

# HEPATOPATÍAS: NUEVAS FRONTERAS TERAPÉUTICAS.

Dra. Tiziana Cocca ( [tizianacocca@libero.it](mailto:tizianacocca@libero.it) )

---

Normalmente, las enfermedades hepáticas muestran signos clínicos muy poco específicos (pérdida de peso, anorexia, vómitos, diarrea, poliuria-polidipsia, anemia moderada no regenerativa, etc.).

Esta es una de las razones por las que el diagnóstico de las enfermedades hepáticas es frecuentemente un reto, incluso para clínicos muy experimentados. Sabemos que el hígado juega un papel primordial en el metabolismo y en la detoxificación, por lo que sufre en consecuencia numerosas enfermedades secundarias cuyas causas primarias residen en otros distritos orgánicos. Este órgano tiene un suministro sanguíneo muy peculiar, que viene tanto de la arteria hepática como de la vena porta. Estos dos riegos sanguíneos están en equilibrio dinámico y cada uno de ellos puede variar entre el 30% y el 70%, dependiendo de varios factores fisiológicos (alimentación, presión sanguínea). Varias enfermedades (disfunciones cardíacas y pulmonares, problemas de circulación hepática congénitos o sobrevenidos) pueden afectar la circulación hepática perjudicando su metabolismo.

El hígado tiene la capacidad de regenerarse y una amplia reserva funcional, de manera que aunque esté severamente dañado las pruebas de laboratorio pueden ser normales o casi normales y los síntomas clínicos pueden estar ausentes o ser pocos.

Por estas y otras razones es muy importante alcanzar un diagnóstico preciso cuando las pruebas de laboratorio sobre el hígado son anormales. Es necesario distinguir en particular entre **marcadores de daño hepático** y **pruebas funcionales del hígado**. Éste es el primer paso para identificar una enfermedad hepática primaria o secundaria.

Los marcadores principales de daños en el hígado son las enzimas hepáticas ALT, AST, AP y  $\gamma$ GT.

Están localizados en diferentes distritos de células hepáticas y es posible medirlos en el suero cuando el hígado está dañado por fugas o necrosis, pero estos daños pueden deberse a una enfermedad hepática primaria o secundaria. Además, no todas estas enzimas son específicas del hígado, y por ello pueden ser altas en el suero en otras situaciones patológicas o fisiológicas:

- MEDICAMENTOS
  - Corticosteroides (AP, ALT)
  - Anticonvulsivos (AP ALT)
  - Halotano
  - Terapias de larga duración (antibióticos, medicación antineoplásica)
- ENFERMEDADES QUE CAUSAN HIPOXIA
  - Hemorragia aguda
  - Hipotensión
  - Shock hipovolémico
  - Fallo congestivo del corazón
- ENDOCRINOPATÍAS
  - Diabetes mellitus
  - Hiperadrenocorticismismo
  - Hipotiroidismo en perros
  - Hipertiroidismo en gatos
- MIOPATÍAS
- ENFERMEDADES DE LOS HUESOS
  - Animales en crecimiento (PA)
  - Osteomielitis (PA)
  - Artritis (PA)
  - Tumores óseos (PA)
- TUMORES
  - Tumores mamarios (PA,  $\gamma$ GT)
  - Tumores del páncreas
  - Tumores suprarrenales
  - Tumores intestinales
  - Tumores de las glándulas perianales (PA)

- ENFERMEDADES INTESTINALES
- SEPTICEMIA
- PREÑEZ

El segundo paso en el diagnóstico de una enfermedad hepática está representado por las **Pruebas funcionales del hígado**. Son útiles para dar una idea de cómo está trabajando el hígado. En realidad miden la capacidad del órgano para sintetizar sustancias (albúminas, factores de coagulación, colesterol, etc.), elaborarlas (bilirrubina), reabsorberlas (ácidos biliares) o excretarlas (bromosulfoftaleína). Entre estas pruebas, las de ácidos biliares y bilirrubina se consideran actualmente como las piedras de toque.

La bilirrubina en suero sube si el hígado es incapaz de elaborarla. Obviamente, es necesario distinguir si hay hemólisis (ictericia pre-hepática) u obstrucción biliar (ictericia post-hepática) para estar seguro de que el problema está en el parénquima del hígado.

La prueba de la bilirrubina tiene sensibilidad baja y especificidad alta. Por ello, si está alterada y tenemos la seguridad de que no hay hemólisis ni obstrucción biliar, la posibilidad de que exista una enfermedad hepática primaria es elevada.

La medición de los ácidos biliares en el suero pre- y post-prandial o, como alternativa, de los ácidos biliares en la orina, más rápida, son la verdadera piedra de toque para la función hepática. Éstos se sintetizan en los hepatocitos, se almacenan en la vesícula y se segregan al duodeno con la bilis, pasando por la circulación entero-hepática; así, la detección de un valor elevado de los ácidos biliares en el suero, particularmente en la fase post-prandial, indica una circulación afectada en el hígado. Cuanto más elevado es el corte, más específica es la prueba a pesar de que no hay correlación con la gravedad de la enfermedad.

El paso siguiente en el diagnóstico de la enfermedad hepática es la histología o, en algunos casos especiales, la citología. La histología debe ser efectuada por un patólogo experimentado; en cualquier caso, el diagnóstico final debe ser “elegido” por el clínico, por medio de su capacidad para discutir los resultados con el patólogo y sus conocimientos clínicos.

La terapia de las enfermedades primarias del hígado es absolutamente necesaria y específica, mientras que la terapia de las enfermedades secundarias consiste principalmente en reconocer y tratar la enfermedad primaria. Un punto muy crítico es que “secundario” no significa “menos importante”, porque los daños en el hígado pueden estimular la flogosis parenquimal y la consecuente fibrosis, siendo así la causa última de la enfermedad hepática primaria.

Un buen ejemplo de esta evolución puede serlo la enfermedad hepática secundaria al uso prolongado de fenobarbital, siempre imperativo en perros epilépticos:

FASE 1 (reversible):

Inducción microsomial enzimática >>ALP >ALT > AST

Debida a la hiperplasia de las células hepáticas → Hiperactividad metabólica → Eliminación más rápida de algunos medicamentos y/o toxinas (corticosteroides, metronidazol, β-bloqueantes....)

Ésta es la llamada fase de “tolerancia”. Al principio, la capacidad del hígado para eliminar el fenobarbital de la sangre es más eficiente, y su concentración en suero es baja. Después, el hígado pierde eficiencia y la concentración de medicamento en el suero aumenta (fase de toxicidad) o:

FASE 2 (±reversible):

(Sucede en un 14% de los perros que lo han tomado durante 6 meses):

Daño hepático (celular)



Inflamación (periportal)



Fibrosis



Cirrosis

Los agentes hepatoprotectores deben ser considerados como una importante terapia coadyuvante para acelerar la cura del hígado enfermo afectado por una enfermedad primaria o secundaria.

Estos agentes tienen la capacidad de apoyar las funciones hepáticas proporcionando materiales útiles para los procesos de síntesis y/o reforzando las funciones hepáticas normales. Además, tienen que evitar los daños al hígado reforzando los canales normales de detoxificación, los canales normales de excreción e inhibiendo la apoptosis y la formación de compuestos nocivos.

Hemos llevado a cabo un ensayo clínico con el fin de ensayar el paso de la fase 1 a la fase 2 de la enfermedad hepática debida al fenobarbital con agentes hepatoprotectores.

Para este ensayo hemos utilizado silimarina y oligosacáridos del maná (EPATO®) debido a las propiedades de ambos principios activos.

Los efectos de la silimarina son varios:

- Estimulación de la SOD (Super óxido dismutasa) la enzima que evita la oxidación de los lípidos de la membrana, que es más rápida durante cualquier enfermedad capaz de reforzar la tensión oxidativa;
- Aumento en la disponibilidad de glutación, total y reducido, mejorando así la capacidad detoxificadora del hígado;
- Aumento en la capacidad del hígado para sintetizar proteínas y ARN ribosomal, de forma que los procesos de regeneración se vuelven más rápidos;
- Reducción en los niveles de lípidos en sangre;
- Inhibición de la COX-2, la enzima que transforma el ácido araquidónico a prostaglandina (PGE 2) reduciendo así la inflamación;
- Competencia con la toxina faloide en los receptores del hígado.

La silimarina es una sustancia muy interesante, no sólo por su capacidad hepatoprotectora sino también por su bajísima toxicidad.

Hay pruebas clínicas y bioquímicas que soportan el uso de la silimarina como agente hepatoprotector en diferentes tipos de enfermedades primarias y secundarias del hígado.

Estas evidencias inducen a usar la silimarina junto con cualquier otra terapia de larga duración capaz de esforzar los mecanismos de detoxificación del hígado o en enfermedades crónicas con daños hepático secundarios.

Los oligosacáridos del maná (MOS) se obtienen juntamente con los beta-glicanos por lisis de la pared celular del *Saccharomyces cerevisiae*: pueden aumentar el número de linfocitos B y T y de macrófagos, mejorando la inmunidad. Además, al ser almidones resistentes, entran completamente intactos en el intestino grueso, donde son fácilmente fermentados sólo por bacterias "buenas" como el *Bifidobacterium*, mientras otras bacterias (como *Clostridium*) no fermentan los MOS. Esto significa una presión selectiva y sólo las bacterias beneficiosas pueden crecer. Los MOS pueden también prevenir los daños debidos a diferentes toxinas alimentarias y micotoxinas al ocupar los receptores de la membrana evitando así la absorción de estas toxinas.

La pregunta que quisimos responder al realizar este estudio clínico era si podría ser posible prevenir con silimarina y MOS la evolución de la fase 1 a la fase 2 de la enfermedad hepática debida al fenobarbital.

El fenobarbital es el medicamento de primera elección para controlar la epilepsia idiopática en perros. Puede causar hepatopatías secundarias (reversibles), que en el 14% aproximadamente de los casos puede derivar a hepatopatía primaria (irreversible). Los estudios de este ensayo clínico se dirigen a la evaluación de un pienso complementario hepatoprotector durante la administración de fenobarbital por períodos largos, comprobando durante 1 año los niveles de marcadores enzimáticos de la hepatopatía: ALT, AST, PA y  $\gamma$ GT en 14 perros adultos tratados con fenobarbital y a los que se administró simultáneamente pienso complementario hepatoprotector.

Es muy importante distinguir entre los dos fases y hay algunos protocolos que podemos seguir para alcanzar este fin. Entre ellos, nosotros decidimos seguir el propuesto por A. Jaggy :

- Fenobarbitalemia cada 3 meses, siempre a la misma hora (las primeras 2 - 3 semanas a partir del inicio de la terapia)
- Prueba de ácidos biliares cada 6 meses

Este estudio se centra en describir los cambios – en un período de 12 meses – en los niveles de marcadores enzimáticos de hepatopatía (PA - ALT - AST -  $\gamma$ GT) en 14 perros con epilepsia idiopática y hepatopatía secundaria que puede asociarse a un tratamiento continuado con fenobarbital. Simultáneamente se administró a los perros un pienso complementario hepatoprotector con silimarina y MOS.

Los resultados obtenidos en este ensayo sugieren que la adición de silimarina y MOS al protocolo terapéutico de sujetos bajo tratamiento con fenobarbital puede reducir los niveles de marcadores enzimáticos de hepatopatía (PA, ALT, AST,  $\gamma$ GT) evaluados en este ensayo con perros. Por ello, parecen interesantes las perspectivas de reducir el porcentaje de casos en que un daño reversible del hígado evoluciona a una hepatopatía primaria irreversible con todas sus consecuencias.

## Bibliografía

- Davidson M.G., Else J.H., Lumdsen J.H. – *Manual of Small Animal Clinical Pathology*  
Pub. By British Small Animal Veterinary Association. Shurdington (UK), 1998
- Ettinger, S. J. Feldman E. C. – *Trattato di Clinica Medica Veterinaria* – II Ed. Italiana sulla V Americana – Antonio Delfino Editore, Roma, (I), 2001
- Hall, E.J. – “*IBD in dogs and cats*” – 13<sup>th</sup> Congress European Society of Veterinary Internal Medicine, Uppsala, Sweden, 4 – 6 sept, 2003.
- Jaggy A  
Terapia dell’epilessia idiopatica: I farmaci convenzionali.  
Atti 46° Congresso SCIVAC, Fiera Milano 8 -11 maggio 2003, p. 103.
- Ruckstuhl, N. S. Nett C.S., Reusch C. - *Clinical Laboratory and ultrasonographic findings in dogs with pituitary dependent hyperadrenocorticism during trilostane treatment.* – 11<sup>th</sup> Congress European Society of Veterinary Internal Medicine, Dublin, Ireland, 5 – 8 sept, 2001.
- Steiner J. M. – “*Laboratory diagnosis of liver enfermedades - what’s new.*”  
12<sup>th</sup> Congress European Society of Veterinary Internal Medicine, Munich, Germany, 19 – 21 sept, 2002.
- Atti 48° CN SCIVAC, 2003 JAGGY A.