos aquellos que de alguna forma y sin saberlo fueron parte de este logro, GRACIAS.*

*“In the air I can feel something magical becoming real”*

*-PSB-*

# ÍNDICE

	Página
ABREVIATURAS	I
ÍNDICE DE FIGURAS	II
ÍNDICE DE TABLAS	III
ÍNDICE DE GRÁFICOS	IV
ÍNDICE DE ANEXOS	IV
1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	2
3. GENERALIDADES	3
3.1. Seguimiento Farmacoterapéutico	3
3.1.1. Implementación del Seguimiento Farmacoterapéutico en hospitales	6
3.2. Anatomía del hígado y vesícula biliar	7
3.2.1. Hígado	7
3.2.1.1. Riego sanguíneo del hígado	10
3.2.1.2. Inervación del hígado	11
3.2.1.3. Función exócrina del hígado	11
3.2.2. Vesícula biliar	12
3.3. Fisiología del hígado	14
3.3.1. Metabolismo de carbohidratos	16
3.3.2. Metabolismo de proteínas	16
3.3.3. Metabolismo de lípidos	17
3.3.4. Síntesis y secreción de las proteínas plasmáticas	19
3.3.5. Funciones de solubilización, transporte y almacenamiento	21
3.3.6. Funciones protectoras y depuradoras	23
3.4. Pruebas de función hepática	23
3.4.1. Enzimas séricas	24
3.4.2. Productos de eliminación	25

3.4.3. Pruebas relacionadas a productos de síntesis	26
3.4.4. Otros parámetros bioquímicos y pruebas antígeno anticuerpo	26
3.4.5. Técnicas de imagen	27
3.5. Aspectos generales de la enfermedad hepática	28
3.6. Hepatopatologías	33
3.6.1. Hiperbilirrubinemias	33
3.6.1.1. Hiperbilirrubinemia conjugada (síndrome de Gilbert)	33
3.6.1.2. Síndrome de Crigler- Najjar	34
3.6.1.3. Hiperbilirrubinemia conjugada (síndrome de Dubin-johnson)	34
3.6.1.4. Síndrome de Rotor	35
3.6.2. Hepatitis viral	35
3.6.2.1. Hepatitis A	35
3.6.2.2. Hepatitis B	36
3.6.2.3. Hepatitis C	39
3.6.2.4. Hepatitis D	41
3.6.2.5. Hepatitis E	41
3.6.3. Hepatitis alcohólica	42
3.6.4. Cirrosis	44
3.6.5. Hepatopatías crónicas	46
3.6.5.1. Hepatitis crónica activa autoinmune (HCAAI)	46
3.6.5.2. Cirrosis biliar primaria (CBP)	48
3.6.5.3. Colangitis esclerosante primaria (CEP)	50
3.6.6. Trastornos metabólicos y genéticos del hígado	52
3.6.6.1. Hemocromatosis	52



3.6.6.2. Enfermedad de Wilson (degeneración hepatolenticular)	54
3.6.6.3. Déficit de alfa-1 antitripsina	56
3.6.6.4. Fibrosis quística	57
3.6.7. Tumores hepáticos	58
3.6.7.1. Carcinoma hepatocelular	58
3.7. Patologías de la vesícula biliar y vía biliar	60
3.7.1. Colecistitis	60
3.7.1.1. Colecistitis calculosa	60
3.7.1.2. Colecistitis acalculosa (CAA)	61
3.7.2. Litiasis biliar	62
3.7.3. Colangitis o sepsis biliar	65
3.7.4. Tumores de la vía biliar	66
3.7.4.1. Carcinoma de la vesícula biliar	67
3.7.4.2. Colangiocarcinomas	67
3.7.5. Problemas anatómicos benignos de la vía biliar	69
3.7.5.1. Quiste colédoco	69
3.7.5.2. Estenosis benigna de la vía biliar	69
3.8. Consecuencias clínicas de la enfermedad hepática	70
3.8.1. Disfunción del hepatocito	70
3.8.2. Hipertensión porta	70
3.8.3. Ascitis y edemas	73
3.8.4. Pérdida de las funciones de solubilización y almacenamiento	74
3.8.5. Disminución en la síntesis y secreción de proteínas plasmáticas	77
3.8.6. Pérdida de funciones protectoras y depuradoras	77
3.8.7. Modificación de la depuración hormonal en la enfermedad hepática	78

3.8.8. Equilibrio sodio y agua	78
3.8.9. Encefalopatía portosistémica o hepática.	80
3.9. Utilización de fármacos en la disfunción hepática e insuficiencia biliar	81
3.10. Hepatotoxicidad de los fármacos	89
3.11. Criterios de utilización de los fármacos en el enfermo hepático y ajuste de la dosis.	90
3.12. Fármacos utilizados para el tratamiento de hígado graso, cirrosis, hepatitis crónica y alcohólica, y encefalopatía	98
3.13. Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE): fármacos de interés interactuantes con la enfermedad hepática y de vesícula biliar	100
3.13.1. Características generales de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos	100
3.13.2. Eicosanoides	101
3.13.3. Funciones de los eicosanoides	102
3.13.4. Ciclooxygenasa	107
3.13.5. Mecanismo general de acción de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos	111
3.13.6. Consecuencias clínicas de la administración frecuente de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos	114
3.13.7. Profilaxis y terapéutica de complicaciones a nivel gastrointestinal asociada a Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos.	116
4. METODOLOGÍA	117
4.1. Población	117
4.2. Materiales	117
4.3. Procedimiento	118
4.3.1. Revisión del expediente físico	119
4.3.2. Llenado del formato "Hoja de perfil terapéutico"	120

4.3.3.	Revisión del expediente electrónico	120
4.3.4.	Revisión de la medicación	121
4.3.5.	Hallazgos de Interacciones farmacológicas	121
4.3.6.	Fin del Seguimiento Farmacoterapéutico	123
5.	RESULTADOS	123
5.1.	Ejemplos del llenado de formatos correspondientes al Seguimiento Farmacoterapéutico	124
5.1.1.	Llenado del formato “Hoja de perfil terapéutico”	124
5.1.2.	Llenado del formato “Notificación de Evento”	128
5.2.	Características de la población	129
5.2.1.	Sexo	129
5.2.2.	Edad	130
5.2.3.	Patologías	136
5.2.4.	Problemas Relacionados a Medicamentos	137
5.2.4.	Interacciones Farmacológicas en pacientes	138
5.3.	Interacciones farmacológicas encontradas durante el Seguimiento Farmacoterapéutico	141
6.	ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	144
7.	CONCLUSIONES	152
8.	REFERENCIAS	153

## 1. INTRODUCCIÓN

Los servicios farmacéuticos conforman la Atención Farmacéutica, la cual ha cobrado mayor importancia en los últimos años y se ha establecido gradualmente dado que el paciente y la comunidad son los beneficiarios primarios de la acción del Farmacéutico. La atención farmacéutica presupone que el Farmacéutico acepta una responsabilidad compartida con otros profesionales de la salud y con los pacientes para garantizar la mejora de la calidad de la terapia y por tanto su éxito.

El Licenciado en Farmacia es el profesional de la salud encargado de administrar y brindar los diversos servicios farmacéuticos, por lo que su integración al equipo de salud es fundamental para conseguir beneficios en la salud de los pacientes, además sus actividades deben ser apoyadas por instituciones tanto públicas como privadas para ser llevadas a cabo con eficacia y como consecuencia tener resultados satisfactorios.

En este trabajo se expone la realización de una de las actividades del farmacéutico como es el Seguimiento Farmacoterapéutico dirigido a pacientes con patologías de hígado y vesícula biliar en un hospital privado de la Ciudad de México, donde se brindó soporte a la terapia farmacológica de este tipo de pacientes mediante la detección de interacciones farmacológicas y su respectivo reporte acompañado de recomendaciones hacia el médico tratante sobre el hallazgo, esto con el fin de colaborar con la mejora de la calidad de la terapia del paciente y hacerla más efectiva, identificando las interacciones de mayor incidencia y las consecuencias clínicas que tienen impacto en la recuperación de este tipo de pacientes.

Cabe destacar que las actividades realizadas en este trabajo forman parte de la implementación de los distintos servicios farmacéuticos en la Farmacia del Hospital en el que se llevaron a cabo, por lo que esta experiencia contribuye a la mejora de tales servicios y hacerlos parte fundamental de la dinámica del hospital y así brindar servicios de salud con mayor calidad. Además, es un gran ejemplo para aquellos hospitales privados y públicos que comienzan a integrar estos servicios en su Farmacia como parte indispensable de la asistencia al paciente y, a su vez, hace ver la importancia de la contribución del Licenciado en Farmacia y su respectivo reconocimiento como profesional de la salud por sus conocimientos sobre medicamentos, sus características y su empleo en la terapia farmacológica, entre muchos otros.

## **2. OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Efectuar el seguimiento Farmacoterapéutico de un grupo de pacientes con patologías del hígado en un hospital privado de la Ciudad de México con el propósito de destacar la importancia de este servicio en la mejora de la calidad de la terapia del paciente.

### **Objetivos particulares**

Enfatizar que el Seguimiento Farmacoterapéutico logra la integración al equipo de salud y reconocimiento del Licenciado en Farmacia en el área.

Destacar la importancia del Seguimiento Farmacoterapéutico en la mejora de la calidad de la terapia del paciente mediante la colaboración en la implementación de este servicio en un hospital privado de la ciudad de México.

Analizar la terapia farmacológica con el fin de encontrar interacciones farmacológicas u otro problema con la medicación que pueda tener consecuencias sobre la enfermedad hepática.

Comunicar al médico los hallazgos realizados en la terapia farmacológica con la finalidad de que el médico pueda modificar la terapia y así prevenir complicaciones en la salud del paciente.

Identificar las interacciones farmacológicas que se presentan con mayor frecuencia en este tipo de pacientes para analizar los efectos de estas en la enfermedad hepática y evaluar el riesgo que puede representar su administración.

### **3. GENERALIDADES**

#### **3.1. Seguimiento Farmacoterapéutico**

El Seguimiento Farmacoterapéutico es el núcleo fundamental de la atención farmacéutica en la que el farmacéutico da seguimiento de los tratamientos farmacológicos a los pacientes y colabora en el control del uso individualizado de los medicamentos. (López, 2005)

El seguimiento es un servicio integral que trata de asegurar una farmacoterapia óptima con el objetivo de detectar, prevenir y resolver los posibles Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM) los cuales son cualquier experiencia indeseable del paciente que involucra a la terapia farmacológica y que puede interferir con la evolución deseada del paciente. (López, 2005)

El seguimiento debe ser global e integral, teniendo en cuenta las características personales del paciente, su situación clínica y el tratamiento farmacoterapéutico que recibe. Durante la implantación del plan de seguimiento, debe recordarse que es un proceso dinámico, en el que la obtención de nuevos datos subjetivos u objetivos pueden hacer necesario replantear los objetivos farmacoterapéuticos y clínicos asociados a PRM identificado, o modificar el plan farmacoterapéutico y de seguimiento inicial, y la prevención. Por ello, las decisiones terapéuticas se basan en dos principios: tratar al paciente y no a los datos; e instaurar los cambios en el plan farmacoterapéutico uno a uno y evaluarlos individualmente, cuando la situación clínica lo permite, para evitar sesgos en la interpretación de los resultados. (Jiménez, 2006)

Como en cualquier proceso asistencial, en el seguimiento farmacoterapéutico pueden diferenciarse las siguientes etapas:

- a) El proceso se inicia con la apertura de una historia Farmacoterapéutica del paciente. Sería conveniente que mediante una entrevista, el farmacéutico debe tratar de averiguar los problemas de salud del paciente, los medicamentos que utiliza o ha utilizado, con indicación en cada caso de para qué los necesita y los hábitos de vida. Es recomendable

utilizar hojas de seguimiento estandarizadas, con el fin de garantizar homogeneidad en las actuaciones y permitir coordinar las acciones de diferentes farmacéuticos.

- b) Una vez recopilada esta información, debe establecerse el estado de la situación para evaluar la existencia de PRM. Los problemas de salud relacionados con los medicamentos pueden ser múltiples. La prescripción de un medicamento innecesario o inadecuado, la utilización de dosis insuficientes o excesivas para el paciente o la aparición de efectos adversos. La evaluación del estado de situación debe realizarse consultando fuente de información adecuadas.
- c) El farmacéutico debe exponer al paciente el resultado de la evaluación. Si ha detectado algún PRM, indicará al paciente el proceso que ha de seguir para tratar de solucionarlo. Cuando sea necesario modificar el tratamiento farmacológico, el farmacéutico se pondrá en contacto con el médico, preferiblemente mediante un informe escrito que le hará llegar a través del paciente. Es conveniente elaborar un impreso modelo en el que se incluyan los datos del paciente, el motivo de la comunicación con el médico, la posible relación del problema de salud con la administración de medicamentos y, finalmente, la despedida. Todas las intervenciones deben quedar registradas adecuadamente. (López, 2005)

El seguimiento farmacoterapéutico debe realizarse utilizando procedimientos normalizados de trabajo. Además, dicho seguimiento no concluye tras la intervención, sino que debe continuar mientras persista el problema de salud. La evaluación del seguimiento permite analizar si se han alcanzado los objetivos terapéuticos con la intervención y detectar la posible aparición de nuevos PRM. (López, 2005)

Se deben evaluar los resultados los cuales pueden ser: resolución, estabilización, mejoría, empeoramiento, fracaso o consecuencias peores. Además, muchos estudios demuestran que un paciente en seguimiento, aparte de conseguir una mayor efectividad de sus tratamientos, conoce éstos mucho mejor que el resto del equipo de salud. (López, 2005)

El farmacéutico puede actuar sobre el paciente tratando de mejorar su comunicación con él, para fomentar su autoconfianza y, por tanto, su motivación hacia el cumplimiento del tratamiento, por ello la educación sanitaria es una herramienta muy eficaz en el cumplimiento. Los factores principales que lo favorecen son una buena comunicación y el entendimiento entre el personal sanitario que supervisa y contra la enfermedad y el paciente. Además está

demostrado que el 60% de los pacientes no comprenden bien las indicaciones recibidas. (López, 2005)

El farmacéutico debe proporcionar información necesaria sobre el tratamiento como aquellas medidas que puedan facilitar la adherencia al mismo. Por ello, no se limita únicamente a transmitir la información, sino que usará un modelo de participación mutua, entablando un diálogo con el paciente sobre la importancia del cumplimiento en el que se definan conjuntamente los objetivos a cumplir con el tratamiento instaurado por el médico y en el que ambos reviesen el plan terapéutico marcado y desarrollen un cronograma para efectuar la farmacoterapia al ritmo de vida. La comunicación ha de ser clara y en términos que el paciente comprenda mejor. (López, 2005)

Por otra parte, el farmacéutico debe incrementar los conocimientos que tiene el paciente sobre su enfermedad y su tratamiento, logrando una comprensión racional por parte del paciente de su enfermedad y la importancia de su tratamiento. (López, 2005)

A través del seguimiento farmacoterapéutico, el farmacéutico no sólo debe tratar de conseguir que el medicamento ejerza en el paciente el efecto deseado, sino que ha de desarrollar una función de vigilancia sanitaria eficaz cuyos objetivos principales son:

- Detectar RAM, reduciendo al mínimo el tiempo necesario para su identificación.
  - Aportar información sobre la utilización del producto en subgrupos de pacientes en los que no se estudió con anterioridad.
  - Obtener información adicional sobre la aplicación del producto en nuevas indicaciones y nuevas pautas posológicas o terapéuticas.
  - Identificar pacientes que no responden al tratamiento con el medicamento.
- (López, 2005)

Esta actividad se llama Farmacovigilancia y es el conjunto de métodos y observaciones que, al ser aplicados durante la comercialización de un medicamento, permiten detectar reacciones adversas y efectos farmacológicos o terapéutico beneficiosos no detectados en las etapas previas de evaluación y control del medicamento. La Farmacovigilancia evalúa permanentemente los medicamentos dispensado con y sin receta médica y es responsabilidad de los profesionales sanitarios, entre los que destaca la figura del farmacéutico. De esta manera,



mediante la Farmacovigilancia el farmacéutico colabora para establecer la seguridad terapéutica de los fármacos, ayuda a la prescripción racional y fundamenta la adopción de adecuadas decisiones administrativas de una institución de salud. (López, 2005)

### **3.1.1. Implementación del Seguimiento Farmacoterapéutico en hospitales**

Desde hace más de veinte años, se han establecido servicios de farmacia que han permitido la intervención del farmacéutico, de manera recíproca a la incesante innovación de la farmacoterapia. Sin embargo, existen numerosos estudios publicados, en los que se demuestra que muchos de los ingresos hospitalarios, consultas de urgencias y problemas de salud durante el ingreso, son debidos a problemas de salud que guardan relación con la medicación utilizada por los pacientes. Es indispensable continuar la transformación de los servicios farmacéuticos hacia una perspectiva asistencial, ya que aún no se ha podido resolver la morbimortalidad prevenible relacionada con los medicamentos, y así dar paso a la implantación del seguimiento farmacoterapéutico (SFT) en las unidades de hospitalización de manera prioritaria. Por tanto, se han de diseñar estrategias para que en este ámbito se obtengan mejores resultados de la terapia con medicamentos. Para brindar esta solución, los farmacéuticos han venido incorporando el SFT al diseño, implantación y optimización de servicios farmacéuticos hospitalarios, paralelamente a los conceptos de mejora continua y aseguramiento de la calidad. De esta manera las acciones clínicas integradas de los farmacéuticos han conllevado a que la farmacoterapia se esté optimizando en los pacientes que atienden diariamente, independientemente del escenario asistencial. Por esta razón, los programas de SFT (o Pharmaceutical Care Programs) han tenido un gran auge y desarrollo en los últimos años en diferentes ámbitos asistenciales y en muchos países. Sin embargo, en muchas ocasiones el SFT ha perdido el enfoque de ser una práctica clínica que pretende evaluar y monitorizarla farmacoterapia, en función de las necesidades particulares del paciente, con el objetivo de mejorar o alcanzar resultados en su salud. Muchos programas se han olvidado de que como proceso asistencial enfocado en el paciente, demanda efectuarse a través de un método que implica una secuencia lógica caracterizada por ser sistemática, continua y documentada. Para evaluar y monitorizar la farmacoterapia es necesario basarse en una metodología estandarizada que permita realizar SFT. Usar un procedimiento sistemático hace consistente la actuación

profesional. A través de métodos estandarizados, se establece una documentación específica para cada paciente que no solo es el registro del proceso asistencial, sino que permite a otros farmacéuticos y demás miembros del equipo de salud favorecer la continuidad en este tipo de cuidado. Existe evidencia que reconoce que el SFT es capaz de impulsar la mejora de la atención sanitaria a los pacientes, con los consiguientes beneficios para la salud de los mismos, y el establecimiento de estrategias que persiguen el desarrollo de las habilidades y capacidades profesionales de los farmacéuticos y de los médicos, quienes evalúan en conjunto la calidad de la farmacoterapia. Sin embargo, dicha evidencia no termina de demostrar cambios en resultados de salud, se encuentra distorsionada con otras intervenciones farmacéuticas que no corresponden a una práctica asistencial orientada a los pacientes y no se ha indicado contundentemente al entorno sanitario la efectividad y la eficiencia del SFT. (Silva, 2010)

Por esta razón, se hace necesaria una revisión sistemática de la literatura para localizar, seleccionar y analizar evidencia científica que ayude a comprender las posibilidades en la implantación y evaluación del SFT en unidades de hospitalización. El propósito es hacer un análisis crítico de la literatura existente para aportar elementos teóricos y prácticos que apoyen el desarrollo del SFT para pacientes ingresados. (Silva, 2010)

## **3.2. Anatomía del hígado y vesícula biliar**

### **3.2.1. Hígado**

El hígado es el órgano con mayor peso en el cuerpo, cercano a 1.4kg en un adulto de talla promedio y es el segundo órgano más grande. Se localiza en plano inferior al diafragma y ocupa gran parte del hipocondrio derecho y una porción del epigastrio.

La superficie diafragmática está relacionada con el diafragma, el área desnuda está relacionada con la vena cava inferior y la glándula suprarrenal derecha. La superficie visceral está relacionada con el esófago abdominal, el fundus y cuerpo del estómago, el epiplón menor, la vesícula biliar, la parte superior del duodeno y el colon transverso. (Cheshire, 1998)

El hígado está recubierto por un tejido llamado peritoneo que tiene 4 pliegues:

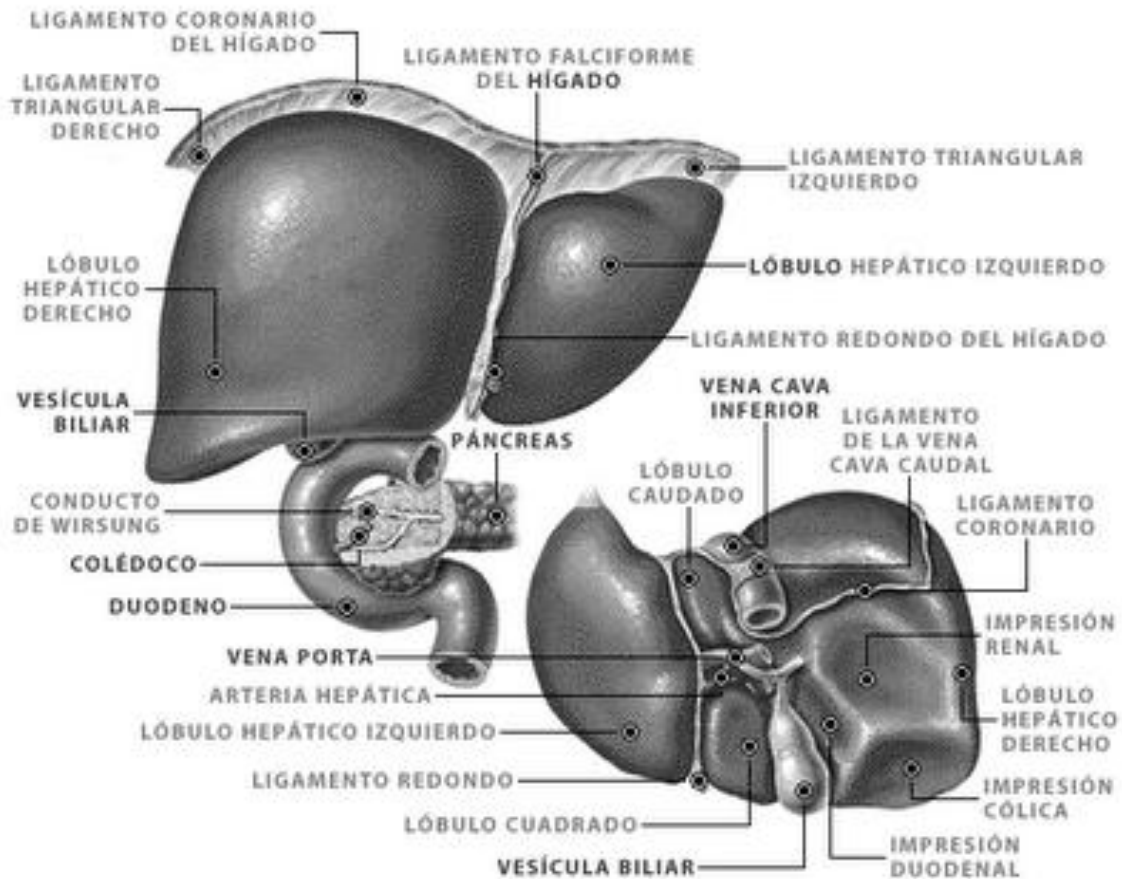
- Ligamento falciforme: divide al hígado en los lóbulos derecho e izquierdo y cada uno recibe su propio riego sanguíneo.
- Ligamento coronario
- Ligamento triangular derecho
- Ligamento triangular izquierdo (Cheshire, 1998)

Parénquima hepático

- Lobulillos hepáticos
- Sinusoides hepáticos
- Espacio de Disse
- Células de Küffer
- Los hepatocitos (Ganong, 2003)

El hígado está dividido en 4 lóbulos:

- lóbulo derecho, situado a la derecha del ligamento falciforme;
- lóbulo izquierdo, extendido sobre el estómago y situado a la izquierda del ligamento falciforme;
- lóbulo cuadrado, visible solamente en la cara inferior del hígado; no se encuentra limitado por el surco umbilical a la izquierda, el lecho vesicular a la derecha y el hilio del hígado por detrás;
- lóbulo de Spiegel (lóbulo caudado), situado entre el borde posterior del hilio hepático por delante, la vena cava por detrás (Ricard, 2008)



**Figura 1. Anatomía del hígado.** En la figura se observa la estructura del hígado, así como órganos y conductos periféricos.

Los lóbulos describen la disposición hepática, éstos se componen de numerosas unidades funcionales llamadas lobulillos que consisten en células epiteliales especializadas, los hepatocitos, dispuestas en láminas ramificantes e irregulares conectadas unas con otras, alrededor de una vena central. Los hepatocitos constituyen alrededor del 80% de la población celular del tejido hepático. Son células poliédricas con 1 ó 2 núcleos esféricos poliploides y nucléolo prominente. Presentan el citoplasma acidófilo con cuerpos basófilos y son muy ricos en orgánulos. (Tortora, 2003)

En lugar de capilares, el hígado posee grandes espacios epiteliales con revestimiento de endotelio, los sinusoides, por los cuales circula la sangre. El espacio de Disse es un estrecho espacio perisinusoidal que se encuentra entre la pared de los sinusoides y las láminas de hepatocitos

Además contiene fagocitos fijos, las células reticuloendoteliales estrelladas (de Küffer), que se encargan de la destrucción de leucocitos y eritrocitos viejos, bacterias y otros materiales extraños en la sangre venosa que proviene del tubo digestivo.

El espacio porta consta de la tríada portal (vena porta hepática, arteria hepática y conducto biliar) rodeada de tejido conectivo. (Tortora, 2003)

### **3.2.1.1. Riego sanguíneo del hígado**

El riego sanguíneo del hígado es muy rico y procede de:

- La arteria hepática que se divide en las ramas izquierda y derecha para irrigar los lóbulos izquierdo y derecho.
- Vena porta
- Puede encontrarse una arteria hepática accesoria, que a menudo surge de la arteria gástrica izquierda (Chashire, 1998)

El hígado recibe sangre de dos fuentes:

- De la arteria hepática: sangre oxigenada
- De la vena porta hepática: sangre desoxigenada que contiene los nutrientes, fármacos y, posiblemente, microbios y toxinas recién absorbidas del tubo digestivo.

Las ramas de ambos vasos entran en los sinusoides hepáticos, donde los hepatocitos captan el oxígeno, casi todos los nutrimentos y ciertas sustancias tóxicas. Los compuestos que producen los hepatocitos y los nutrientes necesarios para las células del cuerpo se secretan de nuevo en la sangre, que luego drena en la vena central y finalmente pasa a una vena hepática.

La sangre del tubo digestivo pasa a través del hígado como parte de la circulación porta hepática. Las ramas de la vena porta hepática, arteria hepática y vías biliares se acompañan en

su distribución por el hígado. En forma conjunta, a estas tres estructuras se les ha llamado tríada porta. (Tortora, 2003)

Dos características únicas ayudan para hacer del hígado un circuito de baja presión para el flujo de la sangre porta: las fenestraciones en las células endoteliales y la falta de una membrana basal tipo entre las células endoteliales y los hepatocitos. Las fenestraciones consisten en espacios entre las células endoteliales que constituyen las paredes del sistema capilar porta, los cuales permiten que el plasma y las proteínas de éste, pero no los eritrocitos, accedan de manera libre y directa a la superficie de los hepatocitos. Esta característica es crucial para las funciones hepáticas de captación y secreción desde y hacia, el torrente sanguíneo. Esta característica también contribuye a la eficiencia del hígado como filtro de la sangre porta. (Ganong, 2003)

### **3.2.1.2. Inervación del hígado**

El hígado está inervado por los sistemas simpático y parasimpático. Los nervios entran en el hígado por el hilo y viajan en los espacios porta con los vasos de la triada portal. Las fibras simpáticas inervan a los vasos sanguíneos. Cerca del hilo hepático puede haber cuerpos celulares de neuronas parasimpáticas. Las fibras parasimpáticas inervan a los conductos grandes con músculo liso en sus paredes y pueden inervar a los vasos sanguíneos. (Tortora, 2003)

### **3.2.1.3. Función exócrina del hígado**

La bilis es secretada por los hepatocitos, la cual es un líquido de color amarillo, pardusco o verde oliva. Su pH es de 7.6 a 8.6 y está compuesta principalmente por agua y ácidos biliares, sales biliares, colesterol, lecitina, pigmentos biliares y diversos iones. Cada día los hepatocitos secretan 800 a 1000mL de bilis.

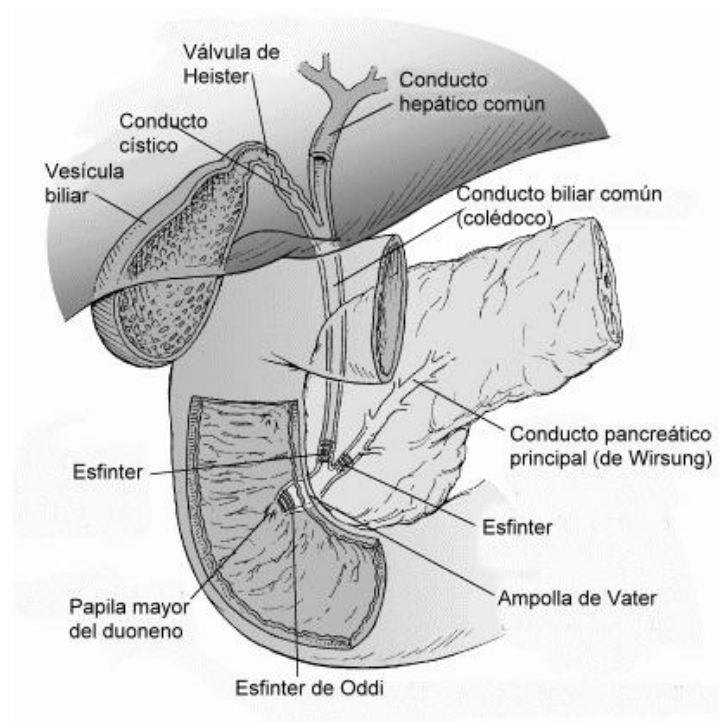
La bilis es al mismo tiempo una excreción y secreción digestiva. Las sales biliares, que son sales de sodio y potasio de los ácidos biliares (en su mayor parte, ácido cólico y quenodesoxicólico), participan en la emulsión, es decir, el desdoblamiento de grandes glóbulos de lípidos en una suspensión de microgotas de casi 1µm de diámetro, así como la absorción de los lípidos después de su digestión. (Tortora, 2003)

El principal pigmento biliar es la bilirrubina conjugada. La fagocitosis de los eritrocitos viejos libera hierro, globina y bilirrubina (esta última derivada del hem). El hierro y la globina se reciclan, mientras que una parte de la bilirrubina se transforma en conjugada, es decir, unida a moléculas de ácido glucurónico. Luego la bilirrubina conjugada se secreta en la bilis y se desdobla en el intestino. Uno de los productos de su catabolismo, la estercobilina, confiere su color pardusco normal a las heces.

La bilis pasa a los canaliculos biliares que son conductos intercelulares angostos que vierten en los conductillos biliares. De ellos, pasa a las vías biliares en la periferia de los lobulillos. Estos conductos se fusionan y en última instancia forman los conductos hepáticos derecho e izquierdo, los cuales se unen y salen del hígado como conducto hepático común. Más adelante, este último se une al conducto cístico que proviene de la vesícula biliar y forman el conducto colédoco. La bilis pasa al conducto cístico y se almacena temporalmente en la vesícula biliar. (Tortora, 2003)

### **3.2.2. Vesícula biliar**

Es un saco en forma de pera que actúa como un reservorio temporal para la bilis procedente del hígado. Cuando se estimula, libera su contenido al duodeno a través de los conductos cístico y biliar. El conducto cístico se une al conducto hepático común para formar el colédoco, que se abre al duodeno a través de los esfínteres de Boyden y Oddi en la ampolla de Vater. (Cheshire, 1998)



**Figura 2. Anatomía de la vesícula biliar, conductos y órganos periféricos.** En la figura se muestra la ubicación de los órganos que rodean a la vesícula biliar y los respectivos conductos que los conectan entre sí.

La ingestión de alimentos, diversos estímulos neuronales y hormonales promueven la síntesis y liberación de bilis:

- a) Impulsos parasimpáticos que se transmiten por las fibras del nervio vago pueden estimular en el hígado el aumento de la producción de bilis a más del doble del ritmo basal.
- b) La presencia de ácidos grasos y aminoácidos en el quimo que llega al duodeno estimula la secreción de la hormona colecistocinina (CCC) en la sangre. El quimo ácido que pasa al duodeno también estimula, en otras células enteroendócrinas, la secreción de secretina en la sangre.
- c) La CCC origina la contracción de la pared de la vesícula biliar, lo que hace que la bilis almacenada pase al conducto cístico y de éste al colédoco. Además, la CCC causa la relajación de la ampolla de Vater, lo cual permite el flujo de bilis al duodeno.



- d) La secretina, que estimula la secreción de jugo pancreático con alto contenido de  $\text{HCO}_3^-$ , también estimula la secreción de la misma sustancia en la bilis por los hepatocitos. (Tortora, 2003)

### 3.3. Fisiología del hígado

**Tabla 1. Funciones normales del hígado (Ganong, 2003)**

Función	Procesos implicados
Metabolismo de energía e interconversión de sustratos	<p>Producción de glucosa por gluconeogénesis y glucogenólisis.</p> <p>Consumo de glucosa por vías de síntesis de glucógeno, síntesis de ácidos grasos, glucólisis y el ciclo del ácido tricarboxílico.</p> <p>Síntesis de colesterol a partir de acetato, síntesis de triacilglicéridos (TAG) a partir de ácidos grasos y secreción de ambos en partículas de VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad).</p> <p>Captación de colesterol y TAG por endocitosis de partículas de HDL (lipoproteínas de alta densidad), y LDL (lipoproteínas de baja densidad) con excreción de colesterol en la bilis, <math>\beta</math> oxidación de ácidos grasos y conversión del exceso de acetyl-CoA en cetonas.</p> <p>Desaminación de aminoácidos y conversión del amoniaco a urea a través del ciclo de la urea.</p> <p>Transaminación y síntesis de aminoácidos no esenciales.</p>
Funciones de síntesis proteínica	<p>Síntesis de varias proteínas plasmáticas, entre ellas albúmina, factores de coagulación, proteínas fijadoras, apolipoproteínas, angiotensinógeno y factor de crecimiento. (Tabla 1 continua en la pág. 15)</p>

Continuación Tabla 1. Funciones normales del hígado (Ganong, 2003)

<b>Función</b>	<b>Procesos implicados</b>
Funciones de solubilización, transporte y almacenamiento.	<p>Detoxificación de fármacos y toxinas a través de reacciones de biotransformación de fase I y fase II, y excreción en la bilis.</p> <p>Solubilización de grasas y vitaminas liposolubles por la bilis para captación por los enterocitos.</p> <p>Síntesis y secreción de partículas de lipoproteínas VLDL y pre-HDL, y depuración de HDL, LDL y quilomicrones remanentes.</p> <p>Síntesis y secreción de varias proteínas fijadoras, como transferrina, globulina fijadora de hormonas esteroideas, globulina fijadora de hormona tiroidea, ceruloplasmina y metalotioneína.</p> <p>Captación y almacenamiento de vitaminas A, D, B12 y folato.</p> <p>Almacén de glucógeno, hierro y cobre.</p> <p>Síntesis de ácidos grasos, ácidos biliares.</p>
Metabolismo de hormonas y otros	<p>Metabolismo de hormonas polipeptídicas.</p> <p>Metabolismo y excreción de hormonas esteroideas.</p> <p>Metabolismo y excreción de bilirrubina.</p>
Funciones protectoras y de depuración	<p>Detoxificación de amoníaco mediante el ciclo de la urea.</p> <p>Detoxificación de fármacos a través de oxidasas microsomales y sistemas de conjugación.</p> <p>Síntesis y secreción de glutatión.</p> <p>Depuración de células y proteínas dañadas, hormonas, fármacos y factores de coagulación activados a partir de la circulación porta.</p> <p>Depuración de bacterias y antígenos a partir de la circulación porta.</p>

En la tabla se muestran las funciones que el hígado lleva a cabo en condiciones normales, así como los procesos implicados en las mismas.

### **3.3.1. Metabolismo de carbohidratos**

El hígado juega un papel fundamental en el mantenimiento de la glucemia y participa en diversos mecanismos reguladores después de la ingesta de alimento.

