



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS EN  
ODONTOLOGÍA EN PACIENTES CON HEPATOPATÍA  
ALCOHÓLICA.**

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N A   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

JOCELYN ORTÍZ NAVA

TUTORA: Esp. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA

ASESOR: Mtro. ISRAEL MORALES SÁNCHEZ

2016

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX



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.

*Mamá, este trabajo es dedicado especialmente para tí. Con todo mí amor, porque esto es fruto de tu esfuerzo constante y de tu apoyo incondicional. Te agradezco infinitamente todo el sacrificio que hiciste. Sé lo mucho que sufriste para darme la carrera que elegí, no hay día que no me sienta bendecida por tenerte a mí lado. Eres el ser más preciado y al que más amo. No existe la manera de pagarte todo lo que has hecho por mí, eres la mejor y admiro la entrega que tienes hacia tus hijos. Este camino no fue fácil, pero sabíamos que juntas lo lograríamos. Eres mí mayor ejemplo como madre, amiga y como mujer. Te amo.*

*A mis hermanos, Jorge y Dani, gracias por apoyarme constantemente, por alegrarme los días. Por confiar en mí, por ser de mis primeros pacientes. Su preocupación y su ayuda para que salga adelante lo valoro mucho. Son unas personas maravillosas, mis favoritas, y estoy muy agradecida de tenerlos en mí vida. Los adoro.*

*Ángel, gracias por nunca dejarme sola, por demostrarme que un padre no es el que engendra sino el que cría. Te tengo un especial cariño, respeto y una profunda gratitud, porque acompañaste a mí madre y no la abandonaste cuando me dieron la oportunidad de estudiar Odontología, aun conociendo el sacrificio que implicaba estudiar esta carrera. Eres un hombre admirable y te quiero como a un padre. Gracias por todo.*

*A mí abuelita Angeles, mí segunda madre. Gracias infinitas porque tu cariño y tus cuidados me cobijan día a día. Eres la mujer más fuerte que conozco, con un corazón tan grande dispuesto a dar todo por los suyos. No sólo alimentas a esta tragona, alimentas mí alma al procurarme como una verdadera madre. Te quiero como no imaginas.*

*David, sabes lo especial que eres para mí. Agradezco tu paciencia y todo tu apoyo, no sólo en este último proyecto, sino a lo largo de todo este camino*

*universitario, nunca me soltaste la mano, hemos crecido juntos y con nadie hubiera querido compartir tanto como contigo. Gracias por no dejarme sola, por animarme y por tu amor, que es sinceramente correspondido.*

*Especial mención a personas muy importantes en mi vida **Diana, Rodrigo, Ramsés, Tía Eva, Zaira, Gonzalo, Tío Migue y Tía Evangelina** gracias por demostrarme su apoyo. A la familia no se le escoge, pero una y mil veces los elegiría.*

*A unas queridas personas, que con su ejemplo me motivo a crecer como profesional de la salud. Su aprendizaje ha madurado mi formación académica y laboral. Mi agradecimiento va más allá por toda su enseñanza. Gracias por permitirme entrar en su círculo odontológico, por brindarme su confianza y amistad. Son unos excelentes odontólogos y unas maravillosas personas. Mi mayor admiración y respeto a la **Dra. Esme, Dra. Irma y Dr. Carlos.***

*A mis amigos, **Lau, Normita, Oscar y Yopí,** mi estancia en la Facultad fue tan agradable gracias a ustedes. Agradezco su verdadera amistad, que perdure a lo largo de nuestras vidas.*

*A mi amada **Facultad,** le tengo una enorme gratitud por abrirme las puertas. Por formarme como cirujana dentista. Por enseñarme a valorar y a ser agradecida. Por mostrarme que brindar atención dental es un compromiso y una responsabilidad enorme, y que en nuestras manos está ayudar a nuestro país.*

*A mi tutora **Dra. Luz** y a mi asesor **Dr. Israel** gracias por guiar este trabajo. Sin su dedicación no se hubiera consumado este último objetivo de titulación. Gracias por darme el último empujón para forjarme como profesionalista.*

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>7</b>
<b>CAPÍTULO 1 GENERALIDADES DEL HÍGADO.....</b>	<b>9</b>
1.1 Anatomía macroscópica.....	9
1.2 Anatomía microscópica.....	10
1.3 Fisiología del hígado.....	12
<b>CAPÍTULO 2 HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA.....</b>	<b>14</b>
2.1 Definición de alcohol.....	14
2.2 Metabolismo del etanol.....	14
2.3 Etiopatogenia.....	16
2.3.1 Esteatosis hepática alcohólica.....	16
2.3.2 Hepatitis alcohólica.....	17
2.3.3 Fibrosis alcohólica (cirrosis).....	20
2.4 Anatomía patológica.....	21
2.4.1 Esteatosis hepática alcohólica.....	21
2.4.2 Hepatitis alcohólica.....	22
2.4.3 Cirrosis alcohólica.....	23
2.5 Factores de riesgo.....	24
2.6 Características clínicas.....	28
2.6.1 Esteatosis hepática alcohólica.....	28
2.6.2 Hepatitis alcohólica.....	29
2.6.3 Cirrosis alcohólica.....	31
2.7 Manifestaciones orales.....	34
2.8 Pruebas de función hepática.....	36
2.8.1 Pruebas indicadoras de necrosis.....	36

2.8.2	Pruebas indicadoras de colestasis.....	36
2.8.3	Pruebas metabólicas.....	37
2.8.4	Pruebas que evalúan la síntesis proteica.....	38
2.9	Diagnóstico.....	38
2.9.1	Anamnesis.....	38
2.9.2	Exploración física.....	39
2.9.3	Pruebas hepáticas.....	40
2.9.4	Diagnóstico por imagen.....	40
2.9.5	Biopsia hepática.....	41
2.10	Tratamiento.....	42
2.10.1	Tratamiento general.....	42
2.10.2	Tratamiento específico.....	44

### **CAPÍTULO 3 GENERALIDADES FARMACOLÓGICAS.....47**

3.1	Conceptos generales.....	47
3.2	Metabolismo de los fármacos en el hígado.....	48
3.3	Influencia del hígado en la farmacodinamia y farmacocinética..	53

### **CAPÍTULO 4 CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS EN ODONTOLOGÍA EN PACIENTES CON HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA.....57**

4.1	Consideraciones generales.....	57
4.2	Consideraciones farmacológicas.....	59
4.3	Analgésicos.....	61
4.3.1	Paracetamol.....	61
4.3.2	Antiinflamatorios no esteroideos.....	62
4.3.3	Opioides.....	66

<b>4.4 Antibióticos.....</b>	<b>71</b>
4.4.1 Amoxicilina.....	71
4.4.2 Amoxicilina con ácido clavulánico.....	72
4.4.3 Ampicilina.....	73
4.4.4 Clindamicina.....	74
4.4.5 Eritromicina.....	75
4.4.6 Cefalexina.....	76
4.4.7 Ceftriaxona.....	77
4.4.8 Ciprofloxacino.....	78
4.4.9 Metronidazol.....	79
<b>4.5 Anestésicos.....</b>	<b>80</b>
4.5.1 Lidocaína.....	80
4.5.2 Lidocaína con epinefrina.....	81
<b>4.6 Recomendaciones para la dosificación de fármacos en pacientes con enfermedad hepática.....</b>	<b>82</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>85</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>87</b>



## INTRODUCCIÓN

El consumo excesivo de bebidas alcohólicas es un problema actual de mucha importancia. Es una de las principales causas de mortalidad en nuestro país, las consecuencias incluyen problemas familiares, económicos, laborales, sociales, físicos y mentales.

Representa un reto de especial interés en el sector salud, ya que afecta la integridad física del dependiente del alcohol. El abuso crónico de esta sustancia genera múltiples daños en el organismo, afectando a muchos órganos, en especial al hígado. Cuando se encuentra alterado el funcionamiento del hígado, órgano de vital importancia, se desencadenará una serie de modificaciones en el resto de los sistemas corporales, que ponen en riesgo la vida de la persona.

El deterioro en el hígado por el efecto del alcohol, puede ocasionar hepatopatía alcohólica, no todas las personas que ingieran con abundancia y con un patrón prolongado etanol desarrollarán hepatopatía alcohólica. Existen factores de riesgo, que incrementan la aparición de esta enfermedad. Se puede manifestar en diferente intensidad, su espectro va desde hígado graso, hepatitis alcohólica o cirrosis alcohólica.

Como servidor de salud, es nuestro deber brindar atención dental a este tipo de pacientes. El verdadero conflicto, es que nos vamos a enfrentar con pacientes alcohólicos que no han sido diagnosticados con hepatopatía alcohólica, por ende, desconocen su estado de funcionamiento hepático. En la consulta dental debemos indagar sobre sus hábitos personales, hacer hincapié en el consumo de bebidas alcohólicas, sospechar si existe alguna alteración hepática. El diagnóstico oportuno de la dependencia alcohólica, nos arrojará posibles datos para detectar una hepatopatía alcohólica. Estos



pacientes requieren de un tratamiento multidisciplinario, realizar la interconsulta con profesionales de la salud, le brindará al paciente el tratamiento preciso.

El hígado es el órgano principal de los procesos metabólicos de los fármacos. En la enfermedad hepática se originan cambios en la farmacocinética y farmacodinamia, esto condiciona a diversas alteraciones. Una atención odontológica muchas veces requiere la administración de medicamentos. En pacientes con daño hepático, la función metabólica del hígado está alterada, es por ello, que debemos tener precaución al momento de prescribir un fármaco, para evitar reacciones adversas.

En este trabajo se incluyen algunas consideraciones que debemos tener presentes para prescribir el medicamento ideal. Así como recomendaciones en la dosis o que medicamentos debemos evitar.



## CAPÍTULO 1 GENERALIDADES DEL HÍGADO

### 1.1 Anatomía macroscópica del hígado

El hígado es la glándula de mayor tamaño del organismo, de color café rojizo. Tiene un peso aproximado de 1 500 g y representa un 2.5% del peso corporal en el adulto. <sup>1,2</sup>

Se ubica en el cuadrante superior derecho del abdomen, debajo del diafragma, protegido por la caja torácica, por encima del estómago. Presenta cuatro lóbulos: derecho, izquierdo, cuadrado y caudado. Tiene una cara diafragmática y una visceral. Toda su superficie está recubierta por la cápsula de Glisson. <sup>1,2</sup> Figura 1

El hígado recibe sangre de dos fuentes: a través de la vena porta y la arteria hepática. Por la vena porta hepática entra el 75% a 80% y la arteria hepática proporciona entre el 20% y 25% de la sangre que recibe el hígado. El 50% de la oxigenación de las células hepáticas depende del sistema porta y el otro 50% depende de la arteria hepática. La sangre portal transporta nutrientes absorbidos en el tubo digestivo, y la sangre arterial del tronco celíaco. El drenaje venoso se lleva a cabo por las venas suprahepáticas que desembocan en la vena cava inferior. La inervación proviene del nervio vago izquierdo (ramos hepáticos) y de la porción celíaca del plexo celíaco. <sup>2,3</sup>

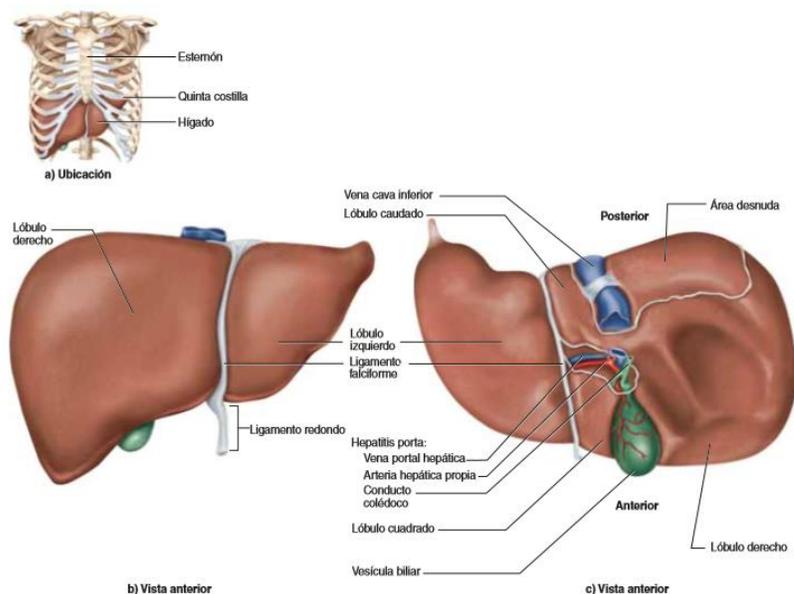


Figura 1 Anatomía macroscópica del hígado. <sup>4</sup>

## 1.2 Anatomía microscópica

El interior del hígado está organizado en unidades denominadas lobulillos hepáticos, de casi 2 mm de largo por 1 mm de diámetro, cada lobulillo consta de una vena central, que desemboca a las venas suprahepáticas, alrededor de estas venas se disponen placas de células cilíndricas, denominadas hepatocitos. Estas placas tienen un espesor de una a dos células. Las columnas de hepatocitos están separadas entre sí por canales vasculares, llamados sinusoides hepáticos. En la periferia de los lobulillos se encuentran los espacios porta, que contienen las venas de las ramas portal y arterial, y el conducto biliar. Cada hepatocito se encuentra en aposición con canalículos biliares, que drenan a los conductos biliares intralobulillares. La sangre que procede de la arteria hepática y de la vena portal se mezcla en los sinusoides para pasar a las venas centrolobulillares. Los sinusoides en sus paredes incluyen células endoteliales, también contienen células fagocíticas que son los macrófagos hepáticos (células de Kupffer) y células estrelladas. La

unidad estructural y funcional es el acino hepático, centrado por un espacio porta y con las venas centrolobulillares dispuestas en la periferia (figura 2).<sup>4,5</sup>

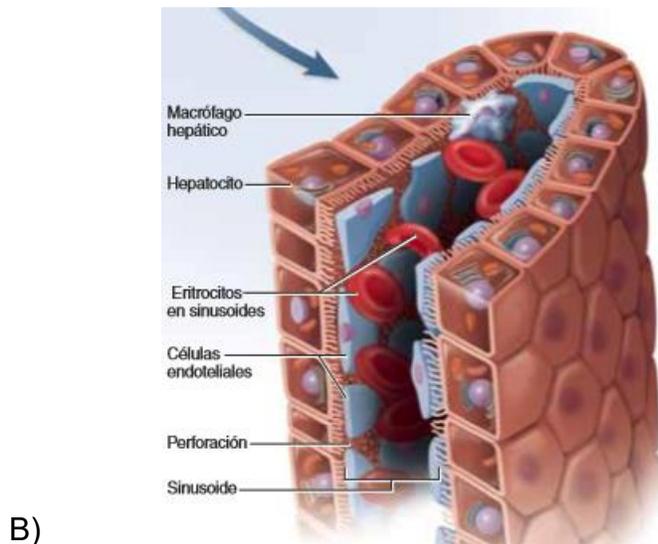
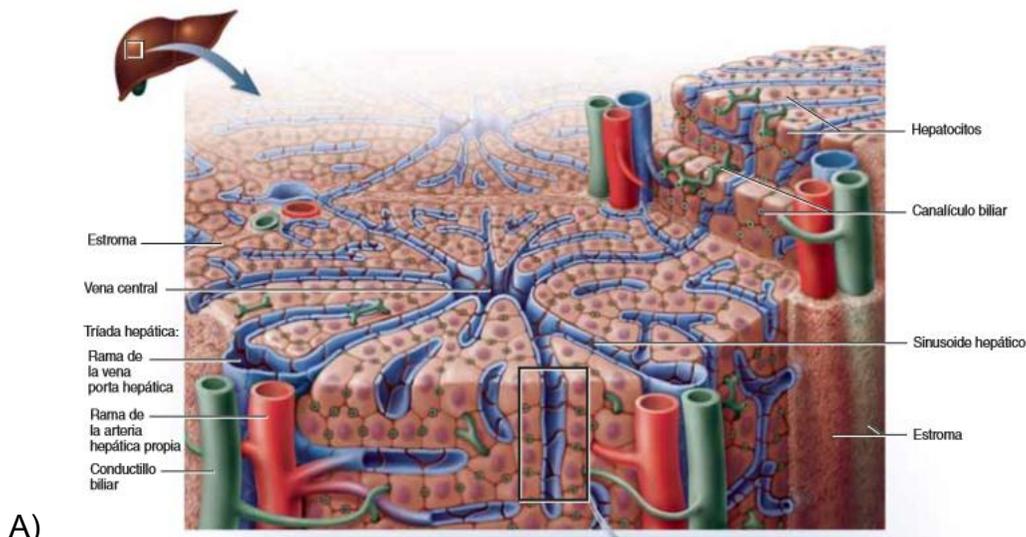


Figura 2 Anatomía microscópica del hígado.

A) Lóbulos hepáticos y sus relaciones con los vasos sanguíneos y biliares.

B) Sinusoide hepático.



### 1.3 Fisiología del hígado

- Metabolismo de los hidratos de carbono. El hígado interviene en el almacenamiento del glucógeno, retiene los azúcares de la alimentación y transforma la glucosa en glucógeno, para que éste se deposite (glucogenogénesis); puede despolimerizar el glucógeno en glucosa (glucogenólisis) y luego transformar ésta en ácido pirúvico (glucólisis); cumple la función de conversión de galactosa y fructuosa en glucosa; en ausencia de glucosa transforma aminoácidos y glicerol en glucosa (gluconeogénesis). Desempeña una función amortiguadora de glucosa, mantiene la estabilidad de la glucemia durante el período postprandial, eliminando el exceso y regresándolo.
- Metabolismo de aminoácidos. Las funciones principales son: desaminación de los aminoácidos; formación de urea para eliminar el amoníaco de los líquidos corporales (ciclo de la urea); síntesis de aminoácidos y otros compuestos químicos a partir de estos; constituye un reservorio de aminoácidos libres.
- Síntesis de proteínas plasmáticas (albúmina, transferrina, fibrinógeno, protrombina, angiotensinógeno, ceruloplasmina); y de factores de coagulación.
- Metabolismo de lípidos. Las funciones concretas son: oxidación de los ácidos grasos para proveer energía ( $\beta$ -oxidación y cetogénesis); síntesis de colesterol, fosfolípidos y lipoproteínas; biosíntesis de ácidos grasos a partir de proteínas y de hidratos de carbono.
- Metabolismo y excreción de la bilirrubina. Producto terminal de la descomposición de la hemoglobina.
- Formación y secreción de bilis, secreta al día 500 mL de bilis, contribuye en la digestión y absorción de grasas, así como vía de excreción de desechos.



