

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**DIRECCION REGIONAL No.3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGIA**

I.-TITULO

**USO DE LA PRUEBA EN ALIENTO CON METACETINA-¹³C PARA
DETERMINAR PRONOSTICO EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPATICA .**

II.-AUTORES

**DRA LUZ MARIA DE SOTO MOLINA
Médico Residente de Gastroenterología**

**SEGUNDO MORAN VILLOTA
Investigador Asociado C**

**MARGARITA DEHESA VIOLANTE
Jefe de Servicio**

III.-SERVICIO

**DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGIA HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

HOJA RECOLECTORA DE FIRMAS

DR. ADOLFO CHAVEZ NEGRETE
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CMN S XXI

DRA. MARGARITA DEHESA VIOLANTE
JEFE DE SERVICIO DEL DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CMN s XXI

MEDICO TUTOR DE TESIS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CMN s XXI

1. DATOS DEL ALUMNO	1. DATOS DEL ALUMNO
APELLIDO PATERNO:	DE SOTO
APELLIDO MATERNO:	MOLINA
NOMBRE:	LUZ MARIA
TELEFONO:	5688 52 48
UNIVERSIDAD:	UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD O ESCUELA:	FACULTAD DE MEDICINA
CARRERA:	MEDICINA GENERAL
ESPECIALIDAD:	GASTROENTEROLOGIA
No DE CUENTA:	503036139
2. DATOS DEL ASESOR	2. DATOS DEL ASESOR
APELLIDO PATERNO:	MORAN
APELLIDO MATERNO:	VILLOTA
NOMBRE:	SEGUNDO
3. DATOS DE LA TESIS	3. DATOS DE LA TESIS
NOMBRE:	USO DE LA PRUEBA EN ALIENTO CON METACETINA-¹³C PARA DETERMINAR PRONOSTICO EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPATICA .
No. DE PAGINAS:	36
AÑO:	2008

Índice	
	Pág
Resumen	6
Antecedentes	7
<i>Planteamiento del problema</i>	7
Justificación	5
Hipótesis	6
Objetivos	
General	10
Específicos	12
Material y métodos	
Diseño de estudio	14
Población de estudio	14
Criterios de inclusión	14
Criterios de exclusión	15
Criterios de eliminación	15
Realización del estudio	16
Técnicas de recolección de la información	
Diagnóstico de la cirrosis	17
Antropometría	17
Métodos bioquímicos	18
Prueba en aliento con metacetina- ¹³ C (PAM- ¹³ C)	18
Calorimetría indirecta	18
Seguimiento	19
Variables	20
Consentimiento informado por escrito	21
<i>Tamaño de la muestra</i>	21
Análisis estadístico	22
Resultados	24
Discusión	28
Conclusiones	30
Anexos	31
Referencias	33

Índice de Anexos

Anexo um. Consentimento informado

Anexo dois Cálculos de la Calorimetría Indirecta

31

32

USO DE LA PRUEBA EN ALIENTO CON METACETINA-¹³C PARA DETERMINAR PRONOSTICO EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPATICA

Dr. Segundo Moran Villota, Dra. Luz Maria De Soto Molina, M. en C. Irazú Gallardo Wong, Dra. Beatriz Castañeda Romero, Dra. Margarita Dehesa Violante.

Introducción: La prueba en aliento con metacetina-13C (PAM-13C) es una herramienta diagnóstica no invasiva, sencilla y precisa en la evaluación de la masa funcional que distingue los diversos grados de la afección hepática. Así mismo, la metacetina es un sustrato inocuo y de menor costo con respecto a otras sustancias empleadas en pruebas en aliento. Se ha demostrado que la PAM-13C tiene una buena correlación con los índices pronósticos de supervivencia. Sin embargo; aún no existe información acerca de su potencial utilidad pronóstico en pacientes con cirrosis.

Objetivo: Evaluar el valor pronóstico de la prueba en aliento con metacetina-13C para estimar la supervivencia en pacientes con cirrosis.

Material y Métodos: Se incluirán pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cirrosis y controles sanos. Se excluirán del estudio pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada, insuficiencia renal, enfermedades neurológicas diferentes a encefalopatía hepática, y quienes hayan ingerido benzodiazepínicos los 10 días previos al estudio. A todos los pacientes se les realizará examen físico completo, biometría hemática, química sanguínea, tiempos de coagulación, pruebas de funcionamiento hepático, datos antropométricos y prueba en aliento con metacetina-13C al inicio y a los 3 meses de inicio del estudio. Se determinará la reserva funcional hepática por medio del índice de MELD, Child-Pugh y la oxidación de metacetina-13C. Durante un año se medirán las complicaciones o muerte asociadas insuficiencia hepática crónica.

Análisis Estadístico: Los resultados se expresarán en promedios \pm desviación estándar y porcentajes. Se harán curvas de supervivencia y se compararán con el estadístico log-rank. Para identificar los factores pronósticos se usará el análisis de riesgos proporcionales de Cox ajustando por edad, sexo, etiología, etapa (aguda o crónica), estado de nutrición. Se considerarán significativos los valores de $p < 0.05$.

ANTECEDENTES

La cirrosis es una enfermedad crónico-degenerativa que se caracteriza por daño histológico variable, pérdida de la arquitectura del hígado, alteración de las pruebas de función hepática (PFH), inflamación, fibrosis, hipertensión portal y una disminución progresiva en sus funciones (1). Su mortalidad durante la última década ha aumentado en nuestro país. Actualmente, ocupa el quinto lugar como causa de muerte global en México y existen entre 4 y 6 mil pacientes con enfermedad terminal del hígado. Por lo que, la identificación de pacientes con mal pronóstico es de crucial importancia debido a la existencia de nuevas alternativas terapéuticas, tanto para la enfermedad como para sus complicaciones, ya que sin tratamiento oportuno conllevan a la muerte (2). El paciente consulta por síntomas de hepatopatía como ictericia, hematemesis, hemorragias dispersas, edema, ascitis, astenia o impotencias sexual o puede estar asintomático pero presenta signos de hepatopatía, alteraciones hematológicas. 2,1

El reconocimiento de factores de riesgo que pueden estadificar a la Población de cirróticos en diferentes grupos con diferentes sobrevida es de gran utilidad para el médico. Se han realizado múltiples estudios analizando las Diferentes variables que nos pueden dar a conocer este dato independientemente de la etiología de la cirrosis. Dentro de estos destacan la clasificación de Child Pugh la clasificación de MELD y desde hace muchos años se han intentado realizar estudios en aliento que intentan determinar la capacidad de oxidación hepática como marcador directa de función hepática. 4

A partir de que el trasplante hepático, se ha considerado como una alternativa terapéutica que permite mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con cirrosis hepática (3), han surgido diversos índices y modelos matemáticos que promueven la predicción individualizada de la supervivencia en este grupo de pacientes con el objeto de anticipar la atención de la progresión de la enfermedad, sus complicaciones e identificar a quienes son candidatos a trasplante hepático para su inclusión en listas de espera (4-5). Sin embargo; es no es una tarea fácil por lo que continúa la búsqueda de pruebas e indicadores que incrementen la precisión de las estimaciones en el pronóstico en estos pacientes.