Primero, se incrementan las concentraciones de sustratos como la glucosa. Segundo, cambian las concentraciones de las hormonas que afectan la cantidad y la actividad de las enzimas metabólicas. Así, con el incremento de la glucosa sanguínea se incrementa la proporción de insulina respecto del glucagón en el torrente sanguíneo. El efecto neto consiste en el aumento en la utilización de la glucosa en el hígado. En tiempos de ayuno, cuando la glucosa está en niveles bajos, o en estrés, cuando se necesita más glucosa sanguínea, las concentraciones hormonales y de sustrato en el torrente sanguíneo conducen las vías metabólicas hepáticas responsables de la producción neta de glucosa. Como la glucogenólisis y de la gluconeogénesis. Como resultado, las concentraciones sanguíneas de glucosa aumentan sobre, o se conservan en, el intervalo normal a pesar de los amplios y súbitos cambios en la velocidad del ingreso de la glucosa y de la salida a partir del torrente sanguíneo. (Ganong, 2003)

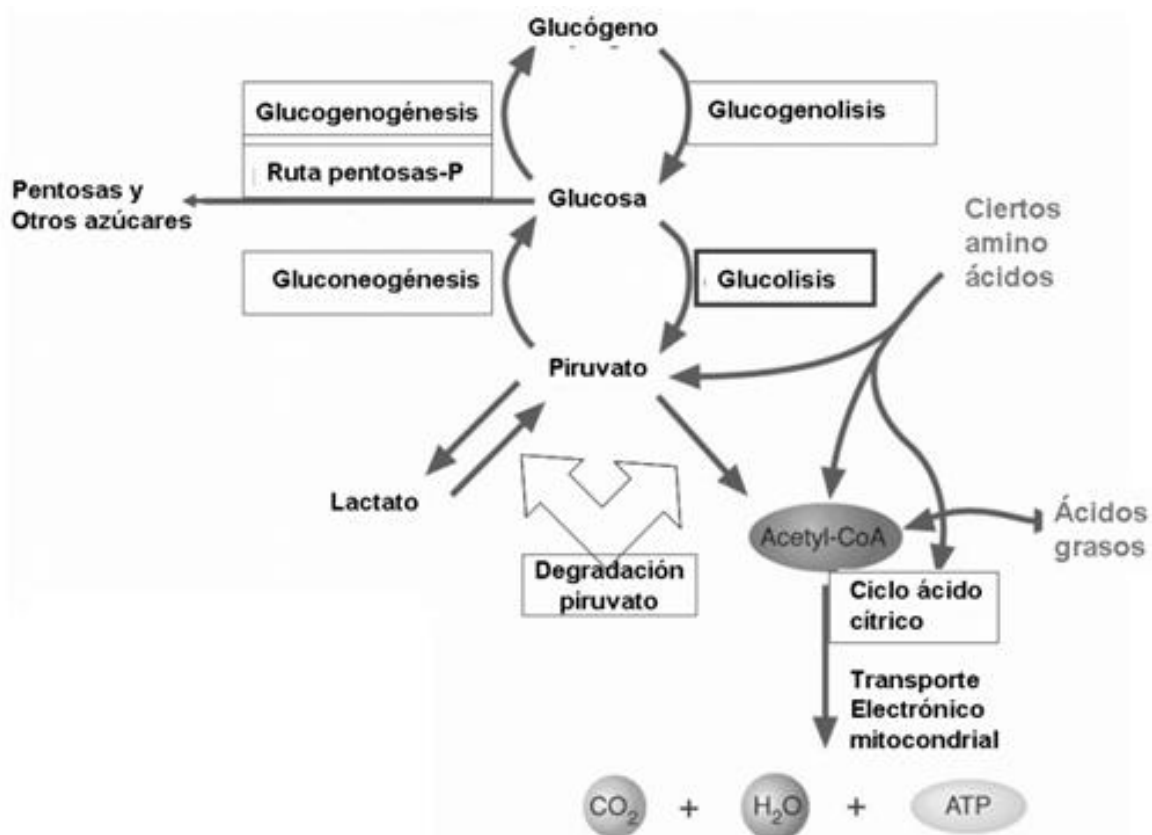
En resumen, cuando se necesita glucosa, el hígado puede desdoblar el glucógeno en glucosa y liberarla a torrente sanguíneo. Además, puede convertir ciertos aminoácidos, ácido láctico y otros azúcares, como la fructosa y galactosa en glucosa. Si la glucemia es alta, como ocurre después de una comida, el hígado convierte la glucosa en glucógeno y TAG para su almacenamiento. (Tortora, 2003)

### **3.3.2. Metabolismo de proteínas**

El hígado es un sitio importante para los procesos de desaminación y transaminación oxidativas. Los hepatocitos desaminan los aminoácidos (separan el grupo amino, NH<sub>2</sub>), de modo que pueden utilizarse para la producción de ATP. Estas reacciones permiten cambiar a los grupos amino entre las moléculas con objeto de generar sustratos para el metabolismo de los carbohidratos y síntesis de aminoácidos (aa). De igual manera, el ciclo de la urea permite la

excreción del nitrógeno en forma de urea, la cual es mucho menos tóxica que los grupos amino en el amoniaco ionizado. (Ganong, 2003)

### 3.3.3. Metabolismo de lípidos

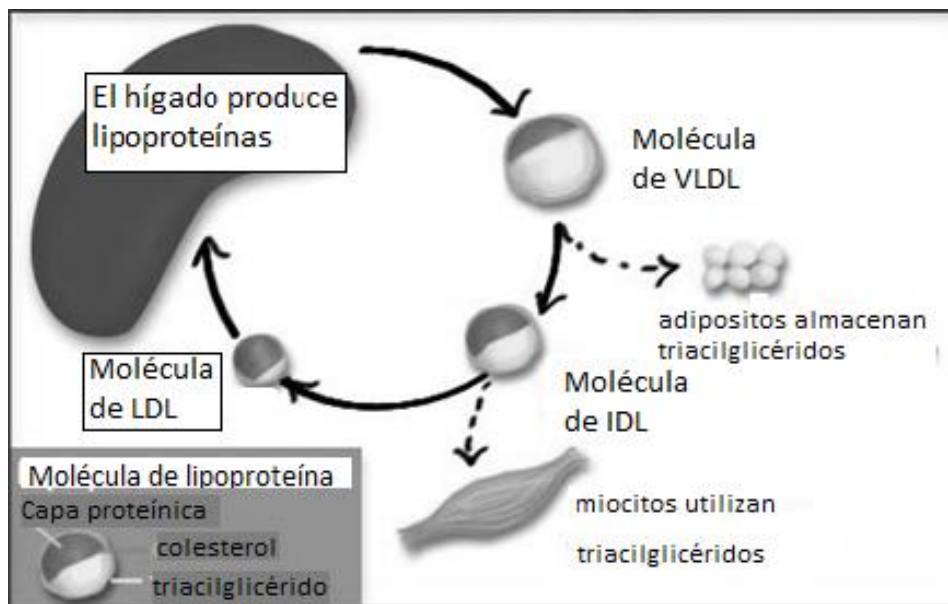


**Figura 3. Metabolismo de carbohidratos y lípidos en el hígado.** En la figura se observa la conexión de las rutas metabólicas de proteínas, lípidos y carbohidratos para la generación de energía.

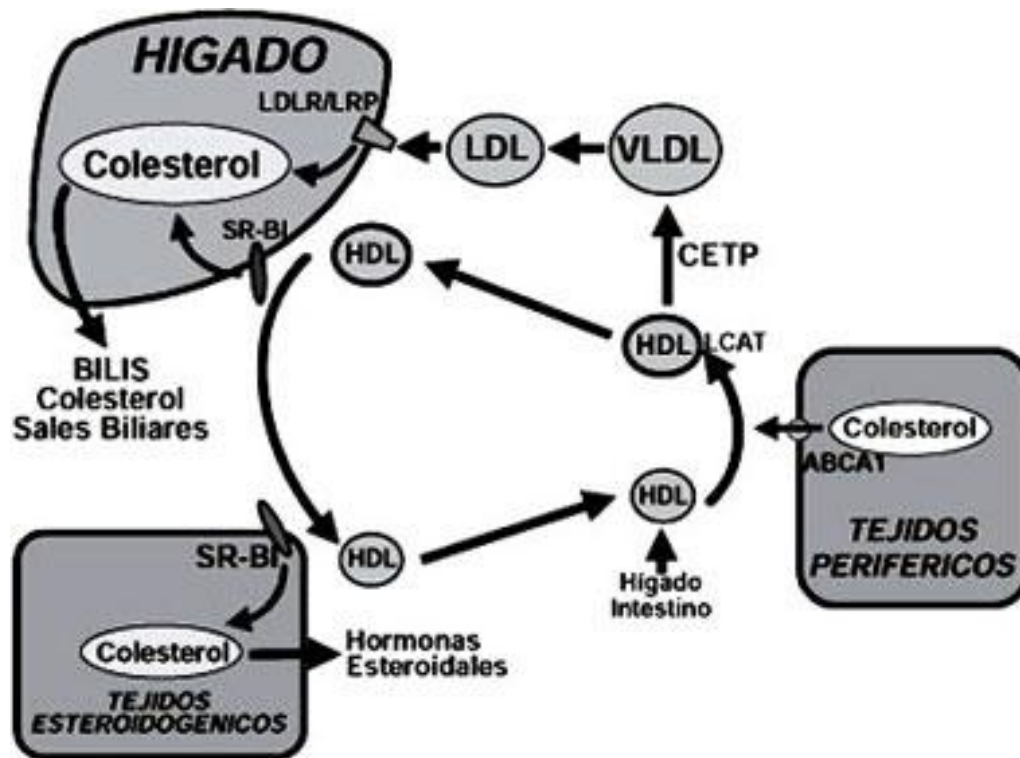
El hígado es el centro del metabolismo lipídico. Fabrica casi el 80% del colesterol sintetizado en el cuerpo a partir de acetyl-CoA en la vía que conecta a los metabolitos de los carbohidratos con el correspondiente a los lípidos. Además, el hígado puede sintetizar, almacenar y exportar TAG. El hígado es el sitio de la producción de cetoácidos, en la vía de la

oxidación de los ácidos grasos que conecta el catabolismo lipídico con la actividad del ciclo del ácido tricarboxílico (ciclo de krebs). (Ganong, 2003)

En el proceso de controlar las concentraciones de colesterol y de TAG (figura 4), el hígado ensambla, secreta y capta varias partículas lipoproteínicas. Algunas de estas partículas (VLDL) sirven para distribuir los lípidos al tejido adiposo con objeto de su almacenamiento en forma de grasa, o a otros tejidos con el propósito de su utilización inmediata. La estructura de las partículas VLDL se modifica en el curso de estas funciones mediante la pérdida de componentes lipídicos y proteínicos transformándose en un intermediario, la IDL (lipoproteína de densidad intermedia). En seguida, las partículas de lipoproteína de baja densidad (LDL) resultantes se regresan al hígado gracias a su afinidad por un receptor específico, el receptor para LDL, presente en la superficie de diversas células incluyendo a los hepatocitos. Otras lipoproteínas (figura 5), las HDL, se sintetizan y secretan a partir del hígado las cuales tienen como función recolectar los TAG y el colesterol excesivos en otros tejidos y en el torrente sanguíneo para regresarlos al hígado, en el cual se excretan. Por tanto, la secreción de HDL y el retiro de las LDL son mecanismo que permiten retirar de la circulación el exceso de colesterol que no se utiliza por diferentes tejidos. (Ganong, 2003)



**Figura 4. Ciclo de vida de las lipoproteínas transportadoras de colesterol.** En la figura se ilustra la forma en que se utilizan y transforman diversas moléculas lipoprotéicas, así como la composición de las mismas.



**Figura 5. Mecanismo de control de colesterol en el organismo.** En la figura se ilustra el proceso por el cual se utiliza y transforma el colesterol en el organismo a través de las funciones hepáticas.

### 3.3.4. Síntesis y secreción de las proteínas plasmáticas

El hígado fabrica y secreta muchas de las proteínas presentes en el plasma. Las acciones de estas proteínas dan al hígado funciones importantes en la conservación de la presión oncótica plasmática (albúmina sérica), en la coagulación, en la presión sanguínea, crecimiento y metabolismo. (Ganong, 2003)

**Tabla 2. Algunas proteínas sintetizadas por el hígado: funciones y propiedades fisiológicas. (Ganong, 2003)**

<b>Nombre</b>	<b>Función principal</b>	<b>Características de la fijación</b>	<b>Concentración sérica o plasmática (mg/dl)</b>
Albúmina	Proteína fijadora y transportadora; regulador osmótico	Hormonas, aa, esteroides, vitaminas, ácidos grasos	1.3-1.4
Antitrombina iii	Inhibidora de proteasas del sistema intrínseco de coagulación	Fijación 1:1 a proteasas	17 a 30
Fibrinógeno	Precusores de la fibrina en la hemostasis	--- *	200 a 450
Transferrina	Transporte del hierro	2 átomos de hierro/mol	3 a 6.5
Angiotensinógeno	Precursor de angiotensina ii	--- *	--- *
Factores de coagulación ii, vii, ix, x	Coagulación de la sangre	--- *	20
Proteína c	Inhibición de la coagulación	--- *	--- *
Factor 1 de crecimiento similar a la insulina	Mediador de los efectos anabólicos de la hormona de crecimiento	--- *	--- *
Globulina fijadora de hormonas esteroideas	Proteína transportadora de esteroides	Hormonas esteroides	3.3
Globulina fijadora de tiroxina	Proteína transportadora de hormona tiroidea	Hormonas tiroideas	1.5

(\*): Dato no reportado

En la tabla se muestran algunas de las proteínas sintetizadas en el hígado y sus respectivas funciones, características y parámetros de concentración plasmática.

### 3.3.5. Funciones de solubilización, transporte y almacenamiento

Estas funciones las realizan las células del hígado mediante la fabricación de proteínas especializadas, las cuales sirven como receptores, proteínas fijadoras o enzimas.

#### A) Circulación enterohepática de los ácidos biliares

La bilis es una sustancia de tipo tensoactivo sintetizada por el hígado que permite la disolución de un ambiente acuoso de sustancias de otra manera insolubles para su transporte al interior o al exterior del cuerpo. Los ácidos biliares son un componente importante de la bilis y recirculan en la vía de circulación enterohepática entre el hígado y los intestinos.

Una vez en el duodeno, los ácidos biliares sirven para solubilizar lípidos y facilitar la digestión y absorción de las grasas. Las sales biliares conjugadas y desconjugadas se captan en el íleon terminal y se transportan desde los enterocitos al flujo sanguíneo porta. La sangre del sistema porta regresa dichas sales al hígado y con éste proteínas transportadoras especializadas en ácido biliar las reingresan al hepatocito. De aquí en adelante se incorporan en otro ciclo de transporte enterohepático. (Ganong, 2003)

#### B) Metabolismo y excreción de fármacos

La mayor parte de las enzimas catalizadoras de los procesos metabólicos necesarios para la Detoxificación y excreción de los fármacos y de otras sustancias se localizan en el RE de los hepatocitos. Estas vías se usan para el metabolismo de fármaco, pero también muchas para muchas sustancias endógenas que de lo contrario resultarían difíciles de excretar para las células como la bilirrubina y el colesterol. Generalmente, este metabolismo involucra la conversión de sustancias lipofílicas en sustancias hidrofílicas. Este proceso involucra la catálisis de modificaciones covalentes para cargar más a la partícula de manera que pueda fragmentarse con mayor facilidad en medio acuoso o, al menos, resulte suficientemente soluble en la bilis.



Como resultado de estos procesos denominados de manera colectiva biotransformación, es posible excretar directamente en la orina o transportar en la bilis para su excreción en las heces algunas sustancias que de lo contrario sería retinas en los membranas celulares. (Ganong, 2003)

### C) Fases de la biotransformación

Esta etapa incluida en la farmacocinética de un fármaco por lo general tiene lugar en dos fases.

- ✓ Reacciones de fase I: involucran oxidación-reducción. A las sustancias por excretar se agrega un grupo funcional con oxígeno. esta reacción tiene efecto importante sobre la solubilidad en agua, por lo general se introduce en el fármaco y vehículo que hace posibles otras reacciones para hacer hidrosoluble a la sustancias modificada. (Bravo, 2005)
- ✓ Reacciones de fase II: por lo general involucran la unión covalente del fármaco con una molécula portadora hidrosoluble como el ácido glucurónico o el péptido glutatión, para finalmente excretar por vía renal. (Ganong, 2003)

En el hígado se encuentra la familia de los CYP, en especial se hace énfasis en el P 450. La mayoría de los CYP actúan sobre varios sustratos, pudiendo algunas de ellas catalizar varios tipos de reacciones. In vivo, estos sustratos incluyen numerosas drogas o componentes tóxicos derivados de metabolismo, como es el caso de la bilirrubina. Las enzimas del citocromo p450 están presentes en la mayoría de los tejidos del organismo, jugando un papel fundamental en la síntesis de hormonas (incluyendo estrógenos y testosterona), colesterol o vitamina D<sub>3</sub>, aún cuando son las CYP del hígado las más estudiadas. (Mendoza, 2008)

Por otra parte, el CYP constituye el mayor complejo enzimático involucrado en el metabolismo de los fármacos en nuestro organismo, al jugar un papel fundamental en la fase oxidativa del metabolismo (conocida como fase I). Algunos de estos fármacos tienen la capacidad de aumentar o disminuir la actividad de las enzimas (fenómenos conocidos como inducción enzimática e inhibición enzimática, respectivamente). Esto tiene una trascendencia

fundamental en la valoración de las interacciones de fármacos entre sí. Si, por ejemplo, un fármaco inhibe la enzima que degrada a un segundo fármaco, en presencia de ambos el segundo fármaco aumentará sus niveles en sangre y, subsiguientemente, las posibilidades de dar patología por sobredosis. De forma inversa, si lo que hace es inducir el metabolismo, las concentraciones del segundo fármaco disminuirán, estando por debajo de los niveles terapéuticos. (Mendoza, 2008)

### **3.3.6. Funciones protectoras y depuradoras**

- a) Funciones fagocitarias y endocíticas de las células de Kupffer: el hígado ayuda a retirar las bacterias y antígenos que traspasan las defensas del intestino para ingresar a la sangre porta. Reconocen y retiran proteínas plasmáticas dañadas, factores de coagulación activados, complejos inmunitarios, células sanguíneas, etc.
- b) Metabolismo de amoníaco: el amoníaco generado a partir de la desaminación de los aminoácidos se metaboliza dentro de los hepatocitos en una sustancia menos tóxica, la urea. (Ganong, 2003)

### **3.4. Pruebas de función hepática**

El término "pruebas de función hepática" (LFTs, por sus siglas en inglés) es aplicado a una variedad de pruebas de sangre para averiguar el estado general del hígado y del sistema biliar. Las pruebas rutinarias de función hepática pueden dividirse entre las que son valores reales de la función hepática, como seroalbúmina o tiempo de protrombina; y aquellas que son simplemente marcadores de la enfermedad hepática o del sistema biliar, como las diferentes enzimas hepáticas. Además de las pruebas hepáticas usuales que se obtienen a través de los paneles automatizados de químicas serológicas rutinarios, los médicos podrían ordenar pruebas hepáticas más específicas, como las pruebas de serología viral o las pruebas autoinmunes que,

cuando son positivas, pueden determinar la causa específica de una enfermedad hepática. (Woodley, 1993)

### 3.4.1. Enzimas séricas

Existen dos categorías generales de enzimas hepáticas.

- ❖ El primer grupo incluye las enzimas transaminasas: alaninoaminotransferasa (ALT, por sus siglas en inglés) y la aspartato aminotransferasa (AST, por sus siglas en inglés), antes conocidas como SGPT y SGOT (por sus siglas en inglés). Estas son enzimas indicadoras del daño a la célula hepática.

Las ALT y AST son enzimas en las células hepáticas que permean hacia la circulación sanguínea cuando existe daño en la célula hepática. Se cree que la ALT es un indicador más específico de la inflamación hepática, mientras que la AST puede aparecer elevada en enfermedades de otros órganos, como el corazón o el músculo. En caso de daño severo en el hígado, como en la hepatitis viral aguda, la ALT y la AST pueden estar elevadas desde niveles en las centenas altas hasta más de 1,000 U/L. En la hepatitis viral aguda o en la cirrosis, el aumento de estas enzimas puede ser mínimo (menos de 2-3 veces de lo normal) o moderado (100-300 U/L). Aumentos leves o moderados de la ALT o la AST son no-específicos y pueden estar causados por una extensa gama de enfermedades hepáticas. La ALT y la AST son a menudo usadas para valorar el avance de la hepatitis crónica, y la respuesta al tratamiento con corticosteroides e interferón. (Woodley, 1993)

- ❖ El segundo grupo incluye ciertas enzimas hepáticas, como la fosfatasa alcalina (alk. phos.) y la gammaglutamiltranspeptidasa (GGT, por sus siglas en inglés) las cuales indican obstrucción del sistema biliar, ya sea en el hígado o en los canales mayores de la bilis que se encuentran fuera de este órgano.

La fosfatasa alcalina y la GGT se incrementan en una gran cantidad de trastornos que afectan el drenaje de la bilis, como cuando existe un tumor que bloquea el conducto normal de la

bilis, o una enfermedad hepática causada por el alcohol o las drogas, que ocasiona un bloqueo del flujo de la bilis en los canales más pequeños dentro del hígado. La fosfatasa alcalina puede hallarse también en otros órganos, como hueso, placenta e intestino. Por esta razón, la GGT se utiliza como una prueba suplementaria para asegurarse de que el incremento en la fosfatasa alcalina verdaderamente proviene del sistema biliar o del hígado. En contraste con la fosfatasa alcalina, la GGT no aparece incrementada en la enfermedad de hueso, placenta o intestino. Un incremento leve o moderado de la GGT en presencia de niveles normales de la alcalina fosfatasa es difícil de interpretar, y en muchos casos es causado por cambios en las enzimas de las células hepáticas inducidos por el alcohol o los medicamentos, pero sin que exista daño hepático. (Woodley, 1993)

### **3.4.2. Productos de eliminación**

La bilirrubina es el principal pigmento de la bilis en los humanos que cuando aumenta provoca la coloración amarilla de la piel y de los ojos llamada ictericia. La bilirrubina se produce cuando se degrada una sustancia en células rojas de la sangre llamada "heme". Se obtiene de la sangre que es procesada a través del hígado y luego es segregada por el hígado a la bilis. Las personas normales tienen una cantidad pequeña de bilirrubina circulando en la sangre (menos de 1.2 mg/dL). Algunos trastornos, como la enfermedad hepática o la destrucción de los glóbulos rojos, ocasionan un incremento de la bilirrubina en la sangre. Niveles mayores de 3 mg/dL se pueden manifestar como ictericia. La bilirrubina puede aparecer incrementada en muchos tipos de enfermedad hepática o del tracto biliar, y también por razones no-específicas. Sin embargo, la bilirrubina en sangre es considerada generalmente como un valor real de la función hepática (LFT) porque refleja la habilidad del hígado de recoger, procesar y segregar la bilirrubina a la bilis. (Woodley, 1993)

La disfunción hepática leve se asocia a un aumento de ácidos biliares en suero, mientras que el amoniaco sérico se eleva en casos de disfunción hepática secundarios a alteraciones del ciclo de la urea. (Woodley, 1993)

### **3.4.3. Pruebas relacionadas a productos de síntesis**

La seroalbúmina y el tiempo de protrombina (PT, por sus siglas en inglés) son otras pruebas comúnmente utilizadas como indicadores de la función hepática. La albúmina es una proteína importante que es producida en el hígado. Una enfermedad hepática crónica ocasiona una disminución en la cantidad de albúmina producida. Por lo tanto, en casos más avanzados de enfermedad hepática, el nivel de seroalbúmina disminuye (menos de 3.5 mg/dL). El tiempo de protrombina es una prueba que se utiliza para valorar la coagulación sanguínea. Los factores de coagulación sanguínea son proteínas producidas por el hígado. Cuando el hígado tiene daño severo estas proteínas no son producidas normalmente. El tiempo de protrombina es también un indicador útil de la función hepática, ya que existe una buena correlación entre las anomalías en la coagulación medidas por el tiempo de protrombina y el grado de disfunción hepática. Usualmente el tiempo de protrombina es reportado en términos de segundos y comparado con la sangre de un paciente control normal.

Los pacientes con hepatopatía avanzada muestran niveles muy reducidos de colesterol y niveles disminuidos de hormonas. (Woodley, 1993)

### **3.4.4. Otros parámetros bioquímicos y pruebas antígeno anticuerpo**

Ciertas pruebas específicas y especializadas podrían utilizarse para hacer un diagnóstico preciso de la causa de una enfermedad hepática. Un incremento en el hierro en sangre, en el porcentaje de saturación de hierro en sangre, o de la proteína que almacena el hierro, ferritina, puede indicar la presencia de hemocromatosis, una enfermedad hepática asociada al almacenamiento excesivo de hierro. En otra enfermedad que envuelve el metabolismo anormal de los metales, enfermedad de Wilson, existe una acumulación de cobre en el hígado, una deficiencia de ceruloplasmina en sangre y una secreción excesiva de cobre en la orina. Niveles reducidos en sangre de alfa-1 antitripsina podrían indicar la presencia de una enfermedad pulmonar y/o hepática en niños o adultos con Deficiencia de Alfa-1 Antitripsina. Una prueba positiva de anticuerpos antimitocondriales es indicativo de una condición subyacente de cirrosis

biliar primaria. Incrementos marcados de seroglobulina, otra proteína en la sangre, y la presencia de anticuerpos antinucleares o anticuerpos antimúsculo liso son claves para el diagnóstico de la hepatitis autoinmune. (Woodley, 1993)

Por último, hay pruebas de sangre específicas que permiten un diagnóstico preciso para la hepatitis A, B, C y D.

### **3.4.5. Técnicas de imagen**

Para observar físicamente al hígado y órganos que lo rodean se encuentran las técnicas de imagen como:

- Ecografía
- Gammagrafía hepatoesplénica
- Colangiografía transhepática percutánea y colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.
- Tomografía axial computarizada (TC)
- Resonancia magnética (Woodley, 1993)

**Tabla 3. Resumen de interpretación de pruebas de función hepática**

<b>Parámetro</b>	<b>Interpretación</b>
Bilirrubina, Albúmina	Miden funciones fisiológicas (síntesis de proteínas), dan signos de colestasis u obstrucción.
Aminotransferasas, Fosfatasa alcalina	Indican lesión hepática
Globulinas, Anticuerpos tisulares	Indican respuesta a lesión hepática y activación de respuesta inmune
Marcadores virales	Indican infección del tipo viral y por tanto origen de algunas hepatopatologías
Elevación de AST, ALT	Necrosis celular
Alteración en GGT	Colestasis
Tiempo protrombina alterado	Miden capacidad de síntesis de proteínas

En la tabla se muestran algunos parámetros indicativos de la función hepática y su respectiva interpretación.

### **3.5. Aspectos generales de la enfermedad hepática**

El hígado tiene una gran cantidad de funciones vitales en el organismo y tiene una extraordinaria capacidad de regeneración en la cual la proliferación de hepatocitos produce un engrosamiento de los cordones que se irradian desde la vena central. La arquitectura puede alterarse, a menos que la estructura de tejido conjuntivo permanezca intacta. El daño por cualquier causa produce patologías, habitualmente una reacción inflamatoria, algún intento de regeneración y, si ésta no tiene éxito, la muerte celular. El daño o enfermedad hepática puede presentarse de forma aguda o crónica; focal o difusa; leve o intensa; y reversible o irreversible. (Cheshire, 1998)

Los mecanismos patológicos predominantes que afectan al hígado son:

- Necrosis:
  - Necrosis en puentes: es la necrosis de una banda que se extiende desde el espacio porta hasta la vena central y es característica de la hepatitis grave. Puede dar paso al desarrollo de cirrosis.
  - Necrosis en sacabocados: es de menor gravedad y significa únicamente muerte celular en un área pequeña alrededor del espacio porta por hepatitis activa de distintas etiologías.
  - Necrosis apoptótica: se observa en hepatitis viral aguda y corresponde a necrosis de hepatocitos individuales. Es aún de menor gravedad que la necrosis en sacabocados y la recuperación completa sin secuelas a largo plazo es segura.
  - Necrosis hidrópica: se observa cuando los hepatocitos se hinchan por causas osmóticas y se destruyen.
  - Necrosis tóxica o hemodinámica: sucede en la insuficiencia cardíaca, estasis de la sangre venosa hepática e intoxicación por paracetamol.
  - Necrosis isquémica: o coagulativa, se observan como hepatocitos escasamente coloreados.
  - Necrosis pacinar o submasiva: afecta a todo el acino y puede producir muerte inmediata. La necrosis masiva afecta a todo el hígado. (Cheshire, 1998)
  
- Inflamación (hepatitis): puede producirse una afluencia de células inflamatorias agudas o crónicas secundarias a necrosis hepatocelular. Puede aparecer por agresión de un tóxico directo, lo que altera la arquitectura normal e interfiere con la función hepática. En algunos casos graves puede producirse cirrosis.
  
- Fibrosis: es el depósito en el hígado de fibras de colágeno. En casos graves puede producir cirrosis. (Cheshire, 1998)



El lugar en el que aparece el proceso patológico puede producir diferentes síndromes clínicos, y las funciones del hígado pueden verse afectadas de distinta forma:

- Los procesos centrolobulillares afectan a la síntesis y funciones metabólicas.
- La necrosis hepatocelular o incrementa enzimas, predominantemente de alaninotransaminasa (ALT) y aspartatotransaminasa (AST)
- Los procesos centrífugos o periportales tienen menor efecto sobre la función de síntesis, pero lo ejercen desproporcionado sobre la presión portal y la función excretora biliar. Las enfermedades tienen en este caso a provocar un aumento desproporcionado de las enzimas biliares (fosfatasa alcalina y gamma glutamil transferasa).
- La enfermedad hepática alcohólica tiende a afectar a todas las partes del lóbulo, y las enfermedades progresivas afectarán finalmente a los espacios portales y salidas centrolobulillares. (Woodley, 1993)

Es posible que se afecte el intervalo completo de las funciones hepáticas, o sólo unas cuantas, como es el caso de la lesión hepática debida a ciertos fármacos que producen deterioro aislado de la participación hepática en la formación de bilis. (Woodley, 1993)

Las causas virales o de otro tipo de lesión, hepática aguda se presenta de manera abrumadora y resultan en la muerte masiva de las células hepáticas. Este es el síndrome de insuficiencia hepática fulminante. Por otro lado, la lesión hepática puede continuar más allá del episodio inicial agudo, o puede recidivar (hepatitis crónica). En algunos casos de hepatitis crónica la función hepática permanece estable, o bien el proceso de la enfermedad finalmente se resuelve. En otros casos se presenta el deterioro progresivo o irreversible de la función hepática como la cirrosis. (Woodley, 1993)

Aunque la enfermedad hepática debida a diferentes causas diferentes puede presentarse de manera común, también tiene validez lo contrario; es decir, la enfermedad hepática debida a una causa específica tiene presentaciones claramente diferentes en los pacientes. Es en los pacientes más graves y que desarrollan un notable deterioro clínico en quienes se indica una cobertura terapéutica compleja y amplia. Las consecuencias de la enfermedad hepática pueden ser reversibles o irreversibles dependiendo de la gravedad de la enfermedad. (Woodley, 1993)

La etiología de la enfermedad hepática es múltiple y compleja. Las categorías de las enfermedades hepáticas según su presentación y origen se muestran en el siguiente cuadro:

**Tabla 4. Enfermedades hepáticas (Ganong, 2003)**

Enfermedad hepática	Factor de origen
Colestasis	Reacciones a ciertas clases de fármacos Causas directa : colangiocarcinoma, hepatitis viral, hepatitis acohólica, cirrosis biliar, etc.
Enfermedad hepática	Causas secundarias: posoperatorias, endotoxinas, nutrición parenteral total, etc.
Hepatitis aguda	Viral y bacteriana, incluso virus A, B, C, D y E de hepatitis, virus del herpes simple, virus de la fiebre amarilla, etc. Reacciones a ciertas clases de fármacos Venenos (etanol); reacciones a fármacos
Insuficiencia hepática fulminante	Infecciones (Hepatitis A, B y D, fiebre amarilla, virus del herpes simple. venenos y toxinas, sustancias químicas y fármacos Isquemia e hipoxia Anomalías metabólicas: (hígado graso agudo del embarazo, síndrome de Reye, enfermedad de Wilson)
Hepatitis crónica	Hepatitis tipos B, C y D Transtornos autoinmunitarios primarios (hepatitis crónica autoinmunitaria idiopática, cirrosis biliar primaria) Inducida por fármacos terapéuticos Enfermedades genéticas (enfermedad de wilson) Trastornos infiltrativos (sarcoïdosis, hemocromatosis)
Cirrosis	Infecciosa (hepatitis viral tipo B, C y D, toxiplasmosis) Fármacos y venenos Diversos (sarcoïdosis, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes mellitus)
Enfermedades locales o extrínsecas con manifestaciones variables en el hígado	Vascular (trombosis venosa hepática, oclusión por parásitos) Biliares (obstrucción de conductos a causa de cálculos o tumores) Infecciones (sepsis sistémica, abscesos bacterianos, micóticos o parasitarios) Enfermedades granulomatosas (sarcoïdosis, tuberculosis) Enfermedades infiltrativas (hemocromatosis, amiloidosis, linfoma)

En la tabla se muestran patologías hepáticas así como los factores que las originan.

Sin embargo también se pueden clasificar los orígenes del daño hepático en:

- No farmacológicas:
  - a) Hepatitis víricas: inflamación difusa del hígado causada por virus A, B, C, D (sólo ocurre en pacientes infectados por virus B) y E.
  - b) Alcohol: la causa más frecuente de enfermedad hepática, progresa en tres etapas: esteatosis hepática, hepatitis alcohólica y cirrosis alcohólica.
  - c) Enfermedades autoinmunitarias: hepatitis autoinmunitarias, cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria.
  - d) Enfermedades hereditarias: hemocromatosis, enfermedad de Wilson, deficiencia de alfa-1-antitripsina.
  - e) Agentes químicos no farmacológicos: por agentes industriales o alimentos.
  - f) Otras: enfermedades sistémicas (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, polimialgia, poliartritis nudosa, síndrome de Sjogre, esteatohepatitis no alcohólica, enfermedad vascular hepática, infecciones (parásitos, bacterias y hongos). (Calvo, 2008)
  
- Farmacológicas

El daño hepático producido por medicamentos, productos químicos y plantas es un problema de salud que va en aumento. Se calcula que aproximadamente 1000 de estos agentes son hepatotóxicos. La hepatotoxicidad es responsable del 2-5% de los casos de ictericia o hepatitis aguda y la principal causa de retirada de fármacos durante las fases preclínica y poscomercialización. La probabilidad del daño hepático por causas farmacológicas se incrementa con la edad. Así, los pacientes mayores de 50 años tienen un riesgo de hasta el 40%. Estos agentes son responsables del 50% de los casos de hepatitis fulminante, siendo el paracetamol el fármaco implicado con mayor frecuencia. El 75% de estos acaban en trasplante hepático. (Calvo, 2008)

## 3.6. Hepatopatologías

### 3.6.1. Hiperbilirrubinemias

La hiperbilirrubinemia es el resultado de elevados índices séricos de uno, o de ambos tipos de bilirrubina.

#### 3.6.1.1. Hiperbilirrubinemia conjugada (síndrome de Gilbert)

- Incidencia y diagnóstico: Es la hiperbilirrubinemia congénita más frecuentes y afecta al 2-5% de la población
  - Se detecta habitualmente de forma accidental en una revisión habitual en forma de un aumento de la bilirrubina.
  - Se manifiesta con más frecuencia en los varones. (Lam, 2000)
- Manifestación clínica: El paciente suele estar asintomático, y puede haber una historia familiar positiva de ictericia en el 5-10% de los casos. La bilirrubina sérica suele es inferior a 50mmol/L (normal menos de 17). (Lam, 2000)
- Etiología y patogenia: la etiología del síndrome implica una reducción de la actividad enzimática, pero muchos factores pueden afectarla como ingesta de algunos medicamentos, de ahí su presentación variable. Esta enzima es la UGT-1 (UDP-glucuronil transferasa), es una enzima citoplasmática que conjuga la bilirrubina para permitir su excreción en una forma soluble.
- Pronóstico: es muy bueno, no se requiere tratamiento. (Lam, 2000)

### 3.6.1.2. Síndrome de Crigler- Najjar

- Tipo I (autosómico recesivo): completa ausencia de UGT. Se presenta como ictericia neonatal, debida a una bilirrubinemia no conjugada que es mortal en los primeros años de vida. La Bilirrubina sérica puede aumentar a 600-800 mmol/l. la muerte se produce por quernícterus.
- Tipo II (autosómico dominante): disminución del nivel de UGT. Es frecuente que el paciente sobreviva hasta la fase adulta. La bilirrubina sérica suele ser inferior de 30mmol/L. el quernícterus puede evitarse induciendo la enzima con fenobarbitona. (Lam, 2000)

La biopsia hepática es normal y el único tratamiento es el trasplante

### 3.6.1.3. Hiperbilirrubinemia conjugada (síndrome de Dubin-johnson)

- Incidencia y diagnóstico: es un trastorno muy raro y benigno que suele presentarse en la adolescencia. La bilirrubina plasmática está conjugada. La prueba de aclaramiento de bromosulfaleína en el síndrome tiene un segundo nivel máximo de recirculación a los 90 minutos. La biopsia hepática se tiñe de negro debido a los depósitos de melanina centrolobulillares. (Lam, 2000)
- Etiología y patogenia: se cree que el trastorno se debe a la falta de excreción de bilirrubina conjugada y se hereda siguiendo un patrón autosómico recesivo, debido a un defecto de la proteína transportadora de los canalículos biliares.
- Pronóstico y tratamiento: es muy bueno y no hay tratamiento. (Lam, 2000)

#### **3.6.1.4. Síndrome de Rotor**

También es una hiperbilirrubinemia conjugada benigna y probablemente autosómica dominante. Puede diferenciarse de Dubin-Johnson por la biopsia hepática normal. El pronóstico también es muy bueno. (Lam, 2000)

### **3.6.2. Hepatitis viral (inflamación del hígado por causas virales)**

#### **3.6.2.1. Hepatitis A**

- Incidencia: es el tipo de hepatitis más frecuente en todo el mundo y afecta más a los jóvenes. Las epidemias se asocian con el hacinamiento, mala higiene y escasez de instituciones públicas sanitarias. La transmisión se produce por vía fecal-oral o por la ingestión de agua o marisco contaminado. (Lam, 2000)
- Manifestaciones clínicas. En la fase prodrómica (fase donde aparecen los síntomas generales) los síntomas parecen los de una gastroenteritis viral como: náuseas, vómitos, diarreas, cefalea, fiebre ligera, malestar general y molestias abdominales. En la fase icterica que aparece a los 10-14 días (aunque puede no aparecer), y se resuelve en 2-3 semanas puede haber síntomas leves, como malestar y fatiga que persisten durante meses. Es frecuente que el hígado aumente de tamaño durante la fase icterica; el bazo es palpable en alrededor del 10% de los casos. (Lam, 2000)
- Diagnóstico y estudio: el diagnóstico suele hacerse en función de los datos clínicos. Se puede realizar un diagnóstico definitivo cuando aumenta el título de IgM anti-VHA, se demuestran partículas virales en las heces mediante microscopía electrónica, o ambas situaciones. Los títulos elevados de IgG anti VHA reflejan exposición previa a la hepatitis

A y por ello inmunidad para toda la vida. Las transaminasas están moderadamente elevadas y se normalizan con rapidez. (Lam, 2000)

- Etiología y patogenia: el virus de la hepatitis A es un virus pico-ARN que se excreta por heces de los infectados probablemente 2 semanas antes de iniciarse la ictericia y hasta 1 semana después. La enfermedad es más contagiosa justo antes de comenzar la ictericia.
- Complicaciones: son infrecuentes, pero se han comunicado miocarditis, artritis, vasculitis y, de forma muy ocasional, insuficiencia hepática fulminante. (Lam, 2000)
- Pronóstico: la mayoría de los pacientes se recuperan por completo sin ninguna secuela; algunos tienen una recaída autolimitada de hepatitis. Otros pocos tienen una ictericia colestásica prolongada de meses, pero el pronóstico es bueno. Es habitual que la evolución sea más prolongada en los adultos o los inmunodeprimidos. La hepatitis A no tiene estado de portador. No progresa a enfermedad viral crónica, pero a veces puede generar hepatopatía autoinmunitaria. La infección previa confiere inmunidad para toda la vida. (Lam, 2000)
- Objetivos e indicaciones del tratamiento: a no ser que el paciente se sienta muy mal, el ingreso hospitalario es innecesario. El tratamiento es sólo de apoyo. A personas de alto riesgo se debe ofrecer vacunación.
- Planes terapéuticos: pueden administrarse antieméticos para náuseas y vómitos, líquidos intravenosos para deshidratación y analgesia simple para cefalea. Es importante mantener ingesta calórica. (Lam, 2000)

### **3.6.2.2. Hepatitis B**

- Transmisión:
  - Productos sanguíneos contaminados.
  - Instrumentos contaminados para administración vía intravenosa.
  - Relaciones sexuales con parejas infectadas.

