

Utilidad del Ácido Ursodeoxicólico en Diferentes Hepatopatías. Informe de 6 Casos

Norberto Sotelo-Cruz*

Juan Alfonso Romero-Morales**

RESUMEN

En éste artículo se describen las bases fisiológicas en las que se sustenta el uso de ácido ursodeoxicólico, (AUDC); también se reportan los casos clínicos y la evolución de seis pacientes pediátricos en quienes estuvo justificado el empleo de éste fármaco.

Palabras Clave: Ictericia, colestásis, hepatitis, ácido ursodeoxicólico.

SUMMARY

In this paper we described the physiological basis to ursodeoxycholic acid use (UDCA), and we report six clinical cases and evolution of pediatric patients in which we used UDCA.

Key Words: Ictericia, cholestasis, hepatitis, ursodeoxycholic acid.

INTRODUCCIÓN

El ácido ursodeoxicólico (AUDC), es un ácido biliar que se encuentra de manera natural en la bilis de los osos; en la medicina tradicional asiática ha sido utilizado para tratar padecimientos hepáticos y como hepatoprotector; sin embargo, estas especies animales han sufrido las consecuencias cuando el hombre en su afán de encontrar la salud les extrae la bilis para su empleo terapéutico¹⁻³.

Recientemente se ha utilizado AUDC en el tratamiento de distintos hepatopatías, de tal manera que para producirlo se ha preferido el ácido/colico como materia prima y con el

desarrollo de diversos pasos bioquímicos se sintetiza AUDC; así mismo se conocen ahora con mas claridad aspectos relativos a la estructura y actividad de estos ácidos biliares, basando su acción en la citoprotección de hepatocito, por su efecto hidrofílico-colerético, se ha observado que evita el estrés oxidativo protegiendo la membrana mitocondrial y contribuye a mejorar la eficiencia metabólica de la célula hepática¹⁻⁷.

En adultos el AUDC se ha empleado en las siguientes entidades patológicas: litiasis biliar, cirrosis biliar primaria, colestasis del embarazo, hepatitis alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis crónica autoinmune (HCA), hepatitis virales; en pediatría durante los últimos siete años se han pu-

* Jefe del Servicio de Medicina Interna, HIES.

** Residente de Tercer año Pediatría Médica, UNAM. HIES.

Sobretiros: Dr. Norberto Sotelo Cruz, Servicio de Medicina Interna Hospital Infantil del Estado de Sonora, Reforma No. 355 Norte, Col. Ley 57, C.P. 83100, Hermosillo, Sonora, México.

blicado reportes de la experiencia en diversos estados colestásicos tales como: cirrosis biliar primaria, colestasis asociada a nutrición parenteral, atresia de vías biliares, esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria y fibrosis quística; más reciente los estudios se han enfocado a ponderar los efectos AUDC en otras patologías intestinales como colitis ulcerativa y lesión hepática por fibrosis quística⁸⁻¹⁴. En éste artículo presentamos el curso seguido por seis pacientes con diferentes hepatopatías con y sin colestasis, hepatitis crónica activa, hepatitis viral no determinada, hepatitis por virus A, hepatitis autoinmune con esteatohepatitis y Atresia de vías biliares.

Presentación de los Casos Clínicos.

CASO No. 1

Sexo: Femenino

Edad: 3 meses

Diagnóstico: **Atresia de vías biliares, colestasis, fibrosis hepática.**

Fecha de ingreso: 19/05/06

Antecedentes Patológicos: La madre refiere tinte icterico generalizado desde el nacimiento. Aparentemente asintomática sin fiebre, poca tolerancia a la viral oral, náusea y vómito, evacuaciones acolicas.

190506: se realiza ultrasonido de hígado y vías biliares donde reporta hígado con volumen normal, sin lesiones focales, vascularidad intrahepática por Doppler color aumentada, no se identifica vesícula biliar, páncreas, bazo sin alteraciones.

Panel de hepatitis: (AgSHB) negativo, Ac hepatitis A neg, Ac hepatitis C negativo.

En el Gammagrama de vías biliares, no se visualiza vías biliares durante todo el procedimiento, por lo anterior compatible con un cuadro de vías biliares atrésicas.

Se inicia manejo con antibióticos: amikacina y fosfomina.

040606: Se aplica vitamina K 10mg IV y se transfunde plasma fresco congelado.

060606: se toma tiempos de control reportando TP 12, TPT 36.8.

140606: Se practica cirugía Laparatomía exploradora, realizando portoenteroanastomosis (KASAI) y "Y" de Roux, sin toma de biopsia hepática.

160606: Clínicamente la paciente con disminución de la ictericia así como presencia de evacuaciones amarillas verdosas. Recibe tratamiento con amikacina y fosfomicina, celtriaxona y dicloxacilina.

Se inicia la vía oral a los 5 días de postoperada con solución glucosada 5%, con buena tolerancia y posteriormente leche maternizada a tolerancia, se retira penrose a las 2 semanas, también los puntos de sutura.

220606: Se transfunde con concentrados plaquetarios, clínicamente se observan aumento en el tinte icterico en la pie, y de nuevo evacuaciones acolicas. Continua con tinte icterico, asintomática, sin fiebre, buena tolerancia a la vía oral, con evacuaciones acolicas.

060706: Se realiza toma de biopsia hepática percutánea, reportando presencia de fibrosis intersticial difusa, proliferación conlangiolar, moderado infiltrado inflamatorio, necrosis en focos en placa limitante, degeneración turbia de hepatocitos.

Se inicia el 070706 Acido ursodeoxicólico 15mg xkgxdía.

