



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
División de Estudios Superiores



11227  
109

EFFECTOS DE LA COLCHICINA SOBRE  
LA FIBROSIS Y LA CIRROSIS HEPATICA

# Tesis de Postgrado

Que para obtener el Título de  
MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

presenta

DR. ISIDORO HOYOS CALLEJA

MEXICO, D. F.

2002

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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 esta 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.

EFFECTOS DE LA COLCHICINA SOBRE LA FIBROSIS Y  
LA CIRROSIS HEPATICA.

DIRECTOR DE TESIS : DR ALFREDO CRUVEZ OEST.  
MEDICO GASTROENTEROLOGO. HOSPITAL GRAL.  
"LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS " ISSSTE

AUTOR DE TESIS : DR ISIDORO HOYOS CALLEJA  
RESIDENTE DE TERCER AÑO DE LA ESPECIALIDAD  
DE MEDICINA INTERNA. HOSPITAL GRAL.  
"LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS " ISSSTE.

México D.F. Febrero de 1993

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

I N D I C E

PROLOGO	1
INTRODUCCION	2
ANTECEDENTES HISTORICOS	3
FUNDAMENTOS DEL ESTUDIO	4
a) FILOGENESIS	
b) FARMACOLOGIA CLINICA DE LA COLCHICINA	
OBJETIVOS DEL ESTUDIO	5
MATERIAL Y METODO	6
RESULTADOS OBTENIDOS	7
DISCUSION	8

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**PROLOGO.**

Cierta decepción experimentada en estos años de residencia hospitalaria al observar que los recursos terapéuticos clásicos empleados en el tratamiento de la Cirrosis hepática eran limitados y poco hacían para detener el progreso de la enfermedad y sus complicaciones hizo nacer en mí la curiosidad por la búsqueda de nuevos tratamientos y mas efectivos para detener el avance de la Cirrosis .

Revisando la bibliografía actual sobre el tema y por comunicaciones personales de expertos en esta materia, encontramos que la tradicional droga antigotosa, la Colchicina, gracias a sus recién descubiertas propiedades antifibrogénicas se había comenzado a emplear en el tratamiento de la fibrosis y la cirrosis hepática con resultados satisfactorios iniciales. Otro hecho, además de los anteriores, que contribuyó o motivarme en realizar este estudio sobre la Colchicina, es porque la Cirrosis hepática constituye un importante problema de salud en nuestro medio, especialmente en las clases de bajo nivel socioeconómico u con alto índice de desnutrición y alcoholismo como acontece en muchas comunidades rurales .

Esperamos que nuestra cierta investigación sea de utilidad al campo de la experimentación clínica en el terreno de la farmacología de los antifibróticos.

Atentamente

Dr Isidoro Hoyos Calleja.



## INTRODUCCION

La fibrosis y la cirrosis son entidades en donde el común denominador de su patogénesis lo constituye el depósito excesivo de fibras de colágeno en el tejido hepático. La primera puede ser un acompañante de muchos trastornos hepáticos y su influencia sobre la función dependerá de su localización. En la segunda, la fibrosis provoca una distorsión de la arquitectura hepática, con alteraciones en la fisiología normal de la glándula además de una respuesta ineficaz de regeneración tisular.

Con frecuencia y en especial en la cirrosis este evento esclerosante transcurre como un proceso que durante años se consideró irreversible, pero que en la actualidad gracias a los fármacos antifibrogénicos empieza a visualizarse la posibilidad de disminuir la mortalidad, prolongar la supervivencia y hasta obtener la curación en algunos casos.

Un mayor conocimiento de la fisiopatología de la fibrogené-  
sis también ha contribuido a este hecho.

Existen varios fármacos antifibroticos como serían: Los análogos de la Prolina ( L - Azetidin - 2 - Carboxílico ), la colchicina, los agentes citotóxicos y la penicilamina.

Entre todos ellos destaca la Colchicina sobre la cual versará nuestro trabajo, y en la que en la actualidad se le consi-  
deran mayores posibilidades de éxito.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Antecedentes Historicos.

Aún hasta 1944, se entendía a la cirrosis hepática como un proceso de invasión generalizada del hígado por tejido escleroso, que de acuerdo a Chauffard (treite de medicine y congreso de Moscú 1897), debería reunir tres condiciones: 1a. Estado adulto del tejido conjuntivo, 2a. Suproliferación anormal en todo el organo y 3a. Alteración más o menos tardía, pero fatal del elemento glandular.

Esta concepción anatomopatológica practicamente inbrincaba o confundia los términos de Fibrosis y Cirrosis hepática, entidades cuyas diferencias han quedado bien establecidas en la actualidad.

Se distinguen tres grandes períodos en la evolución de la doctrina acerca de la cirrosis.

- a) Primer período.- Ya antes de Laennec, Fernel, Vesalio, Morgagni, y Bichat, señalaron las relaciones existentes entre la hidropesía, la atrofia hepática y el alcoholismo. Pero el gran Clínico de principios del siglo XIX - corresponde la gloria de haber aislado por completo de las afecciones del hígado del tipo anatómico y clínico, que con justo título se le dió en llamar Cirrosis de -- Laennec.
- b) Segundo período.- Correspondió a la distinción anatómica de diferentes formas de cirrosis en ella participaron Bright (1827), Kierman (1833), quien dió una excelente -



descripción de los espacios conjuntivos que llevan su nombre y Hanot (1876), con su tesis define la existencia de la cirrosis hipertrófica.

- c) Tercer período.- Se caracterizó por la experimentación y la definición de los tipos anatomoclínicos. Charcot y Gombault (1876), mediante la ligadura permanente del colédoco reprodujeron la angiocolitis y la periangiocolitis de los conductillos biliares con esclerosis consecutiva. Bouchard, inyectando en las raicillas de la vena porta Naftal, produjo obstrucciones e inflamación de dichas venillas alrededor de las cuales se producía hipertrofia en el tejido conjuntivo.

