

UTILIZACIÓN DE FÁRMACOS EN ENFERMEDADES HEPÁTICAS

M.Valsecia - L.Malgor

Es sabido que la metabolización o biotransformación de la mayoría de los fármacos se realiza en el hígado, por lo que cualquier modificación en su función puede repercutir sobre los efectos beneficiosos o tóxicos de los fármacos, por ello debe plantearse la posibilidad de que la respuesta a un fármaco se vea alterada en pacientes con alteraciones hepáticas, sobre todo en el caso de insuficiencia hepática.

PRESCRIPCIÓN EN LOS ENFERMOS HEPÁTICOS

Las enfermedades hepáticas pueden facilitar o entorpecer la acción de los fármacos, sin embargo hasta la fecha es imposible predecir cual va a ser el resultado para un fármaco determinado y una patología concreta.

En la insuficiencia hepática, al contrario de lo que ocurre en la insuficiencia renal, no existen parámetros de laboratorio o clínicos concluyentes que suministren al médico la información necesaria para ajustar las dosis en estos pacientes. La aparición de síntomas claros de hipertensión portal, colestasis, ascitis, hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia, tiempo de protrombina alargado, etc, solamente avisan que se extremen las precauciones.

Hasta que se disponga de más información acerca de como ajustar las dosis y prevenir la toxicidad se debe tener en cuenta lo siguiente:

- a- Ante la necesidad de instaurar un tratamiento evaluar los riesgos y el beneficio. Si el riesgo supera el beneficio, no comenzar el tratamiento.
- b- Evitar las sustancias hepatotóxicas.
- c- Seleccionar en lo posible fármacos que se eliminen inalterados por el riñón.
- d- Evitar los fármacos que actúen sobre el SNC.
- e- Comenzar tratamientos con dosis pequeñas. Algunos fármacos deben administrarse a dosis bajas durante toda la enfermedad.

DAÑO HEPÁTICO POR FARMACOS

Según los estudios de farmacovigilancia en las comunicaciones voluntarias con fichas amarillas aproximadamente el 10% de las mismas corresponden a trastornos hepáticos.

Estos efectos probablemente se producirían por:

- a- Mayor susceptibilidad, por ser el hígado el mayor metabolizador de drogas, con gran circulación, por lo que el hepatocito recibe más cantidad de droga que otras células del organismo.
- b- También se generan en el hígado metabolitos que son tóxicos y sobresaturan las células.
- c- Cuando se utiliza la vía oral, la primera vena donde se absorben es la vena porta que desemboca en el hígado.
- d- Además puede haber susceptibilidad propia del individuo.

Tipos de daño hepático:

1- Hepatitis (destrucción de hepatocitos):

- Aguda
- Crónica
- Semejante a hepatitis viral, puede haber destrucción masiva de hepatocitos y el hígado ya no puede detoxificar, se puede producir encefalopatía (halotano, isoniazida)
- Granulomatosis
- Anormalidades asintomáticas en los tests de función hepática (todas las mediciones pueden dar elevación de transaminasas, si son discretas no son equivalentes a hepatitis, si se mantienen en el tiempo, sí)

2- Colestasis:

- Daño de conductos biliares (haloperidol)
- Hepatitis colestásica (eritromicina, clorpromacina)

3- Alteraciones vasculares:

- Enfermedad venooclusiva (azatioprina)
- Esclerosis hepatoportal (retinol)
- Peliosis hepática (anticonceptivos)

4-Tumores

Las lesiones más importantes son la **hepatitis** (si no se suspende a tiempo la medicación se puede agravar la lesión) y la **colestasis**. Puede establecerse en clínica si el tipo de daño hepático es citolítico o colestásico o ambos a través de la relación entre:

$$R = \frac{\text{Valor de aminotransaminasa más alto}}{\text{valor fosfatasa alcalina}}$$

Si R es > que 5 el daño es citosólico
 Si R es < que 2 el daño es colestásico
 Si está entre 2 y 5 , la lesión es mixta.