Se han aislado partículas virales en algunos insectos como mosquitos.

- Etiología y patogenia: el VHB es un virus ADN que se replica en el hígado, donde el antígeno del core se incorpora al genoma del huésped y la polimerasa del ADN del huésped transcribe el virus, lo que puede ser el factor desencadenante para el desarrollo del carcinoma hepatocelular (Woodley, 1993). El virus no mata células, en vez de esto los hepatocitos infectados mueren casi exclusivamente como consecuencia del ataque por el sistema inmunitario después del reconocimiento de los antígenos virales en la superficie del hepatocito. Una respuesta inmunitaria excesiva puede dar lugar a la insuficiencia hepática fulminante. (Lam, 2000)

El contacto con líquido corporal es esencial para la transmisión. La infección en el canal del parto durante el nacimiento es el modo más importante en todo el mundo, lo que crea un gran reservorio de estado de portador de la infección al igual que personas adictas a drogas intravenosas.

Los síndromes de la hepatitis B pueden ser agudos, crónicos o estado de portador. (Lam, 2000)

- Manifestaciones clínicas.

#### Hepatitis aguda

- Incubación (aprox. 90 días)
- Fase prodrómica: artralgias, anorexia, molestias abdominales.
- Ictericia, fiebre y hepatomegalia.
- Erupción cutánea urticarial junto con poliartritis (secundaria a complejos inmunitarios) (Lam, 2000)



## Hepatitis crónica

- La mayoría asintomáticos
  - Se descubre de forma accidental.
  - El paciente con hepatitis crónica activa puede presentarse con características o complicaciones de una enfermedad hepática crónica o de cirrosis: ictericia, ascitis, hipertensión portal, insuficiencia hepática.
  - La hepatitis crónica predispone a cirrosis hepática y tiene un mayor riesgo de carcinoma hepatocelular, sobre todo en varones. (Lam, 2000)
- Estudio y diagnóstico: las transaminasas pueden estar muy elevadas en la fase aguda y se reducen con rapidez pasada la primera semana; la hepatitis crónica sólo produce una elevación leve de la ALT o la AST. (Lam, 2000)

Pruebas serológicas: el antígeno de superficie es el primer marcador serológico (HBsAg) en aparecer dentro de 6 semanas a 3 meses; sigue el antígeno “e” (HBeAg), que refleja la replicación viral, la alta infecciosidad y una enfermedad más grave. Suele desaparecer antes que el HBsAg, pero su persistencia se relaciona con el ADN del VHB en sangre. El HBsAg y el HBeAg pueden estar presentes en la infección aguda o crónica por el VHB. (Woodley, 1993)

Los anticuerpos anti-HBe aparecen a partir de alrededor de 8 semanas después de la infección y su presencia indica una baja infecciosidad. Esta seroconversión puede producirse en forma espontánea después de varios decenios o con el interferón. Los anticuerpos anti-HBs aparecen tarde (más de 3 meses) y confieren inmunidad para toda la vida. (Woodley, 1993)

- Complicaciones: un bajo porcentaje de pacientes presenta hepatitis fulminante y mueren. Complicaciones extrahepáticas: arteritis y glomerulonefritis, que pueden estar mediadas por inmunocomplejos. (Lam, 2000)

- Pronóstico: hasta el 90% de las infecciones Agudas se resuelven sin secuelas; porcentajes del 5-10% se convierten en portadores crónicos o sufren hepatitis crónica activa, que puede progresar a cirrosis o a carcinoma celular en pacientes cirróticos. (Lam, 2000)
  
- Objetivos terapéuticos:
  - Infección aguda: se requiere aliviar síntomas y cuidar el manejo de líquidos corporales.
  - La hepatitis fulminante conlleva un pronóstico grave, requiere cuidados intensivos y posiblemente un trasplante hepático.
  - La hepatitis crónica puede tratarse con interferones.
  - La vacunación es útil para evitar transmisión.
  
- Plan terapéutico: se administran interferones. La duración y dosis depende de la tolerancia del paciente a los efectos adversos. También se ofrece vacunación a personas en riesgo, consumidores de drogas, profesionales sanitarios y viajeros.

### **3.6.2.3. Hepatitis C**

- Transmisión: productos sanguíneos contaminados, instrumentación contaminada para vías IV, transmisión sexual, y a través de leche materna (5%). (Lam, 2000)
  
- Manifestaciones clínicas: ictericia (en menos de 20% de pacientes), fatiga y malestar, algunas veces artritis y anemia aplásica. Algunos pacientes con cirrosis sufren complicaciones como hipertensión portal, insuficiencia hepática o hepatoma. (Lam, 2000)
  
- Diagnóstico:
  - Transaminasas ligeramente elevadas
  - Bilirrubina y función sintética suelen ser normales.

- Ferritina elevada
  - Positivo para anticuerpos frente a hepatitis C en suero utilizando ELISA o radioinmunoanálisis.
  - Análisis histológico: infiltración grasa, hepatitis lobular, cirrosis. (Lam, 2000)
- 
- Etiología y patogenia: es un virus RNA de una cadena con varios subtipos inmunogénicos. (Lam, 2000)
  
  - Complicaciones y pronóstico:
    - El 70% de pacientes desarrollan hepatitis crónica de gravedad variable.
    - El 20% progresan a cirrosis
    - La edad avanzada en el momento de la infección, el género masculino y una carga viral elevada predicen una progresión más rápida.
    - Hepatitis fulminante es una complicación rara, pero mortal. (Lam, 2000)
  
  - Objetivos terapéuticos: reducir el nivel de replicación viral en el hígado, y con ello la lesión hepática y la cirrosis; el fármaco de elección es el interferón alfa. (Lam, 2000)
  
  - Indicaciones para el tratamiento: la mayoría de los criterios se basan en la intensidad de la inflamación observada en la biopsia. Los anticuerpos frente al virus de la hepatitis C son requisitos previos. Existen pruebas de que la selección mediante ciertos criterios mejora la frecuencia de respuesta (edad joven o peso corporal bajo, mujeres y bajos índices de hierro). (Velasco, 2004)
  
  - Plan terapéutico: el alfa interferón administrado consigue la normalización de ALT y reduce en un 50% el virus. (Velasco, 2004)

#### **3.6.2.4. Hepatitis D**

- Incidencia: también es conocido como virus delta, aparece como coinfección con el virus de hepatitis B y se observa sobre todo en consumidores de drogas IV. Aunque puede afectar a pacientes con hepatitis B. (Lam, 2000)
- Diagnóstico: la coinfección es indistinguible de una hepatitis B aguda, pero en ocasiones la superinfección produce una reactivación de la hepatitis, con incremento de transaminasas hepáticas. La ictericia puede no ser obvia. La hepatitis ARN D puede medirse en el suero y en hígado, y se ve en la infección aguda y crónica. (Lam, 2000)
- Etiología: es un virus que se activa con la presencia de hepatitis B. (Lam, 2000)
- Complicaciones: la hepatitis fulminante es una complicación grave y es más frecuente tras la coinfección. La infección crónica por hepatitis D suele observarse en cirrosis. (Lam, 2000)
- Objetivos terapéuticos: de apoyo para hepatitis fulminante. Reducción de replicación viral con interferón para reducir riesgo de cirrosis. (Velasco, 2004)

#### **3.6.2.5. Hepatitis E**

- Virus RN que se transmite vía fecal-oral.
- Aparece sobre todo en países en desarrollo
- Se puede detectar el virus en suero y en heces.
- El tratamiento sólo es sintomático.
- No hay estado de portador asociado y no progresa a hepatitis activa crónica.
- La mejora de higiene es esencial para la prevención y control. (Lam, 2000)

### 3.6.3. Hepatitis alcohólica

La hepatitis alcohólica se debe a un daño hepático mayor con inflamación y destrucción de las células del hígado; aparece más bruscamente y puede ser muy grave. Puede manifestarse de manera silente o provocar un cuadro clínico de deterioro brusco con muerte del paciente. (Woodley, 1993)

- Incidencia: Durante el etilismo crónico se producen grandes cantidades de radicales libres de oxígeno, se altera el equilibrio redox y se sobrepasa la capacidad defensiva de los antioxidantes naturales. Todos estos factores originan "stress oxidativo", que distorsiona completamente la función hepatocelular. Asimismo, el incremento en la concentración intracelular de acetaldehído, modifica diversas proteínas celulares, lo que deteriora aún más la actividad hepática. (Lam, 2000)
- Manifestaciones clínicas: La hepatitis alcohólica es un síndrome pobremente definido donde se asocian una variedad de síntomas y signos. La presencia de fiebre, vómito, pérdida de peso, anorexia, fatiga, letárgica, dolor epigástrico o en el hipocondrio derecho, se han descrito como síntomas frecuentes (Woodley, 1993). La ictericia se presenta en un 10-15% de casos). Aproximadamente el 60% de pacientes con hepatitis alcohólica leve o moderada no presentan sintomatología. (Lam, 2000)
- Diagnóstico: El diagnóstico definitivo de Hepatitis Alcohólica es histológico. Este permite además, graduar la severidad del daño y determinar la presencia de fibrosis y/o cirrosis en cuyo caso el pronóstico es más sombrío. Se puede observar:
  - Daño celular (degeneración balonante con o sin evidencia de necrosis).
  - Infiltrado inflamatorio (predominio de neutrófilos).
  - Fibrosis

Clínicamente el diagnóstico puede plantearse teniendo el antecedente de ingesta exagerada de alcohol.

- **Complicaciones:** La ingesta continua de etanol origina daño hepático progresivo: esteatosis (acumulación de TAG en hepatocitos), hepatitis alcohólica y cirrosis. La esteatosis hepática es la patología más común, generalmente sin manifestaciones clínicas. Finalmente, la cirrosis asocia una importante destrucción de células hepáticas con un marcado proceso de cicatrización (fibrosis) que altera de forma importante la arquitectura del hígado, llegando a comprometer sus funciones. Inicialmente los pacientes pueden estar casi sin síntomas pero si su evolución prosigue pueden presentar acumulo de líquidos en el vientre (ascitis), hemorragias digestivas, trastornos de la conducta (encefalopatía) e incluso un tumor hepático. (Lam, 2000)
  
- **Pronóstico:** La HA se recupera mediante la abstinencia de alcohol en presencia de un síndrome clínico leve y la indicación de un tratamiento adecuado. Al cabo de varias semanas de abstinencia desaparecen la ictericia y la fiebre pero la ascitis y la encefalopatía hepática pueden persistir meses o años. En casos severos la aparición de insuficiencia renal son signos de mal pronóstico así como el alargamiento del tiempo de protrombina, aumento de bilirrubina total, leucocitosis y aumento de nitrógeno ureico en sangre o de la creatinina en el suero (Woodley, 1993). Lamentablemente, el cumplimiento de todas las recomendaciones terapéuticas por parte del paciente no garantiza la recuperación de la HA. (Lam, 2000)
  
- **Objetivos terapéuticos:** dar soporte nutricional al paciente, detener el deterioro hepático, evitar complicaciones como infecciones.
  
- **Plan terapéutico:** el primer paso es el abstinencia inmediata y definitiva para detener el progreso de la hepatitis, tratamiento nutricional, profilaxis antibiótica debido a que las infecciones son muy frecuentes en este tipo de pacientes. Los corticosteroides actúan sobre el proceso inflamatorio. Por último se tiene como opción el trasplante hepático. (Lam, 2000)

### 3.6.4. Cirrosis

La cirrosis consiste en una distorsión irreversible de la arquitectura hepática normal, caracterizada por la lesión hepática, fibrosis y regeneración nodular. Las presentaciones clínicas de la cirrosis son una consecuencia de la disfunción hepatocelular progresiva y de la hipertensión porta. Igual que en otras presentaciones de la enfermedad hepática, no todos los pacientes con cirrosis desarrollan complicaciones que pongan en peligro la vida. En realidad, en casi 40% de los casos de cirrosis, ésta se diagnostica en la autopsia de pacientes que no manifiestan signos obvios de enfermedad hepática terminal (Ganong, 2003)

- Etiología: en la tabla 4 se enlistan una serie de causas de la cirrosis. La lesión inicial puede deberse a una amplia variedad de procesos. Una característica esencial es que la lesión hepática no es aguda y autolimitada, sino crónica y progresiva. La causa más frecuente de cirrosis suele ser el abuso de alcohol. En otros países las causas más importantes son los agentes infecciosos. Otras causas incluyen la obstrucción biliar crónica, los trastornos metabólicos, la insuficiencia cardíaca congestiva crónica y la cirrosis biliar primaria (autoinmunitaria). (Ganong, 2003)
- Patogenia: en el desarrollo de la fibrosis hepática y, por tanto, en la patogenia de la cirrosis están involucrados los incrementos o las modificaciones en la síntesis de la colágena de otros componentes del tejido conjuntivo o de la membrana. La fibrosis puede afectar no solo la física del flujo sanguíneo a través del hígado, sino también las funciones de las células en sí mismas. (Ganong, 2003)

Al parecer la fibrosis hepática tiene lugar en tres situaciones

- Como una respuesta inmunitaria
- Como parte de los procesos de cicatrización de heridas
- En respuesta a los agentes inductores de fibrogénesis primaria.

El virus de hepatitis B son buenos ejemplos de agentes productores de fibrosis sobre bases inmunitarias. Los agentes como el tetracloruro de carbono o la hepatitis A que atacan y matan

hepatocitos directamente son ejemplos de agentes productores de fibrosis como parte de la cicatrización de la herida. (Ganong, 2003)

- Manifestaciones clínicas:

Las manifestaciones clínicas de la disfunción hepatocelular progresiva en la cirrosis son similares a las correspondientes a las hepatitis aguda o crónica, e incluyen síntomas y signos generales como fatiga, pérdida de vigor y pérdida de peso; síntomas y signos gastrointestinales como náuseas, vómito, ictericia y hepatomegalia dolorosa; y síntomas y signos extrahepáticos como coagulopatías, crecimiento de las glándulas parótida y lagrimal, ginecomastia y atrofia testicular en varones, entre otras.

Las manifestaciones clínicas de la hipertensión porta incluyen ascitis, la derivación portosistémica, la encefalopatía, esplenomegalia y las várices esofágicas y gástricas con hemorragia intermitente. (Ganong, 2003)

- Complicaciones

- Causadas por hipertensión porta con derivación portosistémica: ascitis y riesgo de peritonitis, riesgo de sepsis, riesgo de coagulación intravascular diseminada, esplenomegalia, encefalopatía, várices, sensibilidad a fármacos, deficiencia de ácidos biliares con malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles, hiperestrogenemia, hiperglucemia.
- Causadas por pérdida de hepatocitos: hipoglucemia, coagulopatía por síntesis deficientes de factores de coagulación, edema periférico por hipoalbuminemia, coma hepático.
- Otras: síndrome hepatorenal, carcinoma hepatocelular. (Ganong, 2003)

- Clasificación de Child- Pugh de la cirrosis: es un sistema de estadificación usado para evaluar el pronóstico de una enfermedad hepática crónica, principalmente la cirrosis (Lam, 2000)



**Tabla 5. Clasificación Child-Pugh para cirrosis (Lam, 2000).**

Clase de Child	A	B	C
Bilirrubina sérica	Normal	Hasta dos veces lo normal	Más de dos veces lo normal
Albúmina sérica g/L	Normal	30-35	Menos de 30
Ascitis	Ninguna	Mínima y responde a diuréticos	Moderada o marcada
Encefalopatía	Ninguna	Ninguna o mínima irritabilidad	Grados II, III, IV
Coagulopatía	Ninguna	Tiempo de protrombina menor a 4s	Tiempo de protrombina mayor a 5s

En la tabla se muestra la clasificación para la Cirrosis hepática de acuerdo a parámetros que miden la función hepática y sus anomalías.

### **3.6.5. Hepatopatías crónicas**

#### **3.6.5.1. Hepatitis crónica activa autoinmune (HCAAI)**

Es la inflamación crónica y progresiva del hígado de causa desconocida.

- Incidencia: es más frecuente en mujeres jóvenes (menores de 25 años) y en ocasiones en la de mediana edad (50-60 años). (Velasco, 2004)

- Manifestaciones clínicas:
  - Se presenta como hepatitis aguda en la cuarta parte de los casos.
  - Puede ser asintomática durante años y presentarse como una hepatopatía crónica, con o sin ictericia.
  - Manifestaciones asociadas a una enfermedad autoinmunitaria, por ejemplo, artritis, erupción cutánea, fiebre, malestar.
  - Cirrosis y sus posibles complicaciones en los casos de larga duración. (Lam, 2000)
  
- Diagnóstico y estudio:
  - Pruebas de función hepática: bilirrubina ALT elevadas, aumento de globulinas, sobre todo Ig; alteraciones de los factores de coagulación e hiperalbuminemia.
  - Recuento sanguíneo completo: anemia normocrómica y normocítica, trombocitopenia, leucopenia.
  - Biopsia hepática: necrosis en sacabocados de la hepatitis crónica activa.
  - Autoanticuerpos: anticuerpos antimúsculo liso (AML) (presenten en el 60% de los casos). (Lam, 2000)
  
- Etiología y patogenia: se desconoce la causa. Se cree que tiene un mecanismo autoinmunitario porque hay alteraciones en las células T supresoras que pueden provocar la producción de anticuerpos frente a antígenos del hepatocito. La IgG elevada indica un defecto en la respuesta humoral. La asociación con otras enfermedades autoinmunitarias como por ejemplo anemia perniciosa, lupus eritematoso sistémico, enfermedad tiroidea, etc., sugiere una respuesta celular frente a los tejidos propios. Se encuentran células de lupus eritematoso (LE) en algunas biopsias hepáticas, de ahí el término de hepatitis lupoide. (Lam, 2000)
  
- Complicaciones: cirrosis e insuficiencia hepática. Los pacientes también tienen más probabilidades de desarrollar otras enfermedades autoinmunitarias específicas de órgano.
  
- Pronóstico: remisiones y exacerbaciones durante varios años, seguidas de cirrosis, lo que es característico. La mitad de los afectados fallecen en menos de 5 años si no se administra tratamiento, en comparación con una supervivencia del 90% entre los tratados. (Lam, 2000)

- Objetivos e indicaciones del tratamiento: el tratamiento y diagnóstico precoz son clave para reducir el riesgo de muerte y la morbilidad.
- Plan terapéutico: los corticosteroides para inducir la remisión y la posterior adición de azatioprina como agente ahorrador de esteroides. (Velasco, 2004)

### **3.6.5.2. Cirrosis biliar primaria (CBP)**

Es una enfermedad hepática de etiología no completamente conocida pero con un componente inmunológico muy importante y factores genéticos asociados. Se caracteriza por la aparición de inflamación con destrucción progresiva de los conductillos biliares que conducen a colestasis crónica (obstrucción que no deja fluir la bilis del hígado a la vesícula) y en forma secundaria a cirrosis de origen biliar. (Lam, 2000)

- Incidencia: afecta sobre todo a las mujeres presentándose habitualmente entre la cuarta y sexta década de vida.
- Manifestaciones clínicas:
  - Prurito, suele preceder a la ictericia; hepatoesplenomegalia y signos de hepatopatía crónica.
  - Pacientes asintomáticos se presentan a menudo con elevada concentración de fosfatasa alcalina o con enfermedad autoinmunitaria asociada.
  - Pueden aparecer xantomas y otros depósitos de colesterol.
  - Enfermedad ósea metabólica, debido a la absorción reducida de vitamina D liposoluble.
  - Colelitiasis
  - Osteoporosis (Woodley, 1993)

- Diagnóstico y estudio:
  - Pruebas hepáticas:
    - ✓ Fosfatasa alcalina elevada, con alteración de otras enzimas cuando aparece la cirrosis.
    - ✓ Albúmina y tiempo de protrombina se conservan hasta fases tardías de la enfermedad.
    - ✓ Aumento de bilirrubina precede a la progresión hasta el último estadio de la enfermedad y es un indicador útil.
  - Autoanticuerpos:
    - ✓ Anticuerpos antimitocondriales (subtipo M2) en el 95% de los casos.
    - ✓ AML y factor antinuclear bajos
    - ✓ IgM suele estar elevada.
  - Colesterol aumentado (a causa de la colestasis)
  - Biopsia hepática: cuadro de infiltración linfocitaria alrededor de los espacios portales, junto con células plasmáticas y en ocasiones granulomas, lo que provoca una fibrosis de los conductos biliares, que progresa a cirrosis. (Lam, 2000)
- Etiología y patogenia: la CBP se considera como enfermedad autoinmunitaria y se asocia con otros fenómenos autoinmunitarios, como el hipotiroidismo. En la mayoría de los casos se observan anticuerpos antimitocondriales (AAM), pero su presencia y elevación no se correlacionan con el cuadro clínico o patológico, de ahí que puedan no desempeñar un papel en la patogenia de la enfermedad, aunque sean marcador muy específico. Elevaciones de IgM pueden deberse a un defecto de las células B en el paso de secreción de IgM a IgG. (Lam, 2000)
- Complicaciones:
  - Cirrosis e insuficiencia hepática.
  - Otros trastornos autoinmunitarios como artritis reumatoide, tiroiditis autoinmunitaria, etc.
  - Glomerulonefritis membranosa y acidosis tubular renal. (Lam, 2000)

- Pronóstico: la mediana de supervivencia desde el momento de la aparición de síntomas es de 8-10 años, pero hay algunos pacientes asintomáticos. La muerte se debe a insuficiencia hepática progresiva o a sus complicaciones, incluido el hepatoma. (Lam, 2000)
- Objetivos e indicaciones del tratamiento: sobre todo sintomático, el tratamiento medicamentoso contra la enfermedad tiene más riesgos que beneficios.
- Plan terapéutico: se puede usar colestiramina para reducir la absorción de sales biliares en el ciclo enterohepático y reducir el prurito. Administrar vitaminas liposolubles (A, D Y K) para corregir las deficiencias. El trasplante hepático está indicado en casos graves. (Lam, 2000)

### **3.6.5.3. Colangitis esclerosante primaria (CEP)**

Es una enfermedad hepatobiliar crónica caracterizada por una inflamación difusa y fibrosis de las vías biliares intra y extrahepáticas, que induce colestasis, depósito hepático de cobre y muerte prematura por fallo hepático. (Woodley, 1993)

- Incidencia: Es una enfermedad rara, en la que el 60% de los casos se asocian con enfermedad inflamatoria intestinal sobre todo colitis ulcerosa. Alrededor del 10% de los pacientes con colitis ulcerosa pueden tener signos sutiles o claros de CEP. Es más frecuente en varones. También existe la colangitis esclerosante secundaria que su aparición se asocia a cálculos biliares, intervención quirúrgica, fármacos o tóxicos, anomalías congénitas y colangiocarcinoma. (Lam, 2000)
- Manifestaciones clínicas:
  - Síntomas asociados a colitis ulcerosa.
  - Dolor abdominal e ictericia, con o sin prurito.
  - Cirrosis y complicaciones en fases tardías.

- Puede ser asintomática.
  - Hepatomegalia
  - Pérdida de peso
  - Fatiga (Woodle, 1993)
- Diagnóstico y estudio:
    - Fosfatasa alcalina elevada con o sin hiperbilirrubinemia.
    - En biopsia hepática se observa una colangitis obliterante fibrosa progresiva. Infiltración por polimorfonucleares en conductos biliares es característica.
    - CPRE: Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, engrosamiento de conductos biliares. (Lam, 2000)
- Etiología y patogenia: puede subyacer un fenómeno autoinmunitario, aunque se desconoce el mecanismo exacto.
- Complicaciones: comprenden las de la cirrosis y las de la insuficiencia hepática, además de las asociadas a la enfermedad inflamatoria intestinal. Hasta el 30% de pacientes pueden desarrollar colangiocarcinoma a largo plazo. (Lam, 2000)
- Pronóstico: suele seguir una evolución benigna, con excepción de algunos pocos pacientes en los que la insuficiencia hepática puede ser rápida.
- Indicaciones del tratamiento:
    - Ácido ursodesoxicólico: mejora el perfil bioquímico y puede mejorar la lesión biliar.
    - Uso de esteroides es limitado.
    - Trasplante hepático, opción para fases avanzadas. (Lam, 2000)

**Tabla 6. Interpretación de las pruebas de Autoanticuerpos en las hepatopatías crónicas (Lam, 2000)**

Anticuerpo	Patología	Elevación ALT, AST	Elevación fosf. Alc, GGT	Aumento de inmunoglobulinas	Prueba diagnóstica
AMA	CBP	Ligera	Moderada	principalmente IgM, algo de IgG	biopsia hepática, subtipo AMA-M2
AML, ANA, LKM	HCAAI	Moderada	Ligera	principalmente IgG	Biopsia hepática
pANCA	CEP	Ligera	Moderada	algo de IgG	CPRE

En la tabla se muestran los niveles de anticuerpos alterados por distintas hepatopatías crónicas, así como su interpretación y la prueba diagnóstica realizada para determinarlas. AMA: anticuerpos antimitocondriales, AML: anticuerpos antimúsculo liso, ANA: anticuerpos antinucleares, LKM: anticuerpos anti microsoma hepático-renal, pANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo.

### **3.6.6. Trastornos metabólicos y genéticos del hígado**

#### **3.6.6.1. Hemocromatosis**

Es una serie de procesos caracterizados por una sobrecarga férrica importante especialmente en el hígado, pero también puede afectar a otros órganos. (Lam, 2000)

- Incidencia: trastorno autosómico recesivo debido a la excesiva acumulación de hierro que afecta a alrededor del 0.5% de la población de raza blanca. (Lam, 2000)
- Manifestaciones clínicas: las características dependen del sexo, la ingesta dietética, la edad y las toxinas asociadas, como por ejemplo ingesta de alcohol. Los varones tienden a presentarla antes que las mujeres ya que estas tienen el mecanismo protector de la pérdida de sangre menstrual. Los pacientes pueden debutar entre las cuarta y quinta década, con la tríada clásica de:
  - Pigmentación cutánea (depósito de melanina)
  - Diabetes (diabetes bronceada)
  - Hepatomegalia, si el depósito de hierro es intenso.
  - Otras: atrofia gonadal, pérdida de libido, insuficiencia cardíaca, artritis. (Woodley, 1993)
- Diagnóstico y estudio:
  - Hierro sérico: elevado, con baja capacidad de unión total al hierro.
  - Saturación de transferrina elevada.
  - Ferritina sérica habitualmente muy elevada, aunque también puede elevarse en enfermedades reumatoides, en enfermedades inflamatorias o en hepatopatía alcohólica.
  - Biopsia hepática: prueba definitiva para el diagnóstico, que al mismo tiempo evalúa el grado de lesión hepática. También se observa un aumento del depósito de hierro parenquimatoso en la cirrosis alcohólica. El hierro se demuestra mediante la tensión de cianuro de potasio de Perl, que produce un aspecto de color azul prusiano si hay hierro de hemosiderina. El depósito de hierro se gradúa de I-IV en función del grado de distribución. Los grados III y IV suelen ser diagnósticos de hemocromatosis. (Lam, 2000)
- Etiología y patogenia: normalmente, la absorción de hierro está regulada en el intestino delgado proximal de acuerdo con las necesidades corporales de hierro. En la hemocromatosis, el mecanismo regulador es deficiente, provocando una absorción de niveles inadecuados, incluso cuando los depósitos de hierro son masivos. El trastorno se caracteriza por un aumento del depósito en las células parenquimatosas hepáticas, en las



que aparecen pigmentación y fibrosis extensa, y por último cirrosis. También aumenta el contenido de hierro en las glándulas, corazón y piel. La acumulación de hierro es gradual a lo largo de la vida y hay un umbral por debajo del cual el tejido no se lesiona, de ahí la presentación tardía. (Lam, 2000)

- **Complicaciones:** si no se trata, la cirrosis es un desenlace frecuente, seguido de insuficiencia hepática que puede acompañarse de hipertensión portal. hasta la tercera parte de los varones cirróticos desarrollan carcinoma hepatocelular. El tratamiento de los pacientes revierte la lesión hística y mejora la supervivencia. No obstante, el riesgo de cambio maligno puede persistir si ya existe cirrosis. (Lam, 2000)
- **Objetivos e indicaciones del tratamiento:** reducir la ferritina sérica a concentraciones normales y limitar la progresión de la lesión hepática en todos los pacientes con un diagnóstico positivo de hemocromatosis. (Lam, 2000)
- **Plan terapéutico**
  - Venopunción: 450ml de sangre contienen 250mg de hierro. Es necesaria una venopunción semanal durante 6 a 12 meses para eliminar un exceso de hierro de 20-40g. la extracción regular de 2 a 3 unidades de sangre al año siguiente mantiene el nivel de ferritina en límites normales.
  - Agentes quelantes, por ejemplo desferroxiamina, que pueden utilizarse en pacientes que no toleran la venopunción. En estos últimos hay que evitar el ácido ascórbico. (Lam, 2000)

### **3.6.6.2. Enfermedad de Wilson (degeneración hepatolenticular)**

Es un trastorno hereditario que cursa con una disminución de la excreción biliar de cobre y origina una acumulación progresiva de este metal en varios órganos y tejidos, especialmente en el hígado.

- Incidencia: raro error innato del metabolismo de cobre que afecta a alrededor de 3 de cada 100000 personas. (Lam, 2000)
- Manifestaciones clínicas:
  - Signos de hepatopatía crónica, con manifestaciones neurológicas de lesión de ganglio basal, es decir, temblor, disartria, coreoatetosis (movimientos involuntarios) y por último demencia.
  - Anillo marrón cobre en la córnea.
  - Lesión tubular renal, que provoca acidosis tubular renal e insuficiencia renal si es grave.
  - Anemia hemolítica y osteoporosis en casos raros.
  - Hepatoesplenomegalia. (Lam, 2000)
- Diagnóstico y estudio: el cobre sérico y la ceruloplasmina suelen ser bajos o normales. El cobre urinario está muy elevado en la orina de 24 horas. El diagnóstico definitivo depende de la biopsia hepática y de la cantidad de depósito de cobre, aunque en la colestasis crónica se encuentran concentraciones elevadas de cobre. (Lam, 2000)
- Etiología y patogenia: se debe a un trastorno en un gen autosómico recesivo en el cromosoma 13. Lo que provoca una alteración de la proteína transportadora que excreta el cobre del hígado a través del complejo de Golgi. (Lam, 2000)
- Complicaciones:
  - Cirrosis e insuficiencia hepática si no se trata.
  - Manifestaciones neurológicas que pueden ser graves e incapacitantes.
  - Insuficiencia renal debida a la acidosis tubular renal. (Lam, 2000)
- Pronóstico: el diagnóstico y tratamiento precoces pueden reducir el riesgo de mortalidad y morbilidad, pero una vez que hay manifestaciones neurológicas, éstas suelen ser irreversibles. (Lam, 2000)
- Objetivos e indicaciones del tratamiento: se les trata de reducir el depósito de cobre y evitar las complicaciones graves. (Lam, 2000)

- Plan terapéutico: administrar penicilamina y trietilamina que son agentes quelantes del cobre. Aumentan la excreción urinaria del metal, pero no eliminan del todo el cobre hepático. El tratamiento con zinc también es eficaz para reducir la absorción de cobre. (Lam, 2000)

### 3.6.6.3. Déficit de alfa-1 antitripsina

La alfa-1 tripsina (alfa AT o AAT) es una glucoproteína plasmática que se sintetiza en el hígado y en otros tejidos. Representa la mayor parte de alfa-1 globulina responsable del 90%-100% de la actividad inhibidora de proteasas.

La deficiencia de AAT circulante o local hace al hepatocito más vulnerable al daño proteolítico, con posibilidad de alterar su función. La circulación portal permite que proteasas de otros tejidos y bacterias lleguen al hígado. (Lam, 2000)

- Incidencia: se hereda como un trastorno autosómico recesivo raro.
- Manifestaciones clínicas:
  - Cirrosis hepática de comienzo tardío (mayores de 50 años)
  - Enfisema basal pulmonar de comienzo precoz.
  - Alteraciones pancreáticas (Lam, 2000)
- Diagnóstico y estudio:
  - Concentración baja de AAT sérica
  - Biopsia hepática: alteraciones de la cirrosis, con glóbulos dentro de hepatocitos que se tiñen con técnica de Schiff.
  - Genotipo: dependiendo de la mutación de aminoácido, puede haber diferentes grados de gravedad. (Lam, 2000)
- Etiología y patogenia: el gen responsable se localiza en el cromosoma 14. (Lam, 2000)

- **Complicaciones:** puede producirse insuficiencia hepática y respiratoria debido a la cirrosis y al enfisema basal, respectivamente. (Lam, 2000)
- **Pronóstico:** depende del genotipo es el pronóstico de vida del paciente.
- **Plan terapéutico:** no existe tratamiento específico. Se aplican los tratamientos de la hepatopatía crónica. Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser considerados para el trasplante hepático. También debe considerarse evitar el consumo de sustancias nocivas. (Lam, 2000)

#### **3.6.6.4. Fibrosis quística**

La lesión hepática consecuente de la fibrosis quística se debe a la obstrucción de los conductos biliares por una secreción biliar espesa llamada moco. (Lam, 2000)

- **Incidencia:** en la actualidad, hay más pacientes que sobreviven a la adolescencia y a la fase adulta, y la incidencia de complicaciones hepáticas ha aumentado. Hasta el 10% puede tener una fibrosis establecida a la mitad de la tercera década de vida. (Lam, 2000)
- **Manifestaciones clínicas:** los recién nacidos pueden presentar un cuadro icterico de origen obstructivo en las primeras semanas de vida debido a la acumulación de secreciones viscosas. La recuperación suele producirse en los primeros 6 meses, aunque algunos fallecen por insuficiencia hepática durante la lactancia. E 15% de los que alcanzan la adolescencia pueden desarrollar hepatopatía sintomática.
- **Etiología y patogenia:** se cree que se debe a la obstrucción de árbol biliar por tapones de moco, pero las lesiones pueden no ser detectables en una biopsia hepática. La cirrosis hepática aparece en la mayoría de los casos en los que existe afectación hepática. La hipertensión portal y esplenomegalia pueden ser consecuencia de la cirrosis hepática. (Lam, 2000)

- Pronóstico: se sabe actualmente que la hepatopatía subyacente es un importante factor pronóstico para la supervivencia global en la fibrosis quística. Los pacientes con marcada afectación hepática tienen un peor pronóstico, lo que puede influir en el momento de realizar el trasplante.
- Tratamiento: es el mismo sea cual sea la etiología subyacente. En los pacientes adecuados, se puede considerar el trasplante de corazón-pulmón-hígado, lo cual mejora significativamente su pronóstico. (Lam, 2000)

### **3.6.7. Tumores Hepáticos**

#### **3.6.7.1. Carcinoma hepatocelular**

El hepatocarcinoma representa uno de los tumores malignos más frecuentes en el mundo, diagnosticándose anualmente alrededor de un millón de casos y produciendo al menos 250 mil muertes. Surge de las células hepáticas parenquimatosas y es, con mucha diferencia, la neoplasia maligna primaria del hígado más frecuente. (García, 2000)

Los hombres son más susceptibles a padecerlo que las mujeres (4:1), y su incidencia aumenta con la edad. Este tumor tiene una distribución geográfica bien definida: es endémico en áreas de china, Mozambique y África subsahariana, donde se asocia con un alto índice de infección por virus de la hepatitis B y aparece en edades más tempranas. (García, 2000)

- Factores de riesgo:
  - Virus de hepatitis B: es el responsable del 80% de los hepatocarcinomas. Esta asociación es más fuerte en los países donde la incidencia es mayor y el riesgo aumenta con los años de evolución de la hepatitis. Se ha sugerido que su mecanismo de oncogenicidad pudiera estar en relación con la integración del DNA del virus de hepatitis B en el genoma del hepatocito.
  - Virus de la hepatitis C: en Europa este virus es el mayor factor de riesgo de desarrollo del hepatocarcinoma.