Debido a que no siempre es posible realizar biopsia hepática a todos los pacientes, se han diseñado índices basados en hallazgos clínicos y bioquímicos para evaluar la reserva funcional hepática y la progresión de la enfermedad (6-9)

Por otra parte, se sabe que las pruebas que miden la actividad de las

enzimas tales como aspartato amino transferasa (AST), alanino amino transferasa (ALT) y fosfatasa alcalina (FA), no siempre correlacionan con el grado de afección y pronóstico del paciente.

Otra alternativa para la evaluar la reserva hepática, es la medición de la tasa de metabolismo de ciertas sustancias selectivamente metabolizadas por el hígado las cuales no deben ser tóxicas o unirse a las proteínas plasmáticas como la depuración en sangre de verde de indocianina o galactosa y las pruebas en aliento con fenacetina, cafeína, lidocaína o aminopirina que han demostrado ser indicadores de la función hepática y una alternativa pronostica útil, ya que proveen información adicional que aumentan la precisión predictiva de la enfermedad hepática (10-17).

Recientemente, se han utilizado las pruebas en aliento con metacetina-¹³C (PAM-¹³C) y fenilalanina-¹³C (PAF-¹³C) debido a que se metabolizan a nivel hepático y producen ¹³CO₂ a partir de la oxidación de grupos metilo, el cual se puede medir en aliento (18-19). Sin embargo; se ha demostrado que el poder diagnóstico de la fenilalanina es menor que el de la metacetina. Del mismo modo, se ha propuesto que la metacetina es mejor que la aminopirina debido a su rápido metabolismo y a la carencia de toxicidad en pequeñas dosis (20-21). Al mismo tiempo, es un sustrato menos costoso que otras moléculas empleadas en las pruebas en aliento como galactosa o la fenilalanina (22). Representa la actividad de las enzimas microsomales hepáticas y es una herramienta diagnóstica precisa en la evaluación de la masa funcional que permite distinguir no solo entre pacientes con enfermedad hepática y sujetos control, sino también entre las diversas categorías de la enfermedad hepática. Además, ésta prueba correlaciona con las pruebas de función hepática y los ácidos biliares séricos. Se considera que al igual que el índice de Child-Pugh, ésta podría ser altamente predictiva para la supervivencia en este grupo de pacientes (21-24).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Hospital de Especialidades del CMN se atiende un número importante de pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática de múltiples etiologías dentro de las cuales destacan la cirrosis por alcohol, viral (virus de hepatitis C y B en menor proporción), cirrosis biliar primaria, hepatitis auto inmune y otras.

Actualmente, para medir la reserva funcional hepática y predecir el pronóstico en pacientes con enfermedad hepática crónica, se requiere el cálculo de índices a partir de variables clínicas o bioquímicas, la administración de sustratos por vía intravenosa para la medición seriada de los metabolitos o el aclaramiento del sustrato administrado en el suero. Sin embargo; su desventaja es que son métodos invasivos; por lo que desde hace varios años se ha propuesto utilización de las pruebas en aliento como una alternativa para la medición de la reserva hepática en pacientes con cirrosis. Recientemente, se ha demostrado que la prueba en aliento con metacetina-¹³C (PAM-¹³C) es una herramienta diagnóstica que distingue los diversos grados de la afección hepática, por lo que se propone medir la oxidación de metacetina-¹³C como una herramienta para medir la reserva funcional hepática y predecir el pronóstico en pacientes con cirrosis (20-22).

JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

Debido al elevado número de pacientes portadores de cirrosis hepática en nuestro medio y en quienes la incidencia de complicaciones secundarias es necesaria la búsqueda de nuevas alternativas para identificar el grado de insuficiencia hepática con el objetivo de tener una mejor información con respecto al pronóstico y posible trasplante hepático para manejo definitivo.

Uno de los factores que determina la indicación de trasplante hepático en los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas es el grado de reserva funcional hepática. Los métodos que se utilizan actualmente requieren de datos clínicos y bioquímicos o a través de la depuración de sustratos. Sin embargo; la toxicidad, su alto costo o su carácter invasivo limitan su utilización.

La prueba en aliento con metacetina-¹³C (PAM-¹³C) es una herramienta diagnóstica no invasiva, sencilla y precisa en la evaluación de la masa funcional que distingue los diversos grados de la afección hepática. Así mismo, la metacetina es un sustrato inocuo y de menor costo con respecto a otras sustancias empleadas en pruebas en aliento. Se ha demostrado que la PAM-¹³C tiene una buena correlación con los índices pronósticos de supervivencia, pero aún no se ha demostrado su utilidad pronóstico.

Considerando la existencia de programas de trasplante es necesario buscar nuevas alternativas que permitan la evaluación periódica de la reserva funcional hepática de manera inocua, sencilla y no invasiva, por lo que se propone realizar la prueba en aliento con metacetina-¹³C como una herramienta para medir la reserva funcional hepática y predecir el pronóstico en pacientes con cirrosis (20-22).

HIPOTESIS

La determinación en aliento de metacetina en el paciente cirrótico ayuda a determinar el grado de oxidación hepática y por ende es un marcador fidedigno y objetivo de la reserva hepática. La probabilidad de supervivencia es mayor en aquellos pacientes con cirrosis que tienen mayor porcentaje de oxidación de metacetina-¹³C con respecto a quienes tienen menor porcentaje de oxidación de metacetina-¹³C.