- Metabolismo de los fármacos, hormonas y otras sustancias. Detoxificación de fármacos a través de reacciones de biotransformación.
- Almacenamiento de vitaminas, principalmente la vitamina A, vitamina D y vitamina B<sub>12</sub>.
- Deposita hierro en forma de ferritina.
- Función fagocitaria. Las células Kupffer poseen la capacidad de eliminar bacterias y antígenos.<sup>5,6,7</sup>



## CAPÍTULO 2. HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA

### 2.1 Definición de alcohol

Los alcoholes constituyen un amplio grupo de compuestos orgánicos derivados de los hidrocarburos que contienen uno o varios grupos hidroxilo (-OH). El etanol ( $C_2H_5OH$ , alcohol etílico) es uno de los compuestos de este grupo y es el principal componente psicoactivo de las bebidas alcohólicas, también se utiliza como combustible, como disolvente y en la industria química.<sup>8</sup>

### 2.2 Metabolismo del alcohol

Una vez ingerido el alcohol es rápidamente absorbido por el tubo digestivo; después se distribuye a todos los tejidos y líquidos del organismo en proporción directa a la concentración sanguínea. El 10% del alcohol absorbido es eliminado por los riñones, la piel y los pulmones. El resto es metabolizado en el hígado, donde sufre dos procesos oxidativos que lo transforman primero en acetaldehído y después en acetato.<sup>9,10</sup>

El primer paso en el metabolismo del etanol, en el interior del hepatocito se efectúa a través de tres sistemas enzimáticos: el sistema de la vía alcohol-deshidrogenasa (ADH), localizado en el citosol de los hepatocitos; el sistema microsomal oxidativo del etanol (MEOS), ubicado en el retículo endoplásmico, estos dos sistemas producen trastornos metabólicos y tóxicos específicos. Una tercera vía con menor importancia, es el sistema de la catalasa, que tiene lugar en los peroxisomas, en ésta, el etanol se degrada en circunstancias inusuales.<sup>11</sup>



- **Sistema de la vía alcohol-deshidrogenasa (ADH)**

El sistema de la ADH es la principal vía de oxidación. Es una enzima que cataliza el etanol en acetaldehído, simultáneamente hay reducción del cofactor nicotina-adenina-dinucleótido (NAD) a nicotino-adenina-dinucleótido reducido (NADH).<sup>9</sup>

- **Sistema microsomal oxidativo (MEOS)**

El MEOS es el mecanismo principal de adaptación en el alcoholismo crónico, cuando se encuentra saturada la capacidad de la ADH. Incluye la inducción del citocromo P450, particularmente la CYP2E1, localizada en el retículo endoplásmico liso. Produce liberación de electrones incrementando la formación de radicales libres de oxígeno (anión superóxido  $O_2^-$ , peróxido de hidrógeno  $H_2O_2$ , radical hidróxilo  $OH^-$ ) y por ende, estrés oxidativo con daño hepatocitario (figura 3).<sup>9,12</sup>

- **Vía de la catalasa**

Es la tercera ruta del metabolismo del etanol, mediada por la catalasa, se localiza en los peroxisomas y mitocondrias de los hepatocitos, utiliza peróxido de hidrógeno como sustrato. Tiene importancia mínima, ya que metaboliza no más de un 5% del etanol en el hígado.<sup>10,11</sup>

En el segundo paso, el acetaldehído (ACh) producido por el metabolismo del etanol, presenta otra oxidación, se convierte en acetato por acción de la acetaldehído deshidrogenasa (ALDH), de la cual se conocen dos isoenzimas: una se localiza en el citosol y se activa cuando la concentración de acetaldehído es elevada (ALDH-1); y la otra en las mitocondrias y actúa en condiciones fisiológicas (ALDH-2). El producto final, el acetato, después se utiliza en la cadena respiratoria mitocondrial.<sup>9</sup>

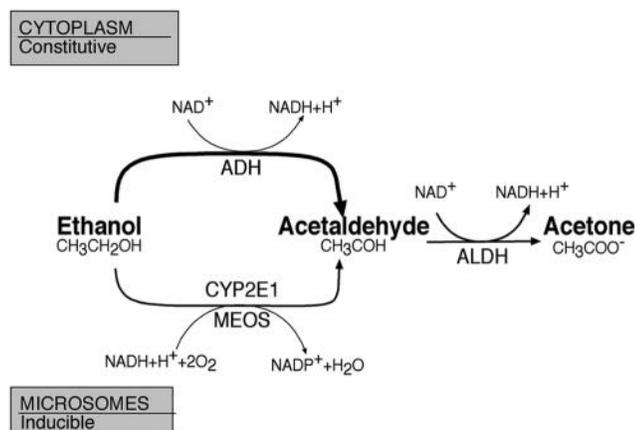


Figura 3 Metabolismo del alcohol.

## 2.3 Etiopatogenia

La hepatopatía alcohólica se manifiesta con tres espectros de lesiones: esteatosis hepática, hepatitis alcohólica y cirrosis. Las consecuencias del metabolismo del alcohol contribuyen con varios grados de daño hepático: generación de acetaldehído y formación de aductos. Cambios en el estado redox del hepatocito. Formación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, estrés oxidativo y formación de acetato.<sup>13</sup>

### 2.3.1 Esteatosis hepática alcohólica

La esteatosis, es la primera respuesta del hígado por el abuso del alcohol, se caracteriza por la acumulación de grasa (principalmente triglicéridos, fosfolípidos y ésteres de colesterol) en los hepatocitos.

El metabolismo oxidativo del alcohol genera un exceso de nicotinamida adenina dinucleótico reducido (NADH). Los cambios en el potencial de óxido-reducción en la  $\text{NAD}/\text{NADH}$  en el hígado inhiben la oxidación mitocondrial (beta oxidación) de los ácidos grasos. La ingesta del alcohol también

aumenta el suministro de lípidos en el hígado desde el intestino delgado, aumentando la movilización de los ácidos grasos del tejido adiposo y la absorción de estos por el hígado. Además el etanol aumenta la síntesis de lípidos a través de la regulación del SREBP-1c, un factor transcripcional que promueve la síntesis de ácidos grasos al activar genes que regulan la lipogénesis, al aumentar directamente la transcripción del gen de SREBP a través del acetaldehído y sus metabolitos (figura 4).<sup>13,14</sup>

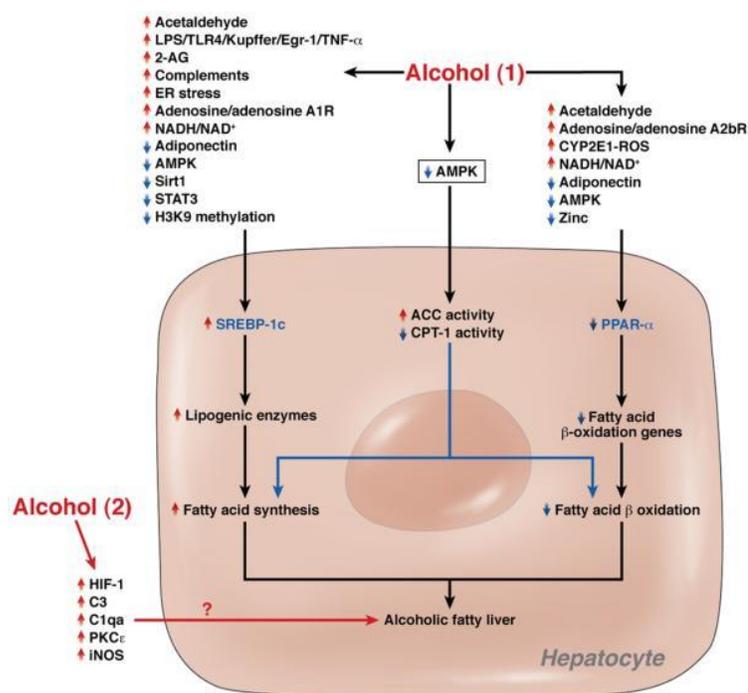


Figura 4 Mecanismo de la esteatosis hepática.

### 2.3.2 Hepatitis alcohólica

El hígado graso alcohólico puede desarrollar inflamación parenquimatosa y daño hepatocelular. La hepatitis alcohólica es un síndrome caracterizado por infiltración de células inflamatorias fundamentalmente neutrófilos, macrófagos, además de linfocitos. Son varios los factores que contribuyen al desarrollo de hepatitis alcohólica.<sup>15</sup>



-Hepatotoxicidad del etanol. . El acetaldehído, tiene efectos muy tóxicos para los hepatocitos, genera una variedad de aductos proteicos y alteraciones funcionales, como daño mitocondrial, promueve la reducción del glutatión, peroxidación lipídica, estrés oxidativo. El acetato, resultado de la oxidación del acetaldehído, no tiene hepatotoxicidad directa, tiene regulación en la respuesta inflamatoria, al promover citoquinas proinflamatorias en los macrófagos. <sup>13,14</sup>

-Apoptosis. La apoptosis resulta de múltiples mecanismos, la hepatotoxicidad del etanol, estrés oxidativo, inducción de moléculas de señalización (TNF- $\alpha$ , factor de necrosis tumoral alfa).<sup>14</sup>

-Activación de la inmunidad innata. El abuso de alcohol causa crecimiento bacteriano, aumenta la permeabilidad intestinal y la translocación de bacterias, elevando la concentración de lipopolisacáridos. Provoca la acción inflamatoria de las células Kupffer, el lipopolisacárido se une al CD14 (antígeno, en inglés cluster of differentiation), que se combinan con TLR4 (Toll-Like receptor 4, proteína del sistema inmune innato) y activa los genes de múltiples citoquinas proinflamatorias, como la interleucina-8, TNF, proteína quimiotáctica de monocitos (PCM-1), así mismo lleva la producción de estrés oxidativo, que causan daño hepatocelular. También se activa el complemento C3 y C5. La activación de los componentes de inmunidad innata desencadena protección hepática, regenerativa y respuestas antiinflamatorias que reducen el daño inducido por alcohol. <sup>14,15</sup>

-Infiltración de neutrófilos. La inflamación a nivel hepático conlleva a la infiltración tisular por neutrófilos. Estos son estimulados por la liberación de citoquinas y quimioquinas (FNT-  $\alpha$ , IL-1, IL-8, IL-17), por las células de Kupffer, las células estrelladas hepáticas. Los factores que inducen la producción de citoquinas son el acetaldehído, lipopolisacáridos, FNT-  $\alpha$

(factor de necrosis tumoral alfa). Otras quimiocinas y citoquinas promueven la infiltración de neutrófilos durante la progresión de hepatitis alcohólica.<sup>13,14</sup>

-La activación de la inmunidad adquirida. Los pacientes con hepatitis alcohólica tienen mayores niveles de anticuerpos contra los aductos de la peroxidación lipídica. El consumo de alcohol prolongado aumenta el estrés oxidativo, lo que genera productos de la peroxidación de lípidos, que modifican muchas proteínas, que sirven como antígenos para activar la respuesta de inmunidad adquirida (figura 5).<sup>14</sup>

-La inhibición de la regeneración del hígado. Después de una lesión o pérdida de tejido el hígado puede regenerarse. Se produce a través de proliferación de hepatocitos adultos remanentes, células epiteliales biliares y endoteliales. En condiciones patógenas, cuando el consumo de alcohol es a largo plazo, no sólo causa la muerte de hepatocitos, también puede inhibir su proliferación, por lo tanto, contribuye a la patogénesis de la enfermedad hepática alcohólica.

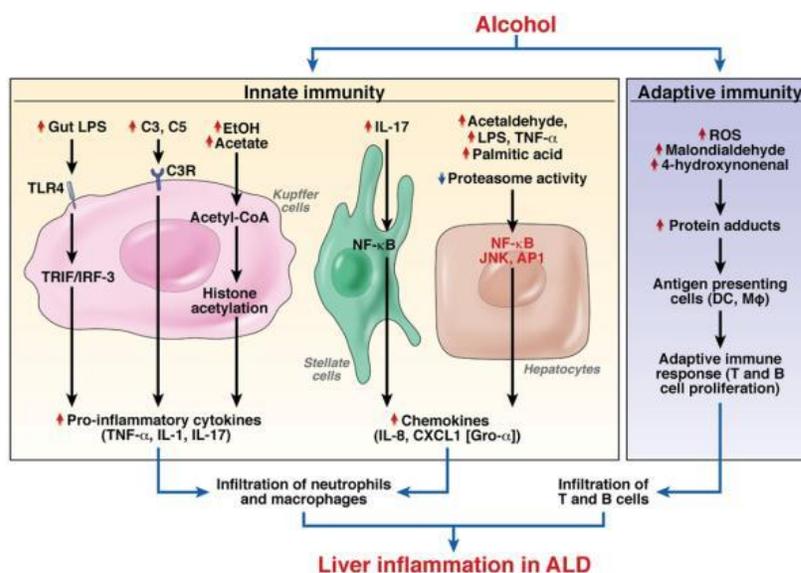


Figura 5 Mecanismo de la inflamación en la hepatitis alcohólica.



### 2.3.3 Fibrosis alcohólica (cirrosis)

Es una respuesta de cicatrización de heridas crónicas, se caracteriza por la acumulación excesiva de colágeno y matriz proteica extracelular. Las células estrelladas hepáticas activadas, son la principal fuente de producción de matriz proteica extracelular, además de fibroblastos portales y miofibroblastos derivados de la médula ósea. El daño hepatocelular aumenta los niveles de citoquinas, quimiocinas, componentes del sistema de inmunidad innata que inducen la activación de células estrelladas hepáticas y fibrogénesis.<sup>13</sup>

-LPS activa TLR4. Los lipopolisacáridos (LPS) estimulan las células de Kupffer para producir citoquinas, quimiocinas, elevan la producción del factor de crecimiento transformante alfa (TGF- $\alpha$ ) y promueven la activación del sistema de células hematopoyéticas, activan las señales de TLR4 en las células endoteliales y regulan la angiogénesis y fibrogénesis.<sup>15</sup>

-La activación de células estrelladas por acetaldehído. Los metabolitos del etanol, como el acetaldehído puede activar las células estrelladas hepáticas, las principales productoras de colágeno en el hígado dañado. Esto ocurre debido a que aumentan los niveles de citoquinas, quimioquinas, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento transformante (TGF- $\alpha$ ) (figura 6).<sup>13, 14, 15</sup>

-El etanol suprime efectos antifibróticos. El alcohol inhibe los efectos antifibróticos de las células natural killer, las que destruyen las células estrelladas activadas, promoviendo así la fibrosis hepática. Inducen la detección del ciclo celular y apoptosis.<sup>14</sup>

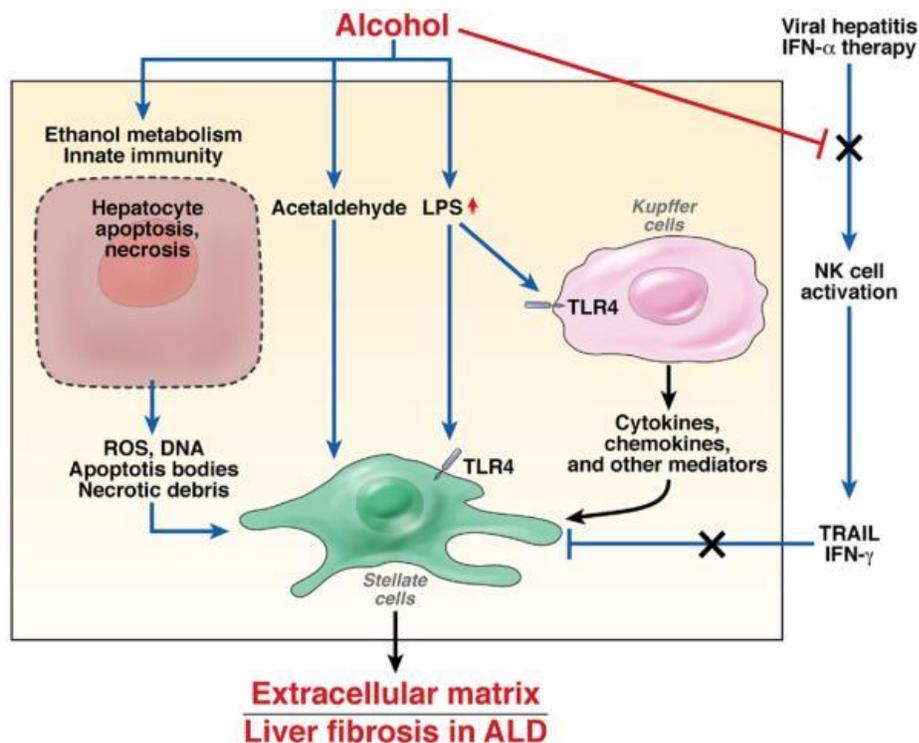


Figura 6 Mecanismo de la fibrosis en la hepatopatía alcohólica.

## 2.4 Anatomía patológica

### 2.4.1 Esteatosis hepática

La lesión consiste en acumulación de gotículas (vacuolas) de lípidos en los hepatocitos. Al inicio los lípidos aparecen como pequeñas gotículas, que confluyen en vacuolas más grandes sin membrana que ocupa todo el citoplasma y distienden el hepatocito, desplazan el núcleo hacia la periferia. La esteatosis se localiza principalmente en áreas centrolobulillares, sin embargo puede ocupar todo el lobulillo. Las mitocondrias están aumentadas de tamaño y el retículo endoplásmico liso está hiperplásico. <sup>5,16</sup> Figura 7

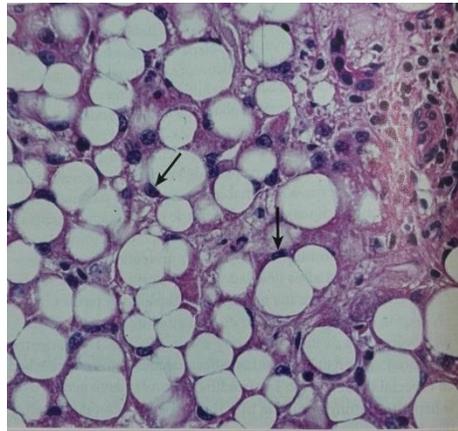


Figura 7 Microfotografía del hígado graso.<sup>17</sup>

## 2.4.2 Hepatitis alcohólica

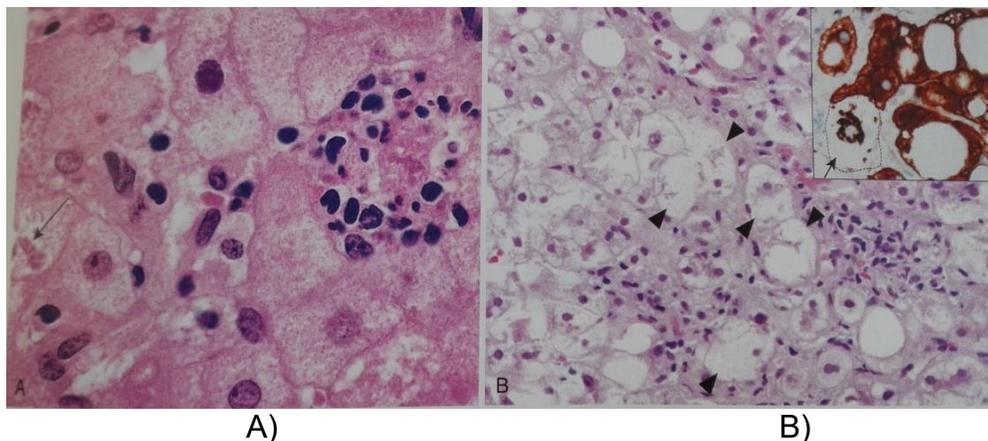
La característica fundamental de la hepatitis es la lesión de los hepatocitos que se manifiesta por:

-Tumefacción y necrosis de los hepatocitos. Los hepatocitos muestran edema, la tumefacción se atribuye al acúmulo de grasa, agua y proteínas, adquieren una degeneración en balón. Se caracteriza por la existencia de áreas de necrosis celular, en donde los hepatocitos se muestran grandes y presentan un citoplasma claro, tienen núcleo picnótico y cariorrexis.<sup>10,16</sup>

-Cuerpos de Mallory-Denk (o hialina alcohólica). Algunos hepatocitos dispersos y dañados contienen material sólido agregado homogéneo, amorfo, de límites irregulares y distribución perinuclear, se presentan como espículas irregulares. Estas inclusiones citoplasmáticas están constituidas por una agregación de fibrillas proteicas intermedias.<sup>10</sup>

-Infiltración polimorfonuclear (neutrófilo). Los hepatocitos en degeneración y principalmente los que contienen cuerpos de Mallory-Denk presentan un infiltrado inflamatorio intralobulillar más difuso. Los neutrófilos permean el

lobulillo hepático y se acumulan alrededor de los hepatocitos dañados (figura 8).<sup>10,16</sup>



A) Células inflamatorias y cuerpo de Mallory- Denk.  
B) Hepatocitos balonizados.