- Aflatoxina B: sustancia producida por *Aspergillus flavus* en cereales almacenados en condiciones de humedad y altas temperaturas.
  - Cirrosis: puede degenerar en un hepatocarcinoma independientemente de su etiología, aunque se asocie frecuentemente a hepatitis vírica. Los principales factores de riesgo de desarrollar tumor en un paciente con cirrosis, son el sexo masculino, edad y años de evolución de la misma.
  - Otros: hemocromatosis hereditaria, enfermedad de Wilson, diversas sustancias ambientales, esteroides anabolizantes, etc. (García, 2000)
- Manifestaciones clínicas:
    - Habitualmente inespecíficas, es decir, pérdida de peso, malestar, fiebre, dolor en el cuadrante superior derecho y, en fases tardías, ascitis (puede estar teñida de sangre).
    - El aumento de tamaño de un hígado irregular y doloroso es más probable que tenga una metástasis secundaria o una cirrosis persistente, que un carcinoma hepatocelular primario. (García, 2000)
- Diagnóstico y estudio:
    - Prueba de función hepática: la normalidad o una leve anomalía de enzimas es habitual en una cirrosis inactiva establecida. El aumento de la ALT o la AST puede indicar necrosis tumoral.
    - Aumento de alfa-fetoproteína.
    - La ecografía hepática permite identificar la mayoría de los tumores hepáticos.
    - Biopsia hepática, necesaria para el diagnóstico hístico y suele llevarse a cabo bajo guía ecográfica. (García, 2000)
- Pronóstico: muy malo. Supervivencia a los 6 meses <5%
- Tratamiento: escasa respuesta a la radioterapia o la quimioterapia. (García, 2000)

### **3.7. Patologías de la vesícula biliar y vía biliar**

#### **3.7.1. Colecistitis**

Las colecistitis se dividen en agudas y crónicas. La aguda es una enfermedad inflamatoria de la vesícula biliar caracterizada por alteraciones patológicas variables, comprendiendo desde edema, congestión e infiltración de células inflamatorias hasta inflamación severa, necrosis, gangrena y perforación. (Franco, 2004)

##### **3.7.1.1. Colecistitis calculosa**

En este tipo de colecistitis suele encontrarse un cálculo obstructivo en el cuello de la vesícula o en el conducto cístico, y además de por uno o varios cálculos la vesícula está repleta de bilis turbia o grumosa que suele contener grandes cantidades de fibrina, pus o hemorragia. Cuando el exudado está formado por pus franco esta condición se denomina empiema de la vesícula. En los casos leves, la pared vesicular está engrosada, edematosa e hiperémica (adquiere un tono rojo intenso). En los casos graves se transforma en un órgano necrótico verde negruzco, denominándose colecistitis gangrenosa, con perforaciones que pueden ser grandes o pequeñas. (Kumar, 2005)

- Manifestaciones clínicas: un episodio de colecistitis aguda comienza con dolor progresivo en el cuadrante abdominal superior derecho o en el epigastrio, asociado con frecuencia a fiebre moderada, anorexia, taquicardia, sudoración, náuseas y vómitos. El abdomen superior es doloroso, y en algunas ocasiones puede palparse una vesícula distendida y dolorosa aunque usualmente es evidente. La mayoría de los pacientes no están ictericos, y la presencia de hiperbilirrubinemia sugiere obstrucción del colédoco pueden encontrarse elevaciones leves o moderadas de leucocitos y fosfatasa alcalina sérica. Los pacientes

con colecistitis aguda calculosa casi siempre presentan una historia de episodios previos de cólicos biliares, sin embargo, puede presentarse de forma notablemente brusca, constituyendo una emergencia quirúrgica. (Kumar, 2005)

### **3.7.1.2. Colecistitis acalculosa (CAA)**

- Etiología: 1% de los pacientes observa invasión neoplásica del cístico; en una cantidad mínima, no siempre bien definida, se observa estenosis fibrosa (constricción o estrechamiento del cístico), arteria cística o hepáticas anormales, etc. En otros casos la causa de CAA es la torsión o angulación acentuada del cístico y de la arteria cística (vólvulus), o como consecuencia de agentes no obstructivos como:
  - Clostridium (colecistitis enfisematosa)
  - Postoperatorias, pos-traumáticas, quemaduras.
  - Vasculitis
  - Sarcoidosis
  - Sepsis o infecciones del tracto biliar. (Kumar, 2005)
  - Diabetes asociada a enfermedades infecciosas
  - Carcinoma de vesícula biliar sin litiasis
  - Acompañando a enfermedades graves como la insuficiencia cardiaca congestiva, neumonía, insuficiencia respiratoria.
  - Pacientes críticamente enfermos sometidos a tratamiento intensivo
  - Ayuno prolongado
  - Opiáceos en el postoperatorio. (Franco, 2004)



### 3.7.2. Litiasis biliar

Primero hay que tomar en cuenta las siguientes distinciones

- Colelitiasis: se refiere a la presencia de cálculos biliares en la vesícula biliar.
- Coledocolitiasis: se refiere a la situación clínica que se produce cuando un cálculo pasa al cístico o al colédoco. (Lam, 2000)
- Incidencia: se observan cálculos biliares en alrededor del 30% de la población del mundo occidental, siguiendo un patrón que se relaciona con la edad y el sexo. Incluso también intervienen factores dietéticos. (Lam, 2000)
- Manifestaciones clínicas:
  - Cólico biliar y colecistitis, que son responsables del alrededor del 90% de las presentaciones clínicas de la litiasis biliar.
  - Si la bilis se infecta, puede aparecer colangitis que se caracteriza por fiebre, dolor en el cuadrante superior derecho, náuseas, y vómitos, y es frecuente la ictericia clínica como resultado de la impactación del cálculo en la Vía biliar, a menudo incompleta, por lo que suele ser leve o moderada, e incluso fluctuante. (Lam, 2000)
- Diagnóstico y estudio:

La historia de dolor abdominal recidivante y de ictericia con hipocolia y orina oscura que se resuelve pueden sugerir el diagnóstico. Los estudios para confirmar el diagnóstico comprenden:

- Recuento sanguíneo completo: neutrofilia si hay colecistitis aguda. Puede producirse un cólico biliar sin infección sobreañadida.
- Pruebas de función hepática: características de ictericia obstructiva, es decir, bilirrubina y fosfatasa alcalina elevada.

- Radiografía simple de abdomen: no suele hacerse porque sólo el 10% de los cálculos biliares son radioopacos.
- La ecografía demostrará la presencia de cálculos biliares, que pueden no ser la causa de los síntomas clínicos. Características adicionales, como el engrosamiento de la pared de la vesícula biliar, el dolor localizado sobre la vesícula biliar o el barro en la vesícula son más diagnósticos.
- La gammagrafía con radioisótopos muestra la función de la vesícula biliar y demostrará cualquier bloqueo en el cístico o el colédoco por el retraso en la excreción.
- La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) mostrará el bloqueo en el colédoco que a veces no se aprecia en la ecografía. (Lam, 2000)

- Etiología y patogenia

Se han descrito 3 tipos principales de cálculos biliares:

- Cálculos mixtos: el 70-90% de los cálculos contienen predominantemente colesterol, junto con pigmentos biliares y calcio. Suelen ser múltiples y de diferentes tamaños, lo que sugiere un desarrollo a edades diferentes.
- Cálculos de colesterol, responsables de hasta el 10% de los cálculos, habitualmente solitarios, lisos y de color pálido.
- Cálculos de pigmento, raros, excepto en Asia, que contienen pigmentos biliares y son pequeños y múltiples. Se detectan a veces en pacientes con hemólisis crónica debido a la mayor producción de bilis. (Lam, 2000)

- Complicaciones

En la colecistitis crónica, la vesícula biliar está contraída y presenta características de inflamación crónica. No obstante, otros trastornos pueden provocar síntomas de dolor abdominal intermitente, náuseas y vómitos. Si son recidivantes, los ataques de colecistitis aguda pueden originar colecistitis crónica. (Lam, 2000)

Otras complicaciones son:

- Los cambios en el parénquima hepático son reversibles si se elimina la obstrucción de forma rápida; pero si persiste, esta recuperación puede ser lenta e incluso irreversible, y su fase final es la cirrosis biliar secundaria. (Parrilla, 2010)
  - Pancreatitis aguda: tumefacción u obstrucción de la ampolla de Vater secundaria a cálculos en el colédoco, lo que constituye una causa frecuente de pancreatitis aguda.
  - Colangitis ascendente: provoca infección del colédoco que se extiende a los conductos intrahepáticos. (Lam, 2000)
  - Íleo biliar: la erosión de la pared de la vesícula biliar por un cálculo puede provocar en casos raros peritonitis e íleo, por el impacto de un gran cálculo en el íleon estrechado.
  - Carcinoma de la vesícula biliar: complicación rara. (Lam, 2000)
- Pronóstico: la cirugía definitiva suele ser curativa, pero en ocasiones se pueden formar cálculos in situ en el colédoco, provocando síntomas recidivantes. (Lam, 2000)
  - Objetivos e indicaciones del tratamiento: los pacientes asintomáticos no requieren tratamiento. Los sintomáticos pueden recibir tratamiento médico o quirúrgico.
  - Tratamiento: si hay signos de infección durante los episodios agudos, es necesario lo siguiente: analgesia, líquidos intravenosos, antibióticos de amplio espectro. No se realiza ninguna otra intervención en esta fase, a no ser que se produzcan perforación y peritonitis generalizada.
    - La colecistectomía, abierta o por vía laparoscópica, suele ser el tratamiento de elección, pero algunos pacientes pueden no tolerar una anestesia general.
    - La CPRE es el tratamiento de elección para los pacientes con coledocolitiasis y que no son adecuados para la cirugía. (se realiza una esfinterectomía para permitir el paso de futuros cálculos una vez que la vía biliar haya quedado libre de obstrucción. (Lam, 2000)

### 3.7.3. Colangitis o sepsis biliar

Afección de la vía biliar que puede tener repercusiones en el hígado. Es una infección del conducto colédoco, el conducto que transporta la bilis desde el hígado hasta la vesícula biliar y los intestinos.

- Incidencia: La colangitis generalmente es causada por una infección bacteriana que puede ocurrir cuando se presenta obstrucción del conducto por cosas como un cálculo biliar o un tumor. La infección causante de esta afección también se puede extender al hígado. Los factores de riesgo son antecedentes de cálculos biliares, colangitis esclerosante, VIH, estrechamiento del conducto colédoco y, en raras ocasiones, viajar a países en donde se puede contraer una infección por lombrices o parásitos. (Cheshire, 1998)
- Manifestaciones clínicas:
  - Dolor abdominal en el cuadrante superior derecho o en el centro del abdomen superior, puede ser intermitente agudo, tipo cólico o sordo, puede irradiarse a la espalda o debajo del omóplato derecho.
  - Escalofríos
  - Fiebre
  - Heces color arcilla
  - Orina oscura
  - náuseas y vómitos
  - Coloración amarillenta de la piel (ictericia) que puede aparecer y desaparecer (Cheshire, 1998)
- Diagnóstico y estudio:
  - Ecografía abdominal
  - Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE)
  - Colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM)

- Colangiografía transhepática percutánea (CTP)
  - Nivel de bilirrubina
  - Niveles de enzimas hepáticas
  - Pruebas de la función hepática
  - Conteo de glóbulos blancos (Cheshire, 1998)
- 
- Etiología y patogenia: Una de las causas más frecuentes es la infección de la bilis secundaria a la existencia de cálculos en la vía biliar. La infección se puede localizar inicialmente en la vesícula y pasar posteriormente a los conductos biliares, o bien, puede iniciarse en los conductos biliares y de forma secundaria afectar a la vesícula. Además, los abscesos hepáticos se presentan en casos de colangitis que no han sido tratados de forma precoz. (Cheshire, 1998)
  
  - Complicaciones: sepsis
  
  - Pronóstico: es muy bueno cuando se da tratamiento, sin embargo, es desalentador cuando no se da ya que puede desembocar en una sepsis con coagulación intravascular diseminada y la muerte. (Cheshire, 1998)
  
  - Objetivos e indicaciones del tratamiento: combatir la infección o cirugía.
  
  - Plan terapéutico: combatir la infección con antibióticos. Realizar CPRE u otro procedimiento quirúrgico. (Cheshire, 1998)

#### **3.7.4. Tumores de la vía biliar**

La mayoría son tumores malignos primarios, del tipo colangiocarcinoma. Se clasifican según su localización en los tercios superior, medio e inferior (de gran importancia a la hora de plantear los métodos diagnósticos y terapéuticos). (Parrilla, 2010)

### 3.7.4.1. Carcinoma de la vesícula biliar

- Incidencia: enfermedad predominante en los ancianos (mayores a 60 años), pero también puede aparecer en personas más jóvenes. Puede asociarse con cálculos preexistentes, lo que sugiere que la inflamación crónica actúa en ocasiones como factor carcinógeno. El cáncer de vesícula es responsable de <1% de todos los adenocarcinomas.
- Manifestaciones clínicas: son frecuentes la ictericia, una masa en el cuadrante superior derecho y además malestar general y pérdida de peso. Algunos casos se detectan de forma accidental en una colecistectomía realizada por otro motivo y se confirman en el análisis histológico. (Lam, 2000)
- Diagnóstico y estudio: la ecografía no detecta bien los carcinomas de la vesícula biliar, pero sí las metástasis hepáticas. El diagnóstico suele hacerse al realizar una colecistectomía por síntomas de litiasis biliar.
- Pronóstico: debido a la presentación tardía y a las metástasis locales precoces, los pacientes rara vez sobreviven más de 1 año.
- Tratamiento: la resección radical del tumor puede ser curativa, sobre todo en los pacientes en los que el diagnóstico se hace de forma accidental. La quimio y radioterapia no ofrecen beneficios demostrados. (Lam, 2000)

### 3.7.4.2. Colangiocarcinomas

- Incidencia: adenocarcinomas de la vía biliar asociados con un tejido fibroso denso. Pueden ser intra o extrahepáticos. Son tumores infrecuentes, responsables de sólo del alrededor del 8-10% de todos los tumores hepáticos primarios. (Lam, 2000)

- Manifestaciones clínicas: la ictericia, síntoma principal en este tipo de pacientes es generalmente indolora y progresiva, y va acompañada de prurito. El síndrome tóxico es otro de los hechos característicos. Aunque es poco frecuente, la presencia de fiebre es un signo de infección biliar que puede desencadenar en un cuadro grave de colangitis. (Parrilla, 2010)
  
- Diagnóstico y estudio:
  - Pruebas de función hepática, que indican ictericia colestásica con elevación de la fosfatasa alcalina y la bilirrubina. (Lam, 2000)
  - La ecografía abdominal, primera exploración a realizar, pondrá de manifiesto una dilatación de la vía biliar intrahepática y del hepático común, sin dilatación del colédoco. Esto, unido a la ausencia de litiasis biliar con una vesícula colapsada, si el tumor afecta o supera el cístico debe plantear el diagnóstico de tumor de vía biliar. El diagnóstico diferencial debería realizarse con la colangitis esclerosante segmentaria y con estenosis.
  - La tomografía axial computarizada (TC) helicoidal es la exploración fundamental; permitirá establecer el diagnóstico y descartar diseminación e infiltración que contraindiquen la resección. (Parrilla, 2010)
  
- Etiología y patogenia: en ocasiones no es posible determinar la etiología de la lesión; debería tratarse como si fuera neoplásica, y asegurar el diagnóstico histológico. Hasta el 20% de los pacientes con colangitis esclerosante primaria sintomática crónica desarrollarán un colangiocarcinoma. Por tanto, la inflamación crónica o la sepsis pueden ser factores importantes (Lam, 2000). La exploración laparoscópica en el mismo acto quirúrgico puede determinar la naturaleza de la lesión, así como informar de la extensión y del estadiaje del tumor. (Parrilla, 2010)
  
- Pronóstico: malo, con una supervivencia que rara vez supera los 6 meses

- Tratamiento:
  - Resección de la lesión con vía biliar sana, supra e infratumoral, y la extracción del territorio linfático del hilio hepático.
  - Inserción de endoprótesis (stents) durante CPRE que proporcionarán alivio sintomático a la ictericia y mejorarán la calidad de vida.
  - La radio y quimioterapia no son útiles. (Lam, 2000)

### **3.7.5. Problemas anatómicos benignos de la vía biliar**

#### **3.7.5.1. Quiste colédoco**

Son dilataciones congénitas de la vía biliar y una patología pediátrica. En el 60% de los casos se detectan antes de los diez años, pero en otras ocasiones se diagnostican en el adulto.

La presentación clínica depende del momento del diagnóstico. En el período prenatal es asintomático y diagnosticado por ecografía. En el niño se presenta como un cuadro de dolor abdominal, ictericia y palpación de una masa en el hipocondrio derecho, en ocasiones con cuadros de pancreatitis de repetición. En el adulto generalmente se presenta debido a una complicación del quiste, ya sea por la aparición de cálculos, por hemorragia en su interior, por colangitis o por desarrollo de una hipertensión portal o de un colangiocarcinoma. (Parrilla, 2010)

#### **3.7.5.2. Estenosis benigna de la vía biliar**

Es consecuencia de la lesión de los conductos biliares por traumatismo o inflamación (cálculos biliares, colangitis ascendente o cirugía vesical previa). Se presenta como ictericia progresiva y puede confundirse con un colangiocarcinoma o una colangitis esclerosante. (Lam, 2000)



### **3.8. Consecuencias clínicas de la enfermedad hepática**

La mayor parte de las consecuencias clínicas de la enfermedad hepática pueden comprenderse como insuficiencia de una de las funciones hepáticas normales, o como consecuencia de la hipertensión porta, la modificación de la cirrosis sobre el flujo sanguíneo hepático. (Ganong, 2003)

#### **3.8.1. Disfunción del hepatocito**

Un mecanismo de la enfermedad hepática, particularmente en la lesión hepática aguda consiste en la disfunción de los hepatocitos individuales que constituyen el parénquima hepático. La vía y la extensión de la disfunción hepatocelular determinan las manifestaciones específicas de la enfermedad hepática. (Ganong, 2003)

#### **3.8.2. Hipertensión porta**

Algunas consecuencias de la enfermedad hepática, en particular de la cirrosis, se relacionan principalmente por el flujo sanguíneo hepático.

La presión normal en la vena porta es de alrededor de 7mmHG, pero en la hipertensión portal se encuentra incrementada. Las causas de hipertensión portal pueden clasificarse como:

- Prehepáticas: por trombosis de la vena porta, esplenomegalia, fistula arteriovenosa.
- Hepáticas: cirrosis, esquistosomiasis, sarcoidosis, tuberculosis miliar, degeneración grasa masiva, hiperplasia nodular regenerativa.
- Posthepáticas: pericarditis constrictiva, insuficiencia cardiaca grave. (Ganong, 2003)

Cuando los procesos patológicos resultan en el aumento de la presión venosa intrahepática, normalmente baja, la sangre se “regresa” y una porción importante de esta encuentra vías alternas de regreso a circulación sistémica, pero evitando la circulación hepática. Por tanto, la sangre proveniente de vías gastrointestinales en realidad se filtra de manera menos eficiente en el hígado antes de ingresar a circulación sistémica. Las consecuencias de esta derivación portosistémica consisten en la pérdida de las funciones protectoras y depuradoras del hígado; en anomalías funcionales en la hemostasia renal de la sal y el agua; y en un gran incremento en el riesgo de hemorragia gastrointestinal por la ingurgitación desarrollada en los vasos sanguíneos que llevan la sangre venosa derivada del hígado. (Ganong, 2003)

Problemas en la circulación portosistémica puede traer como consecuencias alteraciones en varias funciones:

**Tabla 7. Consecuencias de alteraciones en la circulación portosistémica**

Función	Consecuencias
Metabolismo de energía y conversión de sustratos	Hiperglucemia, encefalopatía
Funciones de solubilización, transporte y almacenamiento	Sensibilidad medicamentosa, esteatorrea, deficiencia de vitaminas liposolubles, Coagulopatía
Funciones protectoras y de depuración	Hipergammaglobulinemia, hipogonadismo e hiperestrogenismo
Disfunción renal	Retención de sodio, deterioro de la excreción de agua, deterioro de la capacidad renal de concentración, alteración en el metabolismo de potasio, síndrome hepatorenal.

En la tabla se muestran las consecuencias de las alteraciones de las funciones hepáticas por deficiencias de la circulación portosistémica

Por otro lado la disfunción hepatocelular puede traer las siguientes consecuencias:

**Tabla 8. Consecuencias de la disfunción hepatocelular**

Función	Consecuencias
Metabolismo de energía y conversión de sustratos	Hipoglucemia alcohólica, cetoacidosis alcohólica, hipercolesterolemia, encefalopatía hepática, hígado graso
Funciones de solubilización, transporte y almacenamiento	Reacciones a fármacos, sensibilidad medicamentosa, esteatorrea (Cantidades de grasa anormalmente elevadas en heces), deficiencia de vitaminas liposolubles, coagulopatía.
Función de síntesis proteínica	Edema por hipoalbuminemia
Funciones protectoras y de depuración	Hipogonadismo e hiperestrogenismo

En la tabla se muestran las consecuencias de la disfunción hepatocelular

### 3.8.3. Ascitis y edemas

Ocurren como consecuencia de la retención intensa de sodio por el riñón, la disminución de la presión oncótica del plasma y la elevación de la presión hidrostática en los sinusoides hepáticos o en la vena porta. (Woodley, 1993)

La ascitis consiste en la presencia de líquido en exceso en la cavidad peritoneal. Puede desarrollarse en pacientes con padecimientos diferentes a la cirrosis hepática, en los cuales se incluyen malnutrición proteico-calórica (debido a la hipoalbuminemia) y en cáncer (debido a la obstrucción linfática). En los pacientes con enfermedad hepática la ascitis se debe a la hipertensión del sistema porta. (Ganong, 2003)

En el examen físico, los pacientes con ascitis muestran incremento del volumen abdominal, a la percusión una onda líquida, peloteo del hígado rebotable y matidez a la percusión. El mecanismo por el cual la hipertensión porta en algunos pacientes causa la acumulación de ascitis es complejo y multifactorial. Tiene utilidad reconocer primero que la enfermedad hepática con formación de ascitis se presenta con una gran diversidad clínica. En un extremo está la hipertensión del sistema porta completamente compensada sin presencia de ascitis, debido a que el volumen de ascitis generado es menor que la capacidad del drenaje linfático peritoneal de aproximadamente 800 a 1200ml/día. En el otro extremo está el síndrome hepatorenal mortal típico, en el cual los pacientes con enfermedad hepática generalmente con ascitis masiva, mueren por insuficiencia renal aguda rápidamente progresiva. Al parecer el síndrome hepatorenal se precipita por una vasoconstricción renal intensa e inapropiada, y se caracteriza por una retención de sodio extrema del tipo de la azoemia prerrenal, pero en ausencia de una verdadera depresión del volumen. (Ganong, 2003)

El tratamiento de la ascitis se realiza de manera gradual y con cautela de que la propia ascitis no comprometa la vida del paciente:

- Restricción salina: es la medida inicial más importante. Si la diuresis es adecuada, la ingesta de sodio puede flexibilizarse. Las dietas en fórmula líquida con un contenido reducido de sodio son útiles en algunos enfermos. (Woodley, 1993)

- Reposo en cama: a veces es necesario para movilizar el líquido ascítico. Una vez iniciada la diuresis, puede recuperarse gradualmente la actividad física.
- Diuréticos: deben utilizarse en todos los pacientes que no inician la diuresis tras la restricción salina y el reposo en cama. Los diuréticos no están indicados en los pacientes con un aumento progresivo de la creatinina sérica. El diurético de elección es la Espironolactona y se pueden añadir diuréticos del asa si no se consigue iniciar la diuresis con Espironolactona. Los diuréticos del asa son muy potentes que producen efectos indeseables graves; por eso hay que vigilar cuidadosamente a estos pacientes descartando cualquier tipo de depleción de volumen, alteraciones electrolítica, encefalopatía e insuficiencia renal. (Woodley, 1993)
- Paracentesis: se efectúa con fines diagnósticos o cuando se observa una ascitis a tensión que provoca problemas respiratorios o aumento de riesgo de rotura peritoneal y se realiza extrayendo un volumen de líquido ascítico.
- Otros fármacos utilizados: a veces en el tratamiento de la ascitis son la albúmina (pobre en sal) y la dopamina. La albúmina resulta útil en algunos pacientes con azoemia y depleción del volumen intravascular. (Woodley, 1993)

#### **3.8.4. Pérdida de las funciones de solubilización y almacenamiento**

##### a) Trastorno de la secreción biliar

La importancia clínica de la síntesis biliar puede observarse en la colestasis (insuficiencia para secretar la bilis), notable en muchas variantes de enfermedad hepática. La colestasis puede presentarse como resultado de la obstrucción extrahepática o de la disfunción selectiva en la síntesis y biliar y en la maquinaria secretora dentro de los hepatocitos. (Ganong, 2003)

Las consecuencias clínicas de la colestasis intensa pueden ser profundas:

- insuficiencia para secretar la bilis resulta en la falla para solubilizar lípidos y vitaminas liposolubles lo que resulta en malabsorción y estados carenciales.
- Sustancias endógenas normalmente excretadas por vías biliares pueden acumularse hasta grandes concentraciones como la bilirrubina, lo que puede causar ictericia

(coloración amarilla de escleróticas y piel). La ictericia puede también relacionarse con otras hepatopatologías.

- La acumulación de sales biliares puede dar lugar al depósito de estas en piel y como consecuencia aparecer prurito o comezón intensa.
- Los trastornos de producción biliar son la base para la formación de cálculos biliares de colesterol. (Ganong, 2003)

\*Hemólisis: produce una hiperbilirrubinemia no conjugada debida a que se excede la capacidad hepática para captar y conjuguar la bilirrubina.

\*obstrucción extrahepática de las vías biliares: se conserva completamente intacta la vía para la formación de la bilis, al menos al inicio. Aumenta la concentración de la bilirrubina urinaria debido a que el metabolito “estancado” se conjuga y se hace mucho más hidrosoluble que la bilirrubina sin conjugar, la cual se acumula por la hemólisis. (Ganong, 2003)

#### b) Deterioro de la Detoxificación farmacológica

Mecanismos de Detoxificación:

- Inducción enzimática: esta propiedad tiene sentido fisiológico (como una respuesta del cuerpo a la mayor necesidad de biotransformación), pero también puede tener efectos indeseables. Normalmente, este incremento en la reactividad de los productos de la reacción de la fase I sirve para facilitar las reacciones de la fase II y hacer más eficiente la Detoxificación. Sin embargo, bajo ciertas condiciones en las cuales se deterioran las reacciones de la fase II la continuación de la actividad enzimática de Fase I puede producir mayor lesión hepática incluso matar rápidamente al hepatocito. Por tanto, los efectos combinados de ciertas circunstancias comunes y corrientes pueden hacer al individuo anormalmente susceptible a los efectos tóxicos de los fármacos y traer como consecuencia otras hepatopatologías. Ejemplo: una dosis baja de acetaminofén puede producir daño hepático significativo en personas muy susceptibles y provocar necrosis hepática. (Ganong, 2003)

En la tabla se mencionan otros ejemplos:

**Tabla 9. Alteraciones principales producidas por algunos fármacos (Ganong, 2003)**

Cambios morfológicos	Ejemplo
Colestasis	Metamizol, ciclosporina, carbamacepina, verapamilo
Hígado graso	Tetraciclina, valproato sódico
Hepatitis	Fenitoína, carbamacepina, captopril, enalapril, ibuprofeno, ketoconazol
Necrosis	Acetaminofén
Granulomas	Sulfonamidas, carbamacepina

En la tabla se muestran las consecuencias clínicas producidas por la susceptibilidad a ciertos fármacos en la disfunción hepática.

c) Trastorno en la dinámica de lipoproteínas y dislipidemias

Dentro de las enfermedades hepáticas adquiridas, el colesterol sérico aumenta en la obstrucción de vías biliares debido al bloqueo de la excreción biliar del colesterol; y disminuyen en la cirrosis alcohólica intensa, en la cual la malabsorción de grasas evita la ingestión de colesterol. (Ganong, 2003)

d) Modificación en las funciones hepáticas de fijación y almacenamiento.

La enfermedad hepática influye en la capacidad del hígado para almacenar diversas sustancias, como resultado, los pacientes con enfermedad hepática tienen mayor riesgo de desarrollar ciertos estados carenciales como deficiencia de ácido fólico y vitamina B12, y a su vez la deficiencia resulta en anemia macrocítica. (Ganong, 2003)

### **3.8.5. Disminución en la síntesis y secreción de proteínas plasmáticas**

La deficiencia de proteínas puede manifestarse de diversas formas de acuerdo a la función que desarrollan:

- a) Edema: la síntesis disminuida de albúmina produce una reducción en el gradiente de presión osmótica a través de la pared capilar e incrementa el paso de líquidos.
- b) Ascitis: se relaciona con la hipoalbuminemia
- c) Púrpura y hemorragias: por la síntesis reducida de factores de coagulación.(Ganong, 2003)

### **3.8.6. Pérdida de funciones protectoras y depuradoras**

La falta de depuración por las células de Kupffer explica que las infecciones en los pacientes con enfermedad hepática intensa se conviertan con rapidez en sistémicas y desencadenen sepsis.

Por otro lado el hígado también se encarga de detoxificar el amoníaco. Si esta función no es posible, el amoníaco da lugar a la encefalopatía manifestada como estado mental alterado, lo cual puede constituir una manifestación temprana de hepatitis fulminante aguda con disfunción hepatocelular masiva, incluso antes del desarrollo de la máxima necrosis hepatocelular. Puede



presentar una etapa final de la enfermedad hepática progresiva crónica con disminución en la capacidad funcional del hepatocito.

La encefalopatía puede ser el primer signo de nuevo sangrado gastrointestinal. Finalmente, el desarrollo de sepsis en estos pacientes resulta en el incremento del catabolismo de proteínas endógenas y, por tanto, aumento en la producción de amoniaco frene a la menor capacidad para detoxificar el amoniaco por la enfermedad hepática. (Ganong, 2003)

### **3.8.7. Modificación de la depuración hormonal en la enfermedad hepática**

Bajo condiciones normales el hígado retira del torrente sanguíneo la fracción de las hormonas esteroideas no enlazadas a la globulina fijadora de hormona esteroide. Una vez captados por los hepatocitos, estos esteroideos se oxidan, conjugan y excretan en bilis, y en ésta parte ingresa a la circulación enterohepática. En la enfermedad hepática con derivación porto sistémica significativa disminuye la depuración de hormonas, se deteriora la extracción de la fracción enterohepática y se incrementa la conversión enzimática de los andrógenos a s estrógenos. El efecto neto consiste en el aumento de los estrógenos sanguíneos, lo cual, a su vez, modifica la síntesis y secreción proteínicas en el hepatocito y la actividad microsómica. La actividad del P450 aumenta conforme el hígado intenta compensar el incremento de las concentraciones sanguíneas de estrógeno mediante un aumento en el metabolismo. Por tanto, pacientes masculinos con enfermedad hepática presentan supresión gonádica e hipofisiaria, así como feminización. (Ganong, 2003)

### **3.8.8. Equilibrio sodio y agua**

Las complicaciones renales más comunes en la enfermedad hepática es la retención de sodio y dificultad para excretar agua. Las anormalidades renales vinculadas con la enfermedad hepática son funcionales y tienen lugar debido a que la enfermedad hepática induce

modificaciones en las presiones intravasculares, y quizá como consecuencia del incremento en las concentraciones de óxido nítrico o de la pérdida de factores excretados por el hígado. Pacientes con enfermedad hepática intensa están en riesgo de desarrollar una insuficiencia renal relacionada con modificaciones hemodinámicas. (Woodley, 1993)

**Tabla 10. Factores que influyen sobre la retención renal de sodio en las enfermedades hepáticas (Ganong, 2003)**

Factor	Causa
Hormonales	Aumento en producción renal de endotelina, disminución en la síntesis de angiotensina por el hígado, aumento de estrógenos en sangre, pérdida de factores natriuréticos hepáticos
Neurológicos	Aumento en la actividad del sistema nervioso simpático
Hemodinámicos	Alteraciones en el flujo sanguíneo intrarrenal, derivación portosistémica, hipoalbuminemia.

En la tabla se muestran las causas de la retención de sodio, por diversos factores, en enfermedades hepáticas.

### 3.8.9. Encefalopatía portosistémica o hepática

Es un síndrome de alteración de la conciencia y de la actividad neuromuscular que ocurre en pacientes con insuficiencia hepatocelular o derivaciones portosistémicas. El hígado protege a la circulación sistémica de los productos tóxicos que se ingieren y de los subproductos del metabolismo bacteriano intestinal. Las toxinas concretas y los mecanismos no se conocen bien, pero el amoníaco, el ácido  $\gamma$ -aminobutírico, algunos aminoácidos, los mercaptanos y los ácidos grasos de cadena corta han sido implicados en este síndrome. (Woodley, 1993)

Las alteraciones varían desde cambios sutiles en el estado mental hasta el embotamiento profundo o sopor. Los cambios cognitivos incluyen una variedad completa de anormalidades mentales que van desde confusión leve, apatía, agitación, euforia, inquietud e inversión del patrón día-noche de sueño, hasta somnolencia, confusión notable e incluso coma. Los cambios motores van desde un temblor fino, coordinación lenta y la asterixis, hasta la postura y la flacidez de descerebración. (Ganong, 2003)

- Detonantes: azoemia provocada por deshidratación, diuréticos e insuficiencia renal; la administración de hipnosedantes, derivados opiáceos y antipsicóticos (de igual manera, debido al compromiso del hígado en la depuración de los fármacos ingerido, los pacientes afectados son muy susceptibles a los sedantes y a otros fármacos normalmente metabolizados en el hígado. (Ganong, 2003)); las hemorragias gastrointestinales; la hipopotasemia y alcalosis; el estreñimiento; infecciones; dietas ricas en proteínas, azoemia, hipovolemia, hipoxia, alcalosis, enfermedad hepática o disfunción hepatocelular progresiva y la cirugía (Woodley, 1993)
- Tratamiento: se debe comenzar lo antes posible. Hay que identificar y tratar o eliminar los factores precipitantes, en la medida de lo posible. En principio debe eliminarse las proteínas de la dieta y se debe administrar una cantidad adecuada de calorías vía enteral o parenteral. Una vez que ocurre la mejoría clínica se aumentan paulatinamente los gramos de proteínas en la dieta. Estos pacientes toleran mejor las dietas de proteínas vegetales que las que contienen proteínas de la carne. Existen fórmulas enriquecidas con aminoácidos de cadena ramificada para su administración oral y parenteral, pero su uso

se reserva para los casos de encefalopatía de difícil tratamiento o que no responden a las medidas habituales. (Woodley, 1993)

- Terapia farmacológica: generalmente se utiliza lactulosa, neomicina y metronidazol

### **3.9. Utilización de fármacos en la disfunción hepática e insuficiencia biliar**

El hígado es el órgano donde se metaboliza la mayor parte de los fármacos y donde tiene lugar su excreción biliar, por lo que es previsible que las alteraciones hepáticas reduzcan su eliminación. Además, en el enfermo hepático suele estar reducida la excreción renal de los fármacos. Asimismo, está aumentado el riesgo de que algunos fármacos como los depresores del SNC o los diuréticos perdedores de potasio puedan provocar una encefalopatía, así como el riesgo de hemorragia por anticoagulantes. (Flórez, 1997)

En las enfermedades hepáticas las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de la mayoría de los fármacos pueden presentar variaciones importantes que tendrán repercusión terapéutica y se asociarán con un mayor riesgo de toxicidad. Ello se debe a una suma de razones, entre las cuales destacan: alteración del flujo sanguíneo hepático, disminución en la actividad enzimática (especialmente en el citocromo P450), errática unión del fármaco a las proteínas plasmáticas, y modificaciones en la depuración extrahepática del fármaco. En los pacientes con hepatopatías se acumulan los fármacos que únicamente sufren la vía de metabolización hepática, siendo necesario disminuir la dosis o aumentar el intervalo posológico para reducir el riesgo de toxicidad, aunque también es necesario ajustar la dosis de fármacos con metabolización hepática, baja unión a proteínas plasmáticas y elevado volumen de distribución. (Ganong, 2003)

→ Alteraciones en la respuesta a los fármacos por Factores farmacocinéticos

Se altera el metabolismo y la excreción biliar de los fármacos, pero pueden afectar también su absorción, distribución y excreción renal, a su vez el cambio farmacocinético y su intensidad dependen de las características de los fármacos y de las características de la enfermedad hepática. (Florez, 1997)

- a) Características del fármaco. El aclaramiento hepático de los fármacos depende de su fracción de extracción y de su unión a las proteínas del plasma. En función de estos dos parámetros, los fármacos pueden clasificarse en tres grupos
- Fármacos dependientes del flujo sanguíneo hepático .Tienen una alta fracción de extracción hepática (mayor de 0,7). Su aclaramiento hepático depende críticamente de los factores que alteran el flujo sanguíneo hepático, pero es independiente de la mayor o menor unión a las proteínas del plasma, por lo que se les denomina de eliminación no restrictiva. (Florez, 1997)
  - Fármacos dependientes de la capacidad metabólica y de la unión a proteínas. Tienen una baja fracción de extracción hepática (menor de 0,3) y una alta unión a las proteínas del plasma (mayor del 70 %). Su aclaramiento hepático depende de la capacidad metabólica del hepatocito, pero también de la mayor o menor unión a las proteínas del plasma, por lo que se les denomina de eliminación restrictiva.
  - Fármacos dependientes de la capacidad metabólica. Tienen una baja fracción de extracción hepática (menor de 0,3) y una pobre unión a las proteínas del plasma (menor del 30 %). Su aclaramiento hepático depende críticamente de la capacidad metabólica del hepatocito, por lo que algunos, como la antipirina, se utilizan como marcadores farmacológicos de la función hepática. (Florez, 1997)
- b) Características de la enfermedad hepática. La enfermedad hepática influye de forma diferente sobre los factores que condicionan la eliminación hepática de los fármacos (Florez, 1997)

Algunos cambios que se producen en los enfermos hepáticos que repercuten sobre la farmacocinética de los fármacos son:

- Disminución de la cantidad y/o actividad enzimática del hepatocito: reduce la eliminación de los fármacos con baja fracción de extracción, pero no altera la de los fármacos con alta fracción de extracción.

- Disminución de la masa celular: reduce la eliminación tanto de los fármacos con alta como con baja fracción de extracción y aumenta la biodisponibilidad oral de los fármacos con una alta fracción de extracción por reducción de su primer paso hepático.
  - Disminución del flujo sanguíneo hepático: reduce la eliminación de los fármacos con alta fracción de extracción, pero no influye en los fármacos con baja fracción de extracción.
  - Derivación portosistémica: disminuye la biodisponibilidad oral de los fármacos con alta fracción de extracción.
  - Capilarización sinusoidal: la pérdida de fenestraciones, desarrollo de lámina basal y depósitos de macromoléculas en el espacio de Disse hace que el metabolismo del flujo sanguíneo hepático-dependiente de los fármacos poco liposolubles y con una alta unión a las proteínas del plasma pase a ser difusión-dependiente. Además aumenta la biodisponibilidad oral de los fármacos con alta fracción de extracción por disminución de su primer paso hepático y, cuando afecta el aporte de oxígeno, reduce la eliminación de los fármacos con metabolismo oxidativo.
  - Hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia y disminución de la  $\alpha$ 1-glicoproteína ácida: reducen la unión de los fármacos a las proteínas del plasma, lo que aumenta el aclaramiento de los fármacos con baja fracción de extracción y alta unión a las proteínas del plasma.
  - Obstrucción biliar: reduce la eliminación de los fármacos que se excretan por la bilis, pero no está claro si afecta el metabolismo de los fármacos ya que los cambios que se observan pueden deberse a alteraciones simultáneas de la capacidad metabólica o de la unión a las proteínas del plasma.
  - Disminución de la función renal: se produce con frecuencia, incluso con alteraciones hepáticas moderadas, aunque suele pasar inadvertido porque el aclaramiento de creatinina en el enfermo hepático sobrevalora la función renal. Afecta los fármacos que se eliminan preferentemente por el riñón, pero también los que se eliminan simultáneamente por metabolismo y excreción renal. (Florez, 1997)
- c) Absorción. Suele observarse un aumento en la absorción de los fármacos con un primer paso hepático importante. El aumento en la absorción se debe a la disminución del primer paso hepático que se produce como consecuencia de la disminución del metabolismo hepático, lo que permite que llegue más fármaco a la circulación sistémica.