Chauffard, Gilbert y Surmont en el Congreso de Moscú en 1897, presentaron las diversas formas clínicas de la cirrosis y sus relaciones. La época actual se ha caracterizado por revisión y actualización de los datos presentes desde el punto de vista anatómico, pero sobre todo patogénico y etiológico a la luz de la Bioquímica y la microscopía electrónica.

A pesar de estos avances en el conocimiento de la patogenia: los históricos tratamientos a base de la revulsión en la región hepática (ventosa, botones de fuego), el empleo de purgantes drásticos (aguardiente alemán), del Neptal, compuesto Mercurial orgánico con propiedades diuréticas y el régimen lactovegetariano con restricción de proteínas, fueron todas ellas medidas terapéuticas relativas y por cierto solo en poco superadas por las actuales (espironolactona, sulfato de magnesio, lactulosa, dieta a base de proteínas de soya y baja en proteínas animales, --

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



neomicinas etc) y que en esencia no difieren mucho con las primeras ya que sólo contribuyen a prolongar en algo más la supervivencia y controlar mejor las complicaciones, pero sin modificar sustancialmente el curso de la enfermedad y mucho menos ofrecer la posibilidad de curación definitiva. La nueva utilización de antifibróticos, como la colchicina ofrece nuevas perspectivas terapéuticas. Este fármaco se ha usado durante siglos en el tratamiento de la gota sin que se conociese con exactitud su mecanismo de acción. Perrice en 1889, fué el primero en notar que el colchicum influía en la mitosis, pero los detalles fueron dilucidados por Lita (1934) y Amoroso (1935). Fué en 1954, cuando esta propiedad farmacológica se usó para estudios cromosomales y de determinación del cariotipo. Al detener la reproducción de linfocitos en metafase.

Debido a este efecto antimitótico la colchicina puede usarse como agente citostático en el tratamiento de algunos tumores malignos. El uso de la colchicina en la cirrosis hepática fué concebido a partir de 1972 en virtud de que investigaciones previas la situaban como un agente antimicrotubular y la colégenia requiere del sistema microtubular para su transporte transcelular, además que aumenta la del tejido sinovial.

LESY CON  
TALLA DE ORIGEN

## FUNDAMENTOS DEL ESTUDIO

### Fibrogénesis.

Algunos agentes químicos y biológicos que producen daño del hepatocito son capaces de provocar fibrosis hepática. Cuando la lesión es aguda y el número de células destruidas es relativamente pequeña, el hígado se regenera completamente sin dejar cicatriz residual. Cuando la lesión es crónica se forma una cicatriz generalizada persistente. Una de las características distintivas de la cirrosis hepática es el aumento en el depósito de colágena en el hígado como resultado de una serie de alteraciones que ocurren en el balance entre síntesis y degradación.

El hígado humano contiene diferentes tipos genéticos de colágena. En el hígado normal aproximadamente una tercera parte de la colágena es tipo I, la otra tercera parte es tipo III; aproximadamente 7 al 10% es tipo V y 5 al 10% es tipo IV. En la cirrosis hepática aumentan todos los tipos de colágena, mientras que el hígado normal contiene aproximadamente  $5.5 \pm 1.6$  mg. de colágena por gramo de tejido fresco, en la cirrosis hepática el contenido total de colágena aumenta 5 a 7 veces.

Los eventos moleculares que unen el daño del hepatocito con el proceso inflamatorio y el incremento en la síntesis y depósito de colágena, son elementos desconocidos en el desarrollo de fibrosis hepática. Sin embargo, algunos factores se han extraído de macrófagos, linfocitos, granulomas

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

e hígados lesionados. capaces de estimular la proliferación de fibroblastos y la biosíntesis de colágena in vitro.

Un hecho bioquímico que sucede cuando hay agresión al hígado consiste en el incremento de aminoácidos como glicina y prolina los cuales junto con la hidroxiprolina constituyen cerca del 50% de la composición de la colágena. También es ta descrito un aumento en la actividad del R.N.A. de transferencia específico para la glicina lo que favorece mayor síntesis de colágeno.

En la actualidad se este experimentando con modelos animales, para comprender mejor este fenómeno íntimamente relacionado con la enfermedad hepática. Aunque ciertos cambios metabólicos son los mismos en todos los modelos utilizados, algunos eventos son agentes específicos o de especie específicos. Se han analizado los sucesos metabólicos en el hígado de la rata tratado con tetracloruro de carbono y que probablemente reflejan el incremento en la síntesis y el depósito de colágena. Las siguientes observaciones bioquímicas se consideran de relevancia:

- a) En ratas y personas con fibrosis hepática, la capacidad del hígado para formar colágena in vitro es directamente proporcional a la concentración de prolina libre y/o a la cantidad de colágena hepática.
- b) La tasa de prolina libre está elevada proporcionalmente a la cantidad de colágena en hígados de ratas tratadas con  $CCl_4$  (tetracloruro de carbono) en hígados de ratón

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

con esquistosomiasis. También en ratas con dietas deficientes de colina y en humanos con cirrosis.

c) En todos los casos previos, se ha demostrado que la arginina fué el principal precursor de la piolina.