### 2.4.3 Cirrosis alcohólica

A la exposición crónica al alcohol hay activación de las células estrelladas sinusoidales y de los fibroblastos portales, que depositan colágeno intrasinusoidal alrededor de las venas centrales, y producen fibrosis. En el espacio de Disse se forma una cicatriz persinusoidal que se extiende hacia fuera y rodea a los hepatocitos en cúmulos. Las cicatrices unen los espacios porta, se condensan formando tabiques fibrosos centro-portales, cuando se forman nódulos, aparece la cirrosis (figura 9).<sup>10,16</sup>

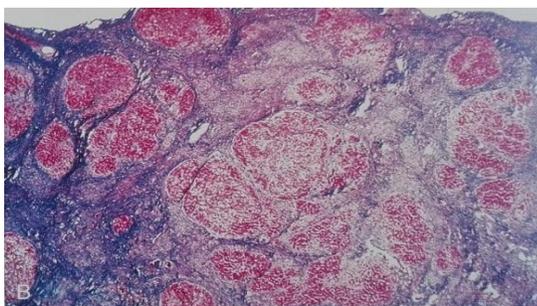


Figura 9 Microscopia de la cirrosis, pequeños nódulos atrapados por un tejido fibroso.

## 2.5 Factores de riesgo

Los factores de riesgo para contraer enfermedad hepática pueden ser propios del huésped o ambientales, genéticos o adquiridos.<sup>13,15</sup>

- **Consumo de alcohol**

-Cantidad. La cantidad de alcohol ingerido es el factor de riesgo más importante para desarrollar enfermedad hepática alcohólica. El riesgo de progresar a cirrosis se incrementa con la ingestión de 60-80 gramos al día del alcohol por diez años o más en hombres y 20-40 gramos al día en mujeres. Sólo entre el 6% a 40% desarrolla cirrosis.<sup>13,15</sup>

-Tipo de bebida alcohólica. Consumir cerveza o licores destilados contribuye en mayor medida a desarrollar enfermedad hepática alcohólica, en comparación con quienes consumen vino.<sup>13,18</sup> Figura 10

-Patrón de consumo. Beber fuera de la hora de comidas incrementa 2.7 veces el riesgo de enfermedad hepática alcohólica comparado con el consumo de alcohol sólo durante las comidas. El consumo compulsivo de alcohol, 5 tragos para un hombre y 4 tragos para una mujer en dos horas, muestra incremento de riesgo.<sup>9,15</sup>



Figura 10 Tipo de bebida.<sup>49</sup>

- **Factores genéticos**

Existen variaciones en los genes que codifican las enzimas antioxidantes, enzimas que metabolizan el alcohol, las citoquinas y otros mediadores de la inflamación. Los polimorfismos de genes implicados en el metabolismo del alcohol (enzima alcohol deshidrogenasa, acetaldehído deshidrogenasa, sistema citocromo P450) y en aquellos que regulan la liberación de citoquinas mediada por endotoxinas tienen una asociación significativa con la hepatopatía alcohólica. Existe mayor prevalencia de alcoholismo en niños adoptados y criados por padres biológicos alcohólicos que los niños adoptados y criados por padres no alcohólicos.<sup>13,15,18</sup>

- **Sexo**

Las mujeres son más susceptibles a desarrollar enfermedad hepática alcohólica. Se ha demostrado ser dos veces más sensible a la hepatotoxicidad por alcohol a una edad más temprana y con un consumo menor en comparación con los hombres. Hay una menor cantidad de la enzima alcohol deshidrogenasa alcohólica gástrica, mayores niveles de alcohol en sangre con una ingesta de la misma cantidad de alcohol que los hombres, hay cambios en la absorción del alcohol en el ciclo menstrual.<sup>9,15,18</sup>

Figura 11



Figura 11 Mujer como factor de riesgo.<sup>50</sup>



- **Edad**

La edad promedio se encuentra entre 40 y 50 años.<sup>9</sup>

- **Raza**

La herencia racial y étnica puede estar relacionada con la lesión hepática. La tasa de desarrollo de cirrosis alcohólica es mayor en hombres afroamericanos e hispanos y en menor medida en hombres caucásicos. Y las tasas de mortalidad son más altas en los hombres hispanos.<sup>9,13</sup>

- **Estado de nutrición**

La mortalidad puede aumentar cuando a la hepatopatía hepática alcohólica se le suma un estado de desnutrición. Anormalidades en los micronutrientes, como la carencia de vitamina A o los bajos niveles de vitamina E, favorecen el estrés oxidativo y daño hepatocitario. El alcohol promueve la absorción de hierro en el intestino, la presencia de depósitos de hierro produce radicales libres de oxígeno, lo que conlleva a un desequilibrio oxidativo y progresión de lesión hepática.<sup>9,13,18</sup>

- **Lípidos**

En animales en experimentación, una dieta rica en grasas poliinsaturadas promovieron la enfermedad hepática alcohólica, mientras que las dietas ricas en grasas saturadas tuvieron un papel protector.<sup>13</sup>

- **Obesidad**

Es un factor importante, ya que la obesidad empeora la hepatopatía alcohólica, al favorecer el progreso de la fibrosis y la aparición de cirrosis alcohólica.<sup>13,15</sup> Figura 12



Figura 12 Obesidad como factor de riesgo. <sup>51</sup>

- **Tabaquismo**

El consumo de tabaco acelera la progresión de la fibrosis en pacientes con hepatopatía alcohólica. <sup>9</sup>

- **Infecciones por virus**

Existe una relación sinérgica entre la hepatitis viral crónica y el alcohol. La combinación del alcohol y el virus de la hepatitis C predisponen a que avance más rápido la lesión hepática. Ambos factores empeoran el pronóstico, aumentan la mortalidad. Se cree que el alcohol aumenta la viremia, altera la respuesta inmunitaria al virus y disminuye la eficacia del tratamiento antiviral, y el virus de la hepatitis C puede potenciar el estrés oxidativo por el metabolismo del alcohol. Los individuos con infección por el virus de la hepatitis C y que consumen más de 30-50 g diarios de alcohol, tienen 4 veces más probabilidades de desarrollar fibrosis. <sup>9,15,18</sup>

- **Exposición a hepatotoxinas**

La vitamina A o el acetaminofeno actúan de forma sinérgica con el alcohol y pueden elevar el riesgo de daño hepático. <sup>9</sup>

## 2.6 Características clínicas

### 2.6.1 Esteatosis hepática alcohólica

Suele ser asintomática. Es evidente solo con la identificación de hepatomegalia blanda e indolora. Es reversible tras la abstinencia del abuso del alcohol. Ocasionalmente aparecen síntomas como náuseas o vómitos, astenia y molestia en el hipocondrio derecho.<sup>9,19</sup> Figura 13

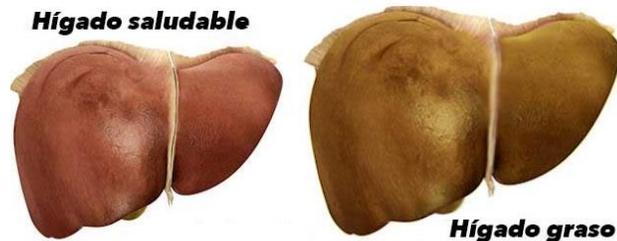


Figura 13 Hígado graso. Hepatomegalia.<sup>52</sup>

Hay niveles anormales de aminotransferasas y bilirrubina. Los niveles elevados de bilirrubina indirecta indican hemólisis. El síndrome de Zieve es causado por la supresión prolongada del abuso del alcohol, se considera una condición metabólica aguda caracterizada por anemia hemolítica, hiperlipoproteinemia, ictericia y dolor abdominal. El nivel de la aminotransferasa aspartato (AST) es más alto que la alanina aminotransferasa (ALT), con una relación AST/ALT superior a 2. Los niveles de la gamma-glutamil-transpeptidasa pueden estar elevados, así como del colesterol y del ácido úrico. Los pacientes pueden presentar hipertrigliceridemia y macrocitosis.<sup>19</sup>

En la ecografía se muestra hepatomegalia, ecogenicidad aumentada, difuminación vascular, pérdida de definición del diafragma y atenuación

profunda, pared abdominal engrosada. Las características ecográficas muestran deposición de grasa focal que genera el patrón del hígado brillante.<sup>9,19</sup>

## 2.6.2 Hepatitis alcohólica

La hepatitis alcohólica puede ser asintomática o cursar como un síndrome clínico fulminante. Se caracteriza por malestar general, fiebre, náuseas, vómitos, anorexia, debilidad muscular, anemia, trombocitopenia, pérdida de peso y diarrea. Las complicaciones son ictericia, ascitis, hepatomegalia, esteatosis hepática, dolor abdominal, leucocitosis, encefalopatía o hemorragia varicosa. El paciente en ocasiones puede presentar sangrado del tubo digestivo.<sup>9,20,21</sup>

La ictericia aparece por el aumento de la bilirrubina. El aumento de bilirrubina, es superior a 2mg/dl. Los niveles de aspartato-aminotransferasa (AST) sérica se encuentran elevados con frecuencia inferior a 300-400UI por mililitro, mientras que los niveles séricos de alanina-aminotransferasa (ALT) son más bajos. La proporción AST/ALT a menudo es mayor que 2, este hallazgo no es específico. La fosfatasa alcalina también puede estar elevada, al igual que la gamma-glutamil-transpeptidasa y el volumen corpuscular medio de los hematíes. Hay hipoalbuminemia y tiempo de protrombina prolongado.<sup>20</sup> Figura 14



Figura 14 Ictericia.<sup>22</sup>

El dolor se acentúa en el epigastrio o en el hipocondrio derecho. La hepatomegalia en algunas ocasiones es palpable, (peso > 3,000 g). La temperatura puede estar entre 38-40°C asociado al grado inflamatorio. Como llega a aumentar el flujo de la arteria hepática, es posible escuchar un soplo sistólico sobre la superficie del hígado.<sup>9</sup>

A la exploración física hay hallazgos de signos de malnutrición, ictericia cutáneo-mucosa, características del alcoholismo como eritema palmar, telangiectasias, arañas vasculares, hipertrofia parotídea, atrofia de eminencias tenar e hipotenar y contractura de Dupuytren. Es posible encontrar atrofia testicular e hipogonadismo, insuficiencia cardiaca por miocardiopatía dilatada, neuropatía periférica, atrofia muscular y demencia.<sup>9</sup>

Figura 15



A)



B)

Figura 15 A) Eritema palmar. B) La araña vascular.<sup>53</sup>

### 2.6.3 Cirrosis alcohólica

Puede ser asintomática o con alteraciones en la función del hígado y con hipertensión portal que desencadenan múltiples complicaciones. Frecuentemente las manifestaciones que presentan son malnutrición con disminución de la masa muscular y tejido adiposo; hay hipertrofia de las glándulas parótidas (debido a estimulación y salivación crónica de la glándula); signos cutáneos como arañas vasculares, que se acompañan de otras dilataciones vasculares llamadas telangiectasias, en ocasiones aparecen enrojecimiento de las eminencias tenar e hipotenar denominado eritema palmar, en conjunto con la hipertrofia forman las palmas hepáticas; en las uñas aparecen estrías, desaparición de las lúnulas así como fragilidad y opacidad blanquecina; ocasionalmente aparecen xantelasmas en los párpados, hemorragia varicosa, hipogonadismo, ginecomastia, neuropatía, contracciones de Dupuytren, encefalopatía. (figura 16).<sup>9,19,21</sup>



A)

Figura 16 A) Telangiectasias.



B)

B) Contractura de Dupuytren.

Los pacientes con cirrosis alcohólica también cursan con hepatomegalia. Se detecta al efectuar la exploración física abdominal, el hígado con aumento de volumen presenta superficie irregular y consistencia dura en etapas iniciales, mientras que en etapas avanzadas se encuentra atrófico (macronodular) y retraído, es difícil su palpación, en etapas finales los pacientes pueden tener

un grado variable de hígado graso. La hepatomegalia es indolora, la referencia de dolor puede indicar alguna infección.<sup>19,21</sup> Figura 17



Figura 17 Aspecto típico micronodular de la cirrosis alcohólica.<sup>10</sup>

La hipertensión portal es una de las principales complicaciones de la cirrosis. La esplenomegalia y la red venosa colateral indican hipertensión portal. Cuando la circulación colateral es prominente alrededor de la zona del ombligo, se forma la “cabeza de medusa”. La hipertensión portal puede condicionar ascitis, hay aumento del perímetro abdominal, desviación de la cicatriz umbilical, hernias en la pared abdominal así como edema subcutáneo principalmente en piernas.<sup>21</sup> Figura 18



A)



B)

Figura 18 A) Gran ascitis. Se observa la ausencia de vello corporal. B) Son evidentes las venas de la pared abdominal superficial.<sup>53</sup>

Las alteraciones endocrinas son comunes, en los hombres hay atrofia testicular, disminución de la libido e impotencia, llegan a presentar ginecomastia. En las mujeres se observa pérdida de la grasa mamaria y pélvica, alteraciones menstruales, incluso la amenorrea. En ambos sexos hay pérdida de vello axilar y púbico, y barba en los hombres. <sup>21</sup> Figura 19



Figura 19 Ginecomastia en un paciente varón con cirrosis. <sup>53</sup>

Al existir una menor producción de factores de coagulación o por la deficiencia vitamínica, las alteraciones en la coagulación suelen manifestarse como lesiones hemorrágicas como petequias, equimosis, hematomas ante traumatismos mínimos, epistaxis y gingivorragias. <sup>21</sup>Figura 20



Figura 20 Hemorragias y las equimosis. <sup>53</sup>



Tienen un mayor nivel de AST/ALT a menudo mayor a 2, hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, tiempo de protrombina prolongado, recuento de plaquetas reducido, hiperesplenismo. En etapa avanzada puede haber colestasis o carcinoma hepatocelular.<sup>19</sup>

## 2.7 Manifestaciones orales

La hepatopatía alcohólica generalmente se acompaña de deficiencias nutricionales, lo que generará lesiones orales. En la cavidad oral de un alcohólico se pueden observar glositis y queilitis angular por deficiencia de vitamina B; agrandamiento gingival, enrojecimiento y sangrado gingival por carencia de vitamina C; la mucosa puede lucir pálida, por la combinación de anemia. En la región facial se pueden presentar redes vasculares patentes (angiomas aracanoideos) en particular en la nariz. Algunos pacientes que consumen grandes cantidades de alcohol durante periodos prolongados pueden desarrollar agrandamiento parotídeo, conocido como sialosis alcohólica. También en el paciente alcohólico puede haber halitosis por intoxicación etílica, en estos casos la disfunción hepática está avanzada.<sup>23,24</sup>

La disfunción hepática puede llevar a eventos hemorrágicos espontáneos o provocados, aumenta la vulnerabilidad a los golpes, hay sangrado gingival, incluso en respuesta a un trauma mínimo. Debido a la alteración en los factores de coagulación, el tiempo de protrombina está prolongado.

Los pacientes con cirrosis avanzada tienden a presentar higiene bucal deficiente, sus condiciones dentales empeoran debido a la gravedad y las características de la cirrosis, por lo tanto, los pacientes tienden a disminuir la atención en su cavidad oral. En estos pacientes, la enfermedad periodontal crónica es un hallazgo común.<sup>23,24</sup> Figura 21

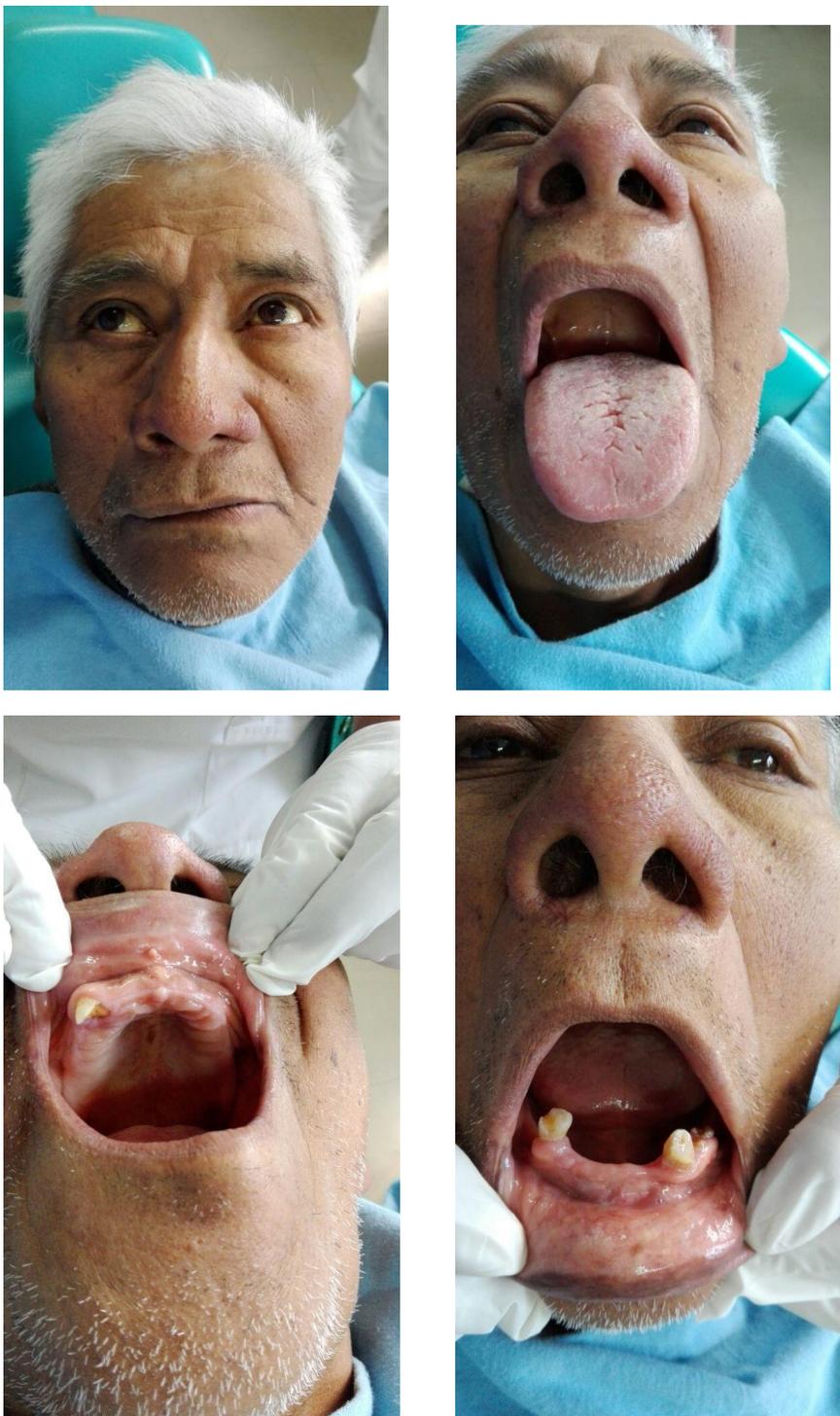


Figura 21 Exploración clínica extraoral e intraoral en un paciente con cirrosis hepática.

