

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

**“Prevalencia de sobrepoblación bacteriana en intestino delgado en pacientes
cirróticos con encefalopatía hepática mínima”**

Dr. Víctor Efrén Gallardo Cabrera¹

(Residente de Gastroenterología)

Dra. Nayeli Ortiz Olvera¹

(Tutor de tesis)

Dr. Segundo Morán Villota²

(Asesor de tesis)

Dra. Margarita Dehesa Violante¹

(Jefe de Servicio Gastroenterología)

Servicio de Gastroenterología¹, Laboratorio de Investigación en Gastroenterología², UMAE Hospital de Especialidades CMN, Siglo XXI, IMSS.



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.

1. Datos del alumno (Autor)	1. Datos del alumno (Autor)
Apellido paterno:	Gallardo
Apellido materno:	Cabrera
Nombre:	Víctor Efrén
Teléfono:	55-39-77-05-05
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad:	Facultad de Medicina
Carrera:	Médico Especialista en Gastroenterología
No. de Cuenta:	508221082
2. Datos del asesor	2. Datos del asesor
Apellido paterno:	Ortiz
Apellido materno:	Olvera
Nombre:	Nayeli Xochiquetzal
3. Datos de la tesis	3. Datos de la tesis
Título:	Prevalencia de sobrepopulación bacteriana en intestino delgado en pacientes cirróticos con encefalopatía hepática mínima
No. de páginas:	40
Año	2012

HOJA DE RECOLECCIÓN DE FIRMAS



Dra. Diana G. Ménez Díaz
Jefe de la División de Educación en Salud
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

Dra. Margarita Dehesa Violante
Profesor titular del curso de Gastroenterología
Jefe de servicio de Gastroenterología
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

Dra. Nayeli Xochiquetzal Ortiz Olvera
Tutor de tesis
Médico adscrito al servicio de Gastroenterología
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

MÉXICO D.F.

JULIO 2012

HOJA DE RECOLECCIÓN DE FIRMAS

Segundo Morán ✓

Dr. Segundo Morán Villalta

Asesor de tesis

Laboratorio de investigación en Gastroenterología
UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI

MÉXICO D.F.

JULIO 2012



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO
XXI, D.F. SUR

FECHA 15/12/2011

M.C. NAYELI XOCHIQETZAL ORTIZ OLVERA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**Prevalencia de sobrepoblación bacteriana en intestino delgado en pacientes
cirróticos con encefalopatía hepática mínima"**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2011-3601-146

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud núm 3601

IMSS

SIST. REG. Y SEGUIMIENTO CLÍNICO

ÍNDICE

Resumen.....	7
Introducción.....	10
Objetivos.....	18
Material y métodos.....	19
Resultados.....	25
Discusión.....	29
Conclusión.....	31
Referencias.....	33
Anexos.....	37

Resumen

Antecedentes: La encefalopatía hepática es una de las complicaciones más frecuentes en los pacientes con cirrosis hepática. En su etapa subclínica se denomina encefalopatía hepática mínima (EHm), la cual se caracteriza por alteraciones neurológicas que no son perceptibles al examen clínico, pero sí incrementan el riesgo para sufrir accidentes automovilísticos y deterioran la calidad de vida de los pacientes cirróticos. Actualmente se está investigando el papel de las alteraciones en la microbiota intestinal. La flora intestinal es un factor que contribuye al estado pro-inflamatorio del cirrótico en ausencia de infección manifiesta. Por lo anterior, se ha sugerido que la sobrepoblación bacteriana en intestino delgado (SBID) y los trastornos en la motilidad intestinal, en los pacientes cirróticos pueden favorecer a la presencia de EHm. Se ha propuesto que al modificar la flora intestinal con diferentes intervenciones como el uso de pre o probióticos, antibióticos y/o procinéticos se puede prevenir o tratar el desarrollo de EHm en los pacientes cirróticos.

Objetivo: Conocer la prevalencia de sobrepoblación bacteriana de intestino delgado en pacientes cirróticos con encefalopatía hepática mínima.

Material y métodos: Se incluyeron pacientes con diagnóstico de insuficiencia hepática crónica de cualquier etiología, sin antecedente de encefalopatía hepática. Todos los pacientes fueron evaluados mediante la prueba de frecuencia crítica de parpadeo (FCP), para su inclusión. Se les realizó una prueba en aliento para SBID con 10 gr de lactulosa, se tomaron muestras de aire espirado para medir la concentración de hidrógeno (H₂) y metano (Ch₄), y el diagnóstico de SBID se estableció cuando los sujetos presentaron un incremento en la excreción de hidrógeno y/o combinación de metano más hidrógeno superior a 20 ppm en alguna de las muestras antes de los 90 minutos, o bien si mostraron un incremento mayor a 12 ppm con respecto al nivel basal en cualquiera de las muestras obtenidas durante las 3 horas de observación después de la administración de la lactulosa.

Estadística: Las características demográficas de los sujetos se describen en términos de promedios (\pm desviación estándar) y porcentajes. Se calculó la prevalencia de SBID con sus

respectivos intervalos de confianza del 95%. Las variables cualitativas se compararon entre grupos con prueba de X^2 y prueba exacta de Fisher. Las variables cuantitativas se compararon utilizando pruebas paramétrica o no paramétricas con base a la distribución de los resultados. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p \leq 0.05$. El análisis se realizará utilizando el programa SPSS 17.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA).

Resultados:

De los 81 pacientes con encefalopatía hepática mínima, 47 (58%) presentaron una prueba positiva para sobrepoblación bacteriana en intestino delgado. Se encontró que el 70% (n=33) fueron mujeres, con una media de edad de 59.5 (± 2.1) años y un índice de masa corporal de 28.3 (± 0.9) kg/m².

La principal etiología de la cirrosis fue el virus de hepatitis C en 38% de los casos, seguida por esteatohepatitis no alcohólica en 19% y cirrosis hepática criptogénica en 17% de los casos. La distribución de acuerdo a la clasificación de Child-Pugh en los pacientes con encefalopatía hepática mínima y sobrepoblación bacteriana en intestino delgado fue la siguiente: 34 pacientes (72%) Child A, 11 (23%) Child B y 2 pacientes (4%) se encontraron en Child C. 11 de los 47 pacientes fueron diabéticos en tratamiento al momento del estudio (23%). 15% de los sujetos en este grupo tenían historia de tabaquismo ($p=0.03$). Las enfermedades asociadas que se encontraron con mayor frecuencia fueron hipertensión arterial sistémica (13%) seguida de hipotiroidismo (6%). El 30% tuvieron historia de cirugías abdominales y 15% cirugías pélvicas.

El síntoma encontrado con mayor frecuencia en los pacientes con sobrepoblación bacteriana en intestino delgado y encefalopatía hepática mínima fue fatiga en 60% de los casos, seguido por edema distal, hemorragia digestiva, ascitis e ictericia (34%, 28%, 23% y 11% respectivamente). Al momento del estudio el 26% de los pacientes se encontraba en profilaxis primaria con β -bloqueador y la misma proporción fue encontrada para profilaxis secundaria. De los 7 pacientes con historia de peritonitis bacteriana espontánea, solo uno fue encontrado en el grupo de encefalopatía hepática mínima y sobrepoblación bacteriana en intestino delgado ($p=0.8$).

Encontramos significancia estadística para el conteo total de leucocitos por lo que a menor cifra leucocitaria menor prevalencia de sobrepoblación bacteriana en intestino delgado ($p=0.001$). De la misma manera, el consumo de tabaco tiene una correlación negativa con el desarrollo de SBID por lo que a mayor consumo, menor prevalencia de sobrepoblación bacteriana en intestino delgado ($p=0.03$).

