



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---



## **FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

FÁRMACOS DE USO ODONTOLÓGICO QUE PUEDEN  
CAUSAR HEPATOPATÍA.

**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:

MARGOT MENDOZA MARTÍNEZ

TUTOR: C.D. RAMÓN RODRÍGUEZ JUÁREZ



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.

A Dios por la bendición de haberme permitido cursar esta carrera en esta maravillosa Universidad, y por todo lo aprendido a nivel escolar y personal durante mi estancia en ella.

A mi madre Alicia Martínez Morales por haberme dado la oportunidad de cursar esta carrera, y demostrarme que pudo sacarme adelante con gran esfuerzo; por su amor comprensión y cariño.

A mis hermanos Mauricio Mendoza Martínez y Oswaldo Mendoza Martínez, y a mi abuelo Higinio Martínez Zavala por su apoyo incondicional.

A todos mis profesores y amigos, que me brindaron su sabiduría y enseñanzas, dejándome con hambre de querer aprender más cada día de esta hermosa profesión.

Al C.D. Ramón Rodríguez Juárez por su gran ayuda, paciencia y asesoramiento en la elaboración de esta tesina.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por darme la oportunidad de ingresar a esta institución, y por dejarme en claro que es una de las mejores de este país y estoy muy orgullosa de haber pertenecido a ella.

# ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| <b>INTRODUCCIÓN</b> .....  | 4  |
| <b>OBJETIVO</b> .....  | 5  |
| <b>CAPITULO 1 HÍGADO</b> .....   | 6  |
| 1.1 Aspectos anatómicos.....   | 7  |
| 1.2 Aspectos fisiológicos.....   | 11 |
| 1.3 Sistema biliar.....  | 14 |
| <b>CAPITULO 2 HEPATOPATÍAS</b> .....   | 17 |
| 2.1 Definición.....  | 17 |
| 2.2 Etiología.....   | 17 |
| 2.3 Diagnóstico.....   | 18 |
| 2.31 Anamnesis.....  | 20 |
| 2.32 Exploración física.....   | 22 |
| 2.33 Signos y síntomas.....  | 22 |
| 2.34 Pruebas de laboratorio.....   | 27 |
| 2.341 Estudio de la función hepática.....  | 30 |
| <b>CAPITULO 3 HEPATOPATÍA INDUCIDA POR FÁRMACOS</b> .....                                    | 36 |
| 3.1 Como actúan los fármacos.....  | 36 |
| 3.2 Absorción y distribución de los fármacos.....  | 40 |
| 3.3 Metabolismo y eliminación de los fármacos.....   | 44 |
| 3.4 Efectos adversos de los fármacos.....  | 49 |
| 3.41 Toxicidad farmacológica.....  | 50 |
| 3.5 Hepatotoxicidad.....   | 52 |
| 3.51 Manifestaciones clínicas.....   | 59 |
| 3.52 Hepatitis inducida por fármacos.....  | 60 |
| <b>CAPITULO 4 PROTOCOLO DE ATENCIÓN ANTE UNA HEPATOPATÍA<br/>INDUCIDA POR FÁRMACOS</b> ..... | 75 |
| 4.1 Medidas generales.....   | 75 |
| <b>CONCLUSIONES</b> .....  | 78 |
| <b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....  | 80 |

## INTRODUCCIÓN

El daño hepático causado por fármacos se está convirtiendo en un importante problema de salud pública que afecta a los pacientes. El daño inducido por fármacos es la causa más común de muerte por fallo hepático agudo y representa alrededor del 10% de casos de fallo hepático agudo a nivel mundial.

La hepatotoxicidad por fármacos es la principal reacción adversa registrada; su reconocimiento y diagnóstico es a menudo difícil debido a la necesidad de excluir numerosas causas alternativas de daño hepático, por lo que con la ayuda de una buena anamnesis y reconocimiento de signos y síntomas, podemos como odontólogos diagnosticar y prevenir que se presente una hepatotoxicidad e incluso evitar que evolucione a una situación más grave, por lo que es importante conocer los efectos adversos de los medicamentos que recetamos así como sus dosis máximas para evitar toxicidad.

Dado que el hígado es el principal órgano implicado en el metabolismo de nutrientes, fármacos y otros xenobióticos potencialmente tóxicos que deben atravesarlo antes de alcanzar el torrente sanguíneo; lo hace particularmente susceptible a fenómenos de toxicidad química.

En esta tesina, se proporciona información sobre las hepatopatías inducidas por fármacos que en su mayoría como odontólogos utilizamos, el funcionamiento del hígado y la importancia que tiene este órgano por la cantidad de funciones vitales para nuestro organismo, y así poder despertar el interés en mis compañeros de la importancia de conocer lo que les recetamos a nuestros pacientes y lo que puede provocar la desinformación de estos.

## **OBJETIVO**

Conocer el riesgo que podemos causar como odontólogos al recetar un medicamento que es potencialmente hepatotóxico en nuestra área, así como poder diagnosticar una hepatotoxicidad para evitar que esta evolucione a una hepatitis aguda o incluso muerte por falla hepática aguda.

# **CAPITULO 1 HÍGADO**

## **1.1 Aspectos anatómicos**

El hígado es la glándula de mayor tamaño del organismo, surge como un brote endodérmico que se mezcla con las células mesenquimatosas en proliferación para dar lugar a las estructuras del hígado, la vesícula biliar y los conductos biliares extrahepáticos.<sup>1</sup>

Se localiza en el cuadrante superior derecho del abdomen, justo por debajo del diafragma, se divide en dos lóbulos, lóbulo derecho y otro de menor tamaño, el lóbulo izquierdo que se unen en el lecho de la vesícula biliar, en su parte inferior el lóbulo derecho, tiene dos segmentos menores, los lóbulos caudado y cuadrado.<sup>1</sup>

La vesícula biliar se encuentra por debajo, en la fosa que está en el lóbulo hepático derecho, y se puede extender por debajo del borde inferior del hígado.

En un adulto normal el hígado pesa entre 1.400 y 1.600kg. y constituye aproximadamente el 2.5 del peso corporal, su irrigación es suministrada por la vena porta (60 al 70% del flujo sanguíneo hepático) formada por la convergencia de la vena esplénica y mesentérica superior y la arteria hepática (30 al 40% restante) una rama del tronco celiático, estas entran al hígado a través del hilio (cisura transversa en la superficie inferior del hígado), dentro de este las ramas de las venas porta, arterias hepáticas y vías biliares se distribuyen en paralelo en los espacios porta de entre 17 y 20 ramificaciones.<sup>2</sup>

La presión media en las ramas de la arteria hepática que convergen en los sinusoides es de 90 mmHg, pero la de los sinusoides es más baja en comparación con la presión venosa portal, de tal manera que ocurre un

descenso notable de la presión a lo largo de las arteriolas hepáticas, existe una relación inversa entre el flujo sanguíneo de las arterias hepáticas y de las venas porta, en parte por la velocidad a la cual se elimina la adenosina de la región que circunda a las arteriolas, cuando se reduce el flujo portal, este es depurado con más lentitud y la acumulación local de adenosina dilata las arteriolas terminales, más en el periodo entre las comidas muchos de los sinusoides son colapsados, luego de ingerir un alimento, cuando el flujo portal del hígado desde el intestino aumenta de modo considerable, se incorporan estos sinusoides de reserva. Tal orden significa que las presiones portales no aumentan en proporción lineal al flujo portal, hasta que se han alistado todos los sinusoides.<sup>3</sup>

Su microarquitectura se compone de un lobulillo hepático y el acino hepático, en el modelo lobulillar el hígado se divide en lobulillos hexagonales de 1-2 mm de diámetro alrededor de las ramas tributarias terminales de la vena hepática de forma que los espacios porta quedan localizados a la periferia de los lobulillos. Los hepatocitos de la vecindad de la vena hepática terminal se denominan centrolobulillares, y los situados cerca del espacio porta son periportales.

En el acino el parénquima se divide en tres zonas, la zona 1 más cercana al suministro vascular, la zona 3 adyacente a la vénula hepática terminal y la más alejada respecto al aporte de sangre aferente susceptible a la lesión anóxica y la zona 2 intermedia, la separación del parénquima indica el gradiente de actividad de muchas enzimas hepáticas y la distribución de determinados tipos de daño hepático.<sup>3</sup>

El hígado humano tiene alrededor de 100000 acinos. Desde el punto de vista funcional, un lobulillo puede concebirse como un espacio portal en el centro. Es decir que el oxígeno los nutrientes, y las hormonas que llegan a través de la sangre están más concentrados en los espacios portales, disminuyen progresivamente conforme los hepatocitos los utilizan a partir de la circulación sanguínea hasta llegar a los sinusoides a través de la vena central.<sup>3 1</sup>

Los acinos son también heterogéneos con respecto a su metabolismo, independientemente del grado de oxigenación. En particular, el daño tóxico es con frecuencia más evidente en la zona 3, debido a que es rica en enzimas hepáticas relacionadas con la desintoxicación y biotransformación de sustancias.<sup>1</sup>Figura 1

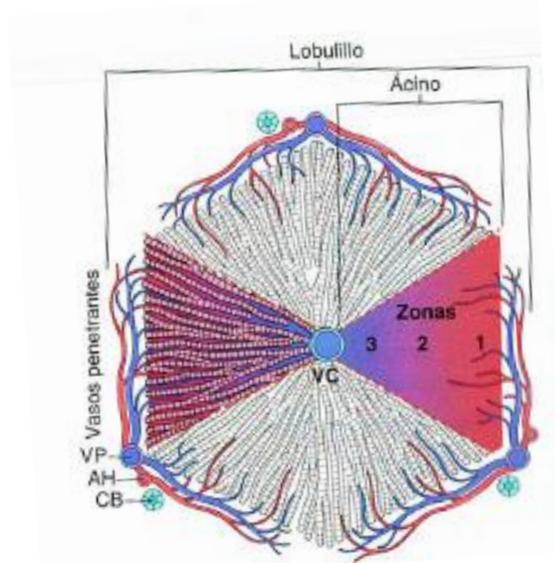


Figura 1 Anatomía microscópica del hígado <sup>2</sup>

Los cambios patológicos en el hígado suelen denominarse con relación al referente histológico del lobulillo clásico, ejemplo, la necrosis centrolobulillar alude a una lesión que tiene lugar alrededor de las venas centrales, en tanto la fibrosis periportal se presenta en la periferia del lobulillo.

Los hepatocitos constituyen el 60% de células del hígado y alrededor del 90% del volumen del órgano, tienen un diámetro aproximadamente de 30 µm y poseen tres superficies especializadas: sinusoidal, lateral y canalicular. La cara sinusoidal está separada de las células endoteliales que recubren los sinusoides por el espacio de Disse. La superficie canalicular de los hepatocitos adyacentes forman los conductillos biliares a lo largo de esta cara, sus microvellosidades se proyectan hacia la luz. La presencia de complejos de unión estrechos entre los hepatocitos adyacentes evitan la fuga de bilis a partir de los conductillos. Las caras laterales e intercelulares de los hepatocitos adyacentes están en contacto directo con brechas de unión.<sup>1</sup>

Los canaliculos biliares, drenan en los canales de Hering, que conectan con los conductillos biliares en la región periportal, el hígado también contiene linfocitos, con relativa abundancia de linfocitos citolíticos naturales (células NK) y T.<sup>2</sup>

Los núcleos de los hepatocitos en ocasiones son múltiples, la mayoría son diploides, pero son comunes los núcleos tetraploides y octaploides. El citoplasma es rico en organelos, con retículo endoplásmico liso y rugoso, complejos de Golgi, mitocondrias, lisosomas y peroxisomas, en el periodo posandrial, puede observarse abundante glucógeno y en algunas ocasiones pequeñas gotas de grasa.

Los hepatocitos se organizan en láminas cribiformes anastomosadas entre sí que se extienden desde los espacios porta a las venas hepáticas terminales, entre las placas de hepatocitos se encuentran los sinusoides vasculares, la sangre atraviesa los sinusoides y sale hacia las venas hepáticas terminales, los hepatocitos están por ambos lados irrigados por sangre venosa porta y sangre arterial hepática convirtiéndolos en una de las células más perfundidas del cuerpo.

Los sinusoides contienen tres tipos de células:

**Células endoteliales:**

Las células endoteliales que presentan numerosos orificios denominadas fenestraciones, recubren los sinusoides, permitiendo la libre comunicación entre la luz sinusoidal y el espacio de Disse en el que hacen protusión las microvellosidades de los hepatocitos. La ausencia de membrana basal entre las células endoteliales y las hepáticas facilitan el acceso del plasma sinusoidal hacia los hepatocitos.<sup>1</sup>

**Células de Kupffer:**

Las células de Kupffer (sistema mononuclear fagocítico) son fagocitos que se originan en la médula ósea y se localizan en los espacios entre las células endoteliales adyacentes o en sus superficies, las células de Kupffer que proliferan en el hígado transplantado provienen del receptor más que del donante, sirven de protección contra infecciones y toxinas presentes en la circulación (endotoxinas). Las células de Kupffer activadas también liberan citosinas tales como el factor de necrosis tumoral (TNF), interleucinas, interferones y factores de crecimiento de transformación.

**Células estrelladas:**

También conocidas como células de Ito, se observan debajo de las células endoteliales en el espacio de Disse y están especializadas en realizar funciones de almacenamiento. Contienen grasa, vitamina A y otras vitaminas liposolubles, también secretan componentes de la matriz extracelular, incluyendo diversos tipos de colágeno, laminina y proteoglicanos. En algunas enfermedades, estas sustancias se producen en exceso, lo que ocasionan la fibrosis hepática característica de la cirrosis.

El componente de la matriz extracelular más abundante en el espacio de Disse es la fibronectina. En algunos casos la presencia de haces de fibras de colágeno tipo I sirve de estructura de sostén para los lobulillos hepáticos.

## **1.2 Aspectos fisiológicos**

El hígado es esencial para la vida, lleva a cabo una vasta gama de funciones bioquímicas y metabólicas, entre ellas eliminar del cuerpo sustancias que podrían ser nocivas y excretar los metabolitos del fármaco y sustancias, es el primer órgano donde llega la mayoría de los nutrientes que se absorben a través de la pared intestinal, abastece la mayoría de las proteínas plasmáticas y sintetiza la bilis que optimiza la absorción de lípidos que también funcionan como un líquido excretor.<sup>3</sup>

El hígado es un filtro entre la sangre que proviene del sistema digestivo y de la sangre del resto del organismo, la sangre de intestinos y de otras vísceras llegan al hígado a través de la vena porta, se filtra por los sinusoides y acaba por drenar hacia las venas hepáticas tardándose aproximadamente 8.4 s, que después desembocan en la vena cava inferior, experimentando modificaciones clínicas; la bilis se forma y pasa al intestino a través del colédoco.<sup>3</sup>

Cada célula hepática se encuentra en aposición con varios canalículos biliares, estos drenan hacia los conductos biliares interlobulillares que se fusionan para formar los conductos hepáticos derecho e izquierdo, uniéndose por fuera del hígado para formar el colédoco, el conducto cístico drena la vesícula biliar, el colédoco se une al conducto pancreático justo antes de entrar al duodeno a nivel de la papila duodenal llamada también ampolla de Vater, cuya luz está regulada por el esfínter de Oddi, el esfínter suele estar cerrado, pero cuando el contenido gástrico ingresa al duodeno, se libera

colecistocina (CCK), tal hormona gastrointestinal relaja el esfínter y provoca la contracción de la vesícula biliar.<sup>1 3</sup>

La vesícula biliar tiene pliegues, y confiere a la porción interior de la vesícula biliar un aspecto de panal de abejas, el conducto cístico también tiene pliegues, esta disposición aumenta la turbulencia de la bilis en su salida de la vesícula biliar, disminuyendo la precipitación y formación de cálculos biliares.