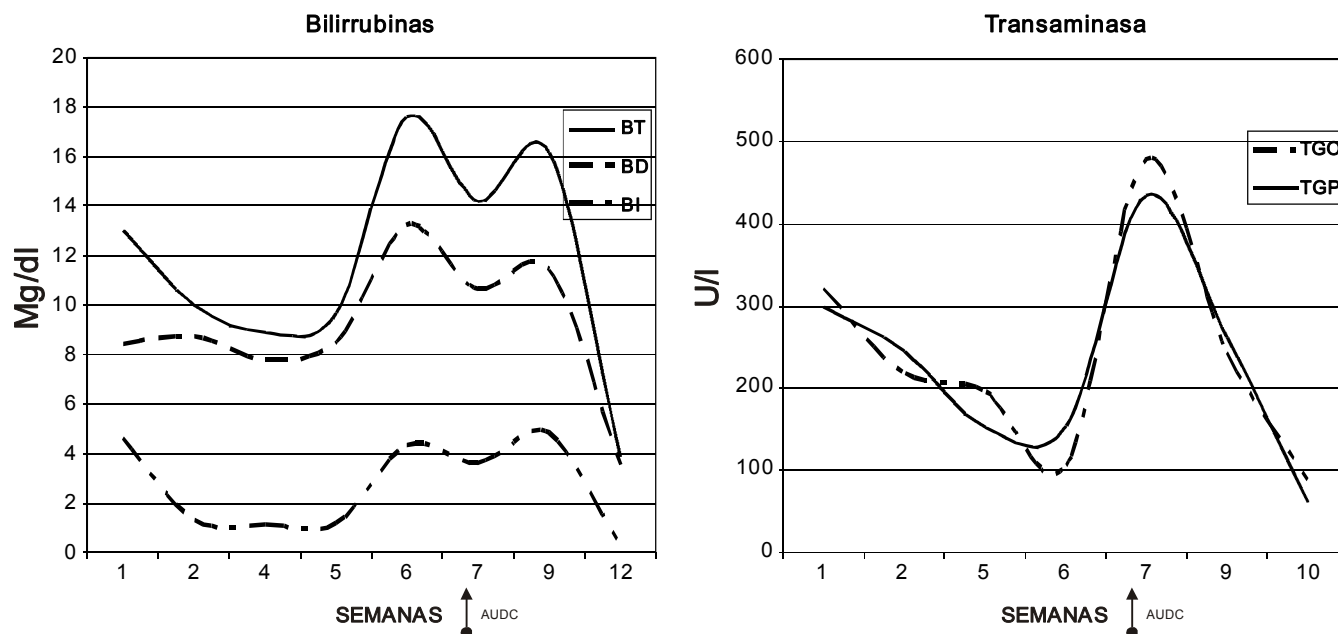
Cuadro 1

Fecha	Leu	Seg	Linf	Hb	Ht	Pla	TGO	TGP	FA	TP	TPT	DHL	BT	BD	BI	Neut
220506	16.2		76.6	9.4	29.4		321	299					13	8.4	4.61	14.9
040606							218	245	451	17	44.3		10	8.7	13	
060606										12	36.8					
160606	19.3		51	9.7	30.5	467							8.9	7.8	1.1	46.7
190606	5.3		39	8.5	28.3	175	195	152					9.7	8.5	1.2	54
220606	12.3		59	12.3	37	23							17.6	13.2	4.3	24.2
260606	6.7		62	10.7	34.2	40	106	155	238			296				22.4
030706	13.6		48	9.8	30.8	240	477	434		13.9	34.9		14.2	10.6	3.6	40
190706	13.7		65.6		11.2	361	244	261		13.8	43.2		16.2	11.4	4.8	26.7
090806	14.4	22	75	10.8	34	268	89.0	62.0					3.9	3.5	0.3	

Egresándose con tratamiento de ácido ursodeoxicólico, cisaprida y cita a medicina interna el día 11 de agosto con in-

cremento de peso de 750 gramos, tinte icterico notablemente disminuido, con buen estado general.

Figura 1
Niveles de Bilirrubinas y Transaminasas, antes y después del tratamiento.
Caso 1



CASO No. 2

Sexo: Masculino

Edad: 12 años

Diagnóstico: **Hepatitis crónica activa autoinmune, Esteatosis hepática secundaria. Dislipidemia.**

Fecha de ingreso: 04-04-06.

Antecedentes de importancia: Recibió transfusiones en diversas ocasiones de paquete globular y concentrados plaquetarios presentando en la última transfusión (noviembre 2003) reacción anafiláctica. Cuenta con hospitalización previa por epistaxis (11-04-2005)

Inicia a los 10 años de edad con cuadro de hepatitis el cual se maneja de manera sintomática. Tres semanas después presenta dolor abdominal en cuadrante superior derecho, el cual persiste por 6 meses. No refiere acolia, ni coluria. Además refiere dolor en cadera izquierda (valorado por ortopedia quienes descartan patología evidente ese nivel) después manifiesta con intolerancia a la vía oral y vomitó. (08-XI-03) Biometría hemática, hemoglobina, leucocitos y plaquetas normales; tiempo de protombina y tromboplastina prolongados en el ultrasonido abdominal se observa hepatoesplenomegalia por lo que realizan estudios de laboratorio para función y daño hepático y marcadores inmunológicos, se reportan anticuerpos antinucleares (AAN) y anticuerpos Antimúsculo liso positivos;

se realiza biopsia hepática la cual muestra patrón histológico de hepatitis crónica activa autoinmune, se inicia tratamiento con azatioprina y prednisona.

En segunda biopsia de control (20-10-2004) se reporta hígado graso, las determinaciones de colesterol, triglicéridos elevados y colesterol de baja densidad también elevado HDL normal.

Continúa con tratamiento a base de inmunosupresores, se realiza una tercer biopsia percutánea hepática (05-04-06): reportando hepatitis crónica moderada autoinmune y esteatosis grado III.

Se inicia ácido ursodeoxicólico, el cual se suspende tres meses después por intolerancia gástrica, Cuadro No. 2.

CASO No. 3

Sexo: Femenino

Edad: 10 años

Diagnóstico: **Hepatitis crónica moderada criptogénica, Síndrome icterico secundario Hiperbilirrubinemia en remisión.**

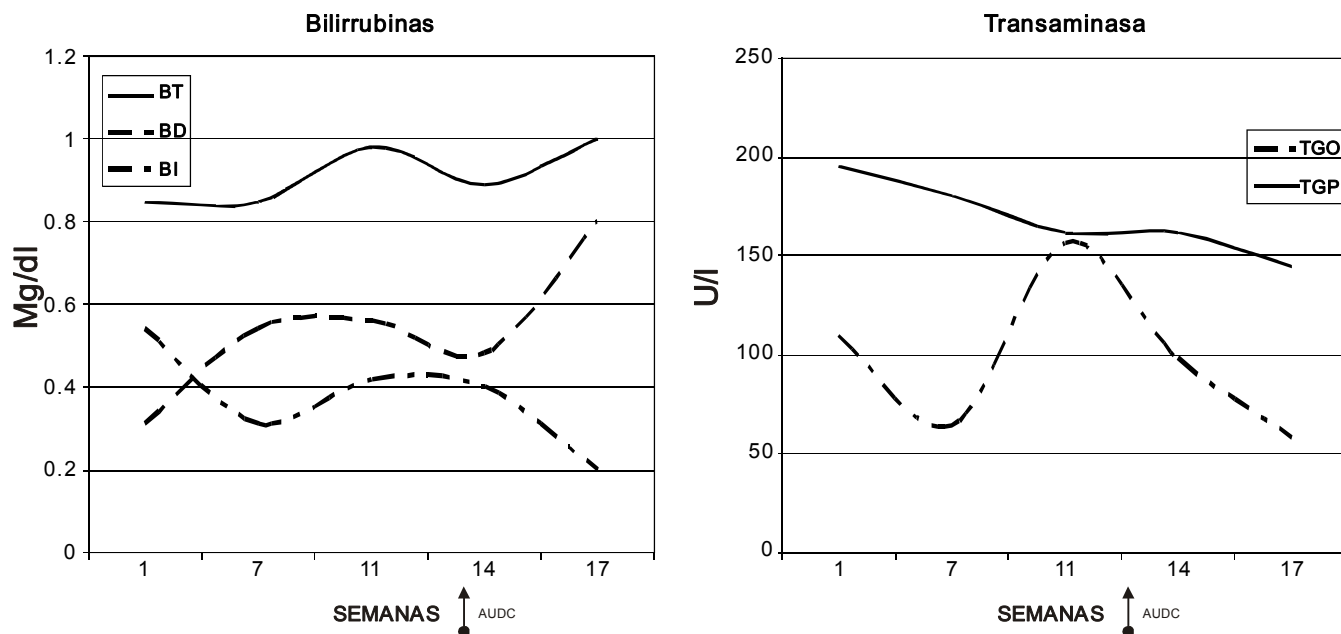
Fecha de ingreso: 16-01-06

Antecedentes de importancia: Presenta cuadro de ictericia en tres ocasiones en su lugar de origen, (septiembre 2003, enero 2004, enero 2005) diagnosticándose hepatitis "A" en todos los casos, por la ictericia es valorada por hematología por ane-