Conclusiones:

Los resultados de esta investigación confirman una alta prevalencia de encefalopatía hepática mínima en pacientes con cirrosis hepática de diversas etiologías (58% de los cirróticos). Estos hallazgos son similares a los descritos en la literatura. En este estudio, la prevalencia de sobrepoblación bacteriana en intestino delgado en pacientes cirróticos con o sin encefalopatía hepática mínima fue de 33.6% (47 de 140 pacientes). Ésta fue significativamente mayor en pacientes con encefalopatía hepática mínima que en aquellos pacientes que no la presentaron (58% vs 41%, $p=0.04$) y fue menor en pacientes con historia de tabaquismo ($p=0.03$) por alguna razón que el diseño del estudio no permite establecer. Esta relación no es proporcional al grado de daño hepático de acuerdo a la clasificación de Child-Pugh.

Antecedentes

La encefalopatía hepática (HE) es un trastorno neuropsiquiátrico subsecuente a un daño hepático agudo o crónico, que puede afectar el estado de conciencia y causa disfunción neuromuscular.¹⁻⁶ Se clasifica en tres grupos: a) HE asociada a falla hepática aguda; b) HE asociada con shunts portosistémicos sin falla hepática; y c) HE asociada a cirrosis e hipertensión portal/ shunts portosistémicos, este último grupo a su vez se subdivide en 3 subtipos: I) HE episódica, II) HE persistente, y III) HE mínima^{2, 4, 5}.

La encefalopatía hepática mínima (EHm) se describió por primera vez en la década de los 70's, bajo el nombre de encefalopatía hepática subclínica o latente; sin embargo, en la reunión de Consenso celebrada en Viena durante el 11º Congreso Mundial de Gastroenterología se propuso el nombre de encefalopatía hepática mínima, y se define como la condición en la cual los pacientes con cirrosis hepática (CH) de cualquier etiología presentan alteraciones neuropsiquiátricas y neurofisiológicas pero conservan un estado de conciencia normal a la exploración física global. Si bien aún existe controversia respecto a los criterios diagnósticos los más aceptados a la fecha son los siguientes:¹⁻⁶

1. Demostrar que una enfermedad hepática es responsable de la encefalopatía (CH, colaterales postositémicos congénitos o quirúrgicos, y trombosis portal).
2. Examen mental normal en la exploración neurológica con ausencia de signos de EH manifiesta: disartria, ataxia, asterixis, desorientación, enlentecimiento y somnolencia.
- 3.- Documentar un trastorno neurológico mediante:
 - a. Examen neuropsicológico formal.
 - b. Batería corta de pruebas psicotécnicas (PHES).
 - c. Pruebas computarizadas (ej. frecuencia crítica de parpadeo).
 - d. Pruebas neurofisiológicas (ej. EEG, potenciales evocados, etc.).
- 4.- Exclusión de otras enfermedades que puedan originar el trastorno neuro-psicológico.

5.- En investigación: exclusión de participantes con factores de confusión (alcoholismo activo, trastornos visuales, co-morbilidades).

6.- En la práctica clínica: juicio de los efectos de confusión.

La prevalencia de EHm varía entre 10% y 80%, dependiendo del grado de reserva hepática; así en pacientes Child-Turcotte-Pugh A se ha reportado 15%, Child-Turcotte-Pugh B 25% y en Child-Turcotte-Pugh C alcanza 80%.⁴⁻⁵ Aunque aún no se conoce bien la historia natural de la EHm, se sabe que predispone a la precipitación de episodios de EH manifiesta, afectando la calidad de vida y supervivencia de los pacientes.⁵

El pronóstico de la EHm está relacionado con la mayor probabilidad de desarrollar un episodio de EH; 56% a 3 años en comparación a 8% en los pacientes sin EHm, y a una menor supervivencia con una probabilidad de sobrevivir a 1 año de seguimiento del 42%, y a 3 años del 23%; afectando su calidad de vida y con repercusión en el desempeño personal y laboral.⁵

Se ha referido que la fisiopatología de la EHm es similar a la EH manifiesta y el amonio, derivado primariamente de la flora bacteriana entérica, juega uno de los papeles principales; sin embargo, la patogénesis es multifactorial. Puede ser el reflejo de una encefalopatía metabólica reversible, asociada a diferentes grados de edema cerebral. En casos raros, se ha observado atrofia cortical cerebral en pacientes con EH. En las últimas dos décadas varias teorías han sido propuestas para la patogénesis de la EH, basadas en hallazgos en modelos animales experimentales, estudios in vitro de tejido cerebral así como espectroscopía por resonancia magnética y tomografía con emisión de positrones. El sustrato principal de estas hipótesis ha sido bien aceptado: el incremento de sustancias nitrogenadas en la circulación sistémica (derivados de la producción intestinal) en pacientes con falla hepática o derivaciones portosistémicas, causan alteraciones en los neurotransmisores, afectando tanto el estado de conciencia como el comportamiento.^{5, 7} El

creciente paradigma fisiopatogénico ha sugerido una compleja interacción entre múltiples factores incluyendo el amonio, edema cerebral, estrés oxidativo y más recientemente identificados los mediadores de inflamación.^{5, 7, 9.}

La evidencia del rol del amonio y el edema cerebral como los factores contribuyentes mayores en la EH es convincente. Los datos obtenidos de modelos experimentales en animales, así como de la espectroscopía por resonancia magnética y tomografía con emisión de positrones en pacientes con falla hepática han apoyado esta teoría.¹⁸⁻²⁰ Más aún, los niveles elevados de amonio en plasma están asociados con edema cerebral y presión intracraneal elevada, así como con un incremento en el riesgo de muerte por herniación cerebral en pacientes con falla hepática aguda.^{18, 19.} A nivel cerebral, la recaptura de amonio por los astrocitos y su conversión a glutamina contribuye al edema astrocitario, que se cree es el factor precipitante que desencadena una serie de eventos moleculares en el huésped, incluyendo la activación de los sistemas inhibitorios (GABA y serotonina) y excitatorios cerebrales (glutamato y catecolaminas). Estos desajustes resultan en una inhibición neural completamente alterada.⁷ Existen estudios recientes que sugieren que los mediadores de inflamación pueden contribuir en la fisiopatología de la EH modulando los efectos del amonio a nivel cerebral pero los mecanismos precisos de las teorías de sinergia entre el amonio y los mediadores inflamatorios en la patogénesis de la encefalopatía hepática permanecen inciertos.

El amonio es un intermediario clave en el metabolismo de proteínas y nitrógeno, el tracto gastrointestinal es el sitio primario de producción de esta sustancia. Los componentes de nitrógeno son degradados en el colon por las bacterias y liberan amonio que se absorbe a la circulación portal donde las concentraciones son de 5 a 10 veces mayores que en la sangre venosa mixta. El hígado, bajo condiciones normales, representa un sitio importante de extracción de amonio, resultando en una depuración del sistema portal y prevención de su entrada en la circulación sistémica.⁷

Asimismo, los pacientes cirróticos tienen alterada la microbiota intestinal, lo cual puede ser atribuido, al menos en parte, a la disminución en la motilidad del intestino delgado. La flora intestinal es un factor que contribuye al estado pro-inflamatorio del cirrótico en ausencia de infección manifiesta. Por lo anterior, se ha propuesto que la sobrepoblación bacteriana en intestino delgado (SBID) y los trastornos en la motilidad intestinal, en los pacientes cirróticos pueden favorecer a la presencia de EHm.⁸

Gupta y cols, evaluaron un grupo de pacientes con cirrosis y EHm, y encontraron una prevalencia de SBID del 38,6%, comparado con 8,9% en el grupo de cirróticos sin EHm. Y la prevalencia se incrementó hasta el 69,2% en los pacientes con pobre reserva hepática (Child-Pugh B y C). En la actualidad no existen estudios en la población mexicana que establezcan la relación entre encefalopatía hepática mínima y sobrepoblación bacteriana de intestino delgado.

