

11215

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"BERNARDO SEPÚLVEDA"

MEDICIÓN DE LA OXIDACIÓN DE
FENILALANINA-¹³C EN PACIENTES
CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA CRÓNICA
EN FASE AVANZADA

T E S I S

QUE PRESENTA EL:

DR. JORGE MÉNDEZ NAVARRO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA
ESPECIALIDAD DE:
GASTROENTEROLOGÍA

TUTOR: DR. SEGUNDO MORÁN
ASESOR: DRA. BEATRIZ CASTAÑEDA



MÉXICO, D.F.

FEBRERO, 2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
" BERNARDO SEPÚLVEDA "**

**MEDICIÓN DE LA OXIDACIÓN DE FENILALANINA-¹³C EN PACIENTES
CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA CRÓNICA EN FASE AVANZADA**

T E S I S

QUE PRESENTA EL

DR. JORGE MÉNDEZ NAVARRO

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE
GASTROENTEROLOGÍA**

TUTOR: Dr. Segundo Morán

ASESOR : Dra. Beatriz Castañeda

MÉXICO D.F.

FEBRERO, 2003



Jose Halabe

Doctor

JOSE HALABE CHEREM

**JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

Margarita Dehesa Violante

Doctora

**MARGARITA DEHESA VIOLANTE
PROFESOR TITULAR**

**JEFE DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

Segundo Moran Villota

Doctor

**SEGUNDO MORAN VILLOTA
TUTOR DE TESIS**

**LABORATORIO DE INVESTIGACION DE GASTROENTEROLOGIA
HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

Beatriz Castañeda Romero

Doctora

**BEATRIZ CASTAÑEDA ROMERO
ASESOR DE TESIS**

**MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

RECIBIDO
OCT 2002
DIV. EDUCACION E INVESTIG. MEDICA

DEDICATORIA

A mis padres a quienes admiro por ser un gran ejemplo de fortaleza y cariño, así como una guía para alcanzar triunfos y metas.

A Cecilia por su amor, entrega, paciencia y confianza,
Por ser el apoyo mas importante para caminar (juntos) por la vida y ser complice de mi felicidad.

A Santiago por traer una nueva alegría a nuestras vidas

AGRADECIMIENTOS

A todos los médicos del Servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades de CMN SIGLO XXI que me entregaron sus conocimientos y me formaron en el increíble mundo de la gastroenterología:

Dr. Jorge Cervera Solorzano, Dr. Jose Maria Blasco y González, Dr Victor Paz Flores, Dr. Juan Manuel Blancas Valencia, Dr. Rafael Trejo Estrada, Dra Beatriz Castañeda Romero, Dra Rosalba Moreno Alcantara, Dra Albertina Vazquez Garcia, Dra Manna González Martínez, Dr. Ernesto Torres Durazo, Dr. Jesús Aguirre García, Dr. Alberto Juárez Navarro.

Agradezco de manera muy especial a la Dra. Margarita Dehesa Violante, jefa del servicio de gastroenterología, por aceptarme como residente y participar activamente en mi enseñanza como médico profesionalista y ser humano.

De manera particular al Dr. Segundo Morán Villota por su asesoría y apoyo estadístico en la realización de este proyecto y tesis de investigación.

A todos mis compañeros y amigos residentes de gastroenterología.

A todos los pacientes que dedicaron una parte de su tiempo y su vida para enriquecer la mía.

ÍNDICE

	Pág.
RESUMEN	01
INTRODUCCIÓN	02
OBJETIVOS	11
MATERIALES Y MÉTODOS	12
CONSIDERACIONES ÉTICAS	14
RESULTADOS	15
DISCUSIÓN	21
CONCLUSIONES	23
ANEXOS	24
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	31

RESUMEN

MEDICIÓN DE LA OXIDACIÓN DE FENILALANINA-¹³C EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA CRÓNICA EN FASE AVANZADA

Antecedentes: El grado de reserva funcional hepática es considerado un factor determinante para la indicación y el pronóstico del trasplante hepático. Debido a que las pruebas bioquímicas no siempre correlacionan con el grado de afección y pronóstico, se ha tenido que recurrir a la evaluación de la reserva funcional hepática con índices basados en hallazgos clínicos y bioquímicos y a métodos cuantitativos como la medición de la tasa de oxidación de substratos que se metabolizan principalmente en el hígado. La limitante relacionada con la instalación intravenosa y/o la utilización de isótopos radioactivos se ha superado con la introducción de pruebas en aliento utilizando isótopos estables. En los pacientes con insuficiencia hepática crónica, el aumento en la concentración de fenilalanina en suero se ha relacionado con la disminución de la actividad de las enzimas citosólicas involucradas en su oxidación. La oxidación de la fenilalanina se puede medir por espectrometría de masas, en función del ¹³C₂ espirado después de la administración oral de fenilalanina-¹³C.

Objetivo: Comparar el porcentaje de oxidación de fenilalanina-¹³C de pacientes con insuficiencia hepática avanzada (cirrosis, hepatocarcinoma) y hepatitis alcohólica versus controles sanos.

Material y Métodos: Participaron pacientes con diagnóstico de insuficiencia hepática avanzada, procedentes de la consulta externa, clínica de hipertensión portal o que sean hospitalizados en el Servicio de Gastroenterología. Se incluyeron 37 pacientes con diagnóstico de insuficiencia hepática crónica en estadio avanzado (cirrosis Child-Pugh C n=20, hepatocarcinoma n=7) y hepatitis alcohólica n=10 con edad promedio de 46±11 años y 25 controles con pruebas de funcionamiento hepático normales de 51±12 años de edad. A todos los pacientes se les determinó el índice de Child-Pugh y a los pacientes con hepatitis alcohólica el índice de Maddrey. A todos los participantes se realizó prueba en aliento con 100 mg de fenilalanina-¹³C.

Análisis estadístico: Los resultados se expresan en promedios ± DE o medianas (valor mínimo-máximo) y porcentajes. Las comparaciones entre grupos se realizaron por medio de las pruebas de Anova y Kruskal-Wallis.

Resultados: El porcentaje de oxidación de fenilalanina-¹³C fue significativamente mayor ($p < 0.001$) en el grupo control que en los pacientes con insuficiencia hepática avanzada (9.7±3% vs 2.4±2%). Las diferencias se conservaron significativas ($p < 0.05$) al comparar el grupo control con los subgrupos de pacientes cirrosis Child-Pugh C (1.79±1%), hepatocarcinoma (3.2±3%) y hepatitis alcohólica (3.0±1%).

Conclusión: Los resultados sugieren que la disminución de reserva hepática en pacientes con insuficiencia hepática avanzada de diversa etiología se refleja en disminución significativa del porcentaje de oxidación de fenilalanina-¹³C y apoyan la utilidad de la prueba en aliento con fenilalanina-¹³C como una alternativa no invasiva para medir el grado de reserva hepática.

INTRODUCCIÓN

Evaluar la reserva funcional hepática en los pacientes con insuficiencia hepática es útil para tomar decisiones sobre el tratamiento al que se debe someter a éstos pacientes, quienes en la fase avanzada son considerados candidatos a trasplante hepático. Los programas de trasplante hepático a pesar de ser necesarios son aún escasos. Para hacer un uso eficiente de los recursos dirigidos a este tipo de programas ya sea en su fase de planeación y/o implementación, se hace necesario contar con técnicas que permitan una valoración de los candidatos a estos tratamientos y de la evolución de los mismos. Los índices que actualmente se utilizan para evaluar la reserva funcional hepática se basan en la suma de varias características clínicas y bioquímicas. Actualmente, se ha planteado la posibilidad de obtener esta evaluación a través de una sola prueba en el aire expirado después de la administración oral de fenilalanina marcada con carbono 13; prueba no invasiva, de fácil realización. Sin embargo aún son escasos los estudios con esta prueba y no se ha probado en pacientes con hepatitis alcohólica y/o cáncer.