Cuadro 2

Fecha	BT	BI	BD	Leu	Seg	Ln	Hb	Ht	Pla	Col	Tri	TGO	TGP
110405	1	0.8	0.2	3.5	45	44	13	39	110			58	145
050406				5.6	47.7	40	14	41	128				
040406				6.4	55.1	33.1	14.5	42	130				
240306	0.89	0.48	0.4	6.1	55	43	14.4	42.8	199	168	138	98	166
280206	0.98	0.56	0.42	6.1	62	33	12.8	39	198	152	123	156	162
310106	0.85	0.54	0.31	7.3	65	29	14.5	43	305	198	141	64	180
191206	0.85	0.31	0.54	8.2	57	38	14.4	43		223	156	110	195
171105	0.95	0.6	0.35	7	63	34	13.8	41	161	172	110	58	154
190905	1	0.44	0.56	6.7	52	42	14.3	42	193			120	104
220305				4.7	51	43	12.8	37	194				
150205	1.17	0.77	0.4	6	63	34	14.7	44.3		219	122	46	98
271204												69	138
091204	1.1	0.74	0.36	6.4	50	48	14.5	43.9	117	204	99.3	105	198
201004				5	48	41	14.2	41	77				
151004	1.41	0.74	0.48	6.2	45	49	13.7	42	233			75	169
090804							13.3	40.3	95			51	59
090704				5.9	59	30	13.3	40.7	180			61	127
080304	1.1	0.7	0.42				14.8	44.3	101			56	79
261103				8.7	77	18	16.3	48	65			56	78
241103				12.3	80	17	15	45.3	41				
231103				7.79	87	7	16.3	50	80				
181103	1.5	0.8	0.7	7.8	81	17	9.8	30	80			135	119
151103				4.5	71	25	12.5	36	184				
051103				4.1	60	37	12.2	36.3	98			152	

Figura 2
Niveles de Bilirrubinas y Transaminasas, antes y después del tratamiento.
Caso 2



mia hemolítica (probablemente hereditaria).

El día 19-12-05 con ictericia, que se incrementa en intensidad, no refiere otra sintomatología. Cuatro días después acude a consulta donde le realizan exámenes de laboratorio encontrando hiperbilirrubinemia a expensas de la directa. Once días después aumentan aun más los niveles de bilirrubina y se agrega dolor abdominal en flanco derecho. Se realiza panel viral (negativo para hepatitis A, B y C) y ultrasonido abdominal encontrando proceso inflamatorio difuso en hígado por lo que se ingresa para su estudio.

Exploración física: Tinte icterido generalizado de piel y tegumentos (++++), abdomen con hepatomegalia 3 cm por debajo de reborde costal, esplenomegalia 8 cm. Resto sin alteraciones. Es referido a Medicina interna y se ingresa el (16-01-06) para biopsia hepática

17-01-06: Inicia manejo con ácido ursodeoxicólico 600mg VO cada 12 hrs. (30 mg/kg/día). semana 24 de iniciada la ictericia y segunda semana con bilirrubina mayor de 50 mg/dl.

25-01-06: toma de biopsia percutánea la cual solo reporta patrón histológico hepatitis crónica activa.

27-01-06: toma de biopsia a cielo abierto. Se recaban resultados 4 días después: hepatitis crónica activa criptogénica, con moderada fibrosis; sin daño colangiolar. Se inicia manejo con prednisona (60 mg/día) y azatioprina (0.5 mg/kg/día).

01-02-06: presenta disminución importante de ictericia por lo que se egresa con manejo ambulatorio.

16-02-06: (CE Medicina Interna): Cursa con cuadro catarral. EF: ictericia de piel y tegumentos (++), hepatomegalia 3-3-3. sin esplenomegalia ni otras alteraciones. Presenta disminución de bilirrubinas.

09-03-06: (CE Medicina Interna): presenta facies de síndrome de Cushing (esteroideo), tinte icterico (+), sin hepatomegalia. Resto sdp. Bilirrubinas siguen en descenso. Se baja dosis de prednisona, resto de manejo igual.

12-05-06: (CE Medicina Interna): EF sin alteraciones aparentes. Bilirrubinas totales de 2.1.

Cuadro 3

Fecha	BT	BD	BI	Hb	Ht	Pla	Leu	Seg	Lin	TGO	TGP	LDH	FA	Ur	Cr
150805	2.7	1.2	1.5	10.1	28.2	291	7.2	61	27						
191205	10.7	5.2	5.5	11.8	34.5	323	7.2	63.8	21.9						
170106	65.4	54.6	10.8	12.9	38.4	388	7.5	64.3	23.2	1178	1448	830	214	14	0.6
200106	40.5	32.1	8.4	12.6	37.2	405	6.4	57	20.8	418	670	704	159	15	0.5
230106	24	21.6	2.4	12	35.6	377	6.09	57	24	305	482	517	159	16	0.5
250106				11	32.5	398	6.4	59	24						
280106				10.1	28.8	391	11.4	77	11						
270106				11	31.6	398	15.6	87	5.1						
300106				9.8	28.2	375	10.2	63	23						
020206	11.4	6.3	5.1	10.2	30.3	491	14.8	79.8	12.1	110	212	657	134	21	0.5
150206	4.2	1.7	2.5	14.9	42.1	386	25.1	78	8	27	48	701	59		
080306	2.9	0.7	2.2	14.3	40.5	364	12.1	54	31	35	35				
110506	2.1	0.6	1.5	11.8	33.8	364	10	49	35	36	24				

CASO No. 4

Sexo: Masculino

Edad: 8 meses

Diagnóstico: **Hepatitis viral no determinada, Síndrome colestásico.**

Fecha de ingreso: 13-12-05

Peso: 9 kg

Antecedentes de importancia:

