

30
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**CUANTIFICACION POR EL METODO DE RADIOINMUNO-
ANALISIS DE LOS NIVELES SERICOS DE PREDNISOLONA,
ADMINISTRADA CON DIFERENTES ANTIACIDOS EN
SUJETOS SANOS Y EN PACIENTES CON HEPATITIS
CRONICA ACTIVA.**



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :

Q U I M I C O

P R E S E N T A :

ROSA MARIA MUÑOZ FUENTES

1 9 8 7



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

CAPITULO	PAGINA
I	INTRODUCCION 1
II	OBJETIVOS 3
III	GENERALIDADES 4
IV	PREDNISOLONA 26
V	TECNICAS 41
VI	MATERIAL Y EQUIPO 47
VII	RESULTADOS 60
VIII	DISCUSION 69
IX	CONCLUSIONES 73
X	RESUMEN 75
XI	BIBLIOGRAFIA. 77

I- INTRODUCCION.

Hasta antes de 1960 los métodos de cuantificación de hormonas esteroideas se realizaban en grupos de metabolitos que se excretaban por la orina. La cuantificación de hormonas proteicas se -- realizaba también en extractos urinarios por medio de bioensayos, y la de hormonas tiroideas en plasma ó en suero mediante la cuantificación de iodo. La disponibilidad de hormonas esteroideas marcadas -- isotópicamente y de trazadores radiactivos principalmente ^{125}I , ^{131}I -- hizo posible la utilización de métodos sofisticados que en la década de los sesentas permitió valorar en la sangre la mayor parte de hormonas esteroideas con actividad biológica reconocida. Estos métodos requerían gran volumen sanguíneo, tediosos procesos de purificación cromatográfica requiriendo demasiado tiempo, para el limitado número de muestras a procesar, resultando así procedimientos inadecuados para realizarse en forma rutinaria.

Los trabajos de Berson y Yallow en 1957-1960 con anticuerpos antiinsulina y los de Ekins en 1960 con proteínas naturales séricas transportadoras de tiroxina, dieron por resultado métodos de una gran sensibilidad y fácil realización que son la base del ---- Radioinmunoanálisis (R.I.A.)

El metabolismo periférico de hormonas esteroideas en el --

hígado, intestino y otros tejidos involucran principalmente oxidación, reducción y conjugación. Las hormonas esteroideas metabolizadas son excretadas por el hígado y riñón principalmente en forma de sulfatos y glucurónidos.

Los esteroideos y principalmente los corticosteroides constituyen en la actualidad uno de los recursos terapéuticos más usados en medicina. Se ha calculado aproximadamente que uno de cada diez pacientes internados en hospitales recibe cualquiera de las formas de dichos esteroideos. De estos esteroideos se sabe que la Prednisona y la Prednisolona son los que ocupan casi el 85% del total de prescripciones; además la Prednisolona es el compuesto sintético oral que más se utiliza en el tratamiento de la Hepatitis Crónica Activa (H.C.A.), aunque su farmacocinética solo se ha podido estudiar recientemente. Normalmente los corticosteroides se administran con antiácidos líquidos debido a que muchos pacientes se quejan del aparato digestivo y otros síntomas producidos por la ingestión de éstos fármacos por vía oral. En este trabajo se trata de establecer si la ingestión simultánea de antiácidos puede tener algún efecto sobre la absorción de los corticoesteroides y si esto puede alterar de alguna forma la respuesta terapéutica que ellos inducen.

II- OBJETIVOS.

- 1.- Cuantificar los niveles séricos de Prednisolona por medio del método de Radioinmunoanálisis(R.I.A.).
- 2.- Observar si la ingestión simultánea de diversos tipos de antiácidos modifica la absorción, metabolismo y respuesta clínica de corticosteroides en sujetos sanos y en pacientes con hepatitis crónica activa.

III- GENERALIDADES.

-Anatomía y fisiología del hígado

-Patología y clasificación de las diversas entidades patológicas

-Hepatitis crónica:Generalidades

Manifestaciones clínicas

Exámenes de laboratorio

Diagnóstico

Tratamiento

Profilaxis.

HIGADO

El hígado es el órgano más grande del cuerpo humano, pesa alrededor de 1500 gr en el adulto. Está ubicado en el cuadrante superior-derecho, donde se haya cubierto y protegido por las costillas, excepto - en la zona epigástrica. Está rodeado de una cápsula de tejido conectivo, la cápsula de Glisson y de peritoneo que lo rodea totalmente, excepto - en la zona triangular donde la superficie superior está en contacto con el diafragma y en la zona donde la glándula suprarrenal derecha se pone en contacto con su superficie inferior. Las hojas peritoneales derecha e izquierda se unen para formar el ligamento falciforme, que une el hígado y el diafragma y lo divide anatómicamente en dos lóbulos: derecho e izquierdo. En la superficie inferior, los ligamentos redondo y venoso, con - las correspondientes fisuras delimitan otros 2 lóbulos: cuadrado y caudado. Más importante que esta división anatómica en cuatro lóbulos es la - clasificación funcional en lóbulos derecho e izquierdo considerando las áreas irrigadas por las respectivas ramas de la arteria hepática y vena porta, y drenados por los dos conductos biliares: derecho e izquierdo (6,12)

IRRIGACION: El 80% del riego arterial proviene de la vena porta y el 20% de la arteria hepática. Ambas se dividen en arterias derecha e izquierda y ramas interlobares e interlobulares. Los vasos más peque-

ños drenan en los sinusoides hepáticos. Estos a su vez desembocan en las venas centrales, que a su vez convergen hacia las venas -- sublobulares que se unen en las venas hepáticas derecha, media e izquierda.

HISTOLOGIA: El hígado puede ser dividido en pequeñas u nidades anatómicas o lobulillos o en unidades funcionales más -- grandes, llamadas acinos.

Los lobulillos están compuestos de una vena central y el conjunto de cordones de hepatocitos, que divergen en forma -- centrípeta desde ella, hacia la periferia, donde se encuentran -- los espacios portales, que son zonas de tejido conectivo que con tienen la tríada vena porta, arteria hepática y conductos biliar-- res.

A su vez, los cordones de hepatocitos, están rodeados -- por sinusoides delineados por células reticuloendoteliales. En-- tre los hepatocitos y las células de Kupffer hay un espacio vir tual de Disse, que representa un espacio colector linfático. En-- tre los hepatocitos de un mismo cordón epitelial hay minúsculos espacios que pueden visualizarse solo con el microscopio elec-- trónico; los canalículos biliares, que se anastomosan entre sí y -- convergen hacia los espacios portales formando pequeños conduc-- tos colangiololes en la periferia del lobulillo. (13, 32)

El acino o unidad funcional, corresponde a todas las -- zonas que drenan bilis en el espacio portal. Comprende porciones de varios--

lobulillos adyacentes. Según este concepto, el espacio portal se halla en la zona central, y las venas centrales, en la periferia del acino.

Como la sangre drena desde la vena porta y la arteria hepática hacia la vena central, hay un gradiente de oxígeno que disminuye hacia ésta última. Pueden distinguirse tres zonas: zona 1 alrededor del espacio portal, es la mejor oxigenada y por ende más resistente a daños isquémicos o tóxicos, la zona 3 que rodea la vena central, es la menos oxigenada y por lo tanto más susceptible a agentes tóxicos o anoxia; la zona 2 o intermedia tiene una sensibilidad media. La célula hepática realiza una enorme cantidad de funciones metabólicas entre las que destacan:

- a)-Almacenamiento de glucógeno y también de proteínas, vitaminas y diversas sustancias necesarias para la formación y regeneración de la sangre.
- b)-Síntesis de las proteínas del plasma, factores de coagulación y diversas enzimas.
- c)-Secreción de bilis.
- d)-Función desintoxicante de algunas sustancias tóxicas endógenas y exógenas.
- e)-Destrucción y formación de glóbulos rojos.
- f)-Intervención fundamental en el metabolismo intermediario y en consecuencia en el metabolismo energético. (6)

PATOLOGIA.

HEPATITIS VIRAL:

La hepatitis viral es una infección sistémica que afecta fundamentalmente al hígado; de hecho la inflamación y la necrosis hepáticas son las responsables de las manifestaciones clínicas y bioquímicas. La hepatitis es producida por varios virus con características epidemiológicas e inmunológicas distintas pero que originan síntomas y signos clínicos similares aunque algunos estudios sugieren diferencias en la patogenia de la necrosis hepática y en el comportamiento clínico. (13)

Se conocen varios tipos de hepatitis viral de los cuales los más importantes que afectan al hombre son: la hepatitis A causada por el virus A (HAV), la hepatitis B producida por el virus B (HBV) y la hepatitis no A no B (NANB) causada al parecer por tres virus distintos.

Recientemente se ha demostrado otra variedad de hepatitis causada por el virus Delta, ésta puede ocurrir simultáneamente con una hepatitis B, o sobre infectar a portadores crónicos del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.

Existen otros virus que en forma menos frecuente pueden causar hepatitis y que son el Citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr cuyas repercusiones clínicas en otros órganos son más comunes que el compromiso hepático.

El hombre puede verse afectado también por numerosos fármacos

cos que por acción directa o por reacciones de idiosincrasia pueden producir hepatitis tóxica.

El descubrimiento de los diferentes marcadores serológicos de los virus A, B y Delta permite hacer un diagnóstico etiológico preciso de estas tres entidades, y por exclusión, de la hepatitis NANB.

Al tratar de determinar la naturaleza de cualquier trastorno hepático es útil comenzar por conocer la probable localización anatómica y carácter morfológico de la lesión subyacente, antes de proceder al estudio de su etiología. A pesar de las íntimas relaciones que existen entre los principales componentes funcionales del hígado y la tendencia de las lesiones de cada uno a afectar secundariamente a los demás, por lo general es posible diferenciar los padecimientos que tienen su origen en el parénquima hepático, las vías biliares y los vasos. En muchos casos la etiología es desconocida, mientras en otros puede inferirse por el carácter de las lesiones. Por dicha razón la clasificación morfológica de los padecimientos del hígado es más útil que la que se basa en factores etiológicos. (13)

CLASIFICACION DE LAS ENFERMEDADES DEL HIGADO:

I- PARENQUIMATOSAS

A.-Hepatitis: viral, tóxica, asociada con infecciones generales, granulomatosa.

B.-Cirrosis:de Laennec,postnecrótica,biliar,cardfaca,hemocromatosis,enfermedad de Wilson.

C.-INFILTRACIONES:grasa,hierro,glicógeno,amiloide,linfoma,enfermedad de Gaucher,enfermedad de Niemann Pick.

D.-Lesiones que ocupan espacio:tumores,abscesos amibianos,abscesos-piúgenos,sifiloma,quiste equinocócico.

E.-Trastornos funcionales de etiología desconocida:Hiperbilirrubinemia constitucional,ictericia idiopática con pigmentación hepática,ictericia familiar no hemolítica en el recién nacido.

II- HEPATOBILIARES.

A.-Obstrucción biliar extrahepática:cálculos estenosis,neoplasias.

B.-Colangitis.

III- VASCULARES.

A.-Congestión pasiva crónica.

B.-Cirrosis cardfaca.

CSíndrome de Budd-Chiari

D.-Trombosis de la vena porta

E.-Pileflebitis

F.-Síndrome de Cruveilhier-Baumgarten.

HEPATITIS A

La infección por virus A (HAV) es la causa más frecuente de hepatitis durante la infancia, afecta predominantemente a niños--- entre 5 y 14 años de edad. En los países subdesarrollados la prevalencia de hepatitis A es muy elevada, los resultados de la determinación de anticuerpos contra el virus es del 90% en la población adulta. En México rara vez se identifican casos de hepatitis A en personas mayores de 40 años de edad.

