

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE BIOFARMACIA

**HEPATOTOXICIDAD INDUCIDA POR LA
ADMINISTRACIÓN EN PACIENTES DIABETES
MELLITUS II**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE QUÍMICO FARMACEUTA**

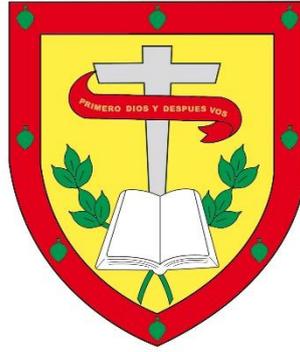
AUTOR: GABRIEL ANDRES ESCANDÓN REA

DIRECTOR: Q. F. JAIME SEBASTIÁN PEÑA PEÑA, Mgt

CUENCA - ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE BIOFARMACIA

**HEPATOTOXICIDAD INDUCIDA POR LA ADMINISTRACIÓN
DE ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES DIABETES MELLITUS II.**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE QUIMICO FARMACEUTA**

AUTOR: GABRIEL ANDRES ESCANDÓN REA

DIRECTOR: Q.F. JAIME SEBASTIÁN PEÑA PEÑA, Mgt

CUENCA - ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



Yo **GABRIEL ANDRES ESCANDÓN REA** portador de la cédula de ciudadanía N° **0106148182**. En calidad de autor y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“HEPATOTOXICIDAD INDUCIDA POR LA ADMINISTRACIÓN EN PACIENTES DIABETES MELLITUS II”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 05 de abril del 2022.

Gabriel Andres Escandón Rea

C.I. 0106148182

CERTIFICACIÓN:

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado **“HEPATOTOXICIDAD INDUCIDA POR LA ADMINISTRACIÓN DE ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES DIABETES MELLITUS II”**, realizado por **GABRIEL ANDRES ESCANDÓN REA**, ha sido revisado y orientado durante su ejecución bajo el asesoramiento permanente de mi persona en calidad de Tutora, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación, por lo que está expedito para su sustentación.

Cuenca, 29 – marzo – 2022


Q.F. Jaime Sebastián Peña Peña

RESUMEN

Introducción: La diabetes mellitus tipo II es una de las enfermedades que ha generado gran preocupación a nivel sanitario, se estima que a nivel internacional afecta a más de 415 millones de personas, mientras que en Ecuador tiene una alta prevalencia, en donde 1 de cada 10 personas entre los 49 a 60 años lo padecen. En este sentido, es de gran relevancia elegir un adecuado tratamiento al momento de hacer uso de antibióticos ya que esto puede generar efectos no deseados como es el caso de la hepatotoxicidad, lo que puede causar daño hepático al desarrollar enfermedades como la necrosis de las células hepáticas, hepatitis, colestasis, granuloma, colestasis, entre otras (1,2).

Objetivo: Determinar la hepatotoxicidad inducida con antibióticos en pacientes con diabetes mellitus II.

Materiales y métodos: Investigación con enfoque cualitativo, de tipo exploratoria, retrospectiva, descriptiva, de cohorte transversal. Para la búsqueda de información se usó palabras clave como: hepatotoxicidad, tipos de hepatotoxicidad, clasificación, diabetes mellitus (I y II), antibióticos y lesiones hepáticas por fármacos. La búsqueda se basó en buscadores reconocidos como Medline, PubMed, Revista Science, ProQuest, ScieLO, Redalyc, Google Scholar, IntraMed.

Resultados: Se pueden presentar casos de hepatotoxicidad de 1-10 pacientes por cada 100.000 prescripciones, estos factores pueden tener mayor incidencia en personas de riesgo como es el caso de la diabetes.

Conclusión: Para un adecuado tratamiento con antibióticos, se debe de realizar una correcta valoración en el paciente considerando sus características personales. Existen pocos estudios que correlacionen la hepatotoxicidad por antibióticos en personas diabéticas.

Palabras clave: Hepatotoxicidad, antibióticos, diabetes mellitus II, lesiones hepáticas.

ABSTRACT

Introduction: Diabetes mellitus type II is one of the diseases that has generated great concern at the health level, it is estimated that internationally affects more than 415 million people, while in Ecuador it has a high prevalence, where 1 in 10 people between 49 to 60 years suffer from it. In this sense, it is of great relevance to choose an adequate treatment when using antibiotics since this can generate unwanted effects such as hepatotoxicity, which can cause liver damage by developing diseases such as hepatic cell necrosis, hepatitis, cholestasis, granuloma, cholestasis, among others (1,2).

Objective: To determine antibiotic-induced hepatotoxicity in patients with diabetes mellitus II.

Materials and methods: Qualitative, exploratory, retrospective, descriptive, descriptive, cross-sectional cohort research. For the search of information, we used keywords such as hepatotoxicity, types of hepatotoxicity, classification, diabetes mellitus (I and II), antibiotics, and hepatic lesions by drugs. The search was based on recognized search engines such as Medline, PubMed, Science Magazine, ProQuest, ScieLO, Redalyc, Google Scholar, IntraMed.

Results: Cases of hepatotoxicity may occur in 1-10 patients per 100,000 prescriptions; these factors may have a higher incidence in people at risk, as is the case of diabetes.

Conclusion: For adequate treatment with antibiotics, a correct evaluation of the patient should be carried out considering his characteristics. Few studies correlate antibiotic hepatotoxicity in diabetic patients.

Keywords: Hepatotoxicity, antibiotics, diabetes mellitus II, hepatic lesions

INDICE

RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
DEDICATORIA:	5
AGRADECIMIENTOS:	6
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO I.....	3
PLANTEAMIENTO TEÓRICO.	3
I.1.- PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN.....	4
I.3.- OBJETIVOS	7
I.3.1.-Objetivo General:	7
I.3.2.-Objetivos Específicos:.....	7
CAPÍTULO II.....	8
METODOLOGÍA.....	8
II.2.- Aspectos éticos	10
CAPÍTULO III.....	11
LA DIABETES.....	11
DIABETES	12
EPIDEMIOLOGÍA.....	14
DIABETES MELLITUS.....	15
TIPOS DE DIABETES:.....	16
CAPÍTULO IV	18
ANTIBIÓTICOS Y HEPATOTOXICIDAD.....	18
ANTIBIÓTICOS	19
HEPATOTOXICIDAD	20

CAPÍTULO V	25
RESULTADOS	25
V. RESULTADOS.....	26
Análisis y búsqueda.....	26
Prevalencia de la diabetes a nivel mundial.....	27
Factores asociados a la mala implementación de fármacos.....	28
CAPÍTULO VI	36
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	36
VI.1.- CONCLUSIONES	37
VI.2.- RECOMENDACIONES.....	39
BIBLIOGRAFÍA.....	40
ABREVIATURAS:.....	48

DEDICATORIA:

Dedico mi tesis a mis padres por ser el principal apoyo desde el inicio de mis estudios hasta este momento, por enseñarme que la educación es la mejor herencia que ellos me pudieron dar y por demostrarme qué; con el sacrificio, la constancia y el esfuerzo se puede lograr nuestras metas planteadas. A mis hermanos por darme el ejemplo de no rendirse y de brindarme lecciones importantes en los ciclos universitarios. Y finalmente para mi esposa y a mi hijo que han sido mi apoyo más importante y mi fortaleza para seguir adelante.

AGRADECIMIENTOS:

Agradezco a Dios por saber guiar mis pasos día a día.

A mis papitos Santiago y Mercedes, por ser los principales promotores de este proyecto, por los valores, principios y ejemplos que me han demostrado durante toda mi vida.

A todos mis docentes que han formado parte de mi vida universitaria, ya que con ayuda de ellos me he formado como profesional.

Al Q.F. Sebastián Peña, mi tutor de tesis por la paciencia, el tiempo y el conocimiento que me ha impartido a lo largo de esta jornada.

Finalmente, a mi esposa Daisy y a mi hijo Nicolás por ser el apoyo incondicional en mi vida, que con su amor y respaldo me han ayudado a cumplir mis metas planteadas.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo II, es una enfermedad de origen genético o ambiental, el cual se caracteriza por una producción deficiente o una resistencia a la insulina. Esta enfermedad era conocida como “Diabetes insulino-dependiente” o “Diabetes del adulto”, debido a que su tratamiento no requería de insulina. Sin embargo, cuando esta enfermedad presenta un elevado deterioro es preciso hacer uso de insulina. A su vez, la apelación de “Diabetes del adulto” fue descartada debido a que se encontraron casos de esta enfermedad en población infantil. Finalmente, se optó tomar el nombre propuesto por Tomás Willis en 1679 como “mellitus” por la semejanza del sabor a miel relacionado con los altos contenidos de glucosa en la orina (3) (7).

Se estima que la diabetes tipo II, tiene una representación del 90 y 95% de los pacientes con diabetes. Además de ser una enfermedad de origen genético, existen múltiples circunstancias que pueden evocar su desarrollo. Entre las primeras causas se tiene a la mala alimentación, en donde factores como el sobrepeso está directamente relacionado con el desarrollo de la enfermedad. Además, se pueden encontrar numerosos agentes que provocan el desarrollo de esta enfermedad, como es el caso de lesiones o extracción del páncreas, el uso de ciertos medicamentos, enfermedades de tipo hormonal o el sedentarismo que puede generar a que el organismo sea resistente a la insulina (8).