Antecedentes no patológicos: Esquema de vacunación com-

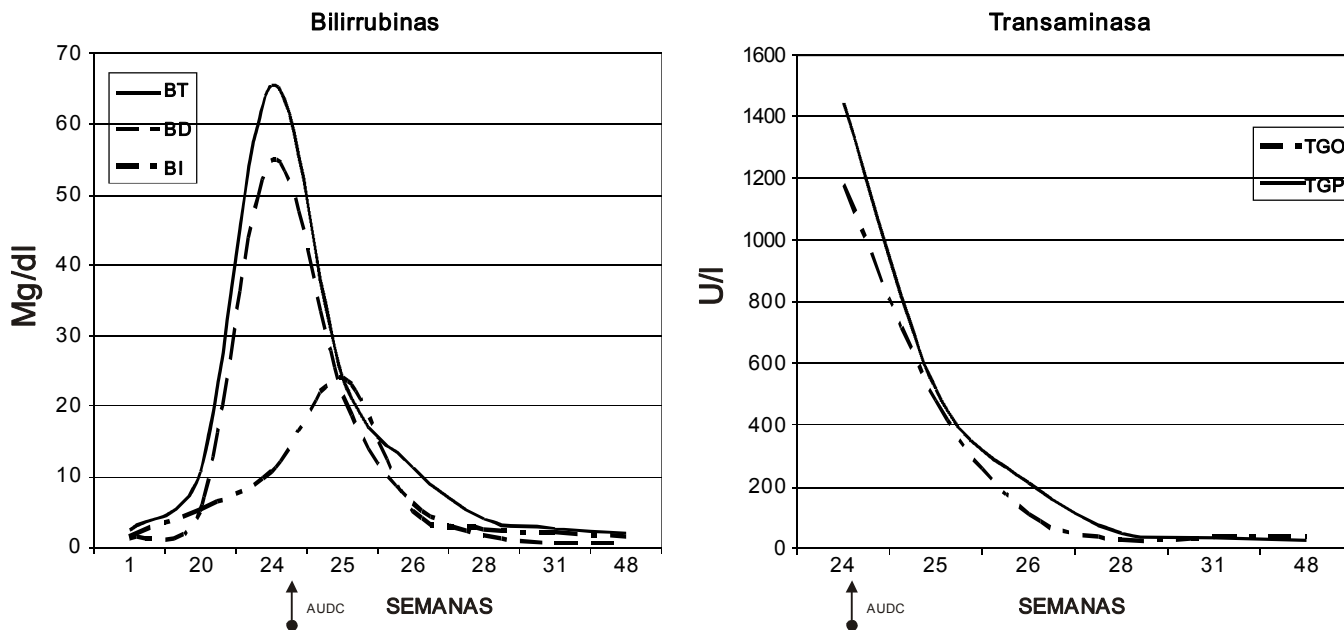
pleto. Alimentado con seno materno hasta los 6 meses de edad. Actualmente con fórmula maternizada.

Antecedentes Patológicos: Neumonía diagnosticada dos días previos a su ingreso en hospital de Tucson, Arizona. Transfusión una semana previa a ingreso. Alergias negadas.

APN: Producto de Gesta II, obtenido por parto eutócico vaginal, sin antecedentes de importancia ni datos de asfixia perinatal. Presenta ictericia en las primeras dos semanas de vida, recibe fototerapia y mejora.

Inicia dos semanas previas a su ingreso con evacuaciones semilíquidas, fiebre (39°C); se le agrega ictericia después de 3 días, además de náuseas, vómito en dos ocasiones,

Figura 3
Niveles de Bilirrubinas y Transaminasas, antes y después del tratamiento.
Caso 3



rechazo al alimento, inquietud y llanto. Es manejado con paracetamol, se ignora la dosis y tiempo de administración. Acude al Hospital de Agua Prieta y después de tres días persistir con fiebre y vómito. Es trasladado a Douglas, Arizona, USA. Permanece un día hospitalizado presentando distensión abdominal por lo que es enviado al Hospital Universitario de Tucson, Arizona. Se toma panel hepatitis viral: A, B y C reportándose negativos además se toma biopsia hepática donde se observa datos compatibles con hepatitis, (no se especifica) Presenta durante su estancia hiperbilirrubinemia indirecta, transaminasas elevadas y tiempos de coagulación prolongados. Además se le agrega tos, dificultad respiratoria leve, llanto y expectoración estableciéndose el diagnóstico agregado de neumonía. Se envía a esta unidad con diagnóstico de necrosis submasiva hepática, probable hepatitis viral y coagulopatía.

Exploración física: Se recibe con tinte icterídeo generalizado, campos pulmonares con hipoventilación basal bilateral con subcrepitantes diseminados más acentuados del lado derecho. Abdomen globoso, discretamente a tensión, se observa red venosa colateral, no es posible palpar hígado por líquido de ascitis.

Radiografía de tórax con parénquima pulmonar del lado derecho con infiltrado micronodular que rebasa la línea media.

Ultrasonido abdominal reporta hepatopatía difusa, hepatomegalia grado II, esplenomegalia y abundante líquido ascitis.

Se inicia con antibiótico (cefotaxima) y transfusión de plasma fresco congelado.

16-12-05: Valorado por hematología sugiriendo continuar con PFC e iniciar con crió precipitados o factor VIII si presenta datos de sangrado persistente.

21-12-05: se transfiere a Infectología con buena tolerancia a la VO. Tinte icterídeo disminuido, campos pulmonares bien ventilados sin estertores ni sibilancias. Abdomen blando y depresible.

23-12-05: Se reporta amoníaco elevado y se inician medidas antiamoníaco con N-acetilcisteína, neomicina, lactulosa, vitamina K y se continua con PFC.

27-12-05: se resuelve proceso neumónico y se transfiere a medicina interna. Aun persiste ictericia y ascitis además de hepatomegalia 3-3-3, continua con n-acetilcisteína, neomicina, lactulosa y transfusiones para corregir trastornos de coagulación

30-12-05: Se agrega ácido ursodesoxicólico (40mg/kg/día) a 160mg cada 12 hrs, se reciben resultados de anticuerpos Ac. Antiparvovirus b19 negativos, monotest y anticuerpos antinucleares negativos.

03-01-06: Coloración icterídea de piel y tegumentos. Petequias en cara y tronco, abdomen globoso a expensas de líquido de ascitis sin visceromegalias.

11-01-06: Ac. Anticitomegalovirus IgG con títulos altos mayores de 250 U/ml (VN: 0-15).

18-01-06: Evolucionando hacia la mejoría con disminución evidente de ictericia. Se encuentra afebril sin modificaciones del

tamaño hepático. Se egresa con manejo ambulatorio con ácido ursodeoxicólico para continuar vigilancia en consulta externa: 27-01-06: Existe mejoría con disminución de tinte icterico, hígado con 3 cm por debajo de reborde costal.

28-03-06: Suspendió ácido ursodesoxicólico dos semanas previas sin consulta médica. Hepatomegalia 4 cm por debajo de

reborde costal. Remite colestasis. Se reinicia medicamento por permanecer transaminasas al doble de lo normal.

