



17215 7
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

" DETERMINAR LA EFICACIA DEL ACIDO
URSODESOXICOLICO COMPARADO CON LA
COMBINACION DE COLCHICINA + ACIDO
URSODESOXICOLICO EN LA CIRROSIS BILIAR
PRIMARIA "

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN

GASTROENTEROLOGIA

P R E S E N T A :

ULDA NERI JIMENEZ

DIRECTOR DE TESIS: DR. CARLOS MONDRAGON FLORES



MEXICO, D. F.

FEBRERO 1997

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

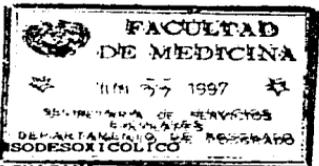


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.



" DETERMINAR LA EFICACIA DEL ACIDO URSODESOXICOLICO
COMPARADO CON LA COMBINACION DE COLCHICINA + ACIDO
URSODESOXICOLICO EN LA CIRROSIS BILIAR PRIMARIA "

Asesor de tesis:

Dr. Carlos Mondragón Flores
Gastroenterólogo del Hospital de Especialidades
Centro Médico La Raza. IMSS.

Dr. Alfonso Berches Vega
Profesor Titular del curso de Gastroenterología del
Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza. IMSS.

Dr. Francisco López Fuente
Jefe del Departamento Clínico de Gastroenterología del
Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza. IMSS.

VoBo.

Dr. Arturo Robles Páramo
Jefe de Educación Médica e Investigación
Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza. IMSS.



México, D.F. Febrero de 1997



CENTRO MEDICO LA RAZA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
SERVICIO DE
GASTROENTEROLOGIA

COMISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA

DEDICATORIAS

A Dios, por darme vida y salud, por permitirme lograr mis metas y sobre todo, por la familia en que me permitio -- crecer.

A mis padres, Evangelina y Salatiel, quienes construyeron mis cimientos más fuertes y son mi principal ejemplo a -- seguir, a quienes debo lo que soy. Con cariño y admiración.

A mis hermanos; Efraim, Misael, Job, Orfa, Elba y Elizabeth por su apoyo incondicional que siempre me han brindado.

A la Profra. Josefina Mora, por todo su apoyo, por brindarme desinteresadamente su casa, su amistad y cariño.

A Eliseo mi querido esposo y amigo, quién impulsa cada día mi vida con su paciencia y amor incondicionales.

A mis tíos, primos, sobrinos y demás familiares que me - demuestran cariño y me apoyan siempre.

A mis queridos compañeros; Carlos, Leoncio, Oscar y Claudia por todos los momentos inolvidables que hemos pasado juntos siempre los recordaré con cariño.

AGRADECIMIENTOS

A el Dr. Carlos Mondragón Flores, quién con su valiosa asesoría me fué posible la realización de ésta tesis.

A el Dr. Alfonso Perches Vega mi maestro y amigo en quién siempre encontré consejo y enseñanza.

A el Dr. Francisco López Fuerte por sus enseñanzas y ayuda desinteresada.

A todos los médicos de base del departamento de Gastroenterología, que con sus consejos y enseñanzas, me hicieron buscar constantemente la superación profesional y personal.

A los médicos de base del departamento de Endoscopia por compartirnos sus conocimientos.

A la Dra. Elena Vilchis por su valiosa cooperación para la realización de ésta tesis.

A el Dr. Enrique Paredes por sus enseñanzas consejos y ayuda desinteresada.

INDICE

Resumen.....	1
Introducción.....	2
Planteamiento del problema.....	8
Objetivos.....	9
Justificación.....	10
Material y métodos.....	11
Resultados.....	12
Tablas y gráficas.....	15
Discusión.....	32
Conclusión.....	33
Bibliografía.....	34

RESUMEN

Objetivo: Determinar la eficacia del ácido ursodenoxicólico (AUD) + colchicina (C) y el AUD solo en relación a los indicadores de colestásis y de daño hepatocelular en los pacientes con Cirrosis Biliar Primaria (CBP). **Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, revisando los expedientes clínicos de los pacientes con Dx. de CBP pertenecientes a la -- Clínica de hígado del Hospital de Especialidades Centro --- Médico La Raza de junio de 1993 a febrero de 1997. Analizamos edad, sexo, duración del Tx. signos, síntomas, pruebas de -- función hepática (PFH) inmunológicos e histología. Se evaluó los indicadores de colestásis al inicio y al final del Tx. para observar la respuesta de los pacientes a ambos medicamentos. **Resultados:** Se analizaron 17 pacientes femeninos y 1 masculino con una edad promedio de 44 años, evolución de la - enfermedad de 44 meses los síntomas predominantes fueron --- prurito, adinamia, pérdida de peso y el signo principal fue la ictericia. El tiempo promedio de Tx. fue de 41 meses, 10 pacientes recibieron AUD + C y 8 pacientes con AUD, en -- cuanto al comportamiento de las transaminasas TGO, TGP, FA, albúmina, tiempo de protrobina, e inmumológicos se observó la disminución en ambos tratamientos siendo más marcado en los pacientes que recibieron Tx. Combinado aunque sin llegar a ser estadísticamente significativa. En relación al colestero- l se reportó una diferencia significativa con una $p = 0.030$ la bilirrubina directa con una $p = 0.016$ siendo significativa. **Conclusión:** Los resultados del presente trabajo muestran en parte al igual a lo reportado en la literatura la respuesta favorable del tratamiento en relación a los indicadores del daño hepatocelular y aunque no se observó significancia - estadística en todos los indicadores de la colestásis si se mostró una disminución mayor en los pacientes que recibieron tratamiento combinado.

SUMMARY

Objective: Specify the efficiency for the ursodeoxycholic acid (AUD) + Colchicina (C) and the AUD only in relation with the recorders of colestasis and hepatocellular hurst in patients with Primary Biliary Cirrhosis (CBP)..

Methods: It was carried out a retrospective study by checking up clinic expedients of patients with Dx. CBP who were from the clinic of liver from the Hospital of specialities in the Medical Center of La Raza from June 1993 to february 1997. We analyzed age, vital signs, symthoms, hepatic - fuction test (PFH) immunologics and histological ones , at the beginning and at the end of the treatment to evaluate the response to both medicines.

Results: Seventeen formale and one male patients with an overange age of 44 years old, sickness progress of 44 - - monts, prevailing syntoms were pruritus, adynamia, loss of weight and the main sign was ictericia. Average time of Tx. was of 41 months, 10 patients recived AUD + C and 8 patients with AUD concerning about the behavior of the TCO, TGP, FA, albumin and imunologics, it was observed a disminiah on both treatments being more remakable in the combine treatment but without being any significance statistically . Concerning about cholesterol, it was observed a significatife difference with a p-0.030 and direct bilirrubines- with p-0.016.

Conclusion: Results in the work show in part and at the same time the reported in the literature to the favorable response to the treatment related with indicators of hepatocellular harm and although there was no estadistical significance in aw the indicators of cholelstatic, it was observed a major deminish with the Tx. With AUD + C.

INTRODUCCION

La Cirrosis Biliar Primaria (CBP) es una enfermedad de etiología desconocida, caracterizada por inflamación granulomatosa dispersa y destructiva de los conductos biliares intrahepáticos. La CBP es el término que ha recibido mayor aceptación para ésta enfermedad crónica progresiva y colestática pero puede resultar equivoco, si se utiliza para todas las etapas de la enfermedad, ya que una verdadera cirrosis solo aparece en fase tardía de la enfermedad por lo que también se ha denominado como colangitis destructiva no supurativa. Aunque se desconoce la etiología, la enfermedad se asocia con una profunda perturbación inmunológica que se relaciona con la destrucción de los conductos biliares. Se observan linfocitos T citotóxicos que infiltran el epitelio de los conductos biliares, así como linfocitos T4 restringidos de clase 2. El acontecimiento final es un ataque del epitelio biliar por los linfocitos T citotóxicos la cantidad de células T supresoras estan disminuidas y lo mismo sucede con su función. La mayoría de los pacientes presentan una expresión aumentada de los antígenos de histocompatibilidad HLA clase II sobre las células de los conductos biliares. (1)

La CBP es una enfermedad colestática crónica y progresiva que se caracteriza por la destrucción de los conductos biliares interlobulares y la progresión a la cirrosis hepática, se considera como una enfermedad multisistémica autoinmune, que afecta principalmente al hígado. Se ha sugerido que tanto en la patogénesis como en la progresión de la enfermedad esten implicadas varias alteraciones en los mecanismos de inmunorregulación. Este hecho se basa en la asociación de CBP con enfermedades que tienen trastornos de autoinmunidad como son; Esclerosis sistémica progresiva; fenómeno de Raynaud; síndrome de Sjögren; tiroiditis y --

acidosis tubular renal. Para establecer el diagnóstico de CBP además del cuadro clínico y la comprobación histológica, se requiere de la elevación sérica de fosfatasa alcalina (FA) e inmunoglobulina M (IgM) así como anticuerpos anti-mitocondriales (AAM) positivos. (2).

Los AAM se detectan en prácticamente el 100% de los pacientes con CBP. Existen 9 subtipos de AAM descritos de los cuales 4 se asocian a CBP (AM2, AM4, AM8, AM9). El AM2 es el más específico y se asocia a CBP asintomática de curso benigno. El anti-M4 se correlaciona con sobreposición de CBP y hepatitis crónica activa. El anti-M8 se asocia a severidad y enfermedad progresiva y el anti-M9 es un marcador no específico de CBP temprana generalmente asintomática. Los anticuerpos anti músculo liso pueden encontrarse desde un 5-51% en pacientes con CBP. Existen varios mecanismos por los que se podría explicar por que la membrana mitocondrial interna se convierte en blanco de la respuesta inmune. Se ha tratado de responder si los autoanticuerpos contra proteínas propias son debido a procesamiento de antígenos o presentación vía antígeno HLA clase II o ambas. Una hipótesis ha sido la del epitope compartido, en la que se asume que hay diferencias estructurales entre las moléculas clase II que pueden influir la interacción entre el antígeno y el receptor de las células T a nivel de procesamiento de antígeno o durante la diferenciación de las células T. Aunque la respuesta definitiva en cuanto a la inmunopatogénea no se ha definido en las enfermedades inmunes hepáticas que nos permitan hacer una clasificación etiológica correcta e indicar atinadamente el tratamiento. (3).

Los síntomas iniciales de la CBP son prurito generalizado y fatiga ligera, sin embargo en aproximadamente el 25% de los pacientes la ictericia precede al prurito o coincide con su inicio. Más del 90% de los pacientes son mujeres y la edad varía entre los 30 y 65 años. Dentro de lo que se reporta en la historia natural de la enfermedad se mencionan 4 fases.

- 1.-Fase Preclínica: Con pruebas de función hepática (PFH) normales, con un tiempo de evolución que varía de 2-10 años.
- 2.-Fase asintomática: Con pruebas de función hepática -- normales, su duración es indefinida en algunos pacientes y de 2 a 20 años en otros.
- 3.-Fase sintomática: Con duración de 3 a 11 años.
- 4.-Fase terminal: Con hipertensión portal y falla -- hepática con duración de 0 a 2 años.

A medida que el proceso evoluciona los pacientes cursan con hepatomegalia, esplenomegalia, hiperpigmentación cutánea-angiomias, y eritema palmar. Más tarde aparecen xantomas, xantelasma, y en raras ocasiones neuropatía xantomatosa. El 59% puede asociarse con otras enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, dermatomiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, síndrome de Sjögren y la tiroiditis. (4).

Los cambios bioquímicos en la CBP muestran elevación de las bilirrubinas, al inicio suelen estar por debajo de 2 mgs/dl en los pacientes asintomáticos. Existe elevación de fosfatasa alcalina así como de colesterol sérico total. El diagnóstico se sospecha cuando una mujer de edad media cursa con prurito -- acompañado o no de ictericia con valores altos de fosfatasa alcalina (FA) y de IgM así como presencia de AAM, aunque -- existe un grupo de pacientes con cuadro clínico e histológico de CBP pero con AAM negativos al que se le ha denominado colangitis autoinmune y presenta anticuerpos antinucleares -- positivos, por lo que la colangitis autoinmune puede ser considerada como la misma CBP con AAM (-). (5).

El diagnóstico histopatológico se establece en 4 estadios de acuerdo con la evolución de la enfermedad dando relevancia a los criterios de Ludwig.

ESTADIO I.-Es la fase caracterizada por la lesión -

florida de conductos biliares siendo los más destruidos los septales y los más voluminosos los interlobulillares, tienen una distribución dispersa y pueden presentar granulomas no caseosos rodeando los conductos lesionados. ESTADIO PORTAL.

ESTADIO II.-Es la etapa de proliferación de los conductos, puede haber una hepatitis periportal con células inflamatorias agudas y crónicas asociadas a erosiones de la placa limitante y ligera necrosis dispersa de hepatocitos - periportales. ESTADIO PERIportal.

ESTADIO III.-Presencia de tabiques fibrosos que se extienden desde áreas portales. Pueden ser - manifiestos los puentes porta-porta, relativamente acelulares. Lo más notable es una disminución de pequeños conductos biliares. Existen datos de fibrosis. ESTADIO SEPTAL.

ESTADIO IV.-Se caracteriza por cirrosis biliar establecida, de tipo macronodular con bandas de fibrosis - que unen áreas portales. ESTADIO DE CIRROSIS.

Dentro de los factores pronósticos la bilirrubina -- sérica es el mejor índice, cuando los valores se mantienen por encima de 6 mgs. es poco probable que el paciente viva - más de 2 años. Otras características que indican menor -- sobrevida es el momento en que se hace el diagnóstico son los síntomas, la edad avanzada, hepato-esplenomegalia, ascitis, hipoalbuminemia. El tiempo medio de supervivencia desde que se hace el diagnóstico de CBP es de 10 años. Recientemente un modelo basado en 5 variables; edad, bilirrubina, albúmina, tiempo de protrombina y edema (Modelo Mayo) fué propuesta para predecir la sobrevida en cualquier estadio de la CBP. La validez de éste modelo fué retrospectivamente analizado por Klion y cols. en 28 pacientes seguidos durante más de 2 años, quienes fallecieron como consecuencia de la enfermedad. (1.6).

El manejo de la CBP es aún discutido siendo los problemas para su tratamiento, el hecho de no tener una -

etiología y la historia natural de larga evolución y la progresión incierta principalmente. Además de ser difícil evaluar en que momento está indicado el trasplante hepático. Por lo que el objetivo principal del tratamiento es disminuir, interrumpir o invertir la progresión de las lesiones de los conductos biliares y la lesión hepato-celular. (7).

Durante los últimos 25 años se han obtenido grandes avances en el conocimiento de la CBP y apesar del incremento de numerosos estudios en relación al manejo, no se ha conseguido ningún fármaco que sea totalmente efectivo en evitar la progresión de la enfermedad. (8).

El desarrollo de estrategias para la terapia de la CBP depende del conocimiento de su patogénesis. La historia natural de la enfermedad, la diversidad de su presentación y el desarrollo de sus complicaciones han sido estudiados y llevados a seguimiento durante algunos años. (9). En los últimos años han sido reportados trabajos con diferentes fármacos de los cuales el ácido ursodenoico (AUD) y la colchicina han sido publicados en relación a sus efectos en general coleréticos, inmunomoduladores, antiinflamatorios, antifibrinogénicos, etc. por lo que dado el propósito del presente trabajo se hará mención de sus propiedades fisicoquímicas de ambos fármacos. (10).

COLCHICINA. -Es una sustancia derivada de la planta colchicum Autumnale. La colchicina pura (C₂₂H₂₅O₆N) es un alcaloide natural que contiene 3 anillos aromáticos con 3 grupos metoxilo un anillo de 7 miembros con 1 aminoácido acétilado y un anillo tropoleno con un grupo metoxilo. En la actualidad se reconoce que sus efectos no estan relacionados únicamente con la acción antimicrotubular sino que tiene otras acciones como antiinflamatorias y antimitóticas. Los efectos colaterales más comunes reflejan la acción de la droga sobre las células epiteliales, del tubo digestivo principalmente a nivel de yeyuno. Náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal son los efectos colaterales. La administración crónica entrana cierto riesgo de agranulocitosis y alopecia. 3 estudios crontrolados han evaluado

la colchicina en relación a la inhibición de la función de los microtúbulos, así como en la producción de colagenasa y la respuesta celular inflamatoria.

Se mostró que las PPH mejoraron en cada estudio, pero no se demostró un efecto sobre los síntomas o la histología. La sobrevida fue prolongada en los pacientes que recibieron colchicina. Esto concluye que la colchicina puede disminuir la progresión de la enfermedad. (11).

Una de las características de la CBP en la colestasia ésta última también puede estar asociada a la hepatitis crónica. La colestasia implica retención o incremento de la perfusión hepática de los ácidos biliares endógenos (AB) por lo que se ha unido el ácido ursodesoxicólico.

ACIDO URISODESOXICOLICO: En primer lugar es necesario aclarar los términos de AB y SA. biliar (SB) los cuales indistintamente se utilizan para referirse a ambas moléculas; estrictamente hablando la expresión depende del estado de ionización en que se encuentran por ejem. si la molécula no se encuentra ionizada recibe el nombre de AB pero si lo está entonces de SB. La estructura química de los ácidos biliares es similar a la de los esteroides ya que poseen el núcleo ciclopentanoperhidrofenantreno pero a diferencia de éstos en el anillo D tiene una cadena de cinco átomos de carbono.

El AUD (Ácido 3,7B dihidro-5B -colánico) es el 7B-epímero del ácido quenodesoxicólico (AQDC). El AUD se forma gracias a la actividad enzimática de las bacterias sobre el ácido AQDC en parte puede ser formada en el hígado. (12).

Es de importancia mencionar que el AUD fue utilizado en el oriente como parte de la medicina tradicional. Hammersten en 1902 lo obtuvo del oso polar y 25 años más tarde Shoda lo llamó AUD en 1975 Makino lo usó en la disolución de los cálculos biliares. El empleo de AUD ha sido principalmente en la CBP y colangitis esclerosante primaria. Se ha observado disminución del colesterol en pacientes Tx con

AUD manejados en 2 años consecutivos, basandose en el descenso de LDL en pacientes no cirróticos con CBP. (13).

El mecanismo mediante el cual el AUD mejora a los pacientes con CBP no está completamente dilucidado, pero se han propuesto varios efectos que podrian explicar parcialmente el beneficio observado en los pacientes: Reemplaza los Acidos biliares potencialmente tóxicos, hepatoprotección, antagoniza el efecto tóxico de los AB hidrofóbicos, incrementa la fluidez de la membrana, produce coleréisis, y está relacionado con la inmunomodulación. (12, 14).

En conclusión se puede decir que el AUD es eficaz en el tratamiento de la CBP. La dosis empleada es de 8 a 15 mg./kg. por día. En el trabajo publicado por Ashok se reportó que el efecto del AUD sobre las características clinicas y bioquímicas en el período de 2 años mejoró. En otras publicaciones se ha demostrado que el empleo de AUD en el tratamiento de la CBP disminuyó los niveles de TGO, TGP, GGT, en las primeras 4 semanas del inicio del tratamiento así como las bilirrubinas y el colesterol disminuyeron a las 12 semanas.

Además de la mejoría de los marcadores séricos de colestásis y de daño hepatocelular mejorando la respuesta inmune. (16).

En un estudio preliminar realizado en este Hospital en 1993 por Mastache sobre la respuesta de las pruebas de función hepática en pacientes con CBP tratados con AUD + colchicina (C) reportó una respuesta favorable al Tx. en relación principalmente a los indicadores de daño hepatocelular, con diferencia significativa en las transaminasas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Cirrosis Biliar Primaria (CBP) es una enfermedad colestática poco frecuente, de etiología desconocida por lo que -- actualmente no hay ningún tratamiento médico específico que sea satisfactorio para la Cirrosis Biliar Primaria.

Por lo que se pretende evaluar:

- ¿ Qué respuesta se obtiene con el empleo de ácido-ursodesoxicólico + colchicina comparandolo con - el uso de ácido ursodesoxicólico solo, en relación a la evolución de las pruebas de función - hepática en pacientes con Cirrosis Biliar Primaria en quienes aún no se instala la cirrosis?.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la eficacia del ácido Ursodesoxicólico + colchicina y el ácido Ursodesoxicólico solo en relación a los indicadores de colestásis y daño hepatocelular en los pacientes con ---
Cirrosis Biliar Primaria.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.- Demostrar que el ácido Ursodesoxicólico + colchicina ejerce efectos mayores en la respuesta a los indicadores de colestásis y de daño hepatocelular en los pacientes con Cirrosis Biliar Primaria.
- 2.- Demostrar que el ácido Ursodesoxicólico solo ejerce un -- efecto menor que cuando se combina con colchicina en relación a los indicadores de colestásis y de daño hepatocelular en pacientes con Cirrosis Biliar Primaria.
- 3.- Evaluar la respuesta en la evolución de las pruebas de - función hepática.
- 4.- Evaluar la seguridad, efectividad y tolerancia del ácido Ursodesoxicólico y de la colchicina.
- 5.- Evaluar la respuesta clínica de los pacientes en estudio con Cirrosis Biliar Primaria, durante el seguimiento.

JUSTIFICACION

Múltiples estudios han demostrado que el tratamiento de la Cirrosis Biliar Primaria (CBP) existen diferentes respuestas a los medicamentos utilizados como antiinflamatorios, coleréticos, inmunomoduladores, y ninguno por sí solo ha demostrado ser efectivo.

Desde 1987 en que apareció el ácido ursodesoxicólico como alternativa en el empleo de enfermedades colestáticas se ha usado en el tratamiento de la Cirrosis Biliar -- Primaria así como la colchicina como tratamiento antifibrótico, los cuales favorecen una mejoría en las pruebas de funcionamiento hepatocelular, lograndose identificar -- favorables respuestas tanto en la evolución clínica como en el aspecto bioquímico de la Cirrosis Biliar Primaria.

Por lo que éstos medicamentos son una alternativa en el empleo de enfermedades colestáticas y debido a su -- evolución crónica se observó modificación en la composición de los ácidos biliares endógenos, disminuyendo su efecto tóxico a largo plazo, favoreciendo una mejoría en el funcionamiento hepatocelular, y una buena respuesta tanto en la evolución clínica como bioquímica de la Cirrosis Biliar -- Primaria.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó estudio retrospectivo, revisando los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de Cirrosis Biliar Primaria, pertenecientes a la Clínica de Hígado del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza (IMSS) en un periodo comprendido de junio 1993 a febrero de 1997.

Criterios de Inclusión: Pacientes de ambos sexos con edad de 18 a 64 años con datos clínicos y bioquímicos de Cirrosis Biliar Primaria documentando el diagnóstico por biopsia hepática en cuña, incluyendo a los pacientes en estadio I-III de acuerdo a los criterios de Ludwig.

Criterios de No Inclusión: pacientes que hayan recibido previamente cualquier tratamiento.

Criterios de Exclusión: Aquellos pacientes que hayan presentado efectos secundarios a los medicamentos, falla en el tratamiento o abandono del mismo.

Variables Independientes:

- Acido Ursodenoxycolico
- Colchicina

Variables dependientes:

- Tiempo de evolución de la enfermedad
- Pruebas de Funcionamiento Hepático

Los pacientes recibieron los medicamentos de acuerdo a la siguiente dosis. Acido Ursodenoxycolico de 10 a 15 mgs/Kg/día. y Colchicina 1 mg. diario de lunes a viernes.

Análisis Estadístico: Consistió en realizar un análisis descriptivo de los datos demográficos, expresando los resultados mediante la realización de tabulaciones de distribución de frecuencia y en las variables numéricas, se definieron la media, desviación estandar y varianza. Se analizó la prueba t de Studen. En cualquiera de los casos se consideró una diferencia significativa en un alfa de 0.05.

FALTA PAGINA

No. 12

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes clínicos de 22 pacientes con Cirrosis Biliar Primaria (CBP) de los cuales se excluyeron 2 por defunción 1 por presentar estadio IV y 1 por presentar alergia dérmica al secundaria al uso de AUD quedando 18 pacientes de los cuales 17 fueron del sexo femenino y 1 masculino, con edad promedio de 44 años (rango 28-63) con una desv. Estandar de 9.076.

La evolución de la enfermedad fué de 44 meses (rango 14-74).

Los síntomas predominantes fueron: Prurito, adinamia, astenia, pérdida de peso, y dolor abdominal. Los signos principalmente identificados: Ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia, ascitis, hiperpigmentación y derrame pleural. De acuerdo al reporte histopatológico se encontró en estadio I a 3 pacientes, en estadio II a 9 pacientes y en estadio III a 6 pacientes.

Con una clase funcional de acuerdo a Child-Pugh en A Fueron 8 pacientes, en B 7 pacientes y en C 2 pacientes.

El tiempo promedio de duración del tratamiento fué de 41 meses (rango 9-74) 8 pacientes fueron tratados con -- ácido ursodesoxicólico (AUD) a dosis de 10 a 15 mgs/Kg/día. y 10 pacientes tratados con colchicina (C) 1 mg. diario de lunes a viernes + ácido ursodesoxicólico de 10 a 15 mg/kg. diario.

El comportamiento observado en las pruebas de función -- hepáticas no mostró diferencia significativa en la determinación de albúmina y tiempo de protombina al inicio y al final de ambos tratamientos.

En el comportamiento de la bilirrubina directa y el colesterol se observó una diferencia significativa con una $p = 0.030$ en los pacientes con tratamiento a base de ácido ursodesoxicólico + colchicina.

Con respecto a el comportamiento de las transaminasas glutámica oxalacética, glutámica pirúvica y fosfatasa alcalina se observó mejoría durante la evolución de ambos tratamientos como se observa en las graficas No.27-30. Sin embargo no es estadísticamente significativa como se observa en las tablas (20,21).

De los 18 pacientes estudiados se encontraron anticuerpos antimitocondriales (AAM) positivos en 8 pacientes y una elevación de IgG, IgA, IgM, C3 y C4 en ambos tratamientos. (tabla 22).

En relación a los marcadores para virus de hepatitis B resultó positivo en 1 paciente y para virus de hepatitis C en 1 paciente fué positivo.

Aunque no se observó diferencia significativa en las determinaciones al inicio y final del tratamiento en los pacientes con Cirrosis Biliar Primaria en cuanto a las transaminasas en ambos tratamientos, sí se observó una disminución durante la evolución.

Se observó una diferencia significativa al final de tratamiento con ácido ursodesoxicólico + colchicina en cuanto a la bilirrubina directa con una $p = 0.016$ y del colesterol con una $p = 0.030$ (t de Student 1.48 y un alfa de 0.04).

EDAD DE LOS PACIENTES CON CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

Tx.	Obs.	Media	Desv. Estandar	Min.	Max.
AUD	8	41.500	8.418	28.00	54.00
AUD + C	10	47.100	9.219	35.00	63.00

TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD SINTOMAS EN

ORDEN DE FRECUENCIA

Síntomas	Frecuencia	%	Cum.
Prurito	18	32.68	32.68
Adinamia	15	27.15	59.83
Astenia	14	25.54	85.37
Pérdida de peso	4	7.36	92.73
Dolor abdominal	3	5.46	98.19
HTDA	1	1.81	100.00
TOTAL	55	100.00	

SIGNOS EN ORDEN DE IMPORTANCIA

Signos	Frecuencia	%	Cum.
Ictericia	13	36.10	36.01
Hepatomegalia	9	24.93	60.94
Esplenomegalia	7	19.39	80.33
Ascitis	4	11.24	91.57
Hiperpigmentación	2	5.66	97.23
Derrame pleural	1	2.77	100.00
TOTAL	36	100.00	

TABLA DE DISTRIBUCION DE FRECUENCIA POR ESTADIOS

Estadio.....	Frecuencia	t	Cum.
I	3	16.65	16.65
II	9	49.95	66.60
III	6	33.40	100.00
<hr/>			
TOTAL	18	100.00	

TABLA DE DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS POR ESTADIO
HISTOPATOLOGICO Y CLASIFICACION CHILDO PUGH

Child A

Estadio	Frecuencia	%	Cum.
I	2	25.00	25.00
II	4	50.00	75.00
III	2	25.00	100.00
TOTAL	8	100.00	

Child B

Estadio	Frecuencia	%	Cum.
I	---	---	---
II	5	71.44	71.44
III	2	28.56	100.00
TOTAL	7	100.00	

Child C

Estadio	Frecuencia	%	Cum.
III	2	100.00	100.00
TOTAL	2	100.00	

ESTADISTICA DEL COMPORTAMIENTO DE LAS PRUEBAS DE
 FUNCION HEPATICA EN LOS PACIENTES DE CBP AL
 INICIO DEL TRATAMIENTO

Variables	Trat.1	Trat.2	--P--
Alb.	3.55	3.87	.19
BD	1.16	4.96	.01
BI	.58	1.91	.02
Col	354.90	394.12	.61
FA	794.50	594.50	.41
TCO	146.50	152.50	.88
TGP	146.60	126.37	.69
TP	94.50	91.12	.55

TRATAMIENTO 1 = AUD + C

TRATAMIENTO 2 = AUD

ESTADISTICA DEL COMPORTAMIENTO DE LAS PRUEBAS DE
 FUNCION HEPATICA EN LOS PACIENTES DE CBP AL
 FINAL DEL TRATAMIENTO

Variables	Trat.1	Trat.2	P.
Alb	3.7	3.67	.924
BD	1.40	6.71	0.016
BI	.31	1.19	0.071
Col	218.70	411.37	0.030
FA	384.80	408.25	0.793
TGO	77.70	97.87	0.487
TGP	72.60	67.37	0.839
TP	83.60	89.25	0.530

TRATAMIENTO 1 = AUD + C

TRATAMIENTO 2 = AUD

COMPORTAMIENTO DE LAS PRUEBAS INMUNOLOGICAS

<u>Variable</u>	<u>Obs</u>	<u>Media</u>	<u>Desv. Estandar</u>	<u>Min.</u>	<u>Max.</u>
_IgG	18	2327.27	837.833	681.00	3950
IgM	18	775.50	442.267	217.00	1828
IgA	18	578.33	194.366	272.00	930
C3	18	101.50	52.040	32.00	256
C4	18	31.94	30.748	6.00	143

ANALISIS ESTADISTICO DE PFH EN LOS PACIENTES TX. CON AUD

Variable	Obs	Media	Desv. Estandar	Min.	Max.
TP 1	8	91.125	13.994	65.00	100.00
TP 2	8	89.250	15.962	60.00	100.00
TGP 1	8	126.375	92.625	25.000	250.00
TGP 2	8	67.375	41.750	10.000	129.00
TOO 1	8	152.500	94.927	46.000	309.00
TOO 2	8	97.875	70.223	26.000	211.00
FA 1	8	594.500	481.340	94.000	1689.00
FA 2	8	408.225	229.531	24.000	676.00
Col 1	8	394.25	184.506	218.00	770.00
Col 2	8	411.375	251.295	182.00	938.00

ANALISIS ESTADISTICO DE PPH EN LOS PACIENTES TX.AUD + COLCHICINA

Variable	Obs	Media	Desv. Estandar	Min.	Max.
TP 1	10	94.500	9.629	70.00	100.00
TP 2	10	83.600	20.381	41.00	100.00
TGP1	10	146.600	113.456	32.00	392.00
TGP2	10	72.600	60.819	33.00	235.00
TCO1	10	146.500	72.699	52.00	238.00
TCO2	10	77.700	50.147	36.000	200.00
FA 1	10	794.500	524.124	293.00	2000.00
FA 2	10	384.800	142.533	171.00	619.00
Col 1	10	354.900	138.455	169.00	678.00
Col 2	10	218.700	53.713	151.00	310.00

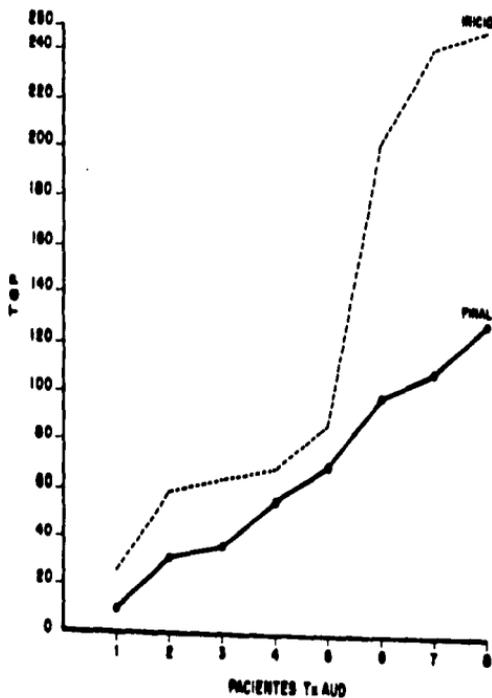
PRUEBAS DE FUNCION HEPATICA AL INICIO Y AL FINAL DEL TRATAMIENTO

ACIDO URSODESOXICOLICO (AUD) INICIO								ACIDO URSODESOXICOLICO (AUD) FINAL							
Nº	TGO	% TP	TGP	FA	COL	BD	BI	Nº	TGO	% TP	TGP	FA	COL	BD	BI
1	46	65	25	94	216	.3	.2	1	26	60	10	24	182	.1	.3
2	60	72	59	287	252	.4	.2	2	37	72	31	161	229	.2	.4
3	69	62	64	367	282	2.9	1.1	3	42	82	36	270	276	.3	2.9
4	168	100	69	430	300	4.2	1.5	4	52	100	56	503	277	5	4.2
5	171	100	67	578	386	5.3	1.6	5	96	100	70	505	320	.8	5.3
6	204	100	215	208	395	5.3	2.1	6	144	100	98	527	491	1.4	5.3
7	223	100	242	685	550	7.3	4.1	7	172	100	106	600	578	2.2	7.3
8	309	100	250	1689	770	14	4.5	8	211	100	129	676	936	.4	.4

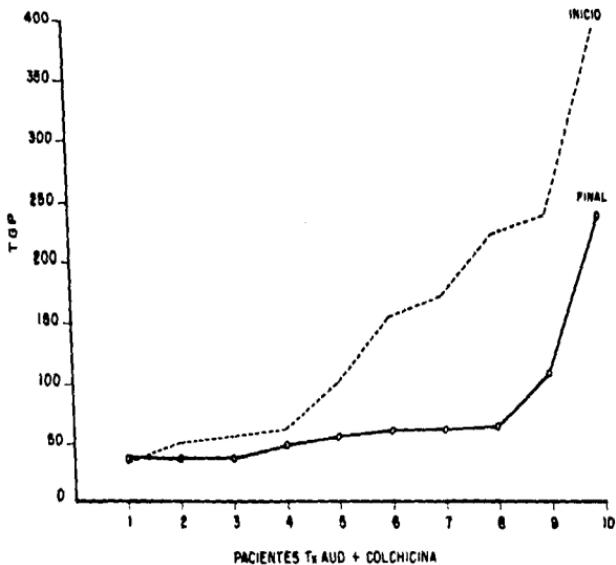
PRUEBAS DE FUNCION HEPATICA AL INICIO Y AL FINAL DEL TRATAMIENTO

AUD + COLCHICINA								AUD + COLCHICINA							
N°	TGO	TP	TGP	FA	COL	BD	BI	N°	TGO	TP	TGP	FA	COL	BD	BI
1	52	70	32	293	169	.3	.1	1	36	41	33	172	151	.2	.1
2	60	89	46	402	211	.4	.3	2	45	64	35	224	164	.3	.2
3	72	90	54	402	300	.6	.3	3	47	70	36	273	166	.4	.2
4	82	98	60	539	306	.7	.4	4	47	75	47	346	181	.5	.2
5	180	100	99	666	333	.8	.5	5	52	89	54	390	209	.6	.2
6	183	100	152	696	344	.9	.6	6	59	98	59	391	222	.6	.3
7	188	100	170	794	400	1.4	.6	7	60	99	60	402	248	1.1	.3
8	200	100	222	894	402	2	.8	8	91	100	61	451	264	1.2	.6
9	230	100	237	1363	406	2	.8	9	120	100	106	580	272	1.6	.7
10	236	100	392	2000	676	2.5	1.4	10	200	100	235	619	310	7.1	.3

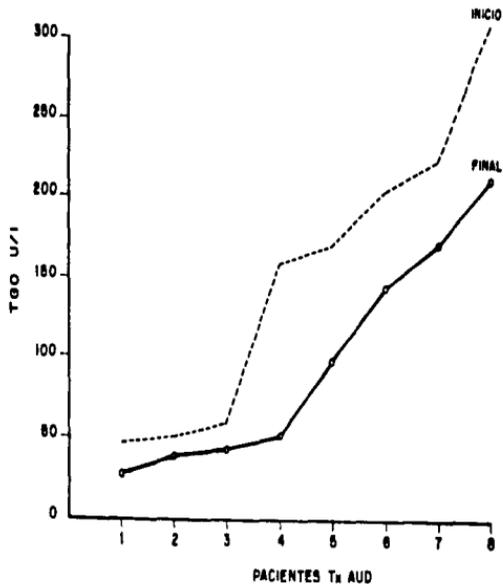
COMPORTAMIENTO DE LA TGP EN LOS PACIENTES CON Tx. AUD



COMPORTAMIENTO DE LA TGP AL INICIO Y AL FINAL DEL Tx. COMBINADO

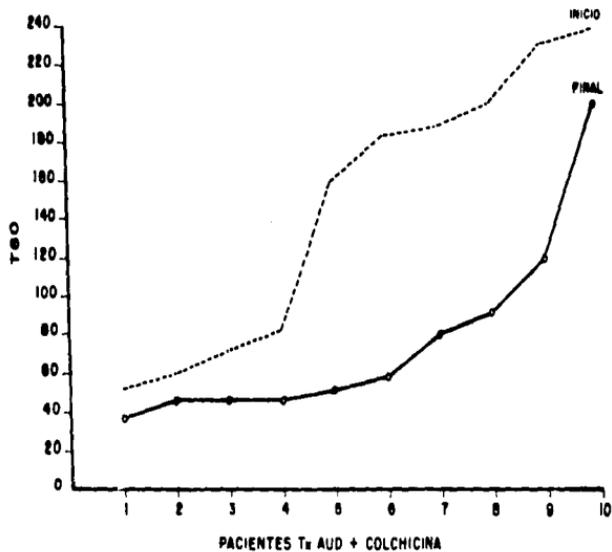


COMPORTAMIENTO DE LA TGO AL INICIO Y AL FINAL, DEL Tx. CON AUD

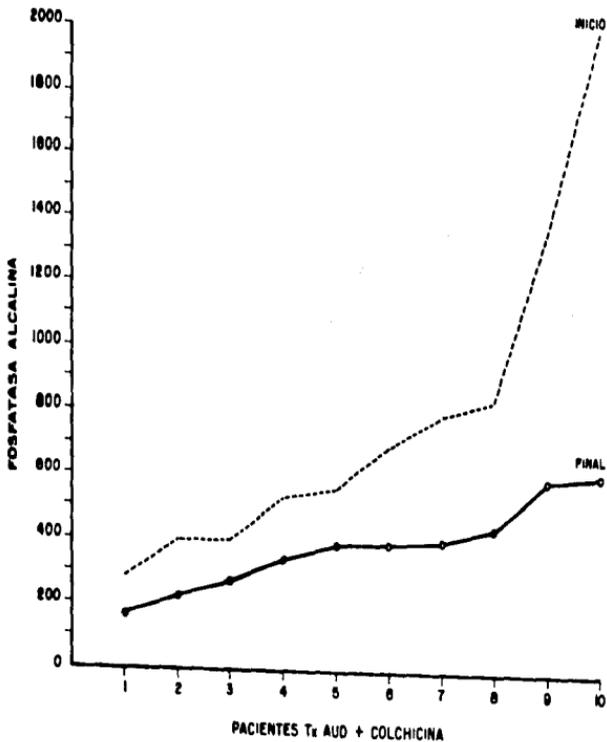


ESTA TESIS
NO DEBE
SALIR DE LA
BIBLIOTECA

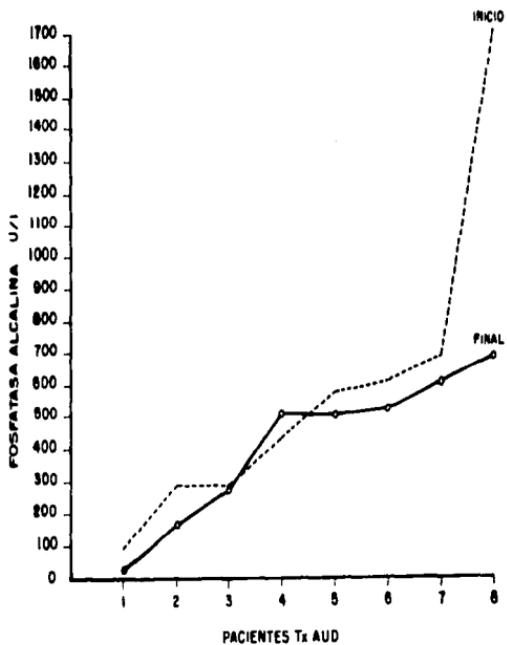
COMPORTAMIENTO DE LA TGO AL INICIO Y AL FINAL DEL Tx. COMBINADO



COMPORTAMIENTO DE LA FOSFATASA ALCALINA AL INICIO Y AL FINAL
DEL Tx. COMBINADO



COMPORTAMIENTO DE LA FOSFATASA ALCALINA AL INICIO Y AL FINAL
DEL Tx. CON AUD



DISCUSION

Las pruebas de funcionamiento hepático son un instrumento fundamental en el estudio de pacientes con Cirrosis -- Biliar Primaria (CBP) para conocer la gravedad, establecer el pronóstico y decidir la terapéutica más adecuada.

Estudios descritos en la literatura han demostrado que el ácido ursodesoxicólico (AUD) y la colchicina (C) mejoran el funcionamiento hepático, aunque no se observa mejoría de la histología hepática. La CBP es una enfermedad autoinmune que se ha asociado a una multitud de anomalías inmuno-reguladoras y como se desconoce la etiología no hay un tratamiento específico ya que el desarrollo de estrategias para la terapia de la CBP depende del conocimiento de su patogénesis. La historia natural de la enfermedad, la diversidad de su presentación y el desarrollo de sus complicaciones hacen difícil el Tx.

Nuestros hallazgos concuerdan con los reportados en la literatura en cuanto a que la CBP es más predominante en el sexo femenino en edad media siendo el síntoma más frecuente la ictericia, y en relación a los marcadores de colestásis en nuestro estudio observamos una disminución en las cifras en relación al inicio y al final del tratamiento en ambos siendo más marcada la disminución en el tratamiento con AUD+ colchicina, así como nuestros resultados corroboran que un grupo de pacientes con todos los criterios clínicos e histológicos de CBP pueden tener AAM negativos.

Concluimos que el uso de AUD + C en el Tx. de CBP es una buena alternativa ya que mejora el funcionamiento del hígado, presenta mínimos efectos secundarios y aumenta la sobrevida.

CONCLUSIONES

- 1.-Los resultados del presente trabajo muestran en parte al igual a lo reportado en la literatura, la respuesta favorable al tratamiento en relación principalmente a indicadores de daño hepatocelular sin embargo en cuanto a mejorar los síntomas -- clínicos o a detener la progresión histológica de la enfermedad no se observó beneficio.
- 2.-Se mostró efectividad, seguridad y tolerancia del AUD y la colchicina, solo en 1 paciente se reportaron efectos colaterales como diarrea y dermatitis.
- 3.-Todos los pacientes del estudio fueron sintomáticos y a pesar de no obtener significancia estadística en todos los indicadores de colestásis, en los - pacientes que recibieron Tx.con AUD + C hubo una - disminución más marcada que en aquellos que recibieron solamente AUD.
- 4.-Considero que éste trabajo retrospectivo, posteriormente, se podrá llevar un adecuado seguimiento en los pacientes y promover estudios prospectivos -- que incluyan la evolución de ácidos biliares -- (laurodesoxicólico) y hacer mayor énfasis en los -- aspectos inmunológicos de la CBP con la finalidad de observar los efectos de éstos fármacos en el - tratamiento de la Cirrosis Biliar Primaria.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Sherlock Sheila. Cirrosis Biliar Primaria. Enfermedades del Hígado y vías biliares. 1989;14: 212-223.
- 2.-Kershenobich D. , Berovoy J. , Guevara A. Colchicina fundamentos para su uso en enfermedades hepáticas. La Rev. Invest Clin (Méx) 1990;42: 97-100.
- 3.-Muñoz E. Linda Elias. Del Rocío Ayala Susana. El laboratorio clínico en el diagnóstico de las enfermedades hepáticas autoinmunes. Rev Gastroenterología Méx. 1993;58(2): 164-69.
- 4.-Vierling John M. Primary Biliary Cirrhosis. Zakim Boyer. Hepatology 1990;44: 1158-1205.
- 5.-Goodman Z.D. , McNally P.R. , Davis D.R. , Ishak K.G. Autoimmune Cholangitis: A variant of Primary Biliary Cirrhosis. Clinicopathologic and serologic correlations en - 200 casos. Digestive Diseases and Sciences. 1995;40(6): 1232-1242.
- 6.-Berg P. , Klein R. Cholestatic liver diseases. Current - Opinion Gastroenterol 1993;9: 411-422.
- 7.-Kilmurry MR, Heathcole EJ. Is de Mayo model for predicting survival useful after the introduction of ursodeoxycholic acid treatment for Primary Biliary Cirrhosis. Hepatology 1996;23(5): 1148-1153.
- 8.-Moreno R. , Lisker-Melman M. , Jones E. Cirrosis Biliar Primaria. Clin Med Nort 1989;4: 997-1019.
- 9.-Setchell-KD. , Rodriguez CM. , Poda M. , Crosignani-A. Metabolism of orally administered Lauroursodeoxycholic acid in patients whit Primary Biliary Cirrhosis. Gut 1996;38(3): 439-446.
- 10.-Goodman G. A. Bases Farmacológicas de la terapéutica. 1990; 29: 673-675.
- 11.-Zifroni A. , Schaffner F. Long Term Follow-up of patients with Primary Biliary Cirrhosis in colchicina therapy. Hepatology 1991;14: 990-993.

- 12.-Rodés Juan. Metabolismo de los Acidos biliares. Tratado de Hepatología Clínica. 1993(1);2: 136-152.
- 13.-Poupon RE. Cholesterol-Lowering effect of Ursodeoxycholic acid in patients with Primary Biliary Cirrhosis. Hepatology 1993;4: 577-581.
- 14.-Lindor KD. Therneau TM. , Jorgensen RA. , Dickson ER. Effects of ursodeoxycholic acid on survival in patients with Primary Biliary Cirrhosis. Gastroenterology 1991;100: 788-790.
- 15.-Raedach R. , Stiel A. , Walker S. et al. Double-Blind - pilot study on the efficacy of ursodeoxycholic acid versus Urso Plus Colchicina in Primary Biliary Cirrhosis. Gastroenterology 1996;(5)110: 1515-1518.
- 16.-Terasaki S. , Nakanuma Y. ,Ogino H. et al. Hepatocellular and Biliary Expression of HLA antigens in Primary Biliary Cirrhosis before and after Ursodeoxycholic acid therapy . Am J Gastroenterol 1991;86: 1194-1199.