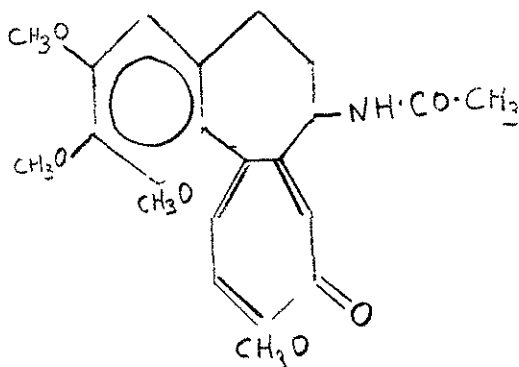
Existe optimismo que de los resultados obtenidos de este tipo de investigaciones, de las cuales muchas aún estan en proceso, se obtengan bases firmes para ampliar y mejorar los recursos terapéuticos en este aspecto.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## FARMACOLOGIA CLINICA DE LA COLCHICINA

La Colchicina es un alcaloide natural del *Colchicum Autumnale* (crocus de otoño), una planta así llamada porque crece en Colchis, Asia Menor. Tradicionalmente desde que fué introducida por Von Stork en 1763, se ha usado para los ataques agudos de gota con magníficos resultados, y en años recientes se incluyó como antifibrótico.

Su fórmula estructural es la siguiente.



Su efecto antifibrótico radica en que la colchicina inhibe el ensamble de los microtubulos y en consecuencia el movimiento transcelular de la colágena e induce la producción de colagenasa con lo que se favorece la degradación y eliminación de colágenos de los tejidos afectados por esclerosis. Inhibe también la producción de mediadores e inhibe su interacción con las células efectoras que establecen la interre-

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

relación del proceso inflamatorio con la producción de co-  
lágena. Se ha postulado que los efectos benéficos de la --  
colchicina, se deben en buena parte a su metabolito la Col-  
chicina.

En el siguiente cuadro se resumen algunos de estos efectos.

- |   |  |
|---|--|
| 1 Es aborrecida por las hembras como males  | 12 Inhibe el crecimiento de las células en tejidos tumorales                                   |
| 2 Inhibe la migración y liberación extracelular de leucocitos al sitio con aumento de la adhesión de los leucocitos | 13 Disminuye la producción de la síntesis de la queratina                                      |
| 3 Inhibe la actividad del sistema de los eucariotas (mitocondrios)  | 14 Favorece el crecimiento de la piel provocando la formación de queratocitos y queratinocitos |
| 4 Inhibe la actividad de la epidermis cutánea de los animales de laboratorio  | 15 Inhibe la actividad de la epidermis cutánea de los animales de laboratorio                  |
| 5 Inhibe la actividad de la epidermis cutánea de los animales de laboratorio  | 16 Inhibe la actividad de la epidermis cutánea de los animales de laboratorio                  |
| 6 Inhibe la actividad de la epidermis cutánea de los animales de laboratorio  | 17 Inhibe la actividad de la epidermis cutánea de los animales de laboratorio                  |
| 7 Modifica los niveles de AMP cíclico en los tejidos  | 18 Inhibe la actividad de la epidermis cutánea de los animales de laboratorio                  |
| 8 Modifica el nivel de la actividad de la epidermis cutánea de los animales de laboratorio                          | 19 La actividad de la epidermis cutánea de los animales de laboratorio                         |
| 9 Aumenta la actividad de la epidermis cutánea de los animales de laboratorio                                       | 20 La actividad de la epidermis cutánea de los animales de laboratorio                         |
| 10 Aumenta el crecimiento hepático de los animales de laboratorio   | 21 La actividad de la epidermis cutánea de los animales de laboratorio                         |
| 11 Disminuye la actividad de la epidermis cutánea de los animales de laboratorio                                    |  |

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Toxicidad:

Náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal son los efectos indeseables más comunes y precoces de la sobredosis de colchicina. Para evitar una toxicidad más seria, la administración de la droga se suspende en cuanto ocurren estos síntomas. Un período latente de varias horas transcurre entre la administración de la droga y la iniciación de síntomas. Este intervalo no se altera con la dosis ni la vía de administración. Por esta razón, y por las variaciones individuales, los efectos adversos pueden ser inevitables durante el tratamiento inicial con colchicina, pero a menudo el paciente se muestra relativamente constante en su respuesta a la droga y por lo tanto la toxicidad puede minimizarse durante tratamientos siguientes.

En el envenenamiento agudo la diarrea pronto se hace profusa, acuosa y sanguinolenta debido a gastroenteritis hemorrágica. La muerte ocurre por shock y depresión muscular por parálisis ascendente del sistema nervioso y paro respiratorio.

La administración crónica entraña cierto riesgo de agranulocitosis, anemia aplásica, miopatía, alopecia y azoospermia.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVOS:

En base a lo descrito en la introducción y fundamentos, el objetivo principal de este estudio será el de establecer:

- 1).- La efectividad de la colchicina como agente antifibrótico.
- 2).- El beneficio clínico y bioquímico de la colchicina sobre la insuficiencia hepática secundaria a la fibrosis o la cirrosis de este órgano.
- 3).- Los fenómenos adversos, debidos a su administración crónica.

MATERIAL Y METODOS:

Se incluyeron en el estudio un grupo de diez pacientes, cuyas edades fluctuaban entre los 29 y 66 años, a los cuales se les administró 1 mg. de colchicina durante cinco días seguidos (lunes a viernes de cada semana). El tiempo de administración varió de un mínimo de cuatro a un máximo de diez y nueve meses. Además de la colchicina, la mayoría de los pacientes estaba sometido a dieta hiposódica e hipoproteica moderada y laxantes del tipo del hidroxido de magnesio; tres de ellos tomaban diuréticos a dosis bajas, lo que

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



OBJETIVOS:

En base a lo descrito en la introducción y fundamentos, el objetivo principal de este estudio será el de establecer:

- 1).- La efectividad de la colchicina como agente antifibrótico.
- 2).- El beneficio clínico y bioquímico de la colchicina sobre la insuficiencia hepática secundaria a la fibrosis o la cirrosis de este órgano.
- 3).- Los fenómenos adversos, debidos a su administración crónica.