Además, el primer paso hepático disminuye como consecuencia del desvío, extrahepático o intrahepático, de parte de la sangre portal hacia la circulación sistémica, aumentando la cantidad de fármaco que se sustrae del primer paso hepático. (Florez, 1997)

- d) Distribución. En los enfermos hepáticos puede haber una disminución de grasa que reduzca el volumen de distribución de los fármacos liposolubles y un aumento del contenido hídrico que aumente el volumen de distribución de los fármacos hidrosolubles. Sin embargo, las principales alteraciones en el volumen de distribución se deben a la disminución en la unión a las proteínas del plasma debido a la existencia de hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia y disminución de la  $\alpha$ 1-glucoproteína ácida que produce un aumento del volumen de distribución. Es más frecuente observar alteraciones en la unión a proteínas en los procesos crónicos (como la cirrosis) que en los agudos (como en la hepatitis vírica). (Florez, 1997)
- e) Metabolismo. Los fármacos con una alta fracción de extracción (mayor de 0,7) son poco sensibles a las variaciones de la actividad enzimática y dependen principalmente de las variaciones del flujo sanguíneo hepático y de la masa hepática. Los fármacos con alta fracción de extracción tienen un primer paso hepático importante cuando se administran por vía oral, por lo que la enfermedad hepática suele aumentar su biodisponibilidad por disminución del primer paso hepático. Por ello, el aumento de niveles plasmáticos (expresado por una mayor área bajo la curva o por un mayor nivel estable) es más intenso por vía oral que por vía parenteral, ya que se multiplica el aumento de la biodisponibilidad por la disminución en la eliminación. Como consecuencia, la reducción de la dosis de los fármacos con primer paso hepático deberá ser mayor por vía oral que por vía parenteral. (Florez, 1997)

**Tabla 11. Ejemplos de fármacos y la Influencia de la enfermedad hepática sobre la farmacocinética de ellos**

Flujo sanguíneo hepático dependiente	Capacidad metabólica dependiente y unión a proteínas dependientes	Capacidad metabólica dependiente y unión a proteínas independientes	Unión a proteínas reducida en enfermedad hepática
Clormetiazol	Clindamicina	Ampicilina	Ácido valproico
Lidocaína	Diacepam	Antipirina	Clonazepam
Metoprolol	Oxacepam	Cloranfenicol	Diacepam
Morfina	Loracepam	Paracetamol	Eritromicina
Verapamilo	Quinidina	teofilina	Morfina
Propranolol	Warfarina		Naproxeno
	Tolbutamida		Propanolol

En la tabla se muestran ejemplos de fármacos que se ven afectados en su farmacocinética como consecuencia de la enfermedad hepática.

El metabolismo de los fármacos con baja fracción de extracción (menor de 0,3) disminuye con la masa hepática y con la capacidad metabólica hepática, pero es independiente de las variaciones del flujo sanguíneo hepático. Los que se unen poco a las proteínas del plasma (< 20 %) son insensibles a las variaciones en la unión a proteínas, por lo que pueden utilizarse (p. ej., la antipirina) para valorar la capacidad metabólica hepática. En general, el aclaramiento de estos fármacos suele estar reducido), por lo que se requieren dosis menores, pero no hay diferencias entre la vía oral y la parenteral. Cuando se unen mucho a las proteínas del plasma, es posible que la disminución de la unión a proteínas que produce la hipoalbuminemia y/o la



hiperbilirrubinemia contrarreste la disminución de la capacidad metabólica, observándose disminución (digitoxina, mexiletina, midazolam y eritromicina) o aumento (fenitoína y tolbutamida) e incluso no se observa ningún cambio (naproxeno) del aclaramiento. El aumento del aclaramiento puede reducir la concentración plasmática total, pero debe recordarse que la concentración libre se mantiene, por lo que no debe modificarse la dosis, ya que su aumento podría producir efectos tóxicos. (Florez, 1997)

En cuanto a los procesos metabólicos

- Suelen estar más afectados los oxidativos (de localización centrolobulillar) que los de conjugación (de localización periportal) o que la excreción biliar. Como consecuencia, la eliminación de los fármacos con metabolismo oxidativo estará afectada por el aporte de oxígeno y la existencia de hipoxia y anemia.
- Los efectos sobre la glucuronidación son menos claros, ya que está reducida la de morfina, cloranfenicol, paracetamol, zomepiraco, naproxeno y zidovudina, pero no la de furosemida, ciramadol, temazepam, diacepam o ketoprofeno.
- En cuanto a la acetilación está reducida la de isoniazida, procainamida y sulfadimidina.
- La sulfatación del ciprofloxacino no está alterada, pero la del paracetamol está reducida. La enfermedad hepática puede reducir el metabolismo, no sólo del fármaco original, sino de sus metabolitos activos (como sucede con el diacepam y el nordiazepam), lo que aumenta todavía más los efectos.
- También está reducido el metabolismo extrahepático de algunos fármacos como la succinilcolina por reducción de la síntesis de colinesterasa plasmática. (Florez, 1997)

Además de reducir el aclaramiento la enfermedad hepática puede alargar la semivida de eliminación, tanto por aumento del volumen de distribución (secundario a la disminución de la unión a proteínas), como por reducción del aclaramiento. El alargamiento de la semivida de eliminación hace que tarde más tiempo en alcanzarse el nivel estable (y, por lo tanto, el efecto máximo) y en desaparecer los efectos. La mayor parte de los datos comentados anteriormente se han obtenido en pacientes con cirrosis o hepatitis crónica activa, pero hay pocos datos sobre la influencia de procesos agudos y de estadios avanzados de la enfermedad. En general, debe considerarse que el metabolismo dependiente del flujo hepático y oxidativo se verá tanto más afectado cuanto más avanzada sea la enfermedad, por lo que deberá reducirse más la dosis en los pacientes que presenten ascitis, ictericia o encefalopatía. La alteración del metabolismo

también puede ser más acusada en las fases de descompensación aguda, especialmente si se acompañan de hipoxia y/o insuficiencia cardíaca. Además, debe valorarse la influencia que puede tener la existencia de anemia, de alcohol (en los cirróticos) y la coadministración de fármacos que puedan alterar el flujo sanguíneo hepático, provocar o inhibir el metabolismo, o alterar la unión a proteínas. Otro aspecto que debe valorarse es la existencia de colestasis o de alteraciones renales, ya que la eliminación habitualmente conservada de los fármacos que se metabolizan en el hígado, pero se excretan simultáneamente por el riñón o la bilis, puede reducirse drásticamente si se alteran también estos otros mecanismos. (Florez, 1997)

Algunos ejemplos de efectos de la enfermedad hepática sobre la semivida de eliminación de fármacos son:

- Diacepam (prolongación)
- Paracetamol (prolongación)
- Prednisona (prolongación)
- Rifampicina (prolongación) (Florez, 1997)

f) Excreción biliar. La excreción biliar de los fármacos no suele estar alterada en la enfermedad hepática hepatocelular, excepto cuando hay colestasis de origen hepático. Las consecuencias de las alteraciones de la excreción biliar dependen de la proporción de fármaco que se excrete por la bilis, la forma activa o inactiva en que lo haga y la existencia de circulación enterohepática o no. En el caso de la rifampicina, ácido fusídico, doxorubicina o vincristina, que se excretan de forma importante por la bilis, éstos pueden alcanzar niveles tóxicos, por lo que debe reducirse la dosis. Por el contrario, la relevancia es menor cuando el fármaco se excreta también por el riñón. Por ejemplo, en el caso de la ampicilina y la digoxina no se requiere ajuste de la dosis cuando hay colestasis, aunque se ha descrito algún caso de intoxicación por digoxina al cerrar el tubo en T de drenaje biliar. Sin embargo, cuando hay insuficiencia renal asociada a colestasis aumenta el riesgo de toxicidad, siendo preciso reducir la dosis de digoxina y evitar la oxitetraciclina y la tetraciclina. (Florez, 1997)

- g) Excreción renal. La cirrosis se acompaña de alteraciones de la función renal que producen retención de sodio y agua, y reducen el aclaramiento renal de algunos fármacos como furosemida, bumetanida, cimetidina, ranitidina o metronidazol, lo que unido a la disminución en el metabolismo hepático reduce el aclaramiento total pudiendo originar efectos excesivos. Esta reducción de la función renal puede verse reflejada inadecuadamente por el aclaramiento de creatinina estimado a partir de la creatinina sérica, debido a la disminución de su síntesis por disminución de la masa muscular. (Florez, 1997)

→ Alteraciones en la respuesta a los fármacos por Factores farmacodinámicos

La respuesta a los fármacos puede estar alterada también por factores que aumentan el efecto de los fármacos o reducen su acceso al lugar de acción. Por ejemplo, se observa un mayor efecto sobre el SNC de los fármacos depresores del SNC como opioides, barbitúricos o benzodiazepinas, y de otros como clorpromazina, inhibidores de la MAO, amitriptilina y cimetidina, sin que esté claro cuánto se debe a aumento en la sensibilidad de los receptores y cuánto a aumento de la concentración libre o a aumento de la permeabilidad de la BHE. El mayor efecto de las benzodiazepinas puede atribuirse a mayor sensibilidad de los receptores GABAérgicos, pero no se ha podido demostrar un aumento de receptores benzodiazepínicos y el menor efecto cronotrópico de la isoprenalina se relaciona con una disminución de receptores  $\beta$ , pero no se han observado cambios en la respuesta de los receptores de enalapril, encainida, nifedipino y nisoldipino, cuyo mayor efecto debe atribuirse al aumento de los niveles plasmáticos. La sensibilidad a los anticoagulantes orales está aumentada por disminución de la síntesis de factores de la coagulación (lesiones hepatocelulares) o disminución de la absorción de vitamina K (obstrucción biliar). La sensibilidad a los diuréticos está reducida por su menor acceso a las células del túbulo renal. El mayor efecto del tiopental, la fenitoína y la carbenoxolona puede atribuirse al aumento de la fracción libre y el mayor efecto de la cimetidina a un mayor paso al SNC. Los diuréticos perdedores de potasio y los fármacos que producen estreñimiento (anticolinérgicos, opioides y sales de aluminio) pueden desencadenar un coma hepático, los AINE pueden desencadenar un síndrome hepatorenal y el paracetamol reduce hepatotoxicidad a dosis relativamente bajas en pacientes alcohólicos. (Florez, 1997)

### 3.10. Hepatotoxicidad de los fármacos

El hígado es un órgano de eliminación en que numerosos fármacos alcanzan altas concentraciones que pueden producir efectos tóxicos, especialmente cuando se administran por vía oral. (Calvo, 2008).

La hepatotoxicidad de los fármacos puede ser hepatocelular o citotóxica, colestásica, o mixta y su instauración puede ser aguda o crónica (Calvo, 2008). La gravedad varía desde alteraciones bioquímicas asintomáticas hasta una sintomatología moderada, grave e incluso mortal. El mecanismo hepatotóxico puede ser directo o idiosincrásico. El directo es más frecuente, con un período de latencia corto, suele producir un cuadro necrótico o esteatótico, es dosis-dependiente, predecible y reproducible, aunque puede depender de factores coadyuvantes, como el alcoholismo. El idiosincrásico (alérgico o relacionado con la formación de metabolitos tóxicos) suele ser menos frecuente, con períodos de latencia más largos, mayor variedad de afectación hepática, es dosis-independiente y no predecible ni reproducible. (Florez, 1997)

Los fármacos son responsables del 5% de las ictericias y del 10 % de las hepatitis diagnosticadas en hospitales. La hepatotoxicidad representa el 6 % de todas las reacciones adversas y el 12 % de las muertes por medicamentos. Los fármacos que producen con más frecuencia efectos hepatotóxicos son halotano, clorpromazina, anticonceptivos orales, cotrimoxazol y AINE, y los más implicados en casos letales son halotano, antituberculosos y clorpromazina. La clasificación clínicamente más importante tiene en cuenta el tipo de lesión hepática y su carácter directo o idiosincrásico. (Florez, 1997)

**Tabla 12. Características de la hepatotoxicidad por fármacos (Florez, 1997)**

<b>Lesión</b>	<b>AST/ALT</b>	<b>Fosfatasa alcalina</b>	<b>Colesterol</b>	<b>Cuadro clínico</b>	<b>Mortalidad</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Citotóxica</li> </ul> Necrosis esteatosis	+++++ ++	+ +	0 0	Hepatitis vímica Hígado graso	Alta Alta
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colestásica</li> </ul> Hepatocanalicular Canalicular	+ +	+++ +	+++ +	Ictericia obstructiva Ictericia obstructiva	Baja Baja
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mixta</li> </ul>	+ / + + + +	+ / + + + +	+ / 0	Hepatitis vímica/ictericia obstructiva	Variable

En la tabla se muestran las diversas lesiones a nivel hepatocelular y la alteración observada en pruebas de función hepática, así como el cuadro clínico al que se le pueden atribuir y la mortalidad del mismo.

### **3.11. Criterios de utilización de los fármacos en el enfermo hepático y ajuste de la dosis**

Los pacientes con enfermedad hepática tienen una frecuencia 2-3 veces mayor de reacciones adversas que la población general. Al utilizar fármacos en el enfermo hepático nos debemos plantear la posibilidad de que esté aumentada la respuesta porque esté reducida su eliminación, o porque esté aumentada la sensibilidad, y que el fármaco pueda empeorar la

función hepática. Al valorar el riesgo, debe tenerse en cuenta el tipo de enfermedad hepática y su gravedad. El hígado posee una gran reserva funcional y, en general, las alteraciones del metabolismo de los fármacos son relevantes cuando el grado de afectación hepática es grave. Las consecuencias serán mayores en los fármacos con un índice terapéutico pequeño. (Florez, 1997)

En resumen, para la administración de medicamentos en el enfermo hepático hay que considerar el grado de afectación de la masa celular, flujo sanguíneo hepático, capacidad metabólica y presencia de hipoalbuminemia y/o hiperbilirrubinemia), y de las características del fármaco (que sea flujo sanguíneo hepático-dependiente, capacidad metabólicadependiente y/o unión a proteínas-dependiente). No hay un parámetro que valore globalmente la función hepática y permita estimar su repercusión sobre la eliminación de los fármacos, como se hace con el aclaramiento de creatinina en los enfermos renales. En algunos casos en los que se conoce el o las enzimas que intervienen en el metabolismo de un determinado fármaco pueden utilizarse pruebas farmacológicas específicas que valoren la actividad de dicha enzima. Sin embargo, es frecuente que la eliminación de un fármaco dependa de la actividad de varias enzimas, y también del flujo sanguíneo hepático, de la unión a las proteínas del plasma, y de la excreción biliar y renal, lo que limita la utilidad de estas pruebas farmacológicas. En la práctica deben seguirse reglas generales como evitar y usar con precaución los fármacos en los que se ha constatado la existencia de un riesgo en los enfermos hepáticos, utilizar en general dosis más bajas de lo habitual y vigilar la posible aparición de reacciones adversas. Las dosis deberían ser 50 a 90 % más bajas para los fármacos con un primer paso hepático importante cuando se dan por vía oral y un 50 % más bajas cuando se dan por vía parenteral. También deberían ser un 50% más bajas para los fármacos con una baja fracción de extracción, tanto por vía oral como parenteral. (Florez, 1997)

A continuación se presenta una tabla con algunos fármacos y consideraciones a tomar en cuenta para la dosificación de fármacos.

**Tabla 13. Administración y consideraciones de fármacos en la disfunción hepática.  
(Calvo, 2008)**

<b>Grupo farmacológico</b>	<b>Principios activos</b>	<b>Comentarios</b>
Analgésicos	Ácido Acetilsalicílico	Evitar en enfermedad hepática grave. Riesgo incrementado de sangrado gastrointestinal
	Paracetamol	Toxicidad relacionada a la dosis. Evitar dosis elevadas.
Analgésicos opioides	Buprenorfina, metadona, morfina, pentazocina, petidina, remifentanilo, tramadol	Evitar o reducir la dosis. Pueden provocar coma
Antagonistas de la angiotensina II (Tabla 13 continua en la pág. 93)	Losartán	Disminuir la dosis
	Valsartán	Disminuir la dosis a la mitad en enfermedad hepática leve o moderada. Evitar si es grave.
	Ibersartán	Podría ser de elección si la función hepática está dañada. No hay datos en lesión hepática grave.
	Cardesartán	Dosis de 2mg/día en daño hepático leve/moderado. Evitar si es grave
	Telmisartán	Dosis de 20-40 mg/día en enfermedad hepática leve o moderada. Evitar en enfermedad hepática grave u obstrucción biliar.

<b>Grupo farmacológico</b>	<b>Principios activos</b>	<b>Comentarios</b>
Antagonistas de canales de calcio	Amlodipino	Vida media prolongada. Reducir dosis.
	Felodipino	Reducir dosis.
	Nicardipino	Vida media prolongada en enfermedad hepática grave. Reducir dosis.
	Nifedipino	Eliminación reducida en cirrosis. Disminuir la dosis a la mitad en daño hepático.
	Nisoldipino	No administrar en insuficiencia hepática.
	Diltiazem	Disminuir dosis.
	Verapamilo	Reducir dosis.
Antiarrítmicos	Flecainida Mexiletina	Evitar o reducir dosis en enfermedad hepática grave.
	Propafenona	Disminuir dosis, al menos el 50%.
	Antibióticos (tabla 13 continua en pág. 94)	Moxifloxacino
Ofloxacino		Eliminación puede reducirse en enfermedad hepática grave.
Azitromicina		Evitar
Claritromicina		Puede producir disfunción hepática, Ictericia.
Ceftriaxona		Reducir dosis si hay enfermedad hepática a insuficiencia renal grave. Controlar concentraciones plasmáticas.
Amoxicilina-ácido clavulánico		Controlar función hepática si hay enfermedad hepática. Puede provocar Ictericia colestásica.
Isoniazida		Controlar la función hepática con frecuencia en los primeros 2 meses.



<b>Grupo farmacológico</b>	<b>Principios activos</b>	<b>Comentarios</b>
Antibióticos	Linezolid	En enfermedad hepática grave equilibrar riesgo-beneficio.
	Meropenem	Controlar Transaminasas y bilirrubinas.
	Neomicina	Se incrementa el riesgo de nefrotoxicidad.
	Tetraciclinas (oxitetraciclina)	Evitar o usar con precaución.
	Pirazinamida	Evitar en enfermedad hepática grave. Controlar función hepática.
	Rifabutina	Reducir la dosis en enfermedad hepática grave.
	Rifampicina	No exceder 8mg/kg/día o evitar. Controlar la función hepática.
Anticoagulantes orales	Warfarina	Evitar en enfermedad hepática grave especialmente si el tiempo de protrombina está prolongado.
Antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina	Escitalopram	Dosis inicial de 5mg/día en enfermedad hepática leve a moderada (2 semanas), incrementar a 10mg/día según respuesta. Precaución en enfermedad hepática grave.
	Citalopram	Reducir dosis lo más posible o evitar.
	Fluvoxamina	Reducir dosis o incrementar intervalo.
	Fluoxetina	Reducir dosis o evitar.
	Paroxetina	
	Nefazodona	
Antidepresivos IMAO (tabla 13 continua en pág. 95)	Meclobemida	Reducir la dosis a la mitad o a un tercio o prolongar intervalo. Pueden causar hepatotoxicidad idiosincrásica.

<b>Grupo farmacológico</b>	<b>Principios activos</b>	<b>Comentarios</b>
Antidepresivos tricíclicos (ATC) (y relacionados)	Clomipramina, imipramina, moprotilina, mianserina	Los ATC son preferibles a los IMAO, pero pueden incrementarse los efectos sedantes (evitar en enfermedad hepática grave).
AINE's	Ibuprofeno, fenoprofeno, indometacina, ketorolaco, ketoprofeno, meloxicam, naproxeno	Incremento del riesgo de sangrado gastrointestinal y puede causar retención de líquidos. Evitar en enfermedad hepática grave. Reducir la dosis a la mitad en enfermedad hepática moderada.
Antipsicóticos	Aripiprazol, clozapina, olazapina, quetiapina, sertralina, risperidona, clorpromazina, fenotiazinas	Pueden provocar coma. Usar con precaución en enfermedad hepática grave. Controlar la función hepática en uso de clozapina.
Antiulcerosos (tabla 13 continua en pág 96)	En general	En pacientes con enfermedad hepática los inhibidores de bomba de protones son preferibles a cimetidina/ranitidina, pues éstos presentan efectos adversos sobre el SNC (por ejemplo confusión); se incrementa la penetración de cimetidina a través de la BHE. Con ranitidina se han descrito complicaciones neuropsicomotrices (confusión, desorientación, delirio) aunque menos que con cimetidina.
	Cimetidina	Riesgo de confusión. Reducir dosis.
	Lanzoprazol	No exceder la dosis diaria de 30mg en enfermedad hepática grave.
	Esomeprazol	En enfermedad hepática grave la dosis no debe superar los 20mg/día.

<b>Grupo farmacológico</b>	<b>Principios activos</b>	<b>Comentarios</b>
Antiulcerosos	Pantoprazol	Dosis máxima de 20mg/día en daño hepático grave o cirrosis.
	Omeprazol	No más de 20mg/día en daño hepático grave.
Betabloqueantes	Propranolol	Reducir dosis oral
	Metoprolol	Reducir dosis oral
Diuréticos (tabla 13 continua en pág. 97)	En general	Hipopotasemia que puede producir coma. Usar diuréticos ahorradores de potasio.
	Torasemida	No cambiar dosis en cirróticos, excepto que exista también función renal deteriorada.
	Tiazidas y diuréticos relacionados: indapamina.	Evitar en enfermedad hepática grave. La hipopotasemia puede provocar coma (usar diuréticos ahorradores de potasio para prevenirlo) incremento del riesgo de hipomagnesemia en pacientes con cirrosis alcohólica.
	Diuréticos de asa	La hipopotasemia puede provocar coma, se recomienda usar diuréticos ahorradores de potasio para prevenirlo. Incremento de riesgo de hipomagnesemia en pacientes con cirrosis alcohólica.

<b>Grupo farmacológico</b>	<b>Principios activos</b>	<b>Comentarios</b>
Hipolipemiantes	Bezafibrato, gemfibrozilo	Evitar en enfermedad hepática grave
	Colestiramina	Interfiere en la absorción de vitaminas liposolubles y puede agravar malabsorción en cirrosis biliar primaria. Probablemente ineficaz en la obstrucción biliar completa.
	Estatinas	Evitar en enfermedad hepática activa o con transaminasas persistentemente elevadas.
	Atorvastatina Fluvastatina Pravastatina	Evitar en enfermedad hepática activa si las transaminasas están elevadas. Fluvastatina, bajar dosis; pravastatina, 10mg/día (controlar función renal y hepática).
Hipnóticos y ansiolíticos (tabla 13 continua en pág. 98)	En general	En pacientes con daño hepático grave, los procesos de glucuronidación están deteriorados; por ello deben evitarse las benzodiazepinas que se metabolizan por oxidación y usar preferentemente aquellas que los hacen por conjugación con glucurónico. Todos pueden provocar coma.
	Oxacepam, temazepam	Las dosis pequeñas son más seguras.
	Clometiazol	Reducir la dosis
	Alprazolam, midazolam, tiazolam	Reducir la dosis al 50%
	Flumazenilo	Disminuir la dosis

<b>Grupo farmacológico</b>	<b>Principios activos</b>	<b>Comentarios</b>
Hipnóticos y ansiolíticos	Clonazepam, loperazolam, loracepam, lormetazepam, meprobamato	Reducir la dosis en enfermedad hepática leve-moderada. Evitar si es grave
Inmunosupresores	Ciclosporina	Puede requerir ajuste de dosis
	Tacrolimus	Reducir dosis
	Azatioprina	Puede requerir disminución de dosis
	Sirolimus	Controlar
Nitratos	Mononitrato y dinitrato de isosorbida	Precaución en la enfermedad hepática grave.

En la tabla se muestran diversos grupos farmacológicos así como las consideraciones a realizar en caso de ser necesaria su administración en la enfermedad hepática.

### **3.12. Fármacos utilizados para el tratamiento de hígado graso, cirrosis, hepatitis crónica y alcohólica, y encefalopatía**

#### © Metadoxina

- Indicado para el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica, alteraciones metabólicas y estructurales del hígado, consiguientes a la intoxicación aguda y crónica por alcohol, en particular la degeneración grasa del hígado y la hepatitis alcohólica. Está indicado para completar el esquema terapéutico para la supresión inicial y para el mantenimiento en abstinencia de los individuos alcohólicos.
- Mejora el metabolismo del alcohol, reduciendo los niveles plasmáticos de etanol durante la ingesta de alcohol y mejora las alteraciones cognoscitivas, así como los principales síntomas psicológicos (agresividad, agitación, estado de ánimo y alteraciones de la conducta) debido al abuso ocasional o prolongado del alcohol.

- Reduce el tiempo de permanencia del alcohol en el organismo, disminuyendo así los efectos tóxicos sobre las células.
- Protege la estructura y función de la célula actuando sobre aquellos procesos bioquímicos que intervienen en el mantenimiento óptimo celular.
- Disminuye el tiempo de desintoxicación en la intoxicación aguda con alcohol, previene y reduce las consecuencias hepáticas y neuropsíquicas de la ingesta habitual del alcohol.

© Silimarina:

- Coadyuvante en los padecimientos que cursan con hepatitis aguda y crónica, hepatitis alcohólica, esteatosis hepática y cirrosis hepática.
- Aumenta la capacidad de síntesis proteica en las lesiones tóxico-metabólicas y mejora los parámetros funcionales.
- Estabiliza las membranas del hepatocito, protegiéndolo de diversos agentes tóxicos.

© L-ornitina l-aspartato:

- Utilizado en estados de hiperamonemia secundarios a alteraciones hepáticas agudas y crónicas.
  - Encefalopatía hepática.
  - Cirrosis hepática.
  - Hepatitis crónica.
  - Hígado graso.
- Inducen una estimulación en el ciclo de la urea
- Síntesis proteica de las pirimidinas, lo cual promueve la regeneración hepatocelular, y además actúa como una molécula estabilizadora en el ciclo de los ácidos tricarbóxicos, impidiendo la acumulación de lípidos en el hepatocito, revirtiendo con ello el proceso de esteatosis hepática o hígado graso.

### © Ademetionina

- Tratamiento de la insuficiencia hepática; hepatitis alcohólica, esteatosis y cirrosis hepáticas y colestasis.
- Disminuye la incidencia de cirrosis hepática por alcohol, efecto protector que se relaciona con niveles altos de glutatión y disminución tanto en la producción de acetaldehído, como del depósito de lípidos en el hígado.
- Eliminar normalmente la metionina y otros compuestos sulfurados

### © Lactulosa

- Es un disacárido de síntesis poco absorbible utilizado en casos de encefalopatía
- Provoca diarrea osmótica y altera la flora intestinal, provocando diarrea ácida.
- Se utiliza por administración vía oral o bien en enemas.

## **3.13. AINES: fármacos de interés interactuantes con la enfermedad hepática y de vesícula biliar**

### **3.13.1. Características generales de los AINES**

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), son un grupo de medicamentos que pertenecen a diversas clases químicas (derivados del ácido salicílico, del p-aminofenol, derivados del indol y ácido indenacético, derivados del ácido heteroarilacético, entre otros, y más recientemente, los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX 2) como los coxibs. (Mendoza, 2008)

Se trata de un conjunto de fármacos analgésicos que, aun con matizaciones, presentan claras diferencias en relación con otro gran grupo de analgésicos, los opioides. El fármaco prototipo de los AINES es el ácido acetilsalicílico (AAS), aunque en la actualidad se dispone de numerosos fármacos que, aunque pertenezcan a diferentes familias químicas, se agrupan bajo el término AINE. (Mendoza, 2008)

No obstante, tienen en común ser ácidos orgánicos débiles con pka de 3 a 5, y tener la capacidad de inhibir con menor o mayor potencia a la COX o sintetasa de prostaglandinas y la sintetasa de tromboxanos, esta acción permite explicar su utilidad terapéutica como analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios así como antitrombóticos, en el caso del AAS, algunos de ellos además son antiespasmódicos y antigotosos. (Mendoza, 2008)

Aunque la mayoría de los componentes de este grupo comparten las tres acciones que lo definen su eficacia relativa para cada una de ellas puede ser diferente, es decir, un fármaco concreto puede mostrar mayor actividad antiinflamatoria o analgésica que otro. Asimismo, su toxicidad puede coincidir con la del grupo o ser más o menos específica, de ahí que su utilización clínica dependa tanto de su eficacia como de su toxicidad relativa. (Florez, 1997)

Por sus acciones farmacológicas características, con frecuencia se autoprescriben sin control médico para aliviar dolores moderados o para bajar la fiebre, bien como fármacos aislados o asociados, a veces sin base científica, a muchos otros. Como comparten una capacidad elevada de provocar reacciones adversas de intensidad y gravedad diversas, de las cuales no son conscientes generalmente los consumidores, su toxicidad aguda y crónica reviste interés epidemiológico y constituye un motivo de preocupación. (Florez, 1997)

El mecanismo de acción también parece explicar algunos de los efectos colaterales de los AINE'S. Todos los AINES comparten en mayor o menor medida una serie de efectos adversos como: reacciones de hipersensibilidad, intolerancia gastrointestinal, hasta el sangrado y ulceración (efectos gastrotóxicos), inhibición de la agregación plaquetaria y prolongación del tiempo de sangrado, inhibición de la motilidad uterina con la consecuente prolongación de la gestación e inhibición de la función renal (nefrotoxicidad), dependiente de prostaglandinas. (Mendoza, 2008)

### **3.13.2. Eicosanoides**

Para explicar el mecanismo de acción de los AINES y por tanto comprender el origen de sus reacciones adversas primero deben dejarse claros algunos puntos.



Se engloba bajo la denominación de eicosanoides un conjunto de sustancias (prostaglandinas (PG), tromboxanos, prostaciclina, leucotrienos, lipoxinas, etc.) de acciones fisiológicas diversas o incluso contrapuestas, que poseen la característica común de ser sintetizadas a partir de ácidos grasos poliinsaturados esenciales de 20 átomos de carbono que contienen 3, 4 o 5 enlaces dobles, entre ellos el ácido araquidónico (ácido 5, 8, 11, 14-eicosatetraenoico). (Florez, 1997)

El ácido araquidónico se ingiere con la dieta, sobre todo con la carne, o deriva del metabolismo del ácido linoleico y se almacena formando parte de los fosfolípidos de la membrana celular, siendo muy pequeña la concentración de ácido araquidónico libre en la célula. La liberación de esta estructura se produce como respuesta a un número diverso de estímulos físicos, químicos o mecánicos y su metabolización es inmediata mediante la actuación de tres sistemas enzimáticos principales:

- a. Ciclooxigenasa, de cuya actuación proceden las prostaglandinas (PG), los tromboxanos (TX) y la prostaciclina
- b. Diversas lipoxigenasas, que median la producción, entre otras sustancias, de los leucotrienos y las lipoxinas,
- c. Citocromo P-450, que origina los denominados productos de la vía de la epoxigenasa. (Florez, 1997)

Los diferentes eicosanoides no se encuentran almacenados en lugares o células especiales, sino que son sintetizados en la mayoría de las estructuras biológicas como respuesta a estímulos de naturaleza variada, ejerciendo acciones muy localizadas de gran potencia y variedad. (Florez, 1997)

### **3.13.3. Funciones de los eicosanoides**

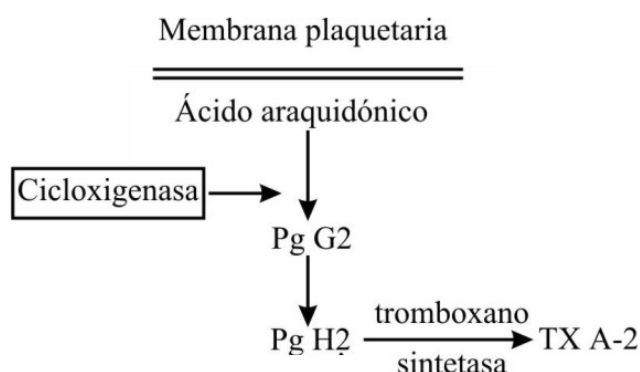
- Inflamación

Las PG desempeñan un papel importante como mediador de la inflamación y de la fiebre, ésta es provocada como respuesta a agentes infecciosos o condiciones inflamatorias no

infecciosas. Ambos elementos estimulan la producción de pirógenos endógenos, responsables de los episodios febriles. (Mendoza, 2005)

- Células sanguíneas

Los eicosanoides ejercen importantes acciones sobre las **plaquetas**. La PGI<sub>2</sub> o prostaciclina, sintetizada por el endotelio vascular, es uno de los inhibidores más potentes de la agregación plaquetaria *in vivo* e *in vitro* y, además, potencia la actividad de otros antiagregantes, como el óxido nítrico (NO). Por el contrario, la activación de las plaquetas conlleva un importante aumento en la producción de proagregantes como la PGH<sub>2</sub> y, sobre todo, el TXA<sub>2</sub>. El TXA<sub>2</sub> desempeña un papel importante en la hemostasia al inducir la agregación de las plaquetas (es decir, su adherencia entre sí). El TXA<sub>2</sub> es sintetizado a partir del ácido araquidónico por la acción de la COX. Después el TXA<sub>2</sub> actúa sobre receptores de la superficie celular mediante un efecto autacoide dando lugar a más TXA<sub>2</sub>. También muestra difusión hacia las plaquetas adyacentes haciendo que sintetizen más TXA<sub>2</sub>. Además de esta y de otras fases, una lesión tisular da lugar a la formación de un coágulo sanguíneo. (Pocock, 2005)



**Figura 6. Biosíntesis de tromboxano A2.** En la imagen se muestra la síntesis de TXA<sub>2</sub> a partir de ácido araquidónico de la membrana plaquetaria por acción de la COX.

Por otro, la PGD<sub>2</sub> y la PGE<sub>1</sub> inhiben la agregación, y el efecto de la PGE<sub>2</sub> varía con la dosis, ya que a dosis bajas favorece la agregación mientras que a dosis altas la inhibe. (Florez, 1997)

- Sistema cardiovascular

La pared vascular produce múltiples prostaglandinas, en especial PGE2, PGI2 y 6-ceto-PGE1. El carácter vasodilatador, con algunas excepciones según el territorio, de estas sustancias es importante para mantener la canalización de las arteriolas precapilares, los esfínteres y las vénulas poscapilares frente a la acción de los distintos vasoconstrictores circulantes. La función cardíaca no se ve muy afectada por los distintos eicosanoides y las posibles modificaciones aparecidas tras su administración exógena son casi siempre consecuencia de sus efectos vasculares. (Florez, 1997)

La PGI2 de la pared vascular, como sustancia vasodilatadora y antiagregante, sería el contrapeso de la PGH2 y, sobre todo, del TXA2 plaquetario, potente proagregante y constrictor vascular. La relación de estos dos derivados de la ciclooxigenasa es parte importante en el mantenimiento de la fisiología sanguínea y la alteración del delicado equilibrio PGI2/TXA2 determina el comienzo de la formación de trombos. (Florez, 1997)

**Tabla 14. Algunas acciones de los eicosanoides en vasos sanguíneos y células sanguíneas. (Pocock, 2005)**

Eicosanoide	Efecto sobre los vasos sanguíneos	Efecto sobre las plaquetas
Prostaglandina E1 (PGE1)	Vasodilatación	Inhibición de la agregación
Prostaglandina E2 (PGE2)	Vasodilatación	Efectos variables
Prostaciclina (PGI2)	Vasodilatación	Inhibición tanto de la agregación como de la adhesión
Tromboxano A2 (TXA2)	Vasodilatación	Agregación

En la tabla se muestran los eicosanoides que tienen funciones en vasos sanguíneos y células sanguíneas y sus respectivos efectos.

- Tracto gastrointestinal

La secreción de bicarbonato desde las células epiteliales, es uno de los mecanismos de defensa de la mucosa y tiene un rol importante en la protección de la mucosa gastroduodenal contra ácido. La regulación fisiológica de esta secreción involucra muchos factores incluyendo a las prostaglandinas. (Mendoza, 2008)

La PGE2 estimula la secreción gástrica de bicarbonato mediada por la activación de sus respectivos receptores. Entre las diferentes PG endógenas, PGE2 es considerada la más importante para las funciones fisiológicas normales del tracto gastrointestinal, incluyendo la protección de mucosa gástrica y motilidad, aunque también está implicada en la fisiopatología de enfermedades como inflamatoria intestinal y cáncer colorrectal. (Mendoza, 2008)

Las prostaglandinas son sintetizadas de forma continua por la mucosa y su producción aumenta como respuesta a la agresión. Este hecho y el que la inhibición farmacológica de la ciclooxigenasa sea una de las principales causas de erosiones gastrointestinales sugieren un papel fisiológico de las prostaglandinas de tipo E y de la PGI2 en el mantenimiento de la integridad del epitelio digestivo. (Florez, 1997)

- Riñón

El riñón humano produce un número diverso de prostaglandinas, más en la médula que en la corteza renal, con acciones divergentes sobre flujo sanguíneo y la producción de orina. La PGE2, la PGI2 y la PGD2 son vasodilatadoras, aumentan el flujo facilitando la diuresis y la eliminación de Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>, y generan la producción de renina mediante acción directa sobre las células yuxtglomerulares. (Florez, 1997)

Además, la PGE2 reduce la reabsorción de agua estimulada por la hormona antidiurética en la porción ascendente del asa de Henle. Los endoperóxidos cíclicos, el TXA2 y la PGF2a son preferentemente vasoconstrictores, inhibiendo el flujo sanguíneo y la filtración glomerular. (Florez, 1997)

La síntesis intrarrenal de prostaglandinas y tromboxanos es estimulada por diversos factores, destacando algunos péptidos (angiotensina II, vasopresina), circunstancias patológicas (isquemia renal, obstrucción ureteral, cirrosis con ascitis, insuficiencia cardíaca, etc.) y algunos fármacos como los diuréticos del asa (p.ej. furosemida).