OBJETIVOS

Principal: Evaluar el valor pronóstico de la prueba en aliento con metacetina-¹³C para estimar la supervivencia en pacientes con cirrosis.

Objetivos específicos

1. Medir de la oxidación de metacetina-¹³C en pacientes con cirrosis
2. Medir la oxidación de metacetina-¹³C en personas sanas (grupo control)
3. Comparar la oxidación de metacetina-¹³C entre pacientes con cirrosis
4. Calcular el índice de MELD en pacientes con cirrosis.
5. Correlacionar el porcentaje de oxidación de metacetina-¹³C con los valores obtenidos con el índice de MELD.
6. Calcular el índice de Child-Pugh en pacientes con cirrosis.
7. Correlacionar el porcentaje de oxidación de metacetina-¹³C con los valores obtenidos con el índice de Child-Pugh.
8. Identificar el mejor punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad de la oxidación de metacetina-¹³C para la supervivencia en pacientes con cirrosis.

9. Evaluar el valor pronóstico de la oxidación de metacetina-¹³C para la supervivencia en pacientes con cirrosis.

MATERIAL, PACIENTES Y METODOS

1. Diseño del estudio

Estudio clínico, prospectivo, longitudinal en la ciudad de México

2. Universo de trabajo

Se seleccionarán pacientes entre 18 y 65 años con evidencia de cirrosis hepática mediante estudio histopatológico y controles sanos que asistan a la consulta externa del Hospital Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS **que acepten participar en el estudio.**

3.-Descripción de las variables

La variable de respuesta se construirá tomando en cuenta el tiempo que transcurre desde el momento de la realización de la PAM-¹³C (evento inicial) hasta la ocurrencia de la muerte por IHC (evento final). La variable de censura será definida por los pacientes que no presenten el evento de interés dentro del periodo de estudio, las pérdidas durante el seguimiento y los pacientes mueran no asociadas a la cirrosis. Los eventos observados se categorizarán como: 1. Muertes asociada a la cirrosis o sus complicaciones (ascitis, hemorragia del tracto digestivo alto, peritonitis bacteriana espontánea o encefalopatía) y 2. Otras: e.g. accidente, trasplante o cáncer. Las covariables serán la oxidación de metacetina-¹³C, edad, sexo, etiología de la enfermedad, complicaciones (ascitis, encefalopatía, sangrado de tubo digestivo), pruebas de funcionamiento hepático, el índice de MELD y de Child-Pugh (34-35).

4.-Selección de la muestra

a.) Tamaño de la muestra

Para el cálculo de número de fallas se tiene en cuenta (35):

Un error $\alpha = 0.05$

Poder $(1 - \beta) = 80\%$

Diferencia de supervivencia $(S_1 - S_2) = 45$

Asumiendo el mismo número de individuos por grupo (U)

$$d = \frac{4(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{(S_1 - S_2)^2}$$

$$d = 90$$

Se considera una tasa de supervivencia de 25% al año esperando que incremente a 70% (5)

Supervivencia:

$$SN(t) = (S(t))$$

$$= \frac{\log S_N(t)}{\log S_s(t)}$$

$$\log S_s(t)$$

Entonces:

$$= \log(.70) / \log(.25)$$

$$= 0.1549 / -0.6020$$

$$d = \frac{4(7.85)^2}{(-0.589)^2} = 90$$

$$-0.589$$

Para el número de pacientes requeridos se considera que probabilidad de falla en el periodo es de 70.

$n = \text{fallas} / \text{probabilidad de falta en el periodo}$

$$n = 90/70$$

n=129

b) Criterios de Selección

- a) Personas entre 18 y 65 años.
- b) Ausencia de enfermedades concomitantes de mal pronóstico (i.e. VIH, cáncer)
- c) Para el grupo de pacientes:
 - Evidencia de cirrosis hepática, confirmada por biopsia hepática o por criterios clínicos, bioquímicos y ultrasonográficos.
 - Estar en seguimiento en el Departamento de Gastroenterología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional S XXI. IMSS.
- d) Para el grupo control:
 - Sin antecedentes o enfermedades hepáticas.
- e) Consentimiento informado por escrito para participar en el estudio (ANEXO 1).

c) Criterios de exclusión

- a) Insuficiencia cardiaca descompensada.
- b) Insuficiencia renal (creatinina < 2 mg/dL).
- c) Enfermedades neurológicas distintas a encefalopatía hepática.
- d) Ingestión de los siguientes medicamentos dentro de los 10 días previos al estudio: benzodiazepínicos, tranquilizantes, sedantes, neurolépticos, inotrópicos, antidepresivos y psicoestimulantes.
- e) Embarazo.
- f) Ingestión de alcohol al momento de la toma de muestras.
- g) Participación en otros estudios en los últimos 30 días previos a la prueba en aliento con metacetina-C¹³.

d) Criterios de eliminación

- a) Los pacientes que no completen todos los estudios clínicos o bioquímicos.

b) Pacientes que decidan no continuar en el estudio

PROCEDIMIENTO

Todos los pacientes serán estudiados bajo el mismo protocolo. La recolección de datos se realizará por el mismo grupo médico del hospital. Se aplicará una historia clínica validada que incluye: Datos demográficos, antropométricos, examen físico, datos bioquímicos, ultrasonográficos y endoscópicos. Se les realizará calorimetría y prueba en aliento con metacetina-C¹³

TECNICA DE RECOLECCION DE DATOS

1.-Diagnóstico de la cirrosis

El diagnóstico de cirrosis se realizará por medio de biopsia que se fundamentará en la historia clínica, examen físico, hallazgos bioquímicos y ultrasonográficos. La etiología de la cirrosis, se determinará a través de pruebas serológicas para virus: Anticuerpos del virus de la hepatitis C (Anti-HCV) y antígeno de superficie del virus B (HBsAg).

La reserva hepática se medirá a través de la PAM-¹³C, índice de Child-Pugh y las pruebas de función hepática convencionales.

La ascitis se clasificará como “ausente”, “moderada” y “severa” de acuerdo al examen físico y los hallazgos ultrasonográficos. El diagnóstico y grado de encefalopatía fueron establecidos con los criterios de West-Haven (25-26).

2.- Métodos bioquímicos

Al inicio se tomará una muestra de sangre venosa en ayuno de 5 ml para realizar determinaciones de la biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática que incluirán albúmina, bilirrubina total (BT), prolongación del tiempo de protrombina (TP), tiempo parcial de tromboplastina (TTP), colesterol, bilirrubina, alanino aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y

fosfatasa alcalina (FA)) (6).