### Funciones hepáticas

En virtud de su relación circulatoria con la superficie de absorción del tracto gastrointestinal, el hígado es el sitio inicial donde casi todos los nutrientes ingeridos y otras sustancias que entran por medio del tracto gastrointestinal, son procesados por el organismo. Así el hígado puede procesar sustancias útiles, mientras que destoxifica sustancias ingeridas por vía oral que pueden ser perjudiciales.<sup>4</sup>

### Metabolismo y desintoxicación

El hígado desempeña funciones importantes en el metabolismo de los carbohidratos, el almacenamiento del glucógeno, la conversión de la lactosa y la fructosa en glucosa y la gluconeogénesis. Los sustratos para estas reacciones se derivan de los productos de la digestión y la absorción de los carbohidratos que son transportados desde el intestino hacia el hígado a través de la sangre portal.<sup>3</sup>

Mantiene la estabilidad de las concentraciones sanguíneas de glucosa durante el periodo posprandial, eliminando exceso de glucosa de la sangre y regresándolo, si es necesario (la llamada función amortiguadora de glucosa del hígado). En la insuficiencia hepática suele presentarse hipoglucemia.<sup>3</sup>

Este órgano contribuye al metabolismo de los lípidos, oxida los ácidos grasos para el suministro de energía al hígado en sí y a otros órganos; los aminoácidos y dos fragmentos del carbono derivados de los carbohidratos son convertidos en lípidos en el hígado para su almacenamiento, esta glándula sintetiza la mayor parte de las lipoproteínas que necesita el organismo y conserva la homeostasis del colesterol al sintetizar esta molécula y convertir el exceso de este en ácidos biliares.

Desintoxica la sangre de sustancias que se originan en el intestino o en otras partes del organismo (las bacterias y otras partículas son atrapadas y desintegradas por las células de Kupffer).

Las reacciones restantes son bioquímicas y mediadas por el gran número de enzimas citocromo P450 que se expresa en los hepatocitos. Éstas convierten los xenobióticos y otras sustancias tóxicas en metabolitos inactivos, menos lipófilos.

Las reacciones de desintoxicación se dividen en fase I que es la oxidación, hidroxilación y otras reacciones mediadas por citocromo P450 y la fase II de esterificación. Por último los metabolitos son secretados hacia la bilis para eliminarse a través del tubo digestivo, además de depurar los fármacos el hígado interviene en el metabolismo de básicamente todas las hormonas esteroideas, por lo tanto en pacientes con enfermedades hepáticas producen una hiperactividad manifiesta de los sistemas hormonales de gran importancia.

#### Síntesis de proteínas plasmáticas

El hígado puede sintetizar todos los aminoácidos no esenciales, así mismo el hígado sintetiza proteínas que son cruciales para el sistema circulatorio, de igual manera a proteínas que contribuyen a la coagulación de la sangre.

Las principales proteínas sintetizadas por el hígado son:

-Albúmina

-Factores de la coagulación

-Proteínas fijadoras de esteroides y de otras hormonas

Excreción de productos de desecho liposolubles

El hígado excreta las moléculas lipofílicas que no entran al filtrado renal y la excreta a la bilis, a la vez el sistema biliar está diseñado para transportar estas sustancias hacia afuera del hígado y hacia la luz del intestino, donde pasan por poca reabsorción si es que se reabsorben, y así pueden ser eliminadas del organismo en las heces.

### **1. 3 Sistema biliar**

El hígado desempeña su función excretoria al producir bilis, una solución rica en lípidos diseñada para promover la eliminación de solutos hidrofóbicos, con la absorción de los mismos, que con ayuda de los ácidos biliares( metabolitos del colesterol producidos por el hepatocito) formarán micelas mixtas haciendo al producto hidrofílico para poder así eliminarlo.

Formación de la bilis

La bilis es conformada con sustancias activamente secretadas hacia la misma como los ácidos biliares, la fosfatidilcolina, la bilirrubina conjugada, el colesterol y los xenobióticos, cada uno de estos compuestos entra a la bilis por medio de un transportador específico , sin embargo la secreción activa de ácidos biliares es la principal fuerza impulsora para la formación inicial de la bilis canalicular otras series de sustancias ingresan de modo pasivo ya que las uniones intercelulares de los hepatocitos son permeables como lo son el agua, glucosa, calcio, glutatión, aminoácidos y urea.

### Circulación enterohepática de ácidos biliares

Los ácidos biliares contribuyen a la digestión de lípidos y la absorción de los mismos mediante acción de masa, esto significa que se necesitan cantidades considerables de ácidos biliares para solubilizar las cantidades de productos de la digestión de grasa que se derivan de una dieta típico a diario. La secreción con una comida es alrededor de 2000 a 3000 mg/h.<sup>4</sup>

### Mecanismos de captación intestinal

Los ácidos biliares secretados hacia la luz del intestino inicialmente están en forma conjugada, por lo que necesitan de un transportador para cruzar la pared del intestino llamado transportador de sal biliar dependiente de sodio apical (asbt) que reconoce conjugados de ácido biliar y los reabsorbe, así los ácidos biliares conjugados permanecen con la comida en la luz hasta que se absorben los nutrientes, con lo cual son recuperados desde la luz y entran a la circulación portal por medio de un segundo transportador de ácidos biliares, OST, para ser regresados al hígado, en personas sanas, los ácidos biliares conjugados que entran al colon son desconjugados por las bacterias residentes, por lo que pueden ser absorbidos de manera pasiva. La cantidad de ácidos biliares que se encuentran en las heces equilibra la síntesis diaria a estado estable.

### Mecanismo de transporte del hepatocito

Los ácidos biliares regresan al hígado unidos a la albúmina, abandonan la circulación portal en los sinusoides y son captados de manera específica a los hepatocitos por medio de diversos transportadores, los ácidos no conjugados son reconjugados con taurina o glicina, son transportados de manera activa hacia el canalículo biliar por medio de la Bomba de Exportación de Sal Biliar (sus siglas en inglés BSEP).

### Metabolismo y excreción de amoniaco

El hígado es decisivo para el control del amoniaco en el organismo, esta sustancia debe regularse ya que es tóxico para el sistema nervioso central y pasa libremente a través de la barrera hematoencefálica, el hígado es el único órgano en el cual se expresa el ciclo completo de la urea llamado también como el ciclo de Krebs-Henseleit; esto convierte el amoniaco de la circulación sanguínea en urea, la cual luego puede excretarse por la orina.<sup>3</sup>

La presencia de amoniaco en la circulación sanguínea deriva principalmente del colon y riñones, en una cantidad más pequeña de la desintegración de los eritrocitos y el metabolismo muscular. La mayor parte del amoniaco presente en la circulación es distribuida hacia los hepatocitos, en cuyas mitocondrias se convierte es fosfato de carbamoil, reaccionando con la ornitina para generar citrulina, acabando por generar arginina que deshidratándose se forma urea y ornitina, la última regresa a la mitocondria para comenzar otro ciclo y la urea se difunde hacia la sangre sinisoidal, después filtrada a los riñones y eliminada por el organismo en la orina.

### Funciones de la vesícula biliar

La vesícula biliar es un saco muscular que tiene una capacidad aproximadamente de 50 ml en seres humanos adultos, está enlazada con el sistema biliar por medio del conducto cístico, un conducto bidireccional para el flujo de la bilis. Durante el periodo de ayuno, la bilis secretada por el hígado se desvía a la vesícula biliar, cuando la vesícula biliar se le indica la presencia de grasas en el intestino delgado, se contrae y fluye la bilis hacia afuera de la vesícula biliar y hacia el intestino.<sup>4</sup>

La vesícula biliar sirve para almacenar y concentrar la bilis que proviene del hígado durante el periodo entre las comidas, por ende la función de la vesícula biliar permite la coordinación de la secreción de un bolo de bilis

concentrada con la entrada de lípidos de la dieta al intestino delgado. La bilis fluye hacia la vesícula biliar cuando se cierra el esfínter de Oddi (periodo entre comidas).<sup>4</sup>

#### Regulación de la secreción biliar

Cuando el alimento entra en la boca, disminuye la resistencia del esfínter de Oddi, los ácidos grasos y los aminoácidos presentes en el duodeno liberan colecistocinina, lo cual genera la contracción de la vesícula, la producción de bilis aumenta por la hormona secretina, lo cual incrementa el contenido de agua y  $\text{HCO}_3^-$  de la bilis. La sustancia que eleva la secreción de bilis se conoce como coletéricos, los propios ácidos biliares constituyen uno de los coleréticos fisiológicos más importantes.<sup>3</sup>

## **CAPITULO 2 HEPATOPATÍAS**

### **2.1 Definición**

La hepatopatía se define como la aparición de signos y síntomas de encefalopatía hepática en las personas con hepatopatía aguda o crónica grave.

### **2.2 Etiología**

Aunque son muchas las causas de hepatopatía. En la clínica se presentan agrupadas solo en cuatro patrones, que suelen clasificarse como:

- a) Hepatocelulares
- b) Colestásicos (obstructivos)
- c) Mixtos

En las enfermedades hepatocelulares como:

- a) Hepatitis virales
- b) Hepatopatía alcohólica

Predominan lesión inflamatoria y necrosis hepática.

En las enfermedades colestásicas como:

- a) colelitiasis
- b) obstrucción maligna
- c) cirrosis biliar primaria
- d) hepatopatías inducidas por fármacos

Predominan las características de inhibición del flujo biliar.

En la forma mixta se observan signos de lesiones hepatocelular y colestásica (como en las formas colestásicas de la hepatitis viral y en muchos trastornos del hígado inducidos por fármacos).

El patrón de inicio y la importancia de los síntomas pueden sugerir con rapidez el diagnóstico, en especial si se tienen en cuenta los principales factores de riesgo, como edad y género los pacientes y sus antecedentes de exposición o de conducta de riesgo.<sup>5</sup>

### **2.3 Diagnóstico**

En la actualidad en muchos casos se establece el diagnóstico de hepatopatía antes de que se manifiesten los síntomas porque se observan alteraciones en las pruebas bioquímicas hepáticas realizadas como parte de la exploración física sistemática o como técnica de detección para donaciones de sangre.<sup>5</sup>

La amplia disponibilidad de pruebas hepáticas hace relativamente sencillo demostrar la presencia de una lesión en el hígado, así como descartarla en alguien en quien se sospeche.

La valoración de los pacientes con hepatopatía debe dirigirse a:

- 1) Establecer el diagnóstico etiológico
- 2) Determinar la gravedad de la enfermedad (grado)
- 3) Establecer el estadio de la enfermedad (estadificación)

El diagnóstico debe centrarse en el tipo de enfermedad, por ejemplo, lesión hepatocelular, colestásica o mixta, así como en el diagnóstico etiológico específico. El grado se refiere a la valoración de la gravedad o actividad de la enfermedad: activa o inactiva y leve, moderada o grave. En la estadificación se estima el momento en el curso de la evolución natural de la enfermedad, si es aguda o crónica, precoz o tardía, cirrótica o terminal.<sup>5</sup>

Las causas más frecuentes de hepatopatía aguda son hepatitis viral (en particular A B y C), lesión hepática inducida por fármacos, colangitis y hepatopatía alcohólica. Por lo común es necesario biopsia de hígado para el diagnóstico y tratamiento de hepatopatía aguda, la biopsia del hígado ayuda a establecer el diagnóstico de hepatopatía inducida por fármacos y hepatitis alcohólica aguda.

Las causas más frecuentes de hepatopatía crónica, en orden general de frecuencia, son hepatitis C crónica, hepatopatía alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis B crónica, hepatitis autoinmunitaria, colangitis esclerosante, cirrosis biliar primaria, hemocromatosis y enfermedad de Wilson.

## 2.31 Anamnesis

La anamnesis es fundamental en la práctica odontológica, porque con las preguntas que realizamos en la historia clínica nos ayuda a diagnosticar alguna enfermedad que incluso muchas veces el paciente no sabe, así como darnos cuenta si presenta una hepatopatía; debe concentrarse en los síntomas de la hepatopatía (su naturaleza, patrón de aparición y avance) y riesgo que se puede presentar en el consultorio dental.

Los principales factores de riesgo de hepatopatía que debemos buscar en la anamnesis son alcohol, fármacos (incluidos plantas medicinales, píldoras anticonceptivas y medicamento de venta sin receta), hábitos personales, actividad sexual, viajes, exposición a personas ictericas o con otros factores de riesgo, empleo de drogas inyectadas, cirugía reciente, transfusiones antiguas o recientes de sangre y hemoderivados, ocupación, exposición accidental a sangre o a agujas y antecedentes familiares de hepatopatía y cáncer hepático.<sup>5</sup>

Para valorar el riesgo de hepatitis aguda, una anamnesis cuidadosa de la actividad sexual, se debe incluir el número de parejas sexuales a lo largo de su vida, la exposición sexual es una vía frecuente de transmisión de la hepatitis B. Ocurre la transmisión maternofetal en los dos tipos de hepatitis.

La transmisión vertical de la hepatitis B puede ahora prevenirse con inmunización pasiva y activa del lactante en el momento del nacimiento.

Los antecedentes de drogas inyectadas para valorar el riesgo de hepatitis B y C, ya que en la actualidad es el factor de riesgo más frecuente de hepatitis C. Las transfusiones sanguíneas recibidas antes de la introducción de inmunoanálisis enzimáticos sensibles para los anticuerpos del virus de la

hepatitis C en 1992 constituye un factor de riesgo importante de hepatitis crónica C.

Las transfusiones de sangre anteriores a 1986, cuando se introdujo la detección de anticuerpos contra el antígeno central de hepatitis B, son también un factor de riesgo de la hepatitis B.<sup>5</sup>

El viaje a una región subdesarrollada del mundo, y la exposición a niños pequeños en guardería son factores de riesgo para la hepatitis A. Los tatuajes las perforaciones (factores de riesgo para la hepatitis B y C) y la ingestión de mariscos (factor de riesgo de la hepatitis A).

La hepatitis E es una de las causas más frecuentes de ictericia en Asia y África, pero en fecha reciente se describieron en países desarrollados al parecer a cepas del virus en ganado porcino y algunos animales salvajes (genotipo 3 y 4).

Los antecedentes de abuso de alcohol son importantes para valorar la causa de la hepatopatía, al igual que para planificar el tratamiento y las recomendaciones. La mayoría de los pacientes con cirrosis ha bebido en exceso durante más de 10 años antes de que apareciera la hepatopatía.

Los antecedentes familiares pueden ayudar a valorar la hepatopatía. Las causas familiares de enfermedad hepática son enfermedad de Wilson, hemocromatosis y hepatopatías pediátricas hereditarias poco frecuentes, como colestasis intrahepática familiar, colestasis intrahepática recurrente benigna y síndrome de Alagille.<sup>5</sup>

## **2.32 Exploración física**

La exploración física rara vez muestra signos de disfunción hepática en un paciente sin síntomas o datos de laboratorio y pocos signos de hepatopatía son específicos de un diagnóstico.

En cualquier caso la exploración física es muy importante porque puede ser a primera prueba que indique insuficiencia hepática, hipertensión portal o descompensación hepática. Además la exploración física puede revelar signos, vinculados con factores de riesgo o como enfermedades acompañantes, que apunten a un diagnóstico específico.<sup>5</sup>

Es importante que el médico busque con cuidado mediante comparación percusiva de los cuadrantes superiores derecho e izquierdo, molestias cuando el hígado es comprimido o tocado, para la detección de una posible hiperestesia hepática.