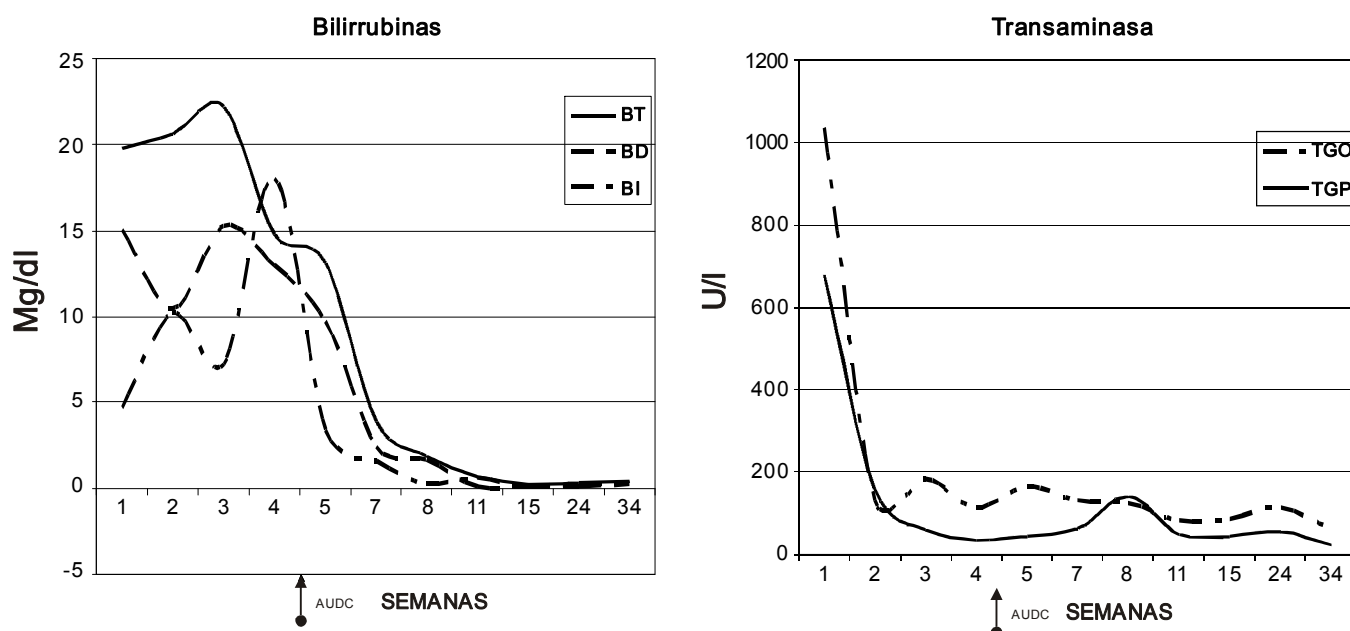
26-05-06: Aun persiste hepatomegalia, continua con ácido ursodesoxicólico. Pendiente biopsia hepática.

080806: Disminución de hepatomegalia asintomática, en buen estado general con incremento de 1 kilo de peso en último mes.

Cuadro 4

Fecha	BT	BD	BI	Leu	Seg	Lin	Hb	Ht	Pla	TGO	TGP	Ur	Cr
131205	19.8	15.1	4.7	19.8	48.5	44	9.1	29.5		1034	680	13	0.3
161205	21.2	11.6	9.6	8.8	24	70	8.1	26	88	415	384	5	0.2
211205	19.5	12.6	6.9	8.8	50.5	41.6	7	23		129	160	7	0.3
221205	20.6	10.4	10.2							162	117		
261205				10.9	9	81	7.6	25.5	56				
281205				8.4	29.2	58.6	11.2	36.4	51				
291205	21.2	14.1	7.1	8.4	20.2	69.8	12.7	39.3		155	53		
301205	22.4	15.2	7.2	15.8	18	81	12.7	41.4	65	182	58		
020106	26	21.7	4.2	11.8	33.2	76.8	11.8	38.6	72	138	43		
080106	14.8	13	1.8	7.1	17	73	11.5	36.6		112	33	15	0.2
110106	13.1	9.7	3.4	9.2	16	69.8	11.1	35.5	127	116	33	12	0.2
160106	9.6	7.6	2	9.9	9.6	78.2	12.5	37.1	183	165	45	14	0.5
270106	3.9	2.4	1.5	20.8	29.8	63	11.3	35.5	320	131	63		
040206	1.86	1.66	0.2	17.2	38	56	11.3	35.5	340	123	140		
280206	0.7	0.1	0.6	14.5	15.9	72.8	11.4	33.1	384	82	50		
270306	0.2	0.1	0.1	10.2	14.8	71.9	11.8	35.4	231	85	45		
250506	0.29	0.03	0.26	15.3	41.1	47	11.3	34.7	365	110	57		
080806	0.4	0.2	0.2	12.1		61	11.6		283	60	22		

Figura 4
Niveles de Bilirrubinas y Transaminasas, antes y después del tratamiento.
Caso 4



CASO No. 5

Sexo: Femenino

Edad: 17 años

Diagnóstico: **Hepatitis viral tipo "A" grave y colestasis prolongada.**

Fecha de ingreso: 09-12-05

Antecedentes de importancia:

Antecedentes Heredofamiliares: Tía con hepatopatía no especificada.

Antecedentes patológicos: Varicela a los 6 años de edad.

Inicia 15 días previos a su ingreso con hipertermia no cuantificada, vómito de contenido alimentario en múltiples ocasiones, astenia, adinamia. Es manejada por facultativo con penicilina y paracetamol, se ignora cuanto tiempo recibió esta medicación; el cuadro persiste 5 días y se agrega ictericia, mal estado general e irritabilidad. Acude a hospital general de Mexicali con datos de insuficiencia hepática por lo que se inicia manejo con espironolactona, ceftriaxona, ranitidina, haloperidol, lactulosa, akineton, dipirona, omeprazol, sucralfato, difenidol y plasmaféresis. Se egresa por alta voluntaria y se traslada a esta unidad.

Exploración física: Orientada, con datos de encefalopatía grado I, ictericia (++++), abdomen distendido y doloroso a la palpación; con hepatomegalia 7 cm por debajo de reborde costal, peristalsis disminuida. Múltiples equimosis en tronco superior, hematuria macroscópica.

Se inician medidas acetilcisteína, lactulosa, neomicina

y ceftriaxona, vitamina K y plasma fresco. Se solicita urocultivo y panel de hepatitis (reportándose como positivo únicamente para tipo "A", hepatitis B y C negativos).

Ese mismo día se valora por infectología el laboratorio reporta transaminasas aumentadas, hiperamonemia y bilirrubinas totales elevadas. Continúa igual manejo y se sugiere ultrasonido hepático y valoración por cirugía para descartar peritonitis primaria.

Sonograma hepático reporta líquido libre abdominal, hepatoesplenomegalia difusa grado II e hipertensión portal. Presenta posteriormente vómitos en pozos de café.

Se descarta peritonitis por cirugía pediátrica.

11-12-05: Ingres a Infectología persiste con ictericia, se observaron múltiples equimosis generalizadas, petequias en cara. Abdomen globoso sin datos de irritación peritoneal, refiere hepatología y se palpa hepatoesplenomegalia, las extremidades se aprecian hipotróficas, manifiesta picos febriles intermitentes.

12-12-05: Es valorado por el servicio de Medicina interna y se agrega al manejo ácido ursodeoxicólico a 15 mg/kg/día.

19-12-05: Persiste con datos de disfunción hepática disminuyen transaminasas pero las bilirrubinas están incrementadas.

22-12-05: por EGO patológico, se inicia amikacina, el 28-12-05: Persiste sintomatología, se cambia antibiótico a fosfomicina, con buena respuesta a tratamiento mejoría progresiva y datos de recuperación hepática por lo que se egresa para continuar manejo (lactulosa y ácido ursodesoxicólico) y vigilancia de manera ambulatoria.