La transmisión de la hepatitis A se lleva a cabo casi exclusivamente por vía fecal-oral a través de la ingestión de bebidas o alimentos contaminados con heces que contienen el virus. En la mayor parte de los casos, la infección es asintomática, especialmente en los niños escolares. El HAV rara vez provoca hepatitis fulminante y no hay evidencia que cause hepatitis crónica. (32)

Descripción del virus:

El virus A es un enterovirus cuyo genoma está formado por ácido ribonucleico de una cadena; tiene una morfología esférica y mide 27 nm. Es el único virus de la hepatitis que se ha cultivado in vitro y sólo se le ha identificado un antígeno, el antígeno HAV. El HAV se replica principalmente en el hígado, la viremia que provoca es de corta duración y la excreción por la bilis explica su eliminación en las heces.

La hepatitis A tiene un período de incubación de 15 a cuarenta días; se caracteriza por síntomas inespecíficos (malestar general, náusea, vómito, dolor en hipocondrio derecho) con duración de 3 a 10 días (fase preictérica).

La ictericia, la coluria, la acolia y la alteración de la función hepática con elevación de las transaminasas y de las bilirrubinas caracterizan la fase aguda. Después de 2 a 4 semanas la ictericia desaparece y se normalizan las transaminasas.

MARCADORES VIRALES.

Los marcadores para la hepatitis A son: el antígeno HAV y los anticuerpos contra el HAV. El antígeno puede detectarse en el hígado, en las heces y el suero de los pacientes, aparece rápidamente durante las 2 primeras semanas después del contagio, y disminuye justamente cuando las manifestaciones clínicas se hacen evidentes.

El antígeno HAV desencadena la producción de anticuerpos de tipo IgM e IgG (IgM e IgG anti-HAV) en el suero, e IgA en el tracto gastrointestinal.

Los anticuerpos anti-HAV aparecen en el suero poco antes de o simultáneamente con la elevación de las transaminasas; al inicio la respuesta inmune anti-HAV es predominantemente de anticuerpos IgM cuya duración aproximada es de 2 a 4 meses; cuando los anticuerpos IgM anti-HAV disminuyen, los títulos de IgG anti HAV se incrementan.

rápidamente y alcanzan su nivel máximo entre los 3 y 6 meses después del comienzo de la enfermedad.(19)

HEPATITIS B.

El período de incubación de la hepatitis B es de 1 a 3 meses, aunque puede ser más prolongado y parece depender de la cantidad y del sitio de inoculación. Las vías de inoculación de más impacto epidemiológico son la percutánea (a través de sangre, productos sanguíneos o instrumentos contaminados), sexual y perinatal (transmisión vertical).

Se considera que aproximadamente el 5% de la población mundial está infectada crónicamente por HBV, aunque en ciertos países el porcentaje es mayor y puede alcanzar hasta el 20% de la población. La frecuencia de infección por HBV posterior al pinchazo con una aguja contaminada con HB Ag es del 10 al 15%, mientras que entre los contactos sexuales de pacientes con hepatitis B aguda, el 25 a 40% adquiere la infección.

La transmisión perinatal ocurre predominantemente durante el parto, en los recién nacidos de mujeres con hepatitis aguda tipo B en el tercer trimestre del embarazo ó que son portadoras crónicas -- del HB Ag, especialmente cuando además son positivas para el HBeAg.

Un porcentaje importante de pacientes, particularmente niños, son asintomáticos durante la infección aguda.

En los enfermos sintomáticos, el cuadro clínico es, en general, similar al de los otros tipos de hepatitis viral. En enfermos con hepatitis B es común en el período prodómico encontrar artralgias, fiebre y rash como manifestaciones de enfermedad por complejos inmunes.

Aproximadamente el 5% de los pacientes que sufren un cuadro de hepatitis B aguda, desarrollan infección crónica, y el 3% hepatitis crónica activa.

HEPATITIS CRONICA ACTIVA.

Las hepatitis crónicas activas pueden ser definidas como -- padecimientos inflamatorios del hígado de un curso mayor de 6 meses.

Las hepatitis crónicas se pueden clasificar en: Hepatitis -- crónica persistente y Hepatitis crónica activa.

La hepatitis crónica persistente es una enfermedad benigna y autolimitada. Por el contrario, la hepatitis crónica activa con frecuencia tiene una evolución desfavorable y puede progresar hacia la cirrosis del hígado.

La hepatitis crónica activa es un síndrome caracterizado -- por la alteración progresiva de la función hepatocelular y destrucción del tejido hepático que puede conducir al desarrollo de cirrosis e insuficiencia hepática. Se puede decir seguramente que este síndrome tiene más de una etiología. Del 10 al 40% de los casos, dependiendo de la parte del mundo en que sean informados, se asocian con--

la presencia de antígeno de superficie de la hepatitis B (Ag_sHB) y -- aparentemente representan una secuela de la infección por hepatitis-- por virus B.

Para considerar como crónico a un cuadro de hepatitis de-- ben haber transcurrido, cuando menos, de 3 a 6 meses desde la iniciación del padecimiento. (31)

CRITERIOS CLINICOS:

En ocasiones, el enfermo puede presentar fatiga y anorexia -- de presentación gradual, seguida de ictericia, indicando la presencia -- de daño hepático crónico.

Existen evidencias obtenidas a través de estudios prospec-- tivos con enfermos con hepatitis viral aguda, en quienes se han trata-- do de encontrar la frecuencia de síndromes crónicos, los cuales se -- presentan con más frecuencia en sujetos que han padecido una enferme-- dad aguda inaparente, que después de hepatitis viral aguda clínicamen-- te reconocible.

En general, los casos asociados con Ag HB positivo tienden-- a presentarse en adultos jóvenes del sexo masculino, mientras que los que presentan características de autoinmunidad se presentan predomi-- nantemente en las mujeres jóvenes.

La exploración física frecuentemente muestra ictericia, he-

patomegalia moderada o importante, esplenomegalia y telangiectasias, el edema y la encefalopatía hepática son de presentación tardía.

CRITERIOS BIOQUIMICOS:

Para considerar que una hepatitis crónica es activa se consideran fundamentalmente los niveles de transaminasas y de gammaglobulina del suero. (32)

Las transaminasas deben encontrarse de 5 a 10 veces por -- arriba de los valores normales, en determinaciones sucesivas, por lo -- menos con un mes de intervalo. La gammaglobulina sérica debe estar -- cuando menos al doble del valor máximo normal, también en determina-- ciones sucesivas.

Es posible que las alteraciones antes mencionadas sean in-- termitentes por lo cual también se ha considerado que las elevacio-- nes señaladas, siempre y cuando se presenten 3 veces en el curso de -- un año, son diagnósticas de hepatitis crónica activa.

CRITERIOS HISTOLOGICOS:

La hepatitis crónica activa se caracteriza histológicamen-- te por acúmulo de linfocitos y células plasmáticas tanto en los espa-- cios portales como en focos de necrosis diseminados en los lobuli-- llos hepáticos. Además hay ruptura de la placa limitante del lobuli-- llo hepático adyacente al espacio portal, con extensión de la reac-- ción inflamatoria hacia el parénquima hepático. En éstas zonas, los he

patocitos en vías de necrosarse parecen atrapados por el proceso inflamatorio, dando lugar a la llamada piecemeal necrosis y pequeños acúmulos de hepatocitos pueden estar rodeados por el proceso inflamatorio dando lugar a las llamadas rosetas.

La inflamación varía en gravedad y distribución y en los enfermos con predominio de manifestaciones autoinmunes, se observa aumento de las células plasmáticas.

El patrón histológico de colapso lobular y puentes de necrosis entre los espacios portales y las venas centrolobulillares -- ha sido llamado necrosis submasiva o necrosis en puente y tiene pronóstico particularmente ominoso. A pesar del tratamiento adecuado, el 25% de estos enfermos mueren antes de 5 años.

La fibrosis portal es variable, pero en los casos más graves, hay depósito importante de tejido fibroso en los espacios portales, acompañado de colapso de la arquitectura lobulillar y formación de puentes fibrosos entre espacios porta-vecinos y venas centrolobulillares. En estadios avanzados, la imagen de cirrosis puede opacar el elemento inflamatorio crónico del cuadro, y en consecuencia, se hace diagnóstico de cirrosis hepática.

FACTORES INMUNOLOGICOS EN LA HEPATITIS CRONICA ACTIVA.

La persistencia del antígeno de superficie de la hepatitis-B, como marcador de infección viral sugiere un defecto de inmunidad -- celular, lo mismo que la reducción de linfocitos T que se observa en -- los casos de hepatitis crónica activa.

Otros factores que sugieren relación de la hepatitis crónica activa con problemas inmunológicos, incluyen la presencia de elevaciones séricas de IgG que se presentan en el 80% de los enfermos, elevaciones de la IgM que se observa en el 50% de los casos estudiados y de IgA, presentes en el 20% de los pacientes.

Entre el 15 y el 20% de los enfermos con hepatitis crónica-activa tienen otra enfermedad autoinmune asociada entre ellas, se incluyen el síndrome de Sjogren, la colitis ulcerosa inespecífica crónica, la artritis reumatoide, la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad -- de Crohn, la crioglobulinemia.

Finalmente, el hecho de que los enfermos con hepatitis crónica activa respondan con frecuencia a la terapéutica inmunosupresora antiinflamatoria sugiere también etiología autoinmune de la enfermedad. (32)

POBLACIONES DE ALTO RIESGO:

Las poblaciones con alto riesgo para desarrollar hepatitis crónica activa incluyen a enfermos que están frecuentemente en contac

to con virus de la hepatitis B, ya que el virus de la hepatitis A, -- aparentemente no puede ocasionar hepatitis crónica activa y/o cirrosis.

Los enfermos politransfundidos están expuestos a desarrollar hepatitis viral en múltiples ocasiones.

Después de un ataque de hepatitis viral aguda, los enfermos tienen entre el 1 y el 5% de posibilidades de desarrollar hepatitis crónica activa, dependiente del agente viral causante de la hepatitis. Los enfermos sujetos a 4 transfusiones sanguíneas presentan alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático hasta en un 50% de las ocasiones. Cuando se reciben más de 30 transfusiones sanguíneas como acontece con los enfermos hematólogicos, todos los enfermos tienen 1 o más pruebas funcionales hepáticas anormales.

Otra población con alto riesgo para desarrollar hepatitis crónica activa son los drogadictos. En un grupo de 320 sujetos con adicción a narcóticos, estudiados en el estado de Nueva York, E.U.A., se encontró que el 52% de ellos tenían anticuerpos antiantígeno de superficie de la hepatitis B positivo y que el 6% de ellos tenían el antígeno presente.

Al comenzarse el estudio, 40% de los drogadictos tenían alteraciones persistentes de las pruebas de funcionamiento hepático y, en el 20% de ellos se demostró por medio de biopsia hepática la existencia de hepatitis crónica activa o persistente.

Lo anterior no es sorprendente si se considera que el drogadicto se inyecta el estupefaciente directamente en las venas, en forma prácticamente cotidiana, sin los cuidados elementales de higiene y también si consideramos que las condiciones de desnutrición, promiscuidad y falta de aseo en que se desarrollan estos grupos sociales. Lo anterior también explica probablemente las frecuentes epidemias de hepatitis - que han sido documentadas en estos grupos.

HEPATITIS CRONICA ACTIVA EN NIÑOS.

La hepatitis crónica activa en niños puede presentarse con las mismas características observadas en los adultos. El padecimiento es poco frecuente; sin embargo en nuestro medio más de la mitad de los casos pediátricos acuden a consulta en etapa de cirrosis. En este estadio de la evolución del padecimiento, la utilidad del tratamiento con corticoesteroides e inmunosupresores es muy limitada.

