



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
MEDICAS, ODONTOLOGICAS Y DE LA SALUD
FACULTAD DE MEDICINA**

**EFFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE LACTOSA SOBRE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA
MÍNIMA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES CRÓNICAS DEL HÍGADO. ENSAYO
CLÍNICO ALEATORIZADO CONTROLADO DOBLE CIEGO**

GRADUACION POR TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTA:

Laura Paola Bernal Rosales

TUTOR:

Dr. Segundo Morán Villota

PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MEDICAS, ODONTOLOGICAS Y DE LA SALUD

MÉXICO, D.F. NOVIEMBRE 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**EFFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE LACTOSA EN ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA
EN PACIENTES CON ENFERMEDADES CRÓNICAS DEL HÍGADO. ENSAYO CLÍNICO
ALEATORIZADO CONTROLADO DOBLE CIEGO**

Índice

RESUMEN	3
MARCO TEÓRICO	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	11
JUSTIFICACIÓN	11
OBJETIVOS	12
HIPÓTESIS	12
METODOLOGÍA	12
<i>Diseño del estudio</i>	12
<i>Población de estudio</i>	12
<i>Criterios de Selección</i>	13
<i>Tamaño de muestra</i>	13
<i>VARIABLES</i>	15
MANIOBRA O INTERVENCIÓN	19
<i>Diagrama de procedimientos</i>	19
<i>Descripción de la maniobra o intervención</i>	19
<i>Frecuencia de las mediciones</i>	22
<i>Eventos adversos</i>	23
<i>Plan de Análisis</i>	23
<i>Análisis estadístico</i>	23
<i>Recursos humanos y materiales</i>	24
<i>Cronograma de actividades</i>	24
PRECEPTOS ÉTICOS	25
RESULTADOS	26
<i>Análisis al ingreso</i>	26
<i>Comparabilidad de grupos</i>	31
<i>Análisis después de tratamiento</i>	36
DISCUSIÓN	39
CONCLUSIÓN	44
SUGERENCIAS PARA EL ESTUDIO	44
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
ANEXOS	49
<i>Anexo 1. Descripción de las pruebas para diagnosticar encefalopatía hepática mínima</i>	49
<i>Anexo 2. Prueba de mala digestión de lactosa</i>	50
<i>Anexo 3. Cuestionario de calidad de vida (CDLQ)</i>	51
<i>Anexo 4. Instrumento de recolección de datos</i>	52
<i>Anexo 5. Carta de consentimiento informado</i>	56

RESUMEN

Título: Efecto de la administración de lactosa en encefalopatía hepática mínima en pacientes con enfermedades crónicas del hígado. Ensayo clínico aleatorizado controlado doble ciego.

Introducción: La mortalidad por enfermedades crónicas del hígado ocupa el quinto lugar a nivel general y el primero entre las causas de mortalidad del tracto digestivo y del hígado en pacientes en edad productiva. Una de las complicaciones más frecuentes de la insuficiencia hepática crónica es el desarrollo de encefalopatía hepática mínima (EHM), ya que repercute en la calidad de vida del paciente y predispone al desarrollo de encefalopatía hepática clínica. Actualmente se dispone de pocas evidencias acerca de alternativas terapéuticas para la encefalopatía hepática mínima. Se ha demostrado que la administración de disacáridos no absorbibles mejora la encefalopatía y la calidad de vida de los pacientes. Por tal motivo, se plantea evaluar el efecto de la administración de lactosa para el tratamiento de EHM en pacientes con mala digestión a la lactosa.

Objetivo: Evaluar la eficacia de la administración de lactosa en pacientes con encefalopatía hepática mínima.

Diseño del estudio: Ensayo clínico aleatorizado controlado doble ciego.

Metodología: Se incluyeron pacientes con diagnóstico de insuficiencia hepática crónica de cualquier etiología, con encefalopatía hepática mínima (pruebas psicométricas y flicker) y mala digestión a la lactosa pero con datos leves o moderados de intolerancia, reclutados en el Departamento de Gastroenterología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI y del Departamento de Gastroenterología del INCMNSZ. Los pacientes se aleatorizaron a dos grupos de tratamiento: con leche entera y con leche deslactosada, para recibir la intervención durante 21 días. Las variables de interés fueron, revertir la encefalopatía hepática mínima y disminuir los niveles de amonio en sangre. Se aplicó una historia clínico-nutricional, se evaluaron indicadores antropométricos, clínicos, bioquímicos y dietéticos en todos los pacientes, al inicio, en el seguimiento (cada 8 días) y al finalizar el estudio. Se tomó una muestra de amonio en la visita inicial y final.

Resultados: Se incluyeron 19 pacientes con diagnóstico de EHM y mal digestión a la lactosa. La edad promedio fue de 59 años (± 12.2). Catorce pacientes (67%) fueron mujeres. La primaria fue el grado de estudio más frecuente entre los sujetos. La etiología común fue VHC, seguido de criptogénica y, estatois hepática no alcohólica y después alcohol. La complicación más frecuente entre los pacientes fue la presencia de várices esofágicas (81%), seguido de hipertensión portal (62%), con un 33% de ligadura de várices. El 63% de la población estaba en Child A, 26% en Child B y 11% en Child C. El peso promedio de los sujetos de estudio fue 70 (± 11.8) Kg, con un IMC de 28.7 (± 3.9) Kg/m².

Los pacientes fueron aleatorizados a dos grupos de tratamiento: leche entera (con 24 g de lactosa) al grupo tratamiento (n=9) y leche deslactosada (con 3.5 g de lactosa) al grupo control (n=10), en dos dosis al día durante 21 días. El seguimiento se realizó cada 8 días durante 21 días. Después de la intervención no se mostraron diferencias significativas en las variables de EHM y concentración de amonio. El número de éxitos medido como el cambio en la ejecución de al menos 4 pruebas psicométricas, fue mayor en el grupo tratamiento (7 pacientes = 58%) que en el grupo placebo (5 pacientes = 42%), sin mostrar diferencias significativas.

Conclusión: La administración de lactosa en forma de bebida líquida no modifica el diagnóstico de encefalopatía hepática mínima ni la concentración de amonio en sangre de pacientes con cirrosis hepática. Es necesario incrementar la dosis de administración, aún a pesar de que los pacientes tienen diagnóstico de mala digestión.

Aleatorización: Un monitor externo se encargó de realizar la aleatorización de los pacientes a uno de los dos grupos de tratamiento y conservó en secreto el código clave de asignación hasta realizar un análisis preliminar o finalizar el estudio.

Cegamiento: Los investigadores y los pacientes no conocerán el tipo de tratamiento asignado.

Preceptos éticos: de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, el estudio se considera con "riesgo mayor al mínimo". El protocolo de estudio se ha elaborado de acuerdo a los lineamientos de CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) para ensayos clínicos. La carta de consentimiento informado ha sido elaborada de acuerdo a los lineamientos de la Declaración de Helsinki, las disposiciones de la Secretaría de Salud en materia de investigación en humanos y los requerimientos del Comité de Ética de la Coordinación en Salud del IMSS. El proyecto ha sido autorizado por la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS con el número de registro 2010-785-016.

Conflicto de intereses: ninguno

EFFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE LACTOSA SOBRE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES CRÓNICAS DEL HÍGADO. ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO CONTROLADO DOBLE CIEGO

MARCO TEÓRICO

En México, la mortalidad por enfermedades crónicas del hígado ocupa el cuarto lugar a nivel general y el primero entre las causas de mortalidad del tracto digestivo y del hígado en pacientes en edad productiva. ¹

En 2007 ocurrieron 20,941 muertes por enfermedades crónicas del hígado y 85% de estas muertes se debieron a cirrosis hepática, asociada al consumo de alcohol y/o infección por virus de la hepatitis C. Las tasas de mortalidad por esta causa son mayores en los hombres que en las mujeres. ¹

Con la progresión del daño hepático se van deteriorando tanto la estructura como las funciones del hígado; que finalmente conducen a cirrosis e hipertensión portal, las cuales predisponen a hemorragia variceal, ascitis, encefalopatía hepática y deterioro del estado nutricional, las cuales afectan la calidad de vida, incrementan la frecuencia de hospitalizaciones y las tasas de mortalidad. ²

La encefalopatía hepática (EH) se define como un trastorno funcional del sistema nervioso central debido a insuficiencia hepática. Una etapa temprana de la encefalopatía se le conoce como encefalopatía hepática mínima (EHM), la cual se caracteriza por la presencia de alteraciones neuropsiquiátricas y neurofisiológicas, no perceptibles para el médico durante la entrevista y examen clínico habitual, debido a que los pacientes conservan su estado de conciencia, a diferencia de lo que sucede en la encefalopatía clínica (EHC) que se acompaña de un amplio espectro de manifestaciones clínicas debidas al deterioro del estado de conciencia y disfunción neuromuscular. ³⁻⁹

La prevalencia de EHM varía dependiendo del grado de reserva hepática. En los pacientes Child-Pugh A se ha reportado una prevalencia de 15%; en Child B 25% y en Child C 50%. ¹⁰⁻¹⁵

Existen varios factores involucrados en la inducción o precipitación de la encefalopatía hepática y por lo tanto se considera que su etiología es multifactorial, sin embargo la acumulación del amonio en sangre juega un papel muy importante en encefalopatía hepática, ya que atraviesa la barrera hematoencefálica y altera la neurotransmisión. ¹⁶

El hígado, músculo, riñón e intestino delgado son los principales reguladores de amonio en el organismo. Recientemente se ha sugerido que el amonio se produce principalmente en el intestino delgado a partir de la glutamina, la cual es metabolizada a glutamato y amonio por la enzima glutaminasa y que en cambio el colon únicamente se genera entre el 10 al 15% del amonio. El amonio producido en el intestino pasa al hígado por vía portal y en un 80% se destoxifica mediante el ciclo de la urea; considerada la vía metabólica más importante para excretar el amonio del organismo. ¹⁷

En insuficiencia hepática la capacidad de síntesis de urea disminuye paralelamente al deterioro de la función hepática, en ese caso el músculo adquiere un papel fundamental en la destoxificación del amonio, siendo una vía eficaz para extraer el amonio y liberar menos glutamina.¹⁸⁻²⁰

Actualmente, aunque se cuenta con varias herramientas para el diagnóstico de encefalopatía hepática mínima (Cuadro 1),^{6 14 21 22} no hay consenso sobre el número, tipo de pruebas a realizar y valores de referencia, sin embargo los métodos que con mayor frecuencia se han utilizado en investigación son las pruebas psicométricas y la frecuencia crítica del parpadeo.^{22 23}

La ventaja del diagnóstico de encefalopatía hepática mínima por medio de pruebas psicométricas es la facilidad de su aplicación y aunque los resultados deben ajustarse considerando la edad y el grado de escolaridad de los pacientes, permiten explorar la presencia de diferentes alteraciones neurológicas que se presentan en la EHM.²³⁻²⁵

El flicker o frecuencia crítica de parpadeo es un estudio neurofisiológico de la corteza cerebral utilizado para el estudio de diversos desórdenes neurológicos. El flicker tiene una sensibilidad de 96% y especificidad de 77% para el diagnóstico de EHM, sin embargo existe poca disponibilidad de equipos para realizar la prueba en los centros hospitalarios de todo el país.^{21 22 25}

El flicker genera un estímulo de luz intrafoveal con pulsos de luz definidos con longitud de onda de 650 nanómetros, luminancia de 270 cd/m² e intensidad luminosa de 5.3 mcd. La frecuencia de luz roja que inicialmente se genera como una pulsación de alta frecuencia, da al paciente la impresión de una luz constante, la cual se va reduciendo gradualmente hasta la luz comienza a parpadear. El paciente registra este cambio presionando un interruptor de mano.^{21 22}

Cuadro 1. Posibles criterios diagnósticos de encefalopatía hepática mínima²⁶

- 1) Demostración de una enfermedad hepática que pueda ser responsable
 - i) Cirrosis hepática
 - ii) Otra: colaterales portosistémicas congénitas, trombosis portal
 - 2) Examen mental normal en la exploración neurológica
 - i) Ausencia de signos de encefalopatía hepática clínica: disartria, ataxia, asterixis, desorientación, enlentecimiento, somnolencia.
 - 3) Documentación de un trastorno neurológico mediante:
 - i) Examen neuropsicológico formal
 - ii) Batería corta de pruebas psicométricas
 - iii) Pruebas computarizadas (frecuencia crítica de parpadeo: flicker)
 - iv) Pruebas neurofisiológicas (p.ej. EEG)
 - 4) Exclusión de otras enfermedades que puedan originar el trastorno neuropsicológico
-

-
- i) En investigación: alcoholismo activo, trastornos visuales, comorbilidades
 - ii) En la práctica clínica: juicio de los efectos de confusión
-

La presencia de EHM afecta la atención y ejecución de tareas que requieren destrezas psicomotoras y por lo tanto puede representar un impedimento para la realización de actividades cotidianas.⁷ La EHM puede incrementar el riesgo de accidentes de tránsito y laborales. Además, se considera que predispone a la precipitación de episodios de encefalopatía clínica, afectando la calidad de vida²⁷ y la supervivencia de los pacientes.¹⁶

Por lo anterior se ha sugerido la búsqueda intencionada de EHM mediante la realización de diferentes pruebas diagnósticas y el tratamiento oportuno para revertir la EHM, retardar los episodios de EHC y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo aún no existe consenso respecto a la indicación y tipo de tratamiento, además los ensayos clínicos para probar la utilidad de diferentes alternativas de tratamiento para la EHM aún son escasos.¹⁸

Las variables de resultado en los pocos ensayos clínicos publicados sobre tratamiento de EHM incluyen la mejoría en las funciones cognitivas o el estado mental evaluada a través de una o varias pruebas psicométricas.^{24 28} También el impacto sobre la calidad de vida mediante la aplicación de cuestionarios específicamente diseñados para este fin^{29 30} y los cambios en los niveles de amonio en sangre.

En general los estudios clínicos realizados para sustentar el tratamiento de la EHM se han fundamentado en opciones terapéuticas utilizadas previamente en el tratamiento de EHC como la manipulación dietética con probióticos y/o prebióticos o la administración de disacáridos no absorbibles como la lactulosa,³¹⁻³³ pero aún no se ha probado la administración de la lactosa como alternativa para el tratamiento de EHM.

Manipulación dietética

Fibra

La fibra como prebiótico, es un ingrediente alimentario no digerible que afecta benéficamente al huésped por estimulación del crecimiento y/o actividad de las bacterias en el colon.³⁴

El incremento en el contenido de fibra de la dieta se ha propuesto como alternativa para el tratamiento de pacientes con EHM; debido a que se ha reportado mejoría en las pruebas neuropsicológicas después de su administración. Se considera que la adición de fibra insoluble potencia el efecto de los disacáridos tanto *in vivo* como *in vitro* al modificar el ambiente colónico mediante acidificación del medio colónico por el proceso de fermentación lo cual conlleva disminución en la producción de amonio.³⁵⁻³⁷

Probióticos

Otro tratamiento propuesto para el EH es el uso de probióticos. Se ha sugerido que la colonización en el intestino por los probióticos compite con los microorganismos productores de amonio³⁸⁻⁴⁰ lo cual significativamente disminuye la

producción de amonio, y por consiguiente la incidencia de EHM cuando se administran a los pacientes con insuficiencia hepática crónica.⁴¹

Otros autores sugieren el uso conjunto de probióticos y prebióticos (simbióticos)³⁴, para lograr un efecto sinérgico en el huésped: mediante la disminución en el pH colónico por fermentación y menor colonización con bacterias productoras de amonio, cuyo resultado se manifiesta con reducción en