

11227

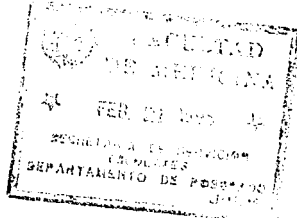
72

201



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**HOSPITAL CENTRAL NORTE
PETROLEOS MEXICANOS**



**TRATAMIENTO DE LA ENCEFALOPATIA HEPATICA CON
ANTAGONISTAS DE LAS BENZODIACEPINAS (FLUMAZENIL)
EN INFUSION CONTINUA**

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA
DR. JULIO CESAR MONTES CEDILLO**



PEMEX

FALLA DE ORIGEN 1995



Universidad Nacional
Autónoma de México



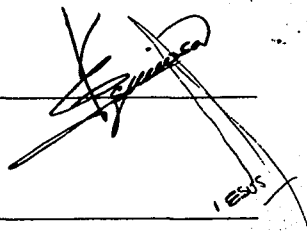
UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está 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.

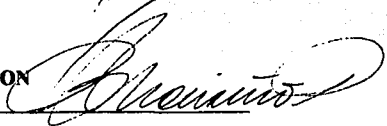
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DR. ROGELIO ESPINOSA LOPEZ _____
JEFE DE MEDICINA INTERNA



PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO
DR. JESUS DIAZ TORRES _____
DIRECTOR H.C.N. PEMEX

JEFE DE ENSEÑANZA
DR. FERNANDO ROMERO FERNANDEZ _____

JEFE DEL DEPTO. DE INVESTIGACION
DRA. ROSA R. MOURIÑO PEREZ _____

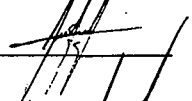


ASESORES DE TESIS:

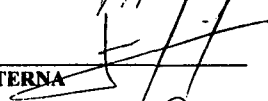
DRA. ALEJANDRA ROSETE REYES _____
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGIA



DR. MARCO ANTONIO CRUZ PADRON _____
MEDICO ADSCRITO MEDICINA INTERNA

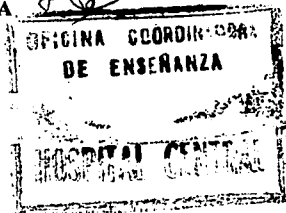
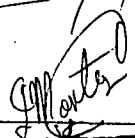


DR. VICTOR ROSAS GONZALEZ _____
MEDICO ADSCRITO MEDICINA INTERNA



AUTOR:

DR. JULIO CESAR MONTES CEDILLO _____
RESIDENTE 3er.año MEDICINA INTERNA



AGRADECIMIENTOS:

A MIS PADRES:

Por su gran apoyo y confianza incondicional que han depositado en mi, ya que gracias a ellos e logrado todo lo que hasta ahora soy.

AL DR. ROGELIO ESPINOSA L.

Por la confianza, el apoyo y el constante estímulo para lograr una mejor superación y calidad de nuestras actividades.

A PROFESORES ADJUNTOS AL CURSO Y COMPAÑEROS

Por la dedicación, consejos y ayuda que me han proporcionado a lo largo de este periodo de formación profesional.

A LA SRITA. EDITH ESPINOSA

Por todo lo que significa, por sus consejos y confianza que me ha brindado.

INDICE

1.- INTRODUCCION.....	1
2.- ANTECEDENTES.....	2
3.- MARCO TEORICO.....	4
4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
5.- JUSTIFICACION.....	11
6.- OBJETIVOS.....	12
7.- HIPOTESIS.....	12
8.- MATERIAL Y METODO.....	13
a) Universo de Trabajo.....	13
b) Criterios de Inclusión.....	13
c) Criterios de Exclusión.....	13
d) Asignación de pacientes.....	14
e) Diseño.....	14
f) Maniobra.....	15
g) Evaluación.....	16

h) Variables y escalas de medición.....	17
9.- ANALISIS DE DATOS.....	17
10.- RESULTADOS.....	18
11.- DISCUSION.....	22
12.- CONCLUSIONES.....	25
13.- BIBLIOGRAFIA.....	26
14.- ANEXOS.....	28

INTRODUCCION

En el presente estudio, se comparan dos tipos de tratamiento para la encefalopatía hepática. Primeramente, utilizando las medidas convencionales ya conocidas para este trastorno y por otra parte, un medicamento antagonista de benzodiacepinas, que en base a estudios experimentales previos y conocimientos teóricos, sobre la patogenia de la enfermedad, se intenta indagar, nuevas perspectivas de manejo para éstos pacientes. Este trastorno es multifactorial y en la actualidad ocupa uno de los primeros lugares de morbilidad y mortalidad de procesos crónicos en la edad adulta. El síndrome de encefalopatía hepática es muy amplio y va desde la forma subclínica, detectable sólo con pruebas psicométricas, hasta el coma profundo.

La detección precoz y el tratamiento rápido de la encefalopatía hepática son fundamentales. Así, el tratamiento específico, está orientado a: a) eliminar los factores desencadenantes y b) disminuir el amoniaco sanguíneo y otras toxinas responsables de las alteraciones psiconeurológicas que se presentan. Atendiendo a este último punto, se han empleado una diversidad de medicamentos, para revertir dichas manifestaciones. Esto ha propiciado, que se utilizara el Flumazenil, un antagonista de benzodiacepinas, para revertir más rápidamente dichas alteraciones.

En base a estos conocimientos, aquí se compara el uso del Flumazenil en infusión continua conjuntamente con el tratamiento convencional en un grupo experimental de individuos, contra otro grupo de pacientes que solo reciben las medidas convencionales. Esto es con el fin de evaluar, qué tipo de tratamiento, es más efectivo para reducir el tiempo de reversión de la encefalopatía hepática.

TRATAMIENTO DE LA ENCEFALOPATIA HEPATICA CON ANTAGONISTAS DE LAS BENZODIACEPINAS (FLUMAZENIL) EN INFUSION CONTINUA

ANTECEDENTES

La encefalopatía hepática, es un síndrome neuropsiquiátrico caracterizado por diversos grados de afección de las facultades mentales, con deterioro de la conciencia y que puede llegar al estado de coma (1).

Esta alteración suele ser el estadio final de casi todas las enfermedades hepáticas. En la forma aguda, es un cuadro en el que se pierde la conciencia y que en ocasiones termina con la muerte del paciente (7). La encefalopatía hepática crónica es un problema recurrente producido por una diversidad de factores desencadenantes como la ingesta abundante de proteínas, administración inadecuada de diuréticos, hemorragia del tubo digestivo, desequilibrio hidroelectrolítico, procesos infecciosos entre otros.

Los mecanismos fisiológicos celulares para la inducción de la encefalopatía hepática, aún no están bien establecidos. La atención se ha enfocado hacia tres procesos cerebrales como mecanismos aceptados causantes de la encefalopatía hepática y que producen la inducción del coma. Estos mecanismos son: en primer lugar, el deterioro de la neurotransmisión; en segundo lugar alteraciones de la membrana neuronal y en tercer lugar, alteraciones en el metabolismo energético cerebral.

Dentro de los mecanismos fisiopatológicos encontrados para explicar la producción de la encefalopatía hepática, se han involucrado una serie de sustancias responsables que pueden actuar conjuntamente. Estas pueden ser divididas en: 1) neurotoxinas: donde se encuentra disminución de los aminoácidos de cadena ramificada y aumento de aminoácidos aromáticos, el amonio, los mercaptanos y el fenol; 2) aminoácidos: como el glutamato y aspartato; 3) falsos neurotransmisores, como la octopamina y la feniletanolamida, y 4) neurotransmisores como la glicina y el GABA. Así pues, éste último neurotransmisor con propiedades inhibitorias a nivel del sistema nervioso central (SNC) se ha estudiado intensamente a últimas fechas como uno de los responsables del origen de la encefalopatía hepática.

En el año de 1887, el médico ruso Nicolas Erk, realizó la primera anastomosis portocava en perros, así se vio que en estos animales (con la fístula de Erk) se reproducía el cuadro clínico de la encefalopatía al alimentar a dichos animales con proteínas de origen animal. A este tipo de alteraciones se les llamó "Intoxicación por carne" o también llamada intoxicación amoniacal. Años más tarde en 1932, Balo y Korpassay indujeron el síndrome administrando cloruro de amonio a perros con fístula de Erk.

Con el advenimiento terapéutico de la anastomosis portocava, el cuadro de encefalopatía asociado a la ingestión abundante de proteínas, se presentó en los pacientes operados. Posterior a este hecho, se introdujeron una serie de medidas encaminadas a disminuir las sustancias tóxicas que se consideraban responsables del cuadro. Con los conocimientos de fisiología y bioquímica, se han empleado tratamientos racionales para el manejo de la encefalopatía hepática.

MARCO TEORICO

En la encefalopatía hepática, se ha visto un incremento de la actividad inhibitoria neuronal del sistema neurotransmisor GABA/Benzodiacepinas. Se ha observado que los receptores GABA-érgicos, tienen un enlace estrecho con los receptores benzodiacepínicos, es decir, comparten el mismo receptor neuronal (2). De ahí el hecho de pensar que, bloqueando los receptores benzodiacepínicos con antagonistas de las benzodiacepinas, se bloquearían también los receptores al neurotransmisor inhibitorio GABA, mejorando con ésto las manifestaciones de la encefalopatía hepática (3).

Este hecho condujo a la investigación sobre el tratamiento de la encefalopatía hepática, administrando antagonistas de benzodiacepinas para revertir dichas manifestaciones. Actualmente, se ha utilizado un medicamento con dichos efectos denominado Flumazenil. El primer estudio administrando Flumazenil para revertir la encefalopatía hepática fue reportado por Scollo-Lavizzari y Steinmann (4) en un muchacho adicto a la heroína que presentaba disfunción hepática, en el año de 1985.

Posterior a este estudio se iniciaron una serie de investigaciones y estudios experimentales en sujetos que presentaban encefalopatía hepática secundaria a daño hepático de cualquier etiología con el fin de revertir más rápida y eficazmente dichas manifestaciones.

Existen en la actualidad varios estudios que hablan sobre la farmacología del Flumazenil. Inicialmente, este medicamento fue creado para revertir los efectos sedantes de las benzodiacepinas y derivados

afines (6) por tener acción antagónica sobre receptores GABA-benzodiazepínicos. Posteriormente se inician una serie de estudios experimentales utilizando dicho medicamento con fines diagnósticos .

El Flumazenil es un antagonista de las benzodiazepinas, que se presenta en solución acuosa (su nombre comercial es el Lanexat, de laboratorios ROCHE) por lo que su tolerancia local es muy buena. El flumazenil bloquea específicamente, por inhibición competitiva, los efectos ejercidos en el sistema nervioso central por las sustancias que actúan a través de los receptores de las benzodiazepinas. Tras su inyección intravenosa, el flumazenil anula en el espacio de treinta o sesenta segundos la acción hipnosedante de dichas sustancias, la cual, sin embargo, puede reaparecer paulatinamente en el curso de las horas siguientes (resedación) según la relación en que se hallen las respectivas vidas medias y dosis del agonista y el antagonista, así como el intervalo entre la administración de una y otra.

El flumazenil se elimina rápidamente metabolizado (vida media de eliminación 53 minutos). El principal metabolito, un ácido carboxílico, carece de actividad farmacológica benzodiazepínica y se excreta por vía renal. Además, el flumazenil se tolera bien, incluso a altas dosis.

La administración del flumazenil, con arreglo al método del ajuste de la dosis por fraccionamiento, es esencial tanto en anestesiología como en cuidados intensivos, pues las dosis demasiado altas, administradas rápidamente se traducen en un despertar brusco, lo cual no es deseable. En cambio, si se ajusta la dosis fraccionándola, el paciente despierta suave y gradualmente, recuperando el nivel deseado de conciencia en pocos minutos. En la determinación de la toxicidad tras repetidas administraciones se disolvió el principio activo en una mezcla de agua y

disolventes orgánicos, los estudios se realizaron en ratas y perros, con dosis de 1, 3 y 10mg por kg y día, administradas durante 4 semanas. Minuciosos exámenes (hematológicos, bioquímicos y patológicos, entre otros) permitieron evaluar la tolerancia sistémica y local (15), inclusive a dosis altas de administración.

El antagonismo del flumazenil, es muy selectivo, sólo se dirige contra las sustancias que actúan a través de los receptores de las benzodiazepinas. Esto significa que el flumazenil no influye en el efecto farmacológico de los barbitúricos, el etomidato, la ketamina, el meprobamato, la metacualona, ni el haloperidol, por ejemplo.

La tolerancia al flumazenil en estos estudios, en los que se administraron dosis de 0.1 a 100mg por kilo, fue muy buena. Así, no se observó deterioro alguno de la respiración, ni se comprobó repercusión en la presión arterial y la frecuencia cardiaca. Tras su inyección, el principio activo del medicamento, se difunde rápidamente en el organismo. Aunque se efectuaron extracciones sanguíneas poco después de la administración, sólo se observó una fase de distribución breve en la curva concentración plasmática-tiempo y únicamente en algunos sujetos (16). En los restantes probandos, la fase de distribución había terminado ya virtualmente al extraer la primera muestra de sangre cinco minutos después de la inyección.

En un estudio realizado en 301 voluntarios sanos participantes para evaluar la farmacocinética del flumazenil, se registraron tras la administración del medicamento, 67 efectos secundarios en total, siendo el vértigo el más frecuente: afectó a 25 sujetos de cuatro estudios, con dosis de 5 a 10 mg intravenosa (i.v.) o 400mg p.o. en 24 horas. Siguieron por orden de frecuencia: eritema o sofoco facial (flush), ansiedad y cefalea. Todos los efectos secundarios fueron de leve intensidad y corta

duración, desapareciendo por lo general al cabo de breves minutos. Aunque en la mayoría de los casos sobrevinieron tras la inyección en bolo i.v. de dosis superiores a 5 mg, no parecía existir una especial conexión con la dosis (18).

Signos leves de intolerancia local se observaron en 5 sujetos, todos los cuales habían recibido el flumazenil en solución orgánica. En uno de los estudios especiales sobre la tolerancia, 1 probando se quejó de sensación de ardor en la mano derecha durante la inyección (dosis de 60mg) y dolor ligero en el punto de inyección dos horas después, pero que desapareció al cabo de 3.5 horas. Los investigadores informaron que no había habido anomalías dignas de mención en los valores de laboratorio (17).

En el curso de los estudios clínicos, se puso de manifiesto, que la dosis de 0.05mg por kg, establecida inicialmente en base a la experimentación animal, era más alta de lo necesario para anular la sedación inducida con benzodiazepinas en anestesiología. Se decidió entonces ensayar diversos métodos de ajuste posológico: por lo general, se comenzaba con una dosis inicial de 0.2 mg, inyectándose luego cada minuto 0.1 mg hasta que el paciente alcanzaba el nivel de conciencia óptimo. Dado que el flumazenil por vía i.v. actúa en el espacio de 1 minuto, es fácil obtener el nivel de conciencia clínicamente óptimo administrando 0.1mg a intervalos de 1 minuto (19).

En los estudios doble ciego realizados (20), se demuestra que el flumazenil administrado a dosis ajustadas individualmente (< de 1mg), anuló en el espacio de 5 minutos los efectos de la anestesia general o la sedación inducida con las benzodiazepinas en el 83% de los pacientes, frente al 25% de los pacientes que recibieron placebo. En un estudio abierto especial, orientado hacia la práctica clínica de cada día, el

investigador valoró como un éxito en el 99% de 377 pacientes la administración individualmente ajustada del flumazenil a la dosis media de 0.31 mg. Un análisis preciso de los datos disponibles sobre el comienzo de la acción reveló que entre la administración del flumazenil a dosis terapéuticas (0.2 a 1 mg) y la neutralización de los efectos benzodiazepínicos transcurren de dos a tres minutos.

En otro estudio, Radakovic (20) comparó los efectos de una administración única de flumazenil a diversas dosis con los de la administración repetida de una dosis pequeña y constante con el objetivo de hallar la cantidad mínima de antagonista benzodiazepínico que induce el despertar (método de ajuste posológico por fraccionamiento). Este autor demostró por primera vez que en el método del ajuste posológico por fraccionamiento (dosis individuales de 0.1 mg de flumazenil) inyectadas lentamente a intervalos de 30 segundos se obtenía el nivel de conciencia deseado .

Así pues, como se mencionó con anterioridad, el flumazenil por ser un excelente antagonista de las benzodiazepinas (al competir por los receptores GABAérgicos) hace que se recupere el nivel de conciencia en su totalidad prácticamente en minutos, hecho que ha sido utilizado teóricamente por diversos investigadores para dar inicio a estudios experimentales encaminados a revertir las manifestaciones clínicas de pacientes que se encuentran en encefalopatía hepática. El punto cardinal para dar este tipo de tratamiento, en dicha patología, es porque uno de los falsos neurotransmisores (como lo es específicamente el GABA) interviene en la patogénesis del deterioro de la conciencia. Aunque existen diversas publicaciones, no se ha obtenido hasta la fecha un resultado tajante sobre la efectividad de éste medicamento.

El modo de empleo del flumazenil en estudios experimentales, para revertir la encefalopatía hepática, aún no está bien establecido, así como tampoco una dosis estándar. En las series más numerosas de pacientes, se ha utilizado en bolos i.v. a dosis de 0.1mg por minuto hasta un total de 1 mg y 2 mg (1). Se han obtenido discretos resultados benéficos en dichos pacientes, con grados variables de recuperación del estado de conciencia. Existen pocos estudios acerca de la administración del medicamento en infusión i.v. continua, siendo el tiempo máximo de administración 6 horas(1).

En estos estudios también se han obtenido resultados no muy alentadores.

El fundamento teórico en el presente estudio, para revertir la encefalopatía hepática, es por el mecanismo de acción que se ha mencionado previamente. Las dosis que se emplearán serán a razón de 0.1 mg por hora en infusión continua i.v. por un lapso de 24 horas únicamente. La justificación se basa en :

1.- La vida media corta que tiene el medicamento. Como se ha comentado el rango promedio es de 53 minutos. Esto hace presuponer que en una administración en bolo, dosis única, el flumazenil es metabolizado rápidamente, sin lograrse una recuperación total del paciente, por lo que serían necesarias dosis repetidas para mantener un estado de alerta constante.

Así, la administración continua (infusión i.v.) mantendría niveles séricos adecuados para dicho propósito .

2.- La rapidez con que actúa el medicamento. En diversas publicaciones sobre la farmacología, el tiempo promedio para revertir la sedación inducida por drogas es de 1 a 5 minutos. En publicaciones, donde se utiliza con el fin de lograr la recuperación del estado de alerta

en la encefalopatía hepática, el tiempo promedio de administración es de 4 a 24 horas (1).

3.- La eliminación por vía renal. El flumazenil es eliminado casi en su totalidad por el riñón.

Esto es de vital interés en los pacientes con hepatopatía crónica (que en algunos casos es muy severa), evitándose mayor deterioro de dicha glándula, y aún más importante, que dicho órgano ya no sería capaz de metabolizar adecuadamente la droga, ocasionando una acumulación progresiva.

4.- La dosis promedio para reversión de la sedación. En base a diversas publicaciones y posología del flumazenil, una sola dosis de 0.1 a 0.2 mg es suficientes para revertir el efecto sedante en estos pacientes. Por lo que tomando en consideración este hecho, se administrará una dosis de 0.1 mg por hora, aunado a que la vida media es de aproximadamente 1 hora (53 minutos en promedio).

5.- Posibilidad de resedación. Se ha documentado que dependiendo de la dosis y la vida media del agonista y antagonista de benzodiacepinas, puede existir resedación. Este hecho nos hace pensar que en los pacientes con deterioro de la conciencia en la encefalopatía hepática, el GABA involucrado para dicho fin, no puede ser antagonizado en su totalidad con una sola administración de flumazenil, ya que al ser metabolizado y eliminado en su totalidad, nuevamente va a predominar el efecto (GABA-érgico) depresor sobre el sistema nervioso central con deterioro del estado mental.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La encefalopatía hepática suele considerarse una alteración metabólica potencialmente reversible; de ahí, el hecho de dar un tratamiento encaminado a revertir las alteraciones neurológicas. Así pues, nuestra pregunta a resolver sería: La administración de medicamentos antagonistas de las benzodiazepinas (flumazenil) mediante una infusión intravenosa continua, ¿ será capaz de revertir más rápidamente las alteraciones neurológicas y mentales de los pacientes con encefalopatía hepática, en comparación con el tratamiento convencional ?.

JUSTIFICACION

Actualmente, en nuestro medio, la encefalopatía hepática es un problema médico común que pone en riesgo la vida del paciente. La etiología más frecuente, es la hepatopatía alcohólica, aunque claro, ésta puede ser debida a muchas otras causas.

En el Hospital Central Norte de PEMEX, específicamente en el servicio de Medicina Interna, hay en promedio veinticuatro internamientos anuales, con el diagnóstico de encefalopatía hepática. De estos pacientes, existen algunos que presentan varios episodios anuales, que les condiciona una estancia más frecuente y prolongada en el hospital . En promedio se dan unos 3 fallecimientos al año de pacientes hepatópatas que se encuentran en encefalopatía hepática. Es por esto, que el presente estudio se encamina a buscar la reversión más rápida de las alteraciones neurológicas que presentan los pacientes, intentando así tambien, modificar favorablemente el pronóstico de los mismos.

OBJETIVOS:

- Comparar la eficacia del tratamiento de la encefalopatía hepática con un antagonista de las benzodiazepinas (flumazenil) en infusión continua contra el tratamiento habitual.
- Evaluar el tiempo de remisión de las manifestaciones clínicas de los pacientes que se encuentran en encefalopatía hepática .

HIPOTESIS:

La administración de flumazenil en infusión continua, logrará revertir más rápidamente la encefalopatía hepática en comparación con las medidas habituales de tratamiento, por lo que la estancia hospitalaria será menor.

MATERIAL Y METODO

UNIVERSO DE TRABAJO: La población estudiada corresponde a pacientes adscritos al servicio médico del Hospital Central Norte de PEMEX, que ingresaron al servicio de Medicina Interna con manifestaciones de encefalopatía hepática, secundaria a alteración hepatocelular de cualquier etiología, en el período comprendido entre marzo de 1993 a enero de 1994. Se tomaron para el estudio, el número de eventos de encefalopatía presentados, no importando que se volviera a presentar en el mismo paciente. El tamaño de la muestra se calculó en base al número de episodios presentados en dicho servicio anualmente (se tuvieron un total de 24 episodios un año previo).

Criterios de Inclusión: Se incluyeron pacientes que ingresaron al servicio de medicina interna, con manifestaciones de encefalopatía hepática de cualquier etiología. El grado de encefalopatía debió ser del II al IV, de acuerdo a la clasificación de Trey (7), con edad comprendida entre los 40 y 80 años.

Criterios de exclusión: Pacientes que cursaran con encefalopatía grado I, procesos infeccioso severos, choque séptico, hemorragia de tubo digestivo alto o bajo que condicionara deterioro hemodinámico, enfermedad neoplásica en fase terminal, pacientes con indicación de cirugía de urgencia, que presentaran insuficiencia renal aguda o crónica con tratamiento dialítico urgente, infarto agudo al miocardio, pacientes que requirieran estar sedados por excitación psicomotriz utilizando derivados de benzodicepinas.

Criterios de eliminación: Pacientes que presentaran reacciones secundarias al tratamiento con flumazenil, como alergia, anafilaxia, que desarrollaran síndrome hepatorenal, infarto agudo al miocardio durante el estudio, así como al observar deterioro clínico progresivo agudo durante el empleo de cualquiera de los tratamientos empleados.

ASIGNACION DE PACIENTES

Se formaron dos grupos de pacientes, asignados por bloques de cuatro con números aleatorios.

Teniendo en consideración, que en promedio se esperan 24 episodios anuales de encefalopatía hepática, se formaron 6 subgrupos con bloques de 4, quedando de la siguiente manera:

- B B A A
- A A B B
- A B A B
- B A A B
- B A A B
- A A B B

DISEÑO

Se trata de un estudio experimental, aleatorio, doble ciego controlado con placebo, piloto, longitudinal.

MANIOBRA:

Al grupo experimental se le designó como A, a estos pacientes se les administró un medicamento antagonista de benzodiazepinas, llamado flumazenil, en infusión continua por un período de 24 horas únicamente. La presentación del flumazenil era en ampulas de 5 ml que contenían 0.5mg de la medicación base (el nombre comercial del medicamento es Lanexat, de los laboratorios Roche). La dosis del medicamento fue a razón de 0.1mg por hora durante 24 horas. La preparación se hizo en solución glucosada al 5% 250 ml, conteniendo 2,5mg de flumazenil. A éste grupo, además se les administró conjuntamente las medidas convencionales de tratamiento para encefalopatía hepática.

Al grupo control se le designó como B. A éstos pacientes se les administraron medidas convencionales de tratamiento para encefalopatía hepática. Estas medidas incluyeron: Enemas con lactosa 30 g. cada 8 horas, gemicina 1 g. vía oral cada 8 horas, o por enemas en los casos que no fuese posible el empleo de la vía oral. Dieta baja en proteínas de origen animal a dosis de 0.6 gramos por kilogramo de peso. Este tratamiento convencional, se llevó a cabo hasta la mejoría total de la encefalopatía hepática en ambos grupos. Además, se les administró una solución glucosada al 5% 250ml más 5 ampulas de solución placebo (ampulas de 5ml con agua bidestilada) en infusión continua por 24 horas únicamente.

A ambos grupos, además, se les administraron medidas encaminadas a suprimir el factor desencadenante, como fueron: tratamiento específico de la hipokalemia, empleo de antibióticos en los casos que lo ameritaban, bloqueadores de receptores H₂, etc.

EVALUACION:

A su ingreso se evaluaron: antecedentes de interes para su padecimiento, motivo del ingreso, detección de factores precipitantes de la encefalopatía hepática, su estado clínico, evaluando el grado de encefalopatía hepática, tambien se realizó una calificación sobre la escala de glasgow para ver el estado de conciencia (ver apéndices) y una prueba de correlación numérica.

Se tomaron exámenes de laboratorio que incluyeron: biometría hemática completa, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de funcionamiento hepático, exámen general de orina, proteínas totales, tiempo de protrombina.

A las 12 horas, 24, 36, 48 y 72 horas de iniciado el tratamiento correspondiente, se realizaron nuevas evaluaciones del grado de encefalopatía hepática, calificación sobre la escala de Glasgow y prueba de correlación numérica (apéndice).

A las 72 horas, se tomaron nuevos parámetros bioquímicos: BH, QS, ES, PFH, PT, TP, EGO.

Las evaluaciones de los parámetros mencionados, se llevaron a cabo por médicos residentes de tercer año, del servicio de medicina interna, así como la administración de los tratamientos correspondientes, desconociendo el contenido de los mismos (flumazenil o placebo).

VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICION:

1.- Para la clasificación del grado de encefalopatía hepática, se utilizó la escala de Trey (7). Esta, se divide en 4 grados, de acuerdo al deterioro neurológico que presenten los pacientes, siendo el grado I el más leve y el grado IV el más severo, (Anexo 1).

2.- Prueba de correlación numérica: Esta se realizó en pacientes que pudieron cooperar para dicha prueba; considerándose como anormal el tiempo mayor a 45 segundos (9).

3.- Escala de glasgow: Esta calificación, se realizó para valorar, junto con las dos anteriores, el estado de conciencia y mental de los pacientes. La calificación incluyó: apertura de ojos, la respuesta motora y la respuesta verbal (ver anéxos).

4.- Clasificación de CHILD modificada: Se utilizó sólo con fines pronósticos de pacientes a su ingreso. De acuerdo a la clase, se evalúa el porcentaje de mortalidad, siendo en la A, de menos del 1%; la B con una mortalidad de 12 a 20% y la C con una mortalidad de más del 50% (ver anéxos).

ANALISIS DE DATOS:

Las variables de interés se compararon con la prueba U de Mann-Whitney y prueba exacta de Fisher. Para evaluar las respuestas antes y después de los tratamientos se empleó la prueba de Wilcoxon. La prueba de Kruskal-Wallis se utilizó para ver análisis de varianza no paramétricas. Se consideró significativa una $p < 0.05$.

RESULTADOS:

El estudio, se llevó a cabo en el periodo comprendido entre enero de 1993 a enero de 1994. Se incluyeron a 12 pacientes, con un total de 22 eventos de encefalopatía hepática. Fueron pacientes de ambos sexos, 8 hombres y 4 mujeres. La edad promedio fue de 54 +/- 10 años, con un rango que iba de 45 a 89 años. Los pacientes presentaron eventos de encefalopatía que comprendían de 1 a 6 veces por año. De acuerdo al número de eventos, se formaron 2 grupos, con un total de 11 episodios por cada uno (11 episodios para el grupo A y 11 para el grupo B) .

Las hepatopatías, fueron de dos tipos distintos: Cirrosis alcohólica en un total de 8 pacientes (66.6%) confirmada por biopsia, y la postinfecciosa con un total de 4 casos (33.3%). Dichos pacientes, tenían antecedentes post-transfusionales o el haber padecido hepatitis, contando con panel para hepatitis positivo para virus tipo B y C.

Los factores precipitantes que se encontraron, fueron: infección de vías urinarias 7 casos (31.8%), de los cuales 2 de los casos, correspondían al grupo A y 5 para el grupo B. Tránsito dietético y medicamentoso 6 casos (27.2%), con 3 casos para el primer grupo y 3 para el segundo; hemorragia de tubo digestivo 4 casos (18.1%), siendo los 4 casos para el grupo experimental. Peritonitis 3 casos (13.6%), con un solo caso en el grupo A y dos para el B. Un caso de hipokalemia (4.5%) en el grupo B, y absceso hepático piógeno un caso (4.5%) en el grupo A.

La clasificación de CHLD modificada, se realizó con fines pronósticos: En la clase A , se encontró a un sólo paciente, correspondiendo a un 4.5%, siendo del grupo A; en la clase B, un total de 9 pacientes (40.9%), de los cuales 3 pertenecían al grupo A y 6 al grupo B. Y en la clase C,

se encontraban 12 pacientes (54.5%), con 7 pacientes en el grupo experimental y 5 en el control.

Las mediciones para hacer la evaluación del estado neurológico de los pacientes, se hicieron mediante la clasificación del grado de encefalopatía hepática. En un total de 11 episodios (50%), ingresaron con encefalopatía grado II, de los cuales 3 pacientes eran del grupo A (13.6%) y 8 del grupo control (36.3%); un total de 8 pacientes ingresaron en grado III (36.3%), 6 eran del grupo A (27.2%) y sólo 2 (9%) del grupo B. En encefalopatía hepática grado IV ingresaron un total de 3 pacientes (13.6%), de los cuales 2 eran del grupo experimental (9%) y solo 1 del grupo control (4.5%).

Al evaluar el tiempo en que tardaban los pacientes en revertir totalmente la encefalopatía hepática, se observó lo siguiente:

A las 24 horas de tratamiento : 2 pacientes del grupo experimental (grupo A), revirtieron de la encefalopatía hepática totalmente (18.1% de los 11 episodios de éste grupo), de los cuales 1 paciente ingresó en encefalopatía grado II y otro en grado III. Solo un paciente el grupo B, revirtió del cuadro totalmente (9%), quien había ingresado en encefalopatía grado II.

A las 36 horas del tratamiento: 1 paciente del grupo A (9%), presentó reversión de la encefalopatía, habiendo ingresado en grado III. 4 pacientes (36.3%) del grupo control revirtieron el cuadro, habiendo ingresado todos en encefalopatía grado II.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Dentro de las 48 horas de iniciado el tratamiento: 2 pacientes del grupo A (18.1%) ya no presentaban encefalopatía, uno había ingresado en grado II y otro en grado III. Ningún paciente del grupo B mejoró en este lapso de tiempo.

A las 72 horas de tratamiento: 1 paciente del grupo A (9%) revirtió totalmente de la encefalopatía, habiendo ingresado en grado III. Cuatro pacientes (36.3%) del grupo B también mejoraron, habiendo ingresado 2 pacientes en grado II y los otros 2 en encefalopatía grado III ($p < 0.05$).

A las 72 horas en la evaluación final, se obtuvo que 6 pacientes del grupo A, no presentaban encefalopatía hepática, contra 9 pacientes del grupo control que también habían revertido totalmente del cuadro neurológico (54.5% y 81.8% respectivamente) con una $p > 0.2$.

El resto de pacientes, 7 en total (31.8%), tardaron más de 72 horas en revertir del cuadro de encefalopatía hepática, de éstos, 5 fueron del grupo tratado con flumazenil (22.7%), y 2 del grupo control (9.0%), con una $p=0.7$. De los 5 pacientes del grupo A: Uno se pasó a UTI por sangrado de tubo digestivo alto, secundario a vórices esofágicas sangrantes. Otro paciente, tubo un absceso hepático piógeno, que requirió terapia antimicrobiana por 15 días. Un tercer paciente, tenía infección de vías respiratorias bajas y sangrado de tubo digestivo alto, presentando una mala evolución clínica, falleciendo a los 10 días de internamiento.

El resto de los pacientes (todos del grupo B), presentaron solo una recuperación lenta (anexos).

También se realizó una evaluación con la escala de Glasgow, correlacionando el grado de encefalopatía hepática con la calificación de dicha escala (anexos). Se observó que los pacientes que se encontraban en encefalopatía grado IV, tenían una calificación de Glasgow de 5 a 6 puntos. En el grado III, con un puntaje de Glasgow de 5 a 10. En el grado II, el Glasgow fue de 7 a 12. En encefalopatía grado I, el Glasgow era de 12 a 14 puntos, y los que reversionaban totalmente de la encefalopatía (grado 0), tenían un puntaje de Glasgow de 14 y 15 puntos.

Al realizar la calificación sobre fracasos y éxitos mediante la escala de Glasgow (evaluando los éxitos como el aumento progresivo de puntaje de dicha escala), se apreció de forma semejante en ambos grupos, que existieron 10 pacientes con éxito (90.9%) y solo un paciente de cada grupo que no mostró mejoría con respecto al puntaje, manteniéndose estable desde su ingreso hasta las 72 horas de la evaluación ($p < 0.001$).

DISCUSION

Dentro de las medidas de tratamiento que se han empleado para la encefalopatía hepática, el objetivo principal de estas, es la disminución de la producción de amonio, que se ha involucrado en forma predominante en la génesis del deterioro neurológico. Estas medidas incluyen, la gemicina, la lactosa y la dieta como puntos principales. Con dicho tratamiento, se logra una buena respuesta. En la actualidad, se han empleado otros farmacos para lograr una mejoría de las manifestaciones clínicas. Dentro del manejo más novedoso y nuevo, es el uso del Flumazenil, como atagonista de benzodicepinas. Existen algunas publicaciones, donde se emplea con dicho fin. Hasta la actualidad, no hay resultados concluyentes sobre la eficacia total del medicamento, así como tampoco la dosis estandar, ni la forma de aplicación (en forma de bolos IV o por medio de infusión continua).

En la literatura, se mencionan diversos factores precipitantes de la encefalopatía hepática. De los observados en este estudio, los procesos infecciosos, fueron la primera causa en el 50% de los casos. El principal sitio de la infeccions, fue a nivel de vías urinarias y en segundo lugar a nivel peritoneal. Otras causas son la trasgresión dietética (por consumo principalmente de alimentos ricos en protefnas de origen animal), sangrado de tubo digestivo y transtornos electrolíticos.

La población con hepatopatía crónica, encontrada en el presente estudio, es predominantemente del sexo masculino, con mayor afección de la quinta y sexta décadas de la vida. Al igual, que como se informa, en la literatura general, la causa más frecuente de daño hepatocelular crónico, es la de tipo cirrosis alcohólica, (presentandose en el 72% de nuestros casos) y en segundo lugar la post-infecciosa.

En éste tipo de pacientes, que tienen un daño hepático, crónico avanzado, es fundamental hacer una evaluación pronóstica. Esto se logra midiendo ciertos parámetros bioquímicos, que nos orienten a ver la funcionalidad hepática y además de los hallazgos clínicos. Para éste propósito, se utilizó la clasificación de CHILD modificada, que evalúa el total de bilirrubinas, la albúmina sérica, la presencia o ausencia de ascitis y de encefalopatía hepática. Esta clasificación se divide en 3 grupos, de la A a la C, siendo de peor pronóstico ésta última, con una mortalidad del 50%. Es por eso, que se empleó en éste estudio, para determinar, si por la misma gravedad del paciente, su evolución y pronóstico, ya no son modificables con el tratamiento empleado. Aquí, se puede apreciar que, en la clase tipo B (que tiene una mortalidad del 12 al 20%), 3 pacientes eran tratados con Flumazenil, contra 6 pacientes del grupo control. Siete pacientes estaban en clase C del grupo experimental y solo 5 del control. De esto se infiere que, los pacientes del primer grupo, tienen un peor pronóstico, influyendo en la respuesta al tratamiento.

Con respecto a la reversión de la encefalopatía hepática, de primera instancia, se aprecia que en el grupo control, mejoraron más pacientes que en comparación con el Flumazenil (9 contra 6 evaluados a las 72 horas). Ahora bien, existen otros parámetros que pueden influir en la mejoría clínica de los pacientes, como son el grado de encefalopatía de ingreso. En el grupo control, la mayor parte de los pacientes (72.7% con un total de 8 casos) estaban en grado II. Mientras tanto que, en el grupo con Flumazenil, 8 pacientes estaban a su ingreso en encefalopatía grado III y IV (6 en grado II y 2 en grado IV), por lo que evidentemente, su encefalopatía era más profunda y su pronóstico era más desfavorable. El tratamiento con Flumazenil, sólo duró 24 horas, y haciendo la

evaluación en este periodo de tiempo, 2 pacientes del grupo experimental revirtieron de la encefalopatía (uno en grado II y otro en III respectivamente) en comparación con un paciente que mejoró del grupo B (ingresó en grado II)

Mediante la escala de glasgow y la prueba de correlación numérica, se realizaron las evaluaciones del estado neurológico y mental de los pacientes correlacionandolas con el grado de encefalopatía hepática, apreciandose una concordancia en el puntaje obtenido en cada parámetro, por lo que es factible su utilización conjunta para el seguimiento en éstos casos.

Con los datos arriba mencionados, se aprecia que no hay diferencias significativas en la respuesta entre los dos tipos de tratamiento. Aunque con ambas formas de manejo, si se logra la recuperación de los pacientes independientemente del grado de encefalopatía hepática y factor precipitante.

CONCLUSIONES

La encefalopatía hepática, es un síndrome neuropsiquiátrico que se puede revertir con un tratamiento adecuado y oportuno, así como evitando los posibles factores desencadenantes.

El empleo de flumazenil en infusión continua, durante 24 horas, no modifica significativamente el tiempo de reversión de las alteraciones neuropsiquiátricas, en comparación con medidas convencionales de tratamiento.

Se deben tomar en cuenta diversos factores, que influyen en la recuperación y pronóstico de los pacientes tratados, como son:

- a) Grado de encefalopatía hepática**
- b) El grado de afección hepática que tenga cada paciente**
- c) El tipo de factor precipitante**

Así pues, se deben continuar los estudios encaminados a demostrar la efectividad o no del flumazenil, incluyendo en estudios futuros, un mayor número de pacientes, intentando además, hacer las muestras de pacientes, lo más homogéneo posible con respecto al grado de encefalopatía hepática y los tipos de factores desencadenantes.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- **K. GYR and R. MIER.** Flumazenil in the treatment of portal systemic encephalopathy -an overview. *Intensive Care Med* 1991; 17:s39-s42.

- 2.- **KEVIN D. MULLEN, WALLANCE B. MENDELSON and COLS.** Couln an Endogenous Benzodicepine ligand contribute to hepatic Encephalopathy? *The Lancet, Feb 27; 1988: 457-459.*

- 3.- **E. ANTHONY JONES, MD PHIL SKOLNICK.** The gamma Aminobutyric Acid A (GABA) Receptor complex and Hepatic Encephalopathy. *Ann of Internal Medicine* 1989; 110(7): 532-546.

- 4.- **KEVIN D. MULLER M.B.** Benzodicepine Compounds and Hepatic Encephalopathy. *N. Engl J Med* 1991; Aug 15, 325 (7): 509-510.

- 5.- **VOTEY SR. BOSE GM, BAYER MJ.** *Ann Emerg Med, Feb 1991; 20:181-188.*

- 6.- **A. WEINBROUM P. HALPERN** The use of flumazenil in the management of acute drug poisoning -a review. *Intensive Care Med* 1991; 17: s32-s38.

- 7.- **FARRERAS ROZMAN.** Medicina Interna, Edit Doyma. *Duodecima edición 1992: pp*

- 8.- **R. RITZ M. ZUBER S. ELSASSER.** Use of Flimazenil in Intoxicate patients with coma. *Intensive Care Med* 1990; 16:242-247.

9.- D.A BURKE, K.W. MITCHELL. Reversal of Hepatic coma with Flumazenil Improvement in visual Potentials. *The Lancet*, Aug 27, 1988: 505-506.

10.- TAKASHI KANEMATSU, MD NOBUHIO KOYANAGI. Lack of preventive effect of branched-chain amino acid solution on postoperative hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: A randomized, prospective trial. *Surgery* 1988; 104: 482-488.

11.- G. SCOLLO-LAVIZZARI, E. STEINMANN. Reversal of Hepatic coma by Benzodiazepine Antagonist (Ro 15-1788). *The Lancet*, June 8, 1985: 1324-1325.

12.- R. AMREIN and W. HETZEL. Pharmacology of drugs frequently used in ICUs: Midazolam and Flumazenil. *Intensive Care Med* 1991; 17: s1-s10.

13.- KEITH K. BURKHART, MD. The Diagnostic Utility of Flumazenil (A Benzodiazepine Antagonist) in Coma of Unknown Etiology. *Annals of Emergency Medicine* 19, 3 March 1990: 319-321.

14.- J. WOLFF, L. FRIBERG, J JENSEN. The effect of the Benzodiazepine Antagonist Flumazenil on regional Cerebral Blood flow in Human volunteers. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 628-631.

ANEXOS

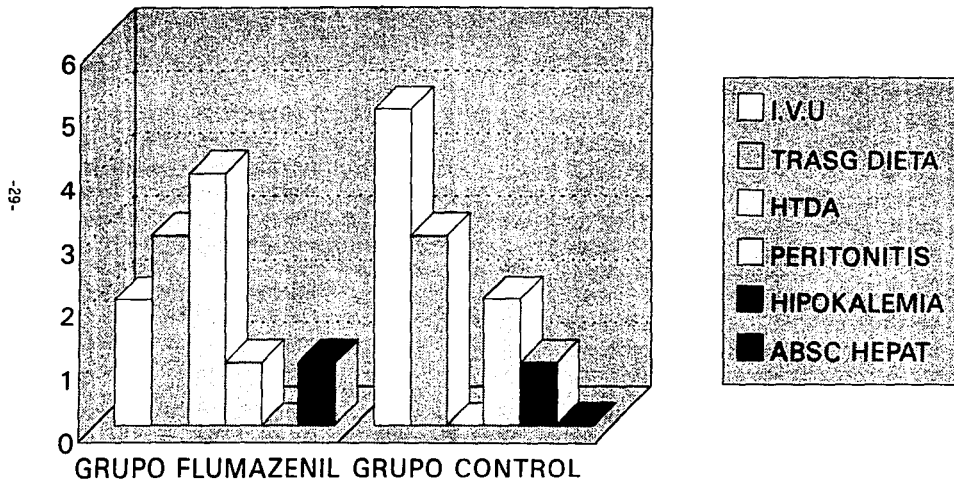
TRATAMIENTO DE ENCEFALOPATIA HEPATICA

Factores precipitantes

FACTORES PRECIPITANTES	TOTAL DE PACIENTES	PORCENTAJE (%)	TRATAMIENTO FLUMAZENIL	TRATAMIENTO CONVENCIONAL
Infec. vías urinarias	7	31.8	2	5
Trasgresión dietética	6	27.2	3	3
Sangrado tubo digestivo	4	18.1	4	0
Peritonitis	3	13.6	1	2
Hipokalemia	1	4.5	0	1
Absceso Hepático	1	4.5	1	0

ENCEFALOPATIA HEPATICA

FACTORES PRECIPITANTES



TRATAMIENTO DE ENCEFALOPATIA HEPATICA

CORRELACION GRADO DE ENCEFALOPATIA Y ESCALA DE GLASGOW

TRATAMIENTO CON FLUMAZENIL	Encef.Hep/Glasgow Ingreso	Encef.Hep/Glasgow 24 Horas	Encef.Hep/Glasgow 48 Horas	Encef.Hep/Glasgow 72 Horas
Paciente 01	GIII - 8	GII - 10	GIII - 8	GIII - 8
Paciente 02	GIII - 10	GII - 13	GI - 14	GI - 14
Paciente 03	GIV - 5	GIII - 8	GIII - 9	GII - 11
Paciente 04	GII - 12	GI - 14	GO - 15	GO - 15
Paciente 05	GIII - 8	GIII - 7	GIII - 10	GO - 14
Paciente 06	GIII - 8	GII - 11	GO - 15	GO - 15
Paciente 07	GIII - 8	GO - 14	GO - 15	GO - 15
Paciente 08	GII - 11	GII - 12	GII - 11	GI - 13
Paciente 09	GIV - 6	GIII - 7	GIII - 8	GII - 10
Paciente 10	GII - 10	GO - 14	GO - 15	GO - 15
Paciente 11	GIII - 8	GII - 11	GO - 15	GO - 15

TRATAMIENTO DE ENCEFALOPATIA HEPATICA

CORRELACION GRADO ENCEFALOPATIA Y ESCALA DE GLASGOW

TRATAMIENTO CONVENCIONAL	Encef.Hep/Glasgow Ingreso	Encef.Hep/Glasgow 24 Horas	Encef.Hep/Glasgow 48 Horas	Encef.Hep/Glasgow 72 Horas
Paciente 01	GII - 10	GI - 12	GI - 12	GO - 15
Paciente 02	GII - 10	GI - 12	GO - 13	GO - 15
Paciente 03	GIII - 6	GIII - 8	GII - 12	GO - 14
Paciente 04	GII - 10	GII - 11	GI - 13	GO - 15
Paciente 05	GII - 11	GII - 11	GO - 14	GO - 14
Paciente 06	GIV - 5	GIV - 6	GIII - 7	GII - 10
Paciente 07	GII - 10	GII - 11	GI - 13	GO - 15
Paciente 08	GII - 10	GII - 11	GO - 15	GO - 15
Paciente 09	GIII - 7	GIII - 8	GII - 12	GO - 15
Paciente 10	GII - 8	GII - 7	GIII - 5	GIII - 15
Paciente 11	GII - 10	GII - 13	GO - 15	GO - 15

-31-

TRATAMIENTO DE ENCEFALOPATIA HEPATICA

CLASIFICACION DE CHILD

CLASIFICACION DE CHILD	TRATAMIENTO FLUMAZENIL	TRATAMIENTO CONVENCIONAL
- A	1	0
- B	3	6
- C	7	5

-32-

JCMC

TRATAMIENTO DE ENCEFALOPATIA HEPATICA

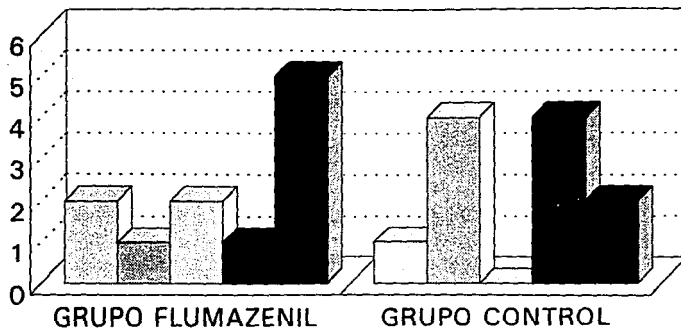
TIPO DE HEPATOPATIA

	TIPO DE HEPATOPATIA	TRATAMIENTO FLUMAZENIL	TRATAMIENTO CONVENCIONAL
	ALCOHOLICA	8	8
	POST-INFECCIOSA	3	3

-33-

TRATAMIENTO DE LA ENCEFALOPATIA HEPATICA

TIEMPO DE REMISION



-34-

24 HORAS	2	1
36 HORAS	1	4
48 HORAS	2	0
72 HORAS	1	4
+ DE 72 HS	5	2

JCMC

TESIS SIN PAGINACION

COMPLETA LA INFORMACION