MATERIAL Y METODOS:

Se incluyeron en el estudio un grupo de diez pacientes, cuyas edades fluctuaban entre los 29 y 66 años, a los cuales se les administró 1 mg. de colchicina durante cinco días seguidos (lunes a viernes de cada semana). El tiempo de administración varió de un mínimo de cuatro a un máximo de diez y nueve meses. Además de la colchicina, la mayoría de los pacientes estaba sometido a dieta hiposódica e hipoproteica moderada y laxantes del tipo del hidroxido de magnesio; tres de ellos tomaban diuréticos a dosis bajas, lo que

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

se tomó en cuenta al evaluar resultados finales. Los pacientes fueron seleccionados de acuerdo a los siguientes criterios de admisión:

- a) Pacientes de cualquier sexo con manifestaciones clínicas de insuficiencia hepática y/o hipertensión portal que incluyan una o varias de las siguientes: Ascitis, edemas, ictericia, hipoalbuminemia, encefalopatía, red venosa colateral, telangiectasias o equimosis y hemorragias.
- b) Que cursen con alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático, y la biometría hemática sugestiva de insuficiencia de la glándula o fibrosis de ésta.
- c) Gamagrafía hepática compatible con cirrosis y/o fibrosis hepática manifestada por hipocaptación heterogénea del radio fármaco (sulfuro Coloidal y Tecnecio 99), pudiéndose acompañar de hipotrofia de la glándula y/o bazo hipercaptante con aumento de su tamaño. Esta fue realizada y además con resultados positivos, en todos los pacientes estudiados.
- d) Biopsia Hepática en los casos que sea posible, que confirme las lesiones precirroticas (con fibrosis) o francamente cirroticas.

Los pacientes seleccionados, se les efectuó una historia clínica completa, además de los exámenes de laboratorio y gabinete señalados previamente.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

Se retiró toda medicación que pudiese interferir significativamente en el estudio, con excepción del diurético (en tres de ellos) y las medidas generales de apoyo, como dieta y laxantes.

Se inició la administración de Colchicina en la dosis y -- por el tiempo descritos anteriormente.

#### SEGUIMIENTO DEL ESTUDIO:

Los pacientes fueron sometidos a revisiones periódicas tantas veces como el investigador lo juzgó necesario, en las cuales se registraban las siguientes variables:

- a) Clínicas: Hepatomegalia, ascitis, edema de miembros inferiores, equimosis y hemorragias, encefalopatía, ictericia y peso corporal.
- b) De Laboratorio: Bilirrubina directa, transaminasa glutámico piruvica, albúmina, colesterol. - urea, tiempo de protrombina y fosfatasa alcalina.

Al término del estudio de cada enfermo se hizo una evaluación general a fin de obtener conclusiones de utilidad, se tabularon los resultados de los datos clínicos y laboratorio a fin de proceder al análisis estadístico.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

PACIENTES CON BIOPSIA HEPATICA ANTES DE INICIAR ADMINISTRACION DE COLCHICINA.

R.C.D.            60 años            masculino            Exp. 382-07178/1  
Inicio Colchicina    3-XI-81

Biopsia Hepática    II-IX-81  
Cirrosis Hepática micronodular con signos de actividad leve  
Estenosis hepática focal

Hígado con arquitectura alterada por bandas de fibrosis que unen espacios porta y forman nódulos de regeneración. Escaso infiltrado inflamatorio.

A.R.B.            61 años            masculino            Exp. 382-07178/1  
Inicio Colchicina:    6-X-82

Biopsia Hepática :    21-IX-82  
Cirrosis hepática macronodular con actividad intensa.

E.U. A.            29 años            masculino            Exp. 382-07269/1  
Inicio Colchicina    2-VII-82  
Biopsia Hepática    15-VI-82  
Imagen Histológica de hepatitis alcoholica con fibrosis leve.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

R.P. J        33 años        masculino        Exp. 381-12239/1  
Inició Colchicina : 5-X-81  
Biopsia hepática : 10-IX-81  
Hepatitis tóxica alcohólica y fibrosis intensa .

A. C. S.       38 años        masculino        Exp. 379-0469/1  
Inicio colchicina: 16-XI-81

Biopsia hepática: 20-X-81  
Necrosis hialina esclerosante crónica (hepatitis alcohólica en estadio III), esteatosis y cuerpos hialinos de Mallory. Lesión pre-carrotica.

M. P. C.       61 años        femenino        Exp. 380-12311/3  
Inicio colchicina

Biopsia hepática: 19-IX-80

- a) Hepatitis crónica activa con fibrosis intensa y actividad moderada.
- b) Aniloidosis portal y parenquimatosa
- c) Esteatosis leve.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

R.R.V.        47 años        femenino        Exp. 381-14928/2

Inicio Colchicina : 24-Vi-81

Biopsia hepática: 17-III-81

Imagen histológica de cirrosis macronodular con actividad moderada.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESULTADOS

Los pacientes admitidos en el estudio fueron observados durante un tiempo aproximado de 16 meses, con un mínimo de 4 y un máximo de 21 meses.

Los diez pacientes del estudio ingresaron sin ascitis y durante el tiempo promedio de observación el 60% se mantuvo libre de ella, y el 40% desarrollo ascitis leve en forma transitoria que solo fué detectada en una o dos de las 7 visitas a que fué sometido en promedio cada paciente. (Graf. A)

Respecto a la encefalopatía nebrótica el 80% de los pacientes se mantuvo asintomático desde el inicio hasta el final del estudio. Un paciente presentaba encefalopatía grado I al inicio, y esta había desaparecido un mes después de iniciada la colchicina. Otro paciente la presentó en grado I solo en una de las cuatro visitas en que fué visto. (Graf. B.)

De los pacientes que presentaron edema (50% del total), el 20% solo lo tuvieron transitoriamente, en el otro 20% desapareció después de iniciado el tratamiento y en el 10% no se modificó el edema.

Del inicio al final del estudio solo uno de los pacientes presentó un episodio de eristaxis moderada, el resto se mantuvo sin complicaciones hematológicas.