Otras mediciones bioquímicas serán: creatinina y glucosa. Todas las determinaciones se realizarán utilizando los métodos químicos estándar (Dimension, ARXL-Max DADE®, Behringer, Germany).

3.- Prueba en aliento con metacetina-¹³C

La PAM-¹³C se realizará con ayuno mínimo de 8 horas. Antes de la administración del sustrato se tomará una muestra basal de aire espirado por duplicado. Después de la administración de una dosis oral de 75 mg de metacetina-¹³C con pureza isotópica de 99% ¹³C (Isotec, Labco Inc Limited, U.K.) disuelta en 50 ml de agua se recolectarán muestras de aire espirado por duplicado cada diez minutos durante 30 minutos. Para la recolección de las muestras los pacientes permanecerán en reposo y soplarán directamente en tubos de vidrio de 10 ml (Labco Exetainers® Isotec Labco Inc Limited, U.K.). El enriquecimiento de ¹³CO₂ en cada muestra, se determinará por espectrometría de masas isotópicas (BreathMat-plus® Finnigan Bremen, Germany). La tasa de oxidación de metacetina-¹³C durante cada intervalo de tiempo se calculará por la aparición del ¹³CO₂ en el aire espirado. La tasa de producción de bióxido de carbono total (VCO₂) y consumo de oxígeno (VO₂) serán determinadas a través de la calorimetría indirecta (Deltatrac II). Los datos se expresarán como porcentaje acumulado de dosis de metacetina-¹³C por hora (20-22).

4.- Calorimetría Indirecta

La calorimetría indirecta se realizará utilizando un calorímetro Deltatrac™ II (Instrumentarium, ISA) previamente calibrado con gas estándar (CO₂ 5% y O₂ 95%). Las mediciones se tomarán con un ayuno de 8 horas. Antes de iniciar el estudio, los pacientes se mantendrán 20 minutos en reposo y se introducirán los datos del paciente al equipo (género, fecha de nacimiento, estatura, peso y excreción de nitrógeno en 24 horas). Se colocará la canopia al paciente, quien se mantendrá en posición supina durante el estudio. Las determinaciones de consumo de oxígeno (VO₂) y producción de bióxido de carbono (CO₂) se realizarán durante 30 minutos. El calorímetro calculará automáticamente el gasto

energético basal (GEB) utilizando la fórmula de Harris y Benedict y el cociente respiratorio (CR) (30-33) (ANEXO 3).

DURACION DEL ESTUDIO

La fase de reclutamiento será de 12 meses, el seguimiento será de aproximadamente 6 meses en la consulta externa o en hospitalización según sea necesario.

MEDICACION CONCOMITANTE

Durante el ensayo se podrá administrar la medicación adecuada para el tratamiento de la enfermedad de base del paciente. Podrán administrarse diuréticos, lactulosa y antibióticos profilácticos en caso necesario. Toda la medicación concomitante que reciba el paciente será anotada en las hojas de recolección de datos.

Los siguientes fármacos están prohibidos el día de la toma de muestra:

- Inhibidor de bomba de protones

ENFERMEDADES CONCOMITANTES

Cualquier enfermedad coexistente, o condiciones médicas intercurrentes relevantes, se registrarán en la hoja de recolección de datos.

RECOLECCION DE DATOS

1 .Hoja de recolección de datos

a.-) Se llenará en la evaluación para inclusión en el estudio.

b.-) Se completará y actualizará una vez realizada la medición de metacetina.

CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LOS PACIENTES

El estudio se realizará de acuerdo a lo estipulado en la Ley General de Salud en materia de Investigación en Seres Humanos, para investigación con riesgo mínimo y será sometido para su aprobación a las comisiones de investigación y ética del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Los participantes serán informados verbalmente por el investigador y estarán enterados de la naturaleza del proyecto antes de participar en el mismo, conocerán del carácter anónimo con que serán manejados sus datos y firmarán la carta de consentimiento informado. El curso y el contenido de la conversación será documentada por el investigador en el expediente del paciente (ANEXO 1).

CONSIDERACIONES ETICAS

- **Aprobación del Comité de Estudios en Humanos**

El estudio debe conformarse de acuerdo a las recomendaciones de la declaración de Helsinki, como se adoptó en la XVIII Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia 1964 y como se revisó en la XXIX Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón 1975 y la XXXV Asamblea de Venecia, Italia 1973. El protocolo de estudio será enviado para evaluación por el comité del HE CMN Siglo XXI.

El investigador obtendrá de cada paciente un informe de consentimiento. En la hoja de información que se le entregará al paciente constará el fundamento del estudio, la naturaleza voluntaria de su participación, la confidencialidad de los datos, los beneficios y riesgos de participar en el estudio y el derecho a retirarse del mismo cuando lo juzgue conveniente. Asimismo, el investigador responderá a las preguntas del paciente en cualquier momento del estudio.

FINANCIAMIENTO

- Se utilizarán los recursos propios del IMSS

ANALISIS ESTADISTICO

Para las características demográficas, clínicas y bioquímicas se utilizará estadística descriptiva y comparativa utilizando medianas, rangos, porcentajes y la prueba de wilcoxon. Se obtendrá el coeficiente de correlación de Spearman entre el porcentaje de oxidación de metacetina-¹³C y las pruebas de función hepática convencionales, con el índice de MELD y de Child-Pugh.

La curva de características operativas para el receptor (curva COR) será utilizada para identificar el punto de corte óptimo para el porcentaje de oxidación de metacetina-¹³C con la mayor sensibilidad y especificidad.

El análisis de supervivencia se llevará a cabo en dos fases: 1) Para identificar las posibles variables pronósticas se realizarán modelos uní variados construyendo curvas de supervivencia por el método de Kaplan-Meier. Para verificar que las variables se asocian a la supervivencia las curvas se compararán con el estadístico de log-rank. Las variables estadísticamente significativas ($p < 0.10$) en el análisis univariado subsecuentemente se introducirán al análisis multivariado.

Cada variable pronóstica será reconsiderada y eliminada del análisis si el valor de p es mayor que 0.05. Dicho procedimiento será desarrollado paso a paso hasta que ninguna covariable pueda ser incluida o removida en el modelo de acuerdo a los criterios antes mencionados.

En la segunda fase, el mismo modelo multivariado de Cox será desarrollado pero sustituyendo las cinco variables que definen la clasificación de Child-Pugh (albúmina sérica, bilirrubina sérica, tiempo de protrombina, ascitis y encefalopatía).

Para evaluar la proporcionalidad del riesgo con respecto al tiempo en las diferentes clases, el logaritmo del riesgo acumulado se graficará contra el tiempo, demostrando curvas paralelas entre las diferentes categorías del predictor seleccionado.

Para identificar el mejor modelo pronóstico, los modelos se compararán a través de la función parcial de verosimilitud y el criterio de información de Akaike. (CIA) (34-36).

El análisis estadístico se realizará en el paquete estadístico STATA V 8.0 (Stata Corp LP, College Station, Tex).

Nivel de significancia

Los valores de $p < 0.05$ serán considerados como significativos.

RESULTADOS

Se realizo este estudio en pacientes del servicio de gastroenterología del hospital de especialidades del centro medico nacional siglo XXI, de junio de 2007 a febrero de 2008, presentándose un reporte preliminar en el cual se incluyeron solo a 12 pacientes, de los cuales 2 (16.6%) fueron hombres y 8 (66.66%) mujeres (tabla 1). Se excluyeron 2 pacientes (16.66%) por contar con muestra insuficiente para el estudio.

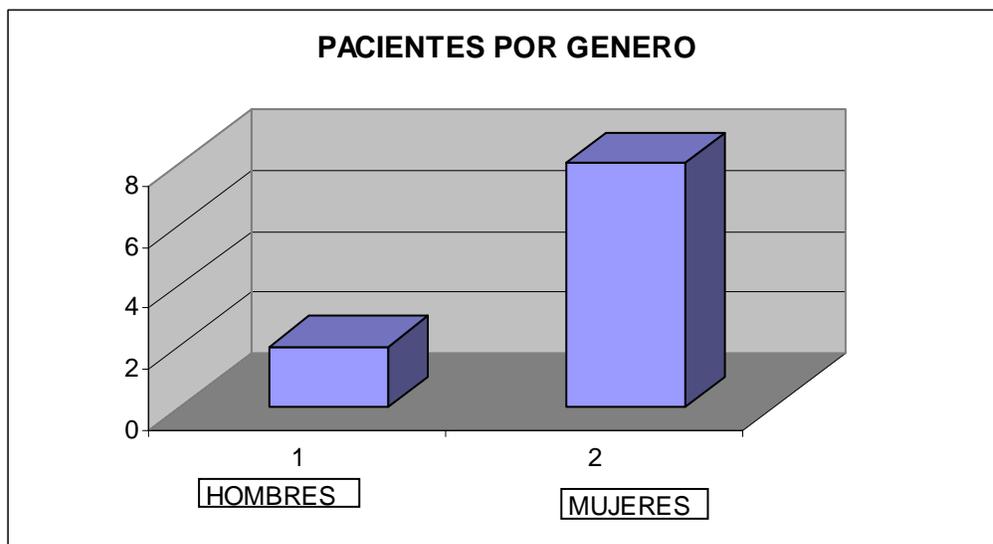


Tabla 1

De los 10 pacientes restantes 3(30%) tenían menos de 55 años, 7(70%) mas de 55 años, se calculo el índice de masa corporal (IMC) donde solo 6(60%) se encontraron dentro del rango de normalidad, 3(30%) con sobrepeso, 1 con obesidad grado III, el promedio de IMC fue de 25.96.

Con relación a la etiología 4(40%) tenia diagnostico de infección por virus de hepatitis C (VHC), 2 (20%), cirrosis biliar primaria (CBP), 3(30%) cirrosis criptogenica (CC) y solo 1(10%) infección por virus de hepatitis B (VHB) (tabla 2) Todos contaban con biopsia hepática realizada previo al inicio del estudio con

reporte histopatológico compatible con hepatopatía crónica en fase de cirrosis micro/macronodular.

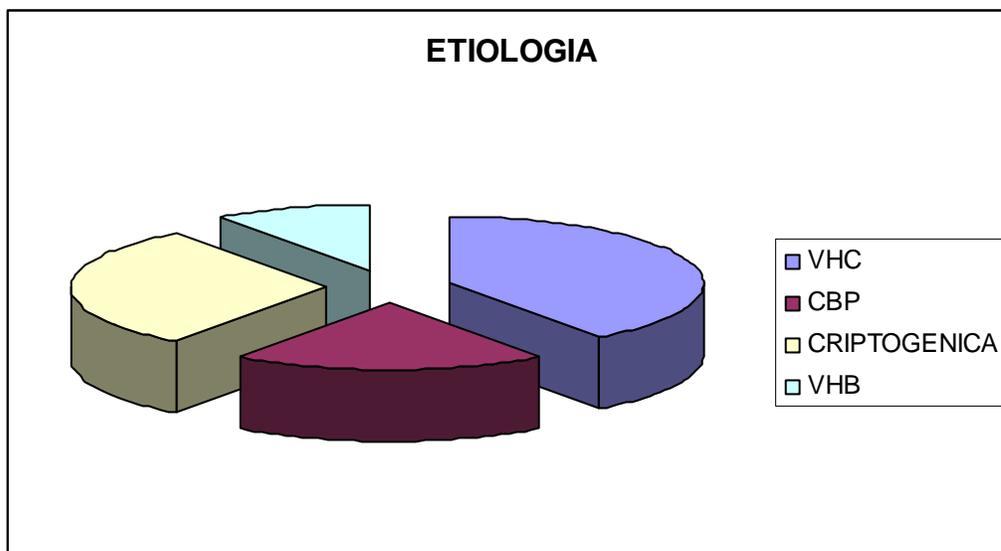


Tabla 2

A todos los pacientes se les realizó endoscopia alta, 7 pacientes tenían diagnóstico endoscópico de varices esofágicas (VE) y 4 gastropatía portal, solo 1 paciente presentó diagnóstico de VE y gastropatía portal. Como parte del protocolo de estudio a todos los participantes se les realizó un ultrasonido abdominal doppler encontrando en el 100% de los participantes la presencia de hepatopatía crónica e hipertensión portal por la presencia de vasos colaterales principalmente así como también esplenomegalia

Se realizaron los siguientes estudios de laboratorio a todos los pacientes, alanina aminotransferasa (ALT) con un promedio de 62.4 con un rango de 22-171, solo 4 pacientes se encontraban dentro de la normalidad, aspartato amino transferasa (AST) con promedio de 61.5 un rango de 12-101, 4 dentro del rango de la normalidad, el promedio de albúmina fue de 3.9 de un rango de 3.5 a 4.3. Los 10 pacientes tenían albúmina normal. Los valores de creatinina fueron normales en el 100% de los pacientes con un rango de 0.6 a 1.2mg/dl con un promedio de 0.9 mg/dl. Con relación a las bilirrubinas totales (BT), 3 en pacientes los valores fueron normales, el promedio fue de 1.44 mg/dl con un rango de 0.87-1.4 mg/dl. Con

relación al tiempo de protrombina (TP), 7 pacientes estaban dentro de la normalidad, con un promedio de 14.1 segundos, con un rango de 13-15.7. Las cifras de INR, tenían un rango de 1.3 a 1.6 con un promedio de 1.4. (tabla 3)

PACIENTE	ALT (2-40)	AST (2-38)	ALB (3.4-4,8)	B t (0-0.1)	Crt (0.4-1.2)	TP (14-14.5)	INR	CHILD (PUNTOS)	MELD (UNOS)
1	85	101	3.5	2.7	0.8	15	1.5	A (6)	15
2	70	91	3.7	1.04	0.8	13.3	1.3	A (6)	9
3	171	164	5	2.2	0.9	15.7	1.6	B (7)	15
4	38	45	3.6	1.7	0.8	14.1	1.4	A (6)	12
5	22	35	3.7	1.6	0.6	14.7	1.5	A (6)	13
6	56	34	4.3	.97	0.8	13	1.3	B (7)	9
7	66	12	3.4	0.87	0.7	14	1.4	A (6)	10
8	34	57	3.7	1.5	1.2	13.3	1.5	A (5)	14
9	37	41	4.5	1.43	0.8	14.5	1.5	A (6)	12
10	44	35	3.6	1.3	0.8	14.2	1.4	A (6)	11
	171-22	101-12	3.5-4.3	0.87-1.4	0.7-0,9	13-15.7	1.3-1.6		
promedio	62.4	61.5	3.9	1.44	0.9	14.1	1.4		

Tabla 3

MELD: valores de 6 a 40. A menor valor mejor pronostico.

CHILD PUGH : A hepatopatía compensada, B compromiso funcional significativo , C descompensado.

Se determino el grado de insuficiencia hepática por medio de la clasificación de Child Pugh, encontrándose 8 pacientes en clase A y 2 pacientes en clase B. También se calculo el puntaje MELD utilizado por los grupos de trasplante hepático a nivel mundial (model for end stage liver disease score) (modelo para enfermedad hepática terminal) encontrándose a todos los participantes por debajo de 40 puntos. (Tabla 3)

Los resultados obtenidos por la prueba de aliento con 13C MBT se reporto en porcentaje por hora tomando como punto de corte el obtenido a los 15 minutos como el determinante de insuficiencia hepática/cirrosis con un valor menor de 14.6%/hr. El 100% de los participantes obtuvieron una prueba positiva para insuficiencia hepática con rangos de oxidación entre 2.05 y 9.54%/hr con una sensibilidad del 94% y una especificidad del 92% a ese intervalo de tiempo. Los resultados se muestran en la tabla siguiente (tabla 4).

PACIENTE	DETERMINACION C-MBT BASAL	DETERMINACION C-MBT A LOS 15 MINUTOS , %/HR	BIOPSIA HEPATICA CON CH (1998-2006)
1	-19.3	9.54	+ 2001
2	-22	8.56	+, 2000
3	-18.2	4.08	+, 2002
4	-29.8	4.38	+, 2000
5	-22.4	3.95	+, 2004
6	-18.5	6.91	+, 2002
7	-16.5	5.72	+, 2006
8	-17.82	5.84	+, 1998
9	-21.6	3.98	+, 2000
10	-20.5	2.05	+, 2001

Tabla 4

CH Cirrosis hepática. C-MBT metacetina marcada.

VALOR POR DEBAJO DE 14.6 %/HR INDICA INSUFICIENCIA HEPATICA/cirrosis a los 15 minutos

DISCUSION

Conocer la severidad de la enfermedad hepática hasta hace algunos años en nuestro medio era determinada por una combinación de parámetros clínicos, radiográficos, bioquímicos e histopatológicos siendo este último considerado el estándar de oro para diagnosticar la presencia o ausencia de cirrosis. Las pruebas bioquímicas y de gabinete nos proporcionan información importante de la función hepática sin embargo sigue siendo considerada algo subjetiva así como también la evaluación clínica. Han existido muchos métodos alternativos para determinar si existe cirrosis hepática en un dado paciente sin embargo hasta ahora se han considerado métodos demasiado difíciles de realizar, invasivos y costosos que a su vez en algunos casos ponen en riesgo al paciente por los factores comorbidos que tienen. 23

La Clasificación de Child Pugh sigue siendo la más utilizada para determinar el grado de insuficiencia hepática alrededor del mundo a pesar de su subjetividad. EL puntaje de MELD (siglas en inglés) actualmente utilizado para la valoración de pacientes que serán puestos en una lista de espera para trasplante hepático se intenta implementar en la evaluación de todos los pacientes hepatopatas

independientemente de que se encuentren en protocolo de transplante o no debido a que toma en cuenta la función renal como parte del estado global del hepatopata sin embargo a pesar de que esta última no tiene las limitantes de su precursora de ser subjetiva ninguna de estas clasificaciones nos puede predecir a ciencia cierta la presencia o ausencia de lesión en el parénquima hepático o sea la presencia de cirrosis.

Las pruebas en aliento con urea marcada con carbono 13 son utilizadas desde hace mucho tiempo como pruebas indispensables para el diagnóstico y seguimiento de infección por *Helicobacter Pylori* lo que disminuyó de forma importante el costo del manejo y tratamiento de esta entidad. Con el paso de los años se han desarrollado múltiples marcadores orientados hacia hepatopatías para la determinación de grado de insuficiencia hepática y finalmente para discriminar entre aquellos pacientes que tienen cirrosis hepática o no. Recientemente, se ha demostrado que la prueba en aliento con metacetina-¹³C (PAM-¹³C) es una herramienta diagnóstica que distingue los diversos grados de la afección hepática, por lo que se propone medir la oxidación de metacetina-¹³C como una herramienta para medir la reserva funcional hepática identificando aquellos que tienen cirrosis y posteriormente lograr predecir el pronóstico en pacientes con cirrosis (20-22).

En un estudio reciente por Braden et al se determinó que el tiempo estimado de oxidación de metacetina-¹³C en un sujeto normal a los 30 minutos después de iniciada la prueba era mayor al 8.1%/hr corroborado por un grupo de sujetos control, sanos y de las mismas características que el grupo problema, lo que sugiere que aquellos con un valor menor a esto fueran catalogados como hepatopatas en fase de cirrosis. (35)

El reporte más reciente por Schnieder et al que habla acerca de la medición de metacetina-¹³C se tomó en cuenta el estudio previo y comprobaron que la medición de metacetina-¹³C a los 15 minutos era igual de efectiva y modificaba costos de una manera importante sin alterar los resultados discriminando

adecuadamente entre los sujetos control, cirróticos y aquellos con hepatopatía crónica. Se identificó que una oxidación menor de 14.6 δ %/hr era sinónima de cirrosis hepática con una sensibilidad del 85% y especificidad del 96.7%(37)

Los primeros en disminuir el tiempo de recolección de muestra fueron Klatt et al estudio que incluyó 41 pacientes cirróticos. (19)

En estos últimos estudios se logró demostrar de forma contundente el valor de la metacetina -13C para el diagnóstico de cirrosis y de forma subsiguiente pronóstico de pacientes hepatopatas corroborado mediante estudios histopatológicos de forma objetiva y con un valor importante con respecto al costo beneficio. (19-37)

En el presente trabajo se tomaron en cuenta los valores control estipulado ya en los estudios mencionados y encontramos que aunque es un reporte preliminar del estudio global obtuvimos una correlación al 100% de la presencia de cirrosis hepática, corroborada por biopsia, y grado de oxidación de metacetina. Sin embargo en 2 casos llamo la atención que el grado de oxidación fue realmente bajo, entre 2 y 3 %/hr, sin embargo por clasificación de Child Pugh se encontraban en Clase funcional A (ambos con 6 puntos) y con una puntuación de MELD entre 11 y 12 lo que obliga a pensar que la prueba en aliento con metacetina-13C deberá ser considerada como parte de la batería de escalas de evaluación del hepatopata y no puede, por el momento, suplir estas otras clasificaciones.

Se ha reportado que la edad y resistencia vascular puede influir en la oxidación de este sustrato lo que puede explicar discrepancias como la comentada de hecho en Italia se publicó que en pacientes de mayor edad independientemente del grado de insuficiencia hepática el porcentaje de oxidación se encontró menor debido a alteraciones en cuanto al flujo sanguíneo entre algunos otros factores que aun no se han esclarecido. (24)

CONCLUSION

En este reporte preliminar se concluye que la prueba en aliento con metacetina-13C es un estudio útil, fácil de realizarse y costo efectivo para identificar la presencia de cirrosis hepática y medir el reservorio de función hepática como tal con toma de muestras a los 15 y 30 minutos. En poco tiempo podría llegar a ser una alternativa a la toma de biopsia en aquellos pacientes con factores comorbidos que impiden la realización de una prueba invasiva y ponga en riesgo su bienestar general. Sin embargo faltan aun más estudios para que esto pueda llevarse a una escala global en nuestro país.

XII. ANEXOS

ANEXO 1. Consentimiento Informado

UTILIDAD PRONÓSTICA DE LA PRUEBA EN ALIENTO CON METACETINA-¹³C PARA LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CIRROSIS.

Yo....., he sido informado de los objetivos y procedimientos del estudio y he decidido libremente participar en este estudio.

Se me ha aclarado que mi participación en el estudio es totalmente voluntaria y que no es estrictamente necesaria para el diagnóstico o tratamiento del problema que me ha traído a esta institución. Se me han explicado que la prueba en aliento con metacetina marcada con carbono 13 es un método seguro y no invasivo para medir la reserva hepática, el cual ya se ha probado en pacientes con enfermedades crónicas del hígado.

En el momento que yo lo desee podré suspender mi participación en el estudio, sin que se afecte en nada la atención médica que recibo en esta institución.

Cualquier duda o pregunta que tenga acerca de mi participación en el estudio, o de los efectos que note durante el mismo será consultada al Dr. Segundo Morán Villota al teléfono 56276900 Ext. 22363

México, D.F. a..... de..... de.....

Nombre y Firma del Paciente

Nombre y Firma del testigo 1

Nombre y Firma del testigo 2

Tabla 1. Constantes fundamentales empleadas en la calorimetría

Sustrato	Consumo de oxígeno VO₂	Producción de bióxido de carbono VCO₂	Cociente respiratorio CR
Hidratos de Carbono	0.746	0.746	1
Proteínas	1.427	2.019	0.707
Lípidos	0.781	0.965	0.809

BIBLIOGRAFIA

1. Arias Boyer, Faust Jacobi et al. The liver: Biology and pathobiology. Third edition 1994:112-21.
2. Vargas V y Ortiz M. Modelos pronósticos en la cirrosis hepática. El modelo MELD. Gastroenterol Hepatol 2003;26:257-9.
3. Annual Report of the US Scientific Registry for Organ Transplantation and the Organ Procurement and Transplantation Network. Trasplant data 1990-1999. UNUS, Richmond VA and the Division of Transplantation. Bureau of Health Resources and Services Administration US Department of health and Human Services, Rockville MD.2000.
4. Infante-Rivard C, Esnaola S, Vilaneuve JP. Clinical statistical validity of conventional prognostic factor in predicting short-term survival among cirrhotic. Hepatol 1987;7:660-4.
5. Christensen E. Prognostic models including the Child-Pugh, MELD an Mayo risk scores- where are we and where should we go?. J Hepatol 2004;41:344-350.
6. Tanaka E, Inomata S, Yasuhara H. The clinical importance of conventional and quantitative liver function tests in liver transplantation. J Clin Pharm Ther. 2000;25:411-9.
7. 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. Gastroenterol 1991; 100:1397-1402.
8. Child CG, Turcotte JG. Surgery and Portal Hypertension. The liver Portal Hypertension. Philadelphia, WB Saunders 1964, 50.
9. Christensen E.,et al. Prognostic value of Child Turcotte Criteria in medically treated cirrhosis. Hepatol 1984;3:430.