Aunque aún no existen métodos estandarizados universalmente para el diagnóstico de EH, hay varias herramientas diagnósticas que pueden ser de utilidad cuando se buscan pacientes con EHm o EH manifiesta (exámenes psicométricos, electroencefalografía, neuroimagen y en menor grado la prueba de amonio sérico).^{10-12.}

Amonio en sangre

La medición de niveles séricos de amonio puede ser de utilidad en la evaluación inicial de un paciente con manifestaciones neurológicas o del estado de conciencia cuando está en duda la presencia de enfermedad hepática significativa.

En pacientes con EHM no hay elevación de los niveles de amonio, y pueden estar elevados o normales en pacientes con EH manifiesta en estadios iniciales. Los niveles elevados de amonio arterial son comunes en pacientes con enfermedad hepática aguda o crónica y su

incremento va en relación a la severidad de la encefalopatía. En la enfermedad hepática aguda, los niveles arteriales >150 mg/dL se han asociado con un incremento en el riesgo de complicaciones y herniación cerebral; sin embargo, no existe asociación en los niveles de amonio con cada una de las etapas de la EH y la severidad de la misma. Por lo tanto, las mediciones séricas de amonio aisladas no representan una herramienta diagnóstica para el escrutinio de encefalopatía hepática.²

Exámenes neuropsicológicos y neurofisiológicos:

Actualmente se cuenta con varias herramientas para el diagnóstico de encefalopatía hepática mínima: pruebas neuropsicológicas, neurofisiológicas, pruebas computarizadas y psicométricas.^{10, 11, 13, 17} Sin embargo, aunque no hay consenso sobre el número, tipo de pruebas a realizar y resultados de referencia, los métodos con mayor potencial para su aplicación en la práctica clínica son las baterías de pruebas psicotécnicas y la frecuencia crítica del parpadeo.^{10, 11.}

La ventaja de las pruebas psicotécnicas es la facilidad de aplicación; sin embargo, requieren mucho tiempo para su aplicación y los resultados se deben ajustar de acuerdo al grado de escolaridad de los pacientes. Por esta razón deben estandarizarse para cada población en particular. Tienen alta sensibilidad para detectar anomalías en las funciones psicomotoras finas y de ésta manera pueden detectar EHm. Las pruebas psicométricas incluyen: pruebas de conexión numérica y pruebas de conexión de figuras, dígitos simbólicos y el diseño en bloque de la Escala de Inteligencia del Adulto de Wechsler.¹¹

A pesar de la certeza de las pruebas psicométricas, no son utilizadas de manera rutinaria en la práctica clínica debido a que muchos de estos exámenes conservan los derechos de autor y por lo tanto son difíciles de obtener. Además, la administración e interpretación de estas pruebas requiere un cierto nivel de experiencia psicológica. Como resultado, la

mayoría de los pacientes con cirrosis hepática no son examinados de manera rutinaria para este propósito.²⁴

Otras pruebas neuropsicológicas más complejas como el electroencefalograma y los potenciales evocados auditivos han sido empleados para el estudio de EH en pacientes con falla hepática aguda o crónica; sin embargo, no existen consensos claros así como tampoco se conoce la certeza de estos métodos cuando se utilizan solos o en combinación para el diagnóstico de EH.^{12, 20.} Adicionalmente, otras limitantes son su elevado costo, la necesidad de equipamiento especializado y de un psicólogo o personal capacitado para administrar las pruebas; el uso de métodos estadísticos sofisticados para la interpretación de los datos también resulta una limitante en este contexto.

Frecuencia crítica de parpadeo

La necesidad de métodos prácticos, rápidos y económicos para el diagnóstico de EHm ha motivado a los investigadores para la búsqueda de nuevas estrategias diagnósticas incluyendo el método de medición de frecuencia crítica de parpadeo (flicker), la persecución continua de movimientos oculares y el método de respuesta a la inhibición.

La medición de la frecuencia crítica del parpadeo (FCP), es una alternativa que se ha utilizado para el diagnóstico de encefalopatía hepática mínima, y que a diferencia de las pruebas psicométricas, no depende del grado de escolaridad de los pacientes, pero actualmente es limitada por la poca disponibilidad de equipos para realizar la prueba en los centros hospitalarios.^{10, 11.} La medición de la frecuencia crítica de parpadeo se fundamenta en la alteración de la comunicación que presentan las células gliales de Muller en la retina que simulan lo que ocurre en los astrositos del Alzheimer tipo II; y que simulan a la gliopatía cerebral presente en la encefalopatía hepática mínima, producto de algún grado de edema cerebral, considerado el evento final de la encefalopatía hepática. La frecuencia crítica de parpadeo (FCP) mide la capacidad de discriminación visual de la estimulación intrafoveal

con diodos luminosos. El equipo para la medición de FCP fue fabricado por HEPAtonorm analyzer en Alemania y ya ha sido validado en otros estudios conjuntamente con las pruebas neurofisiológicas y psicotécnicas demostrando sensibilidad de 96% y especificidad de 77%.¹⁰

Un estudio desarrollado en 144 pacientes españoles con cirrosis evaluó el uso de la prueba de parpadeo (flicker) y exámenes psicométricos para el diagnóstico de EHm y la predicción del desarrollo de episodios de EH manifiesta. La media en el valor del flicker correlacionó con los resultados de las pruebas psicométricas convencionales e inclusive con las más elaboradas y costosas. Se encontró que un flicker <39 Hz fue predictivo de futuras exacerbaciones de EH ($p < 0.001$).^{10, 11} Se reportaron hallazgos similares en un estudio que comparó la prueba de control inhibitorio computarizado contra la batería estándar de pruebas psicométricas para el diagnóstico de EHm. Otro estudio más reciente desarrollado por Sharma y colaboradores, elaborado en India, encontró que la frecuencia crítica de parpadeo correlacionó satisfactoriamente con las pruebas psicométricas y los potenciales auditivos con una sensibilidad y especificidad para el diagnóstico y recuperación de EHm del 65% y 91% respectivamente, siendo el flicker una prueba más práctica debida al menor costo y a la rapidez con la que se obtienen resultados.²⁹

Los estudios clínicos realizados para sustentar el tratamiento de la EHm se fundamentan en opciones terapéuticas utilizadas previamente en el tratamiento de EH, la mayoría de los tratamientos son dirigidos a reducir o eliminar los niveles incrementados de amonio, como la manipulación dietética con probióticos y/o prebióticos, la administración de disacáridos no absorbibles como la lactulosa y antibióticos no absorbibles.²⁶

Justificación

En México la cirrosis hepática es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad; en 2008, el Instituto Nacional de Estadística y Geografía registró 31,528 defunciones por CH, la causa más frecuente de CH fue el consumo excesivo de alcohol, ocupando la quinta causa de muerte en hombres y el sexto en mujeres. Entre las complicaciones más importantes de la CH se encuentran la hipertensión portal hemorrágica y la encefalopatía hepática clínica.

Se conoce que la EHm predispone a la precipitación de episodios de encefalopatía hepática manifiesta. La prevalencia de EHm es variable del 10 al 80%, dependiendo del grado de disfunción hepática y el método de diagnóstico empleado. El pronóstico de la EHm está relacionado con la mayor probabilidad de desarrollar un episodio de encefalopatía hepática; 56% a 3 años en comparación a 8% en los pacientes sin EHm, y a una menor supervivencia con una probabilidad de sobrevivir a 1 año de seguimiento del 42%, y a 3 años del 23%; afectando calidad de vida, desempeño personal y laboral.

La patogénesis de la EHm es similar a la que da origen a la HE manifiesta con elevación en los niveles de amonio sérico, derivado primariamente de la flora bacteriana entérica. Así mismo, los pacientes con cirrosis presentan cambios substanciales en la microflora intestinal, la cual se cree favorece a un tránsito lento y contribuye al estado proinflamatorio en ausencia de infección manifiesta. Considerando la alta prevalencia de SBID en pacientes con EHm, se ha propuesto que la SBID y los trastornos en la motilidad intestinal favorecen a la presencia de EHm, lo cual ha motivado al desarrollo y perfeccionamiento de diferentes métodos diagnósticos y se ha considerado que la modulación en la flora intestinal podría ser una opción de tratamiento en CH y EHm.