La hiposterie fué un síntoma llamativo. Estuvo presente en seis de ellos, este antes de iniciar la administración del fármaco. En cuatro pacientes desapareció entre 4 y 6 meses de estar bajo tratamiento y en dos de ellos la hipostenia persistió aún a los once meses de tomar colchicina.

El efecto sobre el peso corporal fué notorio. El 90% de los pacientes aumentó de peso y el promedio en el total de estos pacientes fué de 63.2 Kgs al inicio y de 72.4 Kgs al final del estudio, lo que refleja un incremento de 4.2 Kgs (también en promedio global). (Ver Graf. C.)

Los niveles de albúmina se incrementaron en promedio de 3.72 a 4.15 gr/100 ml en cinco de los siete pacientes en quienes se hicieron determinaciones de esta proteína plasmática. Los otros dos no tuvieron modificaciones sensibles. (Graf D)/.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

En tres pacientes con cifras de bilirrubina directa anormal esta disminuyó de 1.05 a 0.52 mg/100ml (valores promedio). En dos casos se elevó discretamente y en los cinco restantes se mantuvo dentro de límites normales (Gráfica E)

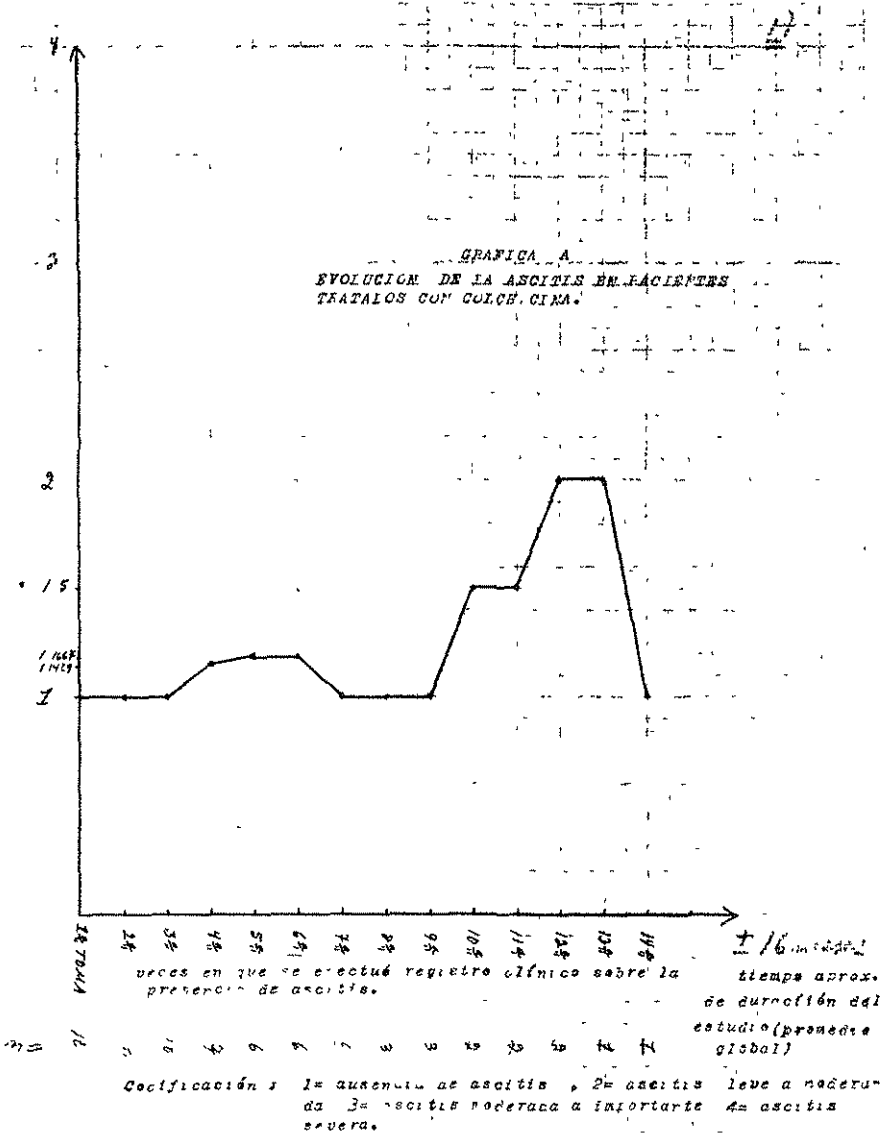
En 5 casos, el tiempo de protrombina no sufrió variaciones, y en los cinco restantes, tres tuvieron mejoría (Se reflejan en los puntos b,e,f, de la Gráfica F) con respecto al nivel promedio inicial (punto a), mientras que en dos de ellos el tiempo se alargó (puntos c y d de la Gráfica F).

Seis pacientes con cifras elevadas de TGP al inicio del tratamiento; 34.5 UI/Lt (valor promedio), dentro de un rango de normalización de la TGP de 3 a 26 UI/Lt, experimentaron descenso después de iniciar colchicina hasta 16.7 UI/Lt (valor promedio) y se mantuvieron dentro de límites normales el resto del tiempo y al igual que en los demás pacientes.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



