

Disfunciones hepáticas tratadas con pirofosfato de tiamina

Resultados clínicos y de laboratorio

Alcázar Montenegro Heberto, Alcázar Leyva Susana, *Agurte Benítez Elsa, **Alvarado Vásquez Noé, Rivera López María, Gámez Murrieta Armando, Benítez Rodríguez María Teresa

Instituto de Investigaciones Científicas Hans Selye, A.C.
Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

RESUMEN

Se realizó un estudio observacional, Prospectivo y longitudinal en 70 pacientes con diversas hepatopatías (31 pacientes con cirrosis, 27 con hepatitis C, 4 con hepatomas, 6 con insuficiencia hepática, 1 con hemangioma hepático y finalmente 1 con síndrome de Budd-Chiari). Todos ellos fueron tratados con la coenzima pirofosfato de tiamina (PPT), también conocida como cocarboxilasa durante 24 meses. El objetivo fue corregir la actividad metabólica de los hepatocitos con esta coenzima que participa de manera fundamental en los ciclos de Krebs y de las pentosas. Se valoró periódicamente la evolución clínica y las pruebas de funcionamiento hepático de cada paciente. En los resultados se encontró que el 87% de ellos presentaron una gran mejoría clínica, así como en los resultados de laboratorio en donde las bilirrubinas, transaminasas y la fosfatasa alcalina llegaron a normalizarse en menos de 24 meses. Los resultados dependieron de la etiología de la disfunción hepática, así como del tiempo de establecido el padecimiento y del tipo de terapia administrada previamente. En conclusión, el tratamiento con el PPT en las disfunciones hepáticas es una terapia adecuada, su aplicación no produce efectos secundarios y le proporciona al paciente una mejor calidad de vida a corto o a largo plazo.

Palabras clave: coenzima, pirofosfato de tiamina, cocarboxilasa, hepatopatías, cirrosis.

INTRODUCCIÓN

El hígado es un órgano que almacena tiamina en una alta proporción (más de 200 $\mu\text{g}/100 \text{ gr.}$). Por ser un tejido metabólicamente muy activo, sus células ocupan el segundo lugar en cuanto a velocidad y cantidad de incorporación de tiamina (1), lo que demuestra el gran requerimiento de esta vitamina y por lo tanto de su forma activa o coenzimática: el

SUMMARY

A longitudinal, prospective and observational study was made of 70 patients with diverse liver diseases (31 patients with cirrhosis, 27 with hepatitis C, 1 patient with liver hemangioma and one with Budd-Chiari syndrome). All of them were treated with the coenzyme thiamin pyrophosphate (TPP) also known as cocarboxylase over a period of 24 months. The proposition of the study was to correct metabolic activity of the hepatocytes with this enzyme which plays a fundamental role in the Krebs cycle and the pentose cycle. Clinical evolution and liver function were tested periodically. It was found that 87% showed notable clinical and laboratory improvement. In these patients bilirubin, transaminases, and alkaline phosphatase reached normal levels in less than 24 months. Results depended on the etiology of liver dysfunction, chronicity and previous therapy. In conclusion, the use of TPP in liver disease is an appropriate form of therapy. It does not produce adverse side effects and offers the patient a better quality of life in the short and long term.

Key words: coenzyme, thiamin pyrophosphate, cocarboxylase, liver disease, cirrhosis

las células el PPT forma parte indispensable del complejo de la piruvato deshidrogenasa (2,3), interviniendo directamente en la descarboxilación del ácido pirúvico y en la del alfa cetoglutarato (glucólisis y ciclo de Krebs respectivamente). Además, actúa junto con la transcetolasa en el ciclo de las pentosas. Por lo tanto, la presencia del PPT en el metabolismo del hepatocito es indispensable, ya que en él se realiza el metabolismo de los carbohidratos, lípidos, proteínas y el de los ácidos nucleicos, elementos necesarios para sintetizar sus propias moléculas estructurales. El hígado depende totalmente del PPT para su óptimo funcionamiento, si esta coenzima disminuye, el hígado no es capaz de recuperar su metabolismo a menos que se le administre de manera exógena. Se ha demostrado que en las patologías generadas por desnutrición, infecciones vitales, administración de fármacos hepatotóxicos o en patologías inducidas en forma experimental, la actividad de la glucosa-6-

* Departamento de Embriología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.

** Departamento de Farmacología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

fosfato deshidrogenasa disminuye, impidiendo el funcionamiento de la vía de las pentosas-fosfato (4). También se ha comprobado la disminución de la actividad de las enzimas: glucosa-6-fosfatasa, de la fructosa 1,6 difosfatasa y de la fosfoenolpiruvato carboxinasas, lo que indica el bloqueo de la gluconeogénesis (5). Además se altera la biosíntesis de las bilirrubinas y de las gammaglobulinas (6), se acumula el ácido pirúvico y el ácido láctico en la sangre como consecuencia de la estasis hepática y de la descompensación global lo que puede llevar al coma o a la muerte. En las disfunciones hepáticas producidas por la hepatitis viral, se genera galactosemia en forma característica, entre otras alteraciones hepáticas (7). En los alcohólicos también se presentan estas alteraciones como consecuencia de la deficiencia de ésteres de la tiamina, así como por las disfunciones hepáticas (8), esto mismo ocurre en los pacientes que han desarrollado cirrosis y/o hepatomas. Todas estas disfunciones se corrigen con la administración del PPT, lo que nos habla de las ventajas de utilizar esta coenzima para tratar alteraciones hepáticas.

Contando con estos antecedentes, se desarrolló un estudio clínico tendiente a demostrar que el tratamiento de las disfunciones hepáticas con PPT es adecuado para superar este tipo de patologías. "experiencia de más de 40 años tratando a este tipo de pacientes, nos permite asegurar que el tratamiento con el PPT en cualquier clase de disfunción hepática mejora la calidad de vida a corto y a largo plazo.

MATERIAL Y METODOS

Se desarrolló un estudio observacional, prospectivo y longitudinal, en el que se trataron 70 pacientes de 13 a 65 años de edad de ambos sexos, quienes presentaban las siguientes hepatopatías: 31 de ellos presentaban cirrosis (44 %), 27 hepatitis por virus tipo C (38 %), 4 cáncer hepático (6 %), 6 insuficiencia hepática (8 %), una paciente presentaba hemangioma hepático y una paciente se encontraba desahuciada con síndrome de Budd-Chiari (tabla I), a cada uno se le evaluó clínicamente y se les realizaron pruebas de funcionamiento hepático (PFH) antes, durante y después de haber administrado el PPT.

Dentro de las PFH se comentaran los resultados de las determinaciones de: bilirrubinas totales determinadas por el método de Roche (catálogo 1-489-194), aspartato aminotransferasa (AST) determinada por el método de Bayer (catálogo TO1-1746-85), alanina aminotransferasa (ALT) también utilizando un kit de Bayer (catálogo TO1-1756-85), y fosfatasa alcalina (FA) cuantificada por un método colorimétrico (Roche, catálogo 1040677).

El tratamiento consistió en aplicar por vía intramuscular 3 mL del PPT (concentración 40 mg/mL) estable en solución de la siguiente manera: diario por dos semanas, cada tercer día por un mes, tres veces por semana durante un mes, dos veces por semana durante un mes y una vez por semana hasta cumplir los 24 meses. De acuerdo a la evolución de los pacientes, se continuó el tratamiento variando la frecuencia de la aplicación de la coenzima.

RESULTADOS

Los pacientes mostraron como principales síntomas y signos antes de la aplicación del PPT: astenia y adinamia severas, malestar general, nerviosismo, irritabilidad, depresión, ictericia, prurito generalizado, ascitis y dolor abdominal de diferente intensidad. A la exploración física, la mayoría de los pacientes presentaron: ictericia generalizada, deshidratación de mucosas y tegumentos, distensión abdominal debida al líquido de ascitis, hepatomegalia, signos de hipertensión portal, godete importante en extremidades y dificultad para la deambulación.

La respuesta clínica de los pacientes se calificó como buena en la mayoría de los casos, a los pocos días de iniciado el tratamiento con respecto a la astenia y a la adinamia, el malestar general, nerviosismo, irritabilidad y a la depresión. La respuesta positiva se observó en diferentes tiempos, en los pacientes con insuficiencia hepática y en el paciente con hemangioma (10 %) estos respondieron entre 1 y 3 meses después de que se inició el tratamiento, el 90 % restante respondió entre 6 y 24 meses como máximo, tiempo en que se observó la remisión de los síntomas y signos clínicos referidos. (Tabla I)

La paciente con síndrome de Budd-Chiari presentaba ictericia, hepatomegalia, caquexia y ascitis; la biopsia hepática reportó: cirrosis portal irregular de lóbulos mixtos con moderado grado de actividad, fibrosis severa de sinusoides y fibrosis severa de venas eferentes compatibles en conjunto con enfermedad veno-oclusiva. Después de 20 meses de tratamiento tuvo una buena evolución y actualmente después de casi 30 años de tratamiento con el PPT, no ha vuelto a presentar ningún tipo de alteración clínica ni de laboratorio, llevando una vida completamente normal. En el caso de la paciente con hemangioma, esta se encuentra en muy buenas condiciones clínicas y los resultados de los estudios de ultrasonografía muestran mínima alteración.

En forma general se observó en las PFH, que los rangos de la AST de los pacientes fluctuaron desde 100 U/L a 1250 U/L (valores normales: 5-40 U/L); los rangos de concentración para la ALT fluctuaron de 70 U/L a 1200 U/L (valores normales: 7-56 U/L), en las concentraciones más altas registradas antes de la aplicación del PPT. Los valores mencionados disminuyeron en la generalidad de los pacientes a concentraciones normales < 50 U/L) después de la aplicación del pirofosfato de tiamina, con excepción de 6 pacientes (la concentración fue de 80 hasta 210 U/L).

Con relación a la bilirrubina total, ésta se encontró elevada en muchos de los pacientes antes de iniciar el tratamiento. Las concentraciones fluctuaron de 2 a 11.4 mg/dL, una vez aplicado el PPT estas disminuyeron. En los pacientes la bilirrubina total sólo disminuyó por debajo del 50 % de la concentración inicial.

Las pruebas de funcionamiento hepático demostraron que la actividad de la FA se encontró entre las 200 U/L a las 600 U/L antes de la aplicación del PPT y posteriormente estos valores disminuyeron por debajo del límite máximo normal (<135 U/L).

en un gran número de pacientes, a excepción de seis cuyos resultados mostraron concentraciones entre 150 hasta 510 U/L. Por los resultados obtenidos, se puede mencionar que en general se normalizó el 87% de los pacientes que mostraban alterados sus valores de AST, ALT, bilirrubinas totales y FA después de recibir el tratamiento del PPT.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Los hepatocitos llevan a cabo una amplia gama de reacciones bioquímicas del metabolismo intermediario como: glucólisis, glucogénesis, lipogénesis, gluconeogénesis, síntesis de nucleótidos, etc. Producen moléculas que forman parte estructural y funcional de la célula e intervienen en la transformación y distribución de los nutrientes necesarios a otros tejidos por medio de la circulación. Para todas estas actividades metabólicas, el hepatocito requiere de la presencia del complejo de la piruvato deshidrogenasa, molécula multimérica de la cual forma parte el pirofosfato de tiamina (PPT) como coenzima necesaria para activar a todo el complejo (9, 10). Estos antecedentes explican en gran parte la dependencia de las actividades hepáticas del PPT, además se sabe que el PPT desarrolla otras funciones no coenzimáticas. En el presente trabajo, se demuestra la respuesta clínica positiva que los pacientes han obtenido con la administración del PPT y se demuestra la importancia de su participación en el metabolismo del hígado, hecho comprobado también en algunos modelos experimentales (5). Con estos resultados y los de trabajos previos, se demuestra la actividad del PPT en las principales rutas y ciclos metabólicos mencionados antes, los cuales intervienen en la síntesis de energía, en la detoxificación de moléculas extrañas al organismo (11), en la síntesis de ADN y ARN (12), en la síntesis de proteínas (13), en la síntesis de neurotransmisores, etc.

Al administrarse el PPT exógeno estable en solución (X-2) no requiere de fosforarse por medio del ATP, actuando sobre sus sustratos directamente, regulando el metabolismo celular, eliminando la estasis hepática, ahorrando y proporcionando energía.

Es importante señalar que en los pacientes con disfunción hepática, los niveles de ácido pirúvico y de ácido láctico en sangre aumentan, esto indica que el efecto Pasteur es bloqueado por el efecto Crabtree y es necesario el PPT para desbloquearlo y poner a funcionar nuevamente el ciclo de Krebs. Este bloqueo repercute en la alteración de las PFH y en los síntomas y signos presentes en los pacientes estudiados, sobre todo en la astenia y adinamia, en el malestar general, el nerviosismo y la depresión, la ictericia y la ascitis. La presencia de estos síntomas y signos tienen su origen en alteraciones bioquímicas o en el bloqueo de alguna vía metabólica importante. De aquí la importancia de no dirigir el tratamiento terapéutico únicamente hacia el síntoma o signo, sino a restaurar la vía metabólica alterada así como a la recuperación de la energía.

La administración por vía parenteral del PPT estable en solución, favorece que el ácido pirúvico sea descarboxilado para dar un acetaldehído activo que junto con la coenzima A (CoA), forman la acetil CoA para dar inicio al ciclo de Krebs, y con él a la producción de energía química en forma de ATP. La descarboxilación oxidativa del ácido pirúvico y del alfaetoglutarato la realiza directamente el PPT. Así, la participación del PPT en la regulación del metabolismo energético tiene como consecuencia la desaparición de los síntomas y signos clínicos mencionados previamente. El PPT también activa otras enzimas como la transcetoloma en la vía de las pentosas para la síntesis de la ribosa-5-fosfato (14,15,16), pentosa que forma parte de la estructura de los ácidos nucleicos y es necesaria para la obtención del NADPH (dinucleótido de nicotinamida y

TABLA 1
Resultados clínicos generales

Patología	No. De casos	No. De pacientes que mostraron remisión de la enfermedad	Tiempo mínimo en el cual se observó mejoría
Cirrosis biliar primaria	31	29	6 meses en adelante
Hepatitis tipo C	27	25	6-12 meses
Hepatoma	4	0	24 meses
Insuficiencia hepática	6	6	3 meses
Hemangioma	1	0	3 meses
Síndrome de Budd-Chiari	1	1	20 meses

adenina fosfato reducido) necesario para el funcionamiento del citocromo p-450, el cual participa en el hígado en la detoxificación de moléculas químicas exógenas extrañas al organismo. El PPT y el NADPH, son indispensables para la síntesis de neurotransmisores (1, 7) y de algunas hormonas (1, 8), entre otras actividades.

Se ha comprobado que el hepatocito es capaz de regenerar su estructura y por lo tanto de recuperar su función, en ambos casos la participación del PPT es definitiva. La disminución de las elevadas cifras de AST, ALT y FA, así como la reducción en la concentración de las bilirrubinas (6), nos demuestra la actividad intrahepática del PPT que se manifiesta clínicamente a los pocos meses. Consideramos que la recuperación del hepatocito está dada por la obtención directa de energía al desbloquearse el efecto Pasteur, al pasar la célula de la anaerobiosis a la aerobiosis gracias a la participación del PPT.

La variación en el tiempo de respuesta de los pacientes al tratamiento se puede relacionar con el grado, etiología de la disyunción hepática y con la terapia administrada previamente al paciente. En este último caso, observamos que los pacientes

que habían sido tratados previamente con corticoides, interferón y otras sustancias fueron quienes necesitaron un mayor tiempo de tratamiento con el PPT para poder tener una mejoría clínica y de laboratorio, ya que presentaban un mayor grado de deterioro físico y probablemente celular.

Siempre que se administra atún compuesto de manera exógena a nuestro organismo, existe el riesgo de provocar efectos adversos. Mediante nuestra amplia experiencia experimental y clínica hemos demostrado que el PPT utilizado en dosis continuas, no provoca cambios anormales en la morfología o funcionalidad del hepatocito (1, 9), o en el organismo (20, 21). La seguridad de su administración es a corto o largo plazo (más de 40 años de tratamiento).

En conclusión podemos mencionar que el estudio observacional y longitudinal en este grupo de pacientes, demostró que la aplicación del PPT estable en solución (X-2) es una terapia adecuada para el tratamiento de las hepatopatías independientemente de su etiología, debido a su capacidad de restablecer actividades metabólicas fundamentales (glucólisis, ciclo de Krebs, etc.) en los hepatocitos, así como en otras células del organismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rindi G., C. Patrini, V. Comincioni, C. Reggiani. Thiamine content and turnover rates of some rat nervous regions using labeled thiamine as a tracer. *Brain Res* 1980; 181: 369-380
2. Parkhomenko Iu.M., Z.S. Protasova, A.G. Khaimuradov. Thiamine phosphates and regulation of the pyruvate dehydrogenase complex activity in rat liver mitochondrial. *Ukr Biokhim Zh* 1986; 58(6): 35-41
3. Parkhomenko I.M., I.I. Chemys, T.I. Churilova, A.G. Khaimuradov. Effect of thiamine phosphates on the activity of regulatory enzymes of the pyruvate dehydrogenase complex. *Ukr Biokhim Zh* 1987; 59(5): 49-54
4. Denisenko V.A., Z.V. Gorbach, I.M. Ostrovskii. Changes in the intracellular glucose-6-phosphate dehydrogenase metabolism in the rat liver during thiamine deficiency. *Vopr Med Khim* 1986; 32(4): 129-133
5. Maslovskaya A.A., V.V. Khmovich N.K. Lukashik. Enzyme activity of the gluconeogenesis in dietary thiamine deficiency. *Vopr Pitan* 1988; 1: 46-49
6. Bourngarther T.G. What the practicing nurse should know about of thiamin. *J Intraven Nurs* 1991; 14(2): 130-135
7. Tholen H., W. Zimmerli, Z. Rajacic. Effect of coenzyme-A, NAD, alpha lipoic-acid and cocarboxylase on survival of rats with galactosamine-induced severe hepatitis. *Experientia* 1985; 41: 1041-45
8. Harper C.G., J.J. Kril. Neuropathology and alcoholism. *Alc Alcohol* 1990; 25(2-3): 207-216
9. Butterworth R.E., J.P. Gueguere, A.M. Bernard. Activities of thiamine- dependent enzymes in two experimental models of thiamine deficiency encephalopathy. *Neurochem Res* 1985; 10(10): 1417-1428
10. Korotchkina L.G., L.S. Khailova, S.E. Severin. The effect of phosphorylation on pyruvate dehydrogenase. *FEBS LETT* 1995; 364 (2): 185-188
11. Suk J.E., Crichtow C., Blackley B.R., Rousseaux C.G. Effects of thiamin on the neurophysiological alterations induced by lead. *Vet Hum Toxicol* 1990; 32(2): 101-5
12. Kohkha A.M., Pustochen B.P., Netedw L.I. Synthesis of nucleic RNA in hydroxythiamine-induced vitamin B deficiency. *Biokhimiya* 1984; 49(7): 1166-70
13. Gorbach Z.H., Maglysh S.S., Nefedov L.I., Ostrovskii I.M. Characteristics of intracellular metabolism of carbohydrates and aminoacids in animal with thiamine deficiency. *Biokhimiya* 1987; 52(1): 42-52
14. Jung E.H., T. Takeuchi, K. Nishino, Y. Itokawa. Studies on the nature of thiamine pyrophosphate binding and dependency on divalent cations of transketolase from human erythrocytes. *Int J Biochem* 1988; 20(11): 1255-1259
15. Naidoo D.P., Y. Gathiram, A. Sadhabriss, E. Hassen. Clinical diagnosis of cardiac beri-beri. *S Afr Med* 1990; 77 (3): 125-127
16. Singleton C.K., S.R. Pekovich, B.A. McCool, P.R. Martin. The thiamine-dependent hysteretic behavior of human transketolase: implications for thiamine deficiency. *J Nutr* 1995; 125(2): 189-94
17. Plaitakis A., E.C. Hwang, M.H. van Woert, P.I.A. Szilagyi, S. Beri. Effect of thiamine deficiency on brain neurotransmitter systems. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 378: 367-81
18. Butterworth R.E., J.P. Gueguere, A.M. Bernard. Activities of thiamine-dependent enzymes in two experimental models of thiamine deficiency encephalopathy. *Neurochem Res* 1985; 10(10): 1417-28
19. Aguirre B.E.L. Efecto de la administración crónica del pirofosfato de tiamina en hepatocitos de rata normal: estudio morfométrico. TESIS PROFESIONAL. Facultad de Ciencias, UNAM, 1996.
20. Alcázar Montenegro H., Alcázar Leyva S. Utilidad del pirofosfato de tiamina (cocarboxilasa) estable en solución en dos casos postinfarto del miocardio. *Inv Med Int* 1991; 17: 170-80
21. Alcázar Montenegro H., Alcázar Leyva S. Pirofosfato de tiamina como terapia preventiva y regenerativa del proceso de envejecimiento de los diabéticos. *Inv Med Int* 1991; 17(4): 195-99