

11215

33



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

Envío a la Dirección General de Bibliotecas  
INAM a difundir en formato electrónico e impres.  
contenido de mi trabajo recepción

NOMBRE: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_

FIRMA: \_\_\_\_\_

**CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE  
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO**

**EFICACIA DE LA ADMINISTRACIÓN DE ASPARTATO DE  
ADENOSINA A PACIENTES CIRRÓTICOS  
REPORTE PRELIMINAR**

**Tesis para obtener la especialidad de  
Gastroenterología**

**Presenta: Graciela Torres Mendoza**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

2002



Universidad Nacional  
Autónoma de México




**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

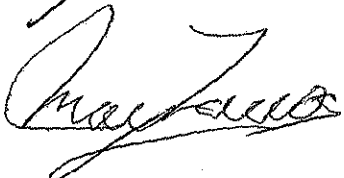
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

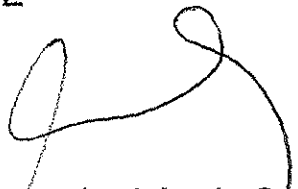
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

LA SECRETARÍA  
NACIONAL DE SALUD

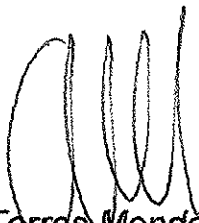
  
Dr. Mauricio Di Silvio  
Subdirector de Enseñanza e Investigación  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre  
ISSSTE




  
Dra. Mayra Ramos Gómez  
Jefe del Servicio de Gastroenterología y  
Titular del curso  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre  
ISSSTE

  
Dra. Laura Ladrón de Guevara  
Tutora y médico adscrito del  
Servicio de Gastroenterología.  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre  
ISSSTE

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

  
Graciela Torres Mendoza  
Autor y médico residente de Gastroenterología  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre  
ISSSTE

  
SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U. N. A. M.

GRACIAS A DIOS POR LA FORTALEZA QUE ME HA DADO A LO LARGO DE LA VIDA.. A MI HIJA MARIA FERNANDA  
POR SER LA PERSONA QUE HA ESTADO MAS CERCA DE MI EN ESTE CAMINO Y DE LA QUE SIEMPRE RECIBO  
LA SONRISA MAS BELLA PARA SEGUIR ADELANTE, A MIS PADRES POR TODO SU APOYO EN TODOS LOS  
MOMENTOS DE MI VIDA, A MIS HERMANOS POR SUS CONSEJOS Y AYUDA , A MIS DOS AMIGOS MAS  
IMPORTANTES YA QUE SIEMPRE ME HAN DADO SU AMISTAD EN TODOS LOS MOMENTOS BUENOS Y MALOS, A  
MIS PROFESORES POR SU ENSEÑANZA.  
A TODOS ELLOS SE LOS AGRADEZCO.

## ***Resumen***

La cirrosis hepática es la tercera causa de mortalidad en México, su principal etiología es la infección crónica por virus de la hepatitis C y se considera un problema de salud mundial que afecta a la población económicamente activa. Actualmente no existen tratamientos antifibróticos efectivos. El aspartato de adenosina tiene propiedades antifibróticas en modelos experimentales de cirrosis. Se realizó un estudio clínico fase II para evaluar la eficacia de su administración por 6 meses en humanos. Se han incluido 33 pacientes, se han eliminado 6 y han concluido el tratamiento 8 pacientes. Se observó una disminución significativa del nivel sérico de bilirrubina ( $p < 0.02$ ) y un aumento no significativo de albúmina y tiempo de protrombina. No hubo cambio en los parámetros energéticos iniciales y postratamiento. Hubo mejoría histológica en la mitad de las biopsias evaluables. No hubo efectos adversos severos durante la administración de aspartato de adenosina. Este estudio aun está en desarrollo y las conclusiones están pendientes a evaluar el tamaño de muestra completo de pacientes, sin embargo se considera que un medicamento antifibrótico debe de administrarse 2 años para tener efecto apreciable. El aspartato de adenosina puede ser una buena alternativa terapéutica en el tratamiento de la cirrosis hepática.

***Abstract:***

Hepatic cirrhosis is the third mortality cause in Mexico, hepatitis C virus infection is the leading etiological factor and it is considered as a worldwide health problem that impacts the most productive adult population. Currently we are lacking available antifibrotic treatments. Adenosine aspartate has antifibrotic properties in experimental models of cirrhosis. A phase II clinical trial was designed to evaluate 6 month clinical efficacy treatment in humans. At this moment 33 patients have been included, 6 patients have been eliminated and 8 patients have completed treatment. A significant decline in the bilirubin level was observed ( $p < 0.02$ ) as well as a non-significant increase in albumin and prothrombin time. There were no changes in the energy parameters measured before and after treatment. There was an histological improvement in 50% of the evaluable hepatic biopsies. There was no significant adverse effects during adenosine aspartate administration. This clinical trial is under progress and conclusions are pending since all data is not available at this time, however it is considered that to fully evaluate an antifibrotic treatment it should be prescribed two years at least. Adenosine aspartate may be an effective therapeutic alternative in the treatment of hepatic cirrhosis.

## INTRODUCCIÓN

### ▪ Definición y etiología

La cirrosis hepática es un proceso complejo que se define como un daño crónico e irreversible del parénquima hepático con formación de fibrosis y nódulos de regeneración<sup>1</sup>. La fibrogénesis es el evento clave que conduce a una generación excesiva de tejido conectivo hepático y esta activación ha sido asociada con progresión de la enfermedad hepática a cirrosis<sup>1,2</sup>. La fibrosis hepática, evento reversible, es una acumulación excesiva de matriz extracelular en respuesta a un *daño crónico en el cual no se han formado nódulos*<sup>3</sup>. La etiología de la cirrosis es diversa, y entre las principales causas están: el daño viral, principalmente asociado a la infección por el virus de la hepatitis C (VHC); toxica como la causada por el consumo crónico de etanol o algunos medicamentos como metrotexate; la causada por procesos autoinmunes dirigidos hacia el hígado como la Cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante primaria o la hepatitis autoinmune<sup>1</sup>.

Otra causa es la asociada a procesos metabólicos como la Diabetes mellitus, la obesidad, la enfermedad de Wilson y otras enfermedades metabólicas más raras como la tirosinemia; y finalmente la Cirrosis criptogénica, que se define como la cirrosis en que no se ha encontrado alguna de las causas anteriores de enfermedad hepática<sup>4</sup>. Actualmente casi ninguna cirrosis puede ser catalogada como criptogénica, estando la mayoría de ese grupo en la esteatohepatitis no alcohólica<sup>4</sup>. En el pasado parecía que la causa más común de cirrosis, hasta en el 50% de los casos, era el abuso de alcohol, en la actualidad un gran porcentaje de

pacientes con cirrosis presentan dos o más agresores al hígado, lo más común es la combinación de VHC, alcohol e hígado graso por obesidad<sup>5</sup>, finalmente cabe recalcar que solamente 20% de las orígenes se consideran por infección crónica del virus de la hepatitis B<sup>6</sup>, enfermedades autoinmunes del hígado, hemocromatosis, déficit de alfa-1-antitripsina y enfermedad de Wilson.

- Epidemiología

La incidencia y prevalencia de la cirrosis son inciertas, porque la enfermedad es clínicamente silente en la mayoría de los pacientes. La cirrosis es frecuentemente descubierta solo post-mortem, en una revisión la sensibilidad de diagnóstico ante-mortem fue de solo el 60% y se espera que varios factores puedan aumentar la prevalencia de la cirrosis en un futuro<sup>1</sup>. La enfermedad hepática crónica fue también una importante causa de hospitalización en un estudio realizado en Estados Unidos de 1980 a 1989, y aparece dentro de la primera lista de diagnósticos de hospitalización, allí se reporta que 49.3% se consideraron asociadas a consumo crónico de alcohol, 10.5% a hepatitis crónica y sólo 1.8% a cirrosis biliar<sup>7</sup>.

La cirrosis hepática es una causa importante de mortalidad en muchos países y se considera que afecta a más del 5% de la población mundial, especialmente adultos en su periodo más productivo de la vida. De 1980 a 1989 el índice de muerte ajustado a la edad para enfermedad hepática crónica disminuyó 23%, durante este periodo el índice para hombres en comparación con mujeres fue 2 veces mayor y el índice para negros fue también mayor que en blancos<sup>8</sup>. En el



mismo año la mortalidad para enfermedad hepática crónica fue 46.1% asociada a alcohol, 2.9% a hepatitis crónica, 1.55 a cirrosis biliar y 49.5% de otras condiciones inespecíficas. En 1989 la enfermedad crónica del hígado, incluyendo la cirrosis representaban la 9ª causa de muerte en USA<sup>9</sup>; se ha predicho que la mortalidad de la cirrosis incrementará en un 223% para el año 2008 y 260% para el 2028 debido principalmente a casos nuevos de infección por VHC que se han detectando en décadas recientes<sup>10</sup>. En México, según el anuario estadístico de la Secretaría de Salud del 2000 reporta que la cirrosis hepática representa la tercera causa de muerte con 5.8% de la mortalidad.

En ausencia de factores fibrogénicos, el virus podría ser una causa lenta de cirrosis ya que de 20% a 30% de los pacientes infectados con VHC tienen riesgo de desarrollar cirrosis en 17 años aproximadamente, con riesgo además de cáncer hepático y muerte<sup>11</sup>. La combinación de alcohol y VHC es sinérgica en causar daño hepático, la obesidad y el depósito graso (esteatohepatitis no alcohólica) pueden llegar a causar también cirrosis hepática. En años recientes, las causas de cirrosis se han entendido mejor, en 1990 la obesidad fue concluyente como factor potencial de progresión a cirrosis. A pesar del avance en el conocimiento de la enfermedad degenerativa hepática que cursa con fibrosis abundante y deterioro de la función del órgano, *no existe un tratamiento real que se pueda considerar curativo para este padecimiento, no obstante se han empleado varias estrategias terapéuticas para tratar de detener y revertir el proceso cirrótico. Se sigue considerando a esta enfermedad como un cuadro de tipo irreversible que paulatinamente progresa a la muerte del paciente.*

- Clasificación

Se han propuesto varias clasificaciones, la Organización Mundial de la Salud sugiere dividir a la cirrosis por el tamaño de sus nódulos. En la cirrosis micronodular, muchos nódulos son menores de 3mm de diámetro. En la cirrosis macronodular, muchos nódulos son mayores de 3 mm. La cirrosis mixta es diagnóstica cuando hay nódulos mayores o menores de 3 mm. Los límites de 3mm es arbitrario, y muchos nódulos en la cirrosis micronodular son menores de 1mm de diámetro<sup>3</sup>.

Otra clasificación propuesta depende en la composición de los nódulos y no en su tamaño. Los nódulos cirróticos monoacinares tienen un solo espacio porta, mientras que los nódulos multiacinares contienen más de un espacio portal. La cirrosis de tipo doble se diagnóstica cuando existen acinos de nódulos monoacinares y multiacinares, la diferencia funcional se refleja en el porcentaje de venas hepáticas que se obliteran cuando casi todas las venas están obliteradas cada nódulo contiene un solo espacio porta<sup>12</sup>.

- Historia Natural de la Enfermedad

La historia natural de la enfermedad se puede extender desde su inicio biológico hasta la recuperación y muerte, se puede dividir en etapas preclínica y clínica. La cirrosis tiene un estado preclínico prolongado seguido del desarrollo de eventos clínicos como la ascitis, el sangrado por várices esofágicas, la encefalopatía hepática y con frecuencia el carcinoma hepatocelular<sup>13</sup>. La muerte es el evento

final, que sigue generalmente a una etapa clínica mucho mas corta que la etapa preclínica.

La disfunción del parénquima es probablemente el factor determinante más importante del deterioro progresivo de la cirrosis. La hipertensión portal es un mecanismo que contribuye al desarrollo de ascitis y encefalopatía y directamente responsable del sangrado varicela y el riesgo de muerte<sup>14</sup>. Se han realizado varios estudios de seguimiento en pacientes cirróticos. Una forma de identificar la severidad de la enfermedad hepática es calculando el índice de Child Turcotte-Pugh, que correlaciona con la sobrevida, cabe aclarar que este índice fue desarrollado en un estudio para determinar los factores pronósticos en los pacientes cirróticos que presentaban sangrados, sin embargo, en la práctica clínica se ha comprobado su eficiencia como índice pronóstico de reserva hepática.

#### ▪ Tratamiento

En la actualidad las terapias para la fibrosis hepática están dirigidas al daño primario y no a la respuesta fibrótica. Las terapias pueden ser realizadas actualmente basadas en la patogénesis de la fibrosis hepática<sup>11</sup>. Puntos importantes incluyen

- Inhibición o atenuación de la actividad de células estelares
- Neutralización de la actividad de citocinas

- Aumento de la degradación de la matriz.

Los paradigmas de la activación de las células estelares provee una importante herramienta para definir sitios para la terapia antifibrótica. Estos incluyen los siguientes puntos:

1. Curar la enfermedad primaria para prevenir el daño.
2. Reducir la inflamación o la respuesta del huésped para evitar estimular la activación de las células estelares.
3. Activación directa de la inhibición de las células estelares,
4. Neutralización de la respuesta proliferativa, fibrogénica, contráctil y/o proinflamatoria de las células estelares
5. Aumento de la degradación de la matriz extracelular, ya sea estimulando células que producen proteasas de la matriz, disminución de sus inhibidores o por administración directa de las proteasas de la matriz<sup>15</sup>.

La vía más efectiva para eliminar la fibrosis hepática es el aclarar la causa primaria de la enfermedad hepática. Estas incluyen abstinencia en la enfermedad hepática alcohólica, remoción del exceso de hierro o cobre en hemocromatosis genética precirrótica o enfermedad de Wilson respectivamente, depuración de virus de hepatitis B y C en las hepatitis virales crónicas, erradicación de organismos en esquistosomiasis o descompresión en las obstrucciones mecánicas de los conductos biliares. Similarmente la identificación de los mecanismos patogénicos que llevan a la cirrosis biliar primaria o a la colangitis esclerosante primaria podrían conducir a la eliminación del daño a los conductos biliares y

fibrosis periductular. Revertir la fibrosis hepática relacionada a anastomosis yeyunoileal y la suspensión del metrotexate podrían también prevenir la progresión a la cirrosis. La reducción de la fibrosis ha sido reportada en algunos pacientes tratados con alfa interferon para virus hepatitis C, presumiblemente a través de su efecto sobre la replicación viral. Sin embargo el efecto benéfico es mayor si la fibrosis es mínima o está ausente. De forma interesante este medicamento también reduce la fibrosis en fibrosis biliar experimental, aumentando la posibilidad de un mecanismo directo antifibrótico además de su efecto antiviral. Un numero de agentes tienen una actividad antiinflamatoria in vitro e in vivo la cual podría eliminar él estímulo para la activación de las células estelares<sup>16</sup>. La prostaglandina E reduce la necrosis en el daño inducido por CCl<sub>4</sub> en ratas<sup>17</sup>. Los corticoesteroides han sido también utilizados por décadas para tratar varios tipos de enfermedad hepática. Esta actividad es solamente como agente antiinflamatorio, sin tener un efecto directo sobre las células estelares. Esfuerzos para neutralizar las citocinas inflamatorias incluyen antagonistas de los receptores de interleucina 1, los cuales han mostrado poca eficacia en ratas. Drogas como transilat y captopril, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, tienen efecto antifibrotico atribuido a la reducción los mastocitos y acumulación de eosinofilos. El Transilat podría tener también un efecto inhibitorio directo sobre la proliferación de las células estelares y la fibrogénesis. El Malotilate es un agente antiinflamatorio experimental, aunque reduce la fibrogénesis no ha demostrado un beneficio en pruebas en humanos. Se ha usado interleucina 12 para modificar la respuesta inmune del huésped en la esquistosomiasis, mas que para tratar la infección primaria.

El reducir la transformación de células estelares en miofibroblastos activos es un aspecto interesante en la respuesta de la fibrosis. La principal propiedad es el reducir el estrés oxidativo, el cual es un importante estimulador para su activación. Antioxidantes, incluyendo alfa tocoferol (vitamina E) suprime la fibrogénesis en algunos casos pero no en todos, limitándose las pruebas en humanos. La Fosfatidilcolina, un ingrediente activo de la lecitina poliinsaturada, ha sido usada para proteger contra la fibrosis y cirrosis, presumiblemente a través de su efecto estabilizante de membrana. La Silamarina<sup>18</sup>, un componente flavonoide natural de la leche de *Silybum marianum*, ha mostrado un efecto como agente antifibrótico, Sus funciones se han considerado como antioxidante y podría disminuir el daño hepático por citoprotección e inhibición de la función de las células de Kupffer. Un solo estudio hecho en humanos cirróticos ha reportado mejoría en la supervivencia en pacientes cirróticos y aquellos con enfermedad en estadio Child A, pero se requieren mas estudios para conocer su eficacia. Las citocinas alfa interferon y factor estimulante de los hepatocitos podrían inhibir los efectos sobre la activación de las células estelares en modelos animales de fibrosis. Un compuesto desarrollado como inhibidor de la síntesis de la colágena HOE 077, tiene un efecto sorprendente al adicionar marcadores de inhibición sobre la activación de las células estelares en ratas. El Safironil ha sido utilizado como inhibidor de la hidroxilasa de prolina. En la actualidad se están realizando esfuerzos para definir receptores de las células estelares con el deseo de desarrollar antagonistas terapéuticos solubles.

Avances significativos en la biología de factores de crecimiento podrían beneficiar el tratamiento de la fibrosis hepática a través del desarrollo de antagonistas de las citocinas y sus receptores. En particular, muchas citocinas proliferativas incluyendo factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y el factor de crecimiento transformante alfa (TGF alfa) actúan a través de los receptores de la tirosincinasa. La simvastatina, un inhibidor de la HMG CoA reductasa, y la pentoxifilina, inhiben receptores de PDGF los cuales elevan el AMP cíclico intracelular.

La inhibición de la producción de la matriz ha sido el blanco primario de muchas terapias antifibróticas. Estas han sido dirigidas directamente al bloqueo de la síntesis de la matriz y su proceso o indirectamente por inhibición de la actividad de la TGF B1, la mayor citosina fibrogénica. Inhibidores de la síntesis de la colágena tal como el HOE 077, el cual bloquea la enzima hidroxilasa de la prolina, están dentro de los agentes antifibróticos primarios estudiados en el hígado, pero los éxitos han sido pobres. La Colchicina, aclamada exitosamente en un tiempo por su aparente eficacia en un pequeño grupo de pacientes, no ha podido ser confirmada como antifibrótico por sus resultados en otras investigaciones publicados. Se presume que su mecanismo de acción fue inhibición de la secreción de la colágena, pero esto no ha sido establecido. Antagonistas de TGF B han sido ampliamente examinados por la la neutralización potente de la citosinas, teniendo un efecto probablemente dual inhibiendo la producción de la matriz y acelerando su degradación. El Decorin, un proteoglicano el cual secuestra TGFbeta ha mostrado una actividad en enfermedades renales

experimentales, pero su eficacia no se ha reportado en la fibrosis hepática. La Relaxina, una hormona péptida natural, ha sido desarrollada como un agente para disminuir la síntesis de la colágena y aumentar la degradación de la matriz in vitro e in vivo. Se ha probado su eficacia en la fibrosis pulmonar, pero no se ha reportado en la enfermedad hepática. La endotelina 1 es un importante regulador de la contracción y la regulación del flujo sanguíneo mediado por las células estelares, por lo que antagonistas de la endotelina han sido estudiados como agentes hipotensivos portales y antifibróticos. Bosentan, un antagonista de los receptores A y B de la endotelina, tiene una actividad antifibrótica y reduce la activación de las células estelares en la fibrosis hepática experimental, éste y otros antagonistas de la endotelina están en desarrollo farmacéutico.

La utilidad potencial de retinoides (vitamina A) como terapia antifibrótica ha tenido limitaciones por un insuficiente conocimiento acerca de su papel regulatorio en la activación de las células estelares y su toxicidad. Se han mostrado otros progresos basados en la regulación molecular de la fibrosis. Grandes avances en la terapia génica y receptores específicos tisulares parecen ser una terapia benéfica para la fibrosis hepática. Nuevos estudios sobre la regulación del crecimiento y apoptosis podrían tener implicaciones directas para las células estelares durante el daño hepático. Adicionalmente, hay tremendo interés en remedios antifibróticos naturales y de medicina tradicional, particularmente en países asiáticos<sup>19</sup>. Se considera que podrían surgir tratamientos prometedores de estos esfuerzos de investigación.



La adenosina es un nucleósido que se forma en todas las células, su concentración oscila entre 0.1 a 1 micromola/litro<sup>20</sup>. La adenosina presenta variaciones circadianas en diversos tejidos como el hígado, el cerebro, la sangre, el corazón y variaciones ultradianas en sangre humana<sup>21,22,23</sup>. Se le ha considerado como hormona local (autacoide) que tiene una acción autocrina, paracrina y endocrina. Su actividad fisiológica es muy variada, y con acciones específicas en el sistema nervioso central, sistema cardiovascular y modulando el sistema inmunológico y el metabolismo intermedio. Varias de sus acciones están mediadas por la interacción de este compuesto con sus receptores específicos (A1, A2a, A2b, A3) pudiendo penetrar al interior de la célula por medio de transporte facilitado y formarse endógenamente. Su metabolismo es muy activo y tiene una vida media muy corta. En sangre se ha determinado que es de 0.6 a 1.5 segundos<sup>20h</sup>.

En el hígado existen las enzimas encargadas de metabolizar la adenosina y es especialmente activo este metabolismo. Lo cual constituye una ventaja importante para el manejo de este compuesto en el caso de la presencia de problemas hepáticos en los que habitualmente la capacidad funcional del hígado y los procesos de detoxificación se ven muy afectados. De aquí que la presencia de una sustancia fácilmente metabolizante en el tejido hepático no sobrecargará la maquinaria metabólica de desintoxicación como pudiera suceder con algunas otras sustancias que requieren de participación de mecanismos microsomales de desintoxicación.

El análogo de adenosina se creó con el fin de facilitar su acción farmacológica a la dosis administrada agregando a adenosina original un poco de ácido aspártico para formar la sal de aspartato de adenosina que de hecho permitió un aumento de 10 veces la solubilidad de la adenosina original. Con este compuesto se mostró modificación de algunos parámetros farmacocinéticos de su utilización como principalmente al nivel de la deaminasa de adenosina que es la enzima que inicia su degradación, aumentando al doble la velocidad máxima la constante de Michaelis de la enzima para aspartato de adenosina como sustrato.

Como sustrato de estos cambios en la farmacocinética de la biodisponibilidad de este compuesto se pudo reducir algunos efectos descritos para la adenosina con una menor dosis (adenosina 200 mg vs. 50 mg de aspartato de adenosina). La adenosina es un nucleosido capaz de aumentar la carga energética de los hepatocitos, efecto que puede estar involucrado en la regulación de los flujos metabólicos hepáticos. De hecho, la administración de adenosina aumenta la síntesis de glucógeno e inhibe la oxidación de ácidos grasos, en animales sujetos promueve el estado de oxido-reducción al aumentar la capacidad oxidativa mitocondrial. Puede estar involucrado en la vasodilatación y vasoconstricción de los vasos hepáticos, lo que ha llevado a proponer a este compuesto como regulador del flujo sanguíneo en la arteria hepática.

Se probó la adenosina en modelos con hepatotoxicidad aguda, inducida por la administración de etanol o tetraclocluro de carbono (CCl<sub>4</sub>). En estos modelos la adenosina fue capaz de mantener el estado energético del hepatocito, disminuido

por la acción de los tóxicos y mantener el equilibrio de oxido-reducción entre la mitocondria y el citoplasma, lo que resulto en la prevención de la necrosis celular e infiltración grasa del hígado. En el caso del modelo de CCl4 se pudo demostrar un efecto antilipoperoxidativo del nucleosido, al evitar la fase de propagación de la generación de radicales libres que induce durante el catabolismo oxidativo del CCl4<sup>24,25,26,27</sup>. Se han probado en modelos de experimentación que el nucleosido previene parcialmente la fibrosis inducida por el tóxico, al inhibir en un 50% la acumulación de colágena en tejido hepático efecto mediado por un aumento en la actividad colagenolítica del hígado la cual parece ser dependiente del estado de oxido-reducción celular y del estado energético del hepatocito. Estos efectos se acompañaron de una mejoría de la función hepática la cual se aproximó al rango de los animales controles<sup>28,29,30,31,32</sup>. Mas recientemente se ha encontrado que la adenosina es capaz de revertir en más de un 70% de la cirrosis previamente establecida por la administración de CCl4. Estos efectos pueden estar relacionados al aumentar la actividad de la colagenasa hepática así como estimular el potencial proliferativo de la célula hepática en el órgano cirrótico<sup>33</sup>. En circunstancias desfavorables como la hipoxia, isquemia o inflamación, hay una degradación masiva de trifosfato de adenosina el cual aumenta su concentración intracelular. Actualmente se menciona que estas altas concentraciones encontradas durante estos eventos, se han visto relacionados como un potente agente antiinflamatorio in Vitro e in vivo actuando a través de receptores de membrana<sup>34</sup>

## **METODOLOGÍA**

Se diseñó un Ensayo Clínico Fase II: Evaluación terapéutica en enfermos con el aspecto de control de complicaciones y con la meta de disminuir la progresión de la cirrosis y por ende sus complicaciones como son el sangrado por hipertensión portal y la ascitis con un diseño: en paralelo de dos grupos, con un número de muestra calculado a 30 sujetos por grupo. El grupo de prueba es aquel al que se le proporciona el aspartato de adenosina y el grupo control son 30 sujetos sin tratamiento antifibrótico.

Se eligieron 30 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática de cualquier etiología de forma aleatoria en la consulta Externa del Servicio de Gastroenterología del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes adultos de sexo masculino o femenino, mayores de 18 años de edad que acepten participar en el estudio, previa autorización por carta de consentimiento informado, portadores de cirrosis hepática de cualquier etiología.
- Con o sin ascitis.
- Pacientes cirróticos con hipertensión portal, que no hayan presentado hemorragia digestiva secundaria a hipertensión portal o

con un solo episodio de hemorragia digestiva secundaria a hipertensión portal.

**Criterios de exclusión:**

Pacientes que presenten una o más de las siguientes condiciones:

- Diabetes mellitus insulino-dependiente.
- Hepatocarcinoma.
- HIV.
- Enfermedad psiquiátrica.
- Alteración renal intrínseca (glomerulopatía) o funcional (síndrome hepato-renal) o que tengan creatinina sérica mayor de 1.5 mg/dl.
- Evidencia de uso de drogas intravenosas o etanol.
- Infección sistémica.
- Descompensación hemodinámica secundaria a hemorragia de tubo digestivo alto.
- Crisis convulsivas.
- Asma.
- Síndrome del Seno Enfermo o Bloqueo Aurículo-Ventricular de segundo grado.
- Tratamiento actual con dipiridamol.

Se tienen los siguientes **criterios de eliminación:**

Pacientes que presenten:

- Efectos adversos serio durante el desarrollo del estudio.
- Evento de hemorragia de tubo digestivo alto secundario a Hipertensión portal a partir del inicio de tratamiento.

- Fallecimiento.
- Falta de cumplimiento del tratamiento o citas de seguimiento

A todos los pacientes participantes en el estudio se les realiza una visita de pre-escrutinio donde se valorarán para su inclusión. En la visita de escrutinio se revisarán los estudios iniciales bioquímicos de función hepática completa, biometría hemática, química sanguínea con electrolitos, ácido úrico sérico, recolección de orina de 24 horas para determinación de creatinina y sodio urinario, electrocardiograma y teleradiografía de tórax. Se citaran para la primera visita donde se firmará el consentimiento informado y donde se les tomará sangre completa de vena periférica para cuantificación de ADP, ATP, AMP, fosfato inorgánico, carga energética y potencial de fosforilación, así mismo se solicitará ultrasonido doppler de sistema portal.

Si en este momento del estudio el paciente no cuenta con biopsia hepática, se programará (por punción a ciegas, guiada por TAC o por vía transyugular guiada por fluoroscopia dependiendo del estado clínico del paciente) para la evaluación inicial de histopatología y determinar grado de Fibrosis. Se iniciara tratamiento con 750 mg de aspartato de adenosina vía oral dividido en 3 dosis (una dosis cada 8 horas) y se solicitará al paciente vigile todos los síntomas que aparezcan mientras esté tomando el tratamiento.

La segunda visita (primera de seguimiento) será a las 2 semanas del inicio del tratamiento. Posteriormente se citarán cada mes hasta completar 6 meses de tratamiento (visitas 3,4,5, 6, 7 y 8).

En la última visita se tomarán nuevamente parámetros energéticos y se programará la segunda biopsia hepática. Se realizará una última visita con el paciente para informar al sujeto de investigación los resultados de sus estudios.

El medicamento del estudio, aspartato de adenosina (A-6-ARP) es proporcionado por la Dra. Chagoya del Laboratorio de Biología Celular del Instituto de Fisiología Celular de la UNAM en cápsulas contenidas en frascos marcados con su contenido, sin costo para el paciente ni el ISSSTE.

Al grupo control, compuesto de 30 pacientes con cirrosis hepática de cualquier etiología, pareados por edad (con diferencia de dos años) sexo y Clasificación de Child Pugh, se les continuará su tratamiento acostumbrado. Se les tomará control de los índices bioquímicos, pruebas de parámetros energéticos y un ultrasonido doppler de control a los 6 meses del inicio de la vigilancia.

Se considera efecto adverso a cualquier alteración clínica o de laboratorio indeseable que le ocurra al paciente cuando se le administre un medicamento se le implante un dispositivo, este o no relacionado con el medicamento. Por lo tanto

puede ser cualquier signo desfavorable o no intencional, incluyendo por ejemplo: anomalías bioquímicas, signos o síntomas mientras se encuentre en tratamiento.

Los EA se evaluarán de acuerdo a su intensidad según la escala para evaluación de la toxicidad de la OMS. Cuando se identifique algún EA bioquímico este resultado se confirmará repitiendo la prueba de laboratorio dentro de los cinco días de obtenido el valor anormal. Los EA generalmente se controlan al disminuir la dosis, pero en casos que se ponga en riesgo la integridad del paciente se suspenderá el tratamiento.

Efectos Adversos grado 1: no se requiere ajustar dosis.

Efectos Adversos grado 2: se evaluará al paciente de forma más frecuente hasta que remita el evento.

Efectos Adversos grado 3: se reducirá la dosis un 50% hasta que llegue a una intensidad grado 1.

Efectos Adversos grado 4: se define como cualquier evento que amenace la vida o que sea fatal, que produzca incapacidad permanente o amerite la hospitalización del paciente o que produzca toxicidad terminal en un órgano. Si se presenta se suspenderá el tratamiento de forma inmediata.

#### ***Tabla de Reducción de dosis de acuerdo a parámetros bioquímicos***

	<i>Suspensión permanente del tratamiento</i>
<i>Creatinina</i>	<i>&gt; 1.5 veces del límite superior normal (LSN)</i>
<i>Acido úrico</i>	<i>&gt; 1.5 veces del límite superior normal</i>
<i>ALT/AST</i>	<i>2 veces el valor basal y &gt;10 x LSN</i>
<i>Bilirubina directa</i>	<i>&gt;2.5 veces el valor inicial</i>



La adenosina tiene una semi-desintegración biológica extremadamente breve y sus efectos pueden durar hasta 30 minutos. Entre los efectos indeseables reportados durante la administración intravenosa, los cuales son de breve duración, están la cefalea, dolor torácico, bochornos, inhibición sinusoidal o nodal excesiva o precipitar disnea en pacientes asmáticos.

## **EVALUACIÓN ESTADÍSTICA**

Se realizará estadística descriptiva e inferencial. Se emplearan tablas de contingencia y se calcularan medidas de tendencia central y de dispersión. La información obtenida se presentará en tablas de contingencia y gráficas de barras, según sea apropiado. Se usaran técnicas de estadística no paramétrica para un análisis interino a la mitad del estudio, que están especificadas más adelante. Al concluir el estudio se analizará la información con pruebas paramétricas y no paramétricas, y se hará un análisis multivariado para determinar las variables predictoras de respuesta al tratamiento.

Se proponen las siguientes variables del estudio:

### **VARIABLES:**

#### **Independientes:**

**Cualitativas: Nominales: sexo**

**Ordinales: Clasificación de Child-Pugh.**

**Cuantitativas: Edad (años)**

**Dependientes: Cuantitativas continuas:**

**Evaluación de la respuesta:**

**Mejoría bioquímica:**

Mediciones de pruebas de funcionamientos hepático:

- Albúmina sérica (g/dl)
- Tiempo de protrombina (segundos)
- Bilirrubina total y directa (mg/dl)
- Aminotransferasas (Alaninoaminotransferasa y aspartatoaminotransferasa)( UI/ml)
- Fosfatasa Alcalina (UI/ml)
- Deshidrogenasa Láctica (UI/ml)
- Biometría hemática completa (hemoglobina: g/dl, número total de leucocitos y plaquetas)
- Medición de Sodio Urinario en orina de 24 horas y depuración de creatinina. (mg/dl)
- Ácido úrico sérico (mg/dl)

**Mejoría histológica:**

- Se evaluará con biopsia de control a los 6 meses del tratamiento. Se evaluara con la escala de Knodell (ver anexo)

**Mejoría de flujos portales:**

- Se evaluará con ultrasonido doppler seriado (inicio y fin de tratamiento) (en cm/seg)

**Mejoría del estado energético:**

Estas pruebas se realizarán al inicio y al final del tratamiento.

- Cuantificación de ATP por el medio de Lamprecht y Trautsohd.
- Cuantificación de ADP y AMP por el método de Adam.
- Cuantificación de fosfato inorgánico por método de Grindey y Nichol.
- *Parámetros energéticos: carga energética y potencial de fosforilación* calculados por el método de Atkinson y Stubbs.

Con fines de este reporte preliminar se emplearán las siguientes técnicas de análisis estadística no paramétrica porque la distribución de los casos no sigue una distribución normal lo cual puede alterar los resultados. Además así se evita violar las condiciones que se requieren para aplicar una prueba paramétrica.

- Prueba binomial para comparar las características del grupo.
- Prueba de rangos asignados de Wilcoxon empleada para comparar los cambios de una muestra medida 2 veces: esta prueba tiene las ventajas de que se ajusta a tamaños de muestra pequeños. Además de que su potencia comparada con la prueba de t es del 95.5% aún en muestras pequeñas.
- Prueba T pareada.

## RESULTADOS

Desde el inicio del estudio (julio 2001) hasta la fecha (septiembre 2002) se han tamizado 53 pacientes de los cuales se han incluido 33 pacientes. Nueve pacientes tuvieron criterios de exclusión en la visita de escrutinio. Hay 11 pacientes en espera de valoración.

De los 33 pacientes que han sido incluidos al estudio, ocho pacientes han concluido el tratamiento, de estos 3 pacientes fueron eliminados por falta de la segunda biopsia en dos casos y un caso de muestra insuficiente. Además se han eliminado 3 pacientes más (total 6 pacientes eliminados) por las siguientes causas:

- No acudieron a visitas de seguimiento: 2 pacientes
- Ingesta de bebidas alcohólicas: 1 paciente.

Las características de los pacientes incluidos fue la siguiente: la edad promedio en general es de 48.5 años aunque es ligeramente menor en hombres, sin que la diferencia sea estadísticamente significativa. La distribución de la etiología de la cirrosis fue: 57.5% por hepatitis C, 24.2% por enfermedades autoinmunes del hígado, 12.1% por alcoholismo, y 6% de cirrosis criptogénica. Cabe hacer notar que si existe una diferencia de esta distribución entre el género femenino y el masculino, pues aunque en los dos géneros la causa más común es la hepatitis C, no existen casos de autoinmunidad en hombres ni de alcoholismo en mujeres. Además nueve pacientes presentan obesidad, tres pacientes son diabéticos, tres

pacientes tienen hipotiroidismo, un paciente cursa con artritis reumatoide seronegativa y un paciente con vitíligo.

En este reporte preliminar se evalúa la información bioquímica obtenida de los pacientes que han completado el tratamiento (diez pacientes). Además se informan los cambios histopatológicos observados en las biopsias iniciales comparándolos con las biopsias finales (cuatro pacientes) y los eventos adversos de todos los pacientes incluidos en el grupo de tratamiento.

Como se puede observar en la tabla 2, el parámetro que mostró un cambio significativo fue la concentración sérica de bilirrubina, que tuvo un descenso importante. La albúmina presentó un incremento, aunque no fue significativo, lo mismo que el tiempo de protrombina. Los niveles de ALT no tuvieron cambios significativos en los pacientes. El puntaje de la Clasificación de Child también mostró un descenso, lo cual implica una mejoría en el pronóstico de los pacientes, sin embargo el cambio es pequeño.

No se puede hacer un análisis sobre los cambios en las mediciones de velocidades en los flujos espláncnicos pues a pesar de que los estudios se realizaron, no se reportaron los resultados y los estudios no se encuentran en el archivo del Servicio de Radiología.

Los valores de los parámetros energéticos no mostraron un cambio significativos al comparar los valores pretratamiento y postratamiento. Se emplearon dos

técnicas de análisis estadístico. Primero se hizo la prueba T pareada y como se muestra en la tabla 3, solo los valores de betahidroxibutarato y ADP muestran una tendencia a ser significativos. Por el pequeño número de muestra se decidió utilizar también la prueba de Wilcoxon y los valores de significancia fueron similares (datos no mostrados), a excepción de los valores de betahidroxibutarato donde se encuentra una diferencia significativa ( $p < 0.04$ ).

Entre los efectos adversos probablemente relacionados al medicamento encontramos elevación temporal (un mes aproximadamente) del nivel sérico del ácido úrico en 9% de los pacientes, el cual revirtió al disminuir la dosis al 50% sin requerir de otra medida terapéutica. 45% de los pacientes presentaron mareo en los primeros días del tratamiento, aunque dos de los pacientes (13%) tenían otras patologías agregadas (rinosinusitis e hipertensión arterial sistémica) que pudieron explicar este síntoma. Cuatro pacientes (26%) refirieron que ya presentaban mareo previo al inicio del tratamiento. Este mareo desapareció espontáneamente. 9% de los pacientes presentaron rash cutáneo el cual también desapareció al disminuir la dosis. 9% presentaron cefalea ocasional al inicio del tratamiento. Efectos adversos no relacionados al tratamiento fueron: infección de vías urinarias (18% de los pacientes tuvieron 1 evento), rinosinusitis (3%) absceso hepático piógeno postcolecistectomía (3%) un episodio de suboclusión intestinal por adherencias (3%), encefalopatía hepática (6%), infección cervicovaginal (3%). Ninguno de los eventos adversos previamente mencionados requirieron suspensión del medicamento.

Hasta el momento se pudieron valorar los cambios histopatológicos solamente en cuatro pacientes. Como se puede notar existe disminución de las bandas de fibrosis en dos pacientes (respondedores histológicamente), mientras que los otros dos casos (no respondedores) no presentaron disminución pero tampoco hubo un aumento de las mismas. En los mismos casos que disminuyó la fibrosis hubo descenso en la inflamación portal y periportal, la necrosis y la degeneración lobular. En los pacientes que no tuvieron cambio en la fibrosis no hubo cambios en la cantidad de inflamación ni de necrosis, solo ligero aumento de la regeneración.

En conclusión: las pruebas de la función excretora del hígado muestran un cambio significativo mientras que las pruebas de función sintética tienden a mejorar, sin que este efecto sea significativo, como en el caso del tiempo de protrombina y la albúmina. Los parámetros energéticos no mostraron cambios significativos. Clínicamente los pacientes no muestran deterioro y los efectos adversos relacionados al medicamento que se reportaron no fueron severos y en general se toleraron y desaparecieron espontáneamente. Los cambios histopatológicos evaluables no muestran avance en la escala de fibrosis e inflamación, e inclusive la mitad de las muestras revelan mejoría, aunque son muy pocos casos para poder sostener este último punto.

## DISCUSIÓN

Es muy importante mencionar que en este estudio la población de cirróticos se compone principalmente de mujeres en contraste con lo reportado en la literatura<sup>1</sup>. Así mismo se advierte que la causa mas prevalente de cirrosis es la infección por virus de la Hepatitis C. No encontramos ningún caso de cirrosis por alcoholismo entre las mujeres de esta investigación, pero esto es probablemente debido a que como nuestro hospital es un centro de tercer nivel, se refieren pocos casos de esta etiología. Además es importante destacar que la prevalencia de hepatitis C en hombres y mujeres en este grupo fue similar, no así la enfermedad autoinmune, donde el 100% de la población se compone de mujeres. Otro hallazgo es que encontramos obesidad en 27% de los pacientes y Diabetes mellitus tipo II en 9% que son padecimientos que pueden contribuir a un daño hepático mixto, lo cual es similar a lo que se reporta en otras poblaciones.

Dentro de los hallazgos bioquímicos claramente perceptibles, es una disminución de los niveles de bilirrubina sérica significativa. Este efecto esta mediado a través de la acción de la adenosina en la secreción de ácidos biliares. Se conoce que la adenosina actúa como un potente estimulante de la secreción de líquidos y electrolitos en colon y vesícula biliar, conductos pancreáticos y biliares. En general las bases celulares de secreción reflejan un aumento estimulando los receptores en la permeabilidad de la membrana apical y el flujo de cloro dentro del lumen<sup>36</sup>. Así mismo el ATP aumenta el transporte de cloro del epitelio basolateral al apical. Experimentos han demostrado que existen receptores purinérgicos encontrados



en el epitelio apical de las células secretoras y que la bilis contiene suficiente ATP para activar estos receptores. Otro mecanismo involucrado en la secreción de ácidos biliares a través de la membrana canalicular son los sistemas de transporte dependiente de ATP unidireccionales. Estos sistemas son transportadores de membrana que pertenecen a la superfamilia de transportadores ABC como la glicoproteína P<sup>35</sup>.

Otro hallazgo importante es un aumento ligero en el nivel de albúmina sérica y una mejoría en el tiempo de protrombina, aunque el cambio no fue significativo para ninguno de estos parámetros. Estos parámetros se consideran una prueba de la función sintética hepática, y se puede inferir un efecto del aspartato de adenosina en el hepatocito, ya que se ha demostrado en modelos experimentales su relación a la síntesis de albúmina, este efecto se ha atribuido a una disminución de la necrosis celular. Es conocido que los receptores de adenosina juegan un papel modulador en la respuesta inflamatoria y existe evidencia que la adenosina y sus análogos pueden ser utilizados en el tratamiento de enfermedades inflamatorias severas tales como Artritis y Asma<sup>34</sup>. El factor de Necrosis Tumoral Alfa es inhibido al nivel de la transcripción, particularmente los niveles estables de RNA mensajero, de forma predominante por la acción de los receptores de adenosina A<sub>3</sub>. Otro mecanismo importante para la acción antiinflamatoria es la regulación de la producción de la Interleucina-10 (IL-10)<sup>34</sup>. Es de mencionar que en un caso de los pacientes de este grupo, con Hepatitis Autoinmune y Artritis Reumatoide, presentó una mejoría clínica importante en su sintomatología articular, que puede estar inducida por esta vía de regulación.

Los valores de las pruebas energéticas no mostraron ningún cambio significativo, esto puede ser debido a que el tamaño de muestra es muy pequeño aún ya que hasta la fecha de realización de este reporte solo se tienen la información de las mediciones de parámetros de 6 pacientes. Además aún no se tienen los resultados de los niveles de prolina e hidroxiprolina para poder interpretar los resultados en la fibrogénesis.

El efecto sobre la fibrosis hepática observado por histopatología también puede estar mediado parcialmente por el efecto de la adenosina en la disminución del TNF- $\alpha$ , que es uno de los factores que contribuye a la activación de las celulares estelares y disminuye su producción de metaloproteinasas que son las enzimas encargadas de la disolución de la colágena<sup>34</sup>.

Se considera que para evaluar el efecto de una sustancia como antifibrótico en la cirrosis debe darse al menos dos años de tratamiento, ya que se ha comprobado que un tiempo menor de tratamiento no es efectivo, por lo que consideramos que seis meses no son suficientes para notar un cambio significativo en la cirrosis, sin embargo a seis meses de tratamiento se pudo notar un resultado del aspartato de adenosina en este grupo de pacientes, por lo que sería conveniente que este estudio se extendiera a dos años, ya que el medicamento no tiene eventos severos a seis meses de tratamiento y su administración parece ser segura.

La cirrosis es un padecimiento que se considera una prioridad en salud pública a nivel mundial y cabe señalar que afecta a la población en su etapa económicamente activa<sup>1</sup>, siendo la tercera causa de mortalidad en este segmento de la población y que además sus complicaciones representan costo importante a los sistemas de salud. Es por eso importante el desarrollo de fármacos antifibróticos que representan una alternativa al único tratamiento efectivo que es el trasplante hepático.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

## CONCLUSIONES

La población de cirróticos en nuestro hospital esta compuesta principalmente de mujeres y la etiología más frecuente es la infección crónica por virus de Hepatitis C. La edad promedio de estos pacientes es 48.5 años, que los coloca en el segmento de la población económicamente activa.

La administración de aspartato de adenosina se asocia a una disminución significativa del nivel sérico de la bilirrubina. Además hay un aumento de la concentración sérica de albúmina y mejoría del tiempo de protrombina, sin que estas cifras sean estadísticamente significativas.

No se encontró un cambio en los parámetros energéticos con la administración de aspartato de adenosina por 6 meses.

En la mitad de los pacientes que han terminado el tratamiento de 6 meses y tienen 2 biopsias hepáticas se encontró disminución de la fibrosis y la inflamación del parénquima hepático.

No se presentaron efectos adversos serios relacionados a la administración de aspartato de adenosina.

El tiempo de administración de aspartato de adenosina es subóptimo, ya que se considera que para poder tener un efecto antifibrótico se requiere de al menos 2 años de administración.

**Tabla 1: características de los pacientes agrupados por género.**

	<b>Género femenino</b>	<b>Género masculino</b>	<b>significancia</b>
Número de pacientes	78.7% (26/33)	21.3% (7/33)	0.014
Edad	49.9 años	43.5 años	
Child A	61.5% (16/26)	71.4% (5/7)	0.105
Child B	30.7% (8/26)	14.3% 1/7	0.035
Child C	7.8% (2/26)	14.3% (1/7)	0.688
Hepatitis C	61.5% (16/26)	42.8% (3/7)	0.011
Autoinmunidad	30.7% 8/26	0	0.004
Alcoholismo	0	57.2% (4/7)	0.008
Criptogénica	7.8% (2/26)	0	0.062

**Tabla 2: Comparación de valores en pruebas bioquímicas al inicio y final del tratamiento**

<b>Parámetro</b>	<b>Inicial</b>	<b>Final</b>	<b>Diferencia</b>	<b>Porcentaje de cambio</b>	<b>significancia</b>
Albúmina	3.41	3.46	+0.05	1.5%	0.21
Bilirrubina	2.34	1.89	-0.45	-19.2%	0.02
ALT	67.4	87.8	20.4	30.3%	0.27
TP	84.6%	86.2%	1.6%	1.9%	0.34
Child	7	6	-1	-14.3%	0.60

**Tabla 3: Comparación de los parámetros energéticos antes y después del tratamiento**

<b>Parámetro</b>	<b>Valor pretratamiento Promedio ± SD</b>	<b>Valor postratamiento Promedio ± SD</b>	<b>significancia</b>
5 nucleotidasa	3.34 ± 1.07	2.91 ± 1.08	0.62
Lactato	4.89 ± 2.60	3.00 ± 1.79	0.29
Piruvato	0.42 ± 0.21	0.42 ± 0.17	0.99
Betahidroxibutirato	0.99 ± 1.17	0.19 ± 0.21	0.13
ATP	0.37 ± 0.05	0.43 ± 0.08	0.24
ADP	0.028 ± 0.011	0.041 ± 0.011	0.16
AMP	0.025 ± 0.17	0.039 ± 0.021	0.30

SD: desviación estándar



**Tabla 4: Cambios entre los respondedores y no respondedores de los parámetros histopatológicos.**

	Respuesta	Sin respuesta
Fibrosis	Disminución de espesor de bandas y colagenización	Aumento del espesor de las bandas, sin cambios en colagenización
Inflamación portal	Disminución en el número de linfocitos, histiocitos y células plasmáticas	Sin cambio en el número de linfocitos, histiocitos y células plasmáticas
Inflamación periportal	Disminución de la inflamación periportal	Sin cambio en la inflamación periportal
Necrosis portal	Ligera disminución (menos del 50%)	Sin cambio
Degeneración lobular	Ligera disminución (menos del 50%)	Sin cambio
Regeneración	Ligera disminución (menos del 50%)	Ligero aumento

## BIBLIOGRAFÍA

1. Friedman S. Molecular mechanisms of hepatic fibrosis and principles of therapy. *J Gastroenterol* 1997, 32: 424-430
2. Hernandez R, Diaz M. Adenosine Reverses a Preestablished CCl<sub>4</sub> -Induced Micronodular Cirrhosis Through Enhancing Collagenolytic Activity and Stimulating Hepatocyte Cell Proliferation in Rats. *Hepatology* October 2001: 677-687.
3. Callea F, Brisigotti M. Cirrhosis of the liver. A regenerative process. *Dig Dis Scie* 1991; 36: 1287-1293
4. Dufour MC, Stinson FS. Trends in cirrhosis morbidity and mortality. *Semin Liver Dis* 1993,13: 109-125
5. Kenny E. The Natural History of Hepatitis C Virus Infection. *Clinics in Liver Disease* 2001,5(4).
6. Merle P, Trepo C. Therapeutic Management of Hepatitis B related Cirrhosis. *Journal of Viral Hepatitis* 2001, 8: 391-399h
7. Center for Disease Control. Leads From the Morbidity and Mortality Weekly Report, Atlanta: Deaths and Hospitalizations From Chronic Liver Disease and Cirrhosis, United States, 1980-1989. *JAMA*, 265(5)
8. Roizen R, Kerr William. Cirrhosis mortality and per capita consumption of distilled spirits, United States, 1949-94: Trends analysis. *British Medical Journal* 1999, 319(7211):666-670.
9. Terris M. Epidemiology of cirrhosis of the liver: national mortality data. *Am J Public Health* 1967; 57: 2076-88.
10. Dufour R. Laboratory Guidelines for Screening, Diagnosis and Monitoring of Hepatic Injury. *The National Academy of Clinical Biochemistry* 2000,12.
11. Alter M, Margolis H. The natural history of community acquired hepatitis C in the United States. *N Engl J Med* 1992, 327: 1899-1905
12. Yano M, Kumada H. The long term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996, 23: 1334-1340
13. Takahashi M, Yamada G. Natural course of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1993, 88: 240-143

14. Michels Na. Newer anatomy of liver: variant blood supply and collateral circulation. *JAMA* 1960; 172: 125-138
15. Chojkier M, Brenner D. Therapeutic strategies for hepatic fibrosis. *Hepatology* 1988, 8: 176-182
16. Vogel W, Graziadei I. High dose interferon alpha 2 b treatment prevents chronicity in acute hepatitis C: a pilot study. *Dig Dis Sci* 1996, 41: 81S-85S
17. Maxwell WJ, Keating JJ. Prostaglandin E2 and leukotriene B4 synthesis by peripheral leukocytes in alcoholics. *Gut*, 1989, 30: 1270-4
18. Boigk G, Herbst H. Silymarin retards collagen accumulation in early and advanced biliary fibrosis secondary to complete bile duct obliteration in rats. *Hepatology* 1997, 26: 643-649
19. Manna Z, Guopei S. Effects of hepatic stimulator substance, herbal medicine, selenium/vitamina E, and ciprofloxacin on cirrhosis in the rat. *Gastroenterology* 1996, 110: 1150-1155
20. Moser GH, Schrader J. Turnover of adenosine in plasma of human and dog blood, *Am J Physiol.* 256: C 799;C806
21. Chagoya S, Hernández R. Circadian variations of adenosine level in blood and liver and its possible physiological significance. *Life Sci.*33:1057-1064
22. Chagoya S. Circadian variations of adenosine and of its metabolism. Could adenosine be a molecular oscillator for circadian rhythms. *Can J Physiol Pharmacol.*73: 339-355
23. Chagoya S, Hernández R. Remoral variations of adenosine metabolism in human blood. *Int Chronobiol* 13: 163-177
24. Hernández R, Santamaría A. On the mechanism of ethanol induced fatty liver and its reversibility by adenosine. *Arch Biochem Biophys.* 190: 155-162
25. Hernández R, Glender W. Effects of adenosine on ethanol induced modifications of liver metabolism. Role of hepatic redox state, purine and fatty acid metabolism. *Biochem Pharmacol.*29: 1709-1714
26. Chagoya S, Hernández R. Effects of adenosine on liver cell damage induced by carbon tetrachloride. *J Biochem Toxicol.* 33: 2599-2604
27. Chagoya S. Hernández R. Possible mechanism of adenosine protection in carbon tetrachloride acute hepatotoxicity. Role of adenosine by products and glutathione peroxidase. *J Biochem Toxicol.* 10: 41-50

28. Hernández R, Díaz M. Adenosine partially prevents cirrhosis induced by carbon tetrachloride in rats *Hepatology* 12: 242-248
29. Hernández R, Díaz M. Effects of adenosine administration on the function and membrane composition of liver mitochondria in carbon tetrachloride induced cirrhosis. *Arch Biochem Biophys* 294: 160-167
30. Hernández R, Chagoya S. Possible role of cell redox state on collagen metabolism in carbon tetrachloride induced cirrhosis as evidence by adenosine administration to rats. *Biochim Biophys Acta* 2001: 93-99
31. Hernández R, Chagoya S. In vivo correlation between liver and blood energy status as evidenced by chronic treatment of carbon tetrachloride and adenosine to rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 72: 1252-1256
32. Hernández R, Chagoya S. Balance between oxidative damage and proliferative potential in an experimental model of CCl<sub>4</sub> induced cirrhosis: protective role of adenosine administration. *Hepatology* 26: 1100-1110
33. Chagoya S, Hernández R. Reversion of an experimental cirrhosis induced by carbon tetrachloride by adenosine administration. *Hepatology.* 28: 641A
34. Olivier L, Quertinmont. Blunted anti inflammatory response to adenosine in alcoholic cirrhosis. *Journal of Hepatology* 1999; 31: 457-463
35. Trauner M, Peter J. Molecular regulation of hepatocellular transport systems in cholestasis. *Journal of Hepatology* 1999; 31: 165-178
36. Richard M, Roman. Emerging Roles of Purinergic Signaling in Gastrointestinal Epithelial Secretion and Hepatobiliary Function. *Gastroenterology* 1999; 116: 964-979