16-05-06: (CE Medicina Interna): Exploración física sin alteraciones. Colestasis remitida.

Cuadro 5

Fecha	BT	BD	BI	Leu	Seg	Lin	Hb	Ht	Pla	TGO	TGP	FA	DHL	Ur	Cr	Amo
091205	22.9	19.4	3.5	7.1	64	27	10.9	35.1	125	298	296	118		17	0.7	
121205	25.5	20.8	4.7	6.7	61	25	11.2	36.7	160	150	213	110	387	11	0.6	
131205	27.9	22	5.7	5.4	63	22.3	10.9	35	182	126	174	126	427	17	0.7	
161205	28	18	10	8.1	70	16	11	34.6	178	59	80	108		25	0.7	
191205	20.2	15.9	4.3	5.8	77	11	10.2	31	172	94	68	96	660			
221206	15	10.9	4.1	5.9	79	11	9.6	28.9	207	172	92	106	999			27
291206	9.2	3.8	5.4	6.2	74	12	8.4	26.1	208	150	80	115	2146			
120106	7.7	5	2.7	5.1	69	18	7.5	23.3	182	56	39	138	1820			
100106	5.2	2.6	2.6	6.1	48	40	8.2	27.6	339	26	17	145	733	16	0.4	92
240106	2.2	0.9	1.3	12.3	52	38	12	36	325	25	26	154	361			
230206	3.7	2.6	1.1	10	65	29	11	31	249	68	84					
151506	0.3	0	0.3	8.5	42.4	48.3	13.2	37	201	24	31					

CASO No. 6

Sexo: Masculino

Edad: 10 meses

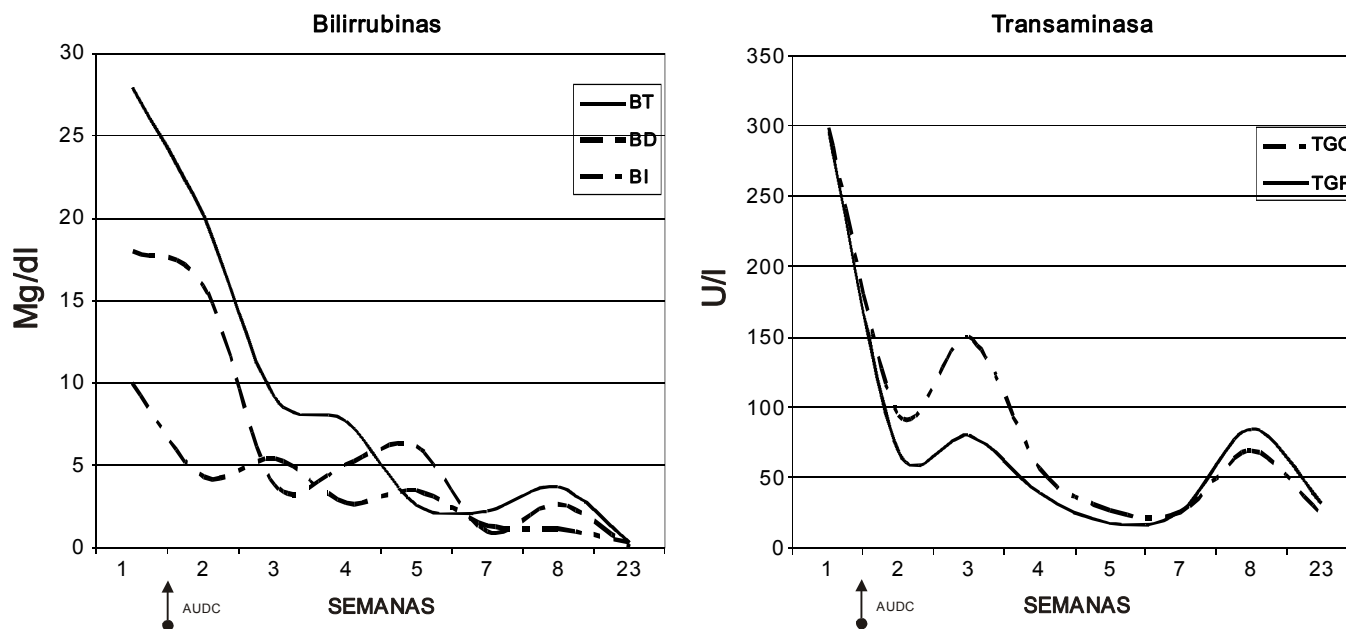
Diagnóstico: **Hepatitis crónica activa con colestasis, Insufi-**

ciencia hepática/Urosepsis.

Fecha de ingreso: 14-05-06

Antecedentes de importancia: Originario de Guaysacobe, Sonora. Proveniente de medio rural con mala alimentación y con-

Figura 5
Niveles de Bilirrubinas y Transaminasas, antes y después del tratamiento.
Caso 5



diciones de higiene deplorables. Refieren esquema de vacunación completa. Sin antecedentes patológicos reportados.

Inicia 15 días previos a su ingreso con cuadro diarreico (4 evacuaciones al día), es manejado con suero oral y medidas caseras. Existe mejoría parcial pero 5 días después reinicia cuadro y se agrega ictericia, adinamia, intolerancia a la vía oral (10 días). Acude con facultativo quien le diagnostica hepatitis y se maneja con tratamiento hipercalórico y paracetamol por picos febriles. Posteriormente acude en dos ocasiones más e internado en Hospital general de Navojoa por incremento de ictericia e intolerancia a la vía oral. Posteriormente se envía a esta unidad para continuar estudio y manejo.

Exploración física: Presenta regular estado de hidratación, tinte icterico +++++, irritable. Con abdomen distendido aparentemente doloroso con hepatomegalia 3-5-5 cm, consistencia pétrea, peristalsis disminuida. Presenta edemam, se coloca sonda orogástrica el drenado se observa en pozos de café a través de sonda; además hay coluria. Se inician medidas antiemionio y transfusión de plasma fresco. Se toma perfil de hepatitis viral los cuales se reportan negativos para virus A, B y C

15-05-06: El examen de orina se registra con 100 leucocitos/campo y nitritos positivos por lo que se inicia manejo con antibiótico (cefotaxima). Se realiza ultrasonido hepático el cual reporta datos sugestivos de proceso inflamatorio hepático agudo así como probable proceso parenquimatoso renal bilateral. Los estudios de laboratorio muestran alteraciones de pruebas de función renal y desequilibrio electrolítico (K: 5.6, Cl: 112),

FeNa e IFR con datos de insuficiencia renal prerrenal es mas evidente la ictericia se inicia manejo con acido ursodesoxicólico. Es valorado por el servicio de nefrología considerando que presenta función renal normal de acuerdo a evento presentado, agrega albúmina y furosemide al tratamiento.

16-05-06: presenta evacuaciones melénicas, se recoloca SNG obteniendo gastos en pozos de café. Se reporta hipokalemia e hipocalcemia por lo que se suspende furosemide.

17-05-06: Se transfiere a Infectología. Se recibe con dx agregado de sepsis severa con foco infeccioso a nivel urinario y falla hepática.

