



## O-021 - HEPATOTEST, UN NUEVO TEST EN DESARROLLO PARA LA MEDIDA DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA Y SU APLICACIÓN A LA CIRUGÍA

González Guardiola, Paula<sup>1</sup>; Gómez Contreras, Ramón<sup>2</sup>; Ortiz Tarín, Inmaculada<sup>1</sup>; Martínez Blasco, Amparo<sup>1</sup>; Donato Martín, María Teresa<sup>3</sup>; Mir Labrador, José<sup>2</sup>; Castell Ripoll, José Vicente<sup>3</sup>; Pareja Ibars, Eugenia<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia; <sup>2</sup>Consortio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia;

<sup>3</sup>Hospital Universitario La Fe, Valencia.

### Resumen

**Introducción:** Ante las nuevas estrategias en cirugía hepática encaminadas a incrementar la reseccabilidad de las lesiones, es imprescindible asegurar un remanente hepático funcional suficiente. Si bien existen métodos para valorar el volumen del mismo o aspectos de función hepática (eliminación), no se conocen tests de capacidad funcional real.

**Objetivos:** Desarrollar un nuevo test de función hepática, “*Hepatotest*”, que estime de forma preoperatoria la capacidad funcional hepática, permitiendo optimizar el volumen de resección y evitar la aparición de una insuficiencia hepática postoperatoria. Optimización del test basándonos en modelos PBPK (*physiologically-based pharmacokinetic model*), modelos computarizados que imitan la farmacocinética en el ser humano. Demostrar que la información generada por este test es coincidente con la realidad hepática.

**Métodos:** Incluimos pacientes sometidos a resección hepática por su patología de base, entre marzo-2018 y febrero-2019 en 2 centros universitarios. El *Hepatotest* consiste en administrar una dosis de Frenadol® Complex (paracetamol, dextrometorfano, clorfenamina y cafeína) antes de la intervención. Se recogen muestras de sangre y orina antes y después de su administración (2-4h), y se determinan metabolitos que son reflejo de la capacidad metabólica y funcional del hígado. Además, la toma de una biopsia hepática intraoperatoria permite determinar los enzimas citocromo P450 (CYP) responsables de la detoxificación de fármacos. Las medidas de metabolitos en sangre y orina, volumen hepático total y de la lesión, los datos antropométricos y las actividades CYPs medidas en las biopsias, se integran en el modelo PBPK para “enseñar” a predecir los niveles de enzimas de detoxificación hepática. El modelo permite una estimación indirecta de los niveles de estos enzimas que expliquen el comportamiento cinético de los fármacos administrados, lo que evitaría en futuros pacientes la necesidad de biopsia hepática para calcular la funcionalidad.

**Resultados:** El test se realizó en 30 pacientes a los que se administró Frenadol® Complex, efectuándose en 13 de ellos el análisis enzimático completo del tejido hepático. En cada una de las biopsias hepáticas se cuantificó la actividad de los CYPs encargados de la metabolización de los componentes del preparado mediante incubación con sustratos específicos, lo que permitió conocer la capacidad detoxificadora del hígado del paciente. La especificidad de los enzimas y de los metabolitos formados, se detalla en la tabla.

Enzima	CYP1A2	CYP2B6	CYP2D6	CYP2C9	CYP3A4	CYP2A6	CYP2E1
Sustrato	Fenacetina	Bupropion	Bufuralol	Diclofenaco	Midazolam	Cumarina	Clorzoxazona
Metabolito	Paracetamol	Hidroxibupropion	Hidroxibufuralol	4-hidroxi-diclofenaco	1-hidroxi-midazolam	7-hidroxi-cumarina	6-hidroxi-clorzoxazona

**Conclusiones:** El *Hepatotest* es un método novedoso, de fácil realización y mínimamente invasivo, desarrollado con el fin de valorar la funcionalidad hepática de forma preoperatoria a partir del perfil metabólico en sangre y orina de un paciente al que se le ha administrado un preparado multifármaco autorizado. Aporta al cirujano información de la actividad metabólica hepática en el momento de planificar la cirugía. Constituye una nueva herramienta en la toma de decisiones terapéuticas y podría contribuir a mejorar la morbimortalidad de estos pacientes.