En general, la producción de PGE<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub> es aumentada por factores que reducen el flujo sanguíneo renal. La acción combinada de las diversas prostaglandinas se dirige a regular la resistencia vascular renal, no tanto en circunstancias basales como cuando se encuentra alterada, y se acepta que tienen un papel protector que facilita un adecuado nivel de filtración glomerular y flujo plasmático intrarrenal, manteniendo un intercambio apropiado de Na<sup>+</sup> y agua. Por esta razón, la inhibición farmacológica de la ciclooxigenasa resulta especialmente perjudicial en enfermos cuya función renal esté alterada debido a un insuficiente volumen circulante o a niveles altos de angiotensina II. (Florez, 1997)

- Sistema nervioso

Las prostaglandinas al parecer desempeñan un importante papel en la génesis de la *fiebre*. La hipertermia aparece en un número elevado de procesos patológicos acompañando a la producción de pirógenos bacterianos o endógenos. En estos cuadros existe una importante formación de citocinas, determinantes de un aumento en la síntesis de prostaglandinas en el sistema ventriculocerebral o en el área preóptica del hipotálamo anterior. La aparición de fiebre se debe a la activación coordinada de los mecanismos productores de calor y a la inhibición de los que tienden a disiparlo, sin que pueda afirmarse que las prostaglandinas intervengan en el control fisiológico de la termorregulación. (Florez, 1997)

- Sistemas reproductor y endocrino

Las PG más activas en el sistema reproductor femenino son las PGE y las PGF. Durante la fase secretora en el folículo de maduración se produce un aumento del estradiol, responsable del aumento de estas prostaglandinas, lo cual produce luteólisis y una disminución en la secreción de progesterona. (Mendoza, 2005)

Al mismo tiempo, se observa un aumento en el estradiol, el cual estimula la secreción de la hormona luteinizante (LH), produciéndose la ovulación. Como evidencia importante de que el pico ovulatorio de la LH y la luteólisis están mediadas por PG, está el hecho de que la aspirina y la indometacina inhiben la ovulación. La PGF<sub>2</sub> desempeña un papel importante en el parto, no sólo por la inhibición de la secreción de progesterona, hormona que inhibe la contracción uterina, sino también en forma directa sensibilizando la fibra muscular uterina y a la oxitocina y tal vez, disminuyendo el flujo muscular de la placenta. De hecho la indometacina o la AAS son capaces de prolongar la duración del parto, tanto en animales como humanos (Mendoza, 2005) esto ha

permitido sugerir un posible papel de las prostaglandinas como inductor fisiológico del parto o, al menos, como factor de ayuda en las contracciones provocadas por la oxitocina. (Florez, 1997)

#### **3.13.4. Ciclooxigenasa**

La ciclooxigenasa se encuentra en la mayoría de las células de los mamíferos y fue la primera enzima microsómica descrito con capacidad de actuar sobre el ácido araquidónico libre. (Florez, 1997)

Los principales efectos terapéuticos y muchas de las reacciones adversas de los AINE pueden explicarse por su efecto inhibitorio de la actividad de las ciclooxigenasas, enzimas que convierten el ácido araquidónico que se encuentra en las membranas celulares en endoperóxidos cíclicos inestables, los cuales se transforman en prostaglandinas (PG) y tromboxanos. Algunos de estos eicosanoides participan, en grado diverso, en los mecanismos patógenos de la inflamación, el dolor y la fiebre, por lo que la inhibición de su síntesis por los AINE sería responsable de su actividad terapéutica, aunque, dada su participación en determinados procesos fisiológicos, dicha inhibición sería también responsable de diversas reacciones adversas características de estos fármacos. (Florez, 1997)

Es preciso destacar que los eicosanoides son sólo una parte de los mediadores celulares involucrados en la modulación de una determinada función o proceso patológico y que los AINE no inhiben el conjunto de la cascada biosintética que tiene su origen en el ácido araquidónico. Se comprende así la limitación que poseen estos fármacos en el control de procesos caracterizados por la intervención de numerosos mediadores. (Florez, 1997)

El descubrimiento de la existencia isoformas de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2), con localizaciones y funciones diferentes, ha abierto nuevas perspectivas terapéuticas mediante el diseño de AINES que afecten selectivamente una u otra isoforma. (Florez, 1997)

Existen dos isoformas de las ciclooxigenasas:

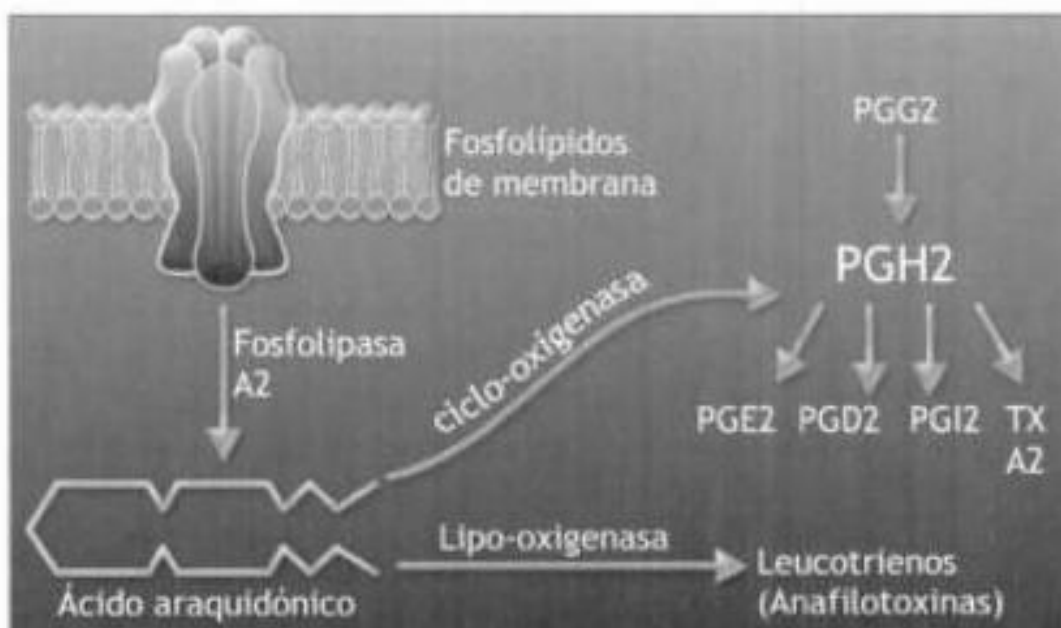
- a) COX 1: es una enzima constitutiva, es decir, siempre está presente y su actividad tiene que ver con la participación de las PG y tromboxanos, y participa en la función fisiológica de los órganos. Su inhibición desencadena inevitablemente efectos indeseados como lesiones de las mucosas, alteraciones de la funcionalidad renal, modificaciones hemodinámicas de la función uterina.
- b) COX 2: es inducida durante procesos inflamatorios y produce prostaglandinas que sensibilizan a los nociceptores, promueven la fiebre y estimulan la inflamación mediante la vasodilatación y el aumento de la permeabilidad. No obstante, la COX2 también es constitutiva en algunos órganos (riñón, endotelio vascular, SNC, útero). (Lüllmann, 2010)

Las dos isoformas se expresan en circunstancias fisiológicas, pero si existen diversos procesos inflamatorios, la expresión de la COX-2 aumenta hasta 20 veces, mientras la expresión de la COX-1 no se afecta o lo hace en menor grado (2-3 veces). La expresión de la COX-2 es provocada por diversos mediadores inflamatorios (interferón  $\gamma$ , factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , interleucina 1, factores de crecimiento, etc.) en diversas células (monocitos, macrófagos, células endoteliales, sinoviocitos, condrocitos y osteoblastos) y tejidos (aparato reproductor, sistema nervioso central, estómago, riñón, pulmón y ciertos tejidos afectados por procesos neoplásicos). La expresión preferente de la COX-2 en diversas situaciones patológicas sugiere nuevas indicaciones terapéuticas para sus futuros inhibidores selectivos. Entre éstas destacan el tratamiento de lesiones nerviosas, el dolor, el asma, el parto prematuro, así como la terapéutica coadyuvante de adenomas y carcinomas del intestino grueso. (Florez, 1997)

La ciclooxigenasa tiene una acción doble sobre el ácido araquidónico. Primero se encarga de su ciclación y oxigenación, formando la PGG<sub>2</sub>, y después reduce la PGG<sub>2</sub> originando la PGH<sub>2</sub>. Ambas prostaglandinas son denominadas de forma genérica *endoperóxidosintermedios* y, aunque químicamente inestables (semivida de 5 min), poseen una intensa actividad biológica. La mayoría de los tejidos son capaces de sintetizar los endoperóxidos intermedios, pero la presencia de uno o varios de sus derivados, así como su abundancia relativa, está determinada por la dotación enzimática particular existente en las células.

A partir de la PGH<sub>2</sub>, las *endoperóxido-isomerasas* sintetizan PGE<sub>2</sub> y PGD<sub>2</sub>, mientras que por reducción se origina PGF<sub>2a</sub>. En algunos tejidos existe una interconversión de PGE<sub>2</sub> en

PGF<sub>2a</sub> catalizada por una 9-cetorreductasa. Las PGA<sub>2</sub>, PGB<sub>2</sub> y PGC<sub>2</sub>, todas derivadas de las PGE<sub>2</sub>, no se producen en condiciones fisiológicas y se supone que son productos de la síntesis química. La PGH<sub>2</sub> también es el origen de dos compuestos inestables y muy potentes: el tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), que se crea por la actuación de la *tromboxanosintetasa* y se metaboliza rápidamente (semivida inferior a 3 min) y de forma no enzimática en el tromboxano B<sub>2</sub>(TXB<sub>2</sub>), mucho más estable desde un punto de vista químico, pero también biológicamente mucho menos potente. La prostaciclina o PGI<sub>2</sub> es consecuencia de la actuación de la *prostaciclina-sintetasa*, y también se hidroliza con rapidez (semivida inferior a 3 min) en un metabolito inactivo: la 6-ceto-PGF<sub>1a</sub>. (Florez, 1997)



**Figura 7. Biosíntesis de prostaglandinas y de leucotrienos. (Mendoza, 2008).** En la imagen se muestra la acción de la ciclooxigenasa sobre el ácido araquidónico para convertirlo en prostaglandinas, y por otro lado, la formación de leucotrienos por acción de la lipooxigenasa.



**Tabla 15. Algunos aspectos diferenciales de la COX 1 y la COX 2**

	<b>COX-1</b>	<b>COX-2</b>
Expresión en tejidos	En la mayoría: plaquetas, células endoteliales, estómago, músculo liso, riñón, entre otros	Próstata, testículos, cerebro y sinoviocitos durante la inflamación. Folículos en momentos previos la ovulación. Puede expresarse en la mayoría de los tejidos pero requiere la estimulación previa por factores de crecimiento, citocinas, hormonas o ésteres de forbol. Constitutiva en el SNC.
Efecto de glucocorticoides	Ningún efecto	Inhiben su expresión
Papel propuesta para la enzima	Producción de prostaglandinas implicadas en fenómenos autócrinos y paracrinos de la homeostasis	Producción de prostaglandinas implicadas en inflamación, crecimiento celular y regulación de la ovulación.

En la tabla se encuentran algunas diferencias entre los 2 tipos de ciclooxygenasas

### 3.13.5. Mecanismo general de acción de los AINE

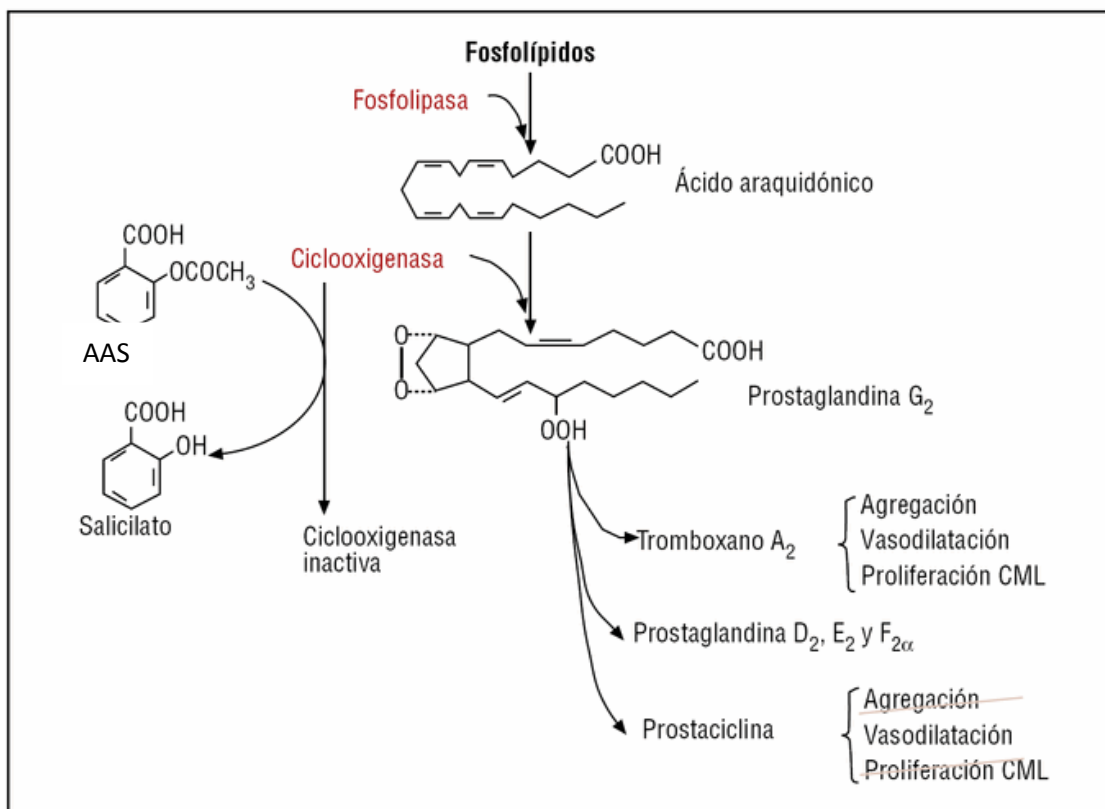
Estos fármacos, que pertenecen a distintos grupos químicos, comparten entre sí un mismo mecanismo de acción. Todos ellos inhiben la producción de prostaglandinas porque impiden la acción de la enzima ciclooxigenasa que facilita la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas. Estas sustancias se liberan en distintos tejidos interviniendo en la producción de la fiebre, dolor y la inflamación. La inhibición de su síntesis conduce a la desaparición de sus efectos. (Ahumada, 2003)

El alivio del dolor se debe fundamentalmente a la reducción de la síntesis de prostaglandinas a nivel periférico y a que la acción antiinflamatoria de estos fármacos disminuye la activación que la inflamación ejerce sobre las fibras sensitivas que conducen el dolor. (Ahumada, 2003)

La acción antitérmica se debe a la reducción de la síntesis de prostaglandinas a nivel central, en el centro termorregulador. (Ahumada, 2003)

Los AINE son más eficaces para controlar la inflamación aguda que la crónica y esto se debe probablemente, a que en el mantenimiento del proceso inflamatorio participan otros mecanismos que son independientes de la síntesis de prostaglandinas. (Ahumada, 2003)

La inmensa mayoría de los AINE actualmente disponibles inhiben de manera no selectiva la actividad enzimática de ambas isoformas o, en todo caso, en mayor medida la de la COX-1, aunque los mecanismos de la inhibición sean algo diferentes. (Florez, 1997) Los fármacos inhibidores no selectivos de la COX están constituidos por un ácido (acético o propiónico) unido a un grupo aromático. Los fármacos más importantes dentro de este grupo son, junto con el AAS, el naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco y la indometacina. Presentan un campo de aplicación más amplio: enfermedades reumáticas, dolores de todo tipo y actúan disminuyendo la fiebre e inhibiendo la inflamación. (Lüllmann, 2010). Así, el AAS es un inhibidor irreversible de ambas ciclooxigenasas. (Florez, 1997)



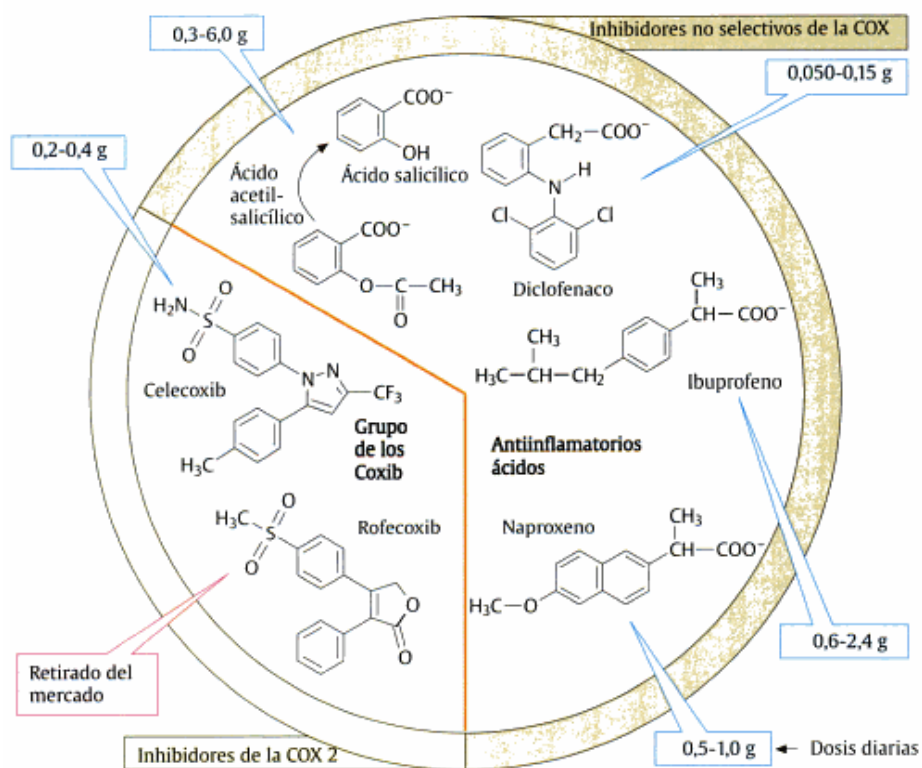
**Figura 8. Mecanismo general de acción de los AINE'S.** En la imagen se muestra de forma sencilla el sitio de acción de los AINE en la biosíntesis de prostaglandinas, utilizando como ejemplo el ácido acetilsalicílico, el cual actúa inactivando a la ciclooxygenasa, lo que impide la conversión de ácido araquidónico en los distintos eicosanoides, entre ellos las prostaglandinas.

Excepciones singulares a la acción más común de inhibición indistinta de ambas isoformas las constituyen la nabumetona y el meloxicam, que muestran cierta selectividad preferente, aunque no absoluta, para inhibir la COX-2 frente a la COX-1. La importancia terapéutica que representaría disponer de un inhibidor selectivo de la COX-2 reside en el hecho de poder utilizarlo en el tratamiento de procesos inflamatorios con la disminución de la incidencia de reacciones adversas (p. ej., gastrointestinales, renales o de la coagulación) que caracterizan a los AINE clásicos. (Florez, 1997)

Los inhibidores de la COX 2 fueron desarrollados con grandes esperanzas, puesto que debían presentar una mucha mejor tolerancia gástrica debido a que sólo se inhibe la COX 2. De hecho, los inhibidores de la COX 2 fueron prescritos en grandes cantidades, hasta que se

demostró que los efectos adversos siguen siendo relevantes. Así, una parte de las sustancias más nuevas y más vendidas (como rofecoxib) tuvo que ser retirada del mercado. (Lüllmann, 2010)

Después de una prolongada utilización de rofecoxib se observaron numerosos de tromboembolismo (infarto al miocardio, accidente cerebrovascular). También fueron retirados del mercado el lumiracoxib (daño hepático) y el valdecoxib (reacciones cutáneas). Para el año 2008 quedaron disponibles 3 inhibidores de la COX 2: el celecoxib y etoricoxib para el tratamiento oral y el parecoxib para la administración IV. (Lüllmann, 2010).



**Figura 9. Antiinflamatorios no esteroideos (Lüllmann, 2010).** En la imagen se muestran las estructuras químicas de algunos de los inhibidores no selectivos de la COX y de los inhibidores selectivos de COX-2 (coxibs).

### 3.13.6. Consecuencias clínicas de la administración frecuente de AINE

Una causa común de hemorragia gastrointestinal oculta es el daño gastroduodenal debido a AAS y otros AINES. Sin embargo, dado que la sangre oculta en materia fecal es un signo incipiente importante de carcinoma de colon, la mayoría de los pacientes requieren afirmar el diagnóstico. Si la hemorragia oculta es secundaria al uso de AINE y el paciente necesita utilizar en forma continua estos fármacos, el daño de la mucosa se puede reducir con el cambio a medicamentos con cubierta entérica, por ejemplo. Alternativamente, es posible intentar el cotratamiento con fármacos antiulcerosos. Se ha demostrado que algunos tipos de prostaglandinas son eficaces en la prevención de la gastritis y las úlceras debidas a AINE, aunque es costoso el tratamiento por lo que debe emplearse al menos que la hemorragia sea importante y el tratamiento con AINE sea muy prolongado. El tratamiento profiláctico con bloqueantes- $H_2$  parece ser eficaz en la enfermedad duodenal pero no en la del estómago. (Kelley, 1993)

La mayoría de los AINE son ácidos débiles que, a pH bajo, son solubles en lípidos y atraviesan las membranas plasmáticas de las células de la superficie gastrointestinal. Al pH intracelular se ionizan, pierden liposolubilidad y son parcialmente atrapados dentro de dichas células. En esta situación, los AINE lesionan las células de la mucosa por diversos mecanismos que incluyen: desacoplamiento de fosforilación oxidativa mitocondrial, reducción de la formación de ATP, pérdida de la integridad funcional del citoesqueleto, aumento de la permeabilidad de la mucosa, pérdida de  $Na^+$  y  $K^+$  intracelular, retrodifusión de  $H^+$  desde la luz gástrica e inhibición de la síntesis de PG y, por lo tanto, de su efecto protector sobre la mucosa. (Duran, 2008)

Estas lesiones pueden originar complicaciones graves, de carácter hemorrágico, o perforaciones (aumento del riesgo por un factor de 3 a 4) e incrementan el número de ingresos hospitalarios y de muertes por un factor de 5. Su capacidad para lesionar la mucosa gástrica o duodenal, causando erosiones y úlceras objetivables por endoscopia, se ha visto en el 40% de los pacientes que consumen AINE durante 3 meses. En tratamientos crónicos, la frecuencia con que aparece una úlcera gástrica o duodenal se estima en el 15 y el 5 %, respectivamente lo cual constituye un frecuente motivo de hospitalización, ya que de complicarse en hemorragia digestiva, se considera una urgencia grave que requiere asistencia inmediata y multidisciplinaria. (Florez, 1997).

Los objetivos principales del tratamiento de estos pacientes deben ser comunes, y consisten en realizar una evaluación rápida del estado hemodinámico del paciente e iniciar las medidas de reanimación pertinentes. Las hemorragias del tubo digestivo se manifiestan clínicamente en forma de hematemesis, melenas o, con menor frecuencia otras manifestaciones. (Rodrigo, 2009)

La mayoría de los pacientes con erosiones o ulceraciones gastroduodenales no presenta síntomas, salvo que se presente una perforación o hemorragia. Sin embargo, aunque las úlceras asintomáticas provocadas por los AINE son de significación clínica limitada, predisponen claramente a los pacientes a sufrir complicaciones graves. (Florez, 1997)

En este sentido, es importante la identificación de los subgrupos de pacientes y de los factores de riesgo que predispongan a sufrir una complicación:

- antecedente de úlcera péptica, hemorragia o perforación relacionada con el consumo de AINE o no
- consumo de AINE muy ulcerógenos, a dosis elevadas o de acción prolongada
- edad superior a 60 años (de especial interés ya que la mayoría de los pacientes tenían alrededor de 60 años) y consumo concurrente de corticoides o anticoagulantes. Algunos estudios han sugerido, asimismo, que las mujeres y los pacientes con enfermedad cardíaca corren mayor riesgo de sufrir complicaciones derivadas del uso crónico de AINE. (Florez, 1997)

Como ocurre con otros efectos, la incidencia y gravedad de la alteración gastrointestinal difieren según el fármaco que se considere.

De acuerdo a estudios se ha determinado que:

- a) Existen amplias diferencias entre los diversos AINE en cuanto al riesgo de causar una hemorragia gastrointestinal o la perforación de una úlcera
- b) Dado que no existen diferencias importantes en la eficacia, la elección de un tratamiento de primera línea con estos fármacos debería basarse en su toxicidad relativa
- c) De los fármacos más habitualmente utilizados, el ibuprofeno y el diclofenaco son los menos gastrolesivos; el AAS, el sulindaco, el naproxeno y la indometacina se sitúan en un nivel intermedio y el ketoprofeno y el piroxicam son los más gastrolesivos.

- d) Algunas de las diferencias pueden explicarse por las dosis utilizadas (en principio, dentro del intervalo eficaz), pudiendo perderse la ventaja relativa de los menos gastrolesivos al aumentar la dosis. (Florez, 1997)

### **3.13.7. Profilaxis y terapéutica de complicaciones a nivel gastrointestinal asociada a AINE**

A pesar de la elevada incidencia de ulceraciones, el riesgo de sufrir una complicación gastrointestinal durante el consumo crónico de AINE por la población en general es relativamente bajo (1-5 %/año). En cualquier caso, este riesgo podría minimizarse mediante una selección adecuada de los AINE menos ulcerógenos y de una adecuada profilaxis farmacológica en los pacientes de alto riesgo. Estudios epidemiológicos retrospectivos han comprobado que el etodolaco, el diclofenaco, el ibuprofeno, la nabumetona y los salicilatos no acetilados son menos lesivos para la mucosa gástrica que otros AINE, aunque las comparaciones en muchas ocasiones no se hacen entre dosis igualmente eficaces. La incipiente aparición de AINE con mayor selectividad por la COX-2 (p. ej., meloxicam) u otras estrategias futuras (p. ej., AINE unidos a óxido nítrico) podrían minimizar quizá los riesgos antes descritos.

Dado que la profilaxis de las úlceras en la población general consumidora crónica de AINE es muy costosa y en muchos casos innecesarios, debería ceñirse a aquellos grupos o pacientes de alto riesgo.

## 4. METODOLOGÍA

### 4.1. Población

Se dio seguimiento farmacoterapéutico a un total de 50 pacientes de un hospital privado de la Ciudad de México en el periodo comprendido de diciembre del 2011 a mayo del 2012, entre los cuales se encontraban hombres y mujeres en el rango de edad de 17 a 85 años, todos ellos con patologías del hígado y/o de la vesícula biliar (criterio único para la selección de pacientes).

### 4.2. Materiales

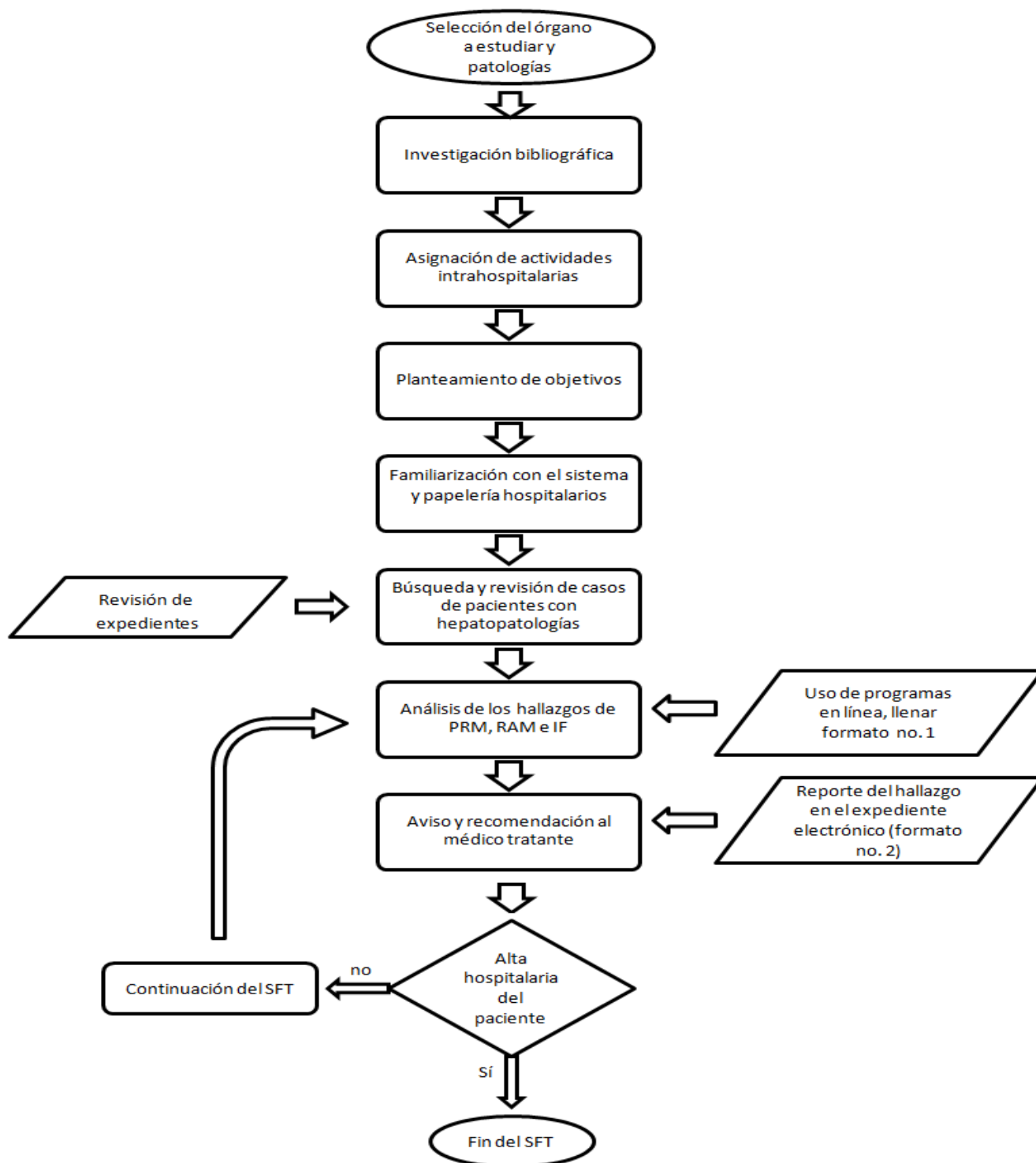
Antes de comenzar las actividades relacionadas al seguimiento farmacológico, hubo un proceso de familiarización con los materiales a utilizar. Estos materiales fueron:

- Expediente físico y electrónico del paciente
- Hoja de perfil terapéutico (Véase anexo 1)
- Notificación de evento (Véase anexo 2)
- Programas en línea para la detección de interacciones farmacológicas: Medicamentos Rothlin, Epocrates, Vademecum, Diccionario de especialidades farmacéuticas.
- Fuentes de información en línea
- Reportes de hallazgos: es un apartado dentro de las notas médicas para dar aviso al médico del hallazgo y sugerirle una alternativa de seguimiento del mismo.



### 4.3. Procedimiento

A continuación se muestra un diagrama de flujo con las actividades realizadas como parte del SFT.



**Figura 10. Diagrama de flujo de metodología.** En el diagrama se muestran cada una de las actividades realizadas durante el SFT llevado a cabo en el hospital.

### 4.3.1. Revisión del expediente físico

Los expedientes físicos eran revisados en las estaciones de enfermería que había por cada piso de habitaciones. Se revisaba cada uno con el fin de hallar pacientes con hepatopatologías y/o patologías de la vesícula biliar. Una vez hallado el paciente cada una de las hojas que conformaban el expediente, se revisaban con el propósito de ubicar datos importantes del paciente:

- Datos personales: Nombre completo, fecha de nacimiento, edad, sexo, peso, talla, diagnóstico (primario y secundario), alergias, médico, fecha de ingreso, folio y número de habitación.
- Hoja de ingreso: antecedentes personales patológicos, antecedentes personales no patológicos, medicación concurrente o concomitante, motivo de ingreso.
- Notas médicas: evolución, medicamentos (nombre genérico y/o comercial, dosis, frecuencia, vía de administración), pronóstico.
- Hojas de enfermería: se revisaba la parte de administración de medicamentos (nombre genérico, horas de administración, vía de administración, dosis) por parte de las enfermeras.
- Notas de interconsulta: se revisaban por si alguna indicación de administración de medicamentos (nombre genérico, frecuencia, vía de administración, dosis) había sido dada por causas extraordinarias o por el médico de guardia, por ejemplo: insulina, analgésicos, antipiréticos.
- Estudios clínicos: pruebas de función hepática, química sanguínea, tiempos de coagulación, examen general de orina (EGO). Cabe señalar que no siempre se contaba con ellos, o bien, solo se encontraban exámenes del día de su ingreso y durante su estancia no se le volvían a practicar.
- Hoja de admisión: fecha de ingreso

#### **4.3.2. Llenado del formato "Hoja de perfil terapéutico"**

La información de importancia ubicada en el expediente físico (punto 4.2.1) se concentraba en el formato HOJA de PERFIL TERAPÉUTICO, para trabajar con los datos posteriormente.

#### **4.3.3. Revisión del expediente electrónico**

El expediente electrónico, como su nombre lo indica, es el expediente del paciente en el que se reúnen los datos del expediente físico en 2 apartados: notas médicas y notas de enfermería; con el fin de tener disponibles los datos más relevantes de paciente en línea. Dado que el formato "hoja de perfil terapéutico" era llenado principalmente con datos de la medicación, con este expediente se revisaban datos del paciente que no eran concentrados en el formato antes mencionado (aunque no menos importantes), tales como: evolución, hoja de ingreso y notas de enfermería.

En las notas médicas se encontraba la hoja de ingreso, la evolución del paciente, la revisión del paciente por parte del médico (estado de salud, exploración física), tratamientos médicos, tratamiento farmacológico (medicamentos, dosis, frecuencia, vía de administración), pronóstico, notas de interconsulta. En las notas de enfermería se revisaban datos del paciente como tensión arterial, temperatura, glucemia, frecuencia cardiaca, medicamentos (horarios de administración de medicamentos, dosis, vía de administración) y había notas en las que las enfermeras describían cómo se encontraba el paciente (estado físico, emocional) así como el tipo de servicios brindados al mismo (por ejemplo: toma de signos vitales, higiene personal, limpieza de heridas, vendajes). Las notas de enfermería eran de utilidad ya que en ellas se hacía mención de observaciones hechas al paciente, por ejemplo: aparición de edemas, calambres, somnolencia, etc., esta información era importante ya que este tipo de observaciones podían dar indicios de reacciones adversas de los medicamentos.

#### **4.3.4. Revisión de la medicación**

Se buscaba el nombre genérico del medicamento en dado caso de que la prescripción tuviera el nombre comercial. También se llenaba la parte Horario de administración en el formato HOJA de PERFIL TERAPÉUTICO con los horarios de administración por día de acuerdo a las notas de enfermería con el fin de verificar que la prescripción señalada en las notas médicas estuviera siendo administrada en la frecuencia indicada por el médico, de lo contrario, se reportaba en una hoja control del hospital como parte de la implementación y mejora del servicio de farmacia en el hospital. Por otro lado, los datos de los horarios eran de utilidad para revisar la medicación ya que complementaba la prescripción obtenida de los expedientes.

Primero se corroboraba que el paciente no fuera alérgico a los medicamentos prescritos. Posteriormente, de acuerdo a la medicación, por día, se realizaba la revisión de la medicación en cuanto a interacciones farmacológicas.

Por otro lado, la medicación concomitante (obtenida de la hoja de ingreso) era importante revisarla ya que algunos de estos medicamentos podían tener interacción con la medicación intrahospitalaria. También se revisaban interacciones entre los medicamentos concomitantes, lo cual se registró como número de pacientes con interacciones y el número de interacciones.

#### **4.3.5. Identificación de Interacciones farmacológicas**

Esta actividad se realizó con el apoyo de programas en línea para la detección de interacciones farmacológicas: Medicamentos Rothlin, Epocrates, Vademecum, Diccionario de especialidades farmacéuticas. Algunos de estos programas (Epocrates y Rothlin) facilitaban la revisión ya que se proporciona la medicación completa (principios activos e incluso a veces permitían presentaciones comerciales) y automáticamente arrojaba la información con respecto a la interacción que se presentaba como: medicamentos interactuantes, repercusiones de la interacción y en algunas ocasiones una sugerencia de seguimiento. En otros programas (Vademecum), se proporciona el principio activo y se muestran las interacciones posibles con

ese activo y la gravedad de la misma. Era importante apoyarse de todos los programas para tener un análisis completo, ya que no todas las fuentes contaban con la misma información.

Una vez obtenidas las posibles interacciones, se verificaba la vía de administración de los medicamentos interactuantes para determinar si la interacción se estaba dando. Analizado lo anterior, se llenaba la parte de medicamentos interactuantes en el formato HOJA de PERFIL TERAPÉUTICO anotando la gravedad, consecuencias de la IF y la sugerencia al médico para seguir o evitar la interacción, para posteriormente dar aviso al médico por medio del expediente electrónico en el formato NOTIFICACIÓN de EVENTO se muestra la estructura del formato electrónico en el que se reportaban las interacciones). Un día después, o ese mismo día, cuando el médico hacía sus notas en el expediente electrónico, se encontraba con el aviso y tenía que responder a él si consideraba que seguiría con la administración o si la suspendería, si decidía seguir con la medicación debía fundamentar por qué. Cabe destacar que el hospital apenas estaba implementando este servicio por parte de la Farmacia, por lo que se daba el caso de que el médico no contestaba, o bien, decidía seguir en la medicación pero no respondía por qué, aunque también había médicos que sí contestaban y lo que procedía. Después, se continuaba revisando la medicación día a día para detectar IF y también comprobar si el médico había suspendido la administración de medicamentos interactuantes en el caso de que así lo hubiera decidido, de no ser así, se volvía a hacer el reporte de IF en el expediente electrónico.

Los hallazgos de reacciones adversas, etc, se realizaban al mismo tiempo que se revisaba la medicación y con las notas de enfermería y de igual forma se hacía aviso de ellas por medio del expediente electrónico con apoyo de la asesoría del Responsable Sanitario de la Farmacia.

Por control del servicio por parte del hospital, cada una de las interacciones era anotada en un formato junto con los PRM, RAM e IF y por parte de quién había sido cometida. Por cuestiones de confidencialidad y privacidad, estos formatos no pueden ser mostrados en el presente trabajo

#### **4.3.6. Fin del seguimiento farmacoterapéutico**

Se concluía el SFT cuando el paciente era dado de alta del hospital, y al finalizar se llenaban formatos proporcionados por el hospital que tenían el fin de continuar con la implementación y mejora del servicio farmacéutico. En estos formatos se anotaban algunos datos del paciente, si había interacciones o no, si se había dado aviso de la IF y si había habido algún cambio en la terapia farmacológica a consecuencia del aviso de la IF. Por cuestiones de confidencialidad y privacidad, estos formatos no pueden ser mostrados en el presente trabajo

### **5. RESULTADOS**

Los gráficos y tablas que a continuación se presentan, serán de utilidad para visualizar de forma más fácil las características de la población estudiada y los datos obtenidos concernientes al seguimiento farmacoterapéutico.

Cabe señalar que la población estudiada no tenía características determinadas impuestas (p. ej. Edad, sexo) antes de comenzar el SFT, solamente debían cumplir con el requisito de tener una patología del hígado o de la vesícula biliar, por lo que los gráficos y tablas representan las características más relevantes de la población como la edad, género y la patología que presentaban.

En cuanto al SFT, de igual manera, los resultados están sintetizados en gráficos donde se aprecian, en porcentajes, los datos obtenidos en general, tales como: % de pacientes con y sin IF, % de pacientes con IF hospitalarias y/o IF concomitantes, % de interacciones IF hospitalarias y concomitantes con respecto a las IF totales encontradas, % de pacientes con IF concomitantes y % de pacientes con RAM, aún así, se muestran ejemplos del llenado de los formatos utilizados durante el SFT para 1 paciente. Los datos obtenidos son de suma importancia para conocer la relación entre los pacientes con patologías del hígado y vesícula biliar con el tipo de IF hospitalarias y concomitantes y su respectiva frecuencia, y posteriormente analizar las IF que tienen mayor impacto en este tipo de pacientes para sugerir al médico medidas que eviten consecuencias graves.