Por otra parte, las personas de edad avanzada tienden a ser más propensos a desarrollar esta enfermedad, la edad promedio para adquirirla se encuentra entre los 45 a 60 años. Factores como el sedentarismo, la ingesta de bebidas con altas cantidades de azúcares o alimentos altos en grasa, aumentan las posibilidades para adquirir esta enfermedad (9) .

El paciente con diabetes mellitus tipo II, es más propenso a desarrollar de manera simultánea enfermedades cardiovasculares, hipertensión y obesidad, insuficiencia

renal, hígado graso no alcohólico, alteraciones del sueño, depresión o diversos tipos de cáncer. Hay que destacar que, la presencia de otras comorbilidades genera un mayor riesgo al paciente a desarrollar problemas de hepatotoxicidad ya que el uso simultáneo de diversos medicamentos pueden deteriorar el buen funcionamiento del hígado (10).

Varios estudios han demostrado que la diabetes puede tener mayor prevalencia según el grupo etario, en donde personas pertenecientes a grupos afroamericano, latinoamericanos, asiáticos-americanos, nativos de las islas del pacífico o americanos nativos, son grupos que se encuentran más afectados. Aunque la diabetes puede desarrollarse por otros malos hábitos como es el fumar o no tener una adecuada higiene del sueño, se sabe que la desregulación de los ciclos circadianos puede afectar el metabolismo en las personas (11).

CAPÍTULO I
PLANTEAMIENTO TEÓRICO.

I.1.- PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN.

Situación problemática: La diabetes mellitus tipo II, es una enfermedad crónica-metabólica que puede presentarse por diversos factores como es la edad, mala alimentación, el envejecimiento, la genética, entre otras; la cual se caracteriza por alteraciones en los niveles de glucosa dentro del organismo; como consecuencia se genera incapacidad para producir o accionar la insulina, pero a su vez reduce la capacidad para metabolizar toxinas o fármacos. Esta enfermedad, puede causar diversas complicaciones en el sujeto tanto a los niveles microvasculares, lo que incluye nefropatía, neuropatía y retinopatía; mientras que a nivel microvasculares pueden tener implicaciones como aterosclerosis, accidente isquémico transitorio, insuficiencia arterial periférica, entre otras (3).

Además, sus consecuencias pueden estar presente en el sistema oftalmológico, generando complicaciones como la conocida retinopatía diabética, el cual al no ser tratado de forma oportuna puede llegar a afectar por completo la visión. A su vez, presenta otros inconvenientes como es el caso de la polineuropatía diabética, el cual compromete los nervios periféricos llevándole al paciente a tener dificultad para sentir y en algunos casos llegar a la discapacidad (4).

Por otra parte, las personas que sufren diabetes tienen mayor susceptibilidad a contraer enfermedades cardiorrespiratorias o complicaciones como el conocido pie diabético, el cual al no ser tratado de forma oportuna puede ocasionar graves consecuencias como la amputación del miembro afectado. Además, el paciente que sufre diabetes es propenso a contraer una gran cantidad de enfermedades (5).

Problema de investigación: Las personas que sufren diabetes tienen mayor susceptibilidad a contraer enfermedades cardiorrespiratorias o complicaciones como el conocido pie diabético, el cual al no ser tratado de forma oportuna puede ocasionar graves consecuencias como la amputación del miembro afectado. Además, el paciente que sufre diabetes es propenso a contraer una gran cantidad de enfermedades que requieren de tratamiento, en la mayoría de los casos el

tratamiento conviene el uso de antibióticos conllevando un factor agonista o antagonista de los medicamentos antidiabéticos.

A partir de esto, se puede remarcar que las personas que padecen diabetes mellitus tipo II, tienen mayor riesgo de contraer otro tipo de enfermedad debido a que su estado inmunológico se encuentra comprometido. Por lo que de manera frecuente se debe de administrar diversos tipos de antibióticos con el fin combatir infecciones que pueden deteriorar el organismo. Sin embargo, el suministrar medicamentos de manera recurrente pueden comprometer el estado del hígado, generando alteraciones en el normal desenvolvimiento del hígado.

I.2.- JUSTIFICACIÓN

La diabetes mellitus tipo II es una de las enfermedades con mayor frecuencia a nivel mundial, la cual se caracteriza por su alta prevalencia y mortalidad, se estima que a nivel mundial existen más de 463 millones de individuos con esta condición, mientras que en el Ecuador se estima que existen más de 1,3 millones de personas que la padecen. Sin embargo, en el 2016 el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos registraron a 16.370 personas atendidas por diabetes y se registró 4.906 personas que fallecieron a causa de esta enfermedad. Hay que recalcar, que a nivel de Latinoamérica los mecanismos utilizados para determinar la prevalencia varían, por lo que se considera que el número real sea superior (6) (7).

Por otra parte, tanto en el Ecuador como en varios países de Latinoamérica, los datos no son actualizados por lo que se desconoce el impacto que tienen distintos tipos de antibióticos en cuanto al tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo II (7).

De esta forma, la presente investigación tiene el propósito de evaluar el nivel riesgo de hepatotoxicidad inducida con antibióticos a personas con diabetes mellitus II, con el fin de conocer cuáles son los nuevos lineamientos para el uso de antibióticos en personas que padezcan diabetes mellitus de tipo II. Esta información tiene un gran aporte científico ya que mejora el conocimiento en cuanto al uso de antibióticos

anexo al tratamiento de un paciente con diabetes mellitus II y está dirigido indirectamente a los profesionales y estudiantes que se desenvuelven en área de la salud, así como también a las personas naturales que les interese conocer acerca del tema en cuestión (6).

I.2.1.- PREGUNTA CIENTÍFICA:

- ¿Cuáles son los factores de riesgo más importantes relacionados a la hepatotoxicidad en personas diagnosticada con diabetes mellitus II?
- ¿Qué relación tiene en el consumo antibióticos en paciente con diabetes mellitus II y la hepatotoxicidad?
- ¿Cuáles son los principales antibióticos que inducen daño en el hígado de personas que padecen diabetes mellitus II?

I.3.- OBJETIVOS

I.3.1.-Objetivo General:

- Evaluar el nivel riesgo de hepatotoxicidad inducida con antibióticos, con personas afectadas por la diabetes mellitus II.

I.3.2.-Objetivos Específicos:

- Establecer la relación existente entre hepatotoxicidad y el uso concomitante de medicamentos para tratar la diabetes mellitus II.
- Identificar los principales antibióticos que producen daños hepáticos al efectuar estudios clínicos en personas afectadas con diabetes mellitus II.
- Determinar los factores de vulnerabilidad en personas con diabetes tipo II relacionadas a la hepatotoxicidad.

CAPÍTULO II

METODOLOGÍA

II.1.- Diseño de investigación.

Tipo de investigación

El diseño de la presente investigación cuenta con un enfoque cualitativo de tipo descriptivo-no experimental y con una cohorte transversal, el cual se realizó mediante la implementación de revisión de artículos con relación a la hepatotoxicidad inducida por la administración de antibióticos en pacientes con diabetes mellitus II.

Universo de estudio, tratamiento muestral y muestra

En la estrategia de búsqueda se aplicó en páginas reconocidas por la comunidad científica como es el caso de Medline, PubMed, Revista Science, ProQuest, ScieLo, Redalyc, Google Scholar, IntraMed, haciendo uso de palabras claves como: diabetes, diabetes mellitus tipo II, hepatotoxicidad, antibióticos efectos secundarios.

Criterios de inclusión:

- Población/indicaciones clínicas: Se incluirán estudios con poblaciones diagnosticadas diabetes mellitus tipo II.
- Tiempo de publicación: Artículos desde el año 2016 al 2021.
- Idioma: Se incluirán bibliografía en los idiomas inglés y español.
- Tipos de publicación: Se incluirán artículos científicos, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados, estudios de cohortes, revisiones bibliográficas.

Criterios de exclusión:

- Artículos publicados fuera del período de estudio.

Métodos, técnicas e instrumentos de investigación o recolección de datos:

El método de investigación es de tipo exploratoria, retrospectiva y descriptiva. Para la búsqueda se emplearon palabras clave como hepatotoxicidad, tipos de hepatotoxicidad, clasificación, diabetes mellitus (I y II), antibióticos, lesiones hepáticas por fármacos. Se planteó utilizar las bases de datos científicas más importantes como MedLine, PubMed, Revista Science, ProQuest, Scielo, Redalyc, Google Scholar, IntraMed, y otras revistas de gran relevancia científica. Se utilizó el gestor bibliográfico Zotero para almacenar la información necesaria (autor, año, volumen, nombre de revista, links de referencia, entre otros) e introducir la bibliografía basado en las normas Vancouver.

-

II.2.- Aspectos éticos

En este estudio, no existe conflictos de interés, no requiere la participación de animales o humanos y por lo tanto no considera temas bioéticos. Además de la información verificada, comprende consideraciones éticas que se aplican en todas las fases de la investigación, desde la planificación hasta la implementación y la evaluación del proyecto de investigación.

CAPÍTULO III
LA DIABETES

DIABETES

La diabetes mellitus tipo II, es una enfermedad de origen genético o ambiental, el cual se caracteriza por una producción deficiente o una resistencia a la insulina. Esta enfermedad era conocida como “Diabetes insulino-dependiente” o “Diabetes del adulto”, debido a que su tratamiento no requería de insulina. Sin embargo, cuando esta enfermedad presenta un elevado deterioro es preciso hacer uso de insulina. A su vez, la apelación de “Diabetes del adulto” fue descartada debido a que se encontraron casos de esta enfermedad en población infantil. Finalmente, se optó tomar el nombre propuesto por Tomás Willis en 1679 como “mellitus” por la semejanza del sabor a miel relacionado con los altos contenidos de glucosa en la orina (3) (7).