Mecanismos de daño hepático

	Toxicidad directa		Idiosincrasia	
			Metabólica	Inmunológica
Incidencia	alta		baja	baja
Reproducible en animales	si		no?	no
			Si se identifica el metabolito tóxico se puede probar	no
Tiempo de aparición	breve plazo		variable	10-15 días eritromicina, es variable, menor de 6 meses.
Tiempo de aparición al readministrar el fármaco	vuelve a desarrollar el daño en el mismo tiempo		el mismo tiempo	en la 2da. exposición a eritromicina aparece a los 3-4 días, ocurre en tiempo más breve.
Relación dosis - efecto	+++ muy marcada		+ a > dosis > cantidad de metabolitos tóxicos.	-- ? no hay relación
Características de hipersensibilidad	no		no	si (no necesariamente acompaña a la reacción)

En el daño hepático idiosincrático metabólico se forma un metabolito reactivo inestable capaz de unirse covalentemente con elementos celulares entonces el hepatocito se rompe y la célula muere. En el inmuoalérgico el metabolito formado se une a proteínas celulares activando el sistema inmunológico y los linfocitos sensibilizados producen la necrosis celular.

En la colestasis, que raramente se transforma en hepatitis colestásica, se produce ictericia, prurito, orina oscura.

Por uno u otro mecanismo **todas** las drogas pueden dar trastornos hepáticos. La OMS aconseja que en el tratamiento de la TBC se deben seguir mensualmente las transaminasas.

Las cefalosporinas pueden aumentar temporalmente las transaminasas, pero es raro que produzcan daño hepático.

Las reacciones hepáticas a las drogas pueden dividirse en previsibles e imprevisibles. La previsibles dependen:

- a-De la toxicidad hepatocelular directa;
- b-De la interferencia específica con el metabolismo del hem a bilirrubina y
- c-De la eliminación del producto metabólico por la bilis, se pueden reproducir fácilmente en animales de experimentación y sistemas modelos. Las reacciones imprevisibles incluyen hipersensibilidad (tipo inmunológica) solo afectan una proporción muy pequeña de personas expuestas a la droga, el efecto no depende de la dosis, pero es más frecuente después de una exposición repetida, el comienzo del efecto suele retrasarse y casi siempre hay un cuadro de reacciones de

hipersensibilidad asociadas (ej: exantemas cutáneos)

Como vimos, el hígado posee un rol pivote en el procesamiento de sustancias extrañas ya que también es susceptible de dañarse por estos xenobióticos. Algunos agentes químicos tienen hepatotoxinas predecibles o intrínsecas: la injuria que ellos producen es generalmente dosis dependiente y puede ser reproducible en animales de experimentación. Estos agentes pueden producir injuria tisular que produce defectos metabólicos y muerte celular o disfunción. Por ejemplo los hidrocarburos clorinados (tetracloruro de carbono) y paracetamol.

FACTORES DE RIESGO DE HEPATOPATÍAS POR FÁRMACOS

Factores	
Dosis	Para numerosos medicamentos hay un umbral de dosis (por ejemplo las tetraciclinas en dosis mayores de 1,5g iv/d pueden producir da hepático)
Duración del uso	Si el uso continúa después de la aparición de síntomas de daño hepático, el daño es más severo .
Edad	Son más susceptibles las personas mayores de 40 años, son raras las reacciones hepatotóxicas en niños.
Sexo	Mayor incidencia de reacciones idiosincráticas en mujeres.
Otras sustancias	La ingestión crónica de alcohol, barbitúricos, aumenta las enzimas microsomales, aumenta la proporción de metabolitos tóxicos
Nutrición	La desnutrición y el alcoholismo puede llevar a depleción de las moléculas hepatoprotectoras como glutatión facilitando el daño.
Características genéticas	Pueden existir diferencia en el metabolismo hepático heredado.
Daño hepático preexistente	Hay poca evidencia que afecte la susceptibilidad.

Hepatoprotectores? Nunca tienen indicación, no se ha demostrado su utilidad.