Fuente. Dra. Esmeralda Aparicio.



## 2.8 Pruebas de función hepática

### 2.8.1 Pruebas indicadoras de necrosis

- **Aminotransferasas (transaminasas)**

Las aminotransferasas cumplen su función en el metabolismo de los aminoácidos. La alanino aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) se encuentran en altas concentraciones en los hepatocitos, tienen una vida media en la sangre de 17 y 47 horas, respectivamente, son pruebas que evalúan la presencia de necrosis hepática. Cuando existe daño en el hepatocito, éstas pasan del citoplasma al plasma, aumentando su concentración en la circulación. La ALT es más específica para el diagnóstico de enfermedades hepáticas, mientras que la AST es más sensible, porque no sólo se encuentra en el hígado, también en el corazón, riñón y músculo esquelético.<sup>25,26</sup>

- **Deshidrogenasa láctica**

La deshidrogenasa láctica (DHL) cataliza la oxidación de lactato a piruvato. Se encuentra en el citoplasma de las células del organismo. Se han detectado 5 isoenzimas de la DHL1 a la DHL5. Las que abundan en el hígado son las DHL4 y DHL5. La actividad de la DHL no es útil para determinar el estado de daño hepático, sin embargo en combinación con otras pruebas puede resultar útil.<sup>25,26</sup>

### 2.8.2 Pruebas indicadoras de colestasis

- **Fosfatasa alcalina**

Es una enzima que se encuentra en el hígado, hueso, riñón, intestino y placenta. La determinación de la concentración de fosfatasa alcalina resulta



de gran sensibilidad, pero poca especificidad como indicador de enfermedad hepática. Su principal utilidad reside en los trastornos colestásicos.<sup>26,27</sup>

- **Gamma-glutamil-transpeptidasa (transferasa)**

La Gamma-glutamil-transferasa (GGT) regula el transporte de aminoácidos a través de las membranas celulares, catalizando la transferencia de glutatión a un aminoácido libre. Su principal origen es del hígado, así que resulta ser un buen marcador de enfermedad hepatobiliar, en hepatopatías con daño celular se presenta con elevaciones de 2 a 5 veces. Unos valores elevados de fosfatasa alcalina y de GGT se asocian a enfermedad del tracto biliar, es fundamental su medición concomitante. La GGT tiene un papel importante en la función del hígado en su respuesta al alcohol. El alcohol estimula la rápida elevación de la GGT en un plazo de 18 horas, proporciona una evidencia objetiva a la ingesta reciente de bebidas alcohólicas. Un cociente GGT/FA mayor a 2.5 se asocia al consumo de alcohol.<sup>25,26</sup>

### 2.8.3 Pruebas metabólicas

- **Bilirrubina**

La bilirrubina es producto del metabolismo del hem de varias proteínas. 85% proviene de la hemoglobina y el 15% restante producto de hemoproteínas como mioglobinas, catalasas y de la eritropoyesis ineficaz. Diariamente se producen 250 mg a 350 mg de bilirrubina. La mayoría de la bilirrubina es transportada unida a la albúmina y una pequeña parte circula libre. La ictericia es el resultado de la acumulación de la bilirrubina, la hiperbilirrubinemia se puede deber a alteraciones en la formación, transporte, metabolismo y excreción de la bilirrubina. El valor normal de bilirrubina sérica es de 0.2 a 1.2 mg/dL. La ictericia es reconocible cuando el valor está por encima de 3 mg/dL.<sup>9,25</sup>



## 2.8.4 Pruebas que evalúan la síntesis proteica

- **Albúmina**

Es una proteína sintetizada por el hígado, tiene una vida media de 20 días. Cumple función de transporte de sustancias endógenas, como hormonas tiroideas y bilirrubina, y sustancias exógenas, como medicamentos. Sus niveles están disminuidos cuando hay destrucción masiva del tejido hepático, como en cirrosis hepática, sin embargo se puede ver alterada por causas extrahepáticas como cuando hay pérdida de proteínas, neuropatías, desnutrición, entre otros. La hipoalbuminemia no resulta ser un indicador específico de daño hepático.<sup>9,26</sup>

- **Tiempo de protrombina**

El tiempo de protrombina (TP) depende de la actividad de los factores de coagulación I, II, V, VI, VII y X, todos sintetizados en el hígado, así como de una absorción intestinal suficiente de vitamina K. Una lesión grave, aguda o crónica del hígado puede prolongar el TP, así como la síntesis defectuosa de las proteínas de la coagulación y una absorción deficiente de vitamina K. Es una prueba útil para detectar alteraciones en la coagulación asociadas a daño hepático.<sup>25,27</sup>

## 2.9 Diagnóstico

### 2.9.1 Anamnesis

La evaluación de una enfermedad hepática alcohólica debe enfocarse en los síntomas y en los posibles factores de riesgo. Es importante hacer énfasis en los hábitos personales. Valorar el consumo de alcohol, si existe abuso o dependencia. Una estrategia útil para valorar la dependencia o el abuso del alcohol es el cuestionario CAGE que se debe aplicar en todas las historias

clínicas (cuadro 1). La historia clínica debe centrarse en los síntomas de la enfermedad hepática, los síntomas más frecuentes son fatiga, pérdida de peso, náuseas, vómitos, diarrea, dolor en el cuadrante superior derecho.<sup>5,28</sup>

Acrónimo	Pregunta
C	¿Has sentido alguna vez la necesidad de dejar de beber (Cut)?
A	¿Le han irritado (Annoyed) las críticas de las personas acerca de su modo de beber?
G	¿Se ha sentido alguna vez culpable (Guilty) o mal por lo que bebe?
E	¿Ha necesitado tomar una copa al levantarse para calmar los nervios o para quitarse una resaca [para “activarse” (Eyeopener)]?

Cuadro 1 Cuestionario CAGE. Una respuesta afirmativa debe despertar sospechas sobre problemas con el alcohol y más de una indica abuso o dependencia.

### 2.9.2 Exploración física

La inspección clínica puede arrojar datos importantes. Los datos típicos son ictericia, hepatomegalia, arañas vasculares, eritema palmar, hipertrofia parotídea, contractura palmar de Dupuytren.<sup>28</sup> Figura 22



Figura 22 Se observa la esclerótica de color amarillo (ictericia).<sup>53</sup>



### 2.9.3 Pruebas hepáticas

El diagnóstico se facilita con las pruebas sensibles de función hepática. Hay aumento de las transaminasas 2 a 7 veces sobre el valor normal, pero rara vez superan las 400 U/L. La relación aspartato aminotransferasa/ alanina aminotransferasa (AST/ALT) generalmente mayor a 2. Hay incremento de bilirrubina, elevación del número de polimorfonucleares circulante por arriba de las 5,500 células/microlitro. Una relación GGT/fosfatasa alcalina mayor de 5. Un TP mayor de 3 segundos por encima del límite superior de referencia indica daño hepático severo. <sup>11,18,26,29</sup>

### 2.9.4 Diagnóstico por imagen

Existen varias modalidades para visualizar el hígado: ecografía tomografía computarizada y resonancia magnética son las más usadas y se complementan entre sí. La ecografía y la tomografía computarizada detectan un hígado graso, en ambas aparece brillante. La resonancia magnética es un complemento para el diagnóstico de la cirrosis. La elastografía (evalúa la consistencia o dureza de los tejidos) se ha usado para detectar diferentes grados de fibrosis y la evolución de la enfermedad. <sup>18,28</sup> Figura 23

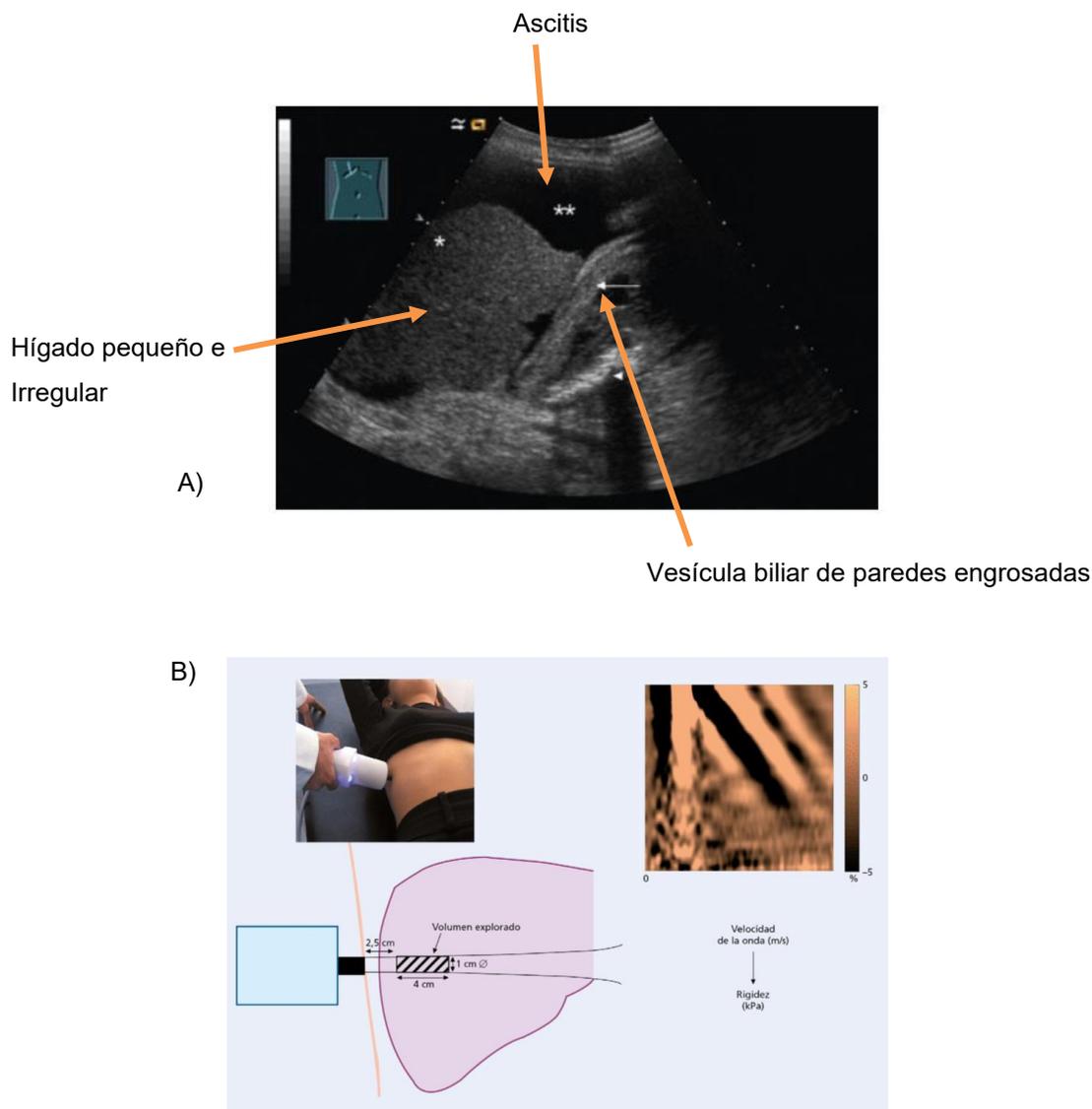


Figura 23 A) Corte ecográfico en hipocondrio derecho. B) Elastografía hepática.<sup>5</sup>

### 2.9.5 Biopsia hepática

Consiste en la obtención de un fragmento de tejido hepático para un examen histopatológico, cultivo bacteriológico. Es necesaria para establecer el diagnóstico y valorar la etapa y la gravedad de la lesión hepática. El procedimiento más común es la obtención por medio de punción directa del



hígado. Las características histológicas de la lesión hepática inducida por alcohol varían dependiendo de la magnitud y fase de la lesión. Puede incluir esteatosis, inflamación lobular con infiltrado de células polimorfonucleares cuerpos de Mallory, fibrosis, necrosis del parénquima, deposición de colágeno. La biopsia además de confirmar el diagnóstico y el estado de la extensión de la lesión hepática, también las características histopatológicas arrojan importancia pronóstica. Las megamitocondrias se asocian con una forma más leve de hepatopatía alcohólica, con menor incidencia de cirrosis y menos complicaciones. La severidad de infiltrado de polimorfonucleares se correlaciona con un mal pronóstico.<sup>5,18,28</sup>

## 2.10 Tratamiento

Consiste en una serie de medidas generales y específicas.

### 2.10.1 Tratamiento general

- **Abstinencia de alcohol**

La abstinencia de alcohol es el único procedimiento que condicionará el pronóstico de la enfermedad hepática alcohólica. Es el factor más importante, ya que determinará la supervivencia a largo plazo en este tipo de pacientes. El resultado es mejor en pacientes que se abstienen de tomar que en aquellos que recaen. Una vez diagnosticado el paciente, es importante iniciar el tratamiento de desintoxicación alcohólica, deben establecerse medidas para mantener al paciente abstinentes, proporcionando información a él como a sus familiares, facilitar un soporte psicológico. Se pueden utilizar disulfiram, clometiazol, naltrexona o acamprosato para favorecer el tratamiento de la adicción.<sup>31,32,33</sup> Figura 24

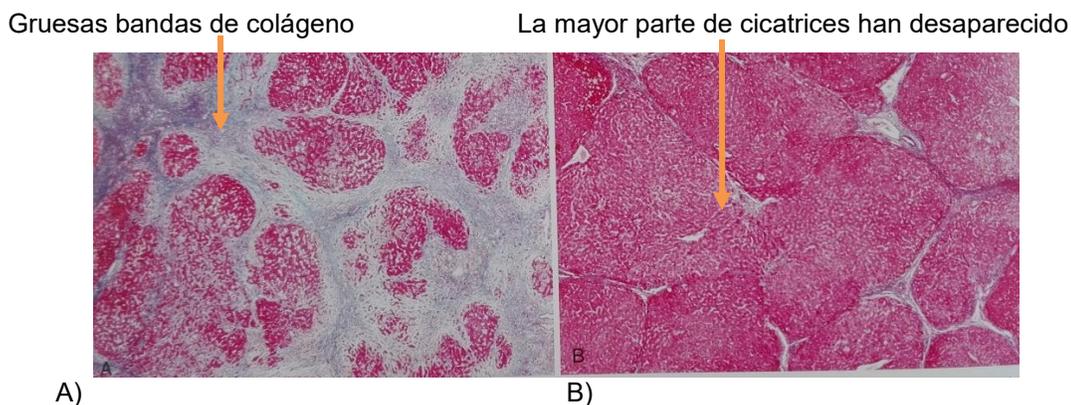


Figura 24

- A) Cirrosis alcohólica en un bebedor activo.  
B) Después de un año de abstinencia prolongada. <sup>10</sup>

- **Tratamiento nutricional**

Ya se mencionó que la desnutrición es un factor de riesgo en el desarrollo de la lesión hepática. En pacientes con hepatitis alcohólica es muy frecuente la desnutrición calórico-proteica, es importante conseguir un balance nitrogenado positivo para mejorar el pronóstico. Las dietas se han basado en la administración de caseína, proteínas o aminoácidos. Los estudios deducen que la administración de suplementos dietéticos mejora el estado nutricional y el balance nitrogenado de una forma más rápida. Se aconseja que los pacientes con hepatopatía alcohólica consuman diariamente por lo menos 30 kcal/kg y 1 g de proteínas/kg, con el objetivo de mantener un aporte calórico y proteico suficiente. <sup>32,33</sup>

- **Antioxidantes**

El consumo prolongado de alcohol provoca una disminución de las defensas antioxidantes del huésped y aumenta el estrés oxidativo. Los alcohólicos crónicos presentan niveles disminuidos de metales y oligoelementos, como selenio, zinc, manganeso, así como de vitaminas antioxidantes A, C y E.



Estudios han demostrado que la administración de vitamina E mejoraba más rápidamente los indicadores de disfunción hepática, particularmente, la albúmina.<sup>32</sup>

### 2.10.2 Tratamiento específico

- **Corticoesteroides**

Son fármacos con propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras, bloquean las vías inflamatorias y por ende la citotoxicidad, de esa forma impide la extensión del proceso inflamatorio. Los corticoesteroides modifican el balance de las citoquinas, reducen las citoquinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$  e incrementan las citoquinas anti-inflamatorias como la interleucina 10. Actualmente los corticoesteroides son considerados el principal tratamiento contra la hepatitis alcohólica severa. Se ha demostrado que tienen un efecto importante en la reducción de la mortalidad, mejorando la sobrevida significativamente. Los fármacos utilizados frecuentemente son las prednisona como la prednisolona. Las dosis habituales es la administración diaria de 40 mg de prednisolona durante un total de 4 semanas (28 días). Los corticoesteroides están contraindicados en pacientes con hepatitis alcohólica que presentan insuficiencia renal, hemorragia digestiva, hiperglucemia no controlada, pancreatitis aguda o una infección, en tales circunstancias no son el tratamiento ideal, así que es necesaria la búsqueda de tratamientos alternativos.<sup>31,33,34</sup>

- **Pentoxifilina**

La pentoxifilina es un posible inhibidor del TNF- $\alpha$ . Estudios demostraron que la pentoxifilina reduce el desarrollo de síndrome hepatorenal y la mortalidad y mejora la supervivencia a corto plazo en pacientes con hepatitis alcohólica

aguda. Si existen contraindicaciones de corticoesteroides está recomendado el uso de pentoxifilina en casos graves de hepatitis alcohólica. La dosis es 1,200 mg diarios por vía oral divididos en 3 dosis.<sup>31,32</sup> Figura 25



Figura 25 Pentoxifilina.<sup>54</sup>

- **Anticuerpos anti-TNF- $\alpha$**

El infliximab es un anticuerpo frente al TNF- $\alpha$ , los primeros ensayos mostraron que mejoraba los indicadores bioquímicos de lesión hepática, administrado solo o combinado con corticoesteroides. Los estudios piloto parecen indicar un cierto grado de seguridad de estos agentes. Sin embargo en un estudio controlado la administración de infliximab 10mg/kg y corticoides frente a corticoides y placebo, mostró mayor frecuencia de infección grave dentro de 2 meses en grupos que recibieron infliximab. También se han reportado resultados con la administración de Etanercept, este agente neutraliza el factor TNF- $\alpha$ . En un estudio piloto realizado en pacientes con hepatitis alcohólica moderada y grave, mostró que la administración de etanercept 50 mg i.v., seguido por otras 3 dosis de 25 mg subcutáneas durante 2 semanas se asoció con una buena tasa de sobrevida. Sin embargo la tasa de efectos adversos fue significativamente mayor, como infección grave, síndrome hepatorenal y hemorragia gastrointestinal.<sup>31,32</sup>



- **Diálisis con albúmina**

La diálisis con albúmina podría ser una alternativa terapéutica en algunos casos, se considera una nueva pauta de detoxificación y soporte hepático, al permitir la recuperación funcional del hígado enfermo. El sistema de recirculación de la sangre del paciente frente a una solución de albúmina para eliminar sustancias y toxinas que circulan ligadas a la albúmina, incluida la bilirrubina y las sales biliares. Se puede aplicar solo o en conjunto con otros tratamientos. En un estudio piloto se observó mejoría en las pruebas de función hepática, del estado circulatorio, renal y de la encefalopatía hepática, así como una aparente disminución de la mortalidad.<sup>32,33</sup>

- **Trasplante hepático**

Es la única intervención que ha demostrado elevar la supervivencia en pacientes con cirrosis alcohólica. Es un tema controvertido dada la alta demanda de órganos limitados y por el riesgo de recidiva. La mayoría de los centros de trasplante se basan en la regla de abstinencia de 6 meses, con dos fines, el primero es dar tiempo a que el hígado se recupere de la hepatitis por la exposición de alcohol, por la abstinencia y tratamiento médico, y segundo, la duración de la abstinencia, de esa forma evaluar el compromiso de sobriedad del paciente. El trasplante es eficaz en pacientes con severa hepatitis alcohólica que falla el tratamiento son esteroides, ofrece resultados satisfactorios a largo plazo. Los pacientes deben ser seleccionados con base en estrictos criterios.<sup>31,34</sup>



## CAPÍTULO 3 GENERALIDADES FARMACOLÓGICAS

### 3.1 Conceptos generales

- **Farmacodinamia**

Describe los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y sus mecanismos de acción. Se refiere a lo que el fármaco le hace al organismo.