5.1. Ejemplo del llenado de formatos correspondientes al SFT

5.1.1. Llenado del formato "Hoja de perfil terapéutico"

CENTRO MEDICO PRIVADO COMITÉ DE FARMACIA, TERAPÉUTICA Y FARMACOVIGILANCIA <u>HOJA DE PERFIL TERAPEUTICO</u>				FARMACEUTICO: DFCR   FECHA: 07/02/12			
			EXPEDIENTE:				
			FOLIO:				
			HABITACION: 406				
NOMBRE: XXXX XXXX XXXX XXXX			FECHA DE NACIMIENTO: 17/11/50		EDAD: 62		
SEXO: M	PESO: 83Kg	TALLA: 1.60 m	FECHA DE INGRESO: 07/02/12				
DIAGNOSTICO: encefalopatía hepática, cirrosis hepática, insuficiencia hepática crónica idiopática Child Pugh C							
DIANOSTICO SECUNDARIO:							
MEDICO: xxxx xxxx xxxx			ALERGIAS: ninguna				
<b>PRESCRIPCION MEDICA</b>							
#	NOMBRE DE MEDICAMENTO (COMERCIAL Y GENÉRICO)	DOSIS	VIA DE ADM.	HORARIO	SOSPECHA DE RAM	SOSPECHA DE PRM	PROBLEMA DE IF
1	Gluconato de calcio	1 amp	IV	c/ 8h			
2	Omeprazol	40 mg	IV	c/12h			•
3	Metoclopramida	1 amp	IV	c/ 12h			
4	Propranolol	10 mg	VO	c/ 24h			•
5	Neomicina	500 mg	VO	c/ 8h			•
6	Espironolactona + furosemida	1 cap	VO	c/ 6h			•
7	Cisaprida	10 mg	VO	c/ 8h			•
8	Vitamina K	50 mg	IV	c/ 8h			
9	Espironolactona	25 mg	VO	c/ 12h			•
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
• = hallazgo							

Figura 11. Ejemplo del llenado de la HOJA DE PERFIL TERAPÉUTICO para el paciente 1 (hoja frontal). En la imagen se muestra la hoja frontal del formato utilizado para el SFT, el cual contenía los datos más importantes del paciente como datos personales así como su medicación.

TRATAMIENTO CONCOMITANTE/AUTOMEDICACION									
	NOMBRE DE MEDICAMENTO (COMERCIAL Y GENÉRICO)	RAM	PRM	IF		NOMBRE DE MEDICAMENTO (COMERCIAL Y GENÉRICO)	RAM	PRM	IF
1	Lactulosa				6				
2	Omeprazol			●	7				
3	Espironolactona			●	8				
4	Propranolol			●	9				
5	Neomicina				10				

●= hallazgo

MEDICAMENTOS INTERACTUANTES	INTERACCIÓN	RECOMENDACIÓN
<b>11/02/12</b> 1. Propranolol + furosemida  2. Propranolol + metoclopramida  3. Furosemida + neomicina  4. Cisaprida+furosemida  5. Omeprazol + (furosemida + espironolactona)	1. Grave  2. s/c  3. s/c  4. s/c  5. teórica	1. La administración de propranolol y furosemida puede aumentar la concentración plasmática de propranolol y la consecuente hipotensión y/o bradicardia. Se recomienda monitorear la Tensión arterial y el ritmo cardiaco. 2. El uso conjunto de metoclopramida y propranolol puede disminuir significativamente la acción del propranolol. Se recomienda vigilar la tensión arterial y la frecuencia cardiaca. 3. Se aumenta el riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad. Se recomienda monitorear la función renal así como estrecha vigilancia ante alteraciones en la audición. 4. Se aumenta el riesgo de hipocalcemia y disminución de otros electrolitos lo que puede provocar alteraciones cardiacas como arritmias. Se recomienda monitorear los niveles de potasio y electrolitos así como la función cardiaca. 5. Se aumenta el riesgo de hipomagnesemia. Se recomienda vigilar los niveles de magnesio

**Figura 12. Ejemplo del llenado de la HOJA DE PERFIL TERAPÉUTICO para el paciente 1 (hoja 2).** En la imagen se muestra la segunda hoja que conforma el formato donde se concentraban los datos de la medicación concomitante, y todo lo respectivo a los hallazgos de IF durante el SFT en el apartado de medicamentos interactuantes.



**Figura 13. Ejemplo del llenado de la HOJA DE PERFIL TERAPÉUTICO para el paciente 1 (hoja 3).** En la imagen se muestra la hoja 3 que conforma el formato donde se concentraban los datos objetivos del paciente, así como las fechas correspondientes de su obtención.

PRESION ARTERIAL		NO REPORTADO											
PARAMETRO	07/02/12	09/02/12	NO REPORTADOS				PARAMETRO	07/02/12	09/02/12	NO REPORTADOS			
Bilirrubina total (mg/dl)	↑	↑	NO REPORTADOS				GGT (UI/L)			NO REPORTADOS			
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	↑	↑					AST/TGO (UI/L)	↑	↑				
Bilirrubina directa (mg/dl)	↑	↑					Amonio (µg/dL)	↑	↑				
ALT/GTP (UI/L)	↑						TP (s)	prolongado	prolongado				
↑ = parámetro elevado comparado con los límites normales													
HORA	NO REPORTADO						HORA	NO REPORTADO					
GLICEMIA CAPILAR	NO REPORTADO						GLICEMIA CAPILAR	NO REPORTADO					

HORARIO DE ADMINISTRACION									
FECHA \ MEDICAMENTO	07/02/12	08/02/12	09/02/12	10/02/12	11/02/12	12/02/12	13/02/12	14/02/12	15/02/12
Gluconato de calcio	√	√	√	√	√	√	√	√	
Omeprazol		√	√	√	√	√	√	√	
Neomicina		√	√	√	√	√	√		
Metoclopramida				√	√	√	√	√	
Cisaprida					√	√	√	√	√
Propranolol					√				
Espironolactona + furosemida					√				
Vitamina K							√	√	
Espironolactona									√

√ = medicamento administrado

**Figura 14. Ejemplo del llenado de la HOJA DE PERFIL TERAPÉUTICO para el paciente 1 (hoja 4).** En la imagen se muestra la cuarta y última hoja que conformaba el formato donde se concentraban la medicación por día del paciente, con el fin de identificar IF por día.

### 5.1.2. Llenado del formato “Notificación de evento”.

CENTRO MEDICO PRIVADO COMITÉ DE FARMACIA, TERAPÉUTICA Y FARMACOVIGILANCIA <u>NOTIFICACIÓN DE EVENTO</u>			
		FECHA: <u>11/02/2012</u>	
		FARMACÉUTICO: <u>DFCR</u>	
PACIENTE: <u>XXXX XXXX XXXX</u>	FECHA DE NACIMIENTO: <u>17/11/1950</u>	FOLIO: _____	
MÉDICO TRATANTE: <u>XXXX XXXX XXXX</u>		HABITACIÓN: <u>406</u>	
HALLAZGO : <u>INTERACCIÓN FARMACOLÓGICA</u>			
MEDICAMENTO (s):		GRAVEDAD	
	1. PROPRANOLOL + FUROSEMIDA	grave	
	2. PROPRANOLOL + METOCLOPRAMIDA	s/c	
	3. FUROSEMIDA + NEOMICINA	s/c	
	4. CISAPRIDA + FUROSEMIDA	s/c	
	5. OMEPRAZOL + (FUROSEMIDA + ESPIRONOLACTONA)	teórica	
<b>DESCRIPCIÓN DEL HALLAZGO:</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. La administración de propranolol y furosemida puede aumentar la concentración plasmática de propranolol y la consecuente hipotensión y/o bradicardia.</li> <li>2. El uso conjunto de metoclopramida y propranolol puede disminuir significante mente la acción del propranolol.</li> <li>3. Se aumenta el riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad.</li> <li>4. Se aumenta el riesgo de hipocalcemia y disminución de otros electrolitos lo que puede provocar alteraciones cardiacas como arritmias.</li> <li>5. Se aumenta el riesgo de hipomagnesemia.</li> </ol>			
<b>RECOMENDACIÓN:</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Se recomienda monitorear la Tensión arterial y el ritmo cardiaco.</li> <li>2. Se recomienda vigilar la tensión arterial y la frecuencia cardiaca.</li> <li>3. Se recomienda monitorear la función renal así como estrecha vigilancia ante alteraciones en la audición.</li> <li>4. Se recomienda monitorear los niveles de potasio y electrolitos así como la función cardiaca.</li> <li>5. Se recomienda vigilar los niveles de magnesio</li> </ol>			
<b>RESPUESTA/PLAN A SEGUIR:</b>			
Espacio destinado a la respuesta del médico			
PARA CONOCIMIENTO Y ENTREVISTA CON EL MÉDICO TRATANTE. RECIBE NOMBRE Y FIRMA JEFE DE SERVICIO Y/O MEDICO DE GUARDIA _____			
<b>SE SUSPENDE LA ADMINISTRACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS INVOLUCRADOS EN ESTE HALLAZGO HASTA            NUEVA ORDEN PARA DE SPUE S RECIBIR LA EVALUACIÓN JUSTIFICADA DEL MÉDICO TRATANTE</b>			

**Figura 15. Ejemplo del llenado del formato NOTIFICACIÓN DE EVENTO.** En la imagen se muestra un ejemplo del formato electrónico donde se daba aviso al médico tratante de los hallazgos de IF, así como la descripción y la recomendación con los mismos. Los datos del paciente se llenaban de manera automática por el expediente electrónico.

## 5.2. Características de la población

Pacientes totales: 50

### 5.2.1. Sexo



En la gráfica se observa que la mayoría de los pacientes del SFT eran mujeres (54%) y en menor proporción eran varones (46%).

La diferencia entre el porcentaje de hombres y mujeres (Gráfica 1) no es muy significativa, por lo que podría suponerse que el género no es una característica influyente en la enfermedad hepática o de vesícula biliar. Sin embargo, dado que la población es pequeña en este trabajo no se observa bien la relación entre género-patología, tal vez en una población más grande pueda determinarse si este factor influye considerablemente en la incidencia de enfermedades hepáticas y de vesícula biliar.

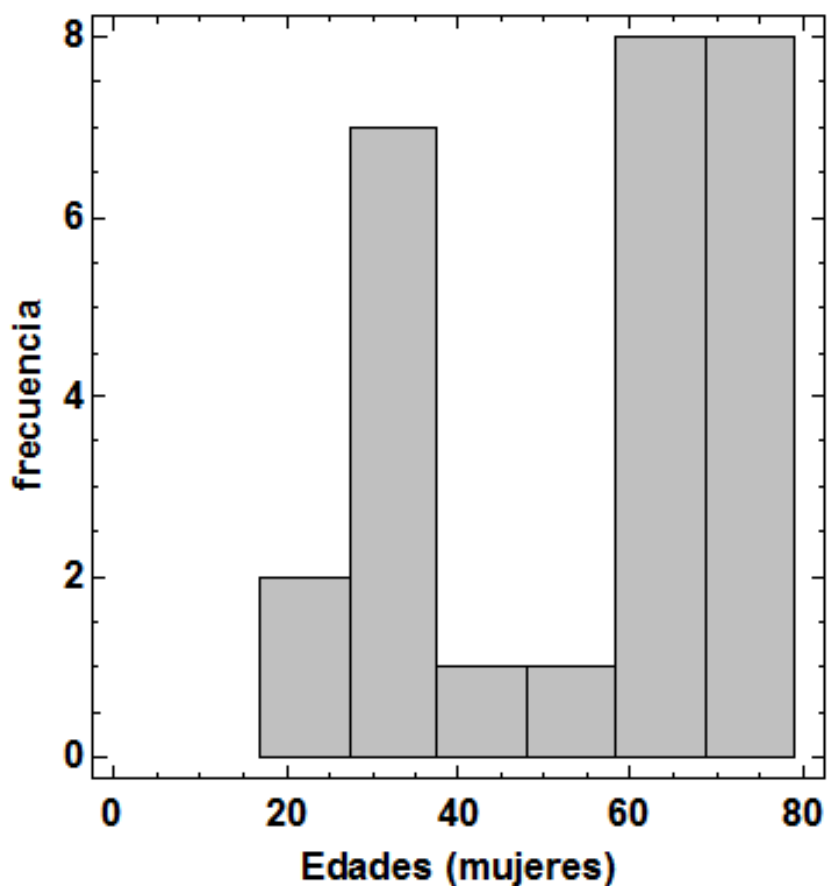
### 5.2.2. Edad

**Tabla 16. Frecuencias de edades de pacientes del sexo femenino**

Clase	Límite inferior	Límite superior	Frecuencia
	menor de 17		0
1	17	27	2
2	27	38	7
3	38	48	1
4	48	58	1
5	58	69	8
6	69	79	8
	mayor de 79		0
		total	27 mujeres

En la tabla se muestran los datos numéricos con respecto a las edades de pacientes del sexo femenino, donde los límites inferior y superior denotan el rango de edades y la frecuencia el número de pacientes que se encontraban en esos rangos, pudiéndose notar que la mayoría de las pacientes se encuentran entre los 58 y 79 años de edad.

**Gráfica 2. Histograma de edades de pacientes del sexo femenino**



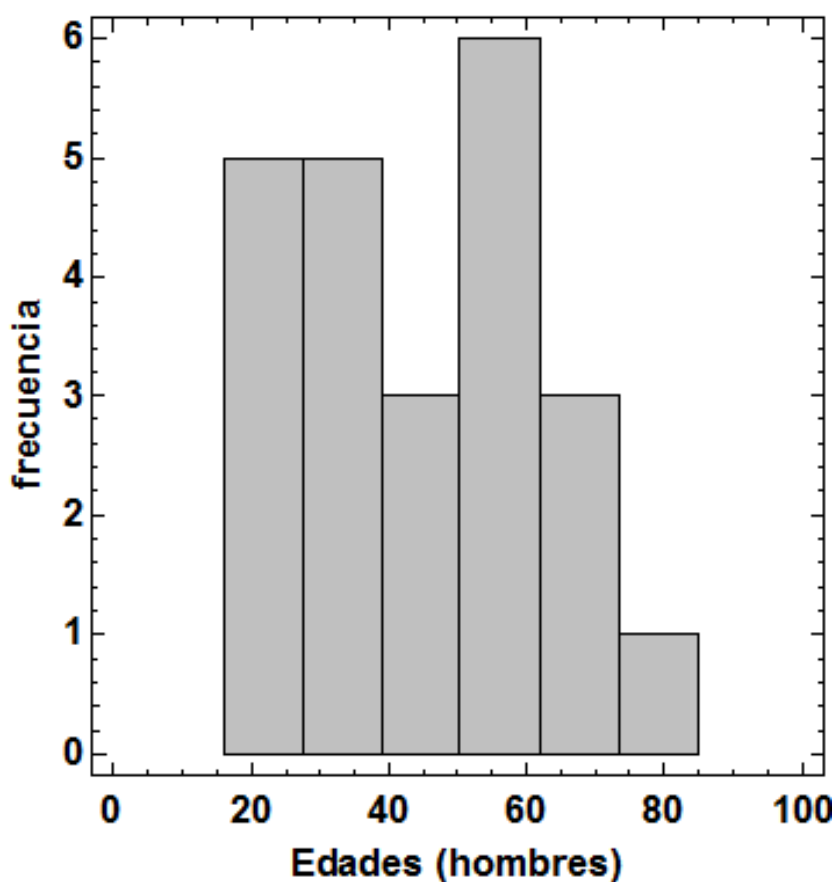
En el gráfico se aprecia de mejor manera la tendencia de edades en pacientes del sexo femenino, donde la frecuencia (eje Y) es el número de pacientes que se encuentran entre un rango de edad (eje X), así, se observa que la mayoría de las pacientes femeninas se encontraban entre los 60 y 80 años de edad.

**Tabla 17. Frecuencias de edades de pacientes del sexo masculino**

Clase	Límite inferior	Límite superior	Frecuencia
	menor de	17	0
1	17	28	5
2	28	39	5
3	39	51	3
4	51	62	6
5	62	74	3
6	74	85	1
	mayor de 85		0
		total	23 hombres

En la tabla se muestran los datos numéricos con respecto a las edades de pacientes del sexo masculino, donde los límites inferior y superior denotan el rango de edades y la frecuencia el número de pacientes que se encontraban en esos rangos, pudiéndose notar que la mayoría de los pacientes se encuentran entre los 16 a 39 años y de los 51 a 62 años de edad.

**Gráfica 3. Histograma de edades de pacientes del sexo masculino**



En el gráfico se aprecia de mejor manera la tendencia de edades en pacientes del sexo masculino, donde la frecuencia (eje Y) es el número de pacientes que se encuentran entre un rango de edad (eje X), así, se observa que la mayoría de los pacientes masculinos se encontraban entre los 20 y 40 años, y de los 50 a 60 años.

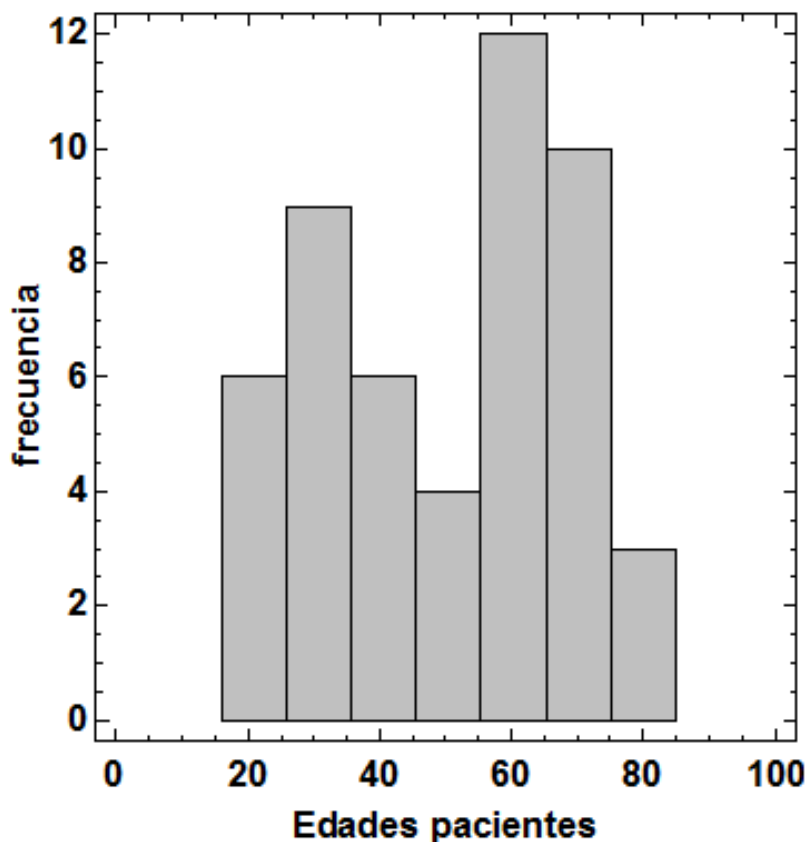


**Tabla 18. Frecuencias de edades de pacientes en general**

Clase	Límite inferior	Límite superior	Frecuencia
	menores a 16		0
1	16	26	6
2	26	36	9
3	36	46	6
4	46	55	4
5	55	65	12
6	65	75	10
7	75	85	3
	mayores de 85		0
		total	50 pacientes

En la tabla se muestran los datos numéricos con respecto a las edades del total de pacientes donde los límites inferior y superior denotan el rango de edades y la frecuencia el número de pacientes que se encontraban en esos rangos, pudiéndose notar que la mayoría de los pacientes se encontraban entre los 55 y 75 años de edad.

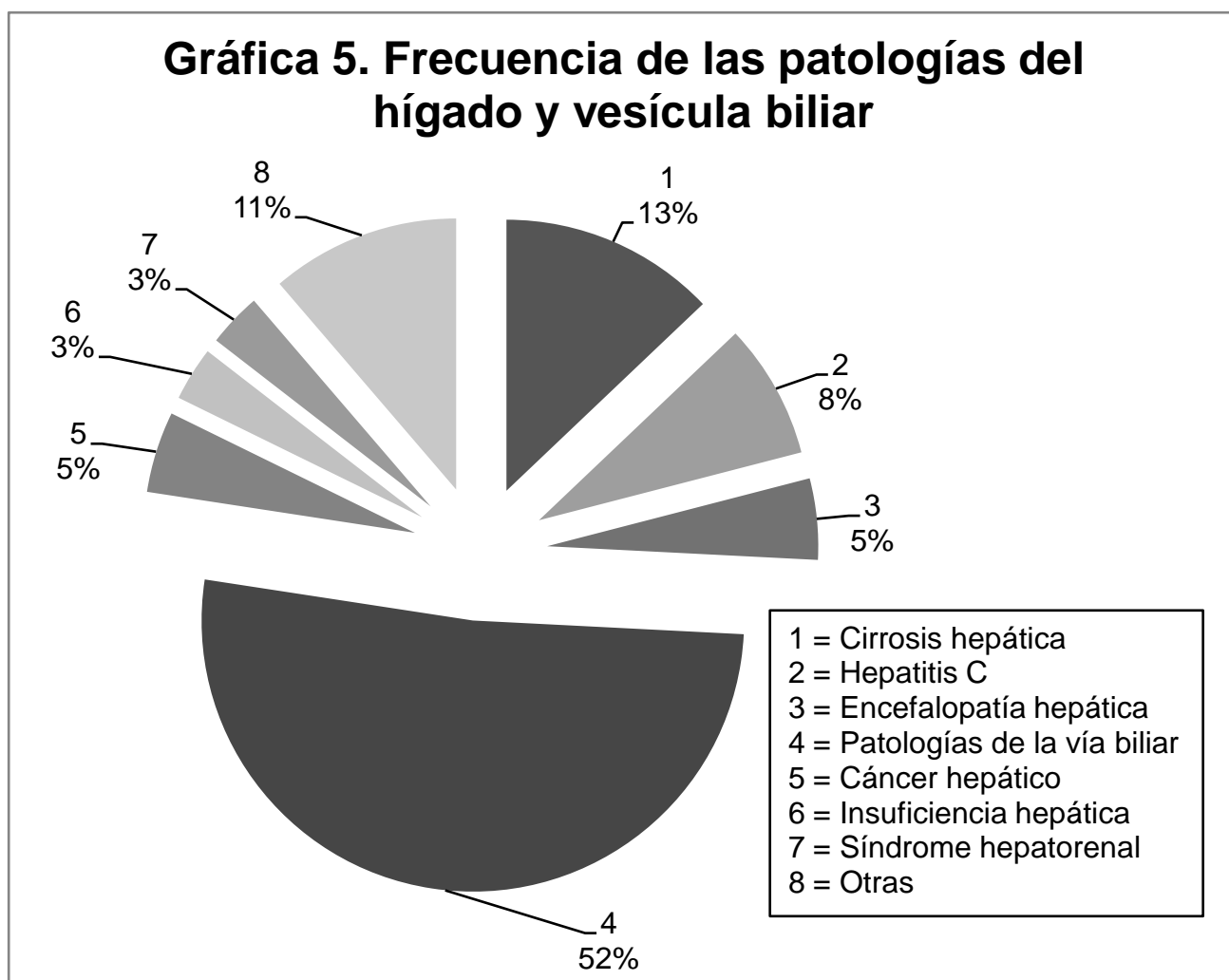
**Gráfica 4. Histograma de edades de pacientes en general**



En el gráfico se aprecia de mejor manera la tendencia de edades del total de pacientes, donde la frecuencia (eje Y) es el número de pacientes que se encuentran entre un rango de edad (eje X), así, se observa que la mayoría de los pacientes se encontraban en edades de 55 y 75 años de edad.

De acuerdo a las tablas y gráficos anteriores, se observa que la mayoría de pacientes son adultos medios y mayores (mayores de 45 años y de 65, respectivamente). Cabe señalar que el hospital en el que se realizó el SFT es de carácter privado y la mayoría de los pacientes que asisten son jubilados y asegurados, estas características influyen en el tipo de pacientes que se reciben en el hospital ya que por lo general estas son atribuidas a adultos mayores, lo cual se refleja en el rango de edad en el que se encontraba la mayoría de los pacientes en SFT, de hecho, el número reducido de pacientes en SFT (50 pacientes) se justifica por lo anterior debido a que la atención médica de patologías del hígado y vesícula biliar es costosa por el tipo de tratamientos médicos y la estancia hospitalaria tan prolongada o recurrente, lo cual no permite que muchos pacientes puedan solventar los gastos de un hospital privado, por lo tanto el número de pacientes atendidos por estas patologías se ve muy limitado.

### 5.2.3. Patologías

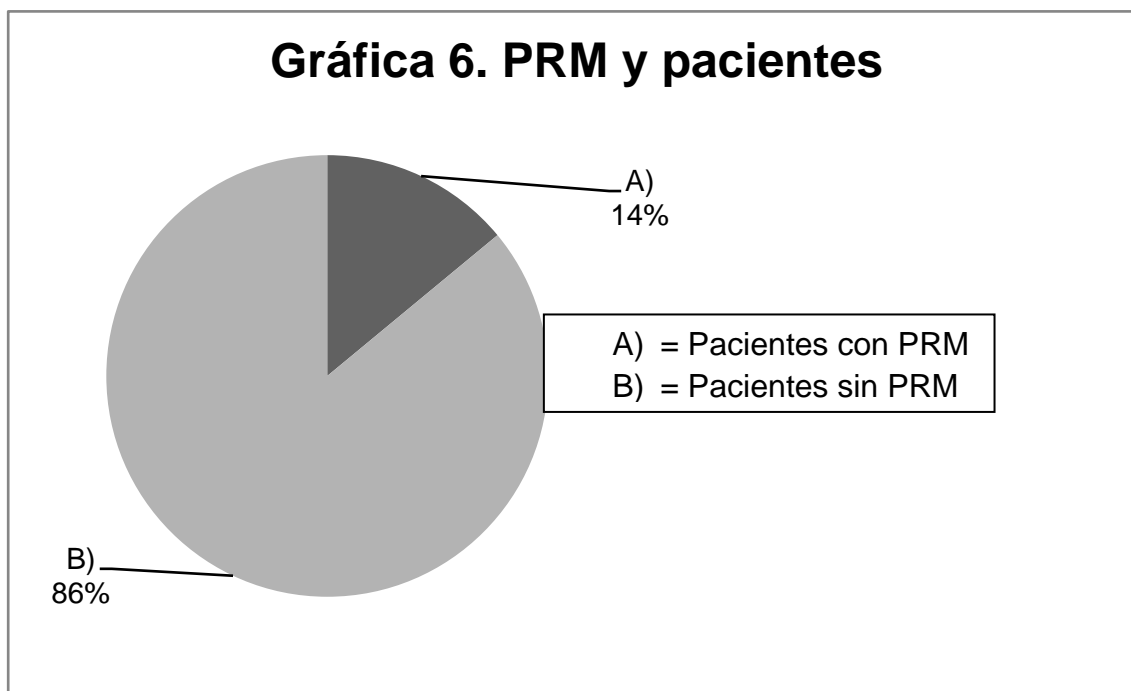


En el gráfico se muestra la frecuencia de los diagnósticos con patologías relacionadas al hígado y vesícula biliar, por ejemplo: las patologías que se presentaron en un gran número de pacientes fueron las relacionadas a la vía biliar.

Más del 50% de los pacientes asistían al hospital para tratamientos quirúrgicos por patologías de la vía biliar, en su mayoría por colecistitis o colelitiasis ya que estas patologías son las principales causas de consulta en el servicio de urgencias y en la consulta externa de cirugía general. La colecistectomía electiva es la intervención quirúrgica más frecuente en los centros hospitalarios del país (no siendo la excepción el Hospital donde se realizó el SFT).

En segundo lugar (13%) se recurría a tratamientos médicos por cirrosis hepática y en tercer lugar (8%) por tratamientos por hepatitis C.

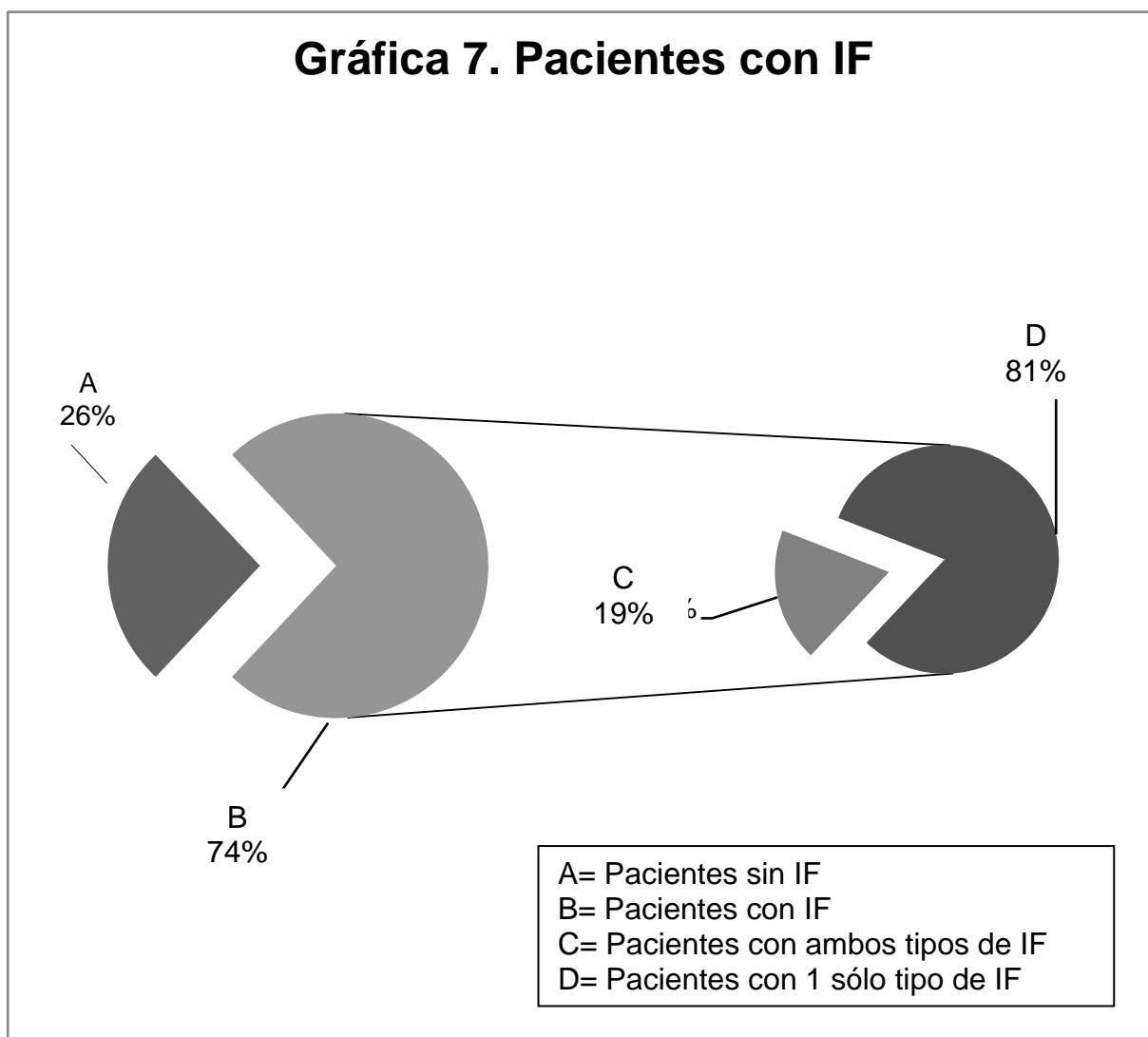
#### 5.2.4. Problemas Relacionados a Medicamento



En el gráfico se muestra que el 14% de pacientes presentó PRM (A) mientras que el 86% de los pacientes no tuvo PRM

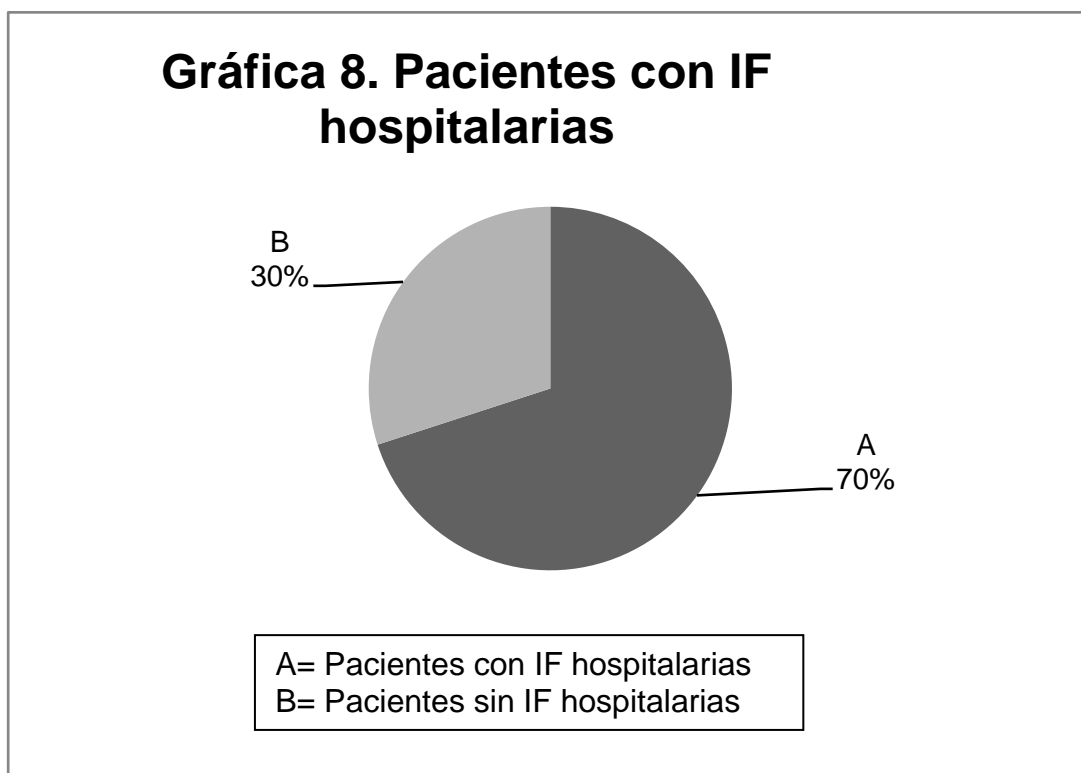
Un porcentaje bajo de pacientes presentó PRM comparado con los que no lo presentaron. Este tipo de PRM en su mayoría eran contraindicaciones de los medicamentos administrados, sólo se dio un caso donde el PRM se refería a que el tratamiento no era el adecuado para la patología en cuestión (en un caso de hepatitis C no se dio algún tipo de tratamiento antiviral). Con respecto a los demás hallazgos de PRM, en su mayoría, eran para la administración de benzodiazepinas (diazepam y clonazepam) contraindicadas en la enfermedad hepática; y bumetanida, contraindicada debido a las posibles complicaciones a nivel hepático.

### 5.2.5. Interacciones Farmacológicas en pacientes



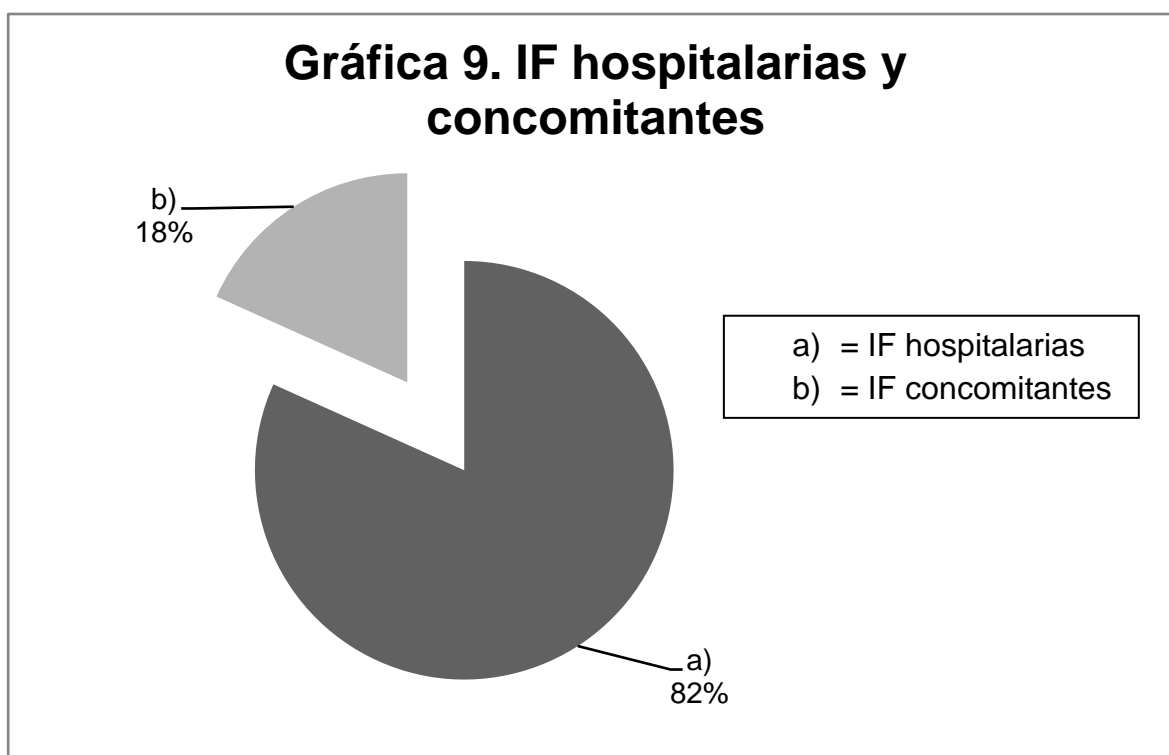
En el gráfico se muestra que del 100% de pacientes en el 74% se hallaron IF (A) (hospitalarias y/o concomitantes), mientras que en el 26% (B) de la población no se encontró ningún tipo de IF.

Además se observa que el 19% de los pacientes con IF presentó ambos tipos de IF, mientras que el 81% restante presentaba 1 sólo tipo de IF ya sea hospitalaria o concomitante únicamente.