## **2.33 Signos y síntomas**

Las manifestaciones de enfermedad hepática pueden ser generales, como astenia, debilidad, náuseas, pérdida de apetito y malestar general, o más específicas del hígado como ictericia, coluria, heces claras, prurito, dolor abdominal y meteorismo.<sup>5</sup>

Los síntomas pueden sugerir también la presencia de cirrosis, hepatopatía terminal complicaciones de la cirrosis, como hipertensión portal. El conjunto de síntomas y su patrón de inicio son los que orientan hacia la causa.

La fatiga es el síntoma más frecuente y característico de la hepatopatía. Se describe de forma variable como letargo, debilidad, falta de atención,

malestar general, aumento de la necesidad de dormir, falta de resistencia y poca energía.

La astenia en la hepatopatía generalmente aparece después de la actividad o el ejercicio y rara vez se presenta o es grave por la mañana luego de un descanso adecuado (fatiga por la tarde en lugar de matinal). La fatiga suele ser intermitente y su intensidad varía de una hora a otra y de un día a otro.

En algunos pacientes no queda claro si la fatiga se debe a la enfermedad hepática o a otros problemas (estrés, ansiedad, alteraciones del sueño o una enfermedad concurrente).

La náusea aparece en la hepatopatía más grave y puede acompañar a la fatiga o ser provocada por olores de los alimentos o por la ingestión de comidas grasosas. Puede haber vómito, pero rara vez es persistente o importante. La falta de apetito con pérdida de peso es habitual en las hepatopatías agudas, pero rara en las crónicas, excepto en la cirrosis avanzada. La diarrea es poco frecuente en la enfermedad hepática, excepto cuando hay ictericia grave, en cuyo caso la falta de ácidos biliares en el intestino puede provocar esteatorrea.<sup>5</sup>

La molestia o el dolor en el cuadrante superior derecho (“dolor de hígado”) aparecen en muchas hepatopatías sobre el área hepática. El dolor se origina por la distensión o irritación de la cápsula de Glisson, que rodea el hígado y tiene muchas inervaciones. El dolor intenso es más frecuente en enfermedades de la vesícula biliar, abscesos hepáticos y enfermedad venoclusiva grave, aunque algunas veces acompaña a la hepatitis aguda.

El prurito aparece con la hepatopatía aguda, de manera rápida en el caso de la ictericia obstructiva (producida por obstrucción biliar o por colestasis

inducida por fármacos) y algo más tardíamente en la enfermedad hepatocelular (hepatitis aguda). También hay prurito en las hepatopatías crónicas, por lo general en las formas colestásicas, no obstante puede haber prurito en cualquier hepatopatía, en especial una vez que ha establecido la cirrosis.

La ictericia es el síntoma fundamental de la hepatopatía y quizás el marcador más fiable de la gravedad. Los pacientes suelen referir un oscurecimiento de la orina antes de que aparezca una ictericia evidente de la esclerótica. La ictericia rara vez es detectable cuando el valor de bilirrubina es menor a  $43\mu\text{mol/mL}$  ( $2.5\text{mg}/100\text{mL}$ ). Con la colestasis grave ocurre también depuración del color de las heces y esteatorrea.<sup>5</sup>

La ictericia con coluria suele indicar hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) y es típica de la anemia hemolítica y de los trastornos genéticos de la conjugación de la bilirrubina, de los que la forma benigna y más frecuente es el síndrome de Gilbert, y la más rara y grave, el síndrome de Crigler-Najjar. El síndrome de Gilbert afecta hasta a 5 % de la población; la ictericia es más notable después del ayuno y con el estrés. La ictericia se aprecia mejor si se explora la esclerótica del ojo bajo luz natural, los sujetos con piel oscura es posible detectar la ictericia en las mucosas debajo de la lengua.<sup>5</sup>

Los datos físicos típicos de hepatopatía son ictericia, hepatomegalia, hiperestesia hepática, esplenomegalia, hemangiomas aracniformes, eritema palmar y excoriaciones. Los signos de enfermedad avanzada son pérdida de masa muscular, ascitis, edema, dilatación de las venas abdominales, hedor hepático, asterixis, confusión mental, estupor y coma. En varones con cirrosis en particular la relacionada con el consumo de alcohol, se identifican signos de hiperestrogenemia, como ginecomastia, atrofia testicular y pérdida de la distribución capilar masculina.

Los hemangiomas aracniformes y el eritema plantar se producen tanto en la hepatopatía aguda como en la crónica; estas manifestaciones son muy notorias en las personas con cirrosis y son frecuentes durante el embarazo, los hemangiomas aracniformes son arteriolas superficiales y tortuosas en general se llenan del centro hacia la periferia. Aparecen sólo en brazos, cara y parte superior del torso, pueden ser punsatiles.

La hepatomegalia no es un signo muy confiable de hepatopatía por la variabilidad del tamaño y forma del hígado y las dificultades físicas para valorar el tamaño hepático.

La esplenomegalia puede ser un signo físico sutil pero importante en la hepatopatía, la ecografía para la valoración esplénica permite confirmar el dato físico.

La ascitis se aprecia mejor cuando se intenta detectar la matidez cambiante por medio de percusión. La ecografía permite confirmarla.

Signo de encefalopatía, como cambios en el patrón del sueño, modificaciones de la personalidad, irritabilidad y torpeza mental. Después aparece confusión, desorientación, estupor y finalmente, coma. En la insuficiencia hepática aguda puede haber hiperexcitabilidad y manía. Los datos físicos comprenden asterixis y temblor involuntario del cuerpo y la lengua.

El hedor hepático hace referencia a un olor un poco dulce amoniacal frecuente en los pacientes con insuficiencia hepática, es especial si hay un corto circuito portal-venoso o sangre alrededor del hígado.

La aparición de encefalopatía hepática durante la hepatitis aguda es el principal criterio para el diagnóstico de hepatitis fulminante e indica un pronóstico desfavorable. En la hepatopatía crónica, la encefalopatía suele ser desencadenada por una complicación médica, como hemorragia del tubo digestivo, diuresis excesiva, uremia, deshidratación, desequilibrio electrolítico, infección, estreñimiento o empleo de analgésicos narcóticos.<sup>5</sup>

Una medida útil en la encefalopatía hepática es hacer un examen cuidadoso del estado mental y utilizar una prueba de formación de series, que consiste en una serie de 25 círculos numerados que el paciente debe conectar entre sí lo más rápido posible con un lápiz, en condiciones normales, la prueba se realiza en 15 a 30 s y se prolonga de manera considerable en pacientes con encefalopatía hepática precoz.

Otro signo de hepatopatía avanzada es hernia umbilical por ascitis, venas prominentes en el abdomen y cabeza de medusa, que son venas colaterales que se irradian desde el ombligo como consecuencia de la recanalización de la vena umbilical.

Las personas con cirrosis e hipertensión portal prolongadas son propensas a padecer el síndrome hepatopulmonar, definido por la triada de hepatopatía, hipoxemia y cortocircuitos arteriovenosos pulmonares, presentando disnea y desaturación de oxígeno que se presenta cuando el sujeto asume la posición erecta. La medición de la saturación de oxígeno por medio de oximetría de pulso constituye una prueba confiable de la presencia de síndrome hepatopulmonar.

La hiperpigmentación es típica en las enfermedades colestásicas crónicas avanzadas, como la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante, como

consecuencia la retención y el incremento de los valores séricos de lípidos y colesterol se producen xantelasma y xantomias del tendón.

Algunos signos físicos apuntan a hepatopatías específicas. Los anillos de Kayser-Fleischer se producen en la enfermedad de Wilson y consisten en un pigmento de color cobre dorado-marrón que se depositan en la membrana de Descemet en la periferia de la córnea. La contractura de Dupuytren y el crecimiento de la parótida sugieren alcoholismo crónico y hepatopatía alcohólica. En el hígado metastásico o en el carcinoma hepatocelular primario, los síntomas de caquexia y consunción pueden ser notables, al igual que una hepatomegalia dura o un soplo hepático.

### **2.34 Pruebas de laboratorio**

Con ayuda de las pruebas sensibles y fiables de lesión hepática disponibles en la actualidad el diagnóstico de una hepatopatía se facilita, como valoración inicial de hepatopatía es la determinación de los valores de alanina y aspartatoaminotransferasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina directa y total, albúmina y tiempo de protrombina.

Otras pruebas de laboratorio de gran utilidad son determinación de glutamiltranspeptidasa, para establecer si los incrementos de fosfatasa alcalina se deben a hepatopatía, serología de hepatitis, definir el tipo de hepatitis viral y marcadores autoinmunitarios para diagnosticar cirrosis biliar primaria (anticuerpo antimitocondrial), colangitis esclerosante (anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos perinuclear) y hepatitis autoinmunitaria (anticuerpos antinucleares, anti-musculo liso y anticromosomas hepáticos-renales).

## Biopsia hepática

La biopsia hepática es una herramienta necesaria para establecer el diagnóstico, aunque más útil para valorar la gravedad y estadio de la lesión hepática, predecir el diagnóstico y vigilar la respuesta al tratamiento.

Para determinar la fiabilidad de la biopsia se necesitan 1.5 a 2 cm para la valoración exacta de la fibrosis.

### Determinación del grado y estadificación de la hepatopatía

El grado se divide en aguda o crónica, activa o inactiva, leve moderada o grave, la biopsia como lo mencione arriba es el método más exacto para valorar la gravedad, sobretodo en la hepatopatía crónica.

La biopsia es también el método más exacto para valorar el estadio de la enfermedad, como incipiente o avanzada, precirrótica y cirrótica, la estadificación es aplicable en las hepatopatías crónicas en las que tienen más susceptibilidad al avance cirrótico y hepatopatía terminal, lo que puede tardar años o décadas.

Los métodos sin penetración corporal sugieren la presencia de fibrosis avanzada incluyendo incrementos pequeños de la bilirrubina; prolongación del tiempo de protrombina, disminuciones leves de la albúmina sérica y trombocitopenia moderada.

Se propuso la elastografía y pruebas de aliento para detectar las fases incipientes de fibrosis y disfunción hepática pero no se ha comprobado su confiabilidad.

La cirrosis se puede estadificar de forma clínica como es la clasificación de Child –Pugh, que consiste en un sistema de puntuación de 5 a 15 : puntuaciones de 5 y 6 correspondientes a la clase A de Child-Pugh (“cirrosis

compensada”), las puntuaciones de 7 a 9 indican clase B y las puntuaciones de 10 a 15, clase C.<sup>5</sup>

Este sistema de puntuación es un método que pronostica la probabilidad de complicaciones graves de la cirrosis, como hemorragias por varices y peritonitis bacteriana espontánea en grupos de riesgo antes de cirugía descompresiva portal, y como criterio estándar para determinar si el paciente era elegible para trasplante de hígado (clase B, Child-Pugh). En fechas recientes ha sido sustituido por el modelo de hepatopatía en etapa terminal (MELD, *model forend-stage liver disease*), para este último propósito, la puntuación de MELD es anticipar el pronóstico de individuos con hepatopatía e hipertensión portal y se calcula sin penetración corporal: el tiempo de protrombina, concentraciones de bilirrubina y creatinina séricas.

Para niños menores de 12 años se utiliza en la actualidad en Estados Unidos, el PELD (*pediatric end-stage liver disease [hepatopatía terminal en niños]*), para definir la prioridad en la lista de espera de trasplante de hígado, basado en mediciones de bilirrubina, *International Normalized Ratio* (INR), albúmina sérica, edad y estado nutricional.

Se han utilizado valores séricos de aminotransferasas, sin necesidad de penetración corporal, pero no siempre reflejan su gravedad, por ello un valor sérico normal de aminotransferasas en pacientes con antígeno de superficie de hepatitis B en suero puede indicar es estado de portador inactivo de HBsAg o reflejar una hepatitis B crónica leve o una hepatitis B con actividad fluctuante, aunque estos factores pueden fluctuar y cambiar con el tiempo así como las pruebas serológicas para el antígeno de la hepatitis B.

En la hepatitis C crónica, las aminotransferasas séricas pueden ser normales a pesar de que exista una actividad moderada de la enfermedad, de modo

similar en la esteatohepatitis alcohólica como en la no alcohólica las aminotransferasas son poco fiables como reflejo de la gravedad.

### **2.341 Estudio de la función hepática**

El hígado lleva a cabo miles de funciones bioquímicas, aunque la mayor parte no pueden medirse con facilidad por pruebas sanguíneas, las pruebas de laboratorio tan solo miden algunas de estas funciones, muchas de las pruebas como la de aminotransferasas o fosfatasa alcalina, no miden la función hepática, sino que detectan la presencia de lesión celular hepática o interferencias en el flujo biliar.

Al realizar las pruebas hepáticas debemos saber que tienen sus limitaciones ya que pueden ser normales en pacientes con hepatopatías graves y anormales en individuos con trastornos que no afectan el hígado por lo que rara vez sugieren un diagnóstico específico.

Se utilizan estas pruebas para:

- 1) Detectar la presencia de hepatopatía
- 2) Distinguir entre los diferentes tipos de trastornos del hígado
- 3) Valorar la magnitud de una lesión hepática conocida
- 4) Vigilar la respuesta al tratamiento

Las pruebas más utilizadas en la práctica clínica son las pruebas de bilirrubina, aminotransferasas, fosfatasa alcalina, albúmina y tiempo de protrombina. Cuando más de una de estas pruebas es anormal o la alteración persiste en determinaciones seriadas la probabilidad de pensar en una hepatopatía es alta. En cambio si los resultados son normales la probabilidad de haber pasado por alto una hepatopatía oculta es baja.<sup>5</sup>

### Bilirrubina sérica

Esta se encuentra en la sangre de manera conjugada y no conjugada, la fracción no conjugada conocida también como fracción indirecta es insoluble en agua y se une a la albúmina en la sangre, en cambio la fracción de bilirrubina conjugada o también llamada directa es hidrosoluble y por lo tanto puede excretarse por el riñón.

La concentración normal sérica de bilirrubina es de 1 a 1.5mg/100 mL, y 95% de la población sana tiene entre 0.2 y 0.9mg/100 mL. Si la fracción directa es <15% del total, se considera que toda la bilirrubina es indirecta. El límite superior normal de la bilirrubina conjugada que se informa con más frecuencia es de 0.3 mg/100 mL.<sup>5</sup>

Cuando se ve aumentada la fracción no conjugada de la bilirrubina rara vez se debe a hepatopatía, este incremento se puede observar en los trastornos hemolíticos y en algunas enfermedades genéticas, como los síndromes de Gilbert y Crigler-Najjar. La hiperbilirrubinemia no conjugada aislada obliga a investigar la presencia de hemolisis, en ausencia de esta puede atribuirse a síndrome de Gilbert y no se necesitan más estudios.

En cambio cuando hay una hiperbilirrubinemia conjugada casi siempre implica enfermedad hepática o de las vías biliares. El paso que limita la velocidad en el metabolismo de la bilirrubina no es la conjugación, sino el transporte de la bilirrubina conjugada al interior de los canalículos biliares. Por eso cuando aumenta la fracción conjugada se piensa que existe alguna hepatopatía.

En la hepatitis viral, entre más alta es la bilirrubina sérica, mayor es el daño hepatocelular. La bilirrubina sérica total tiene una relación estrecha con la hepatitis alcohólica, también constituye un componente fundamental de la

calcificación (MELD), recurso utilizado para calcular la supervivencia de los pacientes con hepatopatía terminal y determinar el riesgo quirúrgico de los pacientes con cirrosis. La bilirrubina sérica total alta en un paciente con hepatopatía farmacológica indica un daño más grave.