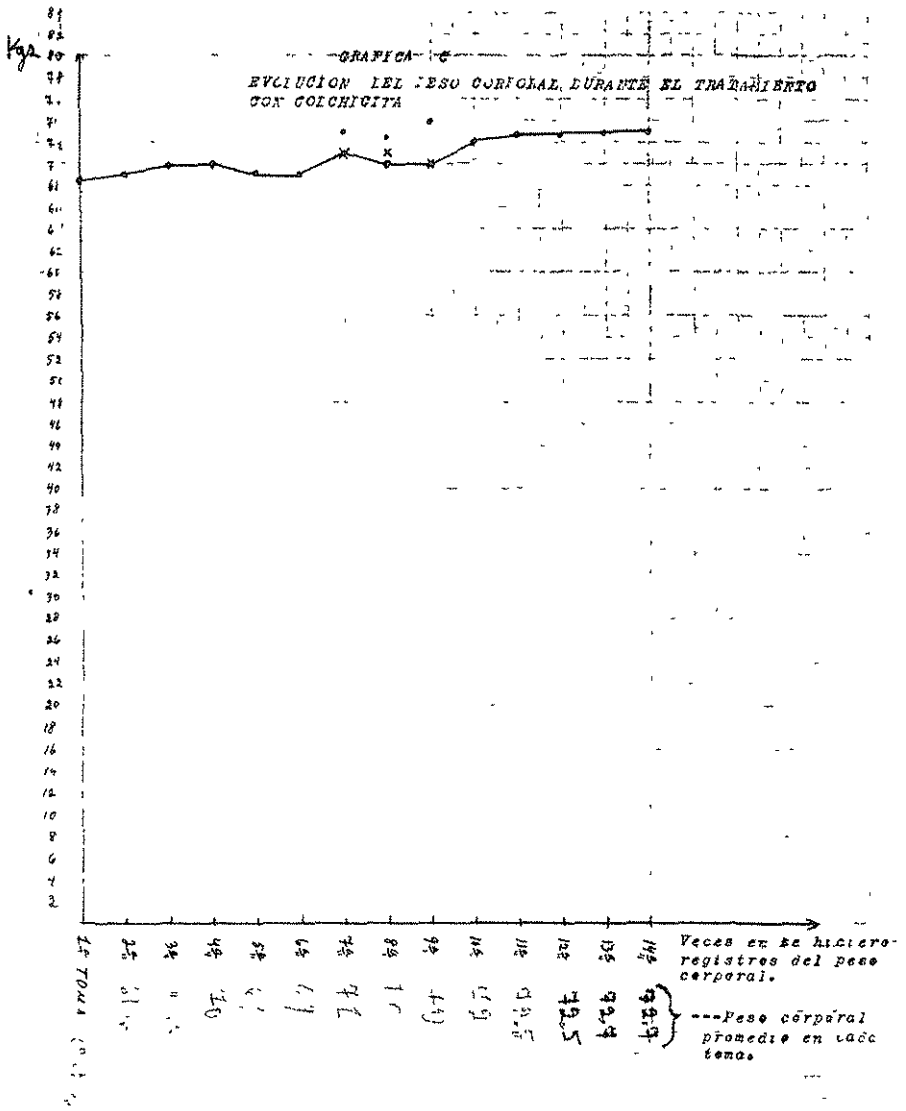
GRAFICA A  
EVOLUCION DE LA ASCITIS EN PACIENTES  
TRATADOS CON COLCHICINA.



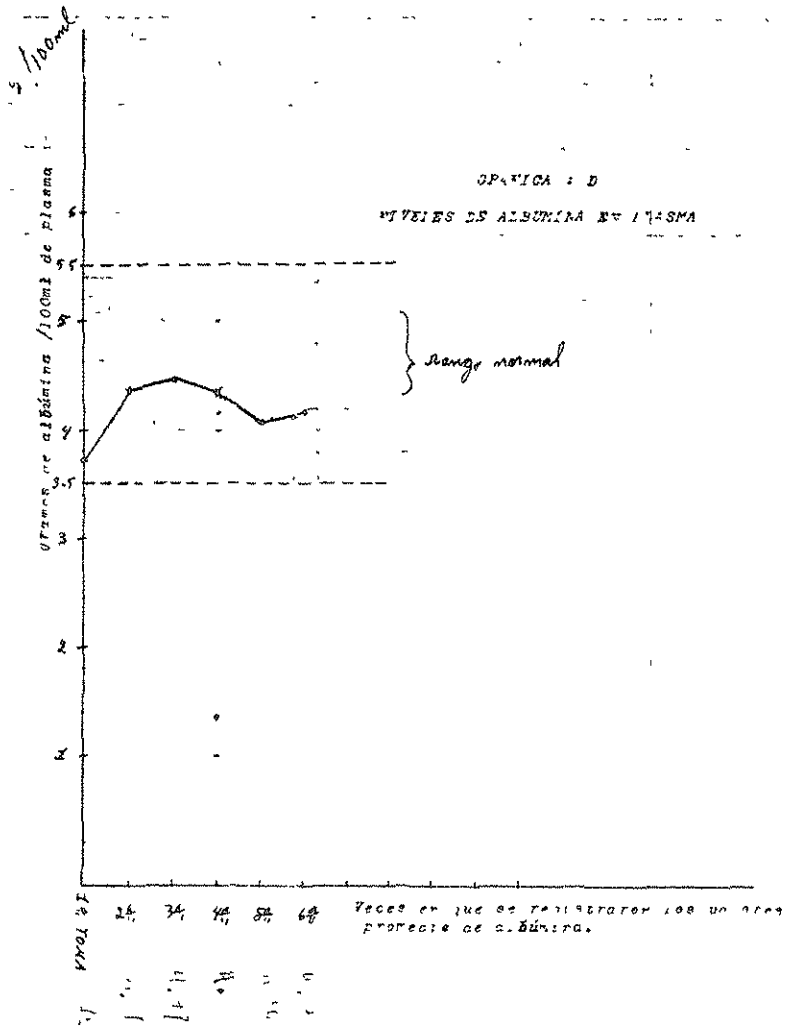
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE DE LA BIBLIOTECA