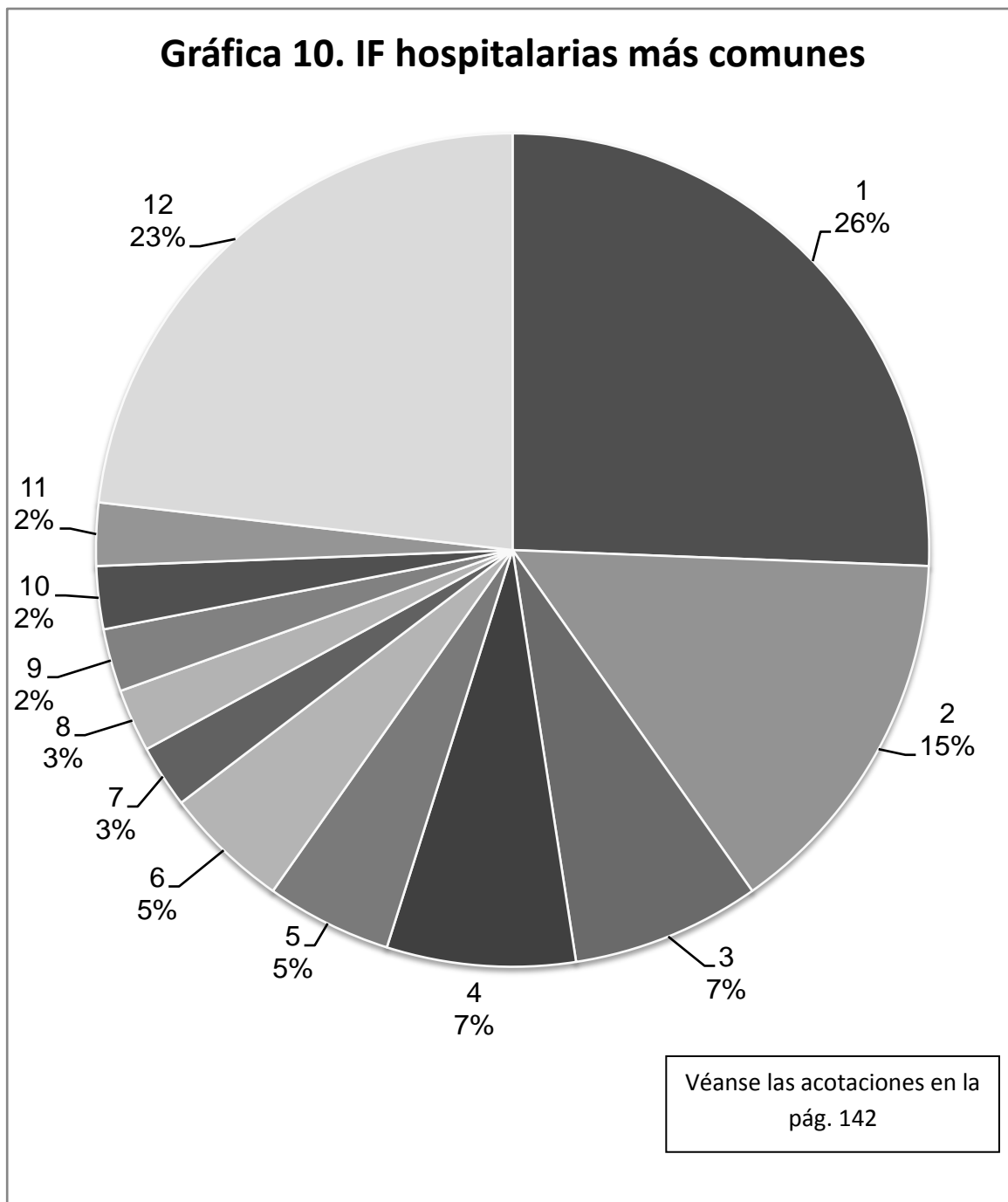
En el gráfico se observa que del 100% de pacientes, 70% de ellos presentaban IF del tipo hospitalario, mientras que el 30% no tuvo IF hospitalaria.

Dado que los pacientes en SFT se encontraban hospitalizados, era de esperarse que las IF hospitalarias se presentaran con gran frecuencia en una gran parte de la población estudiada, aún así, en la revisión de la historia clínica también se tomaba en cuenta la medicación concomitante del paciente y por tanto también se analizaba, por lo que la incidencia de IF concomitantes era poco frecuente ya que algunos pacientes no contaban con otras patologías, además de la hepática o de vesícula biliar, que requirieran medicación; estos casos eran más comunes en pacientes que sólo asistían al hospital por cirugías de la vía biliar.



En el gráfico se muestra que del 100% de las IF halladas el 82% corresponde a IF hospitalarias, mientras que el 18% corresponde a IF concomitantes.

### 5.3. Interacciones farmacológicas encontradas durante el Seguimiento Farmacoterapéutico





### Acotaciones de la Gráfica 10

#	INTERACCIÓN	frecuencia (%) con respecto al total de IF hospitalarias
1	AINE + AINE	26
2	quinolona + AINE	15
3	diurético de asa + Inhibidor de bomba de protones	7
4	AINE + heparina de bajo peso molecular	7
5	ahorradores de potasio + inhibidor de bomba de protones	5
6	inhibidor bomba de protones + benzodiazepinas	5
7	benzamidas + analgésico opióide	2
8	cefalosporina + aminoglucósido	2
9	AINE + diurético de asa	2
10	inhibidor bomba de protones + AINE	2
11	AINE + diuréticos ahorradores de potasio	2
12	otras con incidencia menor a 1%	23

En el gráfico se observan las IF hospitalarias que se presentaron con mayor frecuencia siendo la IF entre AINE la que más se presentó con un 26% del 100% de IF hospitalarias, seguido de la IF de AINE con quinolonas con un 15% de incidencia. Se presentaron otras IF asociadas a AINE y a diuréticos en porcentajes menores a 7% y otras que tuvieron menos de 1% de incidencia sobre el total de IF encontradas.

Las IF hospitalarias de mayor incidencia y de importancia por sus consecuencias en pacientes con patologías y de hígado y vesícula biliar halladas y reportadas durante el SFT fueron las siguientes:

**Tabla 19. IF de mayor incidencia e importancia en pacientes con patologías de hígado y vesícula biliar halladas durante el SFT**

<b>IF</b>	<b>Gravedad</b>	<b>Descripción</b>	<b>Sugerencia al médico</b>
AINE + AINE	potencialmente grave	El uso conjunto de AINE aumenta el riesgo de irritación y hemorragia gástrica, así como de úlcera péptica y perforación.	Se recomienda vigilar signos y síntomas de irritación y sangrado gastrointestinal.
AINE + heparina de bajo peso molecular	grave	Se eleva el riesgo de hemorragia gástrica y alteraciones en la coagulación (actividad plaquetaria).	Se recomienda vigilar signos y síntomas de hemorragias.
AINE + DIURÉTICOS DE ASA	grave	El uso conjunto de diuréticos de asa con AINE puede disminuir el efecto diurético.	Se recomienda vigilar la aparición de edemas periféricos y la diuresis.
AINE + AHORRADORES DE POTASIO	grave	Los aines producen una disminución del efecto diurético, aumenta el riesgo de hiperkalemia y posible nefrotoxicidad.	Se recomienda vigilar la aparición de edemas, los niveles de potasio y la función renal.
IBP + DIURÉTICOS	s/c	El uso concomitante de diuréticos con IBP eleva el riesgo de pérdida de magnesio.	Se recomienda vigilar los niveles de magnesio para evitar hipomagnesemia y sus respectivas consecuencias clínicas.
IBP + BENZODIACEPINAS	s/c	Los inhibidores de bomba de protones como el omeprazol, inhibe el metabolismo del clonazepam aumentando la toxicidad de este último.	Vigilar en el paciente signos de depresión del SNC o sedación, de ocurrir esto se recomienda emplear lorazepam ya que no se ve afectada por el omeprazol.

En la tabla se muestran las IF que se presentaron con mayor frecuencia durante el SFT de pacientes con patologías de hígado y vesícula biliar, y sus respectivas descripciones, sugerencias al médico y gravedad.

Del 100% de las IF hospitalarias encontradas, el 26% corresponde a IF entre AINE dado que la mayoría de los pacientes en SFT presentaban patologías de la vía biliar y por tanto la cirugía era el principal tratamiento, lo cual requería terapias farmacológicas a base de AINE que disminuyeran las consecuencias del tratamiento quirúrgico, por las propiedades de este grupo de fármacos. Además, es común que a la mayoría de los pacientes hospitalarios se les brinde profilaxis para irritación gástrica con IBP, lo cual a su vez, provoca que las IF potenciales con IBP. El paciente con hepatopatologías puede tener trastornos renales que son tratados con diuréticos que pueden interactuar con otros medicamentos de la terapia, lo cual se comprueba dada la alta incidencia de IF relacionadas a diuréticos.

**Tabla 20. Relación entre IF reportadas y contestación**

IF hospitalarias reportadas	IF contestadas	% IF hospitalarias contestadas
62	48	77.4

En la tabla se observa que del total de las IF hospitalarias reportadas el 77.4% tuvo contestación por parte del médico

Se debe destacar la importancia de la aceptación del trabajo realizado en el SFT por parte del médico, lo cual se valora mediante la contestación del mismo hacia los hallazgos reportados.

## 6. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El seguimiento de la terapia medicamentosa del paciente con patologías del hígado y de la vía biliar es fundamental para que esta tenga beneficios en el paciente, de lo contrario, no hacer las consideraciones pertinentes sobre la administración de medicamentos que requieren este tipo de patologías puede traer consecuencias fatales para el paciente, incluso

medicamentos que en un estado saludable parecen no tener repercusiones graves, para este tipo de pacientes su administración debe ser con precaución como los AINE.

Las interacciones farmacológicas más frecuentes encontradas durante el SFT fueron las de administración conjunta de ciertos grupos de fármacos con AINE en pacientes con patologías del hígado y de la vesícula biliar. La administración de AINE es muy común en pacientes tanto ambulatorios como hospitalizados, por ello, debido a los tratamientos médicos y patologías de los pacientes, este tipo de IF eran de esperarse ya que estos medicamentos son los de elección para el tratamiento de dolores agudos que podían presentar los pacientes durante la estancia hospitalaria y más en aquellos con intervención quirúrgica como los que tuvieron colecistectomías por colecistitis u obstrucción de la vía biliar. Además, se sabe que el uso frecuente de estos medicamentos (AINE) tiene reacciones adversas peculiares que pueden ser potencialmente graves de no ser administrados con precaución y con la debida prescripción, además de que existen factores, como el estado patológico, que predisponen a los pacientes para sufrir este tipo de reacciones.

Para el caso del paciente con enfermedad hepática, el metabolismo y la depuración de la mayoría de los AINE pueden verse afectados por cambios de la actividad enzimática, en los niveles de proteínas plasmáticas, en el flujo hepatorenal y en la circulación portosistémica, de hecho la toxicidad por estos fármacos es rara y produce una discreta elevación de las transaminasa, por lo que deben monitorizarse las enzimas hepáticas y suspender el tratamiento siempre que se produzca un empeoramiento de la situación basal de paciente. En pacientes cirróticos, el naproxeno y el diclofenaco deben administrarse a la dosis más baja posible, el ibuprofeno no debe utilizarse en caso de insuficiencia hepática severa, además de que aumentan el riesgo de sangrado gastrointestinal dadas las posibles deficiencias de factores de coagulación por la enfermedad hepática.

En el SFT llevado a cabo, cabe destacar que, como servicio farmacéutico, se le señalaba al médico la gravedad de la interacción farmacológica asociada a AINE mediante una breve descripción de la IF y una sugerencia de seguimiento de la misma (Tabla 19).

Dado el mecanismo de acción de los AINE, se explican de mejor manera las posibles consecuencias de las interacciones farmacológicas encontradas relacionadas a estos fármacos.

En los pacientes con hepatopatologías las consecuencias de las IF encontradas son de gran interés ya que estas podrían complicar gravemente el estado patológico del paciente.

Como se observa en la gráfica 10, la IF hospitalaria de mayor frecuencia encontrada durante el SFT fue la administración conjunta de AINE, de la cual se hizo el respectivo reporte (tabla 19). Un AINE, por sí sólo, es capaz de provocar reacciones adversas a nivel digestivo, sin embargo, si se administra de forma conjunta con otro AINE, por efecto aditivo, la posibilidad de incurrir en esta reacción es aún mayor. No obstante, este grupo farmacológico tiene muchas más reacciones adversas en distintos sistemas, pero es más común que a nivel digestivo se lleve a cabo dado que es la vía oral suele ser la principal vía de administración para la mayoría de ellos lo que provoca un efecto local agudo, que es dependiente de pH y varía con el AINE del que se trate. Por otro lado, por vía parenteral, aunque también por vía enteral también tienen efectos indeseables por acción a nivel sistémico por la acción inhibidora de la síntesis de prostaglandinas. Muchos de los mecanismos fisiológicos protectores de la mucosa gastroduodenal son dependientes de dicha síntesis y su alteración reduce la producción de moco, la secreción de bicarbonato y el flujo sanguíneo a la mucosa. Esta alteración de la barrera protectora permite el desarrollo de una lesión crónica. Además, los AINE alteran la agregación plaquetaria (dependiente de la síntesis de prostaglandinas), lo cual contribuye a aumentar el riesgo de que se produzcan hemorragias, especialmente si existe lesión previa o bien si se administran de forma conjunta con heparinas, la cual fue otra de las IF hospitalarias halladas con gran frecuencia como se observa en la gráfica 10. La acción antiagregante plaquetaria de los AINE es consecuencia del efecto inhibitor sobre la COX-1, que disminuye los niveles de TXA<sub>2</sub> plaquetario, a su vez, las heparinas son capaces de activar la antitrombina III, que limita la formación de coágulos al inactivar a la trombina y al factor X, y también inhiben la agregación plaquetaria como consecuencia de la inhibición de la trombina. Es por ello que si se administran de forma conjunta AINE y heparinas, dados los mecanismos de acción y consecuencias en la hemostasia, se aumenta el riesgo de hemorragias en el paciente, no obstante, hay que tomar en cuenta los efectos que tienen los AINE sobre el tracto gastrointestinal, lesiones potenciales a presentar hemorragias las cuales se pueden ver complicadas por los efecto antiplaquetarios y anticoagulantes de los fármacos respectivos. Aunado a esto, en el hígado se sintetizan numerosos factores de coagulación y proteínas relacionadas a este proceso, y su producción depende del estado patológico del órgano y de la vitamina K por lo que en el paciente con hepatopatologías puede haber deficiencias en la coagulación, por ello debe valorarse la

situación patológica del hígado con pruebas como el tiempo de protrombina ya que si el tiempo de protrombina es prolongado, debe valorarse el riesgo-beneficio de la administración de anticoagulantes y dosis. Con base a lo anterior, se realizó el reporte con respecto a la IF entre AINE y heparinas (Tabla 19).

El progreso de la enfermedad hepática puede dar lugar al síndrome hepatorenal, el cual fue una patología presente en un 3% de los pacientes en SFT (Gráfica 5). Su incidencia puede ser no muy frecuente, sin embargo, debe tenerse en cuenta que es una posible complicación de una hepatopatología, y por tanto la administración de medicamentos debe realizarse con mucha precaución ya que estos medicamentos pueden interactuar con otros y complicar el síndrome.

En el síndrome hepatorenal o en la insuficiencia hepática, es común la administración de fármacos diuréticos con el fin de estimular la excreción renal de agua y electrolitos, como consecuencia de su acción perturbadora sobre el transporte iónico a lo largo de la nefrona. Su objetivo fundamental es conseguir un balance negativo de agua, pero los diuréticos no actúan directamente sobre el agua, sino a través del sodio (diuréticos natriuréticos) o de la osmolaridad (diuréticos osmóticos). La terapia medicamentosa de pacientes con esta patología, suele estar conformada de otro tipo de medicamentos además de los diuréticos, de hecho, en el 4% de las IF corresponde a la administración conjunta de diuréticos (ahorradores de potasio y diuréticos de asa) y AINE (Gráfica 10).

El efecto agudo de los AINE en personas con una función renal normal es prácticamente desdeñable, posiblemente en consonancia con la escasa importancia de la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras en esta situación. Sin embargo, en situaciones patológicas en las que esté comprometida la perfusión renal (como es el caso de pacientes con síndrome hepatorenal por complicación hepática), el riñón incrementa la síntesis de prostaglandinas, que desempeñan un papel esencial para asegurar una velocidad de filtración y un flujo sanguíneo renal adecuados. Esto ocurre en estados de hipotensión y en todos aquellos en que exista hiperactividad del sistema renina-angiotensina o del sistema nervioso simpático, como insuficiencia cardíaca congestiva, contracción de volumen por depleción sódica o cirrosis hepática con ascitis. Son también más proclives a presentar síntomas de toxicidad renal aquellos pacientes con glomerulonefritis crónica o en tratamiento con diuréticos. En estas situaciones los AINE pueden desencadenar diversas nefropatías de carácter agudo: síndrome nefrótico, nefritis

intersticial aguda, necrosis tubular aguda, vasculitis o estados de hipoperfusión renal. Como ocurre con otros efectos, el riesgo varía según el fármaco.

Las prostaglandinas, producidas de forma natural y por otros factores como fármacos (furosemida), influyen en la capacidad renal de regular el equilibrio hidroelectrolítico por varios mecanismos: antagonizando la acción de la hormona antidiurética, inhibiendo el transporte activo de  $\text{Cl}^-$  en la rama ascendente del asa de Henle y regulando el flujo renal. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que inhiben la síntesis de prostaglandinas, antagonizan parcialmente la acción de los diuréticos de asa, lo que origina una disminución en la capacidad para diluir la orina, lo cual conduce a la retención de agua y de  $\text{Na}^+$  y se ve afectada la velocidad de filtración glomerular y el flujo plasmático renal cuando se administran.

Por otro lado los diuréticos ahorradores de potasio, son diuréticos que, al inhibir la reabsorción de  $\text{Na}^+$  por el túbulo contorneado distal y la porción inicial del tubo colector, reducen su intercambio con el  $\text{K}^+$  y, de este modo, disminuyen la eliminación de  $\text{K}^+$ . Por naturaleza de este tipo de fármacos, la acción diurética es escasa, ya que el aumento de la fracción de eliminación de  $\text{Na}^+$  que provocan no supera el 5 %, si a esto es sumada la retención de  $\text{Na}^+$  por acción de AINE, la diuresis es aún más reducida, sin embargo, la reducción del  $\text{K}^+$  por parte del diurético no se ve afectada lo que favorece la retención de  $\text{K}^+$ , ya que las PG encargadas de la eliminación de  $\text{K}^+$  han sido inhibidas por el AINE.

Como consecuencia de los anteriores efectos, los AINE pueden provocar edemas, poner de manifiesto o agravar el síndrome hepatorenal, promover la aparición del mismo o bien, complicar cualquier problema electrolítico en el paciente con hepatopatologías, así es que se puede disminuir la eficacia diurética de los diuréticos del asa y ahorradores de potasio, lo cual se dio aviso al médico tratante de los pacientes con esta IF. (Tabla 19)

Es importante considerar la gravedad del síndrome hepatorenal del paciente hepatópata ya que el cuadro puede ser complicado gravemente por el consumo prolongado y constante de AINE, lo cual puede producir una nefropatía intersticial crónica, que desemboque en una necrosis papilar e insuficiencia renal crónica. El cuadro tiene un comienzo insidioso; sus únicas manifestaciones son una reducción de la función tubular y de la capacidad de concentrar la orina, pudiendo permanecer larvado durante mucho tiempo antes de manifestarse por los síntomas de una insuficiencia renal progresiva: hipertensión, poliuria con nicturia, aumento de

creatinina, anemia, hematuria o una afectación renal aguda: hematuria, polaquiuria, disuria, cólicos renales o infección. En estadios avanzados puede desprenderse la papila renal y aparecer signos de piel o hidronefrosis, secundarios a la obstrucción de las vías urinarias.

Actualmente se considera que el cuadro puede ser ocasionado casi por cualquier AINE, siempre que el consumo sea crónico y abusivo. Sin embargo, y aunque no sea fácil establecer un orden de prelación en cuanto a su toxicidad/seguridad renal, al parecer no todos los AINE están asociados al mismo riesgo. Por ejemplo, se ha encontrado que el fenoprofeno es el AINE más nefrotóxico y que la indometazina es más nefrotóxica que los demás. Por el contrario, el sulindaco, el piroxicam, el meloxicam y los salicilatos no acetilados parece que respetan en mayor grado la función renal.

Como se ha visto, se dio SFT a pacientes con patologías como cirrosis, insuficiencia hepática y síndrome hepatorenal (Gráfica 5), donde el paciente se encuentra propenso a desequilibrios electrolíticos por lo que se requiere el uso de diuréticos los cuales pueden interactuar con otros fármacos. En el SFT se encontró que el 12% de total de IF correspondían a interacciones entre diuréticos de asa e IBP, y diuréticos ahorradores de potasio e IBP, en un 7% y 5% respectivamente (Gráfica 10) de las cuales se hizo el reporte respectivo (tabla 19). Originalmente, el aviso anterior realizado al médico, se formuló con base al buscador de IF “Vademecum” en la red. Aquí se presenta la descripción de la IF y el consejo farmacéutico originales proporcionados por la referencia:

“Control clínico del paciente: Riesgo de hipomagnesemia con la administración concomitante de inhibidores de la bomba de protones (IBP) con diuréticos. Los diuréticos reducen los niveles plasmáticos de magnesio, y se han identificado casos de hipomagnesemia asociado al uso prolongado de IBP.

Consejo: Se recomienda realizar determinaciones plasmáticas de magnesio (antes y periódicamente durante el tratamiento) cuando se administran concomitantemente IBP con diuréticos.

Interacción entre: ahorradores de potasio/diuréticos de asa + Inhibidor de bomba de protones.”  
(Vademecum, 2012)



La importancia de revisar a profundidad esta IF radica en las complicaciones electrolíticas en pacientes donde la situación patológica comprometa el equilibrio electrolítico, como el caso de pacientes hepatópatas, o bien, aquellos con antecedentes de este tipo de desequilibrios.

Los inhibidores de bomba de protones (IBP) son fármacos utilizados en las enfermedades ácido-gástricas. Las preocupaciones clínicas surgen de un pequeño pero creciente número de revisiones retrospectivas de reportes de casos de hipomagnesemia severa inducida por IBP como consecuencia del uso a largo plazo, incluso pocos casos de hiponatremia, hipocalcemia e hipocalcemia se han presentado.

Actualmente, se dice que la absorción intestinal de magnesio puede verse involucrada, pero nada se conoce acerca del mecanismo molecular de los IBP o de los factores de riesgo. A su vez, los diuréticos de asa aumenta la excreción renal de  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$  por lo que, considerando los efectos del los IBP sobre los niveles de magnesio, la hipomagnesemia es un efecto indeseable que puede aparecer durante la administración de ambas clases de medicamentos, que podría verse todavía aún más complicada con síndrome hepatorenal en el paciente por la pérdida simultánea de  $\text{Mg}^{2+}$ .

Por otro lado, la misma descripción de la IF (presentada por la referencia) es para los diuréticos ahorradores de potasio, sin embargo, en la bibliografía, este grupo de diuréticos no tiene repercusiones sobre los niveles de magnesio, de hecho, en situaciones de hipomagnesemia los ahorradores de potasio son utilizados como parte del tratamiento farmacológico con el objetivo de disminuir pérdidas urinarias de magnesio ya que son capaces de ahorrar  $\text{Mg}^{2+}$  además del potasio. Adicionalmente, no hay reporte de casos de hipomagnesemia asociados al uso de esta clase de diuréticos con IBP.

Es importante la estrecha vigilancia al paciente administrado con IBP y diuréticos de asa y que tenga predisposición a presentar complicaciones por antecedentes patológicos mencionados anteriormente, para así lograr identificar la hipomagnesemia y poder dar tratamiento adecuado.

Dado que la administración IBP fue común en los pacientes en SFT, el 5% de las IF halladas y reportadas correspondía a la administración conjunta de IBP con benzodiazepinas (Gráfica 10).

El metabolismo del omeprazol puede enlentecer el metabolismo hepático de otros fármacos y se ha demostrado que induce una reducción en el aclaramiento del diazepam, aunque hay benzodiazepinas que pueden resultar no afectadas como el loracepam, con base a esto se realizó el reporte de la IF (Tabla 19).

El efecto sedante de las benzodiazepinas se ve aumentado cuando se presentan este tipo de IF. Se requiere precauciones especiales en pacientes ancianos, que pueden mostrar mayor sensibilidad a los efectos depresores por lo que efectos adversos y complicaciones graves pueden esperarse, tales como: somnolencia, mareo, retardo psicomotriz, debilidad muscular, sedación excesiva, depresión del SNC y respiratoria

Por otro lado, se debe tomar en cuenta que algunas benzodiazepinas están contraindicadas en enfermedades hepáticas, como es el caso de los pacientes en SFT. Aunque la incidencia de PRM (Gráfica 6), es baja, siempre hay que hacer las consideraciones pertinentes no solo con respecto a las benzodiazepinas, sino para fármacos en general en base a la valoración clínica del paciente, para administraciones con mayor seguridad. Para el caso de las benzodiazepinas, su uso requiere el conocimiento de sus propiedades farmacocinéticas para seleccionar más apropiada según el problema del paciente. Las benzodiazepinas usan en general los mecanismo oxidativos hepáticos, por lo que hay que tener en cuenta que la insuficiencia hepática puede aumentar los tiempos de eliminación hasta 5 veces. En cambio, loracepam, oxacepam o temazepam son metabolizadas por glucuroconjugación, proceso metabólico menos afectado por las enfermedades hepáticas y la edad.

El trabajo realizado durante el SFT es útil si el resto del equipo de salud no se familiariza con la colaboración del Licenciado en Farmacia con este servicio, es por ello, que ante la notificación del hallazgo mediante el formato correspondiente, el médico se veía obligado a revisarlo para continuar con sus anotaciones médicas en el expediente electrónico. En la tabla 20 se observa que el 77% de las IF reportadas tuvo contestación por parte del médico, sin embargo, no se tuvo registro sobre el tipo de contestación realizada, como algún fundamento u observación realizado al hallazgo reportado dado que algunos sólo por cumplir con el requisito de responder se limitaban a escribir una "x" o a decir que eran órdenes del médico tratante. A pesar de ello, la labor de Licenciado en Farmacia en la mejora de la terapia del paciente ya ha sido dada a conocer y conforme se siga implementando el SFT en hospitales el resto del equipo

de salud se irá familiarizando con el trabajo del farmacéutico y la importancia de este en los servicios de salud.

## **7. CONCLUSIONES**

Se realizó el Seguimiento Farmacoterapéutico a un grupo de pacientes con patologías del hígado y de la vesícula biliar siendo las más frecuentes las patologías de la vía biliar presentes en el 52% de la población, seguida de cirrosis hepática presente en el 13% y en tercer lugar por tratamientos por hepatitis C en el 8%.

Se colaboró en la implementación del Seguimiento Farmacoterapéutico en un hospital privado de la Ciudad de México realizando el procedimiento para el beneficio de los pacientes.

Se logró la integración y reconocimiento del farmacéutico en el equipo de salud del hospital a través de la comunicación escrita al médico señalando sugerencias hacia la terapia farmacológica del paciente que mejoraran la seguridad de la terapia del paciente.

Se analizó la terapia farmacológica de los pacientes en seguimiento de los cuales el 70% presentó interacciones farmacológicas y el 14% presentó otros problemas relacionados a medicamentos como contraindicaciones de administración, lo cual muestra la importancia de este servicio farmacéutico en la mejora de la calidad de la salud del paciente.

Durante el Seguimiento Farmacoterapéutico se encontró que las interacciones de mayor importancia y frecuencia en la población fueron AINE-AINE (26%), AINE-heparinas (7%) y AINE-diuréticos (4%) las cuales deben ser administradas con extrema precaución considerando riesgo-beneficio dadas las consecuencias graves que pueden tener sobre la enfermedad hepática, lo cual remarca la importancia de la labor del Farmacéutico en la mejora de la terapia farmacológica y por tanto de la salud del paciente.

En la detección de interacciones farmacológicas fue importante considerar la medicación concomitante en donde se encontró que el 19% de la población, además de tener interacciones en la medicación intrahospitalaria, tenía interacciones en la medicación concomitante, lo que destaca que este tipo de problemas están presentes no solo en pacientes hospitalizados sino también en pacientes ambulatorios.

## 8. REFERENCIAS

- Arenós, C., García, A., Herrero, A., & García, B. (1995). Fracaso Renal agudo asociado a diuréticos y a Antiinflamatorios no esteroideos. *Farmacia Hospitalaria*, XIX(2), 179-180. Consulta en línea: [http://www.sefh.es/revistas/vol19/n3/179\\_180.PDF](http://www.sefh.es/revistas/vol19/n3/179_180.PDF). Fecha de consulta: 20-07-12
- Bravo, L. (2005). Manual De Farmacoterapia. España: Elsevier. Pág. 86
- Calvo, M., & Planas, M. (2008). *Interrelación entre fármacos y nutrientes en situaciones fisiopatológicas determinadas*. Barcelona: Editorial Glosa. Pág 224, 238-240
- De Ahumada, I., María, S., & Serrano, J. (2003). *Farmacología Práctica para las Diplomaturas de ciencias de la salud*. España: Díaz de Santos. Pág. 136.
- Duran, M. (2008). Farmacología para Fisioterapeutas. España: Ed. Médica Panamericana. Pág. 91.
- Franco, F. (2004). Gastroenterología y Hepatología. Bogotá: Corporación para Investigaciones Biológicas. Pág. 256-258.
- García, J. (2000). Oncología clínica básica. España: Arán ediciones. Pag. 429
- Gennaro, A. (2003). Remington Farmacia (Vigésima edición ed., Vol. II). España: Médica Panamericana. Pág, 2104.
- Herrerías, J. (1996). Tratado de hepatología. España. Universidad de Sevilla. Pág. 543, 739, 1010-1021.
- Jiménez, V.; Borrás, C. (2006). Calidad farmacoterapéutica. España: Universidad de Valencia. Pág. 373-383.
- Kelley, W. (1993). Medicina Interna. España: Médica Panamericana. Pág. 693, 943
- Kumar, V. (2005). Robbins & Cotran: Patología Humana. España: Elsevier. Pág. 203-209.

- López, A.; Moreno, L.; Villagrasa, V. (2005). Manual de Farmacología: Guía para el uso racional de medicamentos. España: Elsevier. Págs. 52-60.
- Lüllmann, H., Hein, L., & Mohr, K. (2010). Farmacología: Texto y atlas. España: Médica Panamericana. Pág. 162, 186-187.
- Mendoza, N. (2008). Farmacología Médica. México: Ed. Médica Panamericana. Pág. 291, 358, 391, 814.
- Parrilla, P. (2010). Cirugía AEC. España: Ed. Médica Panamericana. Pág. 725-733.
- Popock, G. (2005). Fisiología Humana: La base de la Medicina. España: Elsevier. Pág. 65.
- Ricard, F. (2008). Tratado de Osteopatía visceral y medicina interna: Sistema Digestivo. España: Ed. Médica Panamericana. Págs. 148-149.
- Rodrigo, L. (2009). Tratamiento De Las Enfermedades Digestivas. España: Médica Panamericana. Pág. 71-72.
- Silva, M., & Tuneu, V. (2010). Revisión sistemática sobre la implantación y la evaluación del seguimiento farmacoterapéutico en pacientes hospitalizados. *Farmacia Hospitalaria*, 34(3), 106-124.
- Taylor, M. (2003). Lo esencial en Farmacología: Sistema circulatorio. España: Elsevier. Pág. 146.
- <http://www.healthcare.com/medications/interactions-with-omeprazole-15860.php>. Fecha de consulta 23-07-2012.

### **Referencias de apoyo**

- Anaya, J., Cañas, C., & Cervera, R. (2005). *Autoinmunidad y enfermedad autoinmune*. Colombia: Corporación para investigaciones biológicas. Pág. 341, 354.
- Arias, T. (1999). *Glosario de medicamentos: desarrollo, evaluación y uso*. EUA: OPS. Pág. 18.

- Baños, J. (2002). *Principios de Farmacología Clínica: Bases científicas de la utilización de medicamentos*. España: Elsevier. Pág. 273-292.
- Carrasco, S. (2006). Fundamentos básicos de anestesia y reanimación en Medicina de Urgencias, Emergencias y catástrofes. Madrid: Arán Ediciones. Pág. 112-113
- De Luis, D. (2010). *Dietoterapia, nutrición clínica y metabolismo*. España: Díaz de Santos. Pág. 373
- Hall, J. (2011). *Tratado de fisiología Médica*. España: Elsevier. Pág. 554-560.
- Hernández, M. (1994). *Pediatría*. Madrid: Díaz de Santos. Pág. 641, 650.
- Hess, M., Hoenderop, J., Bindels, R. (2012). Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump Inhibition. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*.
- Mestres, C. (2011). *Farmacología en nutrición*. México: Médica Panamericana. Pág. 343
- Moore, K. (2007). *Anatomía con orientación clínica*. México: Médica Panamericana. Pág. 301-309.
- Moreira, V., & López, A. (Julio de 2005). Hepatopatía alcohólica. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 97(7). Artículo en línea: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=s1130-01082005000700009&script=sci\\_arttext](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=s1130-01082005000700009&script=sci_arttext). Fecha de consulta: 10 de diciembre 2011.
- Page, C. (1998). *Farmacología integrada*. España: Elsevier. Pág. 406-409
- Rang, H. (2012). *Farmacología* (Séptima Edición ed.). Barcelona, España: Elsevier. Pág. 510-515.
- Saézn, D. (1995). *Principios de Farmacología General Y Administración de Fármacos*. Costa Rica: Universidad de Costa Rica. Pág. 134
- Salcedo, A. (1998). *Fibrosis quística*. Madrid: Díaz de Santos. Pág- 176
- Sánchez, I. (2006). Manual SERMEF de Rehabilitación y Medicina Física. España: Médica Panamericana. Pág. 458.

Segarra, E. (2006). *Fisiología de los aparatos y sistemas*. Ecuador: Universidad de Cuenca. Pág. 98-120.

Segura, J. (1996). *Ecografía abdominal*. Madrid: Normal. Pág: 154-155.

Silverthorn, D. (2008). *Fisiología Humana: un enfoque integrado*. Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana. Pág. 320.

Vay, D. (2008). *Anatomía y Fisiología Humana*. Barcelona, España: Paidotribo. Pág. 225-226.

Velasco, A. (2001). *Compendio de Farmacología General*. España: Díaz de Santos. Pág. 243.

Consulta en línea: [http://www.alfa1.org/info\\_alfa1\\_higado\\_pruebas\\_funcion\\_hepatica.htm](http://www.alfa1.org/info_alfa1_higado_pruebas_funcion_hepatica.htm). Fecha de consulta: 20-Sept-2011

Consulta en línea:

[http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/gastro/vol\\_18n2/hepatitis\\_alcoholica.htm](http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/gastro/vol_18n2/hepatitis_alcoholica.htm). Fecha de consulta: 26 Sept 2011

Consulta en línea:

<http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1660/37/1v0n1660a13108120pdf001.pdf>. Fecha de consulta: 4 noviembre 2011

Consulta en línea:

<http://www.centrodefamilia.org.co/images/archivos/laboratorio/ivsimposio/archivos/fp.pdf>. Fecha de consulta: 4 noviembre 2011

1. Formato "Hoja de perfil terapéutico"

<b>CENTRO MEDICO PRIVADO</b>				FARMACEUTICO: <input style="width: 100%;" type="text"/>		FECHA: <input style="width: 100%;" type="text"/>	
<b>COMITÉ DE FARMACIA, TERAPÉUTICA Y FARMACOVIGILANCIA</b>						EXPEDIENTE: <input style="width: 100%;" type="text"/>	
<b><u>HOJA DE PERFIL TERAPEUTICO</u></b>						FOLIO: <input style="width: 100%;" type="text"/>	
						HABITACION: <input style="width: 100%;" type="text"/>	
NOMBRE: <input style="width: 100%;" type="text"/>			FECHA DE NACIMIENTO: <input style="width: 100%;" type="text"/>			EDAD: <input style="width: 100%;" type="text"/>	
SEXO: <input style="width: 100%;" type="text"/>	PESO: <input style="width: 100%;" type="text"/>	TALLA: <input style="width: 100%;" type="text"/>	FECHA DE INGRESO: <input style="width: 100%;" type="text"/>				
DIAGNOSTICO: <input style="width: 100%;" type="text"/>							
DIANOSTICO SECUNDARIO: <input style="width: 100%;" type="text"/>							
MEDICO: <input style="width: 100%;" type="text"/>				ALERGIAS: <input style="width: 100%;" type="text"/>			
<b>PRESCRIPCION MEDICA</b>							
	NOMBRE DE MEDICAMENTO (COMERCIAL Y GENÉRICO)	DOSIS	VIA DE ADM.	HORARIO	SOSPECHA DE RAM	SOSPECHA DE PRM	PROBLEMA DE IF
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
●=hallazgo							

Hoja 1 del formato de "Hoja de perfil terapéutico", en la cual se recopilan los datos personales del pacientes, así como los datos correspondientes al diagnóstico y la medicación.



TRATAMIENTO CONCOMITANTE/AUTOMEDICACION									
	NOMBRE DE MEDICAMENTO (COMERCIAL Y GENÉRICO)	RAM	PRM	IF		NOMBRE DE MEDICAMENTO (COMERCIAL Y GENÉRICO)	RAM	PRM	IF
1									
2									
3									
4									
5									

●= hallazgo

MEDICAMENTOS INTERACTUANTES	INTERACCIÓN	RECOMENDACIÓN

Hoja 2 del formato de "Hoja de perfil terapéutico", en la cual se concentran los datos de terapia farmacológica concomitante del paciente (es decir, aquella que toma regularmente como paciente ambulatorio) así como si existen IF entre la misma; por otro lado, en la parte inferior se anota lo correspondiente a IF encontradas durante el SFT.

PRESION ARTERIAL												
	PARAMETRO											PARAMETRO
	Bilirrubina total (mg/dl)											GGT (U/L)
	Bilirrubina indirecta (mg/dl)											AST/TGO (U/L)
	Bilirrubina directa (mg/dl)											Amonio (μg/dL)
	ALT/GTP (U/L)											TP (s)

↑ = parámetro elevado comparado con los límites normales

HORA							HORA
GLICEMIA CAPILAR							GLICEMIA CAPILAR

Hoja 3 del formato de “Hoja de perfil terapéutico”, en el cual se recopilan los datos objetivos del paciente como presión arterial y datos bioquímicos.



## 2. Formato “Notificación de evento”

CENTRO MEDICO PRIVADO COMITÉ DE FARMACIA, TERAPÉUTICA Y FARMACOVIGILANCIA <u>NOTIFICACIÓN DE EVENTO</u>		
		FECHA: _____
PACIENTE: _____	FECHA DE NACIMIENTO: _____	FARMACÉUTICO: _____
MÉDICO TRATANTE: _____		FOLIO: _____
HALLAZGO : _____		HABITACIÓN: _____
MEDICAMENTO (s):		
DESCRIPCIÓN DEL HALLAZGO:		
RECOMENDACIÓN:		
RESPUESTA/PLAN A SEGUIR:		
Espacio destinado a la respuesta del médico		
PARA CONOCIMIENTO Y ENTREVISTA CON EL MÉDICO TRATANTE. RECIBE NOMBRE Y FIRMA JEFE DE SERVICIO Y/O MEDICO DE <u>GUARDIA</u>		
<b>SE SUSPENDE LA ADMINISTRACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS INVOLUCRADOS EN ESTE HALLAZGO HASTA NUEVA ORDEN PARA DESPUES RECIBIR LA EVALUACIÓN JUSTIFICADA DEL MÉDICO TRATANTE</b>		

Hoja única del formato “Notificación de evento”, en el cual se realiza el reporte de la IF encontrada durante el SFT. Este va dirigido al médico.