<sup>35,36</sup>

- **Farmacocinética**

Describe los efectos del cuerpo en las acciones de un fármaco, que incluye absorción, distribución, metabolismo (biotransformación) y excreción. Hace referencia a lo que el organismo le hace a un fármaco. <sup>36,37</sup> Figura 26

- **Absorción**

Es el mecanismo que consiste en el paso de un fármaco desde su sitio de administración hasta la corriente sanguínea. La intensidad de este proceso depende del método de administración, solubilidad y propiedades del fármaco. <sup>36,37</sup>

- **Distribución**

Es un proceso por el cual el fármaco circula en los líquidos intersticial e intracelular, el fármaco puede circular de forma libre o ligada a proteínas plasmáticas, principalmente la albúmina. <sup>35,37</sup>

- **Metabolismo**

Consta del anabolismo y el catabolismo, es decir, de la constitución y descomposición de las sustancias por conversión enzimática de una entidad química en otra en el interior del organismo. <sup>38</sup>

- **Excreción**

Es la eliminación de un fármaco del organismo. <sup>35</sup>

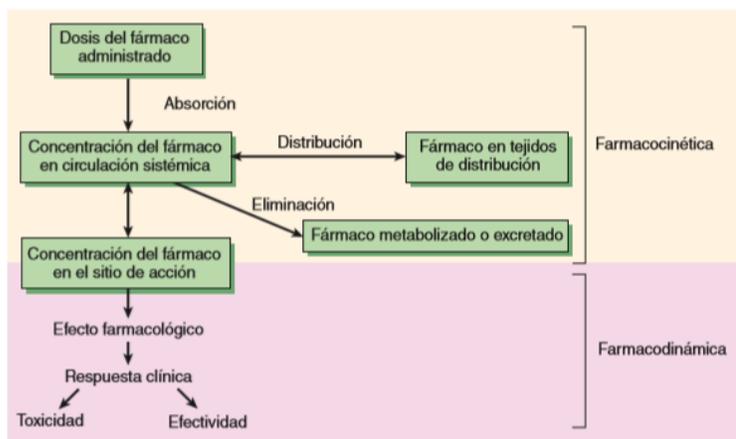


Figura 26 Procesos farmacocinéticos y los componentes farmacodinámicos. <sup>39</sup>

- **Biodisponibilidad**

Se refiere a la fracción del fármaco administrado que alcanza la circulación sistémica. Los factores que influyen son la vía de administración, las propiedades físicas y químicas del fármaco. <sup>35</sup>

- **Metabolismo de primer paso hepático**

Después de la administración oral, muchos fármacos se absorben intactos a través del tracto gastrointestinal, penetran a la circulación portal hasta el hígado, donde se someten a metabolismo extenso, antes de llegar a la circulación sistémica. Los efectos de primer paso pueden limitar la biodisponibilidad de los fármacos orales, por ello deben usarse distintas vías de administración, para alcanzar concentraciones sanguíneas con eficacia terapéutica. <sup>35,39</sup>

### 3.2 Metabolismo de los fármacos en el hígado

Durante la distribución, el fármaco es transportado a algunos órganos para su biotransformación, el metabolismo farmacológico tiene lugar



fundamentalmente en el hígado, donde los fármacos se transforman en sustancias menos tóxicas o más hidrosolubles, para que de esa forma sean eliminadas más fácilmente.<sup>37,38</sup>

El metabolismo farmacológico depende de dos tipos de reacciones bioquímicas, denominadas Fase 1 y Fase 2. Ambas reacciones de biotransformación generan metabolitos inactivos más polares, de esa forma reducen la liposolubilidad, y por ende la eliminación renal.<sup>36,38</sup>

- **Reacciones de Fase 1**

Son reacciones catabólicas, que producen modificaciones químicas en los compuestos, comprende reacciones de oxidación, reducción, y reacciones hidrolíticas.<sup>36,38</sup>

Convierten las moléculas lipófilas en moléculas (metabolitos) más polares, al introducir o exponer en la molécula un grupo reactivo, los grupos funcionales (-OH, -COOH, -SH, -O- o NH<sub>2</sub>). Estos metabolitos son inactivos, aunque pueden modificar la actividad o incrementarla. Si son bastante polares, se excretan con facilidad.<sup>35,39</sup>

- **Sistema microsómico de oxidasa de función mixta**

Muchas enzimas que metabolizan fármacos se localizan en las membranas lipofílicas del retículo endoplásmico del hígado. Los microsomas conservan enzimas encargadas del metabolismo oxidativo de los fármacos, y contienen la clase de enzimas conocida como oxidasas de función mixta (MFO, mixed function oxidases) o monooxigenasas. Para la actividad de estas enzimas se necesita un agente reductor (fosfato de dinucleótido de adenina nicotinamida [NADPH, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate]), y oxígeno molecular. En una reacción típica se consume (reduce) una molécula de



oxígeno por cada molécula de sustrato, con aparición de un átomo de oxígeno en el producto y el otro en una molécula de agua. <sup>39</sup> Figura 27

En este proceso de oxidación-reducción, dos enzimas microsómicas tienen funciones clave. La primera es una flavoproteína, la NADPH-oxidoreductasa de citocromo P450 (POR). La segunda enzima microsómica es una hemoproteína llamada citocromo P450, que sirve como oxidasa terminal. <sup>39</sup>

Las reacciones de fase 1 son catalizadas por el sistema de citocromo P450 (también denominado oxidadas microsomales de función mixta). Es designado como CYP. <sup>35</sup>

Los CYP son un superfamilia de enzimas que contienen una molécula hem que no se encuentra unida en forma covalente a la cadena polipeptídica. Estas enzimas se diferencian entre sí por la secuencia de aminoácidos. Los distintos miembros de la familia poseen especificidades de sustratos diferentes, así un fármaco puede ser un sustrato para más de una isoenzima. <sup>35,38</sup>

### ➤ **Las flavin monooxigenasas (FMO)**

Son otra familia de enzimas de la fase 1, de igual forma participan en el metabolismo farmacológico. Se expresan en el hígado, unidas al retículo endoplásmico, sitio que facilita su acción al interactuar con los sustratos de los fármacos hidrófobos y el metabolismo de los mismos. Existen seis familias de las FMO, la más abundante en el hígado es la FMO3. <sup>36</sup>

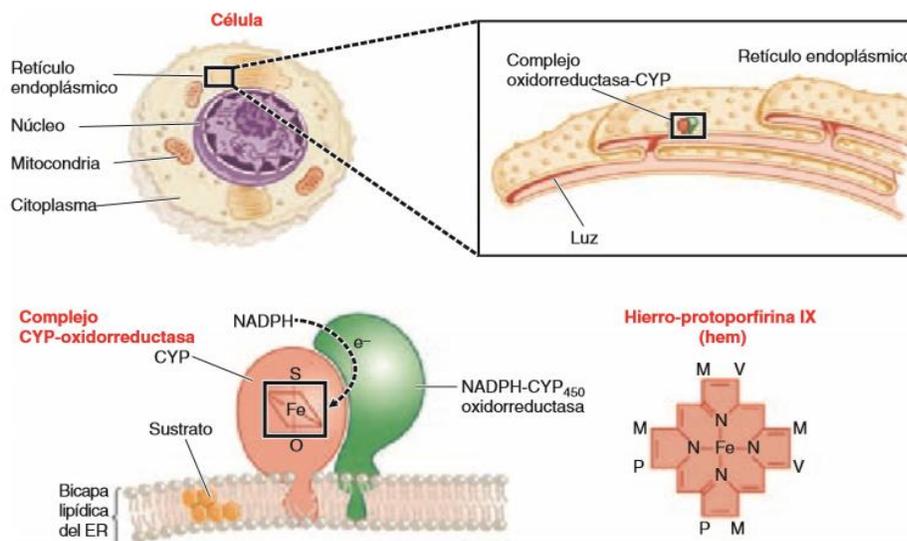


Figura 27 Ubicación de los CYP en la célula. Los CYP se encuentran incrustados en la capa doble de fosfolípidos del retículo endoplásmico.<sup>36</sup>

- **Reacciones de fase 2**

Las reacciones de fase 2 son de síntesis (anabólicas), e implican conjugación. También tienen lugar principalmente en el hígado, se llevan a cabo en el citosol de la célula o en el retículo endoplásmico. Las enzimas conjugadoras de la fase 2 son numerosas, producen un metabolito con mayor masa molecular.<sup>36,38</sup>

Esta fase consta de reacciones de conjugación, implica la unión a un grupo sustituyente, lo que dará lugar a productos inactivos. Si los productos de la fase 1 del metabolismo no se eliminan con rapidez, al ser demasiado lipófilos, se someten a una posterior reacción en la que un sustrato endógeno, como el ácido glucurónico, ácido sulfúrico, ácido acético o un aminoácido se combina con el grupo funcional recién incorporado para formar un conjugado polar, más hidrosoluble, y con frecuencia son terapéuticamente inactivos. La glucoronidación es la reacción de conjugación

más común. Los fármacos conjugados son muy polares y pueden excretarse por el riñón o la bilis (figura 28) <sup>35,39</sup>

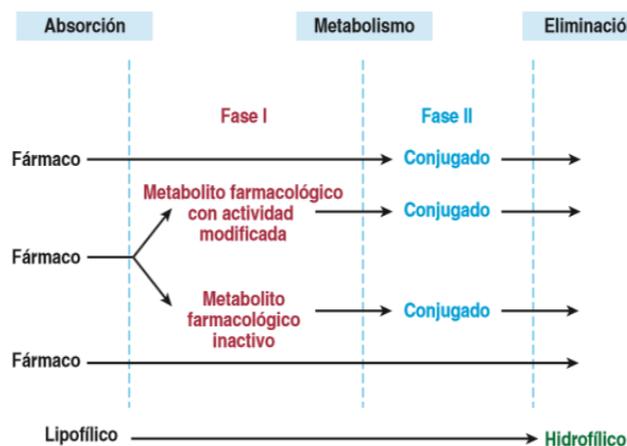


Figura 28 Reacciones de fase 1, de fase 2.

- **Medición de la gravedad del daño hepático**

No existen pruebas hepáticas específicas que permitan medir las alteraciones de las funciones hepáticas que intervienen en la farmacocinética de los fármacos, ya que la intensidad de la afección hepática es muy variable. <sup>40</sup>

Generalmente se usa la clasificación de Child-Pugh para estimar las dosis iniciales de los fármacos. Basada en el grado de disfunción hepática para estimar las dosis iniciales de los fármacos. <sup>41</sup> Cuadro 2

Grado Child-Pugh	Primera dosis
A: enfermedad bien compensada	Normal
B: compromiso funcional significativo	Reducir 10-40%
C: enfermedad descompensada	Reducir 50%

Cuadro 2 Dosificación según la gravedad de la hepatopatía. <sup>40</sup>



- **Aclaramiento hepático de los fármacos**

Los fármacos pueden dividirse en 3 categorías según el tipo de aclaramiento hepático (CLh) que presenten. La medida del CLh de un fármaco se puede representar simplificada mediante la fórmula:

$$CLh = F \times (C_a - C_v) / C_a = F \times E$$

F es el flujo sanguíneo hepático (aproximadamente 1.5 l/min),  $C_a$  la concentración arterial del fármaco,  $C_v$  la concentración venosa y E representa el concepto de extracción hepática que varía entre 0 y 1 (100%). Para fármacos con un índice de extracción hepática elevado ( $> 0.6$ ) el CLh será dependiente del flujo sanguíneo al hígado. A la inversa, entre los fármacos con CLh bajo (índice de extracción  $< 0.4$ ) la capacidad metabólica del hígado es el factor determinante de su aclaramiento.<sup>43</sup>

### **3.3 Influencia del hígado en la farmacodinamia y farmacocinética**

La enfermedad hepática condiciona alteraciones en el metabolismo de la mayoría de fármacos, la administración de fármacos en este tipo de pacientes, puede generar respuestas no deseadas, ocasiona cambios farmacocinéticos, e induce alteraciones en la farmacodinamia, por ende puede incrementar la gravedad de una potencial reacción adversa hepática.

40,42

- **Cambios farmacodinámicos en la enfermedad hepática**

Las alteraciones a nivel farmacodinámico causados por hepatopatías, son específicas de acuerdo con diversos fármacos, por ejemplo, hay aumento en la sensibilidad del SNC a fármacos como opioides, barbitúricos, benzodiazepinas, antidepresivos. Así mismo, hay una sensibilidad aumentada a los anticoagulantes orales, porque frecuentemente disminuyen



los factores de coagulación o en su defecto, se altera la absorción de vitamina K. <sup>41,43</sup>

- **Efecto de la disfunción hepática en los procesos farmacocinéticos**

**-Absorción**

El hígado constituye una barrera detoxificante importante en el paso de fármacos a la circulación sanguínea, en el efecto de primer paso de muchos fármacos. En casos de hepatopatía crónica existen cambios en la permeabilidad intestinal, característicos de la hipertensión portal, así como alteraciones del vaciado gástrico y de la motilidad intestinal, es común ver en pacientes cirróticos gastropatía, gastritis, úlceras del tracto digestivo superior, por lo que la administración oral de fármacos se verá alterada. La capacidad funcional del sistema P450 se ve disminuida, lo que genera un incremento en la biodisponibilidad, puede ser a razón de derivaciones portosistémicas que evitan el paso del flujo portal al hígado. <sup>37,41,42</sup>

**-Distribución**

Los pacientes con enfermedad hepática frecuentemente presentan hipoalbuminemia, esta alteración en la producción de proteínas transportadoras, como la albúmina, causa un aumento en la fracción libre de fármacos, la fracción libre de los fármacos puede entrar o salir al compartimento tisular, al disminuir el nivel de unión a la albúmina, incrementa el volumen de distribución de ciertos fármacos. La hiperbilirrubinemia puede desplazar la unión a proteínas, esto tiene especial interés en aquellos fármacos con una capacidad alta de unión a proteínas. <sup>41,44</sup>

La ascitis y edemas también repercuten en la distribución, ya que aumenta el volumen de distribución de las sustancias hidrosolubles, esto ocasiona una



disminución de la concentración en el distribución del fármaco utilizado, así como un aumento en la vida media de eliminación de dichas sustancias.<sup>37</sup>

### **-Metabolismo hepático**

En la biotransformación, las reacciones de la fase 1 se modifican más que los de fase 2. El aclaramiento de fármacos con alta tasa de extracción hepática se verá más afectado por cambios en el flujo hepático que por la fracción del fármaco unido a proteínas, es decir, al disminuir el flujo hepático, el aclaramiento suele reducirse. En cambio, en los fármacos con baja tasa de extracción hepática, las variaciones que generan las modificaciones en la función hepática dependen más de la fracción del fármaco ligado a proteínas y de los procesos metabólicos.<sup>41</sup>

- **Fármacos de extracción hepática elevada**

Tienen un elevado metabolismo de primer paso (igual o superior 60%), con una biodisponibilidad igual o inferior a 40%. En la hipertensión portal, hay una disminución del flujo sanguíneo al hígado. De esa manera, un determinado volumen sanguíneo no entra en contacto con los hepatocitos, y los fármacos con elevado índice de extracción hepática aumentan su biodisponibilidad si se administran por vía oral. Se recomienda una reducción de la dosis inicial y de mantenimiento.<sup>43</sup>

- **Fármacos con extracción hepática baja**

Corresponde a los fármacos con una extracción igual o inferior a 30% durante su primer paso hepático, con una biodisponibilidad igual o mayor a 70%. En pacientes cirróticos, esto se ve alterado, el metabolismo se afecta en relación con el aclaramiento hepático y la unión a la albúmina. Se recomienda comenzar con una dosis normal y ajustar (disminuir) la dosis de mantenimiento. Dentro de este grupo, se diferencian dos tipos de fármacos:



los fármacos con fijación a la albúmina baja y los fármacos con una fracción ligada a la albúmina alta (superior o igual a 80%), el aclaramiento se verá afectado según las modificaciones en la fijación a éstas. En situaciones de hipoalbuminemia, la concentración de los fármacos ligados a la albúmina estará disminuida en plasma. Para evitar toxicidad por sobredosificación debe monitorizarse la fracción libre. <sup>37,43</sup>

- **Fármacos de extracción hepática intermedia**

Si el índice de extracción hepática se encuentra entre el 20% y el 60%, se encuentra influido el flujo sanguíneo hepático y la capacidad metabólica del hígado. La biodisponibilidad de los fármacos es igual o superior a 40%. El aclaramiento hepático está reducido, en el tratamiento se hará un ajuste de la dosis de mantenimiento. <sup>37</sup>

**-Eliminación renal**

La eliminación renal se verá afectada, básicamente, cuando la enfermedad hepática presenta el síndrome hepatorenal, se manifiesta por una disminución del flujo renal y la filtración glomerular. Cuando el fármaco usa ambas vías de eliminación, disminuye el aclaramiento hepático. <sup>41</sup>

**-Excreción biliar**

La excreción biliar de algunos fármacos se puede encontrar disminuida en pacientes con hepatopatía. En la colestasis de origen hepático, la eliminación puede verse comprometida, dependiendo de la proporción de fármaco que se excrete por la bilis. Puede alterarse la actividad de diversos CYP, los fármacos que requieren esta vía para metabolizarse, su metabolismo sufre una disminución, se recomienda ajustar la dosis. <sup>41,43,44</sup>