18-05-06: Se recaban resultados de TORCH los cuales se reportan positivos para rubéola y CMV (IgG). Monotest, AC anti-DNA, antimúsculo liso, antimitocondriales y ANAs negativos. Amonio 108.

25-05-06: Se cambia antibiótico a ceftriaxona, presenta dos vómitos de contenido gástrico y distensión abdominal por lo que se deja en ayuno nuevamente.

01-06-06: Incrementa niveles de amonio de 41 a 72 por lo que se intensifican medidas antiemionio.

03-06-06: Se reinicia vía oral.

08-06-06: Paciente presenta mejoría clínica con disminución de ictericia, hepatomegalia y disminución de tiempos de coagulación y mejoría de pruebas de función hepática por lo que se suspenden transfusiones con PFC. Se programa para biopsia hepática.

09-06-06: Presenta hemoglobina 8.6, por lo que se transfunde

con plasma y paquete globular para preparar para la toma de biopsia.

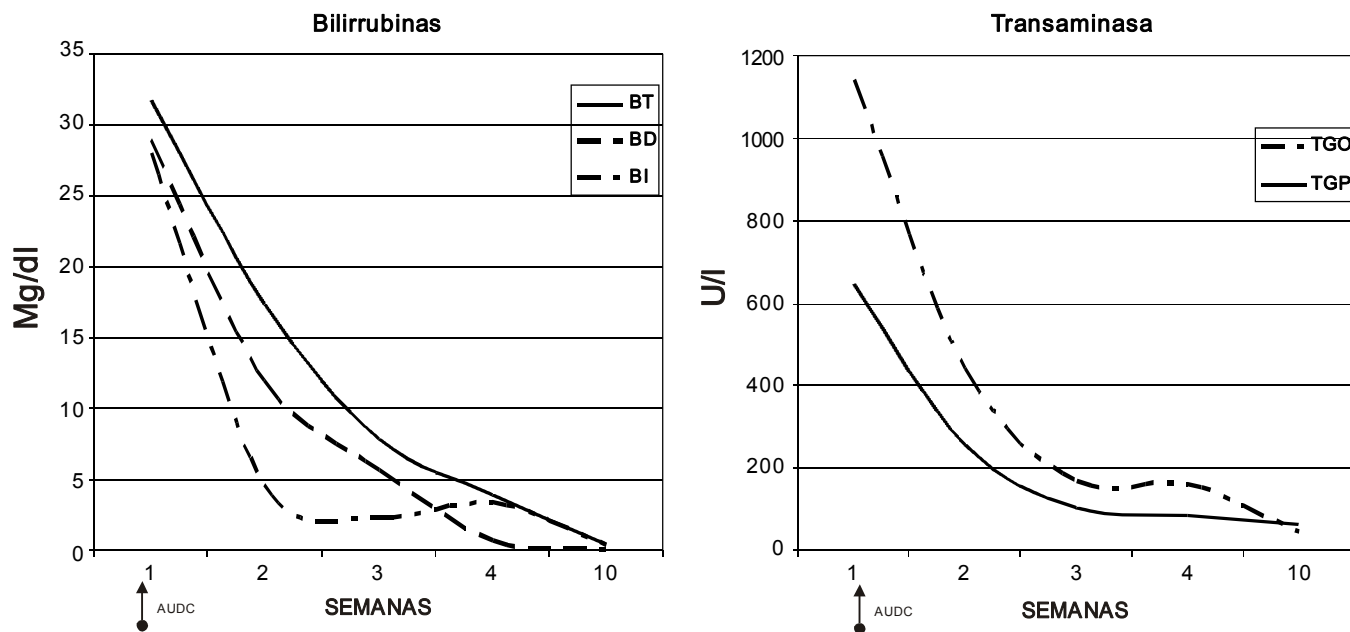
13-06-06: Se toma la biopsia hepática con la cual se establece

el diagnóstico de hepatitis crónica activa. Se transfiere al servicio de Medicina interna y se inicia tratamiento con prednisona.

Cuadro 6

Fecha	Leu	Seg	Linf	Hb	Ht	Pla	TGO	TGP	FA	DHL	BT	BD	BI	Ur	Cr	Amo
140506	35	53.7	32.8	8.8	28.3	149	1139	648	204	1140	31.8	29	2.8	107	1.1	108
<u>150506</u>														<u>77</u>	<u>0.9</u>	
160506	21.9	52	36	11.4	35.9	157	811	433	129	731	28.2	28	0.2	27	0.8	41
190506	23.8	55	30	11.2	35.9	171	536	323	117	564				27	0.42	
220506	20.9	49	39	11.4	37.4	184	441	258	162	581	17.4	12	4.6	32	0.39	
250506	13.2	63.3	29	10.6	35.6	171	325	196	204	451	14	10	4	27	0.5	
260506	13.1	40.2	47.9	9.6	31.6	139	296	171	186	440	10.8	7.6	2.9			73
290506	9.4	52.2	37.9	8.6	28.3	219										
310506	8.6	40.5	49.4	8.7	27.9	207	169	105	187	458	7.9	5.6	2.3	28	0.5	
050606							158	84	195	439	5.3	3.8	1.4			
080606	8.52	21.7	64.3	8.6	26.6	230	113	69	208	383	3.9	0.6	3.3			
120606	9.85	34.2	50.7	15.2	44.6	235										
130606	7.29	43	46.3	14.9	44.7	250										
200706	20.4			12.6			43	62			0.39	0.02	0.3			

Figura 6
Niveles de Bilirrubinas y Transaminasas, antes y después del tratamiento.
Caso 6



DISCUSIÓN

Entre los fármacos utilizados durante décadas hasta la época actual en pacientes con hepatopatías de diversa índole se

encuentran prednisona, azatioprina, mofetil-micofenolato, ciclosporina, colestiramina, tracolimus, bezofibrato, fenobarbital, rapamicina, deflazacort y tocoferol; en el último decenio se han investigado los efectos terapéuticos del ácido

urosdeoxicólico en pacientes con cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, hepatitis virales que cursan con colestasis prolongada, colestasis del embarazo, fibrosis quística, hepatitis autoinmune, esteatohepatitis no alcohólica, pacientes postransplantados hígado y litiasis de vesícula biliar¹²⁻¹⁶.

El ácido ursodeoxicólico es un epímero hidroxilado en posición 7B del ácido quenodeoxicólico, es hidrofílico y no tóxico, la orientación del grupo hidroxilo determinaron sus efectos fisiológicos, remplazando a algunos ácidos biliares endógenos de acción hepatotóxica, tiene acción estabilizadora de la membrana celular condicionando efecto citoprotector con evidente efecto antioapoptótico; se ha encontrado que los ácidos biliares hidrofóbicos estimulan la peroxidación lipídica induciendo a la generación de oxígeno reactivo por varias rutas para que se produzcan radicales libres en los hepatocitos. El daño causado por ácidos biliares hidrofóbicos en la membrana conduce a peroxidación lipídica hepatocelular durante la colestasis; los cambios estructurales y la hidrofobicidad de los ácidos biliares están directamente relacionados con dicha peroxidación lipídica; en cambio los ácidos beta hidroxilados no muestran efectos en membranas biológicas; el efecto hidrofílico de UDCA se conoce ahora como un factor que contribuye a evitar el estrés oxidativo, reduciendo los disturbios en la membrana mitocondrial, favorece el aprovechamiento del metabolismo negativos de la célula hepática, dicho efecto hidrofílico es el responsable también del efecto colerético con desplazamiento de los ácidos biliares tóxicos hidrofóbicos.