Una biopsia hepática por punción puede llevarse a cabo bajo anestesia general. La biopsia es indispensable para el diagnóstico y tratamiento correcto de los niños.

La importancia de establecer el diagnóstico correcto en forma temprana y de iniciar el tratamiento en seguida puede hacerse evidente por el hecho de que de 28 pacientes pediátricos tratados con corticoesteroides solamente en tres no se observó respuesta terapéutica.

TRATAMIENTO:

La mortalidad de los pacientes con hepatitis crónica activa (H.C.A.) puede ser hasta del 50%, 3 años después de haber sido establecido el diagnóstico. La causa más frecuente de la muerte de los enfermos es el desarrollo de cirrosis del hígado con complicaciones.

Cuando el diagnóstico de hepatitis crónica activa se establece únicamente por la imagen histológica característica, en ausencia de alteraciones clínicas y bioquímicas, habitualmente no se recomienda tratamiento con corticoesteroides e inmunosupresores, especialmente si la imagen histológica tiene menos de 6 meses de evolución.

Los enfermos con imagen histológica de hepatitis crónica activa (H.C.A.) con puentes de necrosis multilobulares deben recibir tratamiento enérgico, especialmente si se recuerda que el 20% de ellos mueren en el curso de los siguientes 3 años.

Los enfermos con imagen histológica de H.C.A. producida por drogas, enfermedad de Wilson, alcoholismo u otros tóxicos no son candidatos al uso de corticoesteroides e inmunosupresores.

TRATAMIENTO CONVENCIONAL:

En tres estudios controlados llevados a cabo en Estados Unidos e Inglaterra se demostró el beneficio terapéutico de la administración de Prednisona-Prednisolona, sola o acompañada de azatioprina, en 159 enfermos con H.C.A.. La supervivencia de estos pacientes fue del 80% al 90% al cabo de 5 años.

Por el contrario, los enfermos incluidos en un grupo control tratado únicamente con azatioprina o placebo mostraron una mortalidad del 50% a los tres años. Aproximadamente, el 80% de los enfermos con H.C.A. tratados con corticoesteroides y azatioprina pueden presentar remisión del padecimiento después de recibir la medicación durante 6 a 36 meses.

El tratamiento es empírico y está basado en el efecto anti-inflamatorio general de los corticoesteroides y en el efecto inmunopresor de la azatioprina, asumiendo que el padecimiento es total o parcialmente de origen autoinmune.

CARACTERISTICAS DE LA HEPATITIS CRONICA EN MEXICO:

Las alteraciones clínicas observadas al momento de establecer el diagnóstico de hepatitis crónica activa en 40 enfermos estudiados en el Instituto Nacional de la Nutrición se muestra en la tabla 1.

Manifestaciones clínicas en 40 pacientes con H.C.A.*

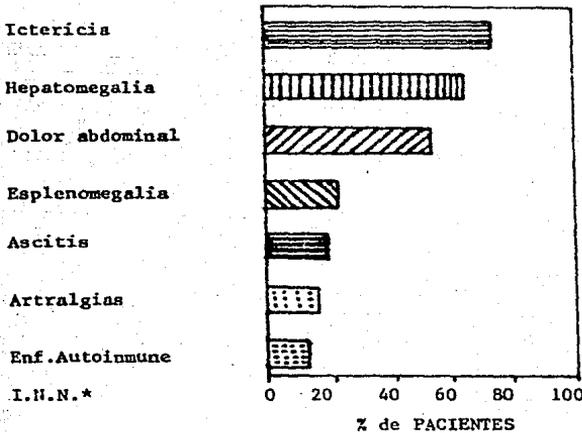


Tabla 1.

Las alteraciones clínicas de 40 pacientes con H.C.A. estudiados en nuestro medio (Instituto Nacional de la Nutrición) no difieren de las alteraciones encontradas en otros países.

En nuestra población, la H.C.A. se presenta con igual frecuencia en hombres que en mujeres, en contraste con las poblaciones - anglosajonas, en donde ocurre más frecuentemente en el sexo femenino - que en el masculino. Los cambios patológicos encontrados en los exámenes de laboratorio y en la biopsia hepática se muestran en la tabla 2.

Alteraciones de laboratorio en 40 pacientes con H.C.A.*

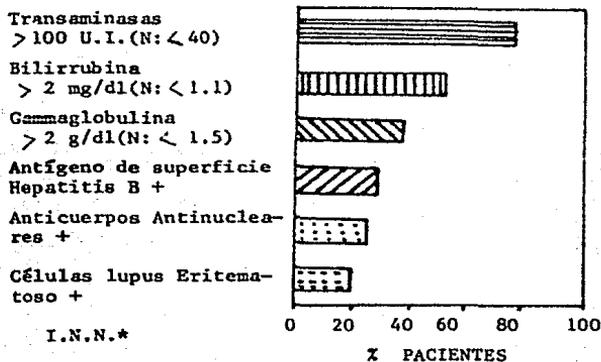


Tabla 2.

Las alteraciones en los exámenes de laboratorio en 40 pacientes con H.C.A. son también similares a los informados en otros países. En nuestro caso la positividad del Ag HB es tres veces más frecuente que en pacientes anglosajones.

En nuestro grupo, se pudo investigar, la presencia en suero - del antígeno de superficie de la hepatitis B en 34 enfermos.

En 11 de los 34 se pudo comprobar la frecuencia de este antígeno, lo cual da un porcentaje de positividad de 32%, que es 3 veces más alto que lo observado en poblaciones sajonas. En otras poblaciones como Israel con población mixta, la positividad para este antígeno se ha informado cercana al 28%, la cual es similar a la encontrada en -- nuestros enfermos. (25)

En nuestros enfermos, la cirrosis hepática se presentó menos frecuentemente que en la población anglosajona (30% contra 56%).

De los cuarenta pacientes estudiados, tres pacientes tuvieron además, síndromes de Sjogren, un enfermo tuvo colitis ulcerosa crónica inespecífica y 2 enfermos tuvieron artritis reumatoide.

IV- PREDNISOLONA.

CORTICOSTEROIDES:

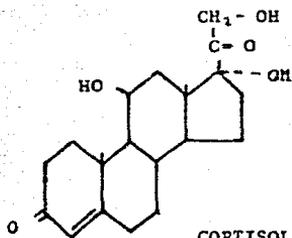
Las glándulas suprarrenales, situadas en el polo superior de ambos riñones, constan de 2 partes distintas: la médula y la corteza. La médula suprarrenal está en relación funcional directa con el sistema nervioso simpático y secreta las hormonas adrenalina y noradrenalina. La corteza suprarrenal secreta un grupo de hormonas llamadas corticosteroides los cuales se dividen en mineralocorticoides y glucocorticoides.

Los mineralocorticoides actúan principalmente sobre los -- electrolitos de los líquidos extracelulares. Los glucocorticoides fueron llamados así porque uno de sus principales efectos es elevar la concentración de glucosa en sangre, además de tener otros efectos en el metabolismo de grasas, proteínas y carbohidratos.

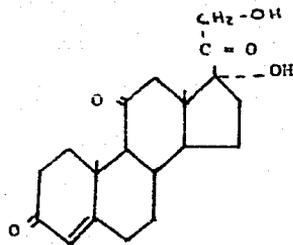
Se han aislado más de 30 esteroides de la corteza suprarrenal, pero solo dos de ellos, la aldosterona el principal mineralocorticoide y el cortisol el principal glucocorticoide tienen notable importancia en las funciones endócrinas del organismo. (12)

El descubrimiento de la actividad antiinflamatoria de los -- esteroides suprarrenales intensificó enormemente la investigación de las funciones de la corteza suprarrenal, el metabolismo y la actividad biológica de los esteroides en general. Los esteroides suprarrenales y compuestos relacionados se usan principalmente en medicina por sus -- efectos antiinflamatorios.

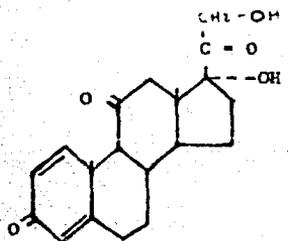
Ejemplo de 6 de los corticoesteroides más importantes por su acción antiinflamatoria.



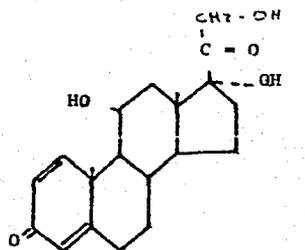
CORTISOL



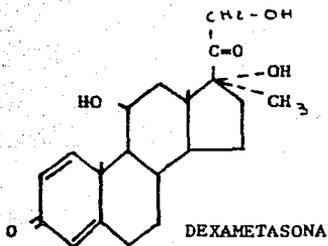
CORTISONA



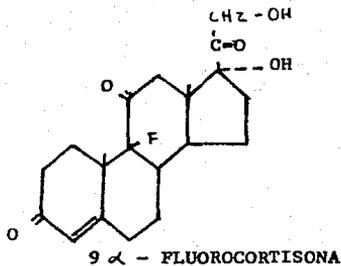
PREDNISONA



PREDNISOLONA



DEXAMETASONA



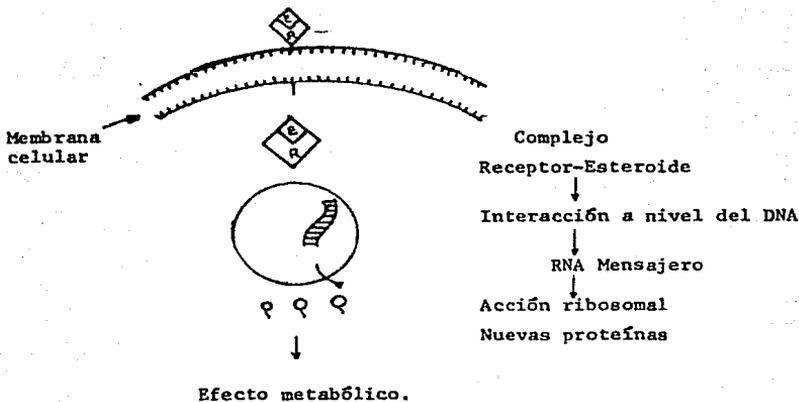
9α - FLUORCORTISONA

MECANISMO DE ACCION DE LOS CORTICOIDES:

Los corticoesteroides ejercen su efecto biológico modificando el metabolismo celular intermediario, produciendo un efecto antiinsulínico en la síntesis de glucosa a nivel hepático. (8)

Se ha sugerido que para que tenga lugar el efecto biológico de los corticosteroides, se requiere de un receptor localizado teóricamente en la membrana celular, que transporta el corticoesteroide hacia el núcleo en donde otra proteína aceptora transmitirá el mensaje al DNA, produciéndose en respuesta, RNA mensajero que posteriormente, a nivel ribosomal, va a inducir la síntesis de proteínas específicas o de enzimas que van a traducir el efecto glucocorticoide y antiinflamatorio como se observa en la siguiente figura. (27,2,7)

MECANISMO DE ACCION DE LOS CORTICOSTEROIDES:

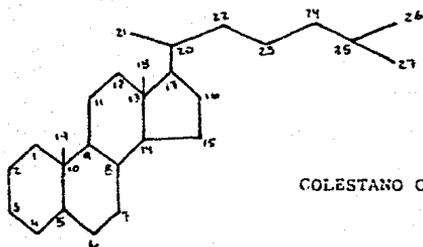


En la figura anterior se muestra el mecanismo de acción de los corticoesteroides. El esteroide penetra a través de un receptor celular, que lo transporta al núcleo. En el núcleo se produce una interacción a nivel de DNA cuya información se transmite a la célula a través de RNA mensajero, el cual lleva a cabo el efecto metabólico final.