## CAPÍTULO 4 CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS EN ODONTOLOGÍA EN PACIENTES CON HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA

### 4.1 Consideraciones generales

Una historia clínica detallada es esencial antes del tratamiento dental con el fin de identificar a los pacientes que presentan posibles riesgos, junto con una exploración bucal a fondo. La Interconsulta con el médico o especialista es aconsejable con el objetivo de establecer un plan de tratamiento adecuado y seguro adaptado a la condición médica del paciente, teniendo en cuenta el grado de deterioro funcional del hígado. Durante la exploración de la cavidad oral, se deben evaluar todas las señales que indiquen alguna alteración sistémica. El paciente tiene el derecho de recibir una explicación de los riesgos asociados con el tratamiento, estipulado en el consentimiento informado.<sup>24</sup>

En pacientes con hepatitis crónica es importante determinar la posible existencia de trastornos asociados (procesos autoinmunes, diabetes, etc.) con el fin de evitar complicaciones y problemas derivados con medicamentos específicos. También debe tenerse en cuenta que la enfermedad hepática a menudo se asocia con una disminución de los factores de coagulación en plasma. En este tipo de pacientes aumenta el riesgo en los tratamientos quirúrgicos, por posibles problemas de hemostasia. Se requieren pruebas previas: hemograma completo, el tiempo de sangrado, tiempo de protrombina / cociente internacional normalizado (INR), tiempo de protrombina, tiempo de trombolastina. En el caso de valores alterados, se debe consultar con el médico y aplazar el tratamiento.<sup>24</sup> Figura 29



Figura 29 Tiempo de protrombina. <sup>55</sup>

Para nivelar los factores de coagulación, se puede emplear vitamina K, se deben esperar 2 a 3 días para valorar su efecto. Existen diversos compuestos de vitamina K (fitomenadiona), el tipo de fármaco y la dosis deben ser acordados por el médico. También se pueden incrementar medidas locales antifibrinolíticas, como el uso de ácido tranexámico en forma de colutorio y ácido aminocaproico (100 mg/kg de peso de manera preoperatoria, seguida de 50 mg/kg cada 6 horas por 8 días). Otros agentes hemostáticos locales que se aconsejan usar son la celulosa oxidada regenerada y colágena microfibrilar. En casos graves y bajo nivel hospitalario se aplican transfusiones plaquetarias. <sup>23</sup>

Debido a la disminución del sistema inmunológico en la disfunción hepática, se sugiere el uso de profilaxis antimicrobiana. Las medidas de prevención de higiene bucal están indicadas para reducir la necesidad de tratamientos quirúrgicos dentales. El plan de tratamiento odontológico podrá extenderse lo necesario, la condición es que el aspecto de la hemostasia y la susceptibilidad infecciosa estén controlados. En pacientes con severa disfunción hepática es conveniente someterlos a tratamiento periodontal y operatorio constante. Se debe exigir adecuada nutrición y suspensión de la ingesta alcohólica. Nunca deberá aceptarse durante la consulta a un paciente en estado de intoxicación etílica. Es importante prevenirlo de las



reacciones desfavorables que puede tener la interacción del alcohol con fármacos prescritos durante la consulta dental.<sup>23,24</sup>

## 4.2 Consideraciones farmacológicas

La enfermedad hepática puede dar lugar a alteraciones en el metabolismo de ciertos medicamentos. La administración de ciertos analgésicos, antibióticos y anestésicos locales, generalmente son bien tolerados por los pacientes con disfunción hepática leve a moderada, aunque las modificaciones son necesarias en los individuos con enfermedad hepática en estado avanzado. Los medicamentos metabolizados en el hígado deben ser utilizados con precaución y reducir la dosis.<sup>24</sup>

La mayoría de los antibióticos prescritos para las infecciones orales se pueden utilizar en pacientes con enfermedad hepática, en general los betalactámicos se pueden administrar. Sin embargo, ciertas sustancias, tales como eritromicina, metronidazol o tetraciclinas se deben evitar. Los aminoglucósidos pueden aumentar el riesgo de toxicidad hepática en pacientes con enfermedad hepática, y por lo tanto deben ser evitados. Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) deben usarse con precaución o evitarse, debido al riesgo de sangrado gastrointestinal y la gastritis asociada con la enfermedad hepática. En los pacientes que usan las benzodiazepinas, la dosis se debe reducir, con la prolongación del intervalo entre las dosis. Aunque muchas sustancias que se usan en la práctica dental se metabolizan en el hígado, al reducir las dosis, disminuimos probables eventos adversos.<sup>24</sup>

Pacientes con cirrosis alcohólica aumenta la tolerancia de anestésicos, sedantes y agentes hipnóticos, por ello, las dosis de anestesia se debe aumentar. Los anestésicos del tipo de la lidocaína y la mepivacaína, poseen



poco efecto sobre el hígado, a pesar de sufrir metabolismo hepático. Los anestésicos locales son generalmente seguros siempre que la dosis total no exceda de 7 mg/kg, combinada con epinefrina.<sup>23,24</sup>

La seguridad y eficacia de muchos fármacos están influenciadas por el consumo concomitante de alcohol. La preocupación es mayor respecto a los efectos de la combinación de alcohol y depresores del sistema nervioso central, así como los efectos del etanol y de la capacidad del hígado para metabolizar fármacos. El paracetamol combinado con alcohol puede resultar particularmente peligroso, ya que el metabolismo de ambas sustancias implica la misma enzima (isoenzima CYP2E1 del sistema de citocromo P-450). Se requiere mucho cuidado en su prescripción, advertir al paciente que evite el consumo de alcohol durante el tratamiento con el fármaco.<sup>24</sup>

- **Ajuste de dosis en la enfermedad hepática**

En los pacientes con enfermedad hepática van a existir diversos factores que influyen en la farmacocinética de los fármacos. Es difícil valorar individualmente cada fármaco, la dosificación se valdrá de la gravedad de la lesión hepática, del tipo de fármaco y el aclaramiento hepático del fármaco. Después de la dosis inicial se debe valorar la respuesta clínica, así como monitorizar los niveles terapéuticos sanguíneos.<sup>37</sup>

- **Normas prácticas de dosificación de fármacos con insuficiencia hepática:**

El paciente con enfermedad hepática crónica puede presentar una respuesta anómala ante cualquier fármaco. Es preferible el uso de medicamentos conocidos y usados habitualmente, ante la posible aparición de efectos no deseados.<sup>37</sup>



Valorar la gravedad hepática con la clasificación de Child-Pugh, reducir dosis inicial. En pacientes grado B de Chil- Pugh disminuir dosis inicial 10 a 40 %; en pacientes grado C, disminuir la dosis inicial un 50%.<sup>37</sup>

Los fármacos de primer paso (fármacos de administración oral y con alta extracción hepática), así como los fármacos muy ligados a proteínas tendrán mayor riesgo de alteración farmacocinética y probablemente requieran modificar la dosis. Preferible utilizar fármacos con circulación libre, con baja extracción hepática y que se eliminen sin biotransformación. Se recomienda ser cauto con la prescripción de fármacos metabolizados por el hígado, es preferible el uso de fármacos sin metabolismo hepático, o con metabolización por glucorono-conjugación. Comenzar el tratamiento con dosis bajas y ajustar según la necesidad y respuesta del paciente, o bien, monitorizar los niveles plasmáticos de los fármacos en los casos que sean posibles. Y vigilar la aparición de reacciones adversas.<sup>37,41</sup>

### **4.3 Analgésicos**

#### **4.3.1 Paracetamol (Acetaminofén)**

Propiedades farmacológicas. Agente eficaz para disminuir la fiebre y aliviar el dolor somático de baja y moderada intensidad. Carece de actividad antiinflamatorio útil. Su efecto antipirético y analgésico inicia en 30 min, máximos en 1 a 3 horas y persisten por 3 a 4 horas.

Acción. Inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas, acción inhibitoria sobre la ciclooxigenasa.

Metabolismo. Se absorbe desde cualquier parte del aparato digestivo. Se une a proteínas plasmáticas. En el hígado, por conjugación, formando glucorónidos inactivos. Excreción por vía renal, y también a través de leche materna. Vida media de 1 a 4 horas.



Indicaciones. Alivio del dolor de baja a moderada intensidad.

Contraindicaciones y precauciones. En casos de hipersensibilidad al paracetamol, enfermedad hepática, hepatitis viral o insuficiencia renal grave. El riesgo de hepatotoxicidad al acetaminofén aumenta en pacientes alcohólicos.

Reacciones adversas. Raras: dificultad o dolor al orinar, erupción cutánea, neutropenia, pancitopenia o leucopenia, cansancio exagerado, ictericia. Las reacciones más graves se deben a sobredosis aguda y se manifiesta en necrosis hepática, necrosis tuborrenal y coma hipoglucémico. Los síntomas iniciales de la hepatotoxicidad son náusea, vómito y dolor abdominal.

Vía y dosis. Oral, 300 a 600 mg cada 4 a 6 horas.<sup>45</sup>

Ajuste de dosis. Para los pacientes con ingesta crónica de alcohol activa y cirrosis, el paracetamol se usa en un máximo de 2 gramos por día, para mantenerse por debajo de los niveles de toxicidad.<sup>44</sup>

#### **4.3.2 Antiinflamatorios no esteroideos**

Los AINE están asociados con un mayor riesgo de hemorragia varicosa, deterioro de la función renal, desarrollo de ascitis. Deben evitarse en pacientes con cirrosis.<sup>44</sup> Figura 30

Lesión gastrointestinal. Aumenta la probabilidad de producir sangrado gastrointestinal grave de úlceras pépticas, este riesgo se incrementa en pacientes que presentan una coagulopatía subyacente, como en los pacientes con cirrosis avanzada.<sup>44</sup>

Lesión hepática. Aproximadamente 10% de las fallas relacionadas con medicamentos se deben al uso de AINE. Deben evitarse en presencia de

enfermedad hepática avanzada, debido al aumento de riesgo de efectos adversos, en especial, retención de sodio, empeoramiento de ascitis. Si se administran en pacientes con enfermedad hepática leve a moderada, ibuprofeno, diclofenaco en dosis normales, naproxeno y celecoxib es necesario reducción de la dosis. <sup>44,46</sup>

Lesión renal. Los AINE inhiben las síntesis de prostaglandinas, esta acción disminuye la tasa de filtración glomerular y el flujo renal, precipitando la insuficiencia renal en pacientes cirróticos. Los AINE reducen la capacidad de los riñones para excretar sodio y agua, por ende se forma ascitis. <sup>44,46</sup>



Figura 30 AINEs. <sup>56</sup>

- **Ibuprofeno**

Propiedades farmacológicas. Propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. Acción. Interviene en la síntesis de prostaglandinas, tromboxano y prostaciclina por inhibición de la sintetasa de prostaglandinas (ciclooxigenasa). Inhibe la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de protrombina.

Metabolismo. Se absorbe a través de la mucosa gastrointestinal, después de la administración oral, alcanza concentraciones plasmáticas en 1 a 2 horas. Se fija a proteínas plasmáticas. Se metaboliza a nivel hepático a derivados hidroxilados y carboxilados. Se elimina vía renal. Vida media es de 1.8 a 2 horas.



Indicaciones. Dolor de baja a moderada intensidad.

Contraindicaciones y precauciones. En casos de hipersensibilidad al ibuprofeno, pacientes con hemorragia gastrointestinal, úlcera péptica, insuficiencia hepática o renal, durante el embarazo y lactancia. La administración del alcohol aumenta el riesgo de efectos gastrointestinales.

Reacciones adversas. Frecuentes: molestias y dolor gástrico, náusea, pirosis, vértigo, dermatitis alérgica. Poco frecuentes: vómito, indigestión, estreñimiento, diarrea. Raras: gastritis, hemorragia gastrointestinal.

Vía y dosis normal. Vía oral 400 a 600 mg tres a cuatro veces al día.<sup>45</sup>

Ajuste de dosis. Debe utilizarse la dosis más baja en enfermedad hepática leve a moderada, con protección gástrica y con monitoreo del funcionalismo renal.<sup>40</sup>

- **Naproxeno**

Propiedades farmacológicas. Propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. Acción. Similar al ibuprofeno.

Metabolismo. Se absorbe a través de la mucosa gastrointestinal, alcanza concentraciones máximas en 1 a 2 horas después de su administración oral. Vida media plasmática larga, de 13 horas. Se fija a proteínas y se distribuye por el organismo. Se metaboliza por desmetilación y se elimina a través de la orina, como glucorónido y a través de la leche materna.

Indicaciones. Dolor de baja a moderada intensidad.

Contraindicaciones y precauciones. En casos de hipersensibilidad al naproxeno. Pacientes con hemorragia gastrointestinal, úlcera péptica, insuficiencia hepática o renal, durante el embarazo y lactancia.



Reacciones adversas. Frecuentes: molestia y dolor gástrico, náusea, pirosis, dermatitis alérgica, cefalea, somnolencia. Poco frecuentes: diarrea, visión borrosa. Raras: confusión, dermatitis.

Advertencias. Tómese durante la ingesta de alimentos.

Vía y dosis. Oral, como analgésico, inicial, 500 mg; después 250 mg cada 6 a 8 horas.<sup>45</sup>

Ajuste de dosis. Es necesario reducir la dosis, con protección gástrica y valoración periódica del funcionalismo renal.<sup>44</sup>

- **Ketorolaco**

Propiedades farmacológicas. Analgésico antiinflamatorio no esteroideo. Acción. Inhibe la actividad de la ciclooxigenasa, e impide la formación de prostaglandinas y tromboxanos a partir del ácido araquidónico. Destacan sus propiedades analgésicas. Por vía intramuscular, su efecto inicia en 10 minutos y máximo en 1 a 3 horas. Inhibe la agregación plaquetaria.

Metabolismo. Se absorbe de forma rápida en los depósitos intramusculares, alcanza concentraciones séricas en 30 a 60 min. 99% se une a proteínas plasmáticas. Se metaboliza un 50% en el hígado, donde se forman metabolitos inactivos. Se excreta un 90% en la orina, en menor proporción en la bilis. Vida media es de 5 horas.

Indicaciones. Tratamiento de corta duración del dolor moderado a grave.

Contraindicaciones y precauciones. Hipersensibilidad al ketorolaco, úlcera péptica, colitis ulcerativa, sangrado gastrointestinal, hepatitis, embarazo y lactancia. El ketorolaco interactúa con corticoesteroides, alcohol, puede aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal.



Reacciones adversas. Frecuentes: dolor abdominal, alteraciones digestivas, somnolencia. Poco frecuentes: diarrea, vértigo, cefalea. Raras: náusea, hematemesis, perforación gastrointestinal.

Vía y dosis. Oral, inicial 20 mg, seguida de 10 mg cada 6 horas, no exceder 40 mg por día. No administrar por más de 5 días.

Ajuste de dosis. Evitar.<sup>45</sup>

- **Inhibidores COX-2**

Son analgésicos efectivos, asociados con una menor incidencia de toxicidad gastrointestinal y renal. Su asociación con daño hepático ha mostrado poca incidencia. Estos medicamentos causan disminución menor en el filtrado glomerular y volumen de orina comparado con los AINE tradicionales. Su prescripción debe ser particularmente restrictiva en pacientes con enfermedad hepática.<sup>44</sup>

### 4.3.3 Opioides

Grupo farmacológico usado para tratar el dolor moderado a severo. Deben usarse con precaución en pacientes con hepatopatía, aumentan la biodisponibilidad y disminuyen la eliminación. Puede haber riesgo de sedación y depresión respiratoria. Cuando fracasa el tratamiento con paracetamol, se puede hacer uso de opioides a dosis ajustada, ya sea reducir la dosis o prolongar los intervalos de dosificación y con un adecuado seguimiento. La administración crónica de opioides puede conducir a la tolerancia que requieren dosis crecientes, con mayor riesgo de desencadenar encefalopatía hepática.<sup>44,46</sup>

Estos medicamentos se metabolizan a través de oxidación hepática y glucoronidación. El aclaramiento hepático depende de la unión a proteínas,



el flujo sanguíneo del hígado y la capacidad metabólica enzimática. En pacientes con cirrosis las vías enzimáticas oxidativas y el aclaramiento de los opioides está alterado, lo que conduce a un incremento de metabolitos tóxicos, esto puede provocar más efectos adversos. Su excreción es por vía renal. Por lo tanto, la administración de opioides a pacientes con insuficiencia hepática es de alto riesgo y requiere tomarse precauciones para minimizar sus efectos secundarios. <sup>44,47</sup>

El fentanyl parece ser seguro en pacientes con hepatopatía. La morfina, oxicodona e hidromorfona se deben utilizar en dosis reducidas. El tramadol puede ser seguro, no debe usarse en pacientes con cirrosis avanzada. <sup>47</sup>

- **Morfina**

Propiedades farmacológicas. Ejerce sus acciones sobre receptores opioides específicos del sistema nervioso central y del tubo digestivo. Propiedades analgésicas potentes.

Metabolismo. Su acción se inicia en 10 a 15 minutos por vía intramuscular o subcutánea, dura de 4 a 6 horas. Por vía oral, sufre metabolismo de primer paso, alcanza concentraciones en 30 a 120 minutos, su efecto ocurre en 60 minutos. Se une a proteínas en un 40%. Se conjuga en el hígado un 50 a 80%, los metabolitos se excretan por filtración glomerular. Vida media plasmática de 2 horas.

Indicaciones. Dolor intenso, agudo y crónico.

Contraindicaciones y precauciones. Hipersensibilidad a la morfina, depresión respiratoria, asma aguda, presión intracraneal elevada, , enfermedad hepática aguda, obstrucción gastrointestinal. La interacción con depresores del sistema nervioso central (alcohol, anestésicos generales,



antihistamínicos, benzodiacepinas, antidepresivos) aumenta la depresión respiratoria, depresión generalizada.

Reacciones adversas. Frecuentes: somnolencia, sedación, depresión respiratoria, sensación de bienestar, euforia, estreñimiento, náusea, vómito, disnea, piel y boca secas. Poco frecuentes: disforia, hipotermia, confusión, delirio, prurito. Raras: bradicardia, espasmos musculares.