La insuficiencia hepática se caracteriza por deterioro en las funciones del hígado, que incluyen, disminución de la capacidad de síntesis y degradación de proteínas, hidratos de carbono y lípidos, alteración del metabolismo intermedio de aminoácidos, y en el metabolismo y/o degradación de medicamentos. Esta disfunción hepática puede presentarse de manera aguda por un daño súbito e intenso, o ser consecuencia de un daño persistente y crónico que lleve después de varios años a cirrosis y a una insuficiencia hepática avanzada (1, 2).

Insuficiencia hepática crónica

La insuficiencia hepática crónica se refiere a la disfunción del hígado a consecuencia de inflamación o daño hepático de diversa etiología y gravedad que se acompaña de evidencia clínica y/o bioquímica de enfermedad hepática por un periodo mayor a seis meses. La cirrosis hepática, caracterizada por destrucción y regeneración del parénquima hepático junto con aumento difuso del tejido conjuntivo que conlleva la desorganización de la arquitectura vascular y lobulillar formando nódulos de regeneración, fibrosis, necrosis celular y que se encuentra asociada al deterioro de las funciones del hígado, es la enfermedad más frecuente y que más caracteriza a la insuficiencia hepática crónica (2, 6, 7).

Las causas principales de insuficiencia hepática crónica en la mayoría de los países del mundo son la ingesta elevada de alcohol y las infecciones por virus hepatotropos (B y C) pero, también pueden producirla también, trastornos crónicos de vías biliares, obstrucción venosa prolongada, lesiones tóxicas, inducidas por fármacos, trastornos autoinmunes, enfermedades metabólicas y por causas desconocidas. Los VHB, VHC y VHD son los únicos virus claramente identificados como capaces de ocasionar una hepatitis crónica (1,2, 13) Aproximadamente el 10% de las hepatitis agudas por VHB evolucionan a la cronicidad, de estas últimas el 70% evoluciona a cirrosis (1,2,5,14) La sobreinfección con VHD contribuye a acelerar la evolución y empeora el pronóstico. La infección por VHC también es causa importante de cirrosis, más del 85% de las infecciones por VHC evolucionan a la cronicidad. La mortalidad por la cirrosis hepática varía en forma importante en diferentes partes del mundo. Existe una tasa de mortalidad de 3.5 en Irlanda, 31.5 en Italia, 20.5 en España. En México, con una tasa de mortalidad de 57/100000 por cirrosis en varones, está considerada como una de las 7 primeras causas de mortalidad general y se sabe que el 64% de los casos de cirrosis son por alcohol mientras el 46% son de etiología viral (10)

En los pacientes en que la insuficiencia hepática evoluciona a la cirrosis hepática, el tiempo transcurrido entre el inicio de la infección viral y la transformación en cirrosis puede ser de 10-20 años. Una vez desarrollada la cirrosis, la enfermedad puede permanecer asintomática durante 10-15 años. En la fase avanzada de la enfermedad pueden observarse aumento de la bilirrubina, alargamiento del tiempo de protrombina como consecuencia de la disfunción hepatocelular, además de datos de hipertensión portal con ascitis, encefalopatía o hemorragia del tracto digestivo (2, 3)

A 5 años del diagnóstico de la enfermedad hepática crónica el 40% de los pacientes se han descompensado y la probabilidad de supervivencia se sitúa alrededor del 70%, la mediana de supervivencia según algunos estudios es de aproximadamente 9 años. Cuando la cirrosis hepática se descompensa empeora su pronóstico. La probabilidad de supervivencia con cirrosis descompensada es del 45-70% al cabo de 1 año y del 15-40% a los 5 años. Entre los factores de mal pronóstico se encuentran el desarrollo de encefalopatía, la aparición de ictericia (bilirrubina >3 mg/dl) y la hemorragia por ruptura de várices esofágicas. La probabilidad de supervivencia tras el primer episodio de hemorragia por várices es del 40% al cabo de 1 año y del 10% a los 4 años. Cuando un paciente

desarrolla ascitis la probabilidad de sobrevida es del 56% al año y 49% a los 2 años (2, 3,5,12,15) Otras complicaciones que pueden empeorar el pronóstico y disminuir la sobrevida del paciente con insuficiencia hepática crónica son la insuficiencia renal, la peritonitis bacteriana espontánea y el carcinoma hepatocelular.

Pruebas para evaluar la función hepática

Para el diagnóstico de las enfermedades hepáticas se utilizan una serie de pruebas bioquímicas que se han llamado "pruebas de función hepática" que valoran la capacidad excretora hepática, daño hepatocelular, colestasis, función de síntesis y función hepática global (8,9) Sin embargo, el valor pronóstico de cada prueba por separado es muy bajo y por lo tanto se ha sugerido la utilización de diferentes índices para evaluar la reserva funcional hepática y para predecir sobrevida en pacientes con cirrosis. Estos índices se obtienen a partir de datos clínicos y pruebas bioquímicas en suero.

Estadificación según clase funcional de CHILD-PUGH*

Variable	1 punto	2 puntos	3 puntos
Bilirrubina (mg/dl)	< 2	2-3	> 3
Albúmina (g/dl)	> 3.5	2.8 - 3.5	< 2.8
Ascitis	ausente	ligera	Moderada-grave
Encefalopatía porto-sistémica	ausente	Grado I y II	Grado III y IV
Tiempo de protrombina por arriba del testigo	1-3 seg	4-5 seg	>5 seg

Grado A = 5 a 6 puntos

Grado B = 7 a 9 puntos

Grado C = 10 a 15 puntos

*Pugh RN: Br J Surg 1973;60:646-649

El índice Child-Turcotte que incluía inicialmente cinco variables: ascitis, encefalopatía, bilirrubina, albúmina y estado nutricional, se modificó y actualmente se conoce como índice de Child-Pugh y comprende parámetros clínicos como es el grado de ascitis y la

encefalopatía hepática según la clasificación de Conn, junto con 3 parámetros bioquímicos de fácil obtención como son la bilirrubina, el tiempo de protrombina y la albúmina sérica, el puntaje con que se califica este índice puede ir de 5 a 15 puntos, clasificándose el grado de insuficiencia hepática en leve (Child A, de 5 a 6 puntos), moderado (Child B, de 7 a 9 puntos) y grave (Child C, de 10 a 15 puntos), que respectivamente indican buen pronóstico, regular y mal pronóstico, a corto plazo (3,5,9,15)

En general, las "pruebas de función hepática" valoran la capacidad excretora hepática, lesión hepatocelular, colestasis, función de síntesis y función hepática global (2,8,9) A continuación se describen brevemente las principales:

Bilirrubinas: En las hepatopatías parenquimatosas agudas y crónicas se detecta habitualmente hiperbilirrubinemia de la fracción libre y conjugada

Aminotransferasas: La aspartato aminotransferasa (AST, TGO) y la alanina aminotransferasa (ALP TGP) son marcadores importantes de lesión hepatocelular. Elevaciones menores se relacionan con el grado de necrosis de la hepatopatía crónica (3,8,9)

Albúmina sérica. La albúmina es la proteína sérica más importante que se sintetiza en el hígado. Se produce hipoalbuminemia en las hepatopatías crónicas (2,8,9) Se debe descartar que la disminución de las proteínas se deba a otras patologías como se observa en la desnutrición y hemodilución

Factores de coagulación: Las hepatopatías son una causa frecuente de trastornos de coagulación, por factores que dependen de vitamina K y una síntesis hepática intacta También depende de la absorción intestinal adecuada de la vitamina K Pacientes con disfunción hepática severa y/o crónica tienen un patrón característico de anomalías hemostáticas, tiempo de protrombina (TP) prolongado y bajo nivel de fibrinógeno (2,8,9)