La investigación sobre glucocorticoides, condujo al desarrollo de diversos esteroides nuevos con potencia antiinflamatoria notablemente mayor que la cortisona, aunque su influencia sobre el metabolismo de carbohidratos generalmente es paralela a su actividad antiinflamatoria. Una importante ventaja de los nuevos esteroides, como Prednisona, metilprednisolona, triamcinolona y dexametasona es que estos -- esteroides antiinflamatorios, ejercen poco efecto sobre la resorción renal de sodio, mientras conservan potente actividad antiinflamatoria.

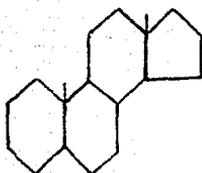
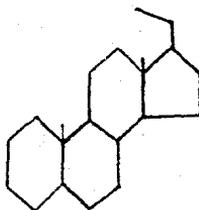
(11)

Todas las hormonas esteroides tienen el sistema cíclico del ciclopentanoperhidrofenantreno como su núcleo químico; dependiendo del número y arreglo de los carbonos en la molécula esteroideal llegan a pertenecer a diferentes series de esteroides. La estructura y configuración de los esteroides que pertenecen al Colestano (C-27), Pregnano (C-21), Androstando (C-19) y Estrano (C-18) como se muestra en la figura:

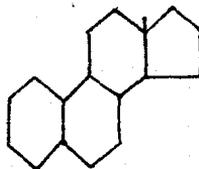


COLESTANO C-27

PREGNANO C-21



ANDROSTANO C-19



ESTRANO C-18

Estructura y configuración de los esteroides pertenecientes a la serie del: Colestano, Pregnano, Androstano y Estrano.

ESTRUCTURA QUIMICA:

Los glucocorticoides son esteroides con 21 átomos de carbono en su molécula. El cortisol es el corticoesteroide que circula en mayor concentración en la sangre y modificaciones en su estructura molecular han dado lugar a la generación de glucocorticoides semisintéticos como la Prednisolona, la que difiere del Cortisol con la presencia de una doble ligadura a nivel de C-1, C-2, la presencia de esta doble ligadura aumenta el efecto antiinflamatorio del esteroide. La introducción de radicales halogenados en posición C-10 como ocurre en la dexametasona, hace que se potencie el efecto glucocorticoide tomando como unidad de cortisol en 20 o 30 veces. (10)

Las modificaciones estructurales que producen el efecto corticocosteroide son: la doble ligadura en posición C-1 y C-2, la presencia de un grupo hidroxilo en posición C-11, una doble ligadura en posición C-4, C-5, un grupo cetónico en el carbono 20, y la introducción de un radical halogenado en el carbono 10.

Las diversas equivalencias de los corticoesteroides se refieren tomando como base el efecto del cortisol como unidad y se relacionan el efecto antiinflamatorio y mineralocorticoide, estas equivalencias relativas se señalan en la tabla 3:

TABLA 3:

ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS CORTICOESTEROIDES.

Duración del efecto	Potencia Glucocorticoide	Equivalencia en mg.	Actividad Mineralocorticoi de.
ACCION CORTA.			
Cortisol	1.0	20	±
Cortisona	0.8	25	±
Prednisona	4.0	5	±
Prednisolona	4.0	5	±
Metil-prednisolona	5.0	4	±
ACCION INTERMEDIA			
Triamcinolona	5.0	4	±
ACCION PROLONGADA			
Betametasona	25.0	0.6	±
Dexametasona	30.0	0.75	±

FARMACOLOGIA DE LOS CORTICOESTEROIDES:

La vida media del cortisol en la circulación en humanos, es de aproximadamente 80 a 115 minutos. Los valores para otros corticoesteroides frecuentemente prescritos son: cortisona 20min., dexametasona de 100 a 200 min.

Los valores de vida media de metil -prednisolona se han informado entre 70 y 180 min..La relación entre la potencia biológica y la vida media, no es estricta, ya que existen corticoesteroides con vida media muy prolongada que tienen un efecto biológico muy reducido y por el contrario existen corticoesteroides con un efecto glucocorticoide muy importante como la dexametasona, que tiene una vida semejante a la de esteroides con menor efecto biológico. Esto se debe a que las modificaciones estructurales como la introducción de un halógeno en posición 10 no modifican la farmacodinamia del compuesto (vida media) pero sí modifican su potencia farmacológica (efecto biológico).

Algunos factores farmacológicos pueden aumentar la incidencia de efectos colaterales indeseables. Por ejemplo la depuración plasmática de los esteroides y el grado de unión de estas hormonas a las proteínas transportadoras de corticoesteroides; la albúmina y la globulina transportadoras de cortisol o transcortina.

PAPEL DEL HIGADO EN EL METABOLISMO DE LOS CORTICOESTEROIDES.

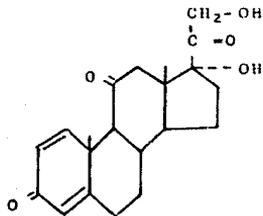
La actividad biológica de los glucocorticoides, depende de la presencia de un grupo hidroxilo en el carbono 11. Así por ejemplo la cortisona y la prednisona son compuestos 11 beta cetónicos que carecen de efecto glucocorticoide, hasta no ser convertidos in vivo a cortisol y prednisolona que son sus respectivos 11 beta hidroxiderivados. (15)

Esta reacción ocurre predominantemente en el hígado, pero --

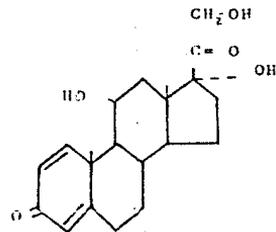
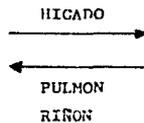
también se realiza en menor grado en tejidos periféricos.

La aplicación directa de cortisona o de prednisona en la piel, no es efectiva en el tratamiento de padecimientos dermatológicos que responden a la aplicación tópica de cortisol o de prednisolona. Cuando la prednisona y cortisona son aplicadas por vía sistémica, se produce un efecto muy semejante al que tienen sus 11 beta hidroxiderivados, pues son rápidamente 11 hidroxilados a nivel hepático.

El hígado juega un doble papel en el metabolismo de los corticoesteroides. Primero, es el sitio de reducción e inactivación de los corticoesteroides, lo anterior es necesario para su eliminación urinaria. Segundo, el hígado puede alterar el transporte en el suero de los corticoesteroides, ya que es el sitio donde se sintetizan la albúmina y la transcortina, las dos principales proteínas transportadoras de cortisol en el suero. Originalmente se pensó, en que los pacientes con daño hepático la 11 beta hidroxilación estaba francamente deprimida. Sin embargo, estudios recientes han mostrado que pacientes con H.C.A. incluyen algunos con cirrosis establecida, presentan conversión adecuada de prednisona a prednisolona, haciendo poco probable que la prescripción de un corticoesteroide tenga ventaja sobre el otro, ya que son prácticamente intercambiables. (28)



PREDNISONA



PREDNISOLONA
 (Metabolito activo)

Metabolismo de Prednisona a su metabolito activo Prednisolona
 en hígado, pulmón y riñón.

La introducción de prednisona y prednisolona en la terapéutica fue de la mayor importancia práctica, puesto que su elevada acción antiinflamatoria no se acompaña de una elevada retención de sodio.(24)

La prednisona es el glucocorticoide sintético oral más usado en la práctica clínica, y en el hígado es donde se produce su conversión metabólica a prednisolona que es su forma farmacológicamente activa.

Aunque la prednisolona se ha usado por más de 20 años, hay poca información acerca de su metabolismo, farmacocinética y efectos terapéuticos.

La prednisona se prescribe frecuentemente en el tratamiento de la H.C.A.(17,12) y debe ser reducida a su 11 beta hidroxicompuesto para convertirlo en su derivado terapéuticamente activo que es la Prednisolona(10). Esta conversión depende de la 11 beta dehidrogenasa localizada principalmente en el hígado(12). Recientemente se demostró que el deterioro de la función hepática resulta en un importante defecto en el metabolismo de prednisolona a partir de prednisona dado por vía venosa.

Sin embargo, la prednisona se administra por vía oral a pacientes con H.C.A., y las concentraciones séricas de prednisolona dependerán de la absorción intestinal de prednisona y su conversión a prednisolona en el hígado y además de la dosis ingerida.(29)

ANTIACIDOS GASTRICOS.

La neutralización del ácido clorhídrico gástrico como finalidad primaria del tratamiento de la úlcera péptica fue reconocida - primeramente por Sippy (1923), aunque los antiácidos como el carbonato cálcico y el bicarbonato sódico ya habían sido utilizados desde hacía muchos años contra la indigestión. (10)

La presencia de jugo gástrico ácido se considera una dificultad para que cure la úlcera, y en realidad puede contribuir a la aparición de síntomas como el dolor. El pH del jugo gástrico normalmente se halla entre 1 y 2, el fin de la medicación antiácida es elevarlo hasta 4, aproximadamente, sin producir alcalosis general.

El carbonato cálcico tiene particular tendencia a causar el llamado rebote ácido, ya que al ingerir el carbonato de calcio se eleva el pH gástrico, pero se ha visto que estas sales de calcio provocan nuevamente la secreción del ácido clorhídrico.

Los antiácidos gástricos suelen clasificarse en productos -- de acción general, según el grado de absorción del catión al cual -- rresponde la neutralización del ácido clorhídrico. El bicarbonato sódico es el único antiácido de acción general que ha sido utilizado médicamente, está completamente abandonado, excepto por el gran público. El - bicarbonato sódico es un neutralizante eficaz y de acción rápida para el ácido gástrico. Tiene el inconveniente de que la absorción del ión - sodio provoca alcalosis, caracterizada por aumento del contenido de CO_2 y del pH del plasma, pérdida de apetito, debilidad y confusión mental.

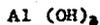
Se han descrito calcinosis e insuficiencia renal en pacientes que habían estado tomando antiácidos de acción general por largo tiempo.

Los antiácidos gástricos que en la actualidad se prefieren son las drogas, cuya porción catiónica no es absorbida por el intestino, y que solo elevan el pH del contenido gástrico hasta 4 aproximadamente. Estas drogas suelen denominarse antiácidos amortiguadores sin acción general.

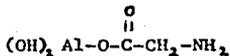
Poseen estas propiedades, diversas sales de aluminio y de magnesio.

ANTIACIDOS GASTRICOS SIN ACCION GENERAL:

Gel de hidróxido de aluminio y aminoacetato de dihidroxialuminio.



Hidróxido de Aluminio



Aminoacetato de dihidroxialuminio

El gel de hidróxido de aluminio, es una suspensión coloidal que se halla en el comercio en forma líquida y en tabletas. En el estómago ácido se forma el cloruro de aluminio, pero en el intestino alcalino vuelve a formarse hidróxido de aluminio y el cloruro es resorbido. En consecuencia no se produce ningún desequilibrio del balance ácido-básico general.

El gel de hidróxido de aluminio elevará el pH del contenido gástrico sólo hasta 4. Sus únicos inconvenientes son la tendencia al estreñimiento y la posibilidad de causar cierta pérdida de fosfato con las heces. La primera dificultad puede evitarse, añadiendo al producto, algunas sales de magnesio.

La pérdida probablemente no sea importante con dosis moderadas, en pacientes que tomen una buena dieta. Pero puede emplearse el gel de fosfato de aluminio, que evita esta dificultad, aunque tiene menor capacidad de neutralizar el ácido.

OTROS ANTIACIDOS QUE NO SON ABSORBIDOS:

El óxido de magnesio, el hidróxido de magnesio y el carbonato cálcico son otros antiácidos gástricos que pueden elevar el pH del contenido gástrico hasta 7 o más. Una suspensión acuosa al 8% de hidróxido de magnesio es bien conocida como leche de magnesia. Estos preparados no son absorbidos por el intestino, y no causan alcalosis general. Las sales de magnesio son muy laxantes, mientras que el carbonato de calcio produce estreñimiento. (11)

V- TECNICAS.

METODOS DE DETERMINACION:

Las concentraciones séricas de prednisolona se han calculado por métodos colorimétricos, análisis de proteínas de unión competitiva, cromatografía gas líquido, etc.; todas ellas involucrando algunas extracciones y pasos cromatográficos, los cuales son complejos, consumen mucho tiempo y no son altamente sensibles.

El desarrollo del método de radioinmunoanálisis para determinar prednisolona se ha propuesto, ya que permite un cálculo directo de estos esteroides en suero y teniendo además una sensibilidad alta.

(30)

BASES DEL RADIOINMUNOANÁLISIS:

La memoria, la especificidad y el reconocimiento de lo no propio, constituyen la esencia de la inmunología. La experiencia de la protección adquirida (inmunidad) después de la exposición a muchas enfermedades infecciosas, obliga a creerlo así. Raramente un individuo sufre -- dos veces enfermedades como: sarampión, paperas, varicela, etc..

Es evidente que el primer contacto con un organismo infeccioso, imprime información, deja memoria, de tal manera que el individuo queda preparado para repeler una invasión posterior de dicho organismo. Esta protección es llevada a cabo por los anticuerpos que se producen como respuesta al agente infeccioso, que actúa de antígeno.

En la década de los cincuenta Berson y Yalow, mientras estudiaban el comportamiento de la insulina marcada con ¹²⁵I, hicieron algunas observaciones que los llevaron al desarrollo del Radioinmunoanálisis para el plasma de insulina. Encontraron que cuando los pacientes -- con diabetes mellitus, eran tratados con insulina, formaban anticuerpos de insulina. Posteriormente Berson y Yalow se dedicaron a la producción de anticuerpos de insulina en animales, y observaron que usando -- un sistema in vitro en el cual la insulina no radiactiva desplazaba a la insulina radiactiva de los sitios de unión del anticuerpo. Encontraron además que si la concentración del anticuerpo permanecía fija, la -- unión con el marcador radiactivo era una función cuantitativa de la -- cantidad de insulina no radiactiva presente. Este trabajo formó las -- bases del radioinmunoanálisis (R.I.A.)

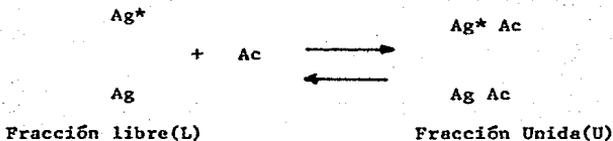
BASES DEL RADIOINMUNOANÁLISIS:

La más grande dificultad que encontramos, para la cuantificación de algunas hormonas, es la concentración tan pequeña ($ng = 1 \times 10^{-9}$ gr o $pg = 1 \times 10^{-12}$ gr.) que se encuentra circulante en fluidos biológicos.

La introducción de la técnica de radioinmunoanálisis (RIA) por Yalow y Berson, ha facilitado enormemente la detección de hormonas, pues se caracteriza por ser un método sumamente específico y sensible. (4)

El método del RIA está basado fundamentalmente en una reacción antígeno-anticuerpo, regida por la ley de acción de masas.

En esta reacción va a existir una competencia entre un antígeno marcado radiactivamente (Ag^*) y un antígeno no marcado (Ag) por un anticuerpo específico (Ac). (21,22)



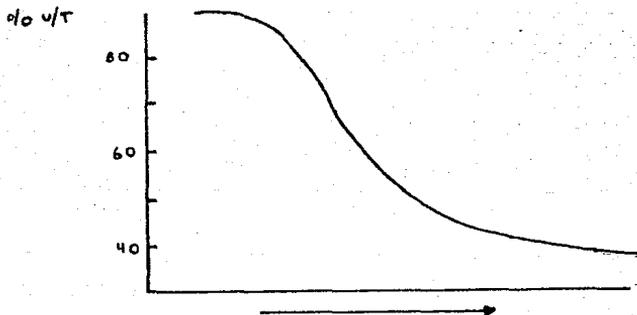
Teniendo como productos de esta reacción dos complejos, uno marcado y otro no marcado. En esta reacción el anticuerpo debe estar presente en una concentración limitada, y a medida que aumentamos el antígeno no marcado existirá una mayor formación del complejo no mar

cado, pues el Ag^* se encuentra en una concentración fija.

Después de llevar al equilibrio esta reacción, por medio de un tiempo determinado de incubación (por ejemplo 24 horas a $4^{\circ}C$) se encuentran presentes las fracciones libre y unida. Ambas son medibles y es por eso que deben ser separadas por algún método, para poder determinar que cantidad de complejo radiactivo está formado (U) o que cantidad fue desplazada por el antígeno no radiactivo (L).

Los métodos más comunes utilizados para la separación, son el del segundo anticuerpo, por medio del cual es posible la precipitación del complejo (U) y el de adsorción a un material insoluble (carbón), que permite la precipitación del Ag^* que no reaccionó.

De esta forma se obtiene una curva de desplazamiento, como se muestra en la figura siguiente, habiendo contado alguna de las 2 fracciones y calculando el % de reactividad unida, con respecto a la reactividad total. (3,9,20)



Durante los últimos 20 años prácticamente todas las hormonas proteicas han sido determinadas, y su aplicación se ha extendido a sistemas no inmunes en donde el método toma más bien el nombre de radioensayo competitivo. El término radioensayo competitivo no es muy apropiado debido a que otros marcadores además de los radioisótopos son frecuentemente utilizados. La diferencia fundamental entre estos dos métodos, radica en el hecho de que el radioensayo competitivo, hace uso de receptores hormonales, proteínas plasmáticas, enzimas u otras sustancias, cada una específica para la hormona o sustancia a medirse.

Finalmente su uso se ha extendido a la determinación de hormonas no peptídicas como la tiroxina y esteroides suprarrenales, los cuales por su misma estructura química no estimulan fácilmente la producción de anticuerpos. (1)

Gran parte del conocimiento acerca de los factores que rigen la especificidad antigénica, procede de los estudios de Landsteiner sobre la interacción de anticuerpos con pequeños grupos químicamente definidos, denominados haptenos. Mientras que un antígeno originará la producción de anticuerpos además de combinarse con los anticuerpos resultantes, un hapteno se define como una molécula pequeña que, por sí misma no puede estimular la síntesis de anticuerpos, pero que sí puede combinarse con los anticuerpos una vez formados.

El problema de cómo producir estos anticuerpos, se resolvió uniendo los haptenos a proteínas que actuaban como portadores.

Entonces se hizo posible, el relacionar las variaciones en la estructura química del hapteno con su capacidad para unirse a un determinado anticuerpo. (23)

VI- MATERIAL Y EQUIPO.

Para la realización de este estudio se utilizaron los siguientes reactivos y equipo:

REACTIVOS:

-Anticuerpo de Rochester	Clínica Mayo Roch.
-Fosfato de sodio	J.T. Backer
-Fosfato de potasio	J.T. Backer
-Prednisolona tritiada	New England Nuclear
-Prednisolona no radiactiva	Packard
-2,5-difenil oxazol(PPO)	Merck
-1,4-bis-2-(5-feniloxazolil)-benceno(POPOP)	Packard
-Suero adsorbido con carbón	
-Sulfato de amonio	Mallinckrodt
-Tolueno	J.T. Backer.

EQUIPO DE LABORATORIO:

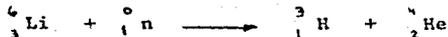
- Agitador Vortex.Super mixer Lab.-line instruments.
- Agitador magnético.Magnestir W.H.Curtin C.O.
- Balanza analítica.Mettler Mod.H311
- Centrífuga refrigerada PR 6000,Damon/IEC Division.
- Cuarto frío a 4 °C.
- Contador Packard Liquid Scintillation Spectrometer.
- Congelador Revco(-35°C)Ultra Low.
- Gradilla de acrílico para tubos de ensayo.
- Matraces aforados 100ml.
- Matraces aforados 1000ml.
- Matraces Erlen Meyer de 100 y 250ml.
- Pipetas graduadas de 5 ml.
- Pipeta semiautomática Oxford sampler micropipetting 0.1ml
- Pipetor de volúmen fijo de 5 ml.
- Probetas graduadas de 100 ml.
- Puntas desechables para pipeta Oxford 0.1 ml.
- pHmetro Coleman mod.39
- Reloj M.H.Rhodes,Inc.Hartford.
- Tubos de ensayo de 13 X 100.
- Tubos de ensayo de 12X75
- Viales de vidrio.

TRITIO. ${}^3_1\text{H}$ o T con número de masa 3.017005. Es un isótopo radiactivo -- del Hidrógeno. En condiciones normales el contenido total en la atmósfera de la molécula de ${}^3_1\text{H}_2$ gas es de 11 grs. solamente.

Su vida media es de 12.26 años.

Emite radiaciones beta (β) de baja energía.

Se produce comercialmente por medio del ${}^6\text{Li}$ con bombardeo de neutrones de baja energía.



Se usa ampliamente como trazador radiactivo en química, bioquímica e - investigaciones biológicas. (18)

La importancia del Radioinmunoanálisis reside en la habilidad para medir cantidades extremadamente pequeñas de material, debido a la presencia de radiactividad.

En su forma más simple, la radiactividad provoca la descomposición espontánea de un núcleo, provocando emisión de radiación. Las radiaciones incluyen partículas alfa (α), partículas beta (β), rayos gamma (γ) y rayos X. De estos tipos de radiación, la radiación gamma, la

radiación X y la beta son las más importantes en RIA.

La radiación α es importante en otras áreas de la radiolo-

gía pero no es importante en RIA.

Los isótopos radiactivos que emiten radiaciones gamma como ^{125}I , ^{131}I y ^{60}Co son los más usados. Para este tipo de radiaciones se necesita un detector de centelleo sólido.

Los radioisótopos que emiten radiación β más usados en RIA son: tritio (^3H) y ^{14}C .

ESTRUCTURA DEL ATOMO:

El núcleo de un átomo está compuesto por protones y neutrones. Aunque los protones y neutrones tienen esencialmente la misma masa, los protones transportan una carga positiva, mientras que los neutrones no tienen carga. Además de estos nucleones el átomo está rodeado por electrones orbitales. Los electrones transportan carga negativa. La magnitud de la carga de electrones y protones es la misma, ellos son opuestos únicamente en signo.

Los átomos que tienen el mismo número de protones (del mismo elemento) y diferente número de neutrones son conocidos como isótopos. Por ejemplo ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C y ^{15}C , todos son isótopos del carbono.

Es común pero incorrecto usar el término radioisótopo como isótopo. Un ejemplo es el ^{12}C , el cual es un isótopo estable del carbono; por otra parte el ^{14}C y ^{15}C son radiactivos.

La presencia, ya sea de un exceso de neutrones o de una deficiencia, en el núcleo provoca una inestabilidad energética en el núcleo.

No es de sorprenderse, tratar de resolver ésta inestabilidad energética, teniendo un núcleo con una energía alta llevarlo a su estado basal. La transición de una energía elevada (estado excitado) a su estado basal frecuentemente se asocia con la emisión de radiación. Para propósitos del RIA, el interés en los procesos que emiten formas detectables de radiación ionizada (como rayos δ , rayos X y radiaciones β).

Las partículas β tienen un alcance relativamente corto en medio líquido, consecuentemente el conteo en líquido de centelleo puede usarse para aprovechar la detección de partículas β .

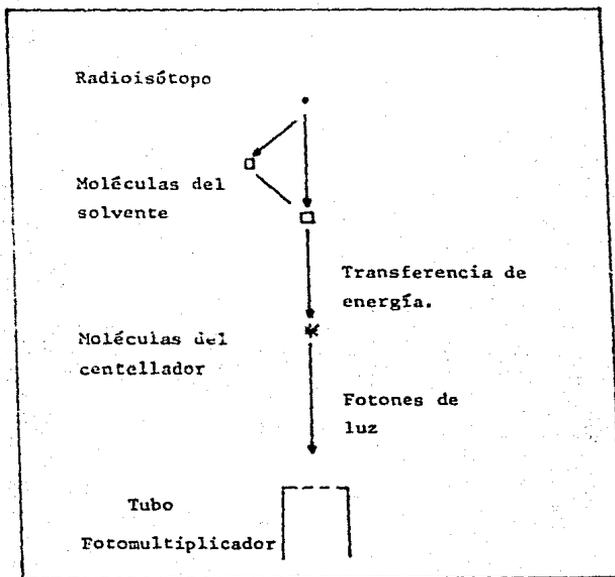
SOLUCION DE CENTELLEO.

Para que una muestra pueda contarse en líquido de centelleo se necesitan cuatro componentes:

- | | |
|------------------|--|
| 1) Solvente | 3) Solución de centelleo primario y secundario |
| 2) Solubilizador | 4) Muestra radiactiva. |

- 1) Pueden usarse una variedad de solventes, pero los más comunes son el tolueno y el dioxano.
- 2) La solubilidad de las muestras presenta uno de los problemas más difíciles asociado con el conteo en el líquido de centelleo, ya que muchas muestras contienen plasma, tejido u otros materiales como proteínas y éstos requieren tratamiento con agentes fuertes, dependiendo del

material que sea, puede usarse un solubilizador, como son: Hiamina y Protosol, estos compuestos son soluciones de hidróxido de amonio cuaternario especialmente ocupados para disolver muestras biológicas y contar-



Conversión de la energía de partículas β en fotones de luz. La energía de las partículas β es transferida primero a las moléculas del solvente, después a la solución de centelleo para ser detectada en forma de luz.

las en el líquido de centelleo.

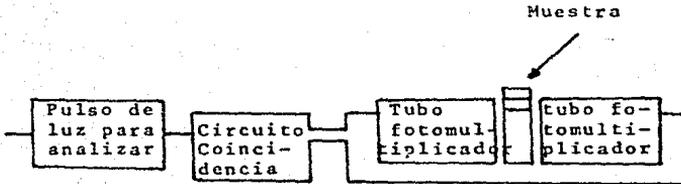
El tercer componente es la solución de centelleo. La estructura química del centellador interactúa con la muestra radiactiva -- produciendo luz visible en el tubo fotomultiplicador del sistema de -- detección. Dependiendo del detector que se ocupe pueden usarse 1 o 2 -- centelladores.

El centellador primario que se utiliza generalmente es el -- 2,5-difenil oxazol (PPO). La luz emitida por el centellador primario es de una longitud de onda no detectable para algunos tipos de fotomulti -- plicadores, en consecuencia se usa un segundo centellador (secundario) -- que es generalmente el P-bis(2-(S-fenil oxazol) benceno) (POPOP).

SISTEMA DE DETECCION.

Cuando decae una muestra radiactiva, emite una radiación que generalmente es una partícula β , la cual produce excitación provocando ionización en el solvente aromático (tolueno o dioxano). Esta energía -- de excitación del solvente es transferida a las moléculas del cente -- llador primario, éste regresa a su estado basal con la consiguiente -- emisión de luz en el rango visible. La luz visible es detectada por un tubo fotomultiplicador y registrada posteriormente; si se utiliza cen -- tellador secundario, este absorbe la luz del centellador primario pro -- duciendo una longitud de onda diferente.

En la siguiente figura se muestra el tubo fotomultiplicador, y la muestra para ser detectada en la solución de centelleo.



Ejemplo del tubo fotomultiplicador en el contador de líquido de centelleo.

El vial contiene la muestra radiactiva y la solución de centelleo, y es colocado entre los tubos fotomultiplicadores, éstos dos tubos son conectados a través de un circuito de coincidencia. Un pulso de luz de la muestra se registra como dato en el sistema de coincidencia, éste debe ser detectado por los tubos fotomultiplicadores y registrados como número de cuentas. (16)

TECNICA:

Para la realizaci3n de 3ste estudio, se cont3 con una poblaci3n de 5 voluntarios sanos y 7 pacientes con H.C.A. a los cuales se les determinaron los siguientes par3metros: n3mero de individuos, sexo, edad, peso, bilirrubina s3rica, alb3mina, globulina s3rica, transaminasa - glut3mico oxaloac3tica. Administr3ndose les Prednisolona y anti3cidos.

Los voluntarios controles no ten3an historia de da3o hep3tico, no estaban tomando drogas y sus pruebas de funcionamiento hep3tico resultaron dentro de lo normal, como se puede observar en el cuadro siguiente.

A los voluntarios y pacientes se les coloc3 una aguja del n3mero 19 en la vena antecubital mantenida con soluci3n salina durante el estudio.

Despu3s de tomar una muestra sangu3nea basal, los pacientes y controles recibieron una dosis oral de 10 mg. de Prednisona (2 tabletas de Meticort3n) con 60 ml. de agua, 6 Oml de Melox y 60 ml. de Aldrox.

El orden de administraci3n fue al azar.

De los anti3cidos fueron seleccionados los m3s populares en nuestro medio, como son Melox y Aldrox.

Las muestras de sangre, fueron centrifugadas, el suero fue -- separado y se almacen3 en al3cuotas a -35°C, hasta el momento de la -- determinaci3n, con el fin de someterlas a las mismas condiciones, ya que uno de los objetivos de este trabajo es valorar la actividad de la prednisolona administrada con diferentes anti3cidos.

Los exámenes de laboratorio y datos obtenidos como: número - de individuos, sexo, edad, peso, determinación de bilirrubina sérica, albúmina, globulina y transaminasa glutámico oxaloacética, fueron analizados por el laboratorio de Gastroenterología del Instituto Nacional de la Nutrición S.Z., otorgando dicho laboratorio, los resultados en forma de cuadro como se observa en la siguiente hoja.

DATOS DE LOS PACIENTES QUE PARTICIPARON EN EL ESTUDIO;

	VOLUNTARIOS SANOS	PACIENTES CON H.C.A.*
No.de individuos	5	7
Sexo (M/F)	2/3	2/5
Edad (años)	30 \pm 5	30 \pm 8
Peso (Kg)	70 \pm 8	72 \pm 4
Bilirrubina sérica (mg%)	0.9 \pm 0.2	1.8 \pm 1.2
Normal <1.1		
Albúmina sérica (gr%)	4.3 \pm 0.7	3.6 \pm 1.0
Normal 3.5-5.2 gr%		
Globulina sérica(gr%)	2.7 \pm 0.43	3.8 \pm 1.4
Normal 1.1-3.6 gr%		
**SGOT(U.I./l.)	18 \pm 5	170 \pm 96
Normal <24		

* Hepatitis Crónica Activa

** Transaminasa glutámico oxaloacética.

TECNICA:

Para la elaboración de la curva estándar, la Prednisolona -- no radiactiva(o fría) se preparó a diferentes concentraciones 3,5,10, 25,50,75 y 100 ng/ml.

El suero de cada uno de los pacientes con H.C.A.y de los -- sujetos sanos(controles) tomados a diferentes tiempos(Basal,30',1 hr,- 1:30 hr.,2,3,4,5,6,7,8hrs) fueron dil uídos 1:50 en buffer fosfatos . De cada una de éstas muestrasse tomaron 0.1ml del suero problema o es tandar y se mezcló con 0.1ml de la solución radiactiva(Prednisolona - tritiada que contiene 15,000 cuentas por minuto(cpm)de tritio como - trazador usando una pipeta automática de 0.1ml y tubos de vidrio de - 12X75mm;se les agregó a cada uno de los problemas y estándares 0.1ml- de anticuerpo(donado por la clínica Mayo en Rochester)y diluido 1/2000 y 0.4ml de buffer fosfatos,obteniendo un volumen final de 0.7ml.

Se incubaron los tubos a temperatura ambiente durante una - hora.

Para separar la fracción libre de la unida se le agrega a-- cada tubo del ensayo 0.7ml de sulfato de amonio saturado(80X)para pre cipitar la fracción unida,se colocan los tubos en cuarto frío a 4°C - durante 1 hr. y posteriormente se centrifugan las muestras a 4°C du-- rante 30min. a 2500rpm.

El sobrenadante que contiene la fracción libre se decanta a un frasco pequeño(vial)apropiado,y se agrega a cada vial 10ml de to-- lueno más 5ml de solución de centelleo(tolueno PPO y POPOP).Se agitan los viales perfectamente durante 30" cada uno.

Después se dejan en reposo durante 18 horas en la oscuridad todos los viales; posteriormente la fracción libre radiactiva es cuantificada en un contador de centelleo líquido, dando las lecturas como cuentas por minuto (cpm) de cada uno de los estándares y problemas.

CALCULOS:

Para el cálculo de resultados se incluyeron dos blancos que se analizaron de manera idéntica a los problemas y estándares. El Blanco 1 contiene 0.1ml de suero adsorbido con carbón, 0.1ml de la solución radiactiva (Prednisolona tritiada) y 0.5ml de buffer fosfatos. El Blanco 2 contiene 0.1ml de suero adsorbido con carbón, 0.1ml de antígeno marcado radiactivamente (Prednisolona tritiada), 0.1ml de anticuerpo y 0.4ml de buffer fosfatos.

El porcentaje de la radiactividad unida se calculó restando la del % libre (=cuentas por minuto (cpm) del sobrenadante del Blanco 1).

La radiactividad unida del Blanco 2 (máxima unión) se llevó al 100%, y los siguientes resultados se calcularon como porcentajes de éste.

Con la elaboración de la curva estándar, los resultados de los sueros problema se extrapolaron y fueron calculados en nanogramos por mililitro.

VII- RESULTADOS.

En los cuadros siguientes se les denominó a cada uno de los sujetos sanos (controles): Control 1, Control 2, Control 3, 4 y 5; y a cada uno de los pacientes con H.C.A. se les denominó: Paciente 1, Paciente 2, Paciente 3, 4, 5, 6 y 7.

VALORACION DE LA ABSORCION EN ng/ ml A DIFERENTES TIEMPOS DE PREDNISOLONA ADMINISTRADA CON
AGUA EN SUJETOS SANOS. (CONTROLES).

HORAS	BASAL	30'	1 hr	1:30hr	2	3	4	5	6	7	8
CONTROL 1	-	60	160	205	200	145	90	80	60		
CONTROL 2	-	-	270	550	575	420	340	230	230		
CONTROL 3	-	290	292	260	250	198	178	132	198	77	68
CONTROL 4	-	450	400	340	260	235	215	125	115		
CONTROL 5	-	260	220	240	190	175	145	140	130	90	70

VALORACION DE LA ABSORCION EN ng/ ml A DIFERENTES TIEMPOS DE PREDNISOLONA ADMINISTRADA CON
AGUA EN PACIENTES CON HEPATITIS CRONICA ACTIVA.