Otros agentes pueden actuar indirectamente por interferencia con la actividad metabólica esencial de la función celular y sobrevivida.

Otro grupo de agentes químicos dependen de la idiosincrasia del huésped para producir su toxicidad: la injuria generalmente no es dosis-dependiente, se observa solo en unos pocos pacientes expuestos a la droga (generalmente después de una a 4 semanas de comenzado el tratamiento con la droga) y puede ser difícil de reproducir en otras especies. Como ocurre con algunas fenotiazinas que inducen injuria hepática acompañada de reacciones de hipersensibilidad (fiebre, rash, eosinofilia, linfocitosis, y linfadenopatía). En algunos casos la participación del sistema inmune puede ser documentada y de este modo puede confirmarse la presencia de verdadera alergia a la droga. La biopsia obtenida durante la enfermedad también puede ser típica de una reacción alérgica, con infiltración eosinofílica y/o granulomatosa y necrosis celular.

Con algunas drogas la injuria hepática depende de la idiosincrasia metabólica que lleva a la acumulación de un metabolito que es capaz de iniciar daño hepático intrínseco o una reacción alérgica.

Esta reacción aparecería en un período mucho más prolongado que el esperado en una reacción de hipersensibilidad y puede ser debido a diferencias genéticas o adquiridas en el manejo cuanti o cualitativo de las drogas. Por ejemplo los pacientes con daño hepático inducido por fenitoína son incapaces de detoxificar un metabolito potencialmente tóxico, el óxido arene, esto está relacionado con una actividad disminuída de la epoxihidrolasa en individuos afectados.

La biopsia hepática en enfermedades hepáticas inducidas por drogas generalmente muestra injuria colestásica o citotóxica, la citotoxicidad puede ir acompañada de necrosis o esteatosis, las lesiones colestásicas pueden ser exudativas o blandas, pueden producirse lesiones menos comunes como: lesiones **vasculares** (oclusión de grandes o pequeñas venas, hepatitis peliósica u otras lesiones sinusoidales); **granulomatosas**; o **neoplásicas** (benignas o malignas) El propósito de una biopsia hepática en pacientes con una posible lesión inducida por drogas es para establecer el diagnóstico, sugerir o establecer otra causa de la lesión y ocasionalmente establecer el estadio de la lesión.

Aunque los patrones histológicos de la lesión hepática pueden ser de utilidad para determinar la presencia de una enfermedad hepática

inducida por drogas, se debe recordar que el hígado tiene un limitado repertorio de respuestas a la injuria y que los hallazgos en las biopsias de lesión inducida por drogas pueden imitar otras infecciones metabólicas o infecciosas. Estas similitudes histológicas entre diferentes condiciones pueden sugerir una vía común de injuria.

Por ejemplo el cambio graso microvesicular es un hallazgo histológico característico en pacientes con insuficiencia hepática inducida por ácido valproico y el síndrome de Reye, que son frecuentemente observados en niños. Debido a que un cuadro semejante se ha observado en animales de experimentación tratados con ácido 4-pentanoico, la hipótesis fue puesta en el 4to. metabolito de la omega oxidación de ácidos grasos como responsable de este tipo de hepatotoxicidad .

A.DROGAS QUE PUEDEN PROVOCAR REACCIÓN COLESTÁSICA:

I.Agentes antimicrobianos:

Estolato de eitromicina
Triacetiloleandomicina
Sulfamidas
Penicilinas
Nitrofurantoína
Acido aminosalicílico
Etionamida
Pirazinamida
Amitiozona
Anfotericina B
Fluocitocina
Cicloserina

II.Anticoagulantes

Fenindiona
Difenadiona

II.Andrógenos y anabólicos

Metiltestosterona
Oximetolona
Nandrolona
Esteroides con sustituyentes 17-O-Metil

IV. Hormonas sexuales femeninas

Estrógenos (naturales y sintéticos)
Progestágenos
Anticonceptivos hormonales

V. Drogas antitiroideas

Metimazol
Propiltiouracilo

VI. Hipoglucemiantes orales

Tolbutamida
Clorpropamida

VII.Psicofármacos

Clorpromazina y derivados fenotiazínicos
Tioxanteno
Imipramina
Desipramina
Antidepresivos tricíclicos
IMAO