10. Orrego H, Israel Y, Blake JE, Medline A. Assessment of prognostic factors in alcoholic liver disease: toward a global quantitative expression of severity. *Hepatology* 1983;3:896-905
11. Merkel C, Bolognesi M, Finucci GF, Angeli P, Caregaro L, Rondadna M and Gatta A. Indocyanine green intrinsic hepatic clearance as a prognostic index of survival in patients with cirrhosis. *J Hepatology* 1989;9:16-22.
12. Merkel C, Bolognesi M, Bellon S et al. Aminopyrine breath test in the prognostic evaluation of patients with cirrhosis. *Gut* 1992;33:836.
13. Merkel C, Gatta A, Zoli M, Bolognesi M, Angeli P, Iervese T, Marchesini G and Ruol A. Prognostic Value of Galactose Elimination Capacity, Aminopyrine Breath Test, and ICG Clearance in Patients with Cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1991;36:1197-203.
14. Becker M. (¹³C) breath tests for measurement of liver function. *Gut* 1998; 43 (3S) Supplement:25S.
15. Salerno F, Borroini G, Moser P, Sangiovanni A, Almasio P, Budillon G, Capuano G, Muraca M, Marchesini G, Bernardi M, Marengo G, Molino G, Rossaro L, Solinas A, Ascione A. Prognostic value of galactose test in predicting survival of patients with cirrhosis evaluated for liver transplantation.
16. A prospective multicenter Italian Study. AISF Group for Study of Liver Transplantation. Associazione Italiana per lo Studio del Fegato. *J Hepatology* 1996;25:474-80.
17. Renner E, Weitholtz J, Huguenin P: Caffeine: a model compound for Measuring liver function. *Hepatology* 1984, 4:38—46
18. Jost G, Wahlander A, VonMandach U, et al: Overnight salivary caffeine clearance: a liver function test suitable for routine use. *Hepatology* 1987;7:338-344
19. Lara S, Vazquez MA, Jimenez I, García Buey L, Razquin M, Moreno JA, et al. Study of non-invasive isotopic breath test to evaluate the liver function. *Gastroenterology* 2000; 20: 245-238.

20. Armuzzi A, Candelli M, Zocco MA, Andreoli A, De Lorenzo A, Nista EC, Miele L, Cremonini F, Cazzato IA, Grieco A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Review article: Breath testing for human liver function assessment. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1977-1996 .
21. Lara Baruque S, Razquin M, Jiménez I, et al. ¹³C-phenylalanine and ¹³C-methacetin breath test to evaluate functional capacity of hepatocyte in chronic liver disease. *Dig Liver Dis* 2000;32:226-32.
22. Festi D, Capodicasa S, Sandri L, Colaiocco-Ferrante L, Staniscia T, Vitacolonna E, Vestito A, Simoni P, Mazzarella G, Portincasa P, Roda E, Colecchia A. Measurement of hepatic functional mass by means of ¹³C-methacetin and ¹³C-phenylalanine breath test in chronic liver disease: Comparison with Child-Pugh score and serum bile acid levels. *World J Gastroenterol* 2005;11:142-8.
23. Petrolati A, Festi D, De Berardinis G, Colaiocco-Ferrante L, Di Paolo D, Tisone G, Angelico M. ¹³C-methacetin breath test for monitoring hepatic function in cirrhotic patients before and after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:243).
24. Nista EC, Fini L, Armuzzi A, Candelli M, Zocco MA, Cazzato IA, Merra G, Finizio R, Miele L, Grieco A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. ¹³C-breath tests in the study of microsomal liver function. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2004;8:33-46.
25. Matsumoto K, Suehiro M, Iio M, Kawabe T, Shiratori Y, Okano K, Sugimoto T. [¹³C]methacetin breath test for evaluation of liver damage. *Dig Dis Sci* 1987;32(4):344-8.
26. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietrini MC, Williams R. Transection of the Esophagus for Bleeding Oesophageal Varices. *Br J Surg* 1973;60:646-9.
27. Conn HO, Leavy CM, Vloedric ZR, Sheeff L, Levy LL. A comparison of Lactulose and Neomycin in the treatment of Portal Systemic Encephalopathy: A Double Blind Controlled Trial. *Gastroenterol* 1977;72:573-83.
28. Merli M, Romiti A, rigió O, Cappocaccia J. Optimal nutritional index in chronic liver disease. *JEPN* 1987;11:1305-1335.

29. Casanueva E, Kaufer-Horwitz M, Pérez-Lizaur AB, Arroyo P. Nutriología Médica. Editorial Médica-panamericana 2ª Edición. México 2001
30. Frisancho AR. Anthropometric Standards for the assessment of growth and nutritional status. Ann Arbor: University of Michigan 1990.
31. Ferranini E. Theoretical bases of indirect calorimetry: a review. Metabolism 1988;37:287-301.
32. Mora R. Soporte Nutricional Especial. Ed. Médica-Panamericana. 1ª edición Colombia 1992.
33. Livesey G and Elia M. Estimation of energy expenditure, net CHO utilization, and fat oxidation a synthesis by indirect calorimetry. Am J Clin Nutr 1992;18:129.141.
34. Wesrenskow RD, Schipke AC, Raumont LJ, Saffle RJ, Becker MJ, Young WE and Cutler AC. Calculation of metabolic expenditure and substrate utilization from gas exchange measurement. JPEN 1988;12:20-23.
35. Kleinbaum GD, Survival Analysis. A self-Learning Text. Sringer. 2000:324.
36. Collet D. Modelling Survival Data in Medical Research. 2a ed. Washington DC: Chapman & Hall/CRC, 2003:391.
37. Seppo Pynnönen, Department of mathematics and Statistics, University of Vaasa. Detection of Outliers in Regression Analysis by Information Criteria 1992. www.uwasa.fi/sjp/
38. Shneider A. et al, Medical Department I, Johan Wolfgang Goethe University of Frankfurt. 13C-methacetin Breath test Shortened: 2 point measurements After 15 Minutes Reliably Indicate the Presence of Liver Cirrhosis.