Se estima que la diabetes tipo II, tiene una representación del 90 y 95% de los pacientes con diabetes. Además de ser una enfermedad de origen genético, existen múltiples circunstancias que pueden evocar su desarrollo. Entre las primeras causas se tiene a la mala alimentación, en donde factores como el sobrepeso está directamente relacionado con el desarrollo de la enfermedad. Además, se pueden encontrar numerosos agentes que provocan el desarrollo de esta enfermedad, como es el caso de lesiones o extracción del páncreas, el uso de ciertos medicamentos, enfermedades de tipo hormonal o el sedentarismo que puede generar a que el organismo sea resistente a la insulina (8).

Por otra parte, las personas de edad avanzada tienden a ser más propensos a desarrollar esta enfermedad, la edad promedio para adquirirla se encuentra entre los 45 a 60 años. Factores como el sedentarismo, la ingesta de bebidas con altas cantidades de azúcares o alimentos altos en grasa, aumentan las posibilidades para adquirir esta enfermedad (9) .

El paciente con diabetes mellitus tipo II, es más propenso a desarrollar de manera simultánea enfermedades cardiovasculares, hipertensión y obesidad, insuficiencia renal, hígado graso no alcohólico, alteraciones del sueño, depresión o diversos tipos de cáncer. Hay que destacar que, la presencia de otras comorbilidades genera un mayor riesgo al paciente a desarrollar problemas de hepatotoxicidad ya que el uso

simultaneo de diversos medicamentos pueden deteriorar el buen funcionamiento del hígado (10).

Varios estudios han demostrado que la diabetes puede tener mayor prevalencia según el grupo etario, en donde personas pertenecientes a grupos afroamericano, latinoamericanos, asiáticos-americanos, nativos de las islas del pacífico o americanos nativos, son grupos que se encuentran más afectados. Aunque la diabetes puede desarrollarse por otros malos hábitos como es el fumar o no tener una adecuada higiene del sueño, se sabe que la desregulación de los ciclos circadianos puede afectar el metabolismo en las personas (11).

Figura 1. Factores de riesgo asociados a la diabetes.



Fuente: Defronzo 2015

EPIDEMIOLOGÍA

Una de las enfermedades con mayor prevalencia nivel mundial es la diabetes, esta enfermedad de tipo crónica afecta a 1 de cada 12 personas adultas a nivel mundial. Sin embargo, estos datos no son oficiales, ya que existe varios países que no llevan un adecuado control sobre el estado de salud de la población. A su vez la Organización Panamericana de la Salud (OPS), indica que 1,5 millones de individuos murieron a causa de esta enfermedad y considera que cerca de 455 millones de personas sufren de esta enfermedad, principalmente en países de bajos o medianos recursos. Lo que genera una prevalencia del 8,3 % de la población en total, y además, se conoce que un 46,3 % no saben que la padecen (14).

Se estima que el 77% de la población que sufre diabetes tipo II, habita en países con ingresos medios o bajos. Se puede ver que, entre Estados Unidos, Canadá, México y el Caribe, agrupan alrededor de 39 millones de sujetos que sufren de esta enfermedad con una representación del 11,4% de su población total. De esta manera, se evidencia que en países pertenecientes a Centro América y Sur América existen cerca de 25 millones de personas correspondientes al 8,1% de la población. Se estima que el 27% de la población del continente en americano no tiene un diagnóstico (1).

Por otro lado, la edad en la que mayormente se desarrolla la diabetes tipo II se encuentra alrededor de entre los 40 a 59 años, dando como resultado un valor de 1,5 millones de muertes de pacientes con diabetes en el 2019. Esta enfermedad provocó a nivel mundial un gasto de cerca de 465.000 millones de dólares destinados a su tratamiento en el 2011. Vale la pena destacar, que la diabetes en general no es exclusiva de los adultos y que se estima que a nivel mundial cerca de 78.000 niños afectados por diabetes (13).

En el contexto nacional, la diabetes está presente en 1 de cada 10 personas con edades de entre los 50 a 60 años, las cuales son más propensas a esta enfermedad. Entre los años 2001 al 2016 se presentaron 57.788 muertes por esta enfermedad en donde existe mayor incidencia en el género masculino que en el femenino, con

una relación de 2,4% en hombres y 1,5% en mujeres, lo que generó un gasto sanitario de 307 millones de dólares en el 2015 (1).

DIABETES MELLITUS

“La Diabetes Mellitus es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por el aumento de la glucosa en la sangre (hiperglucemia). Se asocia con una deficiencia absoluta o relativa de la producción y/o de la acción de la insulina” (15). Durante la digestión, los alimentos los alimentos que contienen carbohidratos o azúcares llegan al intestino, en donde se descomponen en sus formas más sencillas que son la glucosa, fructuosa y otros. A partir de ello estos componentes son absorbidos y distribuidos a través del torrente sanguíneo. Cuando la glucosa llega al páncreas se activan las células Beta, las cuales liberan insulina a través de torrente sanguíneo con fin de llegar a las células para que éstas permitan el ingreso de glucosa y así para reducir sus niveles en sangre. La glucosa dentro de las células permite la obtención de la energía que ellas necesitan para poder funcionar normalmente (14).

Este proceso no es similar en un paciente con diabetes mellitus tipo II, ya que el paciente no puede sintetizar suficiente insulina o que ésta no ejerza su acción en el organismo. El adenosintrifosfato (ATP), es producto de varias reacciones que sucede durante el metabolismo de la glucosa, y es el encargado de generar estas mismas reacciones energéticas en todo el organismo. De esta manera, la membrana celular al no tener una interacción adecuada con la insulina, las células no pueden asimilar a la glucosa. A pesar de estar rodeadas de grandes cantidades de glucosa, la propia incapacidad de absorber glucosa en las células se manifiesta con síntomas como sed excesiva y boca seca, micción frecuente y abundante, falta de energía, cansancio extremo, visión borrosa, infecciones cutáneas, cicatrización lenta de las heridas, hormigueo o entumecimiento de los pies, entre otras (15).

Como la glucosa no puede ser metabolizada, sus niveles en sangre incrementan drásticamente, saturando el torrente sanguíneo de azúcar, y en respuesta a este proceso los riñones inician su expulsión a través de la orina. Esta condición provoca que la orina del paciente se vuelva dulce, dando origen al nombre de Diabetes

Mellitus (Sabor a miel). Siendo este uno de los síntomas más claros de la enfermedad (16).

Además, la glucosa para ser metabolizada y eliminada, el cuerpo requiere de cantidades mayores de agua, esto genera afecciones como la polidipsia primaria.

A largo plazo, el exceso de glucosa en sangre puede dañar seriamente al organismo, presentando deficiencias como dificultad en la irrigación sanguínea, desarrollo de patologías como la hiperglucemia, que puede provocar enfermedades coronarias y cerebrovasculares como infarto del miocardio, insuficiencias cardíacas, o hasta la muerte súbita (17).

TIPOS DE DIABETES:

La diabetes ocurre cuando el cuerpo no produce suficiente insulina o cuando la insulina no actúa de manera eficiente, dando como resultado a que los valores de glucosa en la sangre incrementen. Y dependiendo de la causa, se puede definir el tipo de diabetes (18).

En la diabetes Tipo I, el cuerpo no produce insulina. El problema, en la mayoría de los casos, se debe a que el propio sistema inmunológico destruye de a las células Beta del páncreas, es decir los glóbulos blancos consideran a las células Beta como organismos extraños, segregando anticuerpos que lo descomponen. Debido a esto, el páncreas produce poca o nula cantidad de insulina, lo que conlleva a una hiperglucemia. El 10% de los enfermos de diabetes tienen diabetes tipo I, en la mayoría de los casos este tipo de diabetes se produce por factores genéticos en especial los genes de la región HLA (19).

Para su tratamiento, los pacientes requieren de la administración de insulina junto con un estricto control en la alimentación y un seguimiento rutinario de los valores de glucosa. El valor normal de glucosa en sangre es inferior a 140 mg/dl (7.8 mmol/l), en la prediabetes los niveles de glucosa se encuentran entre 140 a 199 mg/dl (7,8 a 11 mmol/l). En valores de glucosa superiores a 200 mg/dl (11,1 mmol/l) se estima que el paciente sufre de diabetes (11).

Para el diagnóstico se puede realizar la prueba de hemoglobina glucosilada (A1C), la cual muestra el nivel promedio de glucosa en la sangre en los últimos tres meses. Hay que recalcar que entre mayor sean los niveles de glucosa en la sangre mayor será la cantidad de hemoglobina glucosilada.

Figura 2. Niveles de Hemoglobina Glucosilada A1C

Nivel de A1C	Por debajo del 5,7 %	Se considera normal
Nivel de A1C	Entre el 5,7 % y el 6,4 %	Se considera prediabetes
Nivel de A1C	De 6,5 % o más alto en dos pruebas distintas	Indica diabetes tipo 2

Fuente: Federación Internacional de Diabetes.

Por el contrario, en la diabetes tipo II, el organismo a pesar de producir insulina propia, las células son incapaces de reconocerlas o se han vuelto resistentes a ellas. Esta condición limita la absorción de la glucosa y aumenta los niveles de azúcar en la sangre. Hay que recalcar, que una persona con diabetes mellitus tipo II, puede revertir su condición al mejorar los hábitos de alimentación y actividad física (20).

CAPÍTULO IV
ANTIBIÓTICOS Y HEPATOTOXICIDAD

ANTIBIÓTICOS

Los antibióticos son medicamentos que combaten las infecciones bacterianas. El primer antibiótico que se descubrió fue la penicilina derivada del hongo *Penicillium chrysogenum*, descubierto por Alexander Fleming, el cual demostró el efecto antibiótico del hongo sobre el cultivo de la bacteria *Staphylococcus aureus* (21).

El hongo descubierto de forma accidental pertenece al género “*Penicillium*”, por lo que lo nombró penicilina a la sustancia que se originaba. Su comercialización se originó a partir del año 1943. Desde entonces se han descubierto un gran número de antibióticos derivados de la penicilina, uno de ellos es la amoxicilina que se usa para tratar ciertas infecciones causadas por bacterias grampositivas como *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, incluido *S. pneumoniae*, y algunos gramnegativos, también se usa en combinación con otros medicamentos para incrementar la eficacia del tratamiento (22).

De igual manera, la amoxicilina pertenece a una serie de antibióticos llamados penicilinas, y actúa inhibiendo el crecimiento de bacterias. Hay que recalcar que, los antibióticos no tienen ningún efecto sobre las infecciones virales. Algunos antibióticos se obtienen de microbios, que posteriormente son modificados por laboratorios y estos reciben el nombre de antibióticos semi-sintéticos. Este es el caso de la Ampicilina, que es una penicilina de tercera generación. Los antibióticos sintéticos, son aquellos que se obtienen por medio de un proceso químico como es el caso de las Sulfamidas (23).

Los antibióticos actúan por medio de dos tipos de mecanismos, el primero es matando microorganismos (acción bactericida). Mientras que el segundo mecanismo por el cual funcionan es impidiendo su reproducción (acción bacteriostática). A partir de esta premisa se puede clasificar en dos grupos principales que son, los bactericidas y los bacteriostáticos (24).

Figura 3. Tipos de antibióticos

Bactericidas	Bacterostáticos
<ul style="list-style-type: none"> • Beta-lactámicos (Penicilinas y cefalosporinas) • Glicopéptidos (Vancomicina, teicoplanina) • Aminoglucósidos (Grupo estreptomina) • Quinolonas (Grupo norfloxacino) 	<ul style="list-style-type: none"> • Macrólidos (grupo eritromicina) • Tetraciclinas • Cloramfenicol • Clindamicina, lincomicina • Sulfamidas

Fuente: Elaboración propia

Es importante mencionar que existen varios países a nivel mundial en donde el consumo de antibióticos es excesivo, y uno de los factores de riesgo más preocupante es la automedicación. Este es un factor sumamente preocupante ya que la inadecuada administración de antibióticos puede generar efectos adversos en el paciente, provocando una mayor resistencia de las bacterias al medicamento o la pérdida de su efectividad, sin contar las alteraciones metabólicas del hígado (25).

De esta manera, una inadecuada administración de los antibióticos puede desarrollar cepas bacterianas resistentes a la medicación ocasionando deterioro a la salud del paciente. Hay que recalcar, que una cepa bacteriana puede afectar al resto de la población colonizando a otros individuos que se encuentran en el medio, lo que puede provocar patologías mucho más agresivas. Vale la pena destacar, que a pesar que un paciente no haya consumido antibióticos al presentarse una bacteria resistente a los antibióticos el uso de los mismos no va a ser efectivo (24) (26).

HEPATOTOXICIDAD

La hepatotoxicidad se refiere de forma específica al daño hepático causado por medicamentos, drogas de abuso o remedios, esta problemática se ha convertido en un importante problema de salud pública y ha generado el retiro de cierto tipo de fármacos del mercado que han mostrado presentar daños secundarios en distintos pacientes. El daño hepático inducido por drogas es la causa más común de muerte

por fallo hepático agudo y representa alrededor de 10% de los casos de fallo hepático agudo a nivel mundial (27).

La hepatotoxicidad por medicamentos, es el principal inconveniente en el desarrollo medicamentos, ya sea en la fase preclínica o fase clínica. Esto se debe a los estrictos estándares de las agencias reguladoras, las cuales son las responsables de emitir los registros. Cuando un medicamento no cumple con los estrictos sistemas de control o si presenta resultados adversos en los pacientes se lo retira del mercado a pesar de su utilidad (28).

Existen dos tipos de hepatotoxicidad intrínseca e idiosincrásica, la hepatotoxicidad intrínseca o dosis dependiente, es predecible y reproducible en una menor proporción de fármacos. Mientras que algunas de estas formas de hepatotoxicidad actúan directamente sobre el hepatocito, otras lo hacen a través de un compuesto tóxico generado durante el metabolismo, las cuales generan reacciones de oxidación o de hidrólisis. Por otro lado, la hepatotoxicidad idiosincrásica, se presenta por agentes que carecen o presentan una reducida toxicidad intrínseca y que generan daño hepático en casos raros, por lo que es impredecible su aparición. En los dos casos existen cambios como aumento de la hidrosolubilidad de los metabolitos (30).

Factores de riesgo

La susceptibilidad individual al daño hepático farmacológico depende de factores tanto genéticos como factores adquiridos. Los factores de riesgo comúnmente relacionadas con las reacciones adversas hepáticas son los factores genéticos, la edad, el sexo, factores metabólicos y hormonales, el consumo de alcohol, el uso concomitante de otros medicamentos y la presencia de determinadas enfermedades subyacentes como la diabetes (31).

La variabilidad genética es posiblemente el factor de riesgo más importante en la hepatotoxicidad, ya que el polimorfismo genético tiene una fuerte influencia en el metabolismo de los medicamentos y sustancias ajenas al organismo. Los factores genéticos determinan no sólo la actividad de las vías de metabolización de los

fármacos y otras sustancias xenobióticas, sino que también la efectividad de los factores protectores del huésped como los antioxidantes y la regulación de la respuesta inmunológica (29).

Además, la edad sería otro factor relevante en el aumento de incidencia en la hepatotoxicidad, la edad está siendo cuestionada en los últimos años como un factor. Esta predisposición parece más evidente relacionada a un conjunto de eventos como una capacidad metabólica reducida. A su vez, la edad no sólo influye en la incidencia de reacciones adversas, sino que también, en el pronóstico de las mismas como ocurre en el caso de la intoxicación por paracetamol en la que la edad mayor de 40 años se ha identificado con un factor de riesgo independientemente para el desarrollo de fallo hepático fulminante y mortalidad (27).

Otro factor determinante también sería el género, clásicamente es atribuido un mayor riesgo de hepatotoxicidad en el género femenino, fundamentalmente en algunas variedades como la hepatitis. Sin embargo, en publicaciones recientes se demuestra que no hay diferencias significativas en la incidencia de hepatotoxicidad entre ambos sexos exceptuando el predominio del sexo masculino en edades avanzadas y una mayor frecuencia del sexo femenino en pacientes con fallo hepático fulminante (27).

Algunos factores metabólicos y hormonales como la obesidad, la desnutrición, la gestación y el hipertiroidismo, incrementan el riesgo de toxicidad hepática por algunos fármacos. A su vez, se puede encontrar factores como el consumo de alcohol el cual puede incrementar el potencial tóxico de los medicamentos. El consumo de fármacos o las interacciones entre estos pueden predisponer a la hepatotoxicidad tanto por inducción de determinadas isoenzimas del CYP, aumentando así la tasa de producción de metabolitos tóxicos como la inhibición de los mismos (32).

Un factor de riesgo es la dosis en algunos fármacos. En estos casos en cuanto mayor sea la dosis administrada mayor será la probabilidad de desarrollar hepatotoxicidad en el organismo. Otro factor que se debe de tomar en cuenta es la presencia de determinadas enfermedades asociadas, las cuales pueden aumentar

el riesgo de hepatotoxicidad por algunos medicamentos, como es el caso del VIH, de igual modo los pacientes con artritis reumatoide presentando un riesgo mayor de toxicidad hepática por amoxicilina/ácido clavulánico (29).

Síntomas y diagnóstico de la Hepatotoxicidad

Los síntomas de la enfermedad hepática pueden ser generales como ictericia, ascitis-edemas, encefalopatía portal, alteraciones cutáneas, prurito que generalmente produce pigmentación en la piel, en las partes más comúnmente afectadas son las manos y los pies. Pero también, la pérdida de apetito o síntomas más graves como la ictericia que es una coloración amarilla en la piel y en las membranas mucosas, hepatomegalia o aumento del tamaño del hígado, dolor en el hipocondrio derecho, confusión, desorientación y disminución del estado de alerta. Otros síntomas y signos se presentan con fiebre, exantema cutáneo y eosinofilia en sangre periférica (33).

En el diagnóstico, se debe de realizar una evaluación mediante pruebas hepáticas en sangre y suspender el tratamiento del fármaco que resulte sospechoso. Para lo cual, se debe de realizar pruebas en el hígado y una adecuada valoración de las enzimas hepáticas, que confirmarían un daño hepático inducido por fármacos como el aumento de los niveles de las transaminasas (ALT y AST) o de las enzimas de colestasis (GGT y FA) en la analítica sanguínea. El aumento de las transaminasas se produce por muerte de los hepatocitos y es una medida semicuantitativa sensible por la lesión hepática. El identificar daño hepático, de forma precoz mejora la recuperación en el paciente y en caso de no ser tratado de forma oportuna puede llevar a consecuencias graves como requerir un trasplante (33).

La American Network comunicó, que los antibióticos estaban involucrados en el 45,4% de los casos. Otras clases de medicamentos comunes informados por los estadounidenses fueron las hierbas y los suplementos dietéticos (HDS; 16,1%, un aumento significativo durante la última década). La amoxicilina-ácido clavulánico es el fármaco más comúnmente implicado, tal y como se confirma en estudios europeos y americanos, seguido por la metformina en diabéticos. Esto demuestra las diversas complicaciones que presentan muchos pacientes diabéticos en todo el

mundo que, al no presentar complicaciones hepáticas, han desarrollado hepatotoxicidad por el consumo del fármaco en cuestión (34).

La hepatotoxicidad provocada por fármacos es un diagnóstico diferencial usual, en pacientes con lesión hepática aguda sin una etiología demostrada. Aparte de la exclusión de etiologías competitivas, un elemento importante en el proceso de diagnóstico es la información sobre la hepatotoxicidad conocida y el potencial del agente. Sin embargo, los datos sobre hepatotoxicidad no siempre son fácilmente accesibles. Las reacciones adversas que afectan al hígado a menudo se mencionan en las etiquetas de estos productos (prospectos) como parte de la información de prescripción (35).

La hepatotoxicidad tiene una gran relación con la administración de medicamentos, que genera una alteración en el desempeño de las células del hígado modificando procesos fisiológicos como es el caso de la disminución de la ingesta, el ayuno iatrogénico, anomalías metabólicas, pérdidas proteicas intestinales, entre otras. Así mismo, la hepatotoxicidad es probablemente una de las enfermedades hepáticas más complejas y complicadas que ha desafiado a distintas áreas de la industria farmacéutica durante décadas. A diferencia de otros problemas de seguridad relacionados con el uso de drogas, tiene múltiples aspectos de hepatotoxicidad, es difícil de tratar y tiene repercusiones potenciales significativas. Para los gastroenterólogos y hepatólogos, la hepatopatía tóxica es un diferencial temido, no solo por su potencial gravedad, sino también porque actualmente no es posible

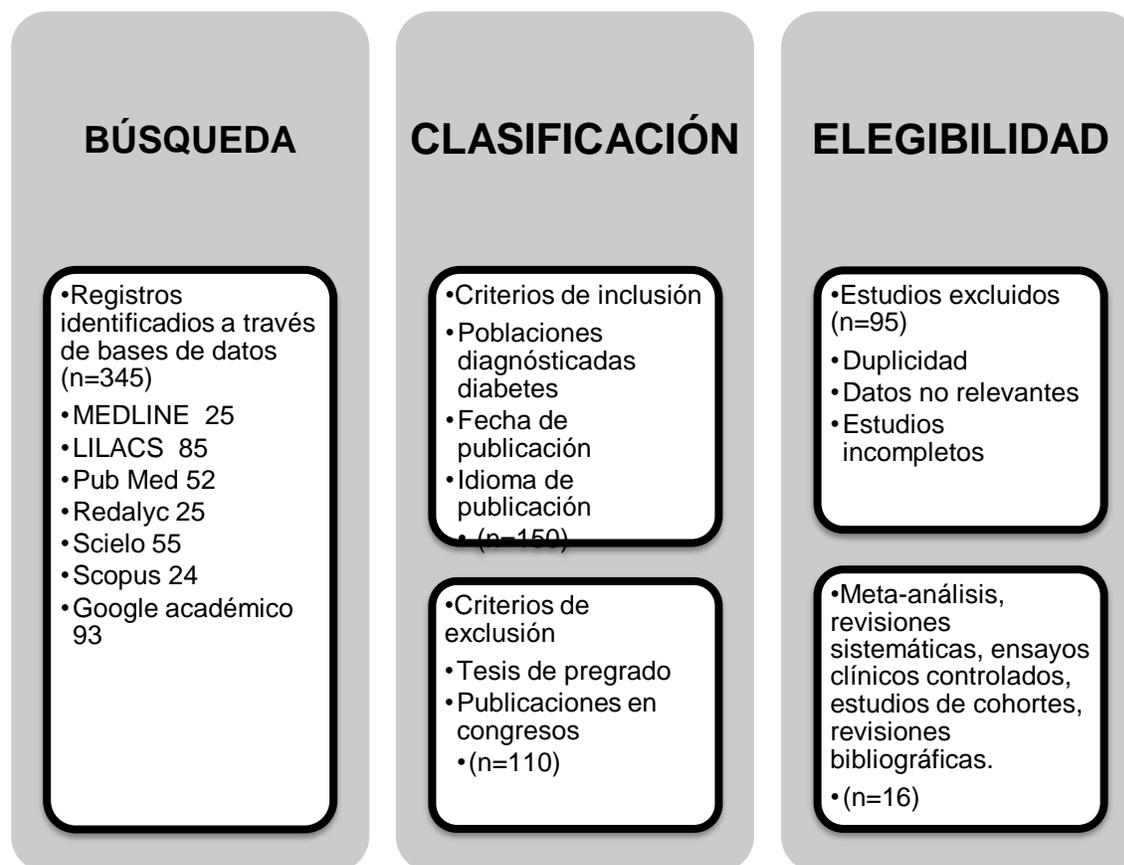
CAPÍTULO V
RESULTADOS

V. RESULTADOS

Análisis y búsqueda

Dentro de la elaboración de los resultados, se elaboró a partir de la búsqueda implementada en páginas oficiales propuestas en la metodología, en donde se encontraron cerca de 345 artículos científicos provenientes de páginas oficiales mediante la implementación de las palabras clave. De los cuales se lograron descartar 250 de ellos mediante el uso de los criterios de inclusión y los criterios de exclusión. A partir de ello se obtuvo un total de 95 artículos de los cuales 16 fueron aplicados en esta investigación y 79 fueron descartados debido a la duplicidad o la falta de relevancia en los contenidos.

Figura 3. Selección de artículos

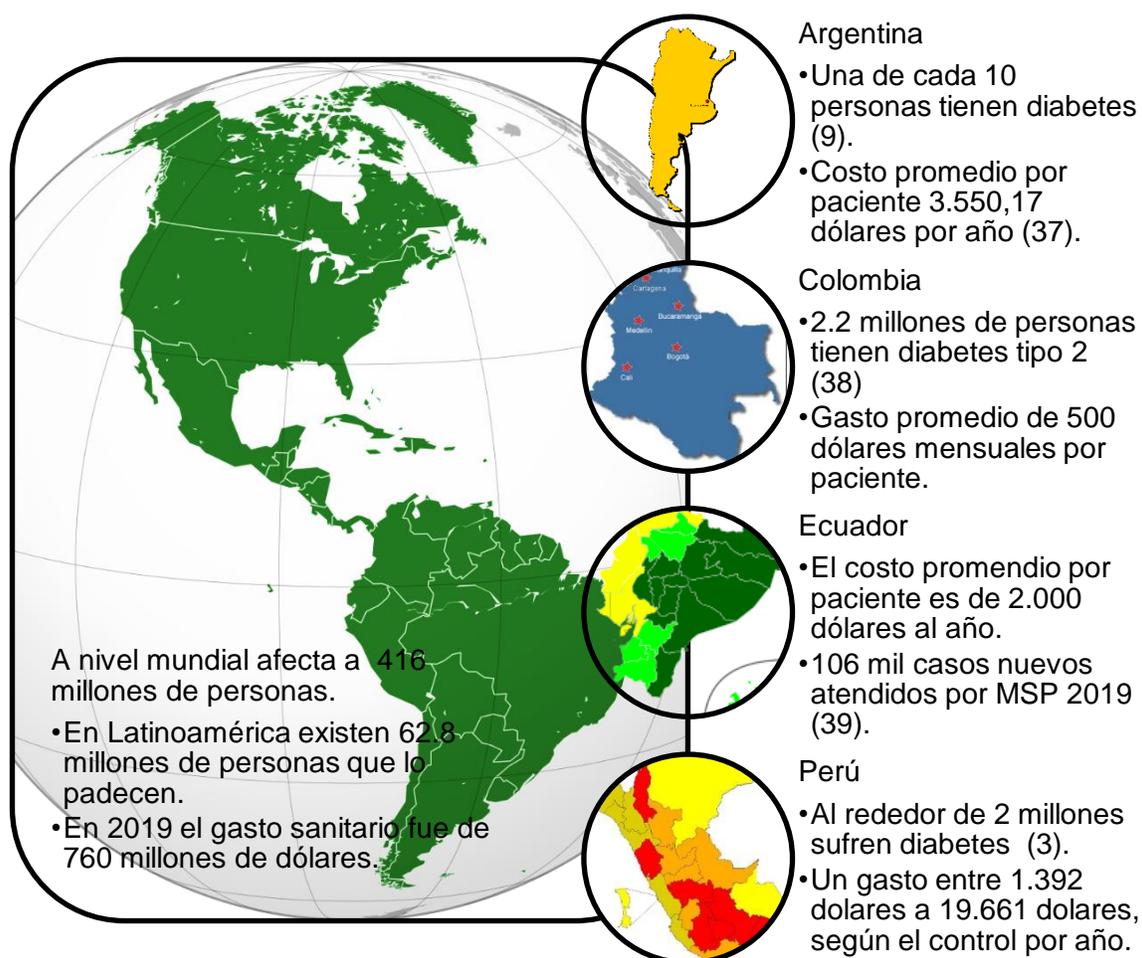


Fuente: Elaboración propia

Prevalencia de la diabetes a nivel mundial

Se ha establecido que la diabetes es una enfermedad que se encuentra presente a nivel mundial y que su prevalencia no solo afecta la calidad de vida, sino que se destina un presupuesto sumamente alto para tratarla. En el siguiente mapa conceptual se podrá ver el impacto de la diabetes a nivel mundial y de algunos países de Latinoamérica y el costo que este tratamiento representa (9); (37); (38); (39); (3)

Figura 5. Incidencia de la diabetes



Fuente: Elaboración propia

Factores asociados a la mala implementación de fármacos

Uno de los problemas de gran relevancia que se tiene con el uso de antibióticos u otros fármacos es la mala adherencia al tratamiento, esta condición puede ser un factor decisivo en cuanto a la eficacia del medicamento. A continuación, se observa la adherencia al tratamiento por parte de pacientes diabéticos (38) (32) (3) (4) (10).

Tabla 1. Adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes con diabetes mellitus tipo II.

Autores	Variables	Objetivos	Resultados	Conclusiones
RAMOS RANGEL, Yamila Adherencia terapéutica en pacientes con diabetes mellitus tipo II.	Sociodemográficas : sexo, edad, nivel educacional, ocupación y estado civil; de la enfermedad: tiempo de evolución, enfermedades concomitantes, control metabólico; y de las características del régimen terapéutico: modalidades y dosificación.	Estimar algunos factores relevantes de la adherencia terapéutica en pacientes con diabetes mellitus tipo II.	Un 63 % de los pacientes no cumple con las recomendaciones terapéuticas: mujeres con 73 %, entre 51-60 años; hombres entre 30-40 años son los que menos cumplen.	Se reafirma la necesidad de tener en cuenta al explicar las conductas de cumplimiento en los pacientes con enfermedades crónicas como la diabetes mellitus tipo II, la diversidad y complejidad de factores influyentes en su dinámica que hacen difícil su interpretación.
Bello Escamilla, N. V., & Montoya Cáceres, P. A. (2017). Adherencia al tratamiento farmacológico en adultos mayores diabéticos tipo 2 y sus factores asociados	211 adultos mayores diabéticos tipo II registrados en el Programa de Salud Cardiovascular de un centro comunitario de salud familiar de la ciudad de Chillán.	Describir el nivel de adherencia al tratamiento farmacológico y sus factores asociados en adultos mayores con diabetes tipo II.	El 51,72% de los adultos mayores diabéticos se adhieren al tratamiento farmacológico.	El tratamiento farmacológico es influenciado por factores sociodemográficos que permiten caracterizar a este tipo de sujetos y desarrollar estrategias para su mejor control y monitoreo en el tiempo.
DIAZ, Cristóbal	Se estudiaron 338 pacientes, siendo	Determinar los factores	La frecuencia de falta de	Existe una alta frecuencia de falta

Ignacio Espinoza. G. Factores asociados a la falta de adherencia al tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo II.	66% de sexo femenino, entre edades de 56-57 años.	asociados a la falta de adherencia al tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo II que acuden al Hospital Nacional de Itauguá en 2018.	adherencia al tratamiento fue 70% y los factores que se asociaron significativamente fueron la presencia de complicaciones crónicas (53%), la monoterapia farmacológica (35%), la presencia de efectos adversos medicamentosos (17%) y la mala relación médico-paciente (16%).	de adherencia al tratamiento en pacientes con diabetes mellitus (70%). La presencia de complicaciones crónicas y la monoterapia farmacológica fueron los factores más frecuentemente asociados.
GUZMÁN GÓMEZ et al. Adherencia al tratamiento farmacológico y control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus	201 pacientes con el 61,7 % de mujeres y un promedio de edad de 63,1 años.	Determinar la adherencia a la terapia médica en pacientes mayores de 18 años.	La prevalencia a la adherencia al tratamiento farmacológico es del 47,8% y un 53,7 de los pacientes presentaron un control glucémico adecuado.	No hubo relación entre el control médico y la adherencia.

Fuente: Elaboración propia

Por otra parte, se puede apreciar que existen diversas reacciones adversas por la implementación de medicamentos a nivel hepático.

Tabla 2. Hepatotoxicidad en antibióticos

FÁRMACOS	INCIDENCIA	FÁRMACOS INVOLUCRADOS
Fármacos antimicrobianos	1-10 Sobre 100.000 prescripciones	Amoxicilina.
		Cotrimoxazol (3,6%) nitrofurantoína (1,5%).
Antibióticos betalactámicos	1,7 casos por 10.000 prescripciones.	Con la combinación del ácido clavulánico aumenta de 1 por cada 1.000 prescripciones.

		Las oxipenicilinas o penicilinas resistentes a la betalactamasa, oxacilina, dicloxacilina y flucloxacilina presentan HTX en 1 de cada 10.000 a 15.000 prescripciones.
		Se han presentado casos de HTX debido a penicilinas de amplio espectro, ticarcilina y piperacilina.
		Se han presentado casos por la amoxicilina, y la combinación de la piperacilina con ácido clavulánico.
Sulfamidas	Se genera principalmente en casos con VIH con una mortalidad del 10-20%.	Cotrimoxazol puede generar hepatitis crónica y hepatitis granulomatosa.
Macrólidos	Se genera principalmente por una dosis mayor a 2g.	Eritromicina puede causar hepatitis colestásica aguda o prolongada con fallo hepático fulminante.
Tetraciclinas	Por dosis mayores a 2g.	Doxiciclina puede generar hepatitis crónica autoinmunitaria.
Quinolonas	Se han descrito pocos casos de HTX.	El temafloxacino y el trovafloxacino fueron retirados del mercado por toxicidad hepática.
		Nitrofurantoína puede causar hepatitis crónica activa autoinmunitaria por un mecanismo de idiosincrasia inmunoalérgica.

Fuente: Elaboración propia basado en García (2005)

Entre las principales reacciones que puede presentar el organismo al sufrir de hepatotoxicidad son las siguientes:

Tabla 3. Características de las lesiones por agentes farmacológicos

Reacción	Afectación	Valor
Aumento	Alanina aminotransferasa (ALT)	Duplica la normalidad
Aumento	Concentración de bilirrubina directa sérica	Dos veces el límite alto de la normalidad
Aumento	Aspartato aminotransferasa (AST)	Duplica la normalidad
	Fosfatasa alcalina (FA)	Duplica la normalidad

Fuente: Elaboración propia basado en Hincapié 2020.

En relación a los factores generados por el antibiótico y la hepatotoxicidad se asocia el uso de varios antibióticos que influyen en el tratamiento, muchas veces estas afecciones tienen una característica idiopática o se genera por una alergia al mismo. En este caso se puede ver además que el paciente diabético es un paciente de riesgo (40) (41) (42) (30) (43).

Tabla 5. Efecto del antibiótico y la hepatotoxicidad

Autor	País	Tipo de investigación	Antibiótico	Hepatotoxicidad	Incidencia
MORALES, Paulo Andrés Hincapié, et al.	Bolivia	Revisión bibliográfica	Betalactámicos	Ictericia, Colestasis, Hepatitis granulomatosa hepatocelular.	Los síntomas comienzan después de un periodo de latencia de 14 a 18 días después del cese del fármaco, o con menos frecuencia durante el tratamiento, y generalmente

					son de resolución espontánea, aunque existe un 7% de probabilidad de requerir trasplante o de persistencia del daño hepático o muerte.
Soza et al	Chile	Estudio de caso	Amoxicilina/ácido clavulánico	Anorexia y secreción biliar con elevación de la ictericia y prurito abundante.	Hepatitis lobulillar con signos pronunciados de colestasis central y lobulillar sin hipoplasia ductal ni granulomas.
Alemán Rivero	España	Revisión bibliográfica	Uso de antibióticos	Hepatotoxicidad es <1 por cada 100.000 prescripciones	Existe mayor incidencia en personas de avanzada edad y cuadros de diabetes tipo 2.
Hurtado Cárcelos, A et al	España	Estudio de caso	Tratamiento con vancomicina intraperitoneal.	Síntomas de malestar general, evacuaciones frecuentes, abundantes vómitos, hipertermia e ictericia.	Aunque la hepatitis toxica secundaria a glucopéptidos es una entidad infrecuente, su conocimiento es importante por la frecuencia del uso de la vancomicina y por la potencial gravedad.
Shah et al	Estados Unidos	Estudio de caso	Ceftazidima	Aumento en los valores de función hepática	A raíz de suspender los fármacos con potencial hepatotóxico los valores de función hepática volvieron a la normalidad en un periodo de 3 días.

Fuente: *Elaboración propia*

La diabetes es una de las enfermedades más conocidas a nivel mundial y está presente en millones de pacientes. Sin embargo, el tratamiento exige una constante revisión y preocupación por parte de quienes lo padecen y de quienes los tratan. Existen muchos factores que engloban el control sobre la misma. Este proceso puede llegar a interferir en varios aspectos de la vida cotidiana generando muchas veces un desconcierto en los pacientes (44).

A pesar de la elevada prevalencia y mortalidad que tiene la Diabetes Mellitus tipo II en nuestra región, no existen estudios actualizados que nos indiquen cuales son las medidas farmacológicas adecuadas para el manejo del paciente diabético. Por lo que, el uso de múltiples fármacos implementados en la actualidad puede afectar en gran medida al sujeto que lo padece. Hay que recalcar que muchas veces la forma de administrar la medicación, la cantidad y la frecuencia de la misma puede generar efectos no deseados en el paciente que reduce la calidad de vida del mismo (25).

Es preciso mencionar que la persona con diabetes se enfrenta a un impacto económico y social, en donde adquirir un tratamiento puede provocar un desequilibrio para su mantenimiento, esta afección se presenta tanto por parte del paciente como dentro del gasto público en salud. Por otra parte, el tener un adecuado tratamiento puede mejorar la adherencia y reducir de una manera oportuna el gasto (12,45).

Uno de los grandes problemas presentes en el tratamiento, es el inadecuado uso de antibióticos. Esto se debe a la gran resistencia que se presenta debido a los cambios estructurales que han desarrollado las bacterias, las cuales han podido neutralizar los efectos de los fármacos. Esta condición se encuentra presente en distintas poblaciones, en donde el uso excesivo de medicamentos ha generado que las bacterias se vuelvan más resistentes con el paso del tiempo (24).

De igual manera, autores como Valdivia, manifiestan que una población que es medicada con cierto tipo de antibióticos de manera recurrente genera las condiciones para que las bacterias muten y se vuelvan inmunes a los

medicamentos. Como se puede ver con el uso de la claritromicina la cual ha generado resistencia en ciertas poblaciones en Ecuador, Chile y Perú en donde se ha podido ver que este fármaco no tiene efectos en una 15% de la población. A su vez, a nivel de Latinoamérica se puede encontrar un 15% de la población son resistentes a las quinolonas.

Autores como Méndez, mencionan que las terapias a base de antibióticos se han visto afectadas en los últimos años. Esto se debe principalmente al uso inadecuado de los fármacos ya sea por la automedicación o por la falta de adherencia al tratamiento, lo cual ha provocado una resistencia por parte de la cepa, factor que aumenta la administración de dosis más altas comprometiendo muchas veces el funcionamiento de ciertos órganos como es el hígado (46).

Uno de los grandes problemas que se tiene con el uso de antibióticos es la falta de adherencia en el tratamiento, la cual tiene una relación directa con el nivel de escolaridad y el régimen de salud de cada país. El no seguir de forma adecuada el tratamiento o una automedicación errada, puede generar diversos problemas en los pacientes, y al existir una comorbilidad en personas que sufren diabetes, esta condición puede generar problemas de insuficiencia hepática comprometiendo la salud del paciente (41).

De esta manera, se puede ver que existen diversos factores que pueden generar efectos adversos en el tratamiento con antibióticos para el paciente diabético, tal es el caso de factores como el embarazo, la presencia de enfermedades graves como es el caso del VIH o la obesidad que incrementa el riesgo de generar un cuadro de hepatotoxicidad en el organismo. A esto se puede sumar un estilo de vida sedentario o problemas como la obesidad que puede afectar la dosis propuesta para el paciente. Por lo que, es de gran relevancia identificar de manera adecuada la dosis, el antibiótico y la duración del tratamiento que se deba de administrar en el paciente para que tenga el impacto deseado (29).

Finalmente, es preciso mencionar que la variabilidad que posee el microorganismo es frecuente en los diversos países de Latinoamérica, por lo que conocer y comprender sus características ayudan a crear nuevos y mejores tratamientos lo

cual es sumamente necesario para mejorar un sistema de control apropiado en la sociedad. Sin embargo, a pesar de que la ciencia y la tecnología se ha desarrollado enormemente existen mayor problemática en sectores con menos recursos, por lo que es de suma importancia generar políticas preventivas (18).

CAPÍTULO VI
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

VI.1.- CONCLUSIONES

El uso de medicamentos que son utilizados para tratar la diabetes mellitus de tipo II simultáneamente con antibióticos, pueden ocasionar una lesión hepática inducida por fármacos; los mismos que conducen a una falla hepática. Las reacciones hepatotóxicas simulan un síndrome agudo o crónico y son un problema común en el diagnóstico diferencial. Por lo tanto, es difícil identificar la droga o el fármaco que causó la condición médica.

De los principales antibióticos causantes de hepatotoxicidad en los estudios encontrados, se identifica la combinación de amoxicilina y ácido clavulánico, los cuales pueden desarrollar hepatotoxicidad de tipo hepatocelular, colestásica o mixta.

La metformina es la primera opción para tratar la diabetes tipo II, sola o en conjunto con otros medicamentos antidiabéticos. Este tratamiento reduce la posibilidad de sufrir un ataque al corazón, un derrame cerebral u otras complicaciones relacionadas con la diabetes. Sin embargo, un efecto muy raro (menos de 1 de cada 100 000 personas que toman metformina) es la acidosis láctica (una acumulación de lactato en la sangre), que es extremadamente peligrosa y, a menudo, mortal. Por lo general, las personas que desarrollan este efecto hepatotóxico secundario poco común son personas que no debían haber tomado metformina en absoluto (personas con problemas renales, insuficiencia cardíaca o alcoholismo).

Entre los factores de riesgo asociados a la hepatotoxicidad en pacientes con diabetes tipo II destacan la edad, una edad superior a los 65 años aumenta el riesgo a una lesión hepática; factores metabólicos y hormonales como la obesidad, desnutrición, hipertiroidismo, incrementan el riesgo de toxicidad hepática por algunos fármacos. El uso concomitante de remedios puede predisponer a la hepatotoxicidad al inducir ciertas isoenzimas CYP, aumentar la proporción de metabolitos reactivos e inhibirlos. Algunos fármacos pueden causar hepatotoxicidad dependiente de la dosis. En estos casos, cuanto mayor sea la dosis, mayor será el riesgo de hepatotoxicidad. La enfermedad subyacente puede aumentar el riesgo de

hepatotoxicidad por fármacos. Los episodios de hepatotoxicidad son más graves en pacientes con hepatopatía de base, especialmente cuando la funcionalidad hepática se encuentra reducida.

Aunque la hepatotoxicidad por medicamentos es infrecuente, es el motivo más frecuente de retirada del mercado del fármaco y es un factor determinante en más de la mitad de los casos de insuficiencia hepática aguda.

Se demostró que el tratamiento inmediato a la hepatotoxicidad provocada por antibióticos en pacientes con diabetes mellitus tipo II, era la suspensión inmediata del fármaco sospechoso causante del daño hepático. Teniendo en cuenta que, en algunos estudios los pacientes no presentaron síntomas significativos.

VI.2.- RECOMENDACIONES

Realizar un análisis de estudio, ya que ello permitirá el seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con diabetes mellitus tipo II y trabajar de la mano de los profesionales sanitarios (médicos, enfermeras, trabajadores de laboratorio, entre otros elementos) para seguir de cerca la conducta de las personas que usan su medicación. Teniendo el recuento sus referencias, la automedicación y los elementos de riesgo asociados como la edad, género, obesidad, alcohol, tabaco y estilo de vida.

Realizar seguimientos constantes para monitorear la farmacoterapia de las personas que padecen diabetes tipo II que están tomando metformina o medicamentos relacionados con la metformina, así como también la amoxicilina/ácido clavulánico para vigilar las reacciones adversas o interacciones específicas entre ellos.

Realizar una descripción de los medicamentos que sustituyan aquellos antibióticos que predisponen el daño hepático para aquellas personas que tienen pacientes que sufran de alteraciones renales o que padezcan de lesiones hepáticas por la hepatotoxicidad que estos fármacos inducen al paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. RICARDO D, COELLO G. Valoración del costo social de enfermedades crónicas no transmisibles: Caso de la Diabetes Mellitus tipo 2 en el Ecuador, período 2008-2014 Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Quito : Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2017.
2. GALLARDO LA, FILÁRTIGA EO. Factores asociados a la falta de adherencia al tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Revista Virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna. 2019, ; vol. 6, (no 1, p. 63-74.).
3. ALFONSO LM. Adherencia terapéutica y factores influyentes en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.. Revista Cubana de Medicina General Integral,. 2018,; vol. 33 (no 4).
4. DÍAZ E. Determinantes de la adherencia a los hipoglucemiantes ya las visitas médicas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.. Endocrinología, Diabetes y Nutrición. 2017, ; vol. 64, (no 10, p. 531-538.).
5. RODRIGUES R. Costos directos de la atención médica en pacientes con diabetes mellitus tipos 2. Investigación Original. 2010; 28(6)(412).
6. VELATANGA J. www.edicionmedica.ec. [Online]; 2017. Acceso 26 de 06de 2020. Disponible en: <https://www.edicionmedica.ec/secciones/salud-publica>

7. YANETH-GIOVANETTI MCea. Frecuencia de diabetes mellitus en pacientes con tratamiento para tuberculosis en Colombia. Revista Habanera de Ciencias Médicas. 2019; vol. 18(no 3, p. 477-486).

8. CASALS C. Fragilidad en el adulto mayor con diabetes mellitus tipo 2 y su relación con el control glucémico, perfil lipídico, tensión arterial, equilibrio, grado de discapacidad y estado nutricional.. Nutrición Hospitalaria. 2018; vol. 35, n.

9. DE LA RUBIA JM, CERDA MTA. Predictores psicosociales de adherencia a la medicación en pacientes con diabetes tipo 2.. Revista iberoamericana de psicología y salud,. 2015, ; vol. 6, no 1, (p. 19-27.).

10. GUZMÁN GÓMEZ GE. Adherencia al tratamiento farmacológico y control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2. Revista de la ALAD. Asociación Latinoamericana de Diabetes,. 2018, ; vol. 8, (no 1, p. 35-43.).

11. HERMOZA ARÁMBULO RDea. Adherencia a terapia médica nutricional en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, de un hospital nacional de nivel III en Lima, Perú.. 2017; vol. 28, (no 3,).

12. SALUD. www.telam.com.ar. [Online]; 2018. Acceso 26 de 06de 2020. Disponible en: <https://www.telam.com.ar/notas/201811/305070-argentina>

13. Guerrero-Núñez S, Valenzuela-Suazo S, Cid-Henríquez P. Effective Universal Coverage of Diabetes Mellitus Type 2 in Chile.. Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2017; 16(25: e2871.).
14. Gomes VN, Ferreira GB, Hemiko IH, Resende. RL. Prevalencia de adhesión al tratamiento medicamentoso de personas con Diabetes Mellitus.. .
15. MENDOZA ROMO MÁ. Prevalencia mundial de la diabetes mellitus tipo 2 y su relación con el índice de desarrollo humano. . Revista Panamericana. 2018; vol. 41, (p. e103.).
16. KA K, N O, Ö. O. Does telephone follow-up and education affect self-care and metabolic control in diabetic patients?. Holist Nurs Pract.. 2016; 30(2):(70-7.).
17. Martínez-Mateo M, García-Herrera. D. Adherencia terapéutica en pacientes con diabetes mellitus tipo II y el uso de la tecnología móvil básica: una revisión sistemática = Therapeutic adherence in patients with diabetes mellitus type II and. REVISTA ESPAÑOLA DE COMUNICACIÓN EN SALUD [En línea],. 2019; 10.1 (70-80).
18. AJ F, J M, S R, L M, I RC, DP. F. Effects of interventions promoting monitoring of medication use and brief messaging on medication adherence for people with Type 2 diabetes. A systematic review of randomized trials. Diabet Med.. 2016; 33(5)(565-79.).

19. Noriega AA, Jiménez RC, Monterroza DM. Apoyo social y control metabólico en la diabetes mellitus tipo 2.. Revista cuidarte,. 2017; 8(2), (1668-76.).
20. PAJUELO RAMÍREZ J. Obesidad, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2 en adolescentes. En Anales de la Facultad de Medicina. UNMSM. Facultad de Medicina,. 2018;(200-205).
21. GOMEZ Jea. Estrategias para optimizar el uso de antibióticos en los hospitales. Revista Española de Quimioterapia. 2017; vol. 30(no 3).
22. LÓPEZ AJS. Automedicación con antibióticos en habitantes de la comuna tres del municipio de San Juan de Pasto.. Revista Criterios. 2019; vol. 26(no 1, p. 37-55).
23. MEZA LSCEa. Estudio de utilización de antibióticos y adherencia a las guías en el servicio de consulta externa de una IPS indígena de Valledupar (Colombia). Biociencias, 2020. 2020; vol. 15(no 1, p. 13-24).
24. GONZÁLEZ MENDOZA J, MAGUIÑA VARGAS C, GONZÁLEZ PONCE FdM. La resistencia a los antibióticos: un problema muy serio. Acta Médica Peruana. 2019; vol. 36(no 2, p. 145-151).
25. GARCÍA PR. Piensos medicamentosos: Presente y futuro en España y la UE. ASAJA: Asociación Agraria Jóvenes Agricultores. 2019, ;(no 406, p. 36-38).

26. PACHAY SOLÓRZANO JW. Las infecciones bacterianas y su resistencia a los antibióticos. Caso de estudio: Hospital Oncológico “Dr. Julio Villacreses Colmont Solca”, Portoviejo. Revista Universidad y Sociedad. 2018; vol. 10(no 5, p. 219-223).
27. Aksay E, Yanturali S, BAYRAM B, Hocaoglu N, Kiyani S. A rare side effect of metformin: metformin-induced hepatotoxicity.. Turkish Journal of Medical Sciences, 37(3),. 2007;: p. 173-175.
28. Cone CJ, Bachyrycz AM, Murata GH. Hepatotoxicity associated with metformin therapy in treatment of type 2 diabetes mellitus with nonalcoholic fatty liver disease.. Annals of Pharmacotherapy, 44(10). 2010;: p. 1655-1659.
29. AGUT H,ea. Antivirales (a excepción del VIH y la hepatitis). EMC-Tratado de Medicina. 2017; 21 (1): 1-10.
30. Hurtado Cárcelos A, Hurtado Cárcelos I, Navarro Martínez J, Manzano Sánchez D, Cárcelos Legaz E, Romero Espinosa I. Hepatitis tóxica inducida por fármacos en un paciente con diálisis peritoneal.. Enfermería Nefrológica, 19(4). 2016;: p. 387-389.
31. RAMÍREZ Lea. Características demográficas y clínicas de pacientes coinfectados por VIH y Virus de Hepatitis C en México. Revista Médica MD. 2018; 9 (4): 294-298.

32. Bello Escamilla NV, Montoya Cáceres PA. Adherencia al tratamiento farmacológico en adultos mayores diabéticos tipo 2 y sus factores asociados. *Gerokomos*,. 2017; 28(2), (73-77.).
33. MONTANÉ E, SANTESMASES J. Reacciones adversas a medicamentos. *Medicina Clínica*. 2020, ; 154 (5)178-184.
34. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study.. *Gastroenterology*, 148(7). 2015;; p. 1340-1352.
35. Shen T, Liu Y, Shang J, Xie Q, Li J, Yan M, et al. Incidence and etiology of drug-induced liver injury in mainland China.. *Gastroenterology*, 156(8),. 2019;; p. 2230-2241.
36. Rodgers RJ, Avery JC, Moore VM, Davies MJ, Azziz R, Stener-Victorin EHJ. Complex diseases and co-morbidities: polycystic ovary syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Connections*, 8(3). 2019;; p. 71-75.
37. Sánchez-Cruz JF, Hipólito-Lóenzo A, Mugártegui-Sánchez SG, Yáñez-González RM. Estrés y depresión asociados a la no adherencia al tratamiento en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. *Atención familiar*,. 2016; 23(2), (43-47.).

38. RAMOS RANGEL Y. Adherencia terapéutica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.. Revista de Enfermedades no Transmisibles Finlay,. 2017, ; vol. 7, (no 2, p. 89-98.).
39. Pascacio-Vera GD, Ascencio-Zarazua GE, Cruz-León A, Guzmán-Priego CG. Adherencia al tratamiento y conocimiento de la enfermedad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Salud en tabasco. 2016; 22(1-2),(23-31).
40. MORALES PAHea. Reacciones adversas a betalactámicos: una revisión de tema. Medicina UPB. 2021; 55-64.40(1): 55-64.
41. Soza R Alejandro RPFALMDGIGRJCAJM. Hepatotoxicidad por amoxicilina/ácido clavulánico: caso clínico.. Rev. méd. Chile. 1999; 127(12):1487-1491.
42. Alemán Rivero C. Regulación del metabolismo de carbohidratos a nivel transcripcional por: insulina, glucosa y glucagón. madrid: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA; 2017.
43. SHAH T, JOSLYN JA, LAI J. Daño hepático inducido por ceftazidima.. BMJ Case Reports CP. 2021; 14(12): e246571.
44. Federación Internacional de Diabetes. Federación Internacional de Diabetes - Diabetes Atlas. [Online].; 2015. Acceso 30 de 07 de 2017. Disponible en: <http://www.diabetesatlas.org/>.

45. Diabetes-Org. <http://archives.diabetes.org/>. [Online]; 2017. Acceso 25 de 6de 2020. Disponible en: <http://archives.diabetes.org/es/informacion-basica-de-la-diabetes/datos-sobre-la-diabetes/>.

46. Menéndez-Morales DR CGRLGMBLL. Erradicación de Helicobacter pylori con terapia triple estándar de primera línea. Cienc Tecnol Salud. 2018; 5(1):54–62.

ABREVIATURAS:

AM/CL: Amoxicilina/ácido clavulánico.

AINE: Antiinflamatorio no esteroide.

ALT: Alanina aminotransferasa.

AST: Aspartato aminotransferasa.

GGT: Gamma glutamil transpeptidasa.

DM: Diabetes mellitus.

DM II: Diabetes mellitus tipo II.

FA: Fosfatasa alcalina.

IHA: Insuficiencia hepática aguda.

IMC: Índice de masa corporal.

MALA: Metformina acidosis láctica.

NAFLD: Hígado graso no alcohólico.

TAC: Tomografía axial computarizada.

ANEXOS REQUERIDOS

Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Yo **GABRIEL ANDRES ESCANDÓN REA** portador de la cédula de ciudadanía N° **0106148182**. Declaro ser el autor de la obra: **“HEPATOTOXICIDAD INDUCIDA POR LA ADMINISTRACIÓN DE ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES DIABETES MELLITUS II”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 05 de abril del 2022.



Gabriel Andres Escandón Rea

C.I. 0106148182