En este estudio se propuso conocer la prevalencia de SBID en pacientes cirróticos con encefalopatía hepática mínima, y describir la historia natural de la enfermedad en nuestra población; lo cual establecerá el preámbulo para futuros estudios relacionados con el tratamiento en este grupo de pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la prevalencia de sobrepoblación bacteriana de intestino delgado en pacientes cirróticos con encefalopatía hepática mínima en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI?

Objetivos

Objetivo Primario

1.- Conocer la prevalencia de sobrepoblación bacteriana de intestino delgado en pacientes cirróticos con encefalopatía hepática mínima.

Objetivos secundarios

1.- Conocer la relación entre SBID y EHm.

2.- Conocer las características demográficas de los pacientes.

3.- Identificar las co-morbilidades más frecuentes asociadas a cirrosis y EHm.

4.- Investigar su potencial valor como marcador pronóstico de la SBID en pacientes con EHm.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio transversal.

UNIVERSO DE TRABAJO

Todos los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática de cualquier etiología, derechohabientes del IMSS, atendido en el Servicio de Gastroenterología y/o a las Clínicas de hepatitis, hígado, trasplante hepático e hipertensión portal, de la UMAE Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, de marzo de 2010 hasta junio de 2011.

MUESTRA

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de EHm, con base a los criterios actualizados mediante FCP positivas, que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio y que aceptaron participar en el mismo, firmando la carta de consentimiento informado (Anexo 1 y 2).

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de selección

Pacientes con diagnóstico clínico, bioquímico y por imagen de cirrosis hepática compensada de cualquier etiología y con EHm, que cumplen con los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión

1. Sujetos mayores de 18 años.

2. Hombres y mujeres.
3. Aceptación para participar y firma del consentimiento informado

Criterios de exclusión

1. Pacientes que hayan presentado episodio clínico de encefalopatía hepática previo al estudio.
2. Pacientes con diagnóstico previo de enfermedad neurológica o psiquiátrica.
3. Pacientes con trastornos oftalmológicos no corregidos.
4. Pacientes con enfermedades graves descompensadas del sistema cardiovascular, pulmonar, renal, o enfermedades malignas de cualquier origen.
5. Pacientes con ingesta de medicamentos controlados.
6. Pacientes con ingesta o administración de antibióticos 30 días previos al estudio.

Criterios de eliminación

1. Se eliminará del análisis los pacientes con pruebas psicométricas incompletas y/o FCP no concluidos.

REALIZACION DEL ESTUDIO

Los pacientes con diagnóstico de CH y que cumplieron con todos los criterios para diagnóstico de EHm, aceptando participar en el estudio y firmando la carta de consentimiento informado, fueron evaluados por un gastroenterólogo, se realizó historia clínica, se les realizaron mediciones basales de laboratorio y prueba en aliento para SBID.

Evaluación

A todos los pacientes se les realizaron:

- a) Evaluación clínica completa (Anexo 3).
- b) Estudio bioquímico: AST, ALT, FA, GGT, BT, BD, BI, plaquetas, TP, TPT INR, proteínas totales, albúmina sérica, colesterol, triglicéridos, perfil tiroideo, biometría hemática completa, glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, cloro.
- c) Registro del umbral de la frecuencia crítica de parpadeo (FCP).

Evaluación clínica

Se aplicó a cada sujeto el formato de historia clínica (HC), el cual fue llenado por el investigador responsable. Los datos recolectados de la HC fueron concentrados en una base de datos física y electrónica.

Muestra de sangre para estudio bioquímico

El día de la entrevista se obtuvieron de cada sujeto en ayuno una muestra de sangre (20ml). Dos muestras de 5ml fueron colectadas en tubos heparinizados para medir parámetros de biometría hemática y tiempos de coagulación. Dos muestras de 5 ml fueron colectados en tubos no heparinizados para obtener suero y determinar las pruebas de función hepática, química sanguínea y electrolitos séricos. Las muestras se procesaron de acuerdo a la rutina utilizada por el Laboratorio Central del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI y los resultados se obtuvieron en el término de 24hr.

Registro del umbral de la frecuencia crítica de parpadeo (FCP)

A cada sujeto se le aplicó la medición de la frecuencia crítica de parpadeo que mide la capacidad de discriminación visual de la estimulación intrafoveal con diodos luminosos, a partir de 60 Hz en forma decreciente, se consideró el umbral para la FCP cuando el paciente percibía el mínimo cambio en el color, forma, posición o movimiento del punto rojo y cuando el estímulo luminoso se convertía en un parpadeo. El procedimiento se realizó en al menos 8 ocasiones en cada individuo y posteriormente se obtuvo un promedio. El diagnóstico de encefalopatía hepática mínima se estableció con un valor promedio obtenido < 39 Hz.

Prueba de SBID

Después de un periodo de ayuno de 8 horas se les suministró a los pacientes 10 g de lactulosa por vía oral. Previo a la administración de la lactulosa y después a los 20, 40, 60, 90, 120, 150 y 180 minutos se tomaron muestras de aire espirado para medir la concentración de Hidrógeno (H_2) y metano (CH_4). El diagnóstico de sobrepopulación se estableció cuando los sujetos presentaron un incremento en la excreción de hidrógeno y/o combinación de metano más hidrógeno superior a 20 ppm en alguna de las muestras antes de los 90 minutos, o bien si mostraron un incremento de 12 ppm con respecto al nivel basal en cualquiera de las muestras obtenidas durante las 3 horas de observación después de la administración de la lactulosa.

DESCRIPCION DE LAS VARIABLES

Variable: Encefalopatía hepática mínima

Definición conceptual

Alteración de la prueba de frecuencia crítica de parpadeo (flicker) en ausencia de afección neurológica manifiesta y en presencia de un estado normal de conciencia. La prueba permite medir dicha alteración al evaluar los siguientes rubros: rapidez y agudeza motora, percepción visual, orientación del espacio visual, concentración y atención.

Definición operacional

Al aplicar la prueba a cada sujeto, se obtienen resultados individuales en segundos. Se estableció el diagnóstico de EHM cuando el puntaje promedio fue menor a 39.

Tipo de variable: cualitativa nominal

Variable: Sobrepopulación bacteriana en intestino delgado

Se estableció el diagnóstico de sobrepoblación bacteriana mediante pruebas en aliento, cuando los sujetos presentaron un incremento en la excreción de hidrógeno y/o combinación de metano más hidrógeno superior a 20 *ppm* en alguna de las muestras antes de los 90 minutos, o bien, si mostraron un incremento de 12 *ppm* con respecto al nivel basal en cualquiera de las muestras obtenidas durante las 3 horas de observación después de la administración de la lactulosa.

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Análisis estadístico

Las características demográficas de los sujetos se describieron en términos de promedios (\pm desviación estándar) y porcentajes. Se calculó la prevalencia de SBID con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. Las variables cualitativas se compararon entre

grupos con la prueba de X^2 y la prueba exacta de Fisher. Las variables cuantitativas se compararon utilizando pruebas paramétricas o no paramétricas con base a la distribución de los resultados. Se consideró estadísticamente significativa a un valor de $p \leq 0.05$. El análisis se realizó utilizando el programa SPSS 17.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA).

Ética.

Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, título segundo, capítulo uno, artículo 17, fracción: investigación con riesgo mayor que el mínimo. El proyecto corresponde a los datos basales de un estudio de prevalencia previamente aprobado por la comisión de ética e investigación del IMSS, con folio R-2011-3601-146.

Se contó con el consentimiento informado de cada uno de los pacientes del grupo de estudio (Anexo 1 y 2).