HORAS	BASAL	30'	1 hr	1:30hr	2	3	4	5	6	7	8
PACIENTE 1	-	-	190	225	235	200	180	140	155	80	75
PACIENTE 2	-	50	175	210	575	360	155	75	105	95	95
PACIENTE 3	-	125	300	800	420	340	270	225	195	185	150
PACIENTE 4	-	84	480	500	550	875	340	300	290	240	180
PACIENTE 5	-	50	300	320	330	330	300	280	200	155	135
PACIENTE 6	-	120	420	550	950	250	235	160	175	50	
PACIENTE 7	-	270	350	-	225	175	140	70	55	50	

VALORACION DE LA ABSORCION EN ng/ml A DIFERENTES TIEMPOS DE PREDNISOLONA ADMINISTRADA CON MELOX EN SUJETOS SANOS. (CONTROLES)

HORAS	BASAL	10'	1 hr	1:30 hr	2	3	4	5	6	7	8
CONTROL 1	-	225	250	200	120	120	95	50			
CONTROL 2	-	350	260	215	195	140	140	55			
CONTROL 3	-	350	300	242	216	180	150	130	140	96	94
CONTROL 4	-	70	70	75	90	75	70	50			
CONTROL 5	-	78	250	310	290	280	155	135	140	135	

VALORACION DE LA ABSORCION EN ng/ml A DIFERENTES TIEMPOS DE PREDNISOLONA ADMINISTRADA CON MELOX EN PACIENTES CON HEPATITIS CRONICA ACTIVA.

HORAS	BASAL	30'	1 hr	1:30hr	2	3	4	5	6	7	8
PACIENTE 1	-	-	180	180	200	205	160	140	82	80	50
PACIENTE 2	-	215	185	230	215	160	120	95	75	55	
PACIENTE 3	-	210	410	290	270	200	185	125	135	135	90
PACIENTE 4	-	26	84	156	128	108	88	88	67	44	29
PACIENTE 5	-	-	20	72	76	60	104	56	92	42	40
PACIENTE 6	-	260	350	390	500	270	150	160	80	75	
PACIENTE 7	-	215	160	250	225	180	150	100	87	67	65

VALORACION DE LA ABSORCION EN ng/ml A DIFERENTES TIEMPOS DE PREDNISOLONA ADMINISTRADA CON
ALDROX EN SUJETOS SANOS. (CONTROLES)

HORAS	BASAL	30'	1 hr	1:30hr	2	3	4	5	6	7	8
CONTROL 1	-	90	100	115	80	70	55				
CONTROL 2	-	70	195	255	195	195	130	80			
CONTROL 3	-	250	292	270	238	210	170	138	70	64	
CONTROL 4	-	130	165	165	140	140	95	80	50		
CONTROL 5	-	180	200	225	170	165	140	100	105	75	

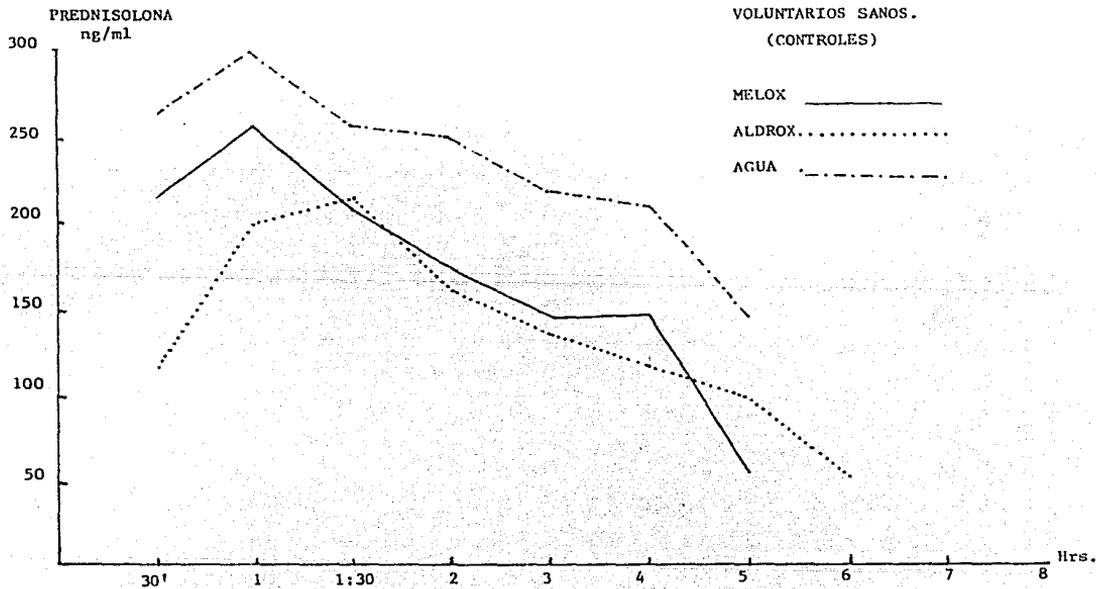
VALORACION DE LA ABSORCION EN ng/ml A DIFERENTES TIEMPOS DE PREDNISOLONA ADMINISTRADA CON
ALDROX EN PACIENTES CON HEPATITIS CRONICA ACTIVA.

HORAS	BASAL	30'	1 hr	1:30hr	2	3	4	5	6	7	8
PACIENTE 1	-	-	50	150	160	165	155	155	125	115	
PACIENTE 2	-	185	180	125	155	90	65	50	50		
PACIENTE 3	-	215	290	140	290	310	220	115	110	90	
PACIENTE 4	-	66	112	144	144	200	175	175	177	40	
PACIENTE 5	-	23	66	98	200	112	88	88	67	37	35
PACIENTE 6	-	50	195	220	270	460	450	420	400	65	
PACIENTE 7	-	62	170	280	245	-	170	125	147	92	

Con los datos anteriores se procedió a la elaboración de las siguientes gráficas, para lo cual se sacó la mediana de la población en estudio, con los diferentes antiácidos y agua.

La mediana, de un conjunto de valores es el valor que divide al conjunto en dos partes iguales, tales que el número de valores iguales a, o mayores que, la mediana es igual al número de valores iguales a o menores que ella.

Si el número de valores es impar, la mediana será el valor que está en medio, cuando todos los valores se han arreglado en orden de magnitud. Cuando el número de observaciones es par, no se tiene una sola observación en medio, sino dos.



PREDNISOLONA

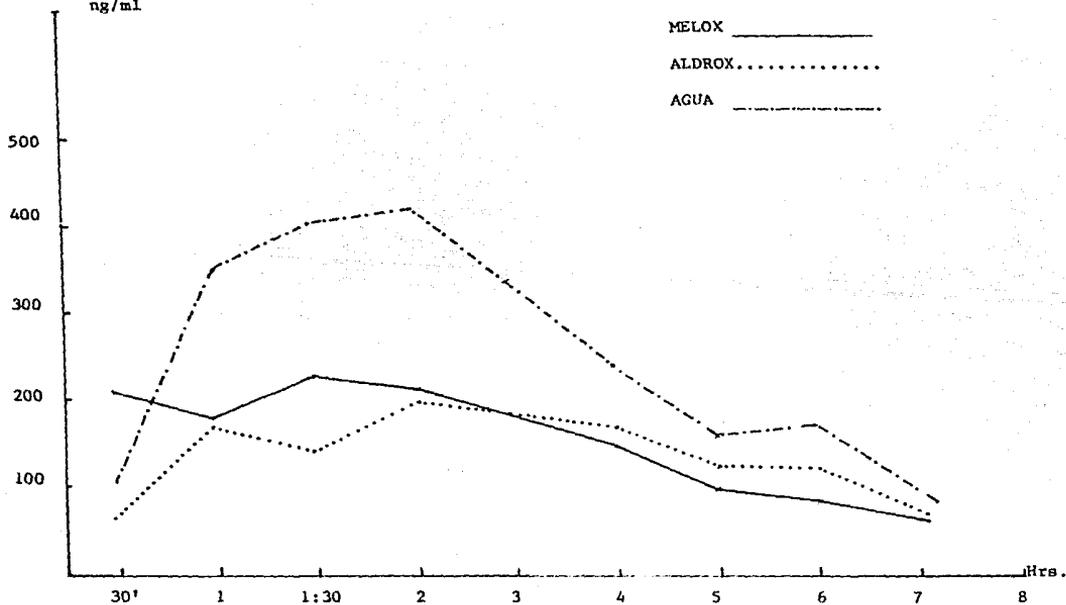
PACIENTES CON H.C.A.

ng/ml

MELOX _____

ALDROX.....

AGUA - - - - -



RESULTADOS.

En la tabla de datos de los pacientes que participaron en el estudio, se puede observar que tanto la bilirrubina sérica, la globulina sérica y la SGOT, se encuentran aumentadas en los pacientes con H.C.A. a diferencia de la Albúmina que se encuentra disminuída en todos los pacientes.

Los resultados de los análisis de los controles sanos se encontraron todos dentro del rango normal de valores.

La técnica de RIA para la determinación de niveles séricos de Prednisolona, se puede decir que es confiable, ya que los resultados fueron reproducibles.

En el grupo de sujetos sanos (grupo control) la absorción de - Prednisolona administrada con Agua, determinada a diferentes tiempos, - fue la que tuvo una absorción máxima de 300 ng/ml, siendo ésta concentración la más alta. Cuando a este mismo grupo se le administró la Prednisolona con Melox, la absorción máxima fue de 250 ng/ml

La Prednisolona administrada con Aldrox, en el grupo control - fue el que tuvo la más baja absorción de aproximadamente 200 ng/ml. En éste grupo control, la aparición del pico de Prednisolona ocurrió entre 1 y 3 horas sin importar el tipo de antiácido utilizado.

En el grupo de pacientes con H.C.A. a quienes se les adminis-

tró la Prednisolona con Agua a diferentes tiempos, tuvo una absorción de 400 ng/ml, siendo con agua donde se observó la mayor absorción de Prednisolona.

Cuando la Prednisolona se administró con Melox y - Aldrox, la absorción fue de 225 y 200 ng/ml respectivamente, siendo la absorción de Prednisolona semejante entre sí.

VIII- DISCUSION.

La técnica de R.I.A. utilizada para determinar los niveles séricos de Predni solona, se puede decir que es reproducible y de alta sensibilidad, ya que se obtienen cantidades del orden de nanogramos de esteroide circulante en el organismo.

Requiere de un equipo adecuado, casi siempre costoso y de personal especialmente capacitado, ya que todas las pruebas requieren de gran esmero y cuidado para su desarrollo.

Para las determinaciones en suero es recomendable obtener la sangre con equipo estéril desechable, y como en este caso, se necesitaban extracciones múltiples en un período de horas determinado, se insertó un cateter a cada paciente que facilitara su obtención con el mínimo de molestias al paciente.

La inestabilidad de algunas hormonas, hace necesaria la congelación de las muestras hasta su procesamiento.

Se emplearon reactivos de la más alta calidad, cuyo costo la mayoría de las veces es considerable, material de vidrio cuya limpieza requiere de tratamiento especial, etc..

Las determinaciones se trabajaron en el menor tiempo posible y todas bajo las mismas condiciones, para lograr una gran reproducibilidad en el cálculo del contenido hormonal

Aunque esta técnica puede efectuarse rápidamente a -- temperatura ambiente o bien a 37°C, se prefiere realizarla a bajas temperaturas (4°C) por períodos más prolongados a fin de obtener una mejor afinidad y estabilidad de la reacción.

Los anticuerpos utilizados deben tener especificidad -- para la estructura que se pretende medir. Los anticuerpos utiliza dos para moléculas pequeñas (esteroides, hormonas tiroideas, fármacos de bajo peso molecular) han resultado de la conjugación de -- dicha molécula a proteínas transportadoras y funcionan como haptenos, influyendo así sobre la especificidad del anticuerpo.

Las hormonas marcadas radiactivamente, deben ser de la mayor pureza, en el caso de la Prednisolona tritiada se realiza-- ron varias cromatografías de ésta a lo largo del estudio, con el fin de asegurar que la Prednisolona tritiada fuera de alta pureza.

Los estándares de estructura conocida se encuentran -- disponibles comercialmente, sin embargo en éste caso lo que se hi zo fue pesar la Prednisolona y prepararla a concentraciones exac tas por medio de diluciones.

La separación del material libre del complejo antígeno -- anticuerpo es una etapa crítica en el RIA. Entre los métodos que se han usado se incluyen: electroforesis, diálisis, empleo de adsor bentes diversos como carbón activado, florisil, talco y en este -- trabajo se utilizó sulfato de amonio concentrado como solución -- precipitante.

Finalmente en la representación gráfica, los valores de radiactividad (cpm) en el sobrenadante de los estándares se graficaron como ordenadas y la concentración utilizada, en las abscisas. Se puede utilizar papel milimétrico común, semilogarítmico, logit, etc., en este estudio se utilizó papel logit para linealizar los datos.

Los valores de los problemas se extrapolaron en la curva estandar para establecer la concentración hormonal en el RIA.

La extensa prescripción de corticoesteroides y la falla que se observa a estos medicamentos hasta en un 20 o 30% en los pacientes, pudiera estar en relación con una inadecuada forma de administración de los mismos, asociada a la ingestión simultánea de antiácidos que potencialmente son capaces de inhibir la absorción de corticoesteroides.

Por lo tanto se ha sugerido que la asociación entre efectos colaterales importantes, hipoalbuminemia e hiperbilirrubinemia en pacientes con H.C.A. se atribuye al aumento de la prednisona sérica libre, éste aumento posiblemente por la disminución de albúmina en estos pacientes, la cual sirve como transportadora de prednisona.

Los efectos colaterales pueden deberse también en el paciente con H.C.A. a un aumento en la bilirrubina, la cual ejerce un efecto de desplazamiento sobre el esteroide.

No obstante el desarrollo del RIA de Prednisona y — Prednisolona, la biodisponibilidad y farmacocinética de estos medicamentos en sujetos sanos y en pacientes con daño hepático no se ha investigado completamente. Los factores que influyen sus niveles sanguíneos no han sido caracterizados, sin embargo con el avance de la ciencia se han desarrollado técnicas novedosas que contribuirán al conocimiento acerca del metabolismo de Prednisolona y otras drogas utilizadas en el tratamiento de la Hepatitis crónica activa.

IX- CONCLUSIONES.

La población que se manejó en este trabajo fue de adultos en la 3a y 4a década de la vida, con un padecimiento hepático mayor de 6 meses, lo cual indica una cronicidad.

Para este estudio se buscaron específicamente pacientes con H.C.A. a quienes se les han prescrito esteroides y específicamente prednisolona.

La prednisolona es un corticoesteroide sintético que por sus mismas características tiene alta potencia antiinflamatoria pero con efectos colaterales indeseables.

Ya que la prednisolona circulante en el organismo se encuentra en concentraciones tan pequeñas como nanogramos o picogramos se escogió como técnica para la determinación de prednisolona el RIA, ya que es una técnica reproducible y específica, por lo cual llegamos a las siguientes conclusiones:

1a.-El esteroide administrado con antiácidos comerciales, disminuyó la absorción de prednisolona, reduciendo las concentraciones pico del esteroide por los antiácidos en más de 100 ng/ml.

2a.-La reducción de estos parámetros puede influenciar de manera adversa la respuesta de la dosis de Prednisolona en pacientes con H.C.A.

3a.-Las diferencias en absorción de prednisolona podrían explicarse: a) por los niveles bajos de albúmina y b) por el aumento de bilirrubina en estos pacientes, ya que dichas sustancias actúan como transportadora y desplazadora respectivamente del esteroide.

Con los datos obtenidos de los 5 pacientes con H.C.A. y de los sujetos sanos, se puede considerar escaso el número de determinaciones, para poder ofrecer datos concluyentes, sin embargo, se podría sugerir que los antiácidos fueran administrados no simultáneamente con los esteroides ya que según lo observado en los resultados obtenidos, al administrar Prednisolona con antiácidos, disminuye la absorción de los corticoesteroides.

X- RESUMEN.

Los corticoesteroides constituyen en la actualidad uno de los recursos terapéuticos más usados en medicina clínica. Se ha calculado que aproximadamente uno de cada diez pacientes internados en sala de hospital, recibe o recibirá cualquiera de las formas de corticoesteroides para uso sistémico. De los corticoesteroides se sabe que la Prednisona y la Prednisolona son los que ocupan casi el 85% del total de prescripciones de éstos compuestos.

Es una práctica común el administrar corticoesteroides con antiácidos líquidos, debido a que muchos pacientes se quejan de problemas de aparato digestivo tales como: pirosis, dolores epigástricos y otros síntomas producidos por la ingestión de corticoesteroides por vía oral. Sin embargo no se sabe con certeza si la ingestión simultánea de antiácidos puede tener algún efecto sobre la absorción de los corticoesteroides y si esto puede alterar de alguna forma, la respuesta terapéutica que los corticoesteroides inducen.

El objetivo de este estudio fue determinar la absorción y metabolismo de corticoesteroides con antiácidos en sujetos sanos y pacientes con H.C.A.

Para esta investigación se estudiaron 5 voluntarios sin enfermedad gastrointestinal o hepática y 7 pacientes con H.C.A., a los cuales se les trató de la forma siguiente:

A las 8 de la mañana se les colocó un cateter en la vena cubital

tomándose una muestra basal de sangre y posteriormente se administraron 2 tabletas de Meticortén (Prednisolona), el primer día se les administró Meticortén con 60 ml de agua, el segundo día Meticortén con -- 60 ml de Melox y el tercer día también Meticortén con 60 ml de Al--drox, con el objeto de probar diversos antiácidos y diversos efectos-- sobre la absorción del esteroide.

Se tomaron muestras sanguíneas las primeras 2 horas, cada -- media hora y subsecuentemente cada hora hasta completar 8 horas.

Las muestras fueron centrifugadas y el suero guardado a -- -35°C en alícuotas.

Por el método de Radioinmunoanálisis se determinaron las -- concentraciones séricas de Prednisolona, en las muestras del suero obtenido de los pacientes, pudiéndose determinar el tiempo de la máxima concentración de Prednisolona en cada uno de los pacientes en el estudio.

Considerando el reducido número de muestras en éste estudio, no se pueden dar datos concluyentes, sin embargo de acuerdo a los resultados obtenidos se puede sugerir que la absorción de Prednisolona simultánea con antiácidos se encontró disminuída en la mayoría de los pacientes, a diferencia de cuando se administró el esteroide (Prednisolona) con Agua fue donde se observó una mayor absorción en todos -- los casos.

XI- BIBLIOGRAFIA.

- 1.-Abraham,G."Radioimmunoassay of Steroids in Biological fluids".
Journal of Steroids Biochemistry.6/261-270(1975)
- 2.-Audrey,M.,Nelson,M.,Doyt,L."Glucocorticoids in Rheumatic Disease".
Mayo Clinic Proces.55/758-769(1980).
- 3.-Bedolla,N.,Ulloa,A.et al."Análisis de datos y Control de Calidad en el Radioinmunoanálisis."Revista de Investigación Clin.(México).
36/179-192(1984).
- 4.-Bernard,J.
DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO CLINICO POR EL LABORATORIO.
7a ed.
Ed.Salvat
España(1984).
- 5.-Bush,I.,Mahesh,V."Metabolism of 11-oxygenated steroids"
Biochemical Journal.93/236-255(1964)
- 6.-Cantor,D.,Grozmann,R.
TRATADO DE GASTROENTEROLOGIA Y HEPATOLOGIA.
Ed.Salvat
España(1982)
- 7.-Claman,H."Corticosteroids and Lymphoid Cells".The New England -
Journal of Medicine.287/8/388-397(1972)
- 8.-Di Raimond,V.,Forshan,P."Pharmacophysiologic Principles in the use of Corticoids and Adrenocorticotropin".Metabolism.7/5(1958)

- 9.-Felber, J. "Radioimmunoassay in the Clinical Chemistry laboratory".
Advances in Clinical Chemistry. 130-177(1977)
- 10.-Goodman, L., Gilman, A.
BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA.
7a.ed.
Ed. Panamericana.
México(1986)
- 11.-Goth, A.
FARMACOLOGIA MEDICA.
6a.ed.
Ed. Interamericana
México(1984)
- 12.-Guyton, A.
TRATADO DE FISIOLOGIA MEDICA.
6a.ed.
Ed. Interamericana.
México(1984)
- 13.-Harrison, T.
PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA.
10a.ed.
Ed. Mc Graw Hill.
México(1986)
- 14.-Jenkins, J., Sampson, P. "Conversion of Cortisone to Cortisol and
Prednisone to Prednisolone". British Medical Journal. 2/205-207(1967)

- 15.-Jenkins, P. "The Metabolism of Cortisol by Human Extrahepatic tissues"
Journal Endocrinology. 34/51 (1966)
- 16.-Moss, A. J. et al
PRACTICAL RADIOIMMUNOASSAY.
Ed. Mosby Co.
U.S.A. (1976).
- 17.-Murray-Lyon, I., Stern, R. "Controlled Trial of Prednisone and Azathioprine in Active Chronic Hepatitis". Lancet. 1/735-737 (1973).
- 18.-Neame, K. D., Homewood, D. C.
INTRODUCTION TO LIQUID SCINTILLATION COUNTING.
Ed. Butterworths.
London (1974).
- 19.-Paez, O.-Valdovinos, M. "Hepatitis Viral". Interpretación clínica de los Antígenos y Anticuerpos en el suero. "Revista de Gastroenterología de México. 50/4/277-287 (1985).
- 20.-Parra, A. "Hormona de Crecimiento, Radioinmunoensayo".
Gaceta Medica de México. 101/5/591-605 (1971)
- 21.-Pikler, G. "El Radioinmunoensayo". Revista de Investigación Clínica. 25/1/51-66 (1973).
- 22.-Pratt, J. "Immunoassay in Clinical Chemistry". Clin. Chem. 24/11/1869-1890 (1978).

23.-Roit,I.

IMMUNOLOGY ESSENTIAL.

7a.ed.

Ed.Blackwell.

Great Britain(1984).

24.-Schalm,S.,Summerskill,W."Development of Radioimmunoassay for Prednisone and Prednisolone".Mayo Clin.Proc.51/761-766(1976).

25.-Shouval,D.,Penchas,S."Chronic Active Hepatitis in Jerusalem".

Am.J.Gastroenterology. 69/70-8(1978).

26.-Soloway,R.,Summerskill,W."Clinical Biochemical and Histological remission of Severe Chronic Active Liver Disease".Gastroenterology. 63/820-833(1972).

27.-Uribe,M."Corticoesteroides e Hfgado, Metabolismo e indicaciones en padecimientos hepáticos".Revista de Investigación Clínica de México. 35/71-80(1983).

28.-Uribe,M.,Summerskill,W."Comparative Serum Prednisone and Prednisolone concentrations following administration to patients with Chronic Active Liver Disease".Clinical Pharmacology.7/452(1982)

29.-Uribe,M.,Schalm,W.. "Oral Prednisone for Chronic Active Liver Disease." Gut.19/000-000 (1978).

- 30.-Uribe,M.,Vay Liang W."Corticosteroid Pharmacokinetics in Liver Disease".Clinical Pharmacokinetics.4/233-240(1979).
- 31.-Valdovinos,M.,Paez,O."Utilidad de los Marcadores Serológicos en el Diagnóstico y Pronóstico de la Hepatitis Crónica Activa por Virus."Revista de Investigación Clínica de México.-37/373-383(1985).
- 32.-Wolpert,E.,Kerashenobich,D.
TEMAS SELECTOS DE HEPATOLOGIA.
Ed. Interamericana.
México(1982).