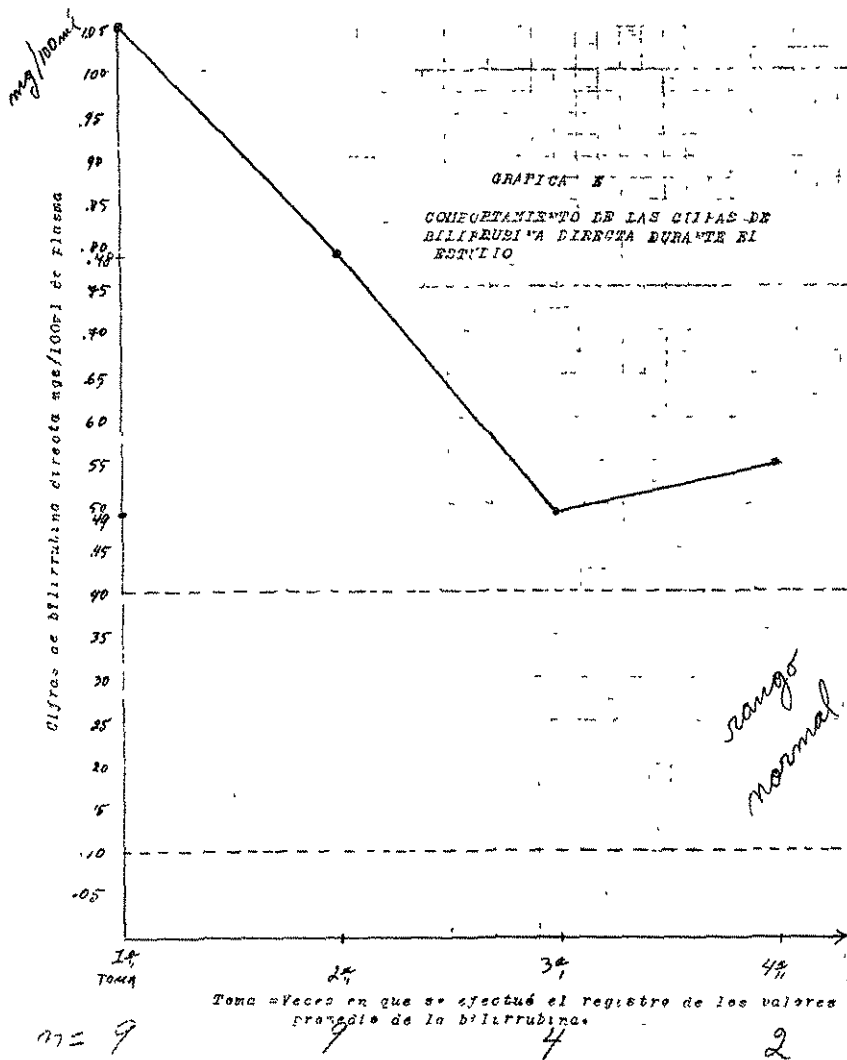


TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



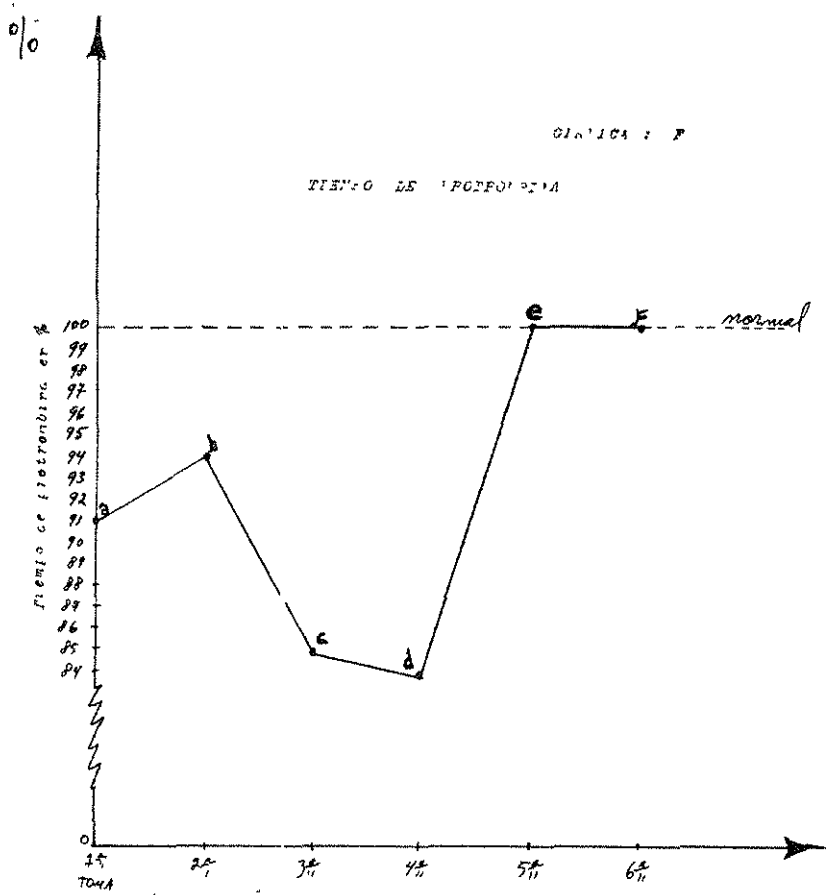
N= número de pacientes a los que se registró valores de albúmina.