Consentimiento Informado:

Antes de su inclusión al estudio, se les explicó a cada paciente y al familiar responsable, los motivos de la investigación, la naturaleza del estudio, el propósito y los procedimientos a realizar, su duración, beneficios y riesgos posibles al participar en el estudio. El paciente y el familiar formularon preguntas en caso necesario y se les informó a cerca de su derecho de abandonar el estudio en cualquier momento, sin detrimento en la calidad de la atención médica que el hospital le proporciona (Anexo 1). Después de esta explicación y antes de incorporarse al estudio, el paciente y el familiar responsable aceptaron por escrito participar en el estudio (Anexo 2).

Resultados:

Entre mayo del 2010 a junio 2012 se evaluaron 217 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática, 140 cumplieron con los criterios de inclusión.

De los 140 pacientes que se incluyeron en el estudio, la edad promedio fue de 59 (± 12) años, 69% fueron mujeres (n=96); el índice de masa corporal promedio fue 28 (± 5) kg/m². La principal causa de insuficiencia hepática fue la hepatitis crónica por virus C en 47% de los casos, seguida por cirrosis hepática criptogénica (18%), esteatohepatitis no alcohólica (11%), alcoholismo crónico (11%), entre otras. De la población estudiada, el 68% se encontraban en Child A (5-6 puntos), 28% en Child B (7-9 puntos) y 4% en Child C (>9 puntos). Las características clínicas y demográficas se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de la población.

Variabes	Total N=140	EHm n=81	Sin EHm n= 59	p
Edad , años (\pm DE)	58.7 (\pm 11.8)	59.3 (\pm 11.5)	58 (\pm 12.3)	0.5
Género Fem/Masc	96/44 (68.6%/31.4%)	55/26 (67.9%/32.1%)	41/18 (69.5%/30.5%)	0.9
Etiología				
VHC	66 (47.1%)	33 (40.7%)	33 (55.9%)	0.1
EHGNA	16 (11.4%)	12(14.8%)	4 (6.8%)	0.2
OH	16 (11.4%)	8 (9.9%)	8 (13.6%)	0.6
CBP	9 (6.4%)	6 (7.4%)	3 (5.1%)	0.8
HAI	5 (3.6%)	4 (4.9%)	1 (1.7%)	0.5
VHB	2 (1.4%)	2 (2.5%)	0	0.6
CBS	1 (0.7%)	1 (1.2%)	0	0.8
CRIPTO	25 (17.9%)	15 (18.5%)	10 (16.9%)	0.9
CHILD-PUGH				
A	95 (67.9%)	60 (74.1%)	35 (59.3%)	0.09
B	39 (27.9%)	19 (23.5%)	20 (33.9%)	0.2
C	6 (4.3%)	2 (2.5%)	4 (6.8%)	0.4
ASCITIS	33 (23.6%)	19 (23.5%)	14 (23.7%)	0.8
VARCIES				
VE	124 (88.6%)	70 (86.4%)	54 (91.5%)	0.5
VG	11 (7.9%)	6 (7.4%)	5 (8.5%)	0.9
DM 2	34 (24.3%)	20 (24.7%)	14 (23.7%)	0.9
DISLIPIDEMIA	11 (7.9%)	7 (8.6%)	4 (6.8%)	0.9
TABAQUISMO	40 (28.6%)	20 (24.7%)	20 (33.9%)	0.3
IMC	27.8 (\pm 4.5)	28.3 (\pm 5.3)	27.3 (\pm 4.4)	0.2

El 39% tenían historia de hemorragia digestiva secundaria a hipertensión portal (87% secundaria a várices esofágicas, 13% a várices gástricas y 19% a gastropatía hipertensiva). El 19% de los pacientes se encontraban en profilaxis primaria y 36% en profilaxis secundaria mixta con β -bloqueador y tratamiento endoscópico.

Prevalencia de EHM

De los 140 pacientes incluidos, 81 pacientes (58%) presentaron un resultado positivo para encefalopatía hepática mínima de acuerdo a los criterios establecidos mediante la prueba de frecuencia crítica de parpadeo; el 68% (n=55) fueron mujeres, con una media de edad de 60.5 (\pm 1.5) años y un índice de masa corporal de 28.2 (\pm 0.7) kg/m². La causa más prevalente de la cirrosis fue el virus de hepatitis C (49%), seguido por cirrosis hepática criptogénica (15%), esteatohepatitis no alcohólica (14%), entre otras. En este grupo de pacientes el 72% se clasificaron como Child A (5-6 puntos), 22% Child B (7-9 puntos) y un 5% Child C (>9 puntos).

El 25% de los pacientes eran diabéticos en tratamiento, 9% tenían algún tipo de dislipidemia y 25% fueron fumadores en algún momento de su vida. Las enfermedades asociadas fueron principalmente hipertensión arterial sistémica (15%) e hipotiroidismo (7%). Tuvieron historia de cirugías abdominales el 36% y cirugías pélvicas el 20%.

El síntoma más prevalente en estos pacientes fue fatiga en 56% de los casos, seguida por historia de hemorragia digestiva (35%), edema de extremidades (33%) y ascitis (24%).

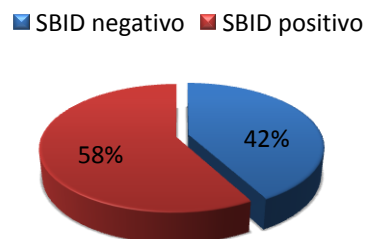
Se documentaron lesiones hepáticas benignas por estudios de imagen en 5% de los casos. En ningún caso se documentó carcinoma hepatocelular, ya que fue un criterio de exclusión.

El 21% de los pacientes con encefalopatía hepática mínima se encontraban bajo profilaxis primaria con β -bloqueador y un 33% en profilaxis secundaria. Sólo 1% de estos pacientes tenían historia de peritonitis bacteriana espontánea.

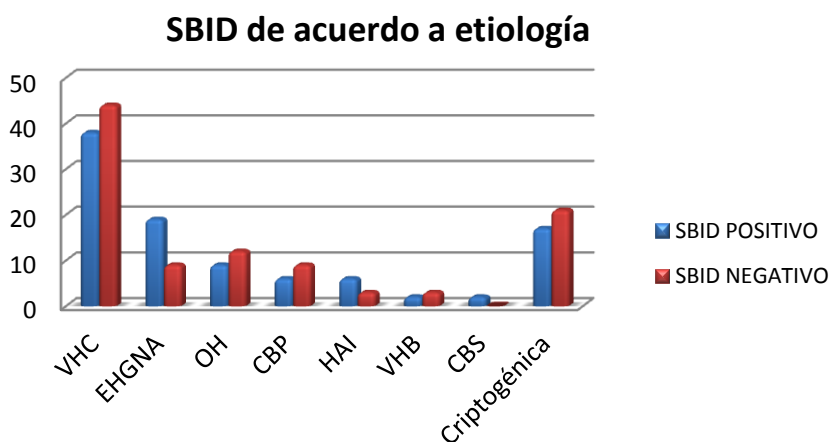
Prevalencia de EHm y SBID

De los 81 pacientes con encefalopatía hepática mínima, 47 (58%) presentaron una prueba positiva para sobrepoblación bacteriana en intestino delgado. Se encontró que el 70% (n=33) fueron mujeres, con una media de edad de 59.5 (± 2.1) años y un índice de masa corporal de 28.3 (± 0.9) kg/m².