Las acciones descritas son el sustento para el uso del AUDC, en patologías específicas cuyo problema principal es la colestasis⁵⁻⁹.

El AUDC, se absorbe a través de yeyuno y el ileon por difusión pasiva aunque también en ileon por transporte activo, un 20% puede absorberse en colon; la tasa general de absorción varía de un 30-60% de la dosis administrada, las dosis terapéuticas apropiadas se obtienen entre 10 y 15 mg/kg, su distribución en tejidos se limita a órganos enterohepáticos y colon, se une en 96% a proteínas séricas, su metabolismo ocurre en hígado en 60%, se combina con glicina y taurina produciéndose por diversos pasos metabólicos al metabolito conocido

como ácido litocólico, el UDAC se excreta por vía fecal y una porción mínima por vía renal. No se conocen efectos de toxicidad ni efectos mutagénicos¹⁵⁻¹⁸.

En los casos reportados en este escrito y que corresponde a hepatitis crónica activa autoinmune, hepatitis virales con colestasis prolongada y atresia de vías biliares post-operada (Casos 1,3,-6) mostraron evidente mejoría clínica con desaparición de la ictericia, así mismo se puede apreciar disminución de los aminotransferasas (Cuadros 1,3-6) y Figuras 1,3-6). En uno de los pacientes con HAC-A y dislipidemia quien presenta además esteatohepatitis. Se agregó al tratamiento de base (prednisona, azatioprina) UDAC, no en razón de manifestar colestasis sino buscando los efectos benéficos referidos por otros autores en esteatohepatitis, tales como: citoprotección, disminución de apoptosis y duración de esteatosis, reducción de actividad fibrogénica¹⁸⁻²⁰, sin embargo hubo necesidad de suspenderlo por intolerancia gástrica y dolor abdominal recurrente, por lo que no fue posible valorar su efecto.

Se ha recomendado que los tratamientos pueden suspenderse dependiendo de la respuesta en cada entidad clínica, será más corto en aquellos casos en que la colestasis no constituye el problema fundamental y es concomitante el problema al padecimiento de base tal es el caso de hepatitis con colestasis prolongada, suele ser más largo en los casos de cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante, en los casos de hepatitis autoinmune se suspenderá una vez que la colestasis ha cedido y para esteatohepatitis no alcohólica se recomienda de 6 meses a 1 año acompañado desde luego de medidas dietéticas¹⁸.

El uso debe ser cuidadoso revisar la compatibilidad cuando se requiere utilizar estrógenos, anticonceptivos orales en mujeres, antiácidos con gel de hidróxido de aluminio, colestiramina, colestipol, antihiperlipémicos y neomicina.

En caso de registrarse hipersensibilidad debe descartarse su uso, así mismo en caso de dolor abdominal, úlcera gástrica.

Con los casos clínicos aquí reportados se ha pretendido ofrecer al pediatra los aspectos básicos en los que se sustenta el uso de este fármaco.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Poupon RE, Poupon R, Balkan B. Ursodeoxycholic acid for the long term treatment of primary biliary cirrhosis. *N Eng J Med* 1994; 330: 1342-7.
- 2.- Pharmaceuticals from animal and plant products XII biotech 6-Pharma from animals. nzic.org.nz/chemProcess/biotech. 2005
- 3.- Valera MJM, Smok SG, Ponichick J, Oksenberg R, Silva GP, Ferrario B, Buckel EG, Braham JB. Cirrosis biliar primaria: experiencia de trece años en dos centros de referencia. *Rev Med Chil* 2006; 134: 469-74.
- 4.- Fernández-Velado S, Huber-Ruano I, Aymerich I, Dulfot S, Casado J, Pastor-Anglada M. Bile acids alter the subcellular localization of CNTZ and increase CNTZ related transport activity in liver parenchymal cells. *Biochem J* 2006; 395 (2): 337-44.
- 5.- Hino A, Morita M, Une M, Fujimura K, Kuromoto T. Effects of deoxycholic acid and its eprimers on lipid peroxidation in isolated rat hepatocytes *Biochem J* 2001; 129: 683-9.
- 6.- Fujino T, Une M, Imanaka T, Inoue K, Nishimaki-Mogami T. Structure-activity relationship of bile acids and bile acid analgs in

regard to FxR activation Journal Lipid Research 2004; 45: 132-8.

7.- Lee Yong K, Won Hojo, Kwon Ich, Kim Yong-Hee, Jeong SY. Structural determination and anterior polarity of self-aggregates prepared from deoxycholic acid-modified chitosan in water. *Macromolecules* 1998; 31: 378-83.

8.- Amii LA, Lawrence MR. Nutritional support of pediatric surgical patient. *Curr op Pediatr* 1999; 11(3): 237-42.

9.- Gills L, Baldessano R, Anderson J. Primary sclerosing cholangitis. Last update, e-medicine 2006 June 26 section 1-10.

10.- Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC. Ursodiol use in associated with lower prevalence neoplasia in patients with colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Inter Med* 2001; 134(2): 89-95.

11.- Charatcharoenwitthaya P, Lindor K. Current concept in pathogenesis primary biliary cirrhosis. *Ann of Hepatol* 2005; 4(3): 161-175.

12.- Sotelo CN, López CG. Autoimmune- type chronic active hepatitis in children. A report of 23 cases at a hospital in northwestern México. *Ann of Hepatol* 2005; 4(4): 255-60.

13.- Torita NH, Hayashi M, Watanabe T, Obinata K, Mayano T, Nakatu N. Ursodeoxycholic acid in the treatment of biliary atresia biomed pharmacother 1989; 43(1): 37-41.

14.- Schwarz SM. Biliary atresia. Last Update e-medicine. 2006, April 20, Section 1-11.

15.- Saksena S, Tandon RK. Ursodeoxycholic acid in the treatment of liver diseases. *Posgrad Med J* 1997; 73: 75-80.

16.- Colombo C, Battarrati PM, Podda M. et al. Ursodeoxycholic acid for liver diseases associated with cystic fibrosis: a double blind multicenter trial. *Hepatology* 1996; 23: 1484-90.

17.- Pares A, Tresserras R, Nunez I, Cerralbo M, et al. Long term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis result a double blind controlled multicentric trial. *J Hepatol* 2000; 32: 561-6.

18.- Angulo P. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2002; 1(1): 12-19.

19.- Holoman J, Glasa J, Kasar J, et al. Serum markers of liver fibrosis in patients with non alcohol steatohepatitis (NASH) correlation to liver morphology and effect of therapy. *J Hepatol* 200; 32: 210-18.

20.- Ceriani R, Bunati S, Marini L, et al. Ursodeoxycholic acid in the nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998; 28: 386A