Vía y dosis. Oral, tabletas inicial 10mg cada 3 a 4 horas. IM y subcutánea, 10 mg cada 4 horas. <sup>45</sup>

Ajuste de dosis. En pacientes con enfermedad hepática, la dosis mínima del fármaco debe utilizarse con la dosis habitual a intervalos regulares en las primeras etapas. Si la insuficiencia hepática es progresiva, la dosis habitual se debe utilizar, pero el intervalo de medicamento debe ser extendido. <sup>47</sup>

- **Hidromorfona o hidrocodona**

Analgésico opioide de acción larga. Se puede combinar con fármacos no opioides como el paracetamol. Se metaboliza en el hígado por el citocromo CYP2D6 en hidromorfona y oximorfona. En pacientes con insuficiencia hepática, su vida media se incrementa, por lo que su uso excesivo puede ser tóxico para el hígado. En enfermedad hepática grave, la dosis inicial se debe reducir 50% de la dosis estándar. <sup>47</sup>

- **Oxicodona**

Opioide semisintético. Se metaboliza en el hígado por las vías CYP3A4 y CYP2D6 en metabolitos alfa y beta oxicodona. En insuficiencia hepática avanzada, la concentración plasmática se incrementa hasta el 40%. Se administra en combinación con el paracetamol. Su biodisponibilidad incrementa en pacientes con problemas hepáticos. Por lo tanto, las dosis



deben ser reducidas en un 30 a 50% y los intervalos entre las administraciones deben aumentar.<sup>47</sup>

- **Tramadol**

Es un analgésico usado para tratar el dolor moderado a levemente intenso. Se absorbe de manera rápida por vía oral y su efecto analgésico es evidente en una hora y dura cerca de 9 horas. Se une un 20% a las proteínas El tramadol es metabolizado por CYP3A4 y CYP2D6 en el hígado (por desmetilación, glucoronidación y sulfatación) y se excreta en la orina. Su vida media de eliminación es de 4 a 6 horas. Puesto que las enzimas metabólicas del hígado se reducen en pacientes con insuficiencia hepática, el medicamento puede no ser metabolizado a sus metabolitos activos que reducen los efectos de las enzimas. Efectos secundarios de otras drogas como el opio también se observan en el tramadol (náuseas, mareos, somnolencia, sequedad de boca, estreñimiento, hipotensión, sudoración y prurito). Sin embargo, el riesgo de depresión respiratoria, que es la complicación más grave de estas drogas, aparece menos con tramadol oral que con la morfina.

Vía y dosis. Oral, inicial 25 mg en la mañana e incrementar, según necesidades, 25 mg cada tres días hasta al dosis de 25 mg cuatro veces al día. Ajuste de dosis. Una dosis cada 50 mg cada 12 horas puede ser eficaz y segura.<sup>45,47</sup>

- **Buprenorfina**

Opioide semisintético derivado de la tebaína con acciones agonistas y antagonistas. Las formas medicinales de buprenorfina incluyen: inyectable (intravenosa, intramuscular), supositorios, sublingual, intranasal y formas transdérmicas. Al igual que otros opioides produce depresión respiratoria e hipotensión arterial. Por vía intramuscular su efecto inicia en 15 minutos y



persiste 6 a 10 horas. Se absorbe rápidamente de los depósitos intramusculares, se une a fracciones de la globulina y se metaboliza en el hígado, procesado por CYP2C8 y CYP3A4 a norbuprenorfina, y se excreta por los riñones y la bilis. Su vida media de eliminación es de 1.2 a 7.2 horas. El tratamiento con buprenorfina no dará lugar a daños en el hígado, por lo tanto, puede ser utilizado con seguridad. Las dosis más altas de buprenorfina pueden ser utilizados en la etapa final pacientes enfermos con insuficiencia hepática progresiva. <sup>45,47</sup>

Vía y dosis. Sublingual, iniciar con 0.2 mg cada 4 a 6 horas, ajustar según la intensidad del dolor y respuesta del paciente. IM o IV, dosis de 0.30 mg cada 6 a 8 horas. <sup>45</sup>

- **Fentanyl**

El fentanilo es un opioide con un alto coeficiente de absorción del hígado y con unión a la albúmina sérica. Este fármaco es metabolizado principalmente por el hígado por CYP3A4 y se distribuye en el músculo y la grasa inmediatamente después de la administración, y se excreta por vía renal. Además, menos del 8% del fármaco se excreta por los riñones sin ser metabolizados en el hígado. Aunque la farmacocinética no se ve afectada en pacientes con insuficiencia hepática, puede causar encefalopatía hepática, particularmente en pacientes con insuficiencia hepática grave. En los pacientes con cirrosis hepática que se someten a anestesia general, la farmacocinética de fentanilo no se ve afectada inicialmente. La mayoría de los opioides se metabolizan en el hígado a través de la glucuronidación, pero fentanilo se elimina mediante la hidrólisis del éster. Algunos expertos recomiendan fentanilo como opiáceo adecuado para la insuficiencia hepática.

47

## 4.4 Antibióticos



Figura 31 Antibióticos. <sup>57</sup>

### 4.4.1 Amoxicilina

Propiedades farmacológicas. Penicilina semisintética con propiedades bactericidas. Acción. Se une a proteínas fijadoras de penicilina y evita la síntesis de la pared bacteriana. Su espectro es útil en grampositivos como *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, y algunos gramnegativos.

Metabolismo. Se administra vía oral, excelente biodisponibilidad. Concentración plasmática en 1 a 2 horas. Se une parcialmente a proteínas plasmáticas. Se distribuye principalmente por líquidos corporales y hueso. Se elimina por vía renal, 50 a 70% si cambios. Vida media de eliminación es de 1 a 2 horas.

Indicaciones. Infecciones causadas por gérmenes susceptibles en el tracto respiratorio, piel y tracto genitourinario.

Contraindicaciones. Hipersensibilidad a penicilinas o cefalosporinas.

Reacciones adversas. Frecuentes: diarrea, dolor abdominal. Poco frecuentes: prurito. Raras: anafilaxis, angioedema, broncoespasmo, colitis pseudomembranosa. Advertencias. No abandonar el tratamiento.



Vía y dosis. Oral, 250 a 500 mg cada 8 horas o 500 a 875 mg dos veces al día.<sup>45</sup>

Es el fármaco de elección en los pacientes con enfermedad hepática ante procesos infecciosos. Monitorear la función del hígado.<sup>40,48</sup>

#### **4.4.2 Amoxicilina y ácido clavulánico**

Propiedades farmacológicas. Penicilina de amplio espectro con propiedades bactericidas. Acción. Actúa sobre algunas bacterias grampositivas y algunos gramnegativos. Es susceptible a la acción de las betalactamasas. Impide la síntesis de la pared bacteriana al inhibir la transpeptidasa. Bloquea la división y crecimiento celular. El clavulanato tiene efecto bactericida débil, no afecta el mecanismo de la amoxicilina, evita su inactivación, al unirse a las betalactamasas, para proteger a la amoxicilina de la degradación enzimática.

Metabolismo. Se absorbe a través de la mucosa gastrointestinal, alcanza concentraciones plasmáticas en 1 a 2 horas. Se biotransforman en el hígado y se elimina en la orina. Vida media es de 1 a 1.3 horas.

Indicaciones. Infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores, de las vías urinarias; otitis media y sinusitis; de la piel y tejidos blandos.

Contraindicaciones y precauciones. Antecedentes de hipersensibilidad a cualquier componente de la mezcla. En casos de asma. Cloranfenicol, eritromicina, sulfonamidas y tetraciclinas disminuyen su efecto bactericida.

Reacciones adversas. Frecuentes: náusea, vómito, diarrea, candidiasis oral. Poco frecuentes: erupción cutánea. Raras: anafilaxia, angioedema, broncoespasmo, neutropenia, colitis pseudomembranosa.



Vía y dosis. Oral, 250 a 500 mg cada 8 horas (basados en la cantidad de amoxicilina de la mezcla). Tabletas con 500mg amoxicilina con 125 mg clavulanato.

Ajuste de dosis. Vigilar la función hepática. <sup>45</sup>

#### 4.4.3 Ampicilina

Propiedades farmacológicas. Antibiótico bactericida de amplio espectro. Eficaz contra gramnegativos, menos potente contra grampositivos.

Acción. Se une a la transpeptidasa y la inactiva, evitando el entrecruzamiento de las cadenas de peptidoglucano de la pared bacteriana. Inhibe la reproducción y crecimiento bacteriano. Es destruida por las betalactamasas.

Metabolismo. Se absorbe en la mucosa gastrointestinal, alcanza concentraciones plasmáticas en 2 horas por vía oral. Se une 20% a las proteínas plasmáticas. Se metaboliza parcialmente en el hígado y 30% se elimina por la orina, poco por la bilis y leche materna. Vida media de 1 a 2 horas.

Indicaciones. Infecciones graves por microorganismos del aparato genitourinario, respiratorio y gastrointestinal.

Contraindicaciones y precauciones. Pacientes alérgicos a penicilinas y cefalosporinas, con antecedentes de enfermedades alérgicas, insuficiencia renal grave. Las tetraciclinas interfieren con su efecto.

Reacciones adversas. Frecuentes: náusea, vómito, superinfecciones por hongos en administración prolongada. Poco frecuentes: prurito, edema. Raras: anafilaxia, neutropenia, colitis pseudomembranosa.

Advertencias. Tómese 1 hora antes o 2 horas después de alimentos.



Vía y dosis. Oral, IM o IV 250 a 50,0 mg cada 6 horas.<sup>45</sup>

#### 4.4.4 Clindamicina

Propiedades farmacológicas. Antibiótico del grupo de las lincosamidas, con efecto bacteriostático o bactericida. Acción. Inhibe la síntesis proteínica en las bacterias susceptibles por fijación a las subunidades 50S de los ribosomas bacterianos. Eficaz contra microorganismos grampositivos *S. pneumoniae*, *S. viridans*, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *S. albus*, *S. pyogenes*, y anaerobio.

Metabolismo. Se absorbe rápidamente en el tubo digestivo, alcanza su máxima concentración sanguínea en 45 a 60 minutos. 90% se une a proteínas plasmáticas. Se biotransforma en el hígado, se hidroliza y se convierte en clindamicina activa. 10% se elimina por la orina, bilis y leche materna. Vida media de 2.4 a 3 horas.

Indicaciones. Contra infecciones por anaerobios. Uso alternativo en infecciones producidas por estreptococos, neumococos o estafilococos.

Contraindicaciones y precauciones. Hipersensibilidad a las lincosamidas. Pacientes con enfermedad gastrointestinal, colitis ulcerativa, enteritis regional o colitis asociada a antibióticos. Puede producir colitis pseudomembranosa..

Reacciones adversas. Frecuentes: diarrea moderada, náusea, vómito, dolor abdominal, mal sabor de boca, erupción cutánea. Poco frecuentes: desarrollo de hongos oportunistas.

Advertencias. Ingerirse con un vaso lleno con agua.

Vía y dosis. Oral ,150 a 450 mg cada 6 horas. IM o IV, 300 a 600 mg cada 6 a 8 horas. Cápsulas con 300 mg de clindamicina.<sup>45</sup>



Ajuste de dosis. Evaluar función hepática. En índice C de Child-Pugh reducir la dosis.<sup>48</sup>

#### 4.4.5 Eritromicina

Propiedades farmacológicas. Antibiótico macrólido con propiedades bacteriostáticas o bactericidas. Acción. Inhibidor de la síntesis de proteínas, se une a la unidad 50S del ribosoma bacteriano, impide que se lleve a cabo la translocación.

Metabolismo. La forma activa de la eritromicina es destruida por el jugo gástrico. Un 70% se une a proteínas; se concentra en el hígado, donde sufre desmetilación. La mayor parte se elimina en las heces después de su excreción biliar. Vida media de 1 a 3 horas. Inhibe al CYP3A4, tomar en cuenta tratamiento simultáneo con carbamazepina, ciclosporina, corticoesteroides, valproato, warfarina.

Indicaciones. Alternativa en pacientes alérgicos a penicilinas. Su espectro incluye bacterias grampositivas y gramnegativas, como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *S.pneumoniae*, entre otros.

Contraindicaciones y precauciones. Hipersensibilidad a la base o alguna de sus sales. Pacientes con enfermedad hepática previa o con insuficiencia hepática. Durante el embarazo o lactancia. Emplear con precaución, ya que el estolato de eritromicina se asocia a hepatitis colestásica.

Reacciones adversas. Frecuentes: náusea, vómito, diarrea. Poco frecuentes: superinfecciones, manifestaciones de hepatitis colestásica.

Advertencias. Se tomará con alimentos, y con cantidad suficiente de agua.



Vía y dosis. Oral, esterato 250 mg cada 6 horas o 500 mg cada 12 horas.

Tabletas con 250 o 500 mg de eritromicina base. <sup>45</sup>

Ajuste de dosis. Chil-Pugh A= 0,5 g/8 h; Chil-Pugh B y C= 0,3 g/8 h. <sup>48</sup>

#### 4.4.6 Cefalexina

Propiedades farmacológicas. Cefalosporina de la primera generación, activa por vía oral y con acción bactericida. Acción. Como antibiótico betalactámico inhibe la actividad enzimática de transpeptidasa e impide la síntesis de peptidoglucano de la pared bacteriana. Es activa contra grampositivos como estafilococos, neumococo, estreptococos beta, *viridans* y *bovis*, y algunos gramnegativos.

Metabolismo. Se absorbe por vía oral, alcanza concentraciones plasmáticas en 1 hora. Fijación a proteínas baja (12%). Vida media de 0.9 a 1.2 horas, se excreta por riñón por secreción tubular y filtración glomerular. Se excreta un 80 a 90% sin alteración metabólica en 6 a 8 horas.

Indicaciones. En el tratamiento de infecciones producidas por *Staphylococcus aureus*, *S. pyogenes*, *S. viridans*, *S. bovis*.

Contraindicaciones y precauciones. Pacientes alérgicos a moléculas betalactámicas. En casos de colitis ulcerativa, enteritis regional, insuficiencia renal grave, embarazo y lactancia. Origina elevación de transaminasas séricas.

Reacciones adversas. Frecuentes: gastralgia, diarrea, náusea, vómito, molestias en boca y lengua. Poco frecuentes: prurito rectal o en áreas genitales. Raras: colitis pseudomembranosa grave.



Vía y dosis. Oral, 250 a 500 mg cada 6 horas. Tabletas con 250 o 500 mg, o 1 g.<sup>45</sup>

Ajuste de dosis. No requiere ajuste.<sup>48</sup>

#### 4.4.7 Ceftriaxona

Propiedades farmacológicas. Cefalosporina de tercera generación con acción bactericida contra gramnegativos y grampositivos. Acción. Inhibe la síntesis de la pared celular, al impedir reacciones de transpeptidación. Inhibe la división y el crecimiento bacteriano. Tiene resistencia elevada a las betalactamasas bacterianas.

Metabolismo. Sólo se administra por vía parenteral, su concentración máxima la alcanza en 2 horas por vía IM y por vía IV en 30 minutos. Se une un 85 a 98% a proteínas plasmáticas. Una parte se elimina sin cambios por filtración glomerular en la orina y el resto en la bilis. Tiene vida media prolongada, de 6 a 8 horas.

Indicaciones. Infecciones graves como meníngeas, respiratorias, intraabdominales, renales y urinarias, óseas y articulares.

Contraindicaciones y precauciones. En casos de hipersensibilidad a betalactámicos, enfermedades gastrointestinales, insuficiencia renal, embarazo y lactancia.

Reacciones adversas. Frecuentes: náusea, vómito, diarrea moderada, dolor abdominal. Poco frecuentes: reacciones alérgicas leves, fiebre, colitis pseudomembranosa. Raras: anafilaxia, eritema multiforme.

Vía y dosis. IM, 1 a 2 g cada 24 horas. IV, 500 mg a 1 g cada 24 horas.<sup>45</sup>

Ajuste de dosis. No requiere ajuste.<sup>48</sup>



#### 4.4.8 Ciprofloxacino

Propiedades farmacológicas. Fluoroquinolona con actividad bactericida. Acción. Actúa a nivel intercelular inhibiendo la DNA girasa, enzima bacteriana esencial en la duplicación del DNA bacteriano.

Metabolismo. 80% se absorbe por vía oral, alcanza concentraciones plasmáticas en 1 a 2 horas. Sólo una porción se une a proteínas plasmáticas. Alcanza concentraciones altas en piel, grasa, músculo, hueso y cartílago. En metabolismo en el hígado, se forman varios metabolitos activos. Se elimina vía renal. Vida media es de 4 horas.

Indicaciones. Infecciones del tracto respiratorio inferior, tracto urinario, piel, infecciones de huesos y articulaciones.

Contraindicaciones y precauciones. Casos de hipersensibilidad al ciprofolaxicino o a otras quinolonas, embarazo y lactancia. No usar en niños. Usar con precaución en pacientes con alteraciones del sistema nervioso central.

Reacciones adversas. Frecuentes: náusea, vómito, dolor abdominal, cefalea, vértigo, insomnio, irritabilidad. Poco frecuentes: fotosensibilidad. Raras: confusión, agitación, alucinaciones, erupción cutánea.

Advertencia. Tomar con un vaso lleno de agua o alimentos.

Vía y dosis. Oral, 250 a 500 mg cada 12 horas durante 7 a 14 días. Cápsulas con 250 o 500 mg de ciprofloxacino.<sup>45</sup>

Ajuste de dosis. No requiere ajuste.<sup>48</sup>



#### 4.4.9 Metronidazol

Propiedades farmacológicas. Tiene propiedades antibacterianas y amebicidas. Acción. Su acción antiprotozoaria depende de su reducción química intracelular, interactúa con el DNA y produce la pérdida de la estructura helicoidal, e inhibe la síntesis de los ácidos nucleicos para producir muerte celular.

Metabolismo. Se absorbe por la mucosa gastrointestinal, alcanza concentraciones eficaces en saliva, bilis, semen, hígado, leche, abscesos hepáticos, pulmones y secreciones vaginales. Se metaboliza en el hígado por oxidación de sus cadenas laterales y conjugación de glucoronidos. Se elimina por la orina en un 20% si cambios. Vida media de 8 horas. En pacientes con enfermedad hepática alcohólica se prolonga a 18 horas.

Indicaciones. Tratamiento de la amebiasis intra y extraintestinal, absceso hepático. Infecciones por anaerobios susceptibles.

Contraindicaciones y precauciones. Hipersensibilidad al metronidazol, discrasias sanguíneas, embarazo. Evitar bebidas alcohólicas durante el tratamiento, para prevenir una reacción disulfirámica provocada por la acumulación del acetaldehído, al interferir, igual que el disulfiram, con la oxidación del alcohol.

Reacciones adversas. Frecuentes: náuseas, malestar gastrointestinal, diarrea, Poco frecuentes: vómito, resequedad de boca. Raras: erupción cutánea, leucopenia, convulsiones en dosis altas.

Advertencias. Tómese con alimentos. Puede provocar sabor metálico y oscurecer la orina. No deben tomarse bebidas alcohólicas.



Vía y dosis. Oral, 500 a 750 mg tres veces al día durante 5 a 10 días.

Tabletas o comprimidos orales con 250 o 500 mg de metronidazol.<sup>45</sup>

Ajuste de dosis. Child-Pugh A y B, sin alterar. Child- Pugh C 250 mg/8 h.<sup>48</sup>

## 4.5 Anestésicos

### 4.5.1 Lidocaína

Propiedades farmacológicas. Anestésico local amídico de acción inmediata (1 a 3 minutos) y duración de efecto intermedio (60 a 180 minutos), activo por infiltración y aplicación superficial. Acción. Impide la generación y conducción del impulso nervioso. Su sitio de acción es la membrana celular, donde altera reversiblemente los flujos iónicos.

Metabolismo. Se absorbe bien a través de las mucosas y de los sitios de depósito, se distribuye rápido por el organismo y se une moderadamente a proteínas plasmáticas. Se desalquila en el hígado hasta convertirse en monoetilglicina y xilidina. Se excreta en la orina conjugada con sulfato.

Indicaciones. Como anestésico local, infiltración local.