Lípidos: En las enfermedades parenquimatosas muy avanzadas o evolucionadas el colesterol suele estar muy disminuido y los triglicéridos aumentados (2,12)

Datos ultrasonográficos de daño hepático: La estructura del tejido hepático que es homogénea se altera cuando hay aumento de tejido colágeno y/o grasa En el paciente cirrótico además de apreciarse heterogeneidad del parénquima, son también importantes los datos ultrasonográficos de hipertensión portal, como esplenomegalia (mayor 120 mm), vena porta mayor de 13 mm y presencia de colaterales (2,9)

Hepatitis alcohólica

El metabolismo hepático constituye el mecanismo principal para la eliminación del alcohol. El 80% se metaboliza por vía oxidativa mediante los siguientes pasos: 1. Deshidrogenasa alcohólica (ADH) localizada en el citosol 2. Sistema oxidante microsomal localizado en el retículo endoplásmico liso 3. Catalasa localizada en los peroxisomas. Cada vía produce efectos tóxicos y metabólicos diferentes, sin embargo las tres culminan en la producción de acetaldehído, metabolito altamente tóxico.

El etanol es un compuesto liposoluble que puede incrementar la permeabilidad de las membranas celulares (24,26) lo cual permite unión covalente del etanol a las membranas, impidiendo una adecuada actividad enzimática, que se traduce en transporte inapropiado de glicoproteínas. El efecto en la membrana mitocondrial se manifiesta en aumento en el tamaño de la mitocondria. Además el acetaldehído está involucrado en la estimulación de las células de Hito, consideradas precursoras de los fibroblastos y por ende capaz de inducir fibrósis (19,27)

En E.U. ocurren alrededor de 200,000 muertes al año asociadas al abuso en el consumo de alcohol y 25% de las hospitalizaciones se deben directa o indirectamente al exagerado consumo del mismo (16) En México entre los internados en un centro de tercer nivel se encontró que 30% de los hombres y 5% de las mujeres tenían antecedente de consumo excesivo de alcohol. (17)

La hepatopatía por alcohol se puede presentar como esteatosis hepática, hepatitis alcohólica (HA) y cirrosis las cuales pueden manifestarse simultáneamente o en forma independiente (16,17) Sólo una parte de los bebedores desarrollan cirrosis, situación que apoya la hipótesis multifactorial para el desarrollo de la misma (cantidad de alcohol ingerido, tiempo, predisposición individual) (18,22) La hepatitis alcohólica se desarrolla en el 15 al 20% de los alcohólicos crónicos y se considera la lesión precursora más común del desarrollo de una cirrosis alcohólica La hepatitis alcohólica está caracterizada por necrosis de hepatocitos, infiltrado de polimorfos nucleares y cuerpos hialinos de Mallory en la zona 3 acinar. También es frecuente apoptosis, fibrosis perivenular, inflamación portal y megamitocondrias. Los pacientes con hepatitis alcohólica típicamente se presentan con ictericia, dolor en cuadrante superior derecho, fiebre y falla hepática,

algunos pueden estar asintomáticos. Pueden estar presentes signos de hipertensión portal incluso en la ausencia de cirrosis debido a inflamación perivenular y fibrosis o enfermedad veno-oclusiva de las vénulas hepáticas terminales. El pronóstico de la hepatitis alcohólica depende en parte de la severidad de la enfermedad clínica subyacente y puede ser estimada utilizando índice como el de Poynard o el Maddrey. (20,21)

Índice PGA: propuesto por Poynard y cols (23) para detección de personas con HA, incluye la determinación del tiempo de protrombina, gamma glutamil transpeptidasa y apolipoproteína A1. El índice PGA varía de 1 a 12. Cuando el valor es menor que 2, la probabilidad de que exista cirrosis es 0% y la de hígado normal o con cambios mínimos es de 83%. Cuando el índice PGA es mayor que 9 la probabilidad de encontrar hígado normal es 0% y la de cirrosis 86%.

Índice de Maddrey (25). basado en la concentración de bilirrubina y tiempo de protrombina = $(4.6 \times \text{prolongación de tiempo de protrombina en segundos}) + \text{bilirrubina(mg/dl)}$. Los valores mayores de 32 se correlacionan con un mal pronóstico (90% de probabilidad de morir dentro de los primeros treinta días de su evaluación).

Carcinoma Hepatocelular

El carcinoma hepatocelular (CHC) o hepatocarcinoma como anteriormente se le describía, ocupa entre el 4° y 8° lugar de cáncer en el mundo (2- 4.1%) Se estiman 500 mil a 1 millón casos/año y causa 1 millón de muertes x año en estados unidos. La incidencia de este tumor se ha incrementado en las últimas décadas (hasta un 48% en EUA) especialmente en personas más jóvenes. Su incidencia varía geográficamente siendo más común en Asia y áreas de África (26) La incidencia del CHC se incrementa con la edad, siendo la edad promedio de presentación de 53 años. El CHC predomina en hombres en una proporción de 4:1. El factor más importante en la relación del CHC es con la cirrosis en 80-90% y la incidencia de CHC acumulada en 5 años con cirrosis es de 15-20% (anual: de 2-8 %) Los factores de riesgo que se han asociado al desarrollo de CHC son: hepatitis B, hepatitis C, hepatitis D, alcoholismo, cirrosis biliar primaria, deficiencia de alfa1-antitripsina, hemocromatosis, sustancias como las aflatoxinas, el

medio de contraste anteriormente usado Thorotrast, los estrógenos y andrógenos y otras sustancias diversas reportadas como Vinyl Clorhídrico, nitrosaminas e Insecticidas.(27-28)

Las principales manifestaciones clínicas que se presentan el CHC son : dolor abdominal (53-95%), pérdida de peso (19-73%), masa abdominal 33%, anorexia (33-60%), hematemesis 5-19%, dolor óseo, hepatomegalia 56- 98%, ascitis 30-61%, esplenomegalia 15-57%, fiebre 10-30%, ictericia 25-45% y pérdida muscular entre otras (26-29)

Los criterios diagnósticos de CHC actuales se pueden dividir en Criterios histopatológicos y los criterios no invasivos de radiodiagnóstico, los cuales se consideran positivos cuando existe coincidencia en dos métodos de los siguientes métodos ultrasonido, tomografía helicoidal y/o angiografía en cuanto a la presencia de lesión focal >2cm con hipervascularidad. Existe además un criterio combinado caracterizado por diagnóstico por imagen de una lesión focal >2cm con hipervascularidad aunado al resultado de Alfa-fetoproteína (AFP) > 400 ng/ml (30-31)

Para el seguimiento del paciente con cirrosis el Intervalo recomendado de vigilancia es de 6 meses. El ultrasonido tiene >70% sensibilidad y >90 especificidad. La alfa-fetoproteína tiene un 39-64% sensibilidad Para los nódulos menores de 2 cm se recomienda diagnóstico por biopsia, en nódulos mayores de 2 cm no se requiere la biopsia (29-31)

El tratamiento del CHC recomendado según el Grupo de Barcelona-Clinic Liver cancer es la terapia radical que incluye las siguientes opciones: resección quirúrgica, trasplante hepático (de donador vivo y/o cadavérico), inyección percutánea de etanol o radiofrecuencia que pueden indicarse en 30-40% de los pacientes Las terapias paliativas incluyen: la quimioembolización, la embolización intra-arterial o percutánea, el tratamiento hormonal, la inmunoterapia los agentes anti-proliferativos y finalmente tratamiento sintomático en casos muy avanzados (31-32)

Pruebas alternativas para valorar la función hepática:

Se considera que el pronóstico de los pacientes con insuficiencia hepática está directamente relacionado con el grado de daño hepático y sus complicaciones; sin embargo, no siempre se puede realizar biopsia hepática y las pruebas que miden la actividad de las enzimas AST (Aspartato amino transferasa), ALT (alanino amino

transferasa) y FA (fosfatasa alcalina), no correlacionan con el grado de afección y pronóstico del paciente (33-36), por lo tanto se ha tenido que recurrir a la evaluación de la reserva funcional hepática con índices basados en hallazgos clínicos y pruebas bioquímicas en suero, como por ejemplo la escala de Child Pugh (36-40) o a la evaluación cuantitativa mediante administración de sustratos por vía intravenosa y la medición seriada de los metabolitos (41) o el aclaramiento de sustratos en el suero, con el fin de evaluar la capacidad sintética del hígado (42) o la depuración de compuestos dependientes de la perfusión del hígado (43) o de la actividad de las enzimas hepáticas (44) y que permiten conocer la depuración de compuestos que dependen de la perfusión, la capacidad de síntesis y de la actividad enzimática del hígado. Los sustratos ideales para estas pruebas además de no ser tóxicos, deben metabolizarse casi exclusivamente en el hígado y no unirse a las proteínas plasmáticas (45). Actualmente la limitante relacionada con la instilación intravenosa y/o la utilización de isótopos radioactivos se ha superado con la introducción de pruebas en aliento utilizando isótopos estables (42-43). Aunque la medición del metabolismo de ciertas sustancias selectivamente metabolizadas por el hígado como método para la evaluación de la reserva hepática en forma cuantitativa fue propuesta desde hace dos décadas, el costo y el tamaño de los equipos limitó su uso (46). Actualmente la disponibilidad de equipos portátiles y la utilización de sustratos marcados con isótopos estables (no radioactivos), carbono¹³, ha facilitado su introducción en la práctica clínica (47). El fundamento de las pruebas actuales es el siguiente: los sustratos marcados con isótopos estables se administran por vía oral y posteriormente se metabolizan en el hígado, liberando ¹³CO₂ en el aire espirado, el cual es cuantificado por medio de espectrometría de masas. En pacientes con insuficiencia hepática se han encontrado concentraciones plasmáticas de aminoácidos aromáticos elevadas debido a la disminución de la actividad de las enzimas citosólicas y por ende a la disminución de oxidación de los mismos en el hígado (48, 49). Actualmente esta oxidación se puede medir indirectamente a partir del ¹³CO₂ espirado después de la administración de una dosis de fenilalanina-C¹³ por vía oral (46-50, 51).

La justificación para la realización del estudio es el conocimiento sobre la insuficiencia hepática crónica en fase avanzada tiene un elevado índice de mortalidad y el único tratamiento que permite mejorar la sobrevida de estos pacientes es el trasplante hepático. Uno de los criterios para la indicación del trasplante, es el grado de reserva funcional hepática, el cual se determina actualmente mediante índices obtenidos a partir de características clínicas y pruebas bioquímicas. Recientemente, se ha propuesto la medición de la oxidación de la fenilalanina-¹³C como una alternativa no invasiva para conocer el grado de reserva hepática, pero debido a que son escasos aun los estudios clínicos, es conveniente explorar esta prueba diagnóstica en diferentes grupos de pacientes que presentan insuficiencia hepática grave.

OBJETIVOS

General

Comparar el porcentaje de oxidación de fenilalanina-¹³C de pacientes con insuficiencia hepática avanzada (cirrosis, hepatitis alcohólica y hepatocarcinoma) versus controles sanos.

Específicos

1. Determinar el grado de reserva funcional hepática en pacientes con insuficiencia hepática crónica, carcinoma hepatocelular y hepatitis alcohólica de acuerdo a la escala de Child-Pugh.
2. Medir la oxidación de fenilalanina mediante la cuantificación de carbono¹³ en aire espirado después de la administración oral de fenilalanina marcada con carbono 13 en pacientes con insuficiencia hepática crónica, hepatitis alcohólica, carcinoma hepatocelular y compararla con controles sanos.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio:

Estudio prospectivo comparativo.

Lugar en donde se realizará el estudio:

El estudio se llevó a cabo en el Servicio y laboratorio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Población de estudio:

Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de insuficiencia hepática crónica en estadio avanzado (Child-Pugh C) de cualquier etiología procedente de la consulta externa, clínica de hipertensión portal que fueron hospitalizados en el Servicio de Gastroenterología. También se seleccionaron a todos los pacientes que ingresaron al servicio de gastroenterología con el diagnóstico de carcinoma hepatocelular o hepatitis alcohólica.

Criterios de Inclusión:

1. Pacientes derechohabientes del IMSS que acudan al Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
2. Mayores de 17 años.
3. Consentimiento por escrito para participar en el estudio.
4. Pacientes con carcinoma hepatocelular
5. Pacientes con hepatitis alcohólica
6. Pacientes con insuficiencia hepática crónica Child Pugh C.

Criterios de Exclusión:

1. Participación en otros estudios en los últimos 30 días previos al estudio.

Criterios de Eliminación:

1. Pacientes que no completen todos los estudios clínicos o bioquímicos.

Variables

Variables independientes

1. Etiología
2. Índice de Child-Pugh.
3. Índice de Maddrey

Variable dependiente

Oxidación de fenilalanina

Tamaño de muestra:

Para el cálculo del tamaño de muestra se tuvieron en cuenta los siguientes supuestos estadísticos: error alfa de 5%, error beta de 20%, una diferencia mínima esperada entre grupos de 2 y una desviación estándar del residual de 2.

Con lo cual se requirió un mínimo de 23 pacientes por cada uno de los siguientes grupos:

1. Controles sanos
2. Child C, Hepatitis Alcohólica y hepatocarcinoma.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se expresan en promedios \pm DE o medianas (valor mínimo-máximo) y porcentajes. Los resultados entre grupos se compararon por medio de la Anova, prueba de Kruskal-Wallis y se consideraron significativos los valores de $p < 0.05$.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

1. A los pacientes seleccionados por la consulta externa u hospitalizado en el Servicio de Gastroenterología se les entrevistó y determinó el índice de encefalopatía hepática (Anexo 1), posteriormente se llevó a cabo exploración física completa y los exámenes de biometría hemática, química sanguínea, tiempos de coagulación, pruebas de función hepática que incluyeron bilirrubinas, transaminasas, albumina, globulina, colesterol en suero y un estudio de imagen (ultrasonido o tomografía). Todos los datos anteriores se consignarán en la hoja de recolección de datos, diseñada específicamente para este estudio (Anexo 5).

2. Con los resultados del análisis clínico y bioquímico confirmatorios de insuficiencia hepática crónica se informó del protocolo al paciente o familiar responsable (Anexo 3) y únicamente se incluyeron aquellos que personalmente o su familiar, dieron consentimiento y firmaron la autorización para participar en este estudio (Anexo 4).

3. A los pacientes se les realizó prueba de aliento con fenilalanina-¹³C que consistió en una toma basal y subsiguientes cada 10 minutos por una hora, después de la administración oral de 100 mg de Fenilalanina-C¹³. El procesamiento de las muestras se hizo mediante espectrometría de masas.

4. A cada paciente con insuficiencia hepática crónica avanzada se le calculó el grado de reserva hepática de acuerdo a la escala de Child-Pugh y a los pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica se les calculó el índice de Maddrey

5. Los datos obtenidos del interrogatorio, la exploración física, exámenes de laboratorio, prueba de aliento etc. se capturaron en las hojas de recolección de datos para su análisis posterior.

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se hizo de acuerdo a lo expuesto en la ley general de salud así como de la declaración de Helsinki, sobre la Investigación Biomédica en humanos que fue revisada en la 29ª Asamblea Médica Mundial, en Tokio, Japón en 1975.

Considerando que durante el estudio únicamente la maniobra extra a la que se someterán los pacientes será la prueba en aliento, este estudio tiene fue considerado como de riesgo mínimo. La prueba en aliento ya se ha realizado en pacientes con insuficiencia hepática crónica y en México ya fue validada por los autores del proyecto.

RESULTADOS

Se incluyeron 37 pacientes con diagnóstico de insuficiencia hepática crónica en estadio avanzado (cirrosis Child-Pugh C n=20; hepatitis alcohólica n=10; hepatocarcinoma n=7) y 25 controles con pruebas de funcionamiento hepático normales cuyas características demográficas y clínicas se muestran en la tabla 1 y los resultados de las pruebas bioquímicas en la tabla 2.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes.

Parámetro	Cirrosis Child C N = 20	Hepatocarcinoma N= 7	Hepatitis Alcohólica N= 10	Controles N= 25
Género	13	5	10	14
Masculino				
Femenino	7	3	0	11
Edad (años)	52	55.4	40.5	51
peso kg / talla m	74.3/1.63	74.9/	75.7/1.68	69/1.63
Etiología	9	1	10	
Alcohol				
Virus C	6	4		
Criptogénica	5	1		
Ascitis	19	2	7	
Encefalopatía	7	3	6	
Hemorragia	9	2	1	
Digestiva.				
Varices	14	4		
Esofágicas.				
Muertos	6	3	3	0

Tabla 2. Resultados de las pruebas bioquímicas

Parámetro	Cirrosis Child C n = 20	Hepatocarcinoma. n = 7	Hepatitis por alcohol n = 10	Controles n = 25	Valor de P*
Hb (g/dL)	11.69 +/- 2.32	12.0 +/- 2.8	10.83 +/- 3	15 +/- 1	0.001
Hto (%)	34.4 +/- 7.2	34.95 +/- 8.18	30.98 +/- 10	45 +/- 4	0.001
Plaquetas (x10 ³)	70 +/- 46	178 +/- 169	-	244 +/- 47	0.001
TP (Seg)	23 +/- 5	17 +/- 6	17.4 +/- 4	12.5 +/- 1	0.001
TPT (Seg)	49.05 +/- 15.5	37.5 +/- 10.11	32.4 +/- 20.3	30 +/- 1	0.001
BT (mg/dL)	6.82 +/- 8	12.4 +/- 18	17.7 +/- 12	0.9 +/- 0.38	0.001
BD (mg/dL)	3.8 +/- 5	8.53 +/- 13	13.4 +/- 10	0.1 +/- 0.06	0.001
AST (U/L)	93.82 +/- 106	139.2 +/- 102	178.8 +/- 88	29 +/- 9	0.001
ALT (U/L)	48.70 +/- 36	105.11 +/- 69	58 +/- 50	26 +/- 13	0.001
FA (U/L)	302.5 +/- 239	938.77 +/- 1499	201.5 +/- 73	71 +/- 16	0.002
Proteínas T (g/dL)	6.74 +/- 1.61	6.31 +/- 1.36	6.98 +/- 1.23	7.1 +/- 0.42	0.377
Albumina (g/dL)	2.61 +/- 0.693	2.74 +/- 0.520	2.87 +/- 0.89	4.2 +/- 0.06	0.001
Coolesterol (mg/dL)	71.47 +/- 32	157 +/- 80	122 +/- 45	221 +/- 51	0.001
Glucosa (mg/dL)	115.9 +/- 37	127.2 +/- 109	97.2 +/- 12	92 +/- 8	0.128

Prueba ANOVA

Pacientes con insuficiencia hepática Child C

De los 20 pacientes con diagnóstico de insuficiencia hepática crónica en estado avanzado (Child-Pugh C) 13 eran hombres y 7 mujeres con edad promedio de 52 años, según la causa de la cirrosis 9 casos eran de etiología alcohólica, 6 por Virus de Hepatitis C (HVC) y 5 criptogénica o desconocida. El 95% había presentado ascitis en algún momento de su evolución, el 35% había presentado encefalopatía, 45% hemorragia digestiva y 74% presentaban vórices esofágicas.

Los principales datos de hipertensión portal encontrados por ultrasonido fueron diámetro de la porta por ultrasonido 11.8 mm y esplenomegalia en el 82.3%.

Las alteraciones en las pruebas bioquímicas se caracterizaron por alargamiento en el TP (X=23.0 seg), aumento en la concentración de BT (X=6.8 mg/dL) y disminución en la concentración de albúmina (2.6 g/L) y el número de plaquetas (X=70). Durante su seguimiento se presentaron 6 defunciones en el grupo de cirróticos Child C.

Pacientes con carcinoma hepatocelular

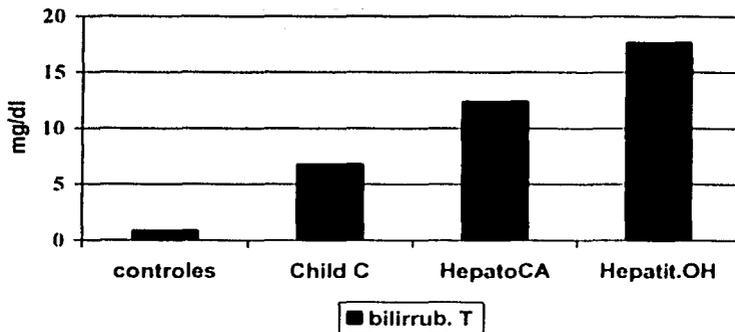
En el grupo de carcinoma hepatocelular de los 7 pacientes 5 hombres y 2 mujeres con edad promedio de 55.4 años. 4 casos eran cirróticos por VHC, uno por alcohol, 1 criptogénico y 1 no presentaba evidencia de cirrosis. De los cirróticos 2 eran Child A, 1 Child B y 3 Child C.

Las pruebas bioquímicas se caracterizaron por incrementos significativos en bilirrubina total ($X=12.4$ mg/dL) y fosfatasa alcalina ($X=938$ UI/L). Durante su seguimiento se presentaron 3 defunciones.

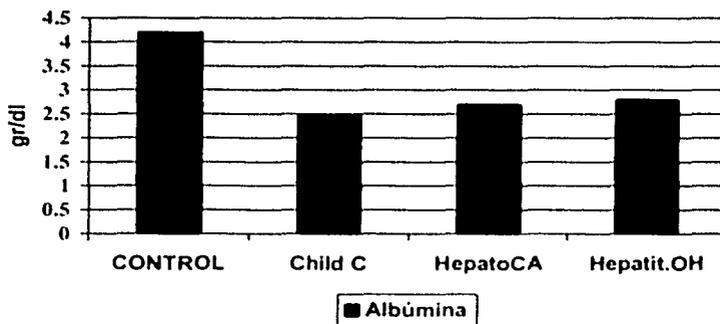
Pacientes con hepatitis alcohólica

Los pacientes con hepatitis alcohólica todos eran de sexo masculino con edad promedio de 40 años, el 70% presentaba ascitis, 60% presentaron en su evolución encefalopatía y 10% hemorragia digestiva. El promedio del índice de Maddrey fue de 40.57 con niveles máximos de hasta 83.3, tres pacientes fallecieron durante el seguimiento.

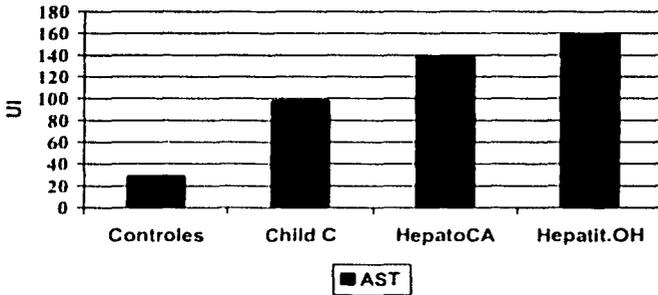
Las principales diferencias en las pruebas bioquímicas entre los grupos se pueden observar en las gráficas (gráfica 1-4)



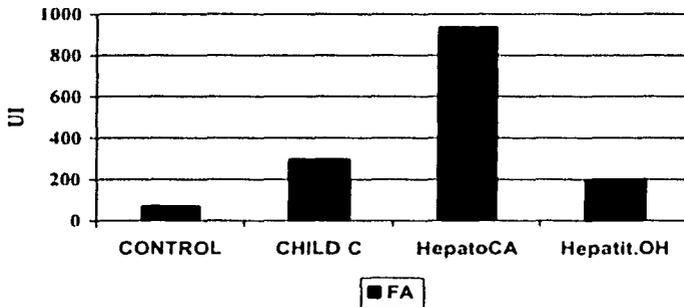
Gráfica # 1 Muestra el incremento en las concentraciones séricas de bilirrubina en los pacientes con insuficiencia hepática CHILD C, hepatocarcinoma (hepatoCA) y Hepatitis alcohólica (hepat OH) con respecto al grupo control. HepatoCA=hepatocarcinoma (n=7). Cirróticos Child C= Child C (n=20). Hepat OH= Hepatitis alcohólica (n= 10)



Gráfica 2. Se puede observar la disminución en las concentraciones de albúmina en los pacientes con insuficiencia hepática avanzada.



Gráfica 3. Se puede observar el incremento importante de las transaminasas en los pacientes con insuficiencia hepática avanzada entre los diferentes grupos

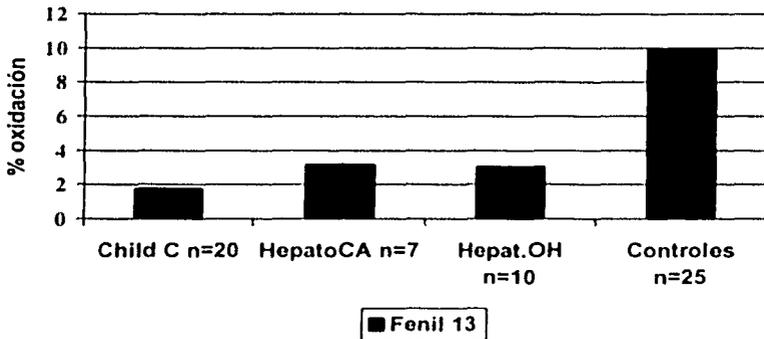


Gráfica 4. Muestra como hay un incremento significativo de la fosfatasa alcalina en los pacientes con hepatocarcinoma con respecto a los otros grupos de pacientes CHILD C, Hepatitis alcohólica y a los controles sanos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Oxidación de fenilalanina

El porcentaje de oxidación de fenilalanina fue significativamente mayor ($p < 0.001$) en el grupo control que en los pacientes con insuficiencia hepática avanzada ($9.7 \pm 3\%$ vs $2.4 \pm 2\%$). Las diferencias se conservaron significativas ($p < 0.05$) al comparar el grupo control con los subgrupos de pacientes cirrosis Child-Pugh C ($1.79 \pm 1\%$), hepatocarcinoma ($3.2 \pm 3\%$) y hepatitis alcohólica ($3.0 \pm 1\%$) (Gráfica5)



Gráfica 5. Se muestra la diferencia significativa de la oxidación de Fenilalanina ^{13}C entre los controles sanos y los pacientes con insuficiencia hepática CHILD C, hepatocarcinoma y Hepatitis alcohólica.

Discusión

La prueba en aliento con fenilalanina-C13 permite medir actividad hepática del citosol usando ¹³C isótopo estable que se encuentra colocado en posición 1 de la cadena de fenilalanina . (44) Después de la administración de la dosis por vía oral y posteriormente a la absorción, el hígado convierte la fenilalanina a tirosina, la cual es metabolizada en el citosol con pérdida directa del CO₂ de la posición 1. El metabolito ¹³CO₂ se detecta en el aire espirado el cual se mide por espectrometría de masas y se calcula como porcentaje de oxidación de la dosis administrada. (Anexo 5)

Los resultados del estudio confirman que en pacientes con enfermedad hepática crónica y en este caso en particular con cirrosis la disfunción de los hepatocitos se refleja en disminución del metabolismo de la fenilalanina (42) y apoyan la utilidad de la prueba en aliento de fenilalanina-¹³C identificar a los pacientes con insuficiencia hepática crónica, debido a menor capacidad que tienen para oxidar la fenilalanina (43)

El deterioro de la reserva funcional hepática de acuerdo al índice de Child Pugh se correlacionó con una menor capacidad para oxidar la fenilalanina y por lo tanto la prueba en aliento con fenilalanina-¹³C representa una alternativa útil en la medición de la reserva hepática, medida a través de actividad de las enzimas citosólicas, y expresado como el porcentaje total de oxidación (42-44)

También los resultados confirmaron que las alteraciones bioquímicas que se presenta insuficiencia hepática en fase avanzada (Child C) como es hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia y prolongación del tiempo de protrombina (TP) se correlacionan con el menor grado de oxidación de la fenilalanina

En el grupo de pacientes con carcinoma hepatocelular la elevación persistente de la fosfatasa alcalina fue una alteración frecuente y aunque no es específica para dicha lesión, probablemente la elevación persistente durante el seguimiento de los pacientes cirróticos en fase avanzada debe hacer sospechar el diagnóstico de heplocarcinoma y por tanto solicitar otros estudios como US, alfa-fetoproteína y/o TAC.

Aunque varias pruebas funcionales basadas en el metabolismo y el fluido vascular del hígado se ha propuesto como factores de predicción, ninguna hasta la fecha se ha aceptado universalmente, principalmente por la dificultad que representa su realización (34-36, 43) y por lo tanto se ha preferido seguir utilizando el índice de Child Pugh como un predictor de los pacientes con insuficiencia hepática crónica (33,37)

Teniendo en cuenta que se ha informado que el aclaramiento plasmático de los aminoácidos podría predecir la sobrevida de igual forma que el índice de Child- Pugh (42) se debe evaluar la predicción de la prueba con fenilalanina-C13 considerando el carácter no invasivo y la facilidad de realización en futuros estudios clínicos

Conclusión

Los resultados sugieren que la disminución reserva hepática en pacientes con insuficiencia hepática avanzada de diversa etiología se refleja en disminución significativa del porcentaje de oxidación de fenilalanina-¹³C y apoyan la utilidad de la prueba en aliento con fenilalanina-¹³C como una alternativa no invasiva para medir el grado de reserva hepática, cuyo valor pronóstico debe evaluarse en futuros estudios clínicos.

Anexo 1. Índice de Encefalopatía hepática

Nombre del paciente _____

Afilación: _____ Fecha: _____ Hora: _____

A) Estado mental _____ Puntaje: _____ Graduación: _____

Criterios de West Haven :

- 0 Sin anomalías.
- 1 Falta de atención, ansiedad, dificultad para operaciones aritméticas (suma/resta).
- 2 Desorientación en tiempo. Cambio obvio en la personalidad, conducta inapropiada.
- 3 Somnolencia, confusión, desorientación global, conducta incoherente.
- 4 Estado de coma.

B) Prueba de conexión numérica _____ Segundos: _____ Puntaje: _____

- 0 Menos de 30 segundos
- 1 31 - 60 segundos
- 2 61 - 99 segundos
- 3 100 - 200 segundos
- 4 Más de 200 segundos o incapacidad para realizar la prueba

C) Asterixis: (Brazos y antebrazos extendidos por lo menos 30 segundos)

Puntaje _____

- 1 Temblor aislado (5 aleteos/min).
- 2 Temblor ocasional (6-10 aleteos/min).
- 3 Temblor frecuente (11-20 aleteos/min).
- 4 Temblor continuo (>20 aleteos/min o estado de coma).

Anexo: 2 Hoja de Recolección de información

Fecha de Ingreso: _____ Fecha de Egreso: _____

1. Nombre _____

2. No. de afiliación _____ Tel.: _____

3. Edad: _____ Género Masc _____ Fem _____

4. Tabaquismo: Sí () No ()
Tiempo: _____ No. cigarros al día: _____

5. Alcohol: Sí () No ()
Cantidad Gramos /semana: _____
Tipo: Cerveza () Vino () Destilado ()

6. Etiología: Virus () Alcohol () Cnptogénica ()
CBP () Otra () Cual?: _____

7. Child-Pugh: _____ Puntos: _____ Esplenomegalia: _____

Signos y síntomas asociados: _____

8. Encefalopatía: Sí () No ()

10. Índice de encefalopatía Puntos ()

11. Medicamentos _____

12. Cirugía previa: _____

13.

14. Dieta: Vía oral () Sonda () Parenteral ()

14. Profilaxis primaria: Sí () No ()
Tx. con betabloqueadores: Sí () No ()
Tx. con beta boqueadores + 5 mononitrato Sí () No ()

15. Hemorragia previa del tracto digestivo: Sí () No ()
Fecha: _____

Causa (especificar): _____

Farmacológico Sí () Cuál: _____ No ()

Tx. endoscópico Sí () No ()

Escleroterapia Sí () No ()

Ligadura Sí () No ()

16. Hemorragia actual: Sí () No ()

Fecha de inicio: _____

Hematemesis Sí () No ()

Melena Sí () No ()

Hematoquezia Sí () No ()

17. Otras enfermedades:

SNC Sí () No ()

Cardíacas Sí () No ()

Renales Sí () No ()

Pulmonares Sí () No ()

Neoplásicas Sí () No ()

Especificar cuál o cuáles _____

	Basal	24 horas
Hb		
Hto		
GB		
Plaq		
TP		
TPT		
PT		
Alb		
Glob		
Falc		
BD		
BID		
TGO		
TGP		
Col		
Trig		
Gluc		
Urea		
Creat		
Cl		
Na		
K		
NH4		
Fenil-C ¹¹		

Anexo 3. Información para el paciente o familiar responsable

Usted es portador(a) de una enfermedad del hígado que se acompaña de malfuncionamiento (insuficiencia hepática) de este órgano.

En estas circunstancias se han utilizado diferentes métodos con el propósito de conocer que tanto está funcionando su hígado. En este proyecto se está evaluando un nuevo método, que consiste en la realización de una prueba en aliento.

El nombre del proyecto es: "medición de la oxidación de fenilalanina- C^{13} en pacientes con insuficiencia hepática crónica en fase avanzada" y su objetivo: Evaluar el valor pronóstico, de la medición de la oxidación de fenilalanina mediante una prueba en aliento.

Procedimientos a seguir durante el estudio son: Evaluación del paciente por los médicos del Servicio de Gastroenterología y/o terapia intensiva. Se le realizará exploración física, estudios de rutina (no experimentales) de sangre, orina y de ascitis (este último en caso de sospecha de líquido en su abdomen), radiológicos, endoscópicos y hemodinámicos. Posteriormente se realizará la prueba en aliento, que consiste en la toma basal de aire espirado, seguido de la administración de 100 fenilalanina- C^{13} y finalmente recolección de muestras de aire espirado cada 10 minutos durante una hora.

Durante los días siguientes que el paciente permanecerá hospitalizado en el Servicio de Gastroenterología, estará bajo estrecha vigilancia médica y recibirá el tratamiento habitual para los casos de insuficiencia hepática.

Anexo 4: Hoja de aceptación y autorización del paciente o familiar

TITULO: MEDICIÓN DE LA OXIDACIÓN DE FENILALANINA-C¹³ EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA CRÓNICA EN FASE AVANZADA

México D.F. a _____ de _____ del 2001.

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de Investigación : **Medición de la oxidación de fenilalanina-¹³C en pacientes con insuficiencia hepática aguda y crónica en fase avanzada**

Registrado ante el comité local con el número _____

El objetivo de este estudio es evaluar el valor pronóstico de la prueba en aliento con fenilalanina-¹³C

Se me ha explicado que mi participación consistirá en la realización de una prueba en aliento previa administración de 100 mg de fenilalanina.

Declaro que se me ha informado que esta prueba ya se ha realizado en pacientes con insuficiencia hepática crónica, con el fin de conocer la capacidad funcional del hígado.

El investigador principal se ha comprometido a dar información oportuna sobre este método diagnóstico, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le planteé acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

También se me ha comentado que puedo retirarme del estudio en el momento en el que yo lo considere conveniente, sin que ello interfiera con la atención médica que recibo del IMSS.

Acepto participar en el estudio:

Paciente (Nombre y firma)

Familiar responsable (Nombre y firma)

Testigo (Nombre y firma)

Testigo (Nombre y firma)

COPIA RESERVADA
DEL INSTITUTO MEXICANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

Anexo 5

Calculo del porcentaje total de oxidación de fenilalanina-C13

El valor δ dado por espectrómetro de masa es convertido en porcentaje después de la administración del sustrato durante una hora (15), este calculo se da por la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de dosis/h} = \frac{\text{exceso mmol } ^{13}\text{Ct (a)}}{100} \times 100$$

donde (a) es $\frac{\% ^{13}\text{Ct} - \% ^{13}\text{Ct}_0}{100} \times \text{producción de CO}_2$

$$\rightarrow \% ^{13}\text{C} = \frac{(\delta / 1000 + 1) \times 0.0112372}{((\delta / 1000 + 1) \times 0.0112372) + 1}$$

$\% ^{13}\text{Ct}$ = concentración relativa, expresada como porcentaje de ^{13}C , en t tiempo después de la ingestión del sustrato.

$\% ^{13}\text{Ct}_0$ = concentración relativa, expresada como porcentaje ^{13}C , en t tiempo cero (basal) antes de la ingestión del sustrato.

δt = valor de δ en tiempo t

0.0112372 = $^{13}\text{C} / ^{12}\text{C}$ de referencia de gas PBD

\rightarrow la producción de $\text{CO}_2 = 300 \text{ mmol} \times \text{BSA} / \text{h}$

$\text{BSA} = \text{P} \times 0.5378 \times \text{T} \times 0.3964 \times 0.024265$

P = peso (kg)

T = talla (cm)

Y donde (b) es $\frac{(\% ^{13}\text{Cs} - \% ^{13}\text{Ct}_0) \times m \times n}{100 \times M}$

$\% \text{Cs}$ = concentración relativa del sustrato administrado de ^{13}C

$\% \text{Ct}_0$ = concentración relativa de ^{13}C t tiempo cero, antes de la ingestión del sustrato.

M = masa molar del sustrato (g)

m = cantidad de sustrato administrado

n = número de ^{13}C cadenas de átomos del sustrato

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. O'Grady J, *Comprehensive Clinical Hepatology*, Mosby. 2000 p. 30.1-20
2. Rodes TJ, Masso J, *Medicina Interna*, Tomo 1, MASSON, S.A. 1997, Barcelona, pag. 1479 - 1483 y 1520 - 1533.
3. Feldman M, Sleisenger & Fordtran: *Enfermedades Gastrointestinales y Hepáticas* . Ed. Panamericana , 6ta edición 2000. p 1451.
4. Obaid S, Mazariegos G, Kramer D, Fulminant hepatic failure, *Surg Clin North A.* 1999; 79: 73-102.
5. Schiff Eugeno, *Schiff's Diseases of the liver*. Eighth edition, Lippincott-Raven 1999. p 879-896.
6. Dehesa M, Halabe J, *Temas de Medicina Interna. Hepatitis, Cirrosis y Cáncer Hepático*. Asociación de Medicina Interna de México. Vol. IV Núm. 2, 1996 McGraw-Hill Interamericana p. 317- 346 y 385- 402.
7. Friedman Scott, The cellular basis of hepatic fibrosis, seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. *N England J Med.* 1993; 328:1828-1835.
8. Kelley William, *Medicina Interna* , Ed. Pammencana .1990, vol 1. pag. 728-734
9. Farreras, Rozman. *Tratado de Medicina Interna*. Decimotercera edición, Versión CD-ROM p. 315-322 y 329 - 332
10. Campollo O, Valencia-Salinas, Berumen-Arellano, et al. Características epidemiológicas de la cirrosis hepática en el Hospital Civil de Guadajajara *Salud Publica de México.* 1997;39:195-200.
11. Sheth S, Flamm S, Gordon F, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection *Am J Gastroenterol* 1988;93: 44- 8
12. Gaiani S, Gramantien L, Venturoli N, Piscaglia F; Siringo S, et al. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy *J Hepatol* 1997;27: 979-85.
13. Stadhouders P, Cooreman M, Chronic hepatitis C virus disease: an evaluation of procedures for diagnosis and treatment *Neth J Med* 1997, 51: 213 -24
14. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19: 1513-20
15. O'Grady J, Alexander G, Haylar K et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97: 439
16. Sanous S, Blanc C., Bonfati et al. Course and prognosis of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. AASLD Abstracts 1994
17. De la Fuente JR, Guterrez LM. Detección precoz del alcoholismo en una población hospitalaria. *Rev Invest Clin* 1981;34:1-6

18. Grant BF., Dufour Mc., Harford TC. Epydemiology of alcoholic liver disease. *Semin Liver Disease* 1988, 8(1) 12-25
19. Orrego H., Blake J., Blendis.,Medline A. Prognosis of alcoholic cirrhosis in the presence and absence of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1987;3: 208-14
20. Orrego H.,Israel Y., Blake J., Medline A. Assesment of prognostic factors in alcoholic liver disease: Toward a global quantitative expression of severity. *Hepatology* 1983; 3 896-905
21. Hussein M. Anastasis M. Alcoholic hepatitis Recent advances in pathogenesis and therapy. *Postgraduate Medicine Vol 96No 8 1994*
22. Lieber C. Alcohol and the liver: 1994 Update. *Gastroenterology* 1994, 106: 1085-1105
23. Poinard T, Aubert A, Bedossa P, Abella A, Naveau S, Paraf F, Chaput JC. A simple biological index for detection of alcoholic liver disease in drinkers. *Gastroenterology* 1991; 100 : 1397-1402
24. Christensen E .et al. Prognostic value of Child Turcotte Criteria in medically treated cirrhosis. *Hepatology* 1984: 3 430
25. Maddrey WC. et al Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978,75(2):193-9
26. Hillebrand D, Sandowski S, Hepatocellular carcinoma. *Clinics in family Practice* 2000. 2 (1):67
27. Aguayo A, Yehuda Z, Palt . *Liver Cancer* 2001, 5(2) 80
28. Di Bisceglie A, New developments in hepatocellular carcinoma. *Liver Dis* 2000, 1st ed: 310
29. Boris P, Tong M, Blatt L, et al. A predictive model for the development of hepatocellular carcinoma, liver failure or liver transplantation for patients presenting to clinic with hepatitis C. *The american Journal Of Gastroenterology* 1999, 94(6) 1605-1612
30. Kew Michael, Prevention of hepatocellular carcinoma, does it work ? Madrid Spain. *EASL 2002 conference*:120
31. Bruix J. Treatment of patients with suspected or proven hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology* 2001; 35:421-430. Madrid Spain. *EASL 2002 conference*: 188
- 32: Tung Ping R, Sheung-TaT F. et al Improving Survival Results after resection of hepatocellular carcinoma: A prospective Study of 377 patients over 10 years. *Annals of surgery* 2001; 234 (1) 89
33. Kamath P, Weisner R, Malinchoc M, et al A model to predict survival in patients with end-Stage liver disease. *Hepatology* 2001, 33(2) 464
- 34.- Forman L, Lucey M Predicting the prognosis of chronic liver disease: An evolution from Child to MELD. *Hepatology* 2001, 33 (2) 473-475
35. Cooper G, Bellamy P, Dawson Neal, et al A pronomic Model for patients with end-stage liver disease. *Gastroenterology* 1997, 113 (4) 1278-1288
36. Aggarwal A, Ong J, Younossi Z, et al Predictors of mortality and Resource utilization in cirrhotic patients admitted to the medical ICU. *Chest* 2001, 5 302

37. Hartmann A, Creutzfeldt B. Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative Liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis. *Scand J gastroenterol* 1989; 24:269-276.
38. Dehesa, M. Métodos de diagnóstico. 1993. *Rev Gastroenterol Mex*. Vol 58 2:91,92.
39. Kershenobich D, Lizardi J, Unbe M: Cirrosis hepática. En: Uribe M. *Medicina Interna*. Segunda edición, editorial Panamericana México DF 1995.1031-1048.
40. Marin E, Díaz L, Martínez F. Pruebas de funcionamiento hepático. 1993. *Rev Gastroenterol Mex*. Vol 58 2: 145-153.
41. Poynard T, Bedossa P, Opolon P, et al. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; 349: 825-32.
42. Merkel C, Gatta A, Soli M, et al. Prognostic Value of galactose elimination capacity, aminopyrine breath test and ICG clearance in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1991; 36(9):1197
43. Martínez JA, Hellerstein MK, Monreal I, Neese RA et al. Isótopos estables en el diagnóstico y la investigación biomédica. *Revista de Medicina de la Universidad de Navarra*
44. L-(1-13C) Phenylalanine oxidation as a measure of hepatocyte functional capacity in end-stage liver disease. *Am J Surg* 1997;173:270-274
45. Perri F., Niro G., Clement R., et al. New 13C-Breath tests to evaluate liver function. *AASLD Abstracts Gastroenterology* 1112 (4):A1357
46. Merkel, C., Bolognesi M, Finucci, F, Angeli L, Caregaro, M. Indocyanine green intrinsic hepatic clearance as a prognostic index of survival in patients with cirrhosis. *J Hepat* 1989, 9: 16-22.
47. Schneider JF, Schoeller DA, Nemchauský B, et al. Validation of 13 CO₂ breath analysis as a measurement of demethylation of stable isotope labeled aminopyrine in man. *Clin Chim Acta* 1978;84:153-162.
48. Martínez JA, Hellerstein MK, Monreal I, Neese RA, Viten FE. Isótopos estables en el diagnóstico y la investigación biomédica. *Rev Med Navarra* 1995.39:21-32.
49. Iber FL, Rosen H, Levenson SM, Chalmers TC. The plasma aminoacids in patients with liver failure. *J Clin Lab Med* 1967;50:417-425
50. Burke PA, Stack JA, Wagner D, et al. L[1-13C] phenylalanine oxidation as a measure of hepatocyte functional capacity in end-stage liver disease. *Am J Surg* 1997;173:271-273
51. Ponard T, Aubert A, Bedossa P, Abella A, Naveau S, Paraf F, Chaput JC. A simple biological index for detection of alcoholic liver disease in drinkers. *Gastroenterology* 1991; 100: 1397-1402.