#### Bilirrubina urinaria

Como lo mencione la bilirrubina no conjugada está estrechamente unida a la albúmina sérica por lo que no es filtrada por el riñón, en cambio cualquier cantidad de bilirrubina que aparezca en la orina es conjugada, y su presencia implica que existe una hepatopatía. En los pacientes que se recuperan de ictericia, la bilirrubina urinaria desaparece antes que la bilirrubina sérica.

#### Amoníaco sanguíneo

Como ya sabemos el amoníaco es producido por el organismo durante el metabolismo normal de las proteínas y también de las bacterias intestinales, sobre todo las del colon. El hígado por consiguiente es el encargado de desintoxicar al organismo del amoníaco que después es convertido en urea y es eliminada por los riñones.

El músculo estriado es también participe en la desintoxicación de amoníaco, ya que ahí se combina con ácido glutámico para formar glutamina, donde en los pacientes con hepatopatía avanzada se ve reflejada una hiperamonemia por que por lo general tienen una pérdida de masa muscular significativa.

Es por eso que algunos médicos utilizan el amoníaco sanguíneo como herramienta para detectar encefalopatía o vigilar la función de síntesis hepática, aunque bien sabemos que es determinante la enfermedad, el amoníaco puede aumentar en los pacientes con hipertensión portal grave y cortocircuitos portales que evitan que el hígado, incluso con un función hepática normal o casi normal. Se ha determinado que las concentraciones

altas de amoniaco en sangre arterial tienen una relación con la insuficiencia hepática fulminante.

Enzimas que reflejan daño de los hepatocitos

Unas de las enzimas útiles para detectar enfermedades hepatocelulares agudas como la hepatitis, son las aminotransferasas (transaminasas), como lo son la aspartatoaminotransferasa con sus siglas AST, y la alaninaaminotransferasa con sus siglas ALT.

La AST se encuentra en el hígado, músculo cardiaco, músculo esquelético. Riñones, encéfalo, páncreas, pulmones, leucocitos y eritrocitos en orden decreciente de concentración.

La ALT se encuentra sobre todo en el hígado y por tanto constituye un indicador más específico de daño hepático. Las aminotransferasas suelen estar presentes en el suero en concentraciones bajas. Estas enzimas son liberadas a la sangre en mayores cantidades cuando se lesiona la membrana del hepatocito, lo que provoca aumento de su permeabilidad.<sup>5</sup>

Las concentraciones normales de aminotransferasas varían mucho pero por lo general son de 10 a 40 UI/ L. no hay estándares exactos de referencias por lo que algunos autores recomiendan revisar los límites normales dependiendo el género y el índice de masa corporal.

Cualquier tipo de lesión de los hepatocitos puede producir incrementos leves de aminotransferasas séricas. Valores de hasta 300 UI/L, apareciendo en cualquier trastorno hepático. Los aumentos mínimos de ALT han sido indicativos de esteatosis hepática. Los aumentos pronunciados ejemplo >1000 UI/L se producen casi de manera exclusiva en donde la lesión hepatocelular es más extensa como:

- 1) Hepatitis viral
- 2) Lesión hepática isquémica(hipotensión prolongada o insuficiencia cardiaca)
- 3) Lesiones hepáticas inducidas por toxinas o fármacos.

En la ictericia obstructiva, las aminotransferasas no suelen estar muy altas.

#### Enzimas que reflejan colestasis

La actividad de las enzimas fosfatasa alcalina, 5' -nucleotidasa y glutamiltranspeptidasa (GGT) en la colestasis pueden estar aumentadas, las primeras dos se encuentran en la membrana canalicular biliar de los hepatocitos, mientras la GGT en el retículo endotelial y en las células epiteliales de los conductos biliares, por lo que esta última es menos específica para colestasis debido a su localización. El conteo de GGT es utilizada en ocasiones para pacientes que beben alcohol de manera oculta.

En los pacientes mayores de 60 años se pueden encontrar aumentados los valores de fosfatasa alcalina (de 1 a 1.5 veces), así como en pacientes con grupo sanguíneo O y B después de ingerir alimentos muy grasosos, y en ocasiones en niños y adolescentes que se encuentran en crecimiento óseo.

Cuando se ve aumentada la fosfatasa alcalina de origen hepático no es por completo específico de colestasis y un incremento inferior a tres veces el valor normal puede observarse en casi cualquier tipo de hepatopatía. Cuando su aumento es superior a cuatro veces de lo normal se piensa en trastornos hepáticos colestásicos, hepatopatías infiltrativas (neoplasias malignas), y trastornos óseos de rápido recambio de hueso como la enfermedad de Paget. En las enfermedades hepáticas, el incremento casi siempre es secundario al aumento de la isoenzima hepática. Cuando la fosfatasa alcalina es el único dato anormal es conveniente identificar el origen de la isoenzima alta.

En ausencia de ictericia o aminotransferasas altas, un incremento de la fosfatasa alcalina de origen hepático con frecuencia sugiere colestasis temprana. Los valores aumentan de manera similar en los pacientes con colestasis intrahepática producida por hepatitis secundaria a fármacos.

Pruebas que miden la función biosintética del hígado.

#### Albúmina sérica

Esta proteína se sintetiza casi de manera exclusiva en los hepatocitos, su vida va de los 18 a 20 días, por su recambio lento se dice que no es un buen indicador de disfunción hepática aguda o leve, en la hepatotoxicidad por fármacos y en la ictericia obstructiva, se observan cambios mínimos en la albúmina sérica.

La hipoalbuminemia es más frecuente en los trastornos hepáticos crónicos, como cirrosis y por lo general reflejan lesión hepática grave y descenso de la síntesis de albúmina. Sin embargo la hipoalbuminemia no es específica de hepatopatía y puede producirse en la desnutrición proteínica de cualquier causa, así como en las enteropatías con pérdida de proteínas, el síndrome nefrótico o el factor de necrosis tumoral en suero que inhiben la síntesis de albúmina.

#### Globulinas séricas

Estas son un grupo de proteínas formadas por globulinas, producidas por linfocitos b y globulinas alfa y beta, producidas sobre todo en los hepatocitos. Las gammaglobulinas están altas en las hepatopatías crónicas, como hepatitis crónica y cirrosis, el incremento de la concentración sérica de globulina gamma se debe a un aumento de anticuerpos, esto debido a que el hígado cirrótico es incapaz de eliminar los antígenos bacterianos que normalmente llegan al hígado por circulación hepática.

Los aumentos difusos de IgG son frecuentes en la hepatitis autoinmunitaria, los incrementos son mayores a 100%, los incrementos de IgM es frecuente en cirrosis biliar primaria, y la IgA aumenta en la hepatopatía alcohólica.

#### Factores de coagulación

Los factores de la coagulación se elaboran exclusivamente en los hepatocitos, su semivida sérica es mucha más corta con respecto a la albúmina, oscilando entre 6 horas para el factor VII y cinco días para el fibrinógeno, ayudando a establecer tanto el diagnóstico como el pronóstico de hepatopatías parenquimatosas agudas. Para este propósito es útil determinar el tiempo de protrombina sérico, que mide en conjunto los factores II, V, VII y X.

El tiempo de protrombina puede aumentar en la hepatitis y en la cirrosis, al igual en los trastornos que provocan un déficit de vitamina K ya que esta realiza la biosíntesis de estos factores.

En las hepatitis virales agudas y en otras hepatopatías agudas y crónicas, una prolongación del tiempo de protrombina mayor a 5 segundos y que no se corrige con la administración parenteral de vitamina K, es un signo de mal pronóstico.

## **CAPITULO 3 HEPATOPATÍA INDUCIDA POR FÁRMACOS**

### **3.1 Como actúan los fármacos**

Estos actúan uniéndose a una diana farmacológica que la mayoría son proteínas, incluso de anestésicos generales, los bisfosfonatos por ejemplo actúan en su diana que son las sales cálcicas de la matriz ósea, ejerciendo

efecto tóxico sobre los osteoclastos. Hay sus excepciones como los biofármacos que incluyen proteínas, ácidos nucleicos y anticuerpos.

Dianas primarias:

- Receptores
- Canales iónicos
- Enzimas
- Moléculas transportadoras

Aunque muchos se unen a proteínas plasmáticas.

Receptores de fármacos

Existen los agonistas los cuales activan los receptores y los antagonistas, los cuales pueden colocarse en el mismo lugar sin provocar la activación inhibiendo el efecto de los antagonistas sobre ese receptor.

Especificidad de los fármacos

Para que el fármaco tenga una utilidad terapéutica debe actuar sobre determinada célula o tejido, y la vez esta proteína únicamente reconoce a este ligando (fármaco) dependiendo de la composición de este, aunque a su vez ningún fármaco actúa con especificidad absoluta debido a su capacidad para bloquear distintos receptores.

Es por eso que cuando un fármaco tiene menor potencia y se necesita de mayor dosis tiene más probabilidad de poder bloquear otros receptores a pesar de que nuestro objetivo sea solo uno, por lo que suelen aparecer efectos adversos.

Para que un fármaco se una a su receptor depende de su afinidad pero para que este lo puede activar depende de su eficacia, pudiendo clasificar a los agonistas parciales cuando tienen una eficacia intermedia aun así ocupando

todo el receptor, y agonistas puros cuando su eficacia desencadena una respuesta máxima.

Cuando hay un antagonismo competitivo, para ocupar el receptor, el agonista es desplazado cuando su concentración baja y si la del antagonista es mayor este tomara su lugar, cuando hay un antagonismo superable, es cuando se aumenta la concentración del agonista pudiendo reestablecer su ocupación, y cuando es irreversible el antagonista se disocia lentamente del receptor o en los peores casos no lo hace debido a los fenómenos de los receptores de reserva y surge cuando el fármaco forma enlaces covalentes con el receptor.(ej. Ácido acetilsalicílico, omeprazol)

#### Desensibilización de los fármacos

El efecto de un fármaco disminuye gradualmente cuando se administra de forma repetitiva, y puede deberse a:

Alteraciones de los receptores: puede ser provocada por la unión muy intensa al receptor sin la apertura del canal iónico, la fosforilación del receptor (altera su capacidad para activar cascada de segundos mensajeros).

Pérdida de receptores: por la exposición prolongada a agonistas, debido a la internalización del receptor (se incorpora a la célula mediante endocitosis).

Agotamiento de los mediadores: por agotamiento de sustancias intermedia esencial.

Aumento de la degradación metabólica: debida a la administración repetida, produciendo una concentración plasmática cada vez más baja a consecuencia de la intensificación de su degradación metabólica.

### Canales iónicos

Son compuertas de las membranas celulares que permiten el paso selectivo de determinados iones, los fármacos afectan la función del canal mediante su unión a la proteína del canal, como los anestésicos locales sobre el canal de sodio controlado por el voltaje, la molécula del fármaco tapona el canal bloqueando el paso de iones.

Los iones no pueden atravesar la membrana solo con ayuda de los canales o transportadores, los canales están constituidos por proteínas que pueden abrirse o cerrarse, dependiendo de la concentración del fármaco se puede abrir o cerrar, estos canales se abren por voltaje que es cuando la membrana se despolariza, durando poco tiempo, o por ligandos, mediante la unión de estos a un sitio del canal.

### Enzimas

A menudo la molécula de fármaco es un análogo del sustrato que actúa como un inhibidor competitivo de la enzima, en otros casos la unión es irreversible y no competitiva (ácido acetilsalicílico), los fármacos pueden precisar una degradación enzimática para pasar de forma inactiva a otra activa, por otro lado, la toxicidad de los fármacos se debe a menudo a la conversión enzimática de la molécula del fármaco en un metabolito reactivo. El paracetamol causa lesiones hepáticas de esta forma.<sup>6</sup>

### Transportadores

El movimiento de los iones a través de las membranas suelen producirse a través de canales, o por acción de una proteína de transporte cuando la molécula es muy polar (insuficientemente liposoluble) para atravesar la membrana lipídica sola, ejemplo de ellos, son las bombas de sodio y transportadores implicados en la multirresistencia a fármacos, que expulsan los fármacos citotóxicos de las células cancerosas y microbianas, dando

lugar a una resistencia de estos agentes terapéuticos. En otros casos, el transportador de moléculas orgánicas se acoplan al transporte de iones generalmente sodio, ya sea en la misma dirección o en la opuesta, dependiendo el gradiente del sodio generado por la bomba de sodio dependiente de ATP.

### **3.2 Absorción y distribución de los fármacos**

Primero debemos saber que las moléculas del fármaco se mueven en el organismo por corriente circulatoria, linfática o líquido cefalorraquídeo, o por difusión que es de molécula a molécula en distancias cortas.

La liposolubilidad influye con la capacidad de atravesar fácilmente la membrana celular, la velocidad de difusión depende también del tamaño molecular del fármaco.

Las membranas celulares son las barreras de entrada, ya que es la única capa que separa los compartimentos intra y extracelular, siendo la barrera entre los compartimentos acuosos, la permeabilidad del endotelio vascular varía según el tejido, en algunos órganos como en el hígado, los hepatocitos forman la barrera de los compartimentos intra y extravascular, siendo estas muy permeables que a su vez cumplen una función con los fármacos que por ser tan permeables llegan a él y que más tarde explicaré su función.

Los fármacos pueden atravesar las membranas por diversos mecanismos por ejemplo:

-Difusión a través de lípidos, donde las moléculas que son no polares, tendrán facilidad de atravesar libremente la membrana, el número de moléculas deben ser elevados para que se produzca una transferencia rápida.

Las moléculas ionizadas son poco liposoluble por lo que necesitan de un transporte específico para atravesar la membrana, mientras que los no ionizados son liposolubles, aunque hay algunos fármacos que a pesar de ser no ionizados la presencia de grupos hidroxilo hacen que sea hidrofílica.

-Transporte mediado por transportadores, median la entrada y salida de moléculas, como el transportador de solutos, donde se da el movimiento pasivo, y transportadores ABC, donde necesitan de ATP para activar las bombas transportadoras que pueden producirse contra el gradiente de electroquímico.

Los transportadores de cationes orgánicos (TCO), y los de aniones orgánicos (TAO), sus principales localizaciones son:

- La barrera hematoencefálica
- El tubo digestivo
- El tubo renal
- Las vías biliares
- La placenta

Las glucoproteínas P que pertenecen a los ABC, se encuentran en los canalículos biliares, desempeñando un papel importante en la absorción, distribución y eliminación de numerosos fármacos.

Unión de fármacos a las proteínas plasmáticas

Los fármacos se encuentran en forma combinada, la fracción del fármaco libre en solución acuosa, puede ser inferior al 1% y el resto está unido a las proteínas plasmáticas, ese 1 % libre es la que tiene la actividad farmacológica, la proteína más importante es la albúmina que se une a muchos fármacos ácidos, y a uno menor a los básicos.

La cantidad del fármaco que se une a las proteínas depende, a la concentración del fármaco libre, su afinidad en los lugares de unión y la concentración de la proteína.

La albúmina en el plasma es de 0.6 mmol/l (4g/100ml) aproximadamente. Con dos sitios de unión de la albúmina a un fármaco rondará los 1.2mmol/l, para la mayoría de los fármacos, la concentración plasmática total necesaria para conseguir un efecto clínico es muy inferior a 1,2mmol/l, de modo que las dosis terapéuticas, apenas se saturan los sitios de unión.<sup>5</sup>

Algunos fármacos se unen a la albúmina acercándose a la saturación, por lo que al aumentar la dosis se incrementa desproporcionadamente la concentración libre, al haber dos fármacos en sangre estos competirán por la unión a la albúmina, cuando se administra otro fármaco puede limitar la unión del que ya está en sangre, por lo tanto eleva la concentración de este último, para que esto suceda el segundo fármaco administrado tiene que ocupar un porcentaje importante de los lugares de unión.

Otros fármacos tienen afinidad por otros tejidos, como los anestésicos generales en el tejido adiposo, así como un antiarrítmico que es la amiodarona que hace que se acumulen concentraciones muy altas en el hígado, los pulmones, produciendo hepatitis y fibrosis intersticial pulmonar.

#### Absorción

Consiste en el paso de un fármaco desde su lugar de administración al plasma, donde de ahí acceden a su lugar de acción.

#### Absorción del fármaco en el intestino

Normalmente cerca del 75% del fármaco administrado por vía oral se absorbe al cabo de 1-3 horas, dependiendo de la formulación tamaño

molecular o factores intestinales, como es el ayuno, flujo sanguíneo, motilidad gastrointestinal, etc.

Las cápsulas por ejemplo están diseñadas para permanecer intactas durante varias horas tras su ingestión con el objeto de retrasar su absorción, estos intervalos entre dosis son diseñados para reducir efectos adversos derivados de las elevadas concentraciones plasmáticas alcanzadas tras la administración o bien para llegar activos al sitio deseado.

La biodisponibilidad, indica la proporción de un fármaco que alcanza la circulación sistémica tras su administración oral teniendo en cuenta tanto su absorción como su degradación metabólica local, ya que al ser administrado no solo tiene que atravesar diversas barreras, como la mucosa intestinal si no salir inminente de las enzimas activadoras de la pared intestinal y del hígado.

Si un fármaco se absorbe completamente en 30 min, alcanzará una concentración plasmática mucho mayor y tendrá un efecto más intenso, que si se absorbe a lo largo de varias horas.<sup>5</sup>

#### Administración sublingual

Este tipo de administración se necesita cuando queremos una respuesta muy rápida, cuando el fármaco es inestable al pH gástrico o cuando es metabolizado rápidamente por el hígado, estos son absorbidos en la boca pasando directamente a la circulación sistémica sin entrar al sistema porta sin pasar al hígado.

#### Administración mediante inyección

La intravenosa es la más rápida, logra una concentración muy alta del fármaco, primero en el corazón derecho y los vasos pulmonares y después

en la circulación sistémica, la inyección intramuscular, es más rápida que la administración oral, en el lugar de la inyección y del flujo sanguíneo local.

### **3.3 Metabolismo y eliminación de los fármacos**

El metabolismo consta del anabolismo y catabolismo, es decir de la constitución y descomposición de las sustancias por conversión enzimática, y la eliminación es la excreción del fármaco o de sus metabolitos por medio de: los riñones, el sistema hepatobiliar y los pulmones (anestésicos volátiles/gaseosos).

La mayoría de los fármacos se elimina a través de la orina, y algunos son secretados hacia la bilis por el hígado, pero la mayoría se reabsorbe después en el intestino.

Los riñones no eliminan bien sustancias lipófilas, es por eso que la mayoría de los fármacos lipófilos se metabolizan a productos más polares, que se excretan después por la orina. El metabolismo farmacológico tiene lugar fundamentalmente en el hígado, especialmente por el sistema del Citocromo P450 (CYP). Algunas enzimas del sistema P450 son extrahepáticas y desempeñan una función relevante en la biosíntesis de las hormonas esteroideas y los eicosanoides.<sup>6</sup>

El metabolismo de los fármacos depende de dos tipos de reacciones bioquímicas, conocidas como la fase 1 y de fase 2, a menudo se suceden de manera secuencial, ambas reducen la liposolubilidad y en consecuencia aumentan la eliminación renal.

## Fase 1

(p.ej., oxidación, reducción o hidrólisis)

Estas reacciones son catabólicas y sus productos suelen tener una mayor reactividad química resultando a veces más tóxico que el fármaco original, en esta reacción se suele incluir una molécula un grupo relativamente reactivo, como el grupo hidroxilo, este grupo de ataque sirve para que el sistema de conjugación incluya un grupo sustituyente como el glucorónido, lo que explica por qué las reacciones de fase 1 preceden frecuentemente la fase 2.

La oxidación y reducción modifican o crean nuevos grupos funcionales, así como reacciones de hidrólisis que rompen los enlaces ésteres y amidas y liberan también nuevos grupos funcionales, estos cambios se siguen de un aumento de la hidrosolubilidad de los metabolitos para su excreción biliar y urinaria.<sup>7</sup>

En el hígado numerosas enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos, incluidas las enzimas CYP, están alojadas en el retículo endoplásmico liso, para alcanzar estas enzimas metabólicas el fármaco debe atravesar la membrana plasmática, las moléculas polares hacen esto con menor facilidad que las no polares, excepto los que utilizan transportadores. Es por eso que el metabolismo intracelular es importante para los fármacos liposolubles, mientras que los polares son excretados en la orina, parcialmente sin modificación.

### Sistema monooxigenasa P450

Las enzimas del citocromo P450 son hemoproteínas y configuran una familia muy extensa de enzimas relacionadas aunque diferentes (cada una se designa con el prefijo CYP seguido de una serie de cifras y letras).<sup>6</sup>

Se diferencian entre sí por su secuencia de aminoácidos, por especificidad de las reacciones que catalizan, por estar reguladas por productos inhibidores e inductores. Se han descrito 74 familias de genes CYP, tres de las cuales (CYP1,CYP2 y CYP3) participan en el metabolismo de fármacos en el hígado humano.

Para la oxidación catalizada por la monooxigenasa del sistema P450 se necesita el fármaco (sustrato DH), la enzima P450, oxígeno molecular, NADPH y NADPH-P450 reductasa (una flavoproteína). El mecanismo depende de un ciclo complejo, pero el efecto de reacción es bastante simple: la adición de un átomo de oxígeno (procedente del oxígeno molecular) al fármaco para formar un grupo hidroxilado (DOH), mientras el otro átomo de oxígeno se convierte en agua (figura 2).<sup>6</sup>

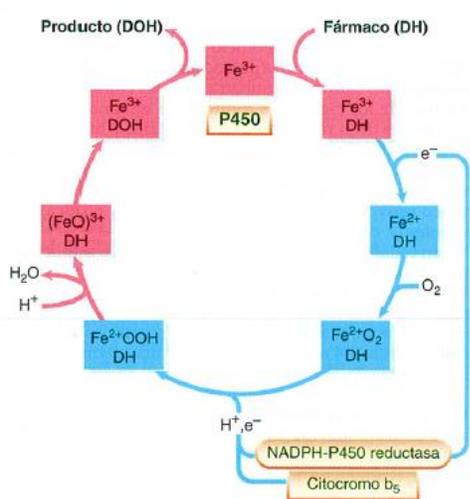


Figura 2 Se muestra el ciclo de la monooxigenasa P450

## Fase 2

Estas reacciones de fase 2 en cambio de la fase 1 son sintéticas (anabólicas), se implica conjugación, (unión de un grupo sustituto), lo que suele dar lugar a productos inactivos, aunque hay excepciones, estas reacciones tienen lugar principalmente en el hígado. Si una molécula de

fármaco o producto de fase 1 tiene un asidero adecuado (grupo hidroxilo, tiol o amino) es capaz de ser conjugado. El grupo químico agregado puede ser glucuronilo, sulfato, metilo o acetilo. El tripéptido glutatión conjuga fármacos o sus metabolitos de fase 1 a través de su grupo sulfhidrilo, como sucede en la desintoxicación del paracetamol.

En la reacción de conjugación en las que el fármaco o un metabolito se acoplan con substratos endógenos como ya mencionamos ácido glucurónico, acético o sulfúrico, que nuevamente generan metabolitos más solubles en medios hídricos facilitando de esta forma su excreción.<sup>7</sup>

La glucuronidación supone la formación de un compuesto fosfato de alta energía, Difosfato de Uridina Ácido Glucurónico ( sus siglas en inglés UDPGA), desde el que se transfiere ácido glucurónico a un átomo rico en electrones (N, O o S) del sustrato, formándose un enlace amida, éster o tiol. La UDP- glucuroniltransferasa, que cataliza estas reacciones, tiene una amplia especificidad de sustrato que abarca muchos fármacos y otras moléculas exógenas. Este mismo sistema conjuga varias sustancias endógenas importantes, como la bilirrubina y los corticoesteroides suprarrenales.<sup>6</sup>

En las reacciones de acetilación y metilación, acetil-CoA y S-adenosilo metionina actúan como compuestos donantes. Muchas reacciones de conjugación no solo se dan en el hígado, también en otros tejidos como el pulmón y el riñón.

Inducción de enzimas microsómicas

Determinados fármacos potencian la actividad de la oxidasa microsómica y de los sistemas de conjugación cuando se administra repetidamente, este

efecto se denomina inducción y se debe a un aumento de la síntesis o una disminución de la degradación de enzimas microsómicas.

La inducción enzimática puede incrementar la toxicidad y la carcinogenicidad de un fármaco, ya que algunos metabolitos de fase 1 son tóxicos o carcinógenos, el paracetamol representa un destacado ejemplo de un fármaco con un metabolismo de gran toxicidad.<sup>6</sup>

#### Metabolismo de primer paso (presistémico)

El hígado o la pared intestinal metabolizan algunos fármacos con tanta eficacia que la cantidad de los mismos que alcanza la circulación sistémica es inferior a la cantidad absorbida, conocido como metabolismo de primer paso y reduce la biodisponibilidad.

El metabolismo de primer paso tiene inconveniente debido a:

- Necesita administrarse una dosis mucho mayor del fármaco cuando es oral que cuando es parenteral.
- El metabolismo del fármaco puede disminuir cuando el individuo tiene alguna enfermedad como la insuficiencia cardíaca que disminuye el flujo sanguíneo hepático, o puede verse afectada también por fármacos que alteran la eliminación de otros fármacos.

#### Interacciones causadas por inducción enzimática

Causada de interacciones farmacológicas, el lento inicio de la inducción y su lenta recuperación tras la retirada del compuesto inductor, contribuye a los problemas clínicos que plantea la inducción. Hay más de 200 fármacos capaces de causar inducción enzimática y por tanto reducir la actividad farmacológica de otros compuestos. Como el propio inductor es con frecuencia un sustrato de las enzimas inducidas, se puede desarrollar lentamente un proceso de tolerancia, o cuando la inducción puede

incrementar la toxicidad de un segundo fármaco si los efectos tóxicos están mediados por un metabolito activo.

### **3.4 Efectos adversos de los fármacos**

La sobredosis de los fármacos sigue siendo importante en el contexto de efectos tóxicos en el Reino Unido, se registran efectos adversos no detectados en animales perjudiciales tras la comercialización para uso humano, que son denominados como Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM).

Algunas RAM son consecuencia del efecto principal del fármaco mientras que otras son impredecibles, a veces los signos y síntomas aparecen poco después de la administración del fármaco o de la interrupción de su uso, u algunos se producen tras la utilización prolongada.

Efectos adversos relacionados con la acción farmacológica

Muchos de estos efectos son predecibles, y se relacionan con la dosis y la predisposición individual, en muchos casos el efecto es reversible, y con frecuencia el problema se puede solucionar reduciendo la dosis, pueden llegar a ser graves como lo es con la dependencia por los analgésicos opioides.

Efectos adversos no relacionados con la acción farmacológica

Puede ser previsible cuando un fármaco se toma en dosis excesivas, por ejemplo la hepatotoxicidad por paracetamol o los acúfenos por ácido acetilsalicílico. Las reacciones imprevisibles no relacionadas con el efecto principal del fármaco a veces llamadas idiosincrásicas o de tipo B, son iniciadas con frecuencia por un metabolito químicamente reactivo. Ejemplo

de este tipo de RAM, a menudo de naturaleza inmunitaria, son la necrosis hepática o renal inducida por fármacos.

### **3.41 Toxicidad farmacológica**

A pesar de las pruebas de toxicidad realizadas en animales, los efectos tóxicos pueden presentarse por las notables variaciones entre especies, especialmente en las enzimas metabolizadoras, por ello, puede formarse un metabolito tóxico en una especie determinada y no en otra, los efectos pueden oscilar entre inapreciables o graves.

#### Muerte celular inducida por tóxicos

La concentración tóxica de los fármacos o sus metabolitos puede producir necrosis celular, los metabolitos químicamente reactivos pueden formar enlaces covalentes con moléculas diana o dañar tejido mediante interacciones no covalentes.

El hígado tiene gran importancia en el metabolismo de los fármacos, de modo que los hepatocitos quedan expuestos a elevadas concentraciones de metabolitos recién producidos. Los fármacos y metabolitos polares que se encuentran en los túbulos renales se encuentran expuestos a concentraciones más elevadas que otros tejidos. Muchos fármacos hepatotóxicos son también nefrotóxicos.<sup>6</sup>

#### Interacciones no covalentes

Los metabolitos reactivos de los fármacos participan en procesos no covalentes, potencialmente citotóxico que incluyen:

### Peroxidación lipídica

La peroxidación de los lípidos poliinsaturados puede ser iniciada tanto por los metabolitos reactivos como por los radicales reactivos de oxígeno generados por estos mismos, dando lugar a hidroperóxidos lipídicos (ROOH), que producen nuevos peroxirradicales lipídicos. Esta reacción en cadena afecta finalmente a gran parte de los lípidos de la membrana, los mecanismos de defensa protegen este efecto; las lesiones celulares surgen por la alteración de la permeabilidad de la membrana o por reacciones de la peroxidación con proteínas.

### Radicales reactivos de oxígeno

La reducción del oxígeno molecular, puede venir seguida por la conversión enzimática a peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) o a moléculas reactivas como los radicales hidropoxi (HOO) o hidroxilo (OH), estas moléculas reactivas son citotóxicas a través de la peroxidación lipídica.

### Agotamiento de reservas de glutatión (GSH)

El ciclo de reducción-oxidación del GSH tiene la función de proteger a las células del estrés oxidativo, este se puede agotar por la acumulación de productos derivados de la oxidación normal del metabolismo celular o de la acción de sustancias químicas, cuando el GSH desciende de 20 a 30% de lo normal, se altera la defensa celular frente a compuestos tóxicos y puede producirse una muerte celular.

### Modificación de los grupos sulfhidrilo

La modificación puede estar provocada tanto por sustancias oxidantes que alteran los grupos sulfhidrilo de forma reversible, como por una interacción covalente.

Los grupos sulfhidrilo tienen su papel en la actividad catalítica de muchas enzimas, la proteína actina, la GSH reductasa, y las ATPasas transportadoras de Ca<sup>2+</sup> de la membrana plasmática son dianas para la modificación de los grupos sulfhidrilos por metabolitos reactivos. La inactivación de estas proteínas transportadoras de Ca<sup>2+</sup>, provocan un aumento de esta sustancia intracelular, así como la permeabilidad de la membrana, comprometiendo a la célula ya que esta sobrecarga activa enzimas degradativas (proteasas neutras, fosfolipasas, endonucleasas).

#### Interacciones covalentes

Pueden suceder entre fármacos y el ADN, proteínas/ péptidos, lípidos, y los hidratos de carbono. Por ejemplo, el inhibidor de la colinesterasa paraoxón (metabolito activo del insecticida paratión) se combina con la acetilcolinesterasa en la unión neuromuscular, y provocando una necrosis del músculo esquelético.

### **3.5 Hepatotoxicidad**

Estas pueden ser manifestadas clínicamente tras la toxicidad de un fármaco, como hepatitis, o en los casos menos graves como anomalías bioquímicas ej.; aumento de la actividad plasmática de la aspartatoaminotransferasa (una enzima liberada por los hepatocitos dañados), en algunos casos la hepatotoxicidad se ha relacionado con la existencia de diferencias genéticas en el metabolismo de los fármacos, cuando aparecen estas anomalías de laboratorio leves no siempre es necesario interrumpir el tratamiento, sin embargo ser prudente.

En la lesión hepática tóxica idiosincrásica la hipótesis más destacada es la generación de metabolitos reactivos durante las reacciones de biotransformación hepática de fase 1 controladas por el Citocromo P450

(CYP450). La ausencia de un determinado CYP o la presencia de polimorfismo en uno varios CYP, determinaría bien la inactivación del compuesto original (tóxico) o bien la formación de metabolitos aberrantes (idiosincrasia metabólica).

Dando resultado la presencia intracelular de radicales libres o compuestos electrofílicos que deplecionan el glutatión de las células, se unen covalentemente a proteínas, lípidos o ácidos nucleicos o inducen peroxidación lipídica, culminando con muerte celular consecuencia directa de la peroxidación lipídica de la membrana, dando lugar a la rotura celular y a la salida de componentes citosólicos al espacio extracelular.<sup>7</sup>

Estas reacciones adversas son difíciles de definir por lo que se ha establecido, que al menos una de las siguientes alteraciones de los análisis bioquímicos representan una afectación hepática como lo son: aumento de alanina aminotransferasa superior a dos veces el límite alto de la normalidad, aumento de la concentración de bilirrubina directa sérica más de dos veces del límite alto de la normalidad, aumento de aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina y la concentración total de bilirrubina, siempre que uno de ellos supere más de dos veces el límite alto de la normalidad.<sup>7</sup>

La sobredosis por paracetamol sigue siendo causa de frecuente de muerte por autoenvenenamiento, con dosis tóxicas de paracetamol, las enzimas que catalizan las reacciones normales de conjugación se saturan y las oxidasas de función mixta convierten el fármaco en su metabolito reactivo, N-acetil-p-benzoquinonaimina (NAPBQI), la toxicidad es mayor en los pacientes en los que existe una inducción de las enzimas P450, por ejemplo, el consumo excesivo crónico de alcohol.<sup>6</sup>

La NAPBQI inicia varias de las interacciones covalente y no covalentes; para que tenga lugar la muerte celular es importante un estrés oxidativo debido al agotamiento de GSH, para la regeneración de la última depende de la cisteína, y la acetilcisteína o la metionina pueden sustituirla, aumentando la disponibilidad de GSH, tratando así a pacientes con intoxicación grave por paracetamol.

Hay lesiones graves en el hígado también por procesos inmunitarios, los cuales se han relacionado con hepatitis por halotano.

En una minoría de los casos el metabolito reactivo presumiblemente forma aductos con las proteínas o con la propia enzima microsomal que lo ha generado, comportándose como un neoantígeno, formado este en el citosol, migran a la membrana celular vía vesícula o uniéndose a moléculas HLA de membrana, desde donde estimulan la respuesta inmune celular y humoral dirigida contra las células hepáticas originando así reacciones idiosincrásicas inmunoalérgicas o por hipersensibilidad.<sup>7</sup>

#### Factores de riesgo

El daño hepático farmacológico depende de factores tanto genéticos como adquiridos, actuando mediante la inducción o inhibición del CYP, o mediante su relación con los sistemas enzimáticos detoxificadores.

#### Genéticos:

Estos determinan no solo la actividad de las vías de metabolización de los fármacos, sino también la efectividad de los factores protectores del huésped como la regulación de la respuesta inmunológica. Alteraciones mitocondriales hereditarias, existencia de polimorfismo genético del citocromo P450 y de otras enzimas hepáticas provocan una variabilidad en el metabolismo de los medicamentos que pueden producir hepatotoxicidad.<sup>7</sup>

#### Edad:

Su pre disponibilidad va en conjunto de eventos como una capacidad metabólica reducida, cambios en el flujo sanguíneo hepático y en la respuesta inmune tisular debida a la edad, la disminución de aclaramiento renal y la poli medicación a las que los pacientes de mayor edad están expuestos.

En la edad infantil, la toxicidad inducida por aspirina como es el síndrome de Reye, manifiesta susceptibilidad en esta edad, la edad influye en el pronóstico de reacciones adversas como lo es en la intoxicación por paracetamol, en la que personas mayores de 40 años tienen un factor de riesgo mayor.

#### Metabólicos y hormonales:

Como es la desnutrición, obesidad, la gestación y el hipertiroidismo incrementan el riesgo de toxicidad hepática por algunos fármacos, siendo la malnutrición el factor de riesgo en la intoxicación por paracetamol, con su probable depleción de glutatión.

#### Alcohol:

El consumo del alcohol puede influir en el mecanismo de inducción de la isoforma CYP2E1, involucrada en el metabolismo de algunos medicamentos, incluidos el paracetamol, el agotamiento intracelular de glutatión y la malnutrición acompañada al alcoholismo crónico tienen un potencial hepatotóxico.

#### Fármacos:

La interacción de fármacos, pueden ser predisponentes, puesto que inducen determinados isoenzimas del CYP, aumentando así la tasa de producción de metabolitos reactivos, como por inhibición de los mismos, como por ejemplo la interacción de isoniazida con rifampicina. O a la inversa, la inhibición

microsomal del metabolismo estrogénico puede precipitar la aparición de colestasis.

Enfermedades:

Por ejemplo los pacientes con infección de VIH, son más susceptibles al efecto tóxico del trimetropin-sulfametoxazol y las sulfonamidas. Pacientes con artritis reumatoide por ácido acetil salicílico, enfermedades hepáticas no parece ser factor de riesgo importante excepto a determinadas situaciones como el ibuprofeno en pacientes con hepatitis C. En cualquier caso un episodio de hepatotoxicidad será de mayor gravedad en un paciente con enfermedad hepática de base, cuando existe una disminución de la reserva funcional hepática.

Dosis:

Algunos medicamentos con altas dosis administradas tienen mayor riesgo de provocar hepatotoxicidad, cuanto mayor sea la dosis mayor es el riesgo. El paracetamol como primer ejemplo en dosis supraterapéuticas puede provocarla. En este tipo de fármaco el efecto hepatotóxico es dosis dependiente y por lo tanto se puede plantear una reducción de la dosis del fármaco sin suspenderlo totalmente.<sup>7</sup>

Tipos de lesión hepatotóxica

Aunque la célula diana en la mayoría de los casos de hepatotoxicidad sea el hepatocito y la hepatitis aguda icterica o anictérica la forma más frecuente de hepatotoxicidad (90% de los casos), hay otros sitios que pueden ser afectados de forma aislada o combinada pudiendo simular cualquier tipo de enfermedad hepática conocida.<sup>7</sup>

Por lo tanto el tipo de lesión va a depender de la célula hepática predominantemente afectada, ejemplo:

La lesión de los hepatocitos puede producir hepatitis aguda o crónica, esteatosis, hepatitis colestásica, cirrosis, hepatitis granulomatosa o tumores.

El daño de los colangiocitos se ve reflejada con la aparición de colangitis aguda o crónica.

La toxicidad sobre las células endoteliales, podría ser causa de enfermedad venoclusiva hepática, síndrome de Budd-Chiari o incluso angiosarcoma.

El ataque de las células estrelladas pueden causar fibrosis hepática.

### Lesión hepática aguda

Cuando su evolución es menor de 3 meses hablamos de lesión hepática aguda, aquí vamos a dar ejemplo en base a los criterios de laboratorio en ausencia de biopsia hepática:

1. Lesión hepatocelular (citolítica, citotóxica), caracterizada por un aumento de ALT mayor del doble de lo normal, sus síntomas suelen ser inespecíficos, simulando una hepatitis viral aguda; siendo esta la más frecuente debida por un mecanismo intrínseco como es el paracetamol, o idiosincrásico. Su biopsia puede mostrar grados variables de inflamación y necrosis con predominio centrolobulillar, en ocasiones puede derivar un hepatitis aguda fulminante con una mortalidad sin trasplante cercana al 90%. El factor pronóstico más importante para dicha evolución es la continuación del tratamiento tras el desarrollo de ictericia, su recuperación suele darse de 1 a 3 meses tras la suspensión del tratamiento.<sup>7</sup>
2. Lesión colestásica, donde se manifiesta un incremento de la fosfatasa alcalina, mayor del doble de lo normal o una relación entre alaninaaminotransferasa/fosfatasa alcalina menor de 2. Puede ser de dos tipos:
  - Colestasis blanda o canalicular, es poco frecuente y se caracteriza por la aparición de ictericia y prurito con transaminasas normales o

mínimamente alteradas, en la biopsia hepática se puede observar colestasishepatocitaria y canálculos biliares dilatados con trombos de bilis, pero sin evidencia de necrosis o inflamación, el pronóstico en este tipo de lesión tiene un pronóstico bueno, y los medicamentos asociados a esta clase de alteración son los esteroides sexuales, la azitropina y la citarabia.<sup>7</sup> Figura 3

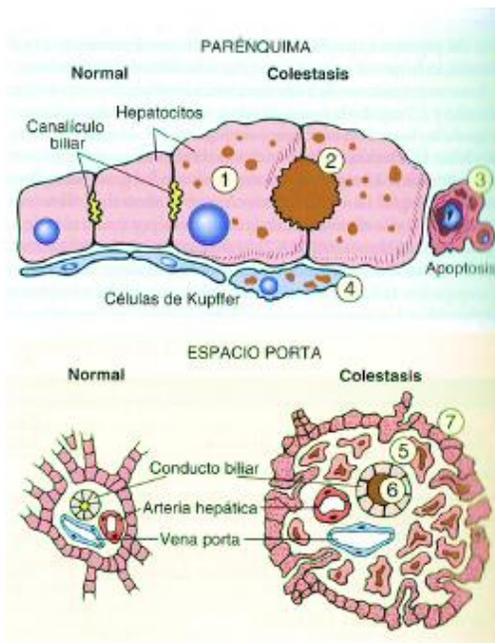


Figura 3 Características morfológicas de colestasis, comparación con el hígado normal <sup>2</sup>

- Hepatitis aguda colestásica, manifestándose clínicamente como un dolor a nivel del hipocondrio derecho, los cambios histológicos incluyen inflamación portal y ductal y necrosis hepatocitaria, junto a colestasis prominente de predominio centrolobulillar, se da una resolución espontanea a los tres meses de la suspensión del fármaco, aunque en ocasiones puede cronificarse debido a la destrucción de conductillos biliares(ductopenia, o síndrome de la desaparición de conductillos biliares), los medicamentos asociados son la amoxicilina con ácido clavulánico y las fenotiazidas.

3. Lesión hepatocelular/colestásica mixta se asocia al aumento de ALT y FA mayor del doble de la normalidad y una relación entre ALT/FA entre 2 y 5. Sus manifestaciones clínicas incluyen datos de lesión hepatocelular como colestásica, así como lesiones granulomatosas, su pronóstico es generalmente bueno.<sup>7</sup>

#### Lesión hepática crónica

Este tipo de lesión persiste más de tres meses, la persistencia del daño hepático puede ser originada por la exposición prolongada al medicamento o bien a la secuela del daño agudo. Las lesiones crónicas pueden ser necroinflamatorias (hepatitis crónica activa), colestásica, esteatósica, por fosfolipidosis, fibrosis hepática y cirrosis, lesiones vasculares, granulomatosas o neoplásicas.

### **3.51 Manifestaciones clínicas**

Sus manifestaciones clínicas ante una hepatotoxicidad, muchas veces son alteraciones asintomáticas y reversibles de las enzimas hepáticas, dependiendo su etiología y tiempo de evolución, mientras que también pueden causar la necrosis masiva e incluso insuficiencia hepática fulminante.

La mayoría de las reacciones hepatotóxicas como lo mencione arriba son de forma asintomática o con síntomas inespecíficos, por lo que son descubiertas muchas veces por la elevación de los niveles de transaminasas (ALT y AST), o de las enzimas de colestasis (GGT y FA) en la analítica sanguínea.

Los síntomas más frecuentes, cuando aparecen, son la astenia, la hiporexia, el malestar general, malestar al nivel del hipocondrio derecho y la ictericia.<sup>7</sup> Otros síntomas puede ser la fiebre, el exantema cutáneo, y la eosinofilia en

sangre periférica sugestivos de inmuoalergia que aparecen en un 20 a 25% de los casos.

Un incremento aislado de la enzima hepática gamma glutamiltranspeptidasa es la reacción a fármacos más frecuente y traduce un fenómeno de “inducción enzimática microsomal” sin repercusión patológica. En cambio el aumento de transaminasas (ALT y AST), se produce por muerte de los hepatocitos.

Como regla general, niveles 3 veces mayores a su límite superior de la normalidad son considerados como una señal sensible, aunque poco específica de daño hepático significativo dado que dicho grado de elevación sólo se da en un 0.2-1% de los controles sanos. Mientras que un aumento menor de dichas enzimas acompañado de niveles normales de bilirrubina son indicativos de una alteración leve.<sup>7</sup>

En ocasiones cuando hay elevación de estas enzimas hepáticas no siempre se acompañan de una patología, si no que puede disminuir o incluso normalizarse a pesar de la continuación del tratamiento debida a la adaptación y tolerancia que desarrolla el hígado.

### **3.52 Hepatitis inducida por fármacos**

En los pacientes con insuficiencia hepática aguda, la causa más común es la lesión hepática inducida por fármacos, la lesión hepática es una posible consecuencia de cualquier xenobiótico que incluyen toxinas industriales, fármacos y cualquier medicamento complementario alternativo.

Los fármacos hepatotóxicos pueden causar lesión directa del hepatocito, a través de radicales libres o compuestos metabólicos intermedios que causan

peroxidación de la membrana lipídica y que ocasionan lesión de las células hepáticas. Un fármaco o un metabolito pueden activar componentes del sistema inmunitario innato o adaptativo, estimular vías de apoptosis o iniciar una lesión de las vías de expresión de la bilis.

La interferencia con las bombas de los conductos biliares puede permitir que los ácidos biliares endógenos se acumulen, ocasionando lesión hepática. Tales lesiones pueden causar necrosis de los hepatocitos, presión de los conductillos biliares, ocasionar colestasis o bloquear las vías de movimiento de lípidos, inhibir la síntesis de proteínas o alterar la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos, dando origen a acidosis láctica y acumulación intracelular de triglicéridos (esteatosis microvesicular).<sup>5</sup>

#### Hepatotoxicidad por paracetamol (acetaminofén)

El paracetamol es el analgésico-antipirético más utilizado en el área de odontología, pero su intoxicación es la más frecuente de este grupo, dependiente de la dosis, su dosis tóxica es de 7.5g en adultos y 150mg/Kg en niños. La citólisis hepática no se produce hasta los 125mg/Kg, y se considera rara hasta los 175mg/Kg. A partir de 250mg/Kg de paracetamol, la citólisis es constante, y se considera grave cuando se administran dosis mayores de 350mg/Kg. La dosis letal es de 0.5g/Kg.<sup>8</sup>

Su capacidad tóxica va en aumento por sustancias como el etanol o los barbitúricos, que son inductores microsomales hepáticos.

La dosis recomendada de paracetamol en adultos es de 325-650mg por vía oral cada 4-6h con un máximo diario de 4g/día (se recomienda un máximo de 2g al día en pacientes con un elevado riesgo de hepatotoxicidad). En niños. La dosis recomendada es de 10-15mg/Kg cada 4-6h con una dosis diaria máxima de 50-75mg/Kg.<sup>9</sup>

Las dosis terapéuticas de acetaminofén se conjugan típicamente con ácido glucurónico y sulfato, que son sus principales metabolitos y luego se excretan por la orina. Un componente menor de este medicamento también es oxidado por el sistema citocromo P450 microsomal, para formar un metabolito reactivo, N-acetil-pbenzoquinonaimina. Siendo inofensivo ya que se conjugan con glutatión y se excretan por la bilis. Sin embargo incluso a dosis terapéuticas se produce una reacción muy limitada con los grupos sulfhidrilo de la proteína que conduce a la unión covalente y la formación de aductos de proteína, que son efectivamente eliminados por autofagia.<sup>10</sup>

El problema surge cuando hay altos niveles de acetaminofén y saturan la vía de sulfatación y la glucuronidación no puede mantenerse por más tiempo por el exceso del metabolito, dando como resultado el agotamiento de glutatión, influyendo significativamente a una lesión.

La interacción del metabolito reactivo con las proteínas mitocondriales y la formación de aductos mitocondriales, es fundamental para la toxicidad, ya que la mitocondria entre sus múltiples funciones puede inducir una muerte celular.

#### Clínica

Durante las primeras 24 horas manifiestan náuseas y vómitos, no antes de las 12-36 horas aparecen síntomas clínico-biológicos de hepatotoxicidad alcanzando su máxima intensidad a las 72-96 horas. Por lo que al tercer o cuarto día se detectan datos de ictericia, alteración leve o moderada de la coagulación, y cuando es grave se presentan signos de insuficiencia hepática aguda que traerá con ella alteración en el estado de conciencia, hiperventilación, hipoglucemia, diátesis hemorrágica, etc. Puede desarrollarse insuficiencia renal, anemia hemolítica, pancreatitis aguda, metahemoglobinemia y necrosis miocárdica.

#### Elementos de exploración complementaria

Se solicitan estudios de laboratorio urgentes como lo es, la bioquímica sanguínea, que incluya la glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, amilasa, AspartatoAminotransferasa (AST), AlaninaAminotranferasa (ALT), bilirrubina directa y total. Donde los valores de AST y ALT pueden comenzar a elevarse a las 12 horas de la intoxicación. Niveles de AST superiores a 1.000UI/l indican hepatotoxicidad grave.<sup>8</sup>

Estudio de coagulación. Donde la actividad de la protrombina comienza a disminuir a partir de las 24-26 horas.

Niveles plasmáticos de paracetamol. Se aplica el monograma de Rumack-Matthew cuando la ingesta ha sido única y se conoce el tiempo transcurrido desde su ingestión. No es fiable si se realiza antes de las 4 horas de la ingesta.

Gasometría venosa. La aparición de una acidosis metabólica con un pH inferior a 7.3, es mal pronóstico, cuando está presente se solicita concentración de lactato sérico.

Electrocardiograma y radiografía posteroanterior y lateral de tórax. A las 12 y 24 horas debe realizarse nuevamente una bioquímica sanguínea y estudio de coagulación.

#### Tratamiento

El tratamiento debe iniciarse cuando el paciente hay ingerido en las últimas 16 horas una dosis igual o superior a 7.5g en adultos o 150mg/Kg en niños, sin embargo no siempre el paciente recuerda con exactitud la ingestión del tóxico y esta ha podido ser múltiple durante un periodo de varias horas, por

lo que el tratamiento debe iniciarse en cualquier momento durante las primeras 24 horas postingestión.

Consiste en la administración del antídoto específico, N-acetilcisteína (Hidonac antídoto 20%, ampollas de 10ml con 2gr). Este fármaco protege frente a la toxicidad hepática, si se administra en las primeras 8 horas de la intoxicación, y ofrece hasta las 12 horas una eficacia aceptable, aunque ineficaz a partir de las 15 horas.<sup>8</sup>

El uso de N-acetilcisteína sigue siendo el tratamiento de elección en todo el mundo ante una intoxicación por acetaminofén, En los EE.UU., se prefiere la línea de tratamiento de 150, es decir, se inicia el tratamiento con este antídoto si la concentración de acetaminofén se representa o está por encima de 150mg/l a las 4 h después de la ingestión.<sup>11</sup>

Existe una presentación oral e intravenosa, aunque se prefiere la última por la presencia de vómitos en estos pacientes.

- Vía oral. Se administra una dosis inicial de 150mg/Kg, continuando con 70mg/Kg/4h, hasta completar 17 dosis. Así para un paciente de 70 Kg de peso, se administra como dosis inicial, 10g diluidos en 150 ml de agua. Posteriormente se prosigue con 5 g cada 4 horas, hasta completar 17 dosis. Si el paciente vomita al cabo de menos de una hora de haberse administrado la dosis, esta debe repetirse.<sup>8</sup>
- Vía intravenosa. Se administra una dosis inicial de 150mg/Kg en un paciente de 70 Kg de peso diluidos en 150 ml de suero glucosado al 5%, y perfundidos en 30 min. Después se continua con 50mg/kg diluidos en 500ml de suero glucosado al 5%, y se perfunden en 4

horas. Y por último se administra 100mg/kg diluidos en 1.000 ml de suero glucosado al 5%, perfundidos en 16 horas.

Si aparece daño hepático, el tratamiento con este antídoto no debe interrumpirse si no hasta que se complete el ciclo terapéutico referido, y los niveles de AST y ALT disminuyan hasta su normalidad.

Si han pasado más de 24 horas desde la ingestión del paracetamol, la administración del antídoto está indicado en pacientes con valores séricos detectables o ante una elevación de AST. En mujeres embarazadas debe iniciarse precozmente, ya que la mortalidad fetal es proporcional a la demora del inicio de la terapia.

#### Hepatotoxicidad por antibióticos

En este tipo de toxicidad los patrones de lesión incluyen en su mayoría, lesión hepatocelular que se puede reflejar como un aumento de los niveles de alaninaaminotrasnferasa, y cuando hay una lesión colestásica, predomina un aumento en los niveles de fosfatasa alcalina, y mixto. Además se pueden producir insuficiencia hepática aguda y crónica

#### Amoxicilina-clavulánico

La hepatotoxicidad relacionada con amoxicilina sola tiene una incidencia de 0.3/10,000 recetas, mientras que combinado con ácido clavulánicoaumenta a 1-7/10,000 recetas, por lo que se demuestra que la toxicidad le pertenece al clavulánico, si a pacientes con antecedente de toxicidad debida a esta combinación de fármacos se le vuelve a administrar amoxicilina sola no experimenta una nueva reacción, sin embargo si se administra con el ácido si sobreviene un nuevo evento de hepatotoxicidad, generalmente más intenso que el primero. La mayoría de los casos se han reportado en población de 60 años de edad o más.

En la toxicidad secundaria a amoxicilina con clavulánico, el mecanismo más identificado es el desarreglo de las fibrillas de actina existentes en la superficie del hepatocito, que resulta en formación de bulas en la membrana celular, con posterior rotura y lisis celular. Sin embargo la formación de complejos proteicos inactivos y la inducción de inmunidad también han sido desencadenadas por este medicamento.<sup>12</sup>

Las reacciones hepáticas se han comunicado de forma más frecuente en pacientes mayores de 65 años y varones. El riesgo se incrementa con una duración del tratamiento superior a 14 días. Mientras que la enfermedad hepática previa, la dosificación, la vía de administración o el uso de otros fármacos no han demostrado influencia alguna.<sup>13</sup>

El mecanismo por el cual este medicamento produce daño hepático es desconocido, la mayoría son reacciones idiosincráticas consecuencia de una sucesión de acontecimientos: variaciones genéticas en las isoenzimas que generaría productos tóxicos, respuestas inmunitarias amplificadas a través de los antígenos.<sup>14</sup>

La incidencia de hepatitis por ACC se ha estimado entre 1,7/10.000 y 1/8,000 pacientes adultos tratados, y es más infrecuente su aparición en niños.<sup>15</sup>

Se han descrito casos de fibrosis portal y cirrosis e incluso muerte, por la combinación con otros fármacos potencialmente hepatotóxicos como lo son el paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos, isionazida, quinolonas, ranitidinas, benzodiacepinas entre otros; especialmente en pacientes de edad adulta que están multimedicados.

## Clínica

Después de la primera dosis existe un periodo de latencia de 5 a 90 días, este periodo de latencia es más prolongado que el mostrado por otros fármacos hepatotóxicos, lo que en ocasiones dificulta el diagnóstico, su cuadro clínico puede incluir: astenia, hipodinamia, anorexia, náusea, fiebre, ictericia, y prurito que pueden asociarse con dolor abdominal, pérdida de peso, y mialgias.

La ictericia se inicia, en la mayoría de los casos, de cinco a dos meses posteriores a la exposición del medicamento. Estos síntomas suelen desaparecer en 1 a 8 semanas. Del 30 al 60% de los pacientes tiene fiebre y prurito intenso 23% de los casos.<sup>12</sup>

Existen puntos clave para sospechar el diagnóstico, como inicio de los síntomas entre 5 y 90 días posteriores a la exposición del medicamento, mejoría paulatina después de haber suspendido el fármaco, antecedentes de toxicidad relacionada con la ingestión previa del mismo medicamento, inicio de la ictericia entre 1 a 8 semanas posteriores a la exposición, normalización de los valores de las enzimas hepáticas en 1 a 4 meses. Se ha demostrado una elevación de transaminasas hasta en un 23% de los pacientes. El diagnóstico definitivo, es mediante una biopsia hepática.<sup>15</sup>

En biopsia por intoxicación de amoxicilina y ácido clavulánico, predomina el patrón colestásico caracterizado por abundante pigmentos biliares en los conductos biliares intrahepáticos, con aumento de su diámetro; y en menor porcentaje el patrón mixto.

En la mayoría de los casos, al suspender el fármaco se alivia la hepatotoxicidad, existe un pequeño grupo de pacientes que evoluciona a colestasis crónica (disminución del número de ductos biliares interlobulares).

En los años 1990, se propuso la escala de CIOMS/RUCAM (*Council for International Organizations of Medical Sciences/RousselUclaf Causality Assessment Method*). Esta escala consta de una puntuación basada en 7 criterios que incluyen: relación temporal, curso clínico tras retirada farmacológica, factores de riesgo, fármacos asociados, exclusión de otras etiologías no farmacológicas, conocimiento de hepatotoxicidad previa por dicho fármaco y respuesta a la administración si es que se realiza. La puntuación va desde -5 a +14 para daño hepático.<sup>14</sup>

### Tratamiento

Principalmente inicia con la suspensión del fármaco, el ácido ursodesoxicólico se indica ante casos de patrones colestásicos, en casos de complicación, con una coagulopatía con INR mayor o igual a 1.5, debe referirse a un centro de trasplante hepático.

En algunos casos se han utilizado corticoides cuando se ha producido mejoría en un periodo de 2-3 meses.<sup>15</sup>

### Tetraciclinas

En ocasiones los cambios hepatocelulares provocados por xenobióticos son de tipo graso por acumulación de triglicéridos en el citoplasma. Su distribución e intensidad es variable (focal, zonal, difusa) y su disposición dentro de las células puede ser:

a) Macrovesicular, donde los triglicéridos forman una gran vacuola que desplaza el núcleo hacia la periferia celular.

b) Microvesicular, en cuyo caso las células hepáticas estén repletas de pequeñas vesículas grasas que no desplazan al núcleo de su posición central. El efecto mejor conocido de degeneración grasa macrovesicular es la hepatopatía alcohólica.

Las tetraciclinas es un ejemplo que produce degeneración grasa microvesicular por un mecanismo de toxicidad directa que se relaciona con la dosis empleada. Por esta razón, cabe esperar su aparición cuando se administra en dosis superiores a 2 g por vía oral o de 500-700mg por vía intravenosa.<sup>16</sup>

Este medicamento se acumula en las mitocondrias, en las que inhibe la B-oxidación de los ácidos grasos y bloquea la síntesis de proteínas, por lo que se dificulta la salida de triglicéridos del hígado. Como consecuencia es una esteatosis microvacuolar, más intensa en las células centrolobulillares, con escasa reacción inflamatoria.

#### Clindamicina

La toxicidad por este fármaco es rara, la lesión hepática mixta (hepatocelular y colestásica) podría estar asociada con el uso de clindamicina en algunos casos. Los pacientes pueden presentar fatiga, náuseas, vómitos, anorexia, prurito e ictericia.<sup>17</sup>

Se dice que es un tipo metabólico de toxicidad idiosincrásica, por ausencia de toxicidad dosis dependiente ni presencia de anticuerpos en la mayoría de los casos.

Los hepatocitos por su capacidad de metabolizarlo, forman diminutas cantidades de aductos fármacos-proteínas, para los cuales el sistema inmune normalmente muestra tolerancia. Las reacciones de hipersensibilidad ocurren cuando esta tolerancia está deteriorada.

#### Clínica

En la hepatitis colestásica los signos más visibles son prurito e ictericia, en las pruebas de laboratorio los niveles de bilirrubina sérica, fosfatasa alcalina, y glutamiltranspeptidasa se ven notablemente elevadas.

## Tratamiento

Solumedrol 125 mg por vía intravenosa dos veces al día.<sup>18</sup>

### Hepatotoxicidad por antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

La historia de los AINE se inició con aspirina que es de uso común en la clínica desde el siglo XIX como analgésico eventual de uso libre y como medida preventiva en problemas cardiovasculares, a través del tiempo se reconocen: el conjunto de derivados del ácido acético, propiónico, fenamatos, oxicam y los inhibidores de la ciclooxigenasa (coxib) selectivos y específicos.<sup>19</sup>

Cuando se ingieren cantidades grandes, algunos fármacos, como el ibuprofeno y el naproxeno, tienen una absorción más lenta y se necesita el transcurso de 3 a 4 h para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas. Conforme se absorben cantidades mayores, llegando a una sobredosis, fracciones mayores del fármaco libre quedan disponibles para ejercer efectos tóxicos por un mecanismo no lineal, porque es limitada la unión a proteínas. Los casos más comunes de efectos tóxicos son los que ingieren dosis mayores a 400 mg/Kg.<sup>20</sup>

Los mecanismos para la producción de daño hepático provocado por AINE son tres, que son la idiosincrasia del huésped, la idiosincrasia metabólica (metabolito con capacidad hepatotóxica) y la toxicidad intrínseca dependiente de la dosis.

Los tipos de lesión son la hepatitis aguda y crónica, la colestasis mixta, la esteatosis, colestasis y granulomas, los cambios histológicos varían dependiendo que medicamento está usando, en general son los correspondientes a hepatitis aguda, esteatosis microvascular tóxica y colestasis.

En un estudio sobre los hepatocitos de rata aislado se demostró, que todos los AINE citotóxicos disminuyeron ampliamente el contenido de ATP hepatocelular, mientras que el AINE no citotóxico no lo hizo. Esto indica que la disminución inducida por AINE en ATP es principalmente responsable de la citotoxicidad al menos en las condiciones utilizadas en ese estudio. La inhibición de la formación de ATP celular es un evento crucial en la progresión de la lesión celular irreversible, por lo tanto se sugiere que el agotamiento de ATP inducido por los AINE específicos, es probablemente atribuido a sus efectos de desacoplamiento sobre la fosforilación oxidativa, estrechamente relacionada con la citotoxicidad de los AINE. Se ha aceptado que el efecto de desacoplamiento es una naturaleza común de AINEs ácidos que tienen un grupo carboxilo (hepatotoxicidad de los AINEs es dependiente de la estructura en lugar de su metabolismo).<sup>21</sup>

#### Clínica

Las manifestaciones clínicas en la intoxicación por AINE, ocurren mayoritariamente, dentro de las primeras 4 h tras la ingesta. La clínica moderada o grave puede comprender diferentes grados de sangrado digestivo.

Se puede presentar hepatotoxicidad idiosincrásica con alteraciones de la coagulación por depleción de los factores K dependientes y, en casos de ingesta masiva, fallo multiorgánico. Ante una intoxicación por AINE, siempre se debería descartar la ingesta concomitante de paracetamol.<sup>16</sup>

Del 5 al 15% de los pacientes, tienen una elevación de las alanina y aspartatoaminotransferasas hasta tres veces por arriba del valor normal, comúnmente transitoria que obliga a suspender el fármaco. Las concentraciones séricas de AINE no están relacionadas con la toxicidad.

## Tratamiento

El lavado gástrico es considerado en pacientes que ingirieron una cantidad masiva en los últimos 60 min solamente.

Las personas sintomáticas que presentan convulsiones, estado de choque, dificultad respiratoria o arritmias cardíacas, necesitan medidas de reanimación. La mayoría de los pacientes por sobredosis no origina secuelas importantes, teniendo un buen pronóstico si superan la fase inicial de daño

## Interacciones farmacológicas

La warfarina y los AINE muestran interacciones importantes. La fenilbutazona y el naproxeno, dos AINE, desplazan la warfarina de las proteínas plasmáticas y con ello aumenta las concentraciones de esta última en suero y también incrementan los tiempos de protrombina. Los inhibidores de la COX-2 en dosis terapéuticas también prolongan los tiempos de protrombina.<sup>20</sup>

No se ha señalado que otros AINE no selectivos cambien la unión de warfarina con proteínas o su eliminación, pero no se recomienda su empleo en quienes toman la warfarina, porque inhiben la agregación plaquetaria pudiendo provocar una hemorragia.

## Aspirina

Sus efectos tóxicos aparecen con cifras plasmáticas de 30mg/100ml. Tiene efecto estimulante sobre el sistema nervioso central, el cual provoca hiperpnea y alcalosis metabólica con aumento de la excreción de potasio, la pérdida de líquidos y electrolitos por la fiebre, aumento de la frecuencia respiratoria y del metabolismo y la acumulación de metabolitos orgánicos causan acidosis metabólica con intervalo aniónico elevado.<sup>22</sup>

Provoca una elevación de las transaminasas, que se manifiesta como daño hepático, también existe mala utilización de la vitamina K en el hígado con la disminución de la trombina, aunque la hemorragia es rara.

#### Tratamiento

La eliminación del fármaco por el tubo digestivo es útil aún en 24 horas de la ingestión e incluso a las 60 horas si son preparaciones de liberaciones retardadas utilizando compuestos de carbón activado en dosis múltiples.

La alcalinización de la orina favorece la excreción urinaria y disminuye el periodo de eliminación sérica.

#### Diclofenaco

La hepatotoxicidad del diclofenaco se ha atribuido a sus metabolitos reactivos. El hígado metaboliza el diclofenaco al 4-hidroxidiclofenaco y otras formas hidroxiladas. Estos metabolitos sufren glucoronidación y sulfatación antes de que finalmente se excreten en la orina (65%) y la bilis (35%). Estudios previos han establecido los siguientes efectos hepatotóxicos del diclofenaco: daño mitocondrial, generación de estrés oxidativo, y alteración de la integridad de las proteínas covalentes por los metabolitos reactivos.<sup>23</sup>

El diclofenaco es un fármaco seguro a dosis terapéuticas, pero puede inducir a necrosis hepática en sujetos humanos si se abusa de él, se asocia a la formación de metabolitos reactivos que se forman a través de la enzima hepática citocromo P450, esto a su vez cataliza la oxidación de los metabolitos reactivos de diclofenaco a benzoquinonaiminas reactivas que son detoxificadas por conjugación reducidas de glutatión (GSH) y transportadas fuera de la célula.

Esta acción puede limitar la eliminación de altas dosis de diclofenaco, lo que lleva al agotamiento de GSH y por lo tanto reducir la defensa celular contra estrés oxidativo, que conduce a un aumento de iones de calcio intracelular y en el número de poros de permeabilidad mitocondrial. El aumento de número de poros resulta en daño mitocondrial, síntesis de ATP baja, deficiencia de NADPH, y en última instancia, necrosis hepática.

El aumento de enzimas hepáticas (AST y ALT) y bilirrubina total se observa como una indicación de colestasis en la ictericia obstructiva.

#### Tratamiento

En un estudio hecho con ratas frente a la hepatotoxicidad inducida por diclofenaco se le administró kolaviron a una dosis de 100 o 200mg/Kg en humanos donde se encontró que hubo una disminución de los niveles de interleucinas y factor de necrosis tumoral, por su propiedad antioxidante e antiinflamatoria que se le adjudica a su capacidad para regular negativamente la expresión de estos dos agentes o dirigir la reducción de la infiltración de macrófagos que se ha demostrado su papel central en la producción de interleucinas y factor de necrosis tumoral. En este estudio el kolaviron redujo la muerte celular centrilobulares y la inflamación en hígados de rata tratados.

El Livolin Frote de 5.2mg/Kg también está indicado ya que al igual que Kolaviron preservaron la integridad estructural de las membranas de los hepatocitos que posteriormente evitaron la fuga de AST y ALT en el plasma.

Tanto el kolaviron como el Livolin Forte revierten la alteración en la histoarquitectura del hígado causada por diclofenaco, esto evidente por la reducción del número de células inflamatorias que infiltran el tejido hepático,

la regeneración de las células hepatocelularescentrilobulares y la atenuación de la degeneración del tejido hepático.<sup>23</sup>

## **CAPITULO 4 PROTOCOLO DE ATENCIÓN ANTE UNA HEPATOPATÍAINDUCIDA POR FÁRMACOS**

### **4.1 Medidas generales**

La principal medida terapéutica en una sospecha de hepatopatía inducida por fármacos es la inmediata supresión del tratamiento farmacológico no esencial, ya que la continuación del fármaco responsable de este evento adverso podría determinar una evolución fulminante o crónica.

Cuando sospechamos de una intoxicación por algún medicamento, después de haber hecho la anamnesis correcta, hay ocasiones en las que podemos administrarle un medicamento de urgencia al paciente, los pacientes que se encuentran asintomáticos y sin signos de hepatotoxicidad deben ser ingresados en el área de observación del servicio de urgencias, mientras que los que presentan alteraciones hepáticas deben ingresas a cuidados intensivos, por lo que nosotros como odontólogos tenemos la obligación de contar con un directorio de los hospitales, ambulancias y servicios médicos más cercanos a nuestro consultorio odontológico.

Debido a que no existe antídoto para la toxicidad hepática por la mayoría de fármacos, excepto paracetamol, el tratamiento se da con medidas de descontaminación que se obtiene mejor con carbón vegetal activado, se hará en los pacientes que ingieran dosis tóxicas y se podrá usar de forma repetida en las ingestas por sustancias de liberación retardada.

El prurito puede ser una manifestación en los casos de colestasis, empleándose como primera elección las resinas de intercambio (resincolestiramina) y la rimfampicina como segunda elección.

El uso del carbón activado (CA) es el método de descontaminación más aplicado, es fácil de usar, es barato y seguro, el aumento del tiempo de retraso entre toxina-ingestión y la administración de carbón activado disminuye la eficacia de este, por lo que debe administrarse lo antes posible.

La dosis objetivo recomendada de carbón activado es de 1g/Kg de peso corporal, pero al menos diez veces el peso estimado de la toxina sospechada, siendo el máximo de 50g. Dosis de CA de menos de 1g/Kg cuando el peso estimado de una sustancia ingerida con menor toxicidad fue menor de 1g. En tales casos, la recomendación de acuerdo a resultados muestra una unión suficiente con diez veces más el exceso de CA sobre la toxina.<sup>24</sup>

CA en polvo puede ser más eficiente que en tabletas, por lo que se sugiere mezclarlo con agua, aproximadamente 100ml por 5g de CA, pero no más de 500ml.<sup>24</sup>

#### Intoxicación con paracetamol

El lavado gástrico está indicado en las primeras 2 horas después de la ingestión del fármaco, aunque no se conociera con exactitud el momento de la ingestión, o hay otros fármacos implicados se debe realizar.

El uso del carbón activado (Carbón Ultra Absorbente Lainco, frasco de 200 y 400 ml con 125mg/ml, es decir con 25 y 50g), es útil en las primeras 4-6 horas postingestión o cuando no se tiene la certeza del tiempo transcurrido,

en dosis de 1g/Kg. Este absorbe a la N-acetilcisteína, que si lo mezclamos con este último puede tener una mejor reacción hacia el paciente.<sup>8</sup>

Cuando existe compromiso de las vías respiratorias o lesión del tracto gastrointestinal, el carbón activado no debe administrarse. La N-acetilcisteína puede prevenir la hepatotoxicidad mediante la reposición de las reservas del glutatión.

## CONCLUSIONES

El hígado es un órgano de gran importancia puesto que se encarga del metabolismo y desintoxicación de nutrientes, fármacos, xenobióticos, participa en la síntesis de proteínas, bilis, así como muchas funciones descritas en este trabajo; en ocasiones se afecta en numerosos procesos inflamatorios como infecciones víricas, toxicidad por fármacos y sus metabolitos, procesos autoinmunes y distintos defectos genéticos; por lo que en los últimos años se sugiere que las reacciones adversas a fármacos son responsables de una mayor proporción de casos de lesión hepática de lo que inicialmente se pensaba, constituyendo un desafío para nosotros como odontólogos, al que acuden con frecuencia pacientes tratados con varios fármacos, e incluso con alguna alteración hepática.

Aunque las reacciones adversas hepáticas se consideran relativamente raras, tienen una especial trascendencia clínica debido a su potencial de gravedad, donde hay hasta un 5% de mortalidad según los reportes.

La hepatotoxicidad representa un problema sanitario de primer orden en aumento en las últimas décadas, dado que es una de las principales causas de muerte secundaria a fármacos y supone la principal causa de suspensión de comercialización y restricción de productos farmacológicos del mercado farmacéutico en Europa y Estados Unidos.

Por lo que es importante que nosotros como odontólogos evitemos el abuso de uso de medicamentos, y conozcamos su actividad metabólica así como su dosis máxima para evitar que nuestros pacientes cursen una hepatotoxicidad inducida por nuestra práctica, ya que la mayoría de casos suceden al recetar acetaminofén que suele ser un fármaco de uso odontológico frecuente, y subsecuentemente la amoxicilina con ácido

clavulánico, entre otros medicamentos expuestos en este trabajo de nuestro uso, donde también ha habido reportes de toxicidad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Rubin R., Strayer D. S. Patología. 6ª ed. Filadelfia Pennsylvania: Editorial Wolters Kluwer, 2012. Pp. 678-681.
- 2) Kumar V., Abbas A. K., Nelson F., Aster J. C. Patología estructural y funcional. 8ª ed. España: Elsevier, 2010. Pp. 834-836.
- 3) Barret K. E., Barman S. M., Boitano S., Brooks H., Ganong Fisiología Médica. 24ª ed. México: The McGraw-Hill Companies, 2013. Pp. 509-516.
- 4) Raff H., Levitzky M. Fisiología Médica. Un enfoque por aparatos y sistemas. 1ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana Editores, 2013. Pp. 559-577.
- 5) Kasper D. L., Hauser S. L., Jameson J. L., Fauci A. S., Longo D.L., Loscalzo J. Harrison Principios de Medicina Interna. 19ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana Editores, 2016. Pp. 1990-2025.
- 6) Rang H., Ritter J., Flower R., Henderson G. Rang y Dale Farmacología. 8ª ed. España: Elsevier, 2016.Pp.
- 7) Tejada F. Hepatotoxicidad por Fármacos. Rev. Clin. Med. Fam. 2010; 3: 177-191.
- 8) Jiménez L., Montero F., Medicina de Urgencias y Emergencias. 5ª ed. España: Elsevier, 2015. Pp. 677-679.
- 9) Lancaster E., Hiatt J., Zarrinpar A. Acetaminophen hepatotoxicity: an update review. Archives Toxicology 2015; 89: 193-199.

10) Ramachandran A., Jaeschke H. Mechanisms of acetaminophen hepatotoxicity and their translation to the human pathophysiology. *J. Clin. Transl Res* 2017; 3: 157-169.

11) Lancaster E., Hiatt J., Zarrinpar A. Acetaminophen hepatotoxicity: an update review. *Archives Toxicology* 2016; 89: 193-199.

12) Castro M., Molina A., Martínez J., Gallardo V., Liceaga M. Hepatotoxicidad por amoxicilina-clavulanato y revisión de la bibliografía. *Medicina Interna México* 2011; 27:406-410.

(13) Arteta M., Rosado C., Rullán A., García F., Gómez A. Hepatitis colestásica aguda secundaria a amoxicilina-ácido clavulánico. *Farmacia Hospitalaria* 2001;25: 306-309.

(14) Ruiz M., Aller R., Macho A., Salado I., Sainz M., Carvajal A., González J. Hepatitis colestásica por amoxicilina. *Gastroenterología y Hepatología* 2011; 34: 474-477.

(15) Rodríguez E., Valeiras E., Chamorro A. Tratamiento con amoxicilina-ácido clavulánico como causa de hepatotoxicidad con colestasis intrahepática 2008; 84: 45-54.

16) Domarus A., Farreras P., Rozman C., Cardellach F. *Medicina Interna Vol. I y II*. Pp. 313- 318 y 2468-2469.

17) Aygün C., Kocaman O., Gürbüz Y., Sentürk O., Hülagu S. Clindamycin-induced acute cholestatic hepatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5408-5410.

18) Moole H., Ahmed Z., Saxena N., Puli S., Dhillon S. Oral clindamycin causing acute cholestatic hepatitis without ductopenia: a brief review of idiosyncratic drug-induced liver injury and a case report. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives* 2015; 5:10.3402/jchimp.v5.28746.

(19) Aguilar J. Hepatopatía por antiinflamatorios no esteroideos. *Rev. Med. Del Hospital General de México* 2001; 64: 35-37.

20) Tintinalli J., Stephan J., Cline D., Ma O., Cydulka R., Meckler G. Tinalli *Medicina de urgencias*. 7ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana Editores, 2013. Pp. 1251-1254.

21) Masubuchi Y., Saito H., Horie T. Structural Requirements for the Hepatotoxicity of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Isolated Rat Hepatocytes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1998; 287:208-213.

22) Ramiro M., Lifshitz A., Halabe J., Frati A. *El internista*. 3ª ed. México: Manuel Ramiro H. Nieto Editores, 2008. Pp. 1176-1187.

23) Kunle Q., Ojo R., Sesan O., Johnson W., Olajumoke N., Adebukola M., Gbenga J., Ifeoluwa D., Olaniyi O. The *Garciniakola* biflavonoid kolaviron attenuates experimental hepatotoxicity induced by diclofenac. *Pathophysiology* 2017; 912: 1-10.

24) Pfab R., Schmoll S., Dostal G., Stenzel J., Hapfeimel A., Eyer F. Single dose activated charcoal for gut decontamination: Application by medical non-professionals -a prospective study on availability and practicability. *ToxicolRep.* 2017; 4: 49–54.