Contraindicaciones y precauciones. Hipersensibilidad a la lidocaína, bloqueo cardíaco, hemorragia grave, hipotensión grave, disfunción hepática o renal, inflamación o infección en la zona de aplicación.

Reacciones adversas. Es bien tolerada. Las reacciones dependen de la dosis, pueden aparecer signos de depresión cardíaca, depresión. Erupción cutánea, prurito, edema local.

Advertencias. No ingerir alimentos durante los siguientes 60 minutos.



Vía y dosis. Varía según el área anestesiada, edad del paciente y técnica empleada. Bloqueo nervioso periférico, dental 20 a 100 mg.<sup>45</sup>

Ajuste de dosis. Evitar en índice C de Child-Pugh.<sup>48</sup>

#### 4.5.2 Lidocaína y adrenalina

Propiedades farmacológicas. Asociación de un anestésico local tipo amida y de un vasoconstrictor adrenérgico. Acción. La lidocaína se une de forma reversible al receptor del conducto de sodio de la membrana celular, bloquea el paso del ion, se impide la despolarización e inhibe la conducción del impulso nervioso. La adrenalina reduce la velocidad de absorción del anestésico, prolonga su efecto, disminuye las concentraciones plasmáticas y reduce el riesgo de toxicidad. Metabolismo. Se une a proteínas y se biotransforma en el hígado, se producen metabolitos activos que se eliminan por la orina. Vida media de 1.5 a 3 horas.

Indicaciones. Bloqueo nervioso periférico. Anestesia dental.

Contraindicaciones y precauciones. Hipersensibilidad a la lidocaína. Alteraciones de la conducción cardíaca, disfunción hepática, hipertensión arterial.

Reacciones adversas. Poco frecuentes: reacciones alérgicas, hipotensión arterial, náusea, vómito, bradicardia, arritmias cardíacas.

Vía y dosis. Varía en relación con la zona anestesiada, edad del paciente, y técnica empleada. Anestesia dental, 20 a 100 mg (a 1.5 ml de la solución al 2%).<sup>45</sup>

#### 4.6 Recomendaciones para la dosificación de fármacos en pacientes con enfermedad hepática <sup>37,48</sup>

Fármaco	E <sub>H</sub> Extracción Hepática	Metabolismo	Fijación a proteínas	Recomenda ciones
<b>Acetaminofén (Paracetamol)</b>	<0.3	Extenso metabolismo hepático: glucoronidación y conjugación	10-30	No exceder 2 g/24 horas
<b>Ácido acetil salicílico</b>	No se conoce	Hidroxilación y glucoronidación	50-80	Evitar Child- Pugh C
<b>Amoxicilina</b>	0.034	Metabolismo parcial hepático	15-25	Monitorear función hepática
<b>Amoxicilina/ Clavulánico</b>	No se conoce	Metabolismo parcial hepático	18-25	Monitorear función hepática
<b>Ampicilina</b>	0.037	-	17-20	Precaución
<b>Ampicilina/ Sulbactam</b>	No se conoce	-	17	Precaución
<b>Azitromicina</b>	>1	Metabolismo hepático alrededor del 35%	7-50	No requiere ajuste
<b>Bupivacaína</b>	0.31	Glucoronidación	95	Evitar Child- Pugh C
<b>Cefazolina</b>	0.008	Mínimo metabolismo hepático	80-86	No requiere ajuste
<b>Cefepima</b>	0.012	Metabolismo parcial hepático. 85% es excretado sin cambios	16-20	No requiere ajuste
<b>Cefotaxima</b>	No se conoce	Acetilación	27-38	No requiere ajuste
<b>Ceftriaxona</b>	0.04	Mínimo metabolismo hepático	83-96	No requiere ajuste
<b>Cefuroxima</b>	0.048	Esterasas no específicas	50	No requiere ajuste
<b>Ciprofloxacino</b>	0.4	Metabolismo hepático.	20-40	No requiere ajuste
<b>Claritromicina</b>	0.29	Hidroxilación	>90	No requiere



				ajuste
<b>Clindamicina</b>	<0.3	Extenso metabolismo hepático: metabolitos activos (N-dimetil)	60-95	Monitorear función hepática. En Child-Pugh C disminuir dosis o incrementar la dosis de intervalo
<b>Cloxacilina</b>	0.035	Metabolismo hepático alrededor de 12%	94-95	Precaución
<b>Codeína</b>	0.52	Extenso metabolismo hepático (24-89%) glucoronidación	0	Evitar en Child-Pugh C y cirrosis, produce sedación
<b>Diazepam</b>	0.02	Extenso metabolismo hepático N-demetilación (CYP2C19), hidroxilación (CYP3A4), glucoronidación.	98	Reducir dosis un 50% o usar lorazepam
<b>Doxiciclina</b>	<0.3	Metabolismo hepático alrededor de 50%	80-93	Precaución. Si hay hepatotoxicidad, evaluar otros antibióticos
<b>Eritromicina</b>	0.38	Extenso metabolismo hepático. Metilación	75-90	Child-Pugh A= 0.5 g/8h Child-Pugh B= 0.3 g/8h Child-Pugh C= 0.3 g/8h
<b>Ibuprofeno</b>	0.001	Extenso metabolismo hepático	99	Precaución
<b>Imipenem</b>	0.05	Metabolismo renal: dihidropeptidasa	20	No requiere ajuste
<b>Levofloxacino</b>	0.05	Mínimo metabolismo hepático	24-38	Precaución, especial >65 años de



				edad
<b>Lidocaína</b>	0.4	Metabolismo hepático alrededor de 40%	33-80	Evitar Child-Pugh C
<b>Morfina</b>	0.76	Metabolismo hepático alrededor de 50% Glucoronidación	20-36	Evitar en Child-Pugh C y cirrosis, produce sedación
<b>Prednisolona</b>	<0.3	Extenso metabolismo hepático	70-90	No requiere ajuste
<b>Vancomicina</b>	0.0002	No experimenta metabolismo hepático	30-55	No requiere ajuste

### Empleo farmacológico en cirugía oral y maxilofacial<sup>23</sup>

Grupo	Observaciones
<b>Antibióticos</b>	<p>Bien tolerados:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Penicilinas</li> <li>Ampicilina</li> <li>Amoxicilina</li> <li>Cefalexina</li> <li>Cefazolina</li> <li>Imipenem</li> </ul> <p>Evitar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tetraciclinas</li> <li>Metronidazol</li> <li>Vancomicina</li> <li>Macrólidos: Eritromicina</li> <li>Aminoglucósidos</li> </ul>
<b>Analgésicos</b>	<p>Usar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Acetaminofén. Evitar dosis mayores a 2 g por día</li> </ul> <p>Evitar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Salicilatos</li> <li>Cualquier AINE</li> <li>Meperidina</li> </ul>
<b>Tranquilizantes</b>	<p>Evitar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Diacepam. Si es necesario usar ½ dosis e incrementar intervalos de aplicación</li> </ul>
<b>Anestésicos locales</b>	Bien tolerados



## CONCLUSIONES

En resumen, la hepatopatía alcohólica es una enfermedad que abarca un espectro de entidades con distinta severidad, la esteatosis hepática, la hepatitis alcohólica y la cirrosis. El factor de riesgo principal es el consumo abundante y prolongado de bebidas alcohólicas.

Sin embargo, para desarrollar alguna hepatopatía alcohólica, existen otros factores de riesgo, que aunado al consumo crónico de alcohol predisponen a un daño hepático, como ser mujer, el tipo de bebida, la obesidad, la nutrición y la genética. Se ha establecido que ingerir alcohol durante diez años, en un intervalo de 60 a 80 gramos al día en hombres y 20 a 40 gramos al día en mujeres condiciona a desarrollar cirrosis hepática.

La alteración del funcionalismo del hígado, repercute de manera importante en todas las funciones del organismo, en general en la salud de las personas. Al ser el hígado, un órgano con múltiples funciones, si está dañado, su capacidad metabólica se perjudica.

Como Odontólogo debemos ser muy precisos en la historia clínica, para que un tratamiento tenga buenos resultados, debemos comenzar con un buen diagnóstico. Incluir el cuestionario que detecta el consumo abusivo de alcohol, es un auxiliar que nos permite detectar un comportamiento de dependencia al alcohol, de ser positivo, es la primera alerta para sospechar si existen modificaciones en el funcionamiento del hígado, en el peor de los casos, si hay evidencia de hepatopatía.

Enfrentarnos a este tipo de pacientes genera un gran conflicto, porque requieren de un tratamiento multidisciplinario. El tratamiento tendrá resultados únicamente con la abstinencia a esta sustancia.



El tratamiento dental, en muchas situaciones requiere la prescripción de fármacos. Debemos ser muy cautelosos y seguir ciertas recomendaciones sobre los medicamentos. La elección del fármaco requiere el conocimiento de su farmacocinética, farmacodinamia y los posibles efectos adversos. Es imprescindible ajustar las dosis dependiendo de la gravedad de la lesión hepática, así como monitorear el funcionamiento hepático. No es una decisión sencilla, porque es difícil valorar el grado de la afección y el paciente puede responder de manera anómala ante cualquier medicamento. Pero es importante brindar una correcta atención en el consultorio dental.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marieb, EN. Anatomía y Fisiología Humana. 9.ed. Madrid, España: Pearson Addison Wesley, 2008. Pp. 481
2. Moore, KL. Dailey, AF. Agur, AM. Anatomía con orientación clínica. 7. ed. Wolters Kluwr Health, 2013. Pp. 268- 272
3. Pró, E. Anatomía Clínica. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana, 2012. Pp. 591-601
4. Saladin, KS. Anatomía y Fisiología. La unidad entre forma y función. 6.ed. México, D. F: Mc Graw Hill, 2013. Pp. 974-976
5. Farreras, R. Medicina Interna. Vol I. 17.ed. 2012. Pp. 240-242
6. Ganong. Barret, K. Barman, S M. Boitano, S. Fisiología médica. 23.ed. Mc Graw Hill, 2010. Pp. 479-484
7. Guyton, A. Tratado de fisiología médica. 12.ed. Barcelona, España: Elsevier, 2011. Pp.837-840
8. Glosario de términos de alcohol y drogas. Hallado en Página web: [http://www.who.int/substance\\_abuse/terminology/lexicon\\_alcohol\\_drugs\\_spanish.pdf](http://www.who.int/substance_abuse/terminology/lexicon_alcohol_drugs_spanish.pdf)
9. Montoro MA, García JC. Gastroenterología y hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica. 2ª. ed. España: Editorial AEG, AEEH, CIBERehd, 2012. Pp. 800-806, 701-708
10. Kumar V, Abbas AK, Aster, JC. Rubbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 9.ed. Barcelona, España: Elsevier, 2015. Pp. 417-419, 842-844
11. Higuera MF, Pérez JL, Servín AL, Serralde, AE, Cruz A, Abdo JM, Bernal F, Salas F. Hepatitis alcohólica. Rev. Med. Hosp Gen Mex 2009; 72(4): 215-221
12. Setshedi M, Wands J R, de la Monte S. Acetaldehyde adducts in alcoholic liver disease. Oxidative Rev. Med. Medicine and Cellular Longevity 2010; 3;3: 178-185



13. Tagle M, Bussalleu A. Avances en hepatología. Lima, Perú: Editorial ALEH, APEH, Uni Per Cayetano Hereida, 2012. Pp. 142-147
14. Gao B, Bataller R. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and New Therapeutic Targets. *Gastroenterology*, 2011; 141: 1572-1585
15. Mathurin P, Hadengue A, Bataller R. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. *Jour of Hepatology*, 2012; vol.57: 399-420
16. Rubin R, Strayer SD. Patología. Fundamentos clínicopatológicos en Medicina. 6ª. ed. Barcelona, España: Wolters Kluwer, 2012. Pp. 708-709
17. Grossman S, Mattson C. Porth. Fisiopatología. Alteraciones de la Salud. Conceptos básicos. 9ª. ed. Barcelona, España: Wolters Kluwer, 2014. Pp. 1209-1234
18. O'Shea R, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic Liver Disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 2010; vol.105:14-32
19. Yang S. Alcoholic Liver Disease: Clinical and Sonographic Features. *J Med Ultrasound* 2008; 16(2):140-149
20. Torok NJ. Update on Alcoholic Hepatitis. *Biomolecules* 2015; 5: 2978-2986
21. Lifshitz, HR. El Internista. Medicina Interna para internistas. Vol II. 3. Ed. México, DF: Colegio de Medicina Interna de México, 2008. Pp. 749-773
22. Imagen de ictericia hallada en [:http://gentenatural.com/medicina/patologias/ictericia.html](http://gentenatural.com/medicina/patologias/ictericia.html)  
12:04 pm 6/10/16
23. Castellanos JL, Díaz LM, Gay O. Medicina en Odontología. Manejo dental de pacientes con enfermedades sistémicas. 2ª. ed. México: Manual Moderno, 2002. Pp. 91-98
24. Cruz M, Margaix M, Sarrión M. Dental considerations in patients with liver disease. *J Clin Exp Dent* 2011; 3 (2): 121-134



25. Ruíz G. Fundamentos de interpretación clínica de los exámenes de laboratorio. México, D.F.: Editorial Médica Panamericana, 2004. Pp. 179-194
26. Fernández E, Fernández E, Moreno I, Moreno M. Aproximación al diagnóstico de enfermedades hepáticas por el laboratorio clínico. *Medicina & Laboratorio* 2008; 14:533-546
27. Sánchez D, Nogales P. Pruebas diagnósticas en el paciente con enfermedad hepatobiliar. *JANO*, 2009; 1.746: 31-37
28. Harrison. *Medicina Interna*. Vol II. 17.ed. :Mc Graw Hill, 2009. Pp. 1970-1972
29. Drinane MC, Shah VH. Alcoholic Hepatitis: Diagnosis and Prognosis. *Clinical Liver Disease* 2013; Vol.2, No.2: 80-83
30. Damgaard T. Alcoholic Hepatitis. *Dan Med J* 2013; 60 (12):1-8
31. Saberi B, Dadabhai AS, Jang YY, Gurakar A, Mezey E. Current Management of Alcoholic Hepatitis and Future Therapies. *J of Clin and Trans Hepato* 2016; Vol 4:113-122
32. Parés A. Tratamiento de la hepatitis alcohólica. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30(Supl 1): 26-32
33. Caballería J, Parés A. Manejo de la hepatitis alcohólica grave. *JANO* 2007; No. 1 660: 37-39
34. Ríos D, Pereira D, Restrepo JC. Hepatitis alcohólica: revisión con énfasis en trasplante hepático y alternativas de tratamiento médico. *Rev Col Gastroenterol* 2015; 30 (4): 420-427
35. Clark MA, Finkel R, Rey JA, Whalen K. *Farmacología*. 5a. ed. Barcelona, España: Editorial Wolters Kluwer, 2012. Pp. 3-18
36. Goodman, Gliman. *Las bases farmacológicas de la Terapéutica*. 12ª. ed. Editorial Mc Gram Hill, 2012.P. 123132
37. Morillas RM, Planas R. Ajuste de dosis de los medicamentos en la insuficiencia hepática. 05/07/16 14:21. Hallado en : <http://www.fundacionpromedic.org/estudios->



universitarios/farmacologia/ensenanza-  
continuada/activitats/curso5/libro1/cap3.pdf

38. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Rang y Dale. Farmacología. 6ª. ed. Editorial Elsevier, 2008. Pp. 115-122
39. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Farmacología básica y clínica. 12ª. ed. Editorial Mc Graw Hill, 2013. Pp. 53-60
40. Del Olmo J. Uso de fármacos en el paciente hepático. Hallado en: [file:///C:/Users/CQ42/Downloads/C-49%20\(4\).pdf](file:///C:/Users/CQ42/Downloads/C-49%20(4).pdf) 05/07/16 14:09
41. Sola MD, Pagán FT, García EM. Fármacos en insuficiencia renal y hepática. Sescam 2011; Vol XI, No. 1:1-8
42. Andrade RJ, Lucena MI. Prescripción de fármacos en pacientes con hepatopatía crónica: reglas para dosificación y más allá. Rev Esp Enferm Dig 2012; Vol 104, No. 4: 161-164
43. Andrade RJ, Lucena MI. ¿Cómo usar correctamente los fármacos en pacientes con enfermedades hepáticas?. Gastroenterol Hepatol 2012; 35 (Espec Congd 1): 28-37
44. Mendoza JJ. Manejo del dolor en el paciente con insuficiencia hepática o renal. Rev Mex de Anestesiol 2014; Vol 37: S56-S59
45. Rodríguez R. Vademécum Académico de Medicamentos. 6ª. ed. México D.F.: Editorial MC Graw Hill Education, 2013. Pp. 6-7, 49-56, 93-94, 118-119, 130-131, 140-141, 144-145, 232-233, 324-325, 362-362, 388-390, 427-428, 442-443, 455-457, 627-228
46. Vallano A, Danés I. Uso de analgésicos en pacientes con hepatopatía. Med Clin 2008; 131 (15): 591-593
47. Soleimanpour H, Safari S, Shahsavari K, Sanaie S, Moayed S. Opioid Drugs in Patients With Liver Disease: A Systematic Review. Hepat Mon 2016; 16(4): 1-10
48. Periñáez L, Martínez I, Ventayol P, Puigventós F, Delgado O. Drug dosage recommendations in patients with chronic liver disease. Rev Esp de Enferm Digestiv 2012; Vol 104, No. 4: 165-184



49. Imagen de cerveza hallada en [http://es.123rf.com/photo\\_960940\\_a-golden-colored-beer-being-poured-into-a-pilsner-glass.html](http://es.123rf.com/photo_960940_a-golden-colored-beer-being-poured-into-a-pilsner-glass.html) 12/oct/16 10:15
50. Imagen de mujer bebiendo cerveza hallada en: <http://elblogdecharly.com/2015/10/01/cuanta-cerveza-es-demasiada/> 12/oct/16 11:08
51. Imagen de hombre con obesidad hallada en <http://www.masmedio.com/nota/61533> 12/oct/16 11:10
52. Imagen de hígado graso hallada en: <http://beautyuniverse.net/wp-content/uploads/2016/02/higado-graso-fruta-1.jpg> 12/oct/16 11:15
53. Forbes CD, Jackson WF. Atlas en color y texto de Medicina Interna. Madrid, España: Mosby/Doyma Libros, 1995. Pp.386-390
54. Imagen de pentoxifilina hallada en : <https://farmasmart.com/otros/19896-pentoxifilina-400mg-tab-c30-7501258204590.html> 12/oct/16 12:05
55. Imagen de protrombina hallada en: [http://es.123rf.com/photo\\_51338243\\_prueba-de-tiempo-de-protrombina.html](http://es.123rf.com/photo_51338243_prueba-de-tiempo-de-protrombina.html) 12/oct/16 12:13
56. Imagen de aines hallada en: <https://drjorgebernal.files.wordpress.com/2015/10/wp-id-wp-1446048031781.jpg> (consulta 12 oct 16 22:10)
57. Imagen antibióticos hallada en <http://saludiarario.com/13-farmaceuticas-firman-hoja-de-ruta-contra-resistencia-a-antibiotico13-farmaceuticas-firman-hoja-de-ruta-contra-resistencia-a-antibiotico/> 12/oct/ 23:22