VIII. AINEs

Fenamatos: A.Mefenámico
D.Propriónicos: Ibuprofeno, naproxeno
Sulindac

IX. Antihipertensivos

Alfa- metildopa
Perhexilina

X.Arsenicales orgánicos:

Arsfenamina
Neoarsfenamina
Triarsamina

B. DROGAS QUE PUEDEN PROVOCAR REACCIÓN HEPATOCELULAR

I.Derivados hidrazínicos:

IMAO: isocarboxazida, fenelzina, nialamida
Isoniazida

II.Drogas antiTBC

Etionamida
Pirazinamida
Isoniazida
Rifampicina

III.Antimicrobianos

Sulfas
Tetraciclina

IV.Anestésicos Generales

Halotano
Enflurano
Metoxiflurano
Derivados halogenados
Cloroformo

V.Antiepilépticos

Carbamazepina
Hidantoína
Valproato

VI.AINEs

Indometacina
Fenilbutazona
Oxifenbutazona
Paracetamol
Ibuprofen

VII.Drogas citotóxicas

Antineoplásicos

VIII. Tóxicos

Aflatoxinas
Amanita
Faloidina
Alcaloides de pirrolicina
Nitrosaminas: dimetilnitrosamina
Hidrocarburos aromáticos
Tioacetamida
Tetracloruro de carbono
A.Tánico
Fósforo amarillo
Derivados del benceno
Dinitrofenol
Etilenglicol

IX. Inhibidores de la síntesis proteica

Etionina
A.orótico

X. Misceláneas

Nepacrina
Cincófono
Bióxido de torio
Oxifenisatina
Alcohol (etanol)

C. DROGAS QUE PUEDEN PROVOCAR REACCIÓN PORFIRÓGENA O PORFIRIA

I. Drogas de acción endócrina

Andrógenos
Estrógenos
Progestágenos
Anabólicos
Metirapona
Esteroides de 19-21 átomos de C

II. Antimicrobianos

Sulfas
Cloramfenicol
Griseofulvina
Cloroquina

III. Antidiabéticos

Cloropropamida
Tolbutamida
Acetohexamina

IV. Hipnoanalgésicos

Pentazocina

V. Antiepilépticos

Fenobarbital
Fenitoína

VI. Ansiolíticos

Diazepam

VII. Misceláneos

Alcaloides del cornezuelo de centeno y derivados
Alfa metildopa
Clordane, lindano y otros

Insecticidas clorados
Hexaclorobenceno y otros
Clorobenceno
Mercuriales inorgánicos

D. REACCIONES HEPÁTICAS MENOS COMUNES

I. Hepatitis crónica

Alfametilidopa
Nitrofurantoina
Isoniazida
Halotano
Propiltiouracilo
Paracetamol

II. Cirrosis

Metotrexato
Alcohol
Clorpromazina
Arsfenamina
Drogas que pueden dar hepatitis crónica

III. Tumores

Anticonceptivos hormonales (hepatomas benignos)
Omeprazol
Polivinilo (angiosarcoma)
Aflatoxinas (carcinomas)

IV. Peliosis

Esteroides anabólicos
Estrógenos

V. Granulomatosis

Difenilhidantoína
Estolato de Eritromicina
Oxacilina (penicilina)
Allopurinol
Indometacina
Fenilbutazona

Remoción de constituyentes dañinos de la dieta

Los constituyentes ordinarios de la dieta pueden ocasionalmente producir injuria hepática o efectos colaterales tóxicos en individuos genéticamente susceptibles. El tratamiento puede ser dirigido a la remoción de tales sustancias de la dieta. Por ejemplo la remoción de carbohidratos que contienen galactosa evita la ictericia, ascitis y hepatomegalia en infantes con galactosemia. (Walker, 1961). La remoción de proteínas puede revertir el coma en niños con déficit en el ciclo enzimático de la urea o en pacientes cirróticos con encefalopatía sistémica portal. La reducción de ingesta de carbohidratos dificulta la infiltración grasa y la hepatomegalia en pacientes que tienen susceptibilidad

genética a hiperlipidemia tipo IV inducida por carbohidratos.

Evitar ciertas sustancias tóxicas alimentarias:

Algunos compuestos naturales orgánicos también han sido asociados con injuria hepática en el hombre. El alcaloide senesio que se halla en ciertos tés de hierbas puede producir oclusión de la vena hepática. La aflatoxina, producida por un hongo el *Aspergillus flavus* que en ciertos granos y en las nueces. En animales, el consumo prolongado de aflatoxina puede llevar a la cirrosis o hepatoma. En humanos el nivel de aflatoxina en la dieta ha demostrado ser cocarcinógeno junto con hepatitis B en un estudio epidemiológico de carcinoma hepatocelular rural en China (Yeh et al, 1989). El hongo del género amanita contiene varias toxinas, de las cuales la alfa-amanita puede producir extensa necrosis hepatocelular y frecuentemente fatal.

Remoción de sustancias "tóxicas" endógenas:

Varias sustancias endógenas (cobre, hierro, amonio, ácidos biliares, porfirina) pueden acumularse en trastornos del metabolismo intermedio o enfermedad hepática adquirida. Pueden contribuir a ulterior lesión hepática y llevar a otros efectos sistémicos. La terapia dirigida a la remoción de estas sustancias es benéfica, principalmente si se instituye durante el período precirrótico de algunas de estas enfermedades. Por ejemplo la D-penicilamina puede remover cobre de pacientes con enfermedad de Wilson, la flebotomía es empleada para reducir el hierro en pacientes con hemocromatosis idiopática (Bassett et al, 1980).

Reemplazo de constituyentes deplecionados. Rol de la dieta-terapia:

Aunque la remoción de sustancias hepatotóxicas es crítica en algunos trastornos hepáticos, también se pueden reponer sustancias que están en forma deficiente en pacientes con enfermedad hepática. Pueden considerarse tres categorías de deficiencias: 1) Vitaminas y minerales que son deplecionados por deficiencia en la dieta, 2) Vitaminas y nutrientes que son disminuidos por las dificultades en la circulación enterohepática y 3) Sustancias endógenas que son deplecionadas por alteración de la función hepática.

Los pacientes con enfermedad hepática colestásica son incapaces de excretar bilis a una frecuencia normal y se produce un déficit

de sales biliares en la luz intestinal. Como consecuencia la absorción de vitaminas liposolubles y otros lípidos se ve dificultada pudiendo desarrollarse una deficiencia. La malabsorción de vitamina K lleva a un déficit de la síntesis de factores de la coagulación K-dependientes. De modo similar la malabsorción de vitamina D puede producir un síndrome típico de deficiencia. En estadios tempranos de la colestasis es difícil detectar estas deficiencias.

El daño hepático más severo se asocia generalmente a dificultades en la producción de proteínas plasmáticas que son sintetizadas en el hígado. La administración i.v. de albúmina pobre en sal, plasma o fracciones de plasma pueden ser necesarias especialmente en pacientes hepáticos con importante déficit en la generación de factores de la coagulación k-dependientes.

Regeneración hepática?

Una de las más importantes y poco entendidas propiedades del hígado es su capacidad de regenerarse. Después de la remoción quirúrgica de los 2/3 del hígado de rata, la masa hepática es restaurada a los 7-10 días. Un porcentaje similar puede ser removido en el hígado humano y puede ocurrir suficiente regeneración soportando una función hepática "normal". Los clínicos pueden tomar ventaja de esta capacidad regenerativa tan remarkable. Hay muchas ocasiones en que se hace una decisión deliberada de no tratar al paciente con drogas, siguiendo los procesos fisiológicos normales para restablecer la homeostasis. La decisión de no dar una droga, es una decisión terapéutica que pone en la balanza la eficacia y la toxicidad, del mismo modo que en otras terapéuticas se considera la relación riesgo-beneficio.

El médico que controla a un paciente con lesión hepática tiene la oportunidad de observar la evolución de la enfermedad y juzgar cuando la misma se resolvería espontáneamente y cuando progresaría a una enfermedad fulminante.

PROFILAXIS

La hepatitis viral puede ser prevenida o atenuada por profilaxis postexposición con suero inmune o hiperinmune. Otros ejemplos de profilaxis en pacientes con enfermedades hepáticas incluye el diagnóstico y tratamiento de pacientes asintomáticos que tienen hemocromatosis y enfermedad de Wilson. De

todos modos las medidas profilácticas no son tan específicas como para prevenir severas complicaciones en estados avanzados. Por lo tanto, se deben evitar altas dosis de diuréticos potentes en la ascitis, ya que pueden desarrollar una insuficiencia renal, esto sería una prudente pero no específica decisión terapéutica. También está el uso de enemas limpiadoras y antibióticos "no absorbibles" para prevenir la encefalopatía hepática en pacientes cirróticos con sangrado GI, lo mismo que evitar la cirugía en pacientes cirróticos descompensados, en quienes el stress de la anestesia puede precipitar insuficiencia hepática irreversible. La prevención de la hemorragia GI con bloqueantes H2 de la histamina en pacientes con severa insuficiencia hepática sería otro ejemplo.

MANEJO DE LAS COMPLICACIONES EN ENFERMEDAD HEPÁTICA AVANZADA

Hipertensión portal: Es generalmente una consecuencia de la relación entre el flujo sanguíneo portal y la disrupción de la arquitectura lobular y sinusoidal que acompaña a veces a la cirrosis. La hipertensión portal también puede ser el resultado de hipertensión u obstrucción en algún nivel de la circulación venosa hepática, por obstrucción trombótica de la vena porta (causa presinusoidal) u obliteración o trombosis de una vena hepática mayor o terminal (causa postsinusoidal). La mayor consecuencia de la hipertensión portal incluye: 1-Desarrollo de circulación colateral a través de la submucosa del tracto GI, superficie peritoneal y pared abdominal anterior. 2-Incremento en el flujo linfático saliendo a través del conducto torácico y 3-Incremento en el volumen de plasma y volumen minuto cardíaco con una pérdida del tono efectivo arterial.

Se podría predecir por la ley de Poiseuille que los cambios en la presión portal generalmente son causados por cambios en la resistencia vascular o en el flujo sanguíneo, ya que los cambios a lo largo de los vasos sanguíneos o en la viscosidad de la sangre no son eventos significativos hemodinámicamente en muchas situaciones clínicas. En pacientes con cirrosis e hipertensión portal hay un estado hiperdinámico con alto flujo sanguíneo y baja resistencia vascular. Esto se acompaña de incremento en el volumen plasmático y aumento de la resistencia y del flujo sanguíneo a través de la circulación portal como resultado de la expansión de

canales colaterales. Las complicaciones clínicas serias que acompañan a este estado son hemorragia GI, várices (predominantemente esofágicas, raramente hemorroidales) encefalopatía hepática y ascitis.

Los pacientes que desarrollan hepatopatías con signos y síntomas de hipertensión portal pueden ser candidatos a trasplante hepático. Debido a que la mortalidad al año del desarrollo de várices hemorrágicas, encefalopatía o ascitis, varía entre un 20 a un 80% se puede mejorar la calidad y cantidad de vida por medio de un procedimiento que tiene una expectativa de vida de un 50-70% por encima de los 5 años.

Várices esofágicas hemorrágicas: Son un evento clínico impredecible en la historia natural de la cirrosis que tienen una alta mortalidad (20-80% por episodio de sangrado) y un 50% de chance de recurrencia dentro de los 6 meses. Los pacientes con alto riesgo de sangrado generalmente tienen largas várices, alta presión portal y una variedad de signos locales descritos endoscópicamente (paredes rojas, puntos de cereza roja y varices sobre várices, colectivamente llamados signos rojos) El sangrado GI masivo en pacientes con enfermedad hepática avanzada usualmente es debido a sangrado de várices, aunque otras causas pueden ser úlcera péptica o gastritis.

El control de la hemorragia en varices esofágicas puede hacerse a través de escleroterapia, coagulación química o térmica. Aunque el pronóstico de pacientes con várices esofágicas hemorrágicas depende de la seriedad de la enfermedad hepática subyacente, el manejo médico para reducir el sangrado puede reducir la necesidad de transfusiones masivas y cirugía de alto riesgo en estas condiciones de emergencia. La terapia más específica de las hemorrágicas por varices esofágicas es la reducción de la presión portal: tanto vasopresina como somatostatina reducen flujo sanguíneo esplácnico, la presión portal. Aunque la teoría de que la administración i.v. continua de vasopresina es generalmente aceptada ser efectiva para disminuir la hemorragia por várices esofágicas, ha sido difícil probarla en el paciente sangrando en estado agudo, porque muchas veces la hemorragia cesa espontáneamente. El intenso vasoespasmo que puede acompañar al uso de vasopresina puede comprometer el flujo sanguíneo cerebral, coronario, y mesentérico pudiendo llevar a isquemia e infarto.

Para reducir los efectos isquémicos de vasopresina se puede recurrir a vasodilatadores como nitroglicerina, nitroprusiato de sodio o al uso de triglicil hormonogen de vasopresina-glipresina que causa pocos efectos sistémicos. La eficacia de esta última terapia todavía no ha sido probada. La somatostatina es una hormona que se libera en muchos tejidos pero predomina en tracto GI y páncreas. En general inhibe la liberación de hormonas y jugo pancreático y la motilidad del tracto GI. La infusión a pacientes normales disminuye el flujo mesentérico y la presión portal sin efectos hemodinámicos significativos. Se puede administrar por vía i.v., su vida media es de minutos. El octeotride un octapéptido con similar actividad puede administrarse s.c. y su vida media es de 1-2 horas. Es más fácil de administrar que la hormona natural. Ensayos clínicos han demostrado que el octeotride posee similar eficacia que la somatostatina en controlar el sangrado de várices esofágicas.

La escleroterapia requiere la inyección de un agente esclerosante (polidocanol, tetradecil-sulfato, morruhato de sodio, etanol ou oleato de tetranolamina) ya sea dentro o cerca de la várice en el esófago distal. La esclerosis de la mucosa y submucosa llevan a una progresiva obliteración de los canales mucosos y submucosos. Aunque la escleroterapia puede ser técnicamente difícil cuando la várice sangra activamente se consigue el control en la mayoría de los casos y disminuye el tiempo de hospitalización, unidades de sangre transfundida y mortalidad aguda por sangrado masivo de las várices.

Cuando no se puede controlar el sangrado se puede realizar cirugía de descompresión de la circulación portal o desvascularizar el esófago distal. La transección esofágica es una técnica que puede ser tan efectiva como el shunt quirúrgico para controlar el sangrado.

La terapia profiláctica para prevenir el sangrado ya sea previo o después del primer episodio se ha ensayado con agentes que reducen la presión portal con Beta bloqueantes no selectivos, los estudios con estos agentes, en especial con propranolol tienen resultados positivos tanto en la prevención del primer sangrado como en la prevención secundaria.

La cirugía y la escleroterapia parecen ser de mucho riesgo para ser usadas profilácticamente antes del primer sangrado.

Ascitis

El desarrollo de ascitis, una acumulación de líquido en la cavidad peritoneal, es un hallazgo clínico común en el estadio final de la enfermedad hepática. Una combinación de avidez de reabsorción de sodio renal y una disminución del volumen efectivo arterial, llevan a un incrementado volumen líquido extracelular. Factores peritoneales locales y la incrementada producción hepática de linfa producen acumulación líquida en peritoneo. La hipoalbuminemia juega un rol a través de la fuerza de Starling, pero su magnitud no es clara. La formación de ascitis en pacientes cirróticos sea probablemente por una interrelación entre mecanismos hemodinámicos, hormonales y neurales. La terapia con diuréticos o paracentesis puede llevar a serias complicaciones como encefalopatía, insuficiencia renal, desequilibrio hidroelectrolítico y peritonitis bacteriana espontánea. Las medidas generales para el manejo de pacientes con ascitis incluyen retirada de agentes potencialmente tóxicos (Alcohol, por su efecto tóxico directo; AINEs por su tendencia retenedora de líquidos y la reducción de la tasa de filtración glomerular) y una dieta sodio restrictiva. Cuando se usan diuréticos para tratar ascitis cirrótica, es importante no exceder la capacidad de reabsorción para líquido ascítico (700-900 ml/día) porque una gran pérdida urinaria puede producir severa concentración del volumen plasmático, pudiendo llevar a una encefalopatía hepática o síndrome hepatorenal. Los regímenes que llevan a una modesta natriuresis (espironolactona 100-400 mg/día y /o furosemida 20-240 mg/d) son las mejores elecciones para ascitis. Se puede comenzar con una dosis baja y eliminar 0,5 a 1 k/día de peso. Como la movilización de líquido de edemas periféricos es más eficiente que de la cavidad peritoneal la pérdida de 0,5 a 1 k/d puede ser excedida cuando el paciente tiene edemas periféricos.

Encefalopatía hepática

Es un síndrome que acompaña a la severa insuficiencia hepática, se caracteriza por estado mental alterado. La concentración anormal o la producción de amonio, aminoácidos, ácidos grasos de cadena corta, benzodiazepinas endógenas y falsos neurotransmisores han sido implicados en la patogénesis de este síndrome. Las medidas terapéuticas generales son importantes para el cuidado del paciente con encefalopatía hepática. Factores exógenos o endógenos pueden

precipitarla como pérdida de nitrógeno por azoemia o hemorragia GI, hipokalemia, hiponatremia, alcalosis, deshidratación, drogas psicoactivas, sobrecarga de proteínas en la dieta y severas infecciones. Muchos pacientes mejoran después de la retirada de drogas o alcohol y la institución de simples medidas de sostén.

Las medidas específicas para reducir la absorción de amonio por el colon pueden hacerse con neomicina (1-2 g/repartidos en dosis diarias) oral o por enema, es un antibiótico que se absorbe poco en el tracto GI y puede trabajar disminuyendo la actividad de la ureasa colónica por reducción cuantitativa de la flora. Debido a su baja disponibilidad sistémica raramente se puede producir oto o nefrotoxicidad. Aunque otros antibióticos pueden ser usados en pacientes con trastornos renales. La lactulosa u otro azúcar que no se absorbe en intestino delgado puede alcanzar el colon, donde es metabolizada por las bacterias a pequeños ácidos orgánicos, acidificando así las heces y favoreciendo la conversión de amoniaco en ion amonio y es

atrapado después en la luz del colon. Los ácidos orgánicos también estimulan catarsis osmótica que expelle el amoniaco atrapado. Los pacientes pueden tener severa diarrea cuando son tratados con lactulosa. La diarrea puede causar deshidratación e hiponatremia y agravar la encefalopatía.

La hipótesis de perfiles de aminoácidos anormales y falsos neurotransmisores en la encefalopatía hepática ha llevado el uso de soluciones de aminoácidos enriquecidas con aminoácidos de cadena ramificada, para alterar el perfil de aminoácidos aromáticos que son potenciales precursores de falsos neurotransmisores.

Katzun, Bertram. Pharmacology. 3^a ed. 1992
Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8a edición. 1991
Goth, Farmacología Médica, 13 edición, 1992
Bowman and Rand Bases bioquímicas y farmacológicas. Aplicaciones clínicas. 1984.