EHm y SBID



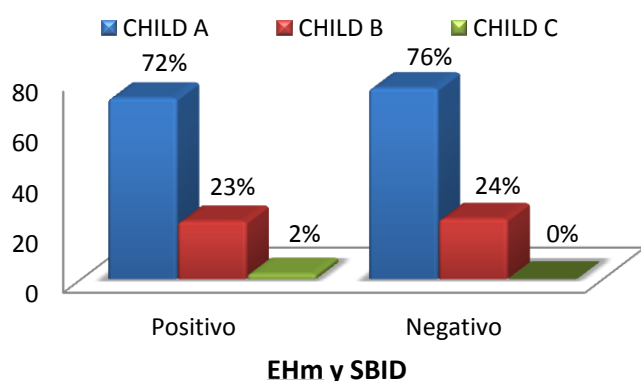
La principal etiología de la cirrosis fue el virus de hepatitis C en 38% de los casos, seguida por esteatohepatitis no alcohólica en 19% y cirrosis hepática criptogénica en 17% de los casos. La distribución de acuerdo a la clasificación de Child-Pugh en los pacientes con encefalopatía hepática mínima y sobrepoblación bacteriana en intestino delgado fue la



siguiente: 34
pacientes (72%)
Child A, 11 (23%)
Child B y 2 pacientes
(4%) se encontraron
en Child C. 11 de los
47 pacientes fueron
diabéticos en

tratamiento al momento del estudio (23%). 15% de los sujetos en este grupo tenían historia de tabaquismo ($p=0.03$). Las enfermedades asociadas que se encontraron con mayor frecuencia fueron hipertensión arterial sistémica (13%) seguida de hipotiroidismo (6%). El 30% tuvieron historia de cirugías abdominales y 15% cirugías pélvicas.

El síntoma encontrado con mayor frecuencia en los pacientes con sobrepoblación



bacteriana en intestino delgado y encefalopatía hepática mínima fue fatiga en 60% de los casos, seguido por edema distal, hemorragia digestiva, ascitis e ictericia (34%, 28%, 23% y 11% respectivamente).

Al momento del estudio el 26% de los pacientes se encontraba en profilaxis primaria con β -bloqueador y la misma proporción fue encontrada para profilaxis secundaria. De los 7 pacientes con historia de peritonitis bacteriana espontánea, solo uno fue encontrado en el grupo de encefalopatía hepática mínima y sobrepoblación bacteriana en intestino delgado ($p=0.8$). Las características clínicas y demográficas de este grupo de pacientes se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Características clínicas y demográficas de la población con EHm.

Variables	Total N=140	EHm n=81		p
		SIBO n=47	Sin SIBO n= 34	
Edad , años (\pm DE)	58.7 (\pm 11.8)	58.7 (\pm 12.1)	60.1 (\pm 10.6)	0.5
Género Fem/Masc	96/44 (68.6%/31.4%)	33/14 (70.2%/29.8%)	22/12 (64.7%/35.3%)	0.7
Etiología				
VCH	66 (47.1%)	18 (38.3%)	15 (44.1%)	0.7
EHGNA	16 (11.4%)	9 (19.1%)	3 (8.8%)	0.3
OH	16 (11.4%)	4 (8.5%)	4 (11.6%)	0.9
CBP	9 (6.4%)	3 (6.4%)	3 (8.8%)	0.9
HAI	5 (3.6%)	3 (6.4%)	1 (2.9%)	0.8
VHB	2 (1.4%)	1 (2.1%)	1 (2.9%)	0.6
CBS	1 (0.7%)	1 (2.1%)	0	0.8
CRIPTO	25 (17.9%)	8 (17%)	7 (20.6%)	0.9
CHILD-PUGH				
A	95 (67.9%)	34 (72.3%)	26 (76.5%)	0.8
B	39 (27.9%)	11 (23.4%)	8 (23.5%)	0.8
C	6 (4.3%)	2 (4.3%)	0	0.6
ASCITIS	33 (23.6%)	11 (23.4%)	8 (23.5%)	0.8
VARCIOS				
VE	124 (88.6%)	39 (83%)	31 (91.2%)	0.4
VG	11 (7.9%)	3 (6.4%)	3 (8.8%)	0.9

DM 2	34 (24.3%)	11 (23.4%)	9 (26.5%)	0.9
DISLIPIDEMIA	11 (7.9%)	5 (10.6%)	2 (5.9%)	0.7
TABAQUISMO	40 (28.6%)	7 (14.9%)	13 (38.2%)	0.03*
IMC	27.8 (\pm 4.5)	28.4 (\pm 5.4)	28.1 (\pm 4.6)	0.7

Encontramos significancia estadística para el conteo total de leucocitos por lo que a menor cifra leucocitaria menor prevalencia de sobrepoblación bacteriana en intestino delgado ($p=0.001$). Las características bioquímicas de la población se muestran en la tabla 3. De la misma manera, el consumo de tabaco tiene una correlación negativa con el desarrollo de SBID por lo que a mayor consumo, menor prevalencia de sobrepoblación bacteriana en intestino delgado ($p=0.03$).

Tabla 3. Características bioquímicas de la población con CH y EHm.

Variables	Total	EHm		p	
	N= 140	N=81	SIBO n=47 Sin SIBO n= 34		
Bilirrubina Total	2.1(\pm 3.5)	2.04(\pm 4.1)	2.6(\pm 5.3)	1.3(\pm 1.2)	0.1
Albúmina, media(\pm DE)	3.7(\pm 0.6)	3.7(\pm 0.6)	3.7(\pm 0.7)	3.7(\pm 0.5)	1.0
AST, media(\pm DE)	70.2(\pm 41.4)	66(\pm 35.8)	68.4(\pm 38.5)	62.7(\pm 31.8)	0.4
ALT, media(\pm DE)	55.9(\pm 33)	51.5(\pm 31.7)	54.1(\pm 34.9)	48(\pm 27)	0.3
GGT, media(\pm DE)	131.7(95.2)	124(\pm 84.4)	122.5(\pm 78.7)	126(\pm 93.2)	0.8
FA, media(\pm DE)	168.8(\pm 89)	160.8(\pm 88)	155.2(\pm 83.7)	168.6(\pm 94.1)	0.5
TP, media(\pm DE)	15.2(\pm 3.2)	15.2(\pm 3.5)	15(\pm 2.5)	15.4(\pm 4.8)	0.6
Glucosa, media(\pm DE)	112.2 (\pm 37.5)	112(\pm 36.6)	112 (\pm 45.4)	112 (\pm 27.3)	1.0
Urea, media(\pm DE)	33(\pm 11.6)	34.2(\pm 9.8)	32.6(\pm 10.4)	36.4 (\pm 8.7)	0.07
Creatinina, media(\pm DE)	0.73(\pm 0.3)	0.73(\pm 0.22)	0.7 (\pm 0.23)	0.75(\pm 0.21)	0.3
Sodio, media(\pm DE)	140.7(\pm 4.7)	141(\pm 4.9)	141.4(\pm 3.6)	140.7(\pm 6.3)	0.5
Potasio, media(\pm DE)	4.2(\pm 0.5)	4.2(\pm 0.5)	4.2(\pm 0.5)	4.3 (\pm 0.4)	0.3
Cloro, media(\pm DE)	105.8(\pm 4)	106(\pm 4.3)	106(\pm 3.2)	105.8(\pm 5.6)	0.8
Hb, media(\pm DE)	13.3(\pm 2.2)	13.2(\pm 2.3)	13.1(\pm 2.2)	13.4(\pm 2.4)	0.5
Plaquetas, media(\pm DE)	101(\pm 60.2)	105.3(\pm 68.8)	103 (\pm 67.3)	108.5(\pm 71.7)	0.7
Leucocitos, media(\pm DE)	4550(\pm 194)	4590(\pm 203)	4740(\pm 232)	4390(\pm 155)	0.001
AFP, media(\pm DE)	18.7(\pm 47)	17.3(\pm 51)	18.9(\pm 53.4)	15.3(\pm 50)	0.7

No se presentaron efectos adversos graves durante la toma de lactulosa para la prueba de sobrepoblación. Todos los pacientes recibieron asesoría nutricional posterior a su evaluación. Se excluyó malignidad mediante estudios de imagen en todas las lesiones hepáticas encontradas.

Discusión:

A diferencia de lo reportado con anterioridad en relación a la etiología de la cirrosis hepática, en nuestro estudio encontramos mayor prevalencia de cirrosis hepática secundaria a virus de hepatitis C. Esto es debido al tipo de población atendida en el servicio de Gastroenterología de Centro Médico Nacional Siglo XXI. Por otro lado, la elevada prevalencia de sobrepoblación bacteriana en intestino delgado puede estar relacionada con el método empleado para su diagnóstico, ya que se estableció positividad para la prueba tanto con elevación de hidrógeno como de metano.

Se estima que cerca de 25 de los 140 pacientes analizados desarrollarán encefalopatía hepática manifiesta en los próximos 3 años y con esto su expectativa de vida a un año se verá comprometida a menos de 40%. La razón por la que la variable sobrepoblación bacteriana en intestino delgado es inversamente proporcional al estadio de Child-Pugh es debido al pequeño número de pacientes encontrados en Child C, esto, debido a que la gran mayoría de pacientes con cirrosis hepática avanzada fueron excluidos del análisis por haber presentado al menos un evento de encefalopatía hepática manifiesta a lo largo de su evolución; por esta razón, la mayoría de los sujetos incluidos se encontraban compensados de su hepatopatía al momento del estudio.

Las variables correlacionadas con la prueba de frecuencia crítica de parpadeo para encefalopatía hepática mínima fueron: bilirrubina total ($p=0.02$), sodio ($p=0.04$), tamaño del bazo ($p=0.01$) y los niveles de α -fetoproteína ($p=0.03$), sin embargo es pobre la correlación.

Una limitante de nuestro estudio fue el método diagnóstico de encefalopatía hepática mínima ya que menos del 50% de la población contaba con pruebas psicométricas de lápiz y papel para su diagnóstico por lo que no fueron incluidas en el análisis. La fortaleza del estudio radica en el mayor número de individuos incluidos, en comparación con las series reportadas previamente en la literatura.

Los hallazgos de este estudio son de interés debido a sus posibles implicaciones terapéuticas y puede ser considerado como plataforma para el desarrollo de nuevos protocolos de investigación de tipo experimental, con los cuales podremos evaluar el impacto de alguna intervención sobre la expectativa de vida de estos pacientes. Hasta la fecha no habían estudios de investigación en la población mexicana que establecieran la relación entre encefalopatía hepática mínima y sobrepoblación bacteriana de intestino delgado.

Conclusión:

Los resultados de esta investigación confirman una alta prevalencia de encefalopatía hepática mínima en pacientes con cirrosis hepática de diversas etiologías (58% de los cirróticos). Estos hallazgos son similares a los descritos en la literatura (56% reportados por Gupta y colaboradores). El amplio rango en la prevalencia descrita por diferentes grupos de investigación puede estar relacionado con las diversas herramientas utilizadas para este diagnóstico.

En este estudio, la prevalencia de sobrepoblación bacteriana en intestino delgado en pacientes cirróticos con o sin encefalopatía hepática mínima fue de 33.6% (47 de 140 pacientes). Ésta fue significativamente mayor en pacientes con encefalopatía hepática mínima que en aquellos pacientes que no la presentaron (58% vs 41%, $p=0.04$) y fue menor

en pacientes con historia de tabaquismo ($p=0.03$) por alguna razón que el diseño del estudio no permite establecer. Esta relación no es proporcional al grado de daño hepático de acuerdo a la clasificación de Child-Pugh.

REFERENCIAS

1. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature, clasification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35:716-21.
2. Munoz S. Hepatic encephalopathy. *Med Clin N Am* 2008;92:795–812.
3. Amodio P, Montagnese S, Gatta A, Morgan M. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004; 19:253–67.
4. Ortiz M, Jacas C, Córdoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *Journal of Hepatology* 2005;42:45-53.
5. Córdoba J, Cardona R, Dimitroulopoulos D. Minimal hepatic encephalopathy. *Annals of Gastroenterology* 2004;17:37-42.
6. Torre A, Guerrero I, Uribe M. Encefalopatía hepática mínima: Características, diagnóstico e implicaciones clínicas. *Revista Gastroenterológica de México* 2006;71:63-69.
7. Gutiérrez I, Domínguez A. Avances en los mecanismos fisiopatogénicos de la encefalopatía hepática. *Rev Hosp Gral Dr. M Gea González* 2000;3(2):60-70.
8. Bao Z, Qiu D, Ma X, et al. Assessment of health-related quality of life in Chinese patients with minimal hepatic encephalopathy. *World Journal of Gastroenterology* 2007;13:3003-08.

9. Lizardi-Cervera J, Almeda P, Guevara L, Uribe M. Hepatic encephalopathy: a review. *Annals of Hepatology* 2003;2(3):122-130.
10. Sharma P, Sharma B, Puri V, et al. Critical flicker frequency: Diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology* 2007;47:63-73.
11. Romero-Gómez M, Córdoba J, Jover R, Olmo J, Ramírez M, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007;45(4):879-85.
12. Amodio P, Campagna F, Olinas S, Iannizzi P, Mapelli D, et al. Detection of minimal hepatic encephalopathy: normalization and optimization of the psychometric hepatic encephalopathy score. A neuropsychological and quantified EEG study. *Journal of Hepatology* 2008;49:346-53.
13. Amodio P, Del Piccolo F, Pettenu E, Mapelli D, Angeli P, Iemmolo R, et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2001;35:37–45.
14. Córdoba J, Mínguez B. Hepatic encephalopathy. *Seminars in liver disease* 2008;28(1):70-80.
15. Prasad S, Dhiman R, Duseja A, Chawla Y, Sharma A, Agarwal R. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007;45(3):549-59.

16. Uribe M, Moran S, Poo JL, Munoz R. In vitro and in vivo lactose and lactulose effects on colonic fermentation and portal-systemic encephalopathy parameters. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1997;222:49-52.
17. Gupta A, Dhiman R, Kumari S, Rana S, Agarwal R, et al. Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology* 2010;53(5):849-55.
18. Foerster B, Conklin L, Petrou M, Barker P, Schwartz K. Minimal hepatic encephalopathy in children: evaluation with proton MR spectroscopy. *Am J Neuroradiol* 2009;3:1-4.
19. Stewart C, Reivich M, Lucey M, et al. Neuroimaging in hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:197–207.
20. Randolph C, Hilsabeck R, Kato A, Kharbanda P, Li Y, et al. Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver international* 2009;1:629-35.
21. Mullen K, Ferenci P, Bass N, Leevy C, Keeffe E. An algorithm for the management of hepatic encephalopathy. *Seminars in liver disease* 2007;27(2):32-47.
22. Tan H, Lee G, Thia K, Ng H, Chow W, Lui H. Minimal hepatic encephalopathy runs a fluctuating course: results from a threeyear prospective cohort follow-up study. *Singapore Med J* 2009;50(3):255-60.

23. Córdoba J, Mínguez B, Vergara M. Treatment of hepatic encephalopathy. *Lancet* 2005;365: 1384-5.
24. Wein C, Koch H, Popp B, Oehler G, Schauder P. Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology* 2004;39:739–45.
25. Groeneweg M, Quero J, De Bruijn I, et al. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology* 1998;28:45–9.
26. Prasad S, Dhiman R, Duseja A, et al. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007; 45:549–59.
27. Bustamante J, Rimola A, Ventura P, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999;30:890–5.
28. Sidhu S, Goyal O, Mishra B, et al. Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (The RIME trial). *Am J Gastroenterol* 2010;455:1-10.
29. Sharma P, Chander Sharma B y Sarin S. Critical flicker frequency for diagnosis and assessment of recovery from minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010;(9)1:27-32.

ANEXO 1

INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES.

Usted ha sido seleccionado para participar en el proyecto titulado **“Prevalencia de sobrepoblación bacteriana en intestino delgado en pacientes cirróticos con encefalopatía hepática mínima”** y para incluirlo necesitamos su consentimiento.

El estudio consiste en hacer una evaluación clínica completa que incluya un interrogatorio de los antecedentes y exploración física completa. Se realizarán también una serie de estudios que incluyen: estudios bioquímicos que incluyen BHC, TP, QS, ES; pruebas bioquímicas para el estudio de las funciones del hígado; una serie de pruebas psicométricas y finalmente una prueba para evaluar la presencia de SBID.

La información será recolectada por la Nutrióloga Laura Paola Bernal Rosales y el Dr. Víctor Efrén Gallardo Cabrera, y se manejará de manera confidencial.

Los resultados de este estudio permitirán determinar por medio de pruebas psicométricas la presencia de encefalopatía hepática mínima y por medio de la prueba en aliento establecer si Ud. tiene SBID.

Su participación es voluntaria y por lo tanto, se podrá retirar de forma voluntaria en cualquier momento.

Su participación en este estudio no será recompensada con ningún incentivo económico.

De antemano, le agradecemos su valiosa colaboración en este proyecto de investigación. Para cualquier aclaración o duda respecto a este proyecto de investigación favor de acudir con el Dr. Segundo Moran al Laboratorio de Gastroenterología del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI en horario de 07:00 hr a 16:00 hr de Lunes a Viernes o comunicarse al teléfono 56 27 69 00 extensión 22363.

ANEXO 2

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

“Prevalencia de sobrepoblación bacteriana en intestino delgado en pacientes cirróticos con encefalopatía hepática mínima”

Se me ha preguntado si estoy de acuerdo en participar en un trabajo que investiga la **“Prevalencia de sobrepoblación bacteriana en intestino delgado en pacientes cirróticos con encefalopatía hepática mínima”**, con la finalidad de saber si presenté sobrepoblación bacteriana, y de esta manera entender mejor mi enfermedad.

He recibido información clara y por escrito de los motivos (objetivos) del estudio, así como de los beneficios de los procedimientos necesarios en el protocolo de investigación.

Se han atendido todas mis dudas acerca de la participación en el protocolo denominado: **Prevalencia de sobrepoblación bacteriana en intestino delgado en pacientes cirróticos con encefalopatía hepática mínima**. Se me ha explicado que este estudio consistirá en: La realización de un interrogatorio y evaluación clínica de mi enfermedad, además se tomarán exámenes de laboratorio que incluirán, biometría hemática completa, química sanguínea con electrolitos séricos, tiempo de protrombina, pruebas bioquímicas hepáticas, y aplicación de pruebas psicométricas y la realización de una prueba en aliento.

Al inicio del estudio acudiré con la Nutrióloga para que se me realice examen clínico nutricional completo.

Se me ha informado que no existen riesgos potenciales con ninguna de las pruebas a realizar.

Se me ha comunicado que los procedimientos empleados en este protocolo, no tendrán costo alguno para mí.

Se me ha informado que por participar en este estudio, no seré recompensado con ningún incentivo económico.

Acepto participar de manera voluntaria. Se me ha asegurado la confidencialidad de la investigación. Sé que puedo retirarme en cualquier momento y que por ello no voy a perder mis beneficios como paciente del instituto.

Nombre _____

Firma _____

Testigo 1 _____

Firma _____

Relación con el sujeto de investigación _____

Testigo 2 _____

Firma _____

Relación con el sujeto de investigación _____

Investigador que obtiene el consentimiento

Nombre _____

Firma _____

Fecha del consentimiento informado: _____ 201__.

ANEXO 3
SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS DE PACIENTES CON CIRROSIS HEPATICA

PACIENTES
 No. _____
 Nombre _____
 Registro _____
 Teléfono _____
 Edad _____ Sexo _____ Peso _____
 Talla _____ PVT _____ PCB _____
 Dx _____
ANTECEDENTES
 Diabetes Mellitus SI NO
 Hiperlipidemia SI NO
 Transfusiones SI NO
 Unidades _____ Año _____
 Cirugía SI NO Año _____
 Alcohol SI NO
 Cantidad/día _____ Años _____
 Tabaquismo SI NO
 Cantidad/día _____ Años _____
CUADRO CLINICO
 Asintomático SI NO
 Fatiga SI NO
 Pérdida de peso SI NO
 Ictericia SI NO
 Ascitis SI NO
 Perímetro abd _____ Gdo _____
 Encefalopatía SI NO
 Grado _____
CHILD-PUGH
 HTD SI NO
 VE SI NO
 VG SI NO
 GPH SI NO
 Edema SI NO
 Estigmas hep SI NO
 Hepátomegalia SI NO
 Esplenomegalia SI NO

LABORATORIOS

Fecha _____
 Hb _____
 Hto _____
 Leucos _____
 Plaq _____
 TP _____
 TPT _____
 AST _____
 ALT _____
 FAL _____
 BT _____
 BI _____
 BD _____
 Glucosa _____
 BUN _____
 GGT _____
 Prot Tot _____
 Albúmina _____
 Colesterol _____
 Triglicér _____
 Cr _____
 Cl _____
 Na _____
 K _____
 DCr 24hr _____
 Amonio _____
 Hierro _____
 Sat Trans _____
 Ferritina _____
ELECTROLITOS URINARIOS
 Cl U _____
 Na U _____
 K U _____

ESTUDIO ENDOSCOPICO

Fecha _____
 No. Estudio _____
 VE SI NO
 VG SI NO
 VE Y VG SI NO
 GPH SI NO
 Leve Grave
 VE, VG, GPH SI NO
OTROS
BIOPSIA HEPATICA
 Fecha _____
 No. _____
 Hepatitis crónica SI NO
 Fibrosis portal SI NO
 FO F1 F2 F3 F4
 Esteatosis (grado) _____
 Cirrosis SI NO
ULTRASONIDO
 Fecha _____
 Normal SI NO
 Porta (mm) _____
 Bazo (mm) _____
 Ascitis SI NO
 Colaterales SI NO
 Hepatopatía crón SI NO
 Esteatosis SI NO
 Esplenomegalia SI NO
 Lesiones focales SI NO
 Litiasis vesicular SI NO
 Dilatación vía biliar SI NO
 Flujo portal _____
 Flujo esplénico _____
 Hallazgos _____

TOMOGRÁFIA
 Fecha _____
 Normal S NJ
 Hepatopatía crón S ND
 Esteatosis S ND
 Esplenomegalia S ND
 Lesiones focales S ND
 Litiasis vesicular S ND
 Dilatación vía biliar S ND

INFECCIONES

Intrahospitalaria SI NO
 Extrahospitalaria SI NU
 NEUMONIA SI NO
 IUU SI NO
 PERITONITIS SI NO
 FLEBITIS SI NO
 TX DE INFECCIONES SI NO

CATERERISMO SF

OPDII _____
 PSHL _____
 PSHE _____
PRESIONES CARDIOFUL
 OC _____
 PAP _____
 PCP _____
 PAD _____

RESONANCIA MAGNETICA

HEPATOCARCINOMA SI NO
 Fecha Dx _____
BIOPSIA SI NO
 Fecha Bx _____

VCI _____
 FC _____
 TA _____
 PAM _____

TRATAMIENTO

P PRIMARIA S ND
 Dosis Frec D AS
 Rhog _____
 SMNI _____
P SECUNDARIA S ND
FARMACOS Dosis Frec D AS
 Bolequador _____
 SMNI _____
TX ENDOSCOPICO S ND
 No. Programa _____
 CV S ND
 No. Sesiones _____
 LY S ND
 No. Sesiones _____
CRUGIA S ND
 Fecha _____

SEROLOGIA
 VHB SI NO
 VHC SI NO
 CHC _____
 Fecha _____
 aFF _____
 Fecha _____
 EKG (Fecha) _____
RX TORAX _____
 P-Rp _____
 Gasometría _____ pH _____
 PaO2 _____ PaCO2 _____
 SO2 _____

COMENTARIOS

ECOCARDIOGRAMA
 Fecha _____
 Parámetros _____