



RAM Hepático

Introducción



Múltiples sustancias son capaces de originar diversos daños a nivel hepático, entre ellas, medicamentos, drogas y sustancias de origen natural.

Toxicidad: insuficiencia hepática aguda y toxicidad hepática

Generalmente, las lesiones graves al hígado como resultado de fármacos es relativamente baja, siendo las personas más vulnerables aquellas que presentan enfermedades como hepatitis B o C

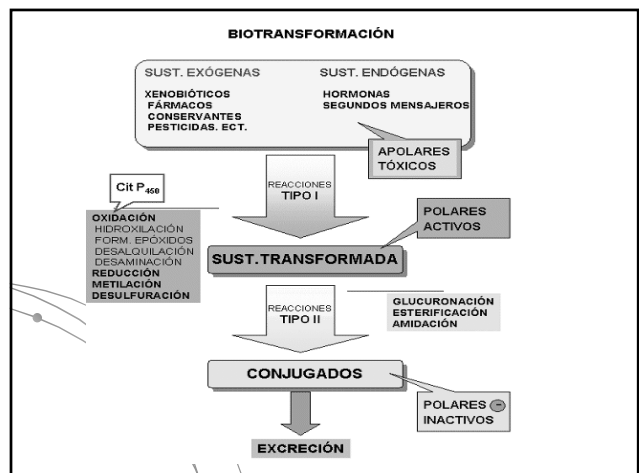
RAM a nivel Hepático

Los daños hepáticos pueden ser causados a distintos niveles producto de los metabolitos tóxicos:

A Nivel **enzimático**

A Nivel **tisular**

Ej.- Citocromo P450 desempeña un papel muy importante en el metabolismo de fármacos ya que algunas de estas enzimas procesan la mayoría de los medicamentos.



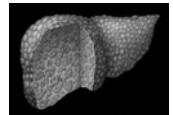
Estas enzimas pueden verse alteradas por causa de algún fármaco, acelerando o retardando su función.

Función retardada: aumento de los niveles plasmáticos del fármaco, como primera instancia, lo que trae como consecuencia una intoxicación.

Función acelerada: los niveles plasmáticos del fármaco son insuficientes para lograr el efecto deseado o si el efecto se produce, sería de corta duración.

Tipos de daños hepáticos:

- Destrucción de células hepáticas (lesiones hepáticas agudas)
- Obstaculización del flujo biliar causando colestasis
- Daño hepático crónico
- Cirrosis
- Hipersensibilidad
- Reacciones alérgicas
- Acumulación de grasa (esteatosis)
- Reacciones inmunitarias
- Tumores



Síntomas de intoxicación

La mayoría de los síntomas suelen ser leves o moderados, sin embargo, pueden producirse síntomas graves de intoxicación como insuficiencia hepática aguda y súbita, lo que puede producir:

- Disfunción cerebral
- Dificultades en la coagulación sanguínea
- Muerte

Signos Clínicos claves:

Elevación sanguínea de las enzimas hepáticas como ALAT, ASAT.

Si sube sus niveles dos a tres veces del nivel normal: intoxicación.

Elevación de cinco veces el nivel normal: toxicidad hepática grave.



Hepatotoxicidad leve a moderada:

- Generalmente asintomática
- Ocasionalmente náuseas
- Pérdida del apetito
- Dolores musculares

Toxicidad hepática: (causante de colestasis)

- Aumento de bilirrubina
- ictericia

Diagnóstico

- Determinación de la relación entre el momento de la alza enzimática, aparición de síntomas característicos y momento de administración del fármaco
- Aparición de síntomas generalmente los primeros días de la administración del fármaco
- Ocasionalmente aparición de la toxicidad luego de periodos largos desde el inicio de la administración del fármaco

Esquema general de diagnóstico de una RAM

Método más seguro

Comprobar la desaparición de los síntomas

Suspendiendo la administración del fármaco

Tratamiento

Medidas generales:

- Supresión del o los medicamentos sospechosos.
- Evitar otras hepatotoxinas o inductores conocidos mientras persista la alteración
- Búsqueda sistemática y supresión de otros potenciales inductores enzimáticos

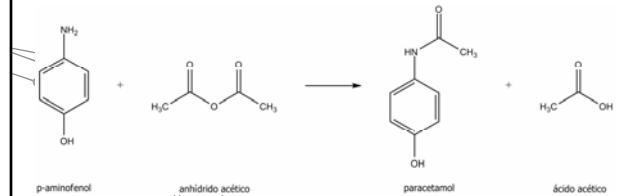
Medidas generales (continuación)

- Atención de los pacientes sintomáticos de acuerdo al grado de intensidad del daño
- Seguimiento de laboratorio, mediante los exámenes que sean pertinentes
- En caso de enfermos hepáticos y pacientes sanos a los cuales se les deba administrar necesariamente un fármaco, que cause hepatotoxicidad, será necesario supervisar rigurosamente la función hepática (como las concentraciones de ASAT, ALAT y bilirrubina)

Un fármaco que produce RAM a nivel hepático:

Paracetamol

N-(4-hidroxifenil)etanamida

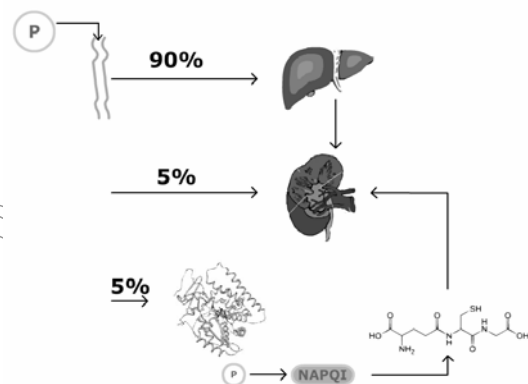


Paracetamol

ácido acetilsalicílico
~~COX → PG → ↑↑anti-inflamación~~
 → mucosa gástrica
 → ~~tromboxanos → ↑↑anticoagulante~~

paracetamol
 COX → PG → ↓anti-inflamación
 → mucosa gástrica
 → ↓no anticoagulante

Paracetamol



Paracetamol

- **Hepatotoxicidad:** -70% del glutatión es efectivo
-factores genéticos (Cp450)
-ayuno disminuye [glutatión]

● Períodos:

asintomático → sintomático → asintomático → falla hepática

complicaciones:

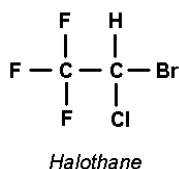
- hemorragias, hipoglicemia, insuficiencia renal, encefalopatía hepática, edema cerebral, sepsis, fallo orgánico múltiple y muerte en pocos días.

Paracetamol

- Diagnóstico:
 - Laboratorio: ↑ aspartato amino transferasa
↑ alanina amino transferasa
↑ bilirrubina
↑ PTT
- Tratamiento:
 - Lavado gástrico: 2 → 4h en conjunto a NAC y/o CA
 - CA: Carbón Activado
0 → 4h capta ~90% paracetamol
 - NAC: N-acetilcisteína 0 → 8 ~ 10h
 - Control periódico de hemograma

Halotano

- El halotano es un compuesto formado por cloro, bromo, flúor, hidrógeno y carbono. (2-bromo-2-cloro-1,1,1-trifluoretano)



- Este compuesto puede originar daño hepático, y la gravedad varía desde un ligero aumento de las enzimas hepáticas en la sangre hasta una necrosis hepática fulminante. El riesgo es superior en la mujer, si es obesa y mayor de 40 años.

- Paciente de sexo femenino, 35 años de edad, obesa, sin ningún otro antecedente patológico importante, se le realiza una mamoplastía de reducción por gigantomastia bajo anestesia general con halotano, durante 3,5 horas. Al día siguiente muestra un cuadro clínico de dolor leve en hipocondrio derecho, con náuseas. Fue tratada con AINEs y amoxicilina, y mejoró a los 7 días.
- 45 días después de la cirugía fue sometida de nuevo a anestesia general con halotano durante 1,5 horas para suturar las heridas quirúrgicas. Postoperatorio cursó con vómito bilioso. La paciente evolucionó con dolor epigástrico y en hipocondrio derecho, por lo que fue manejada con ranitidina y antiácidos, con lo que mejoró.
- Una semana después de segunda cirugía presentó ictericia en aumento y febrícula, con compromiso general y deterioro sistémico, astenia, episodios de irritabilidad, náuseas, vómito ocasional.

- **Diagnóstico:** Falla hepática sub-aguda por halotano, se le realizó trasplante de hígado, con buena evolución.
- **Explicación**
Necrosis hepática fatal con halotano de 1:35.000 anestesiados.
1:6.000 a 1:20.000 pacientes presentan disfunción hepática severa después de la anestesia con halotano.
- **Factores de riesgo:**
Exposición múltiple por Halotano
Obesidad
Edad (susceptibles a edades mayores de 40 años)
El sexo femenino es el más susceptible.

El daño hepático se puede presentar principalmente en dos tipos

- **Leve:** Produce aumentos leves y transitorios de transaminasas séricas que se atribuyen a un daño mínimo y temporal de la integridad celular que se resuelve sin problemas.
- **Severo:** Este daño conlleva a necrosis masiva hepatocelular.

Mecanismo de Daño:

- Efecto directo en el metabolismo intermediario, del metabolismo reductivo del halotano en presiones bajas de O₂. (fluor-clorotrifluoretano, clorodifluoro etileno)
- Hipoxia pura (trastornos respiratorios, circulatorios sistémicos o regionales inducidos por el halotano, puede producir lesión hepática)
- Necrosis mediada inmunológicamente
Metabolismo oxidativo de Halotano en presiones normales de O₂ producen un hapteno (antígeno parcial) que reacciona con proteínas y lipoproteínas de la membrana del hepatocito ocurriendo una reacción autoinmune de las células hepáticas.

Secuencia de eventos.

Trifluoroacetil cloruro producto de la biotransformación oxidativa del halotano. Se une covalentemente a residuos de lisina de proteínas de membrana del hepatocito distorsionando dicha proteína, la cual se convierte en un antígeno.

Pruebas diagnósticas

- Detección de anticuerpos anti-neoantígenos (trifluoroacetil cloruro)
- ELISA