**TESTES CON  
FALLA DE ORIGEN**



N = Número de pacientes que se evaluaron por toma.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

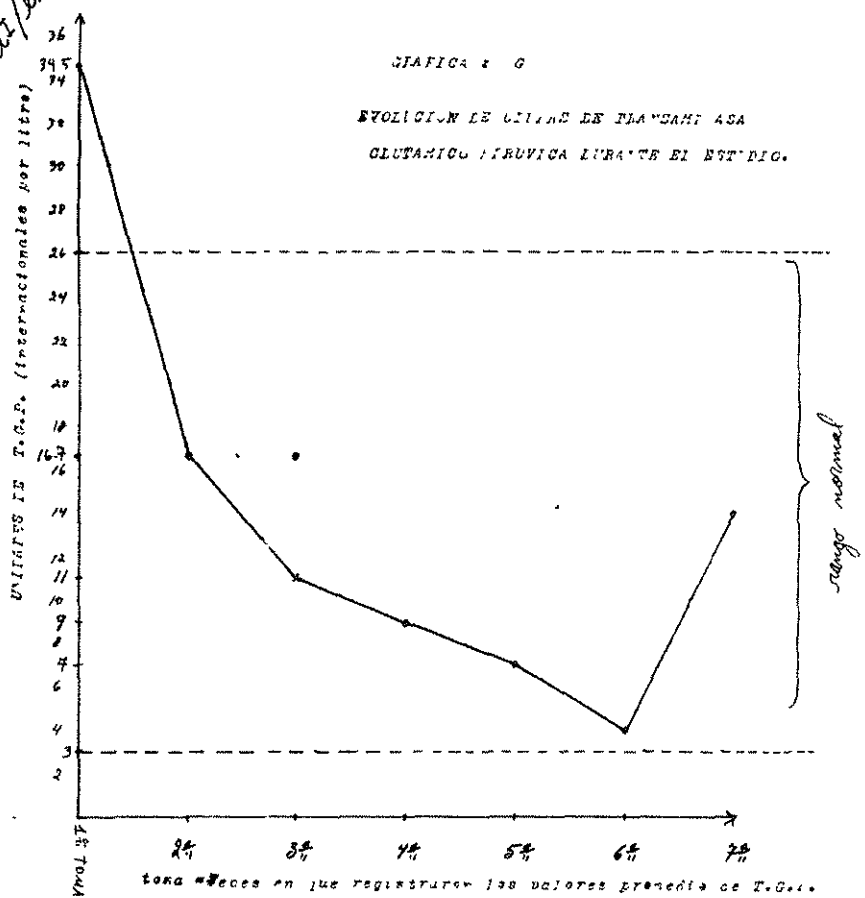


$n = 12$       12      7      7      7  
 = número de veces que se hicieron registros del tipo de protrusión.

**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

20/10

GRAFICA 6  
EVOLUCION DE UNIDAD DE PLASMA ASA  
GLUTAMICO ABRUJICA LURANTE EL ESTUDIO.



tona = veces en que registraron los valores precedia de T.G.L.

n = 15    7    2    7    2    1    1

n = número de pacientes registradas por tona.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## DISCUSION.

De acuerdo a la historia natural de la enfermedad sabemos el comportamiento de la Cirrosis hepática como una entidad de curso progresivo y que tiene la tendencia a deteriorar el estado general del paciente hasta llevarlo inclusive a la caguexia , ésto sucede a menudo a pesar del tratamiento tradicional a que estos enfermos se ven sometidos. Es por ello, que el incremento casi uniforme del peso corporal que presentaron los sujetos del estudio refleja una mejoría de su metabolismo por predominio del anabolismo sobre el catabolismo, fenómeno que habitualmente supera al primero en los cirróticos.

La encefalopatía al igual que las complicaciones hematólogicas, prácticamente no estuvieron presentes en el panorama clínico durante todo el tiempo en que duró el estudio . Asi mismo la hipocasteria, un síntoma común en esta patología , mostró lentamente mejoría hasta desaparecer en varios casos. Todos estos hechos demuestran la evolución natural o con tratamiento clásico de la Cirrosis hepática.

El descenso de la transaminasemia y la permanencia de la TGP dentro de límites normales en todos los casos traduce una disminución de la permeabilidad de la membrana de los hepatocitos y por ende de las enzimas de escape. Esto se puede explicar parcialmente por el bloqueo, que se ha postulado, ejerce la Colchicina sobre los mediadores de la inflamación y las células efectoras.

Un discreto índice de mejoría se apreció también en las cifras de albúmina, en la corrección de los tiempos de protrombina y permanencia de éstos dentro de rangos de normalidad, así como en la bilirrubinemia.

La ascitis y los edemas se manifestaron mas bien como fenómenos fugaces en los casos en que estuvieron presentes .

Aunque estamos conscientes de la necesidad de reunir mayor experiencia sobre la utilidad de la colchicina en la Cirrosis y la Fibrosis hepática, nos sentimos optimistas en virtud de la respuesta favorable que nuestros pacientes estudiados tuvieron a la medicación .

Llamó la atención la ausencia de datos clínicos de intolerancia a la Colchicina por todo el tiempo en que esta fue administrada salvo escasas y transitorias molestias gastrointestinales que son de ellos presentaron al inicio de su administración y que desaparecieron espontáneamente.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Goodman and Gilman. The Pharmacological basis of Therapeutics 1930 Macmillan Publishing Co, Inc.
- 2.- Fleming C.R., Ludwig J. y Dickson E.R. (1978) Asymptomatic - primary biliary cirrhosis presentation, histology and results with D-penicillamine. Mayo Clin Proc 53:537.
- 3.- Kershenobich D. Uribe M. Suárez G.L. et al. (1979); Treatment of cirrhosis with colchicine;a double-blind randomized trial. Gastroenterology 77:532
- 4.- Rokland M. Kershenobich D. Fibrosis and cirrhosis. the liver annual Chapter VII 1981.
- 5.- Juan A. Esposa. Manual de Patología Interna de F.J. Collet. 1951, Madrid.
- 6.-Pérez Tamayo R (1979) Cirrhosis of the liver:a reversible disease. Pat'ol. Ann 14:183.
- 7.-Wilkins R. Levinsky N. MEDICINE Essential of clinical practice Little, Prown and company Boston 1978.
- 8.-Greeneberger M.J. Curley J. Schenker S. et al Effect of vegetable and animal protein diets in chronic hepatic encephalopathy. Dig Dis 22:345-355, 1977.
- 9.- Conn W.O. Leevy G.M. Vlahovic E.R. Rogers J.R. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. Gastroenterology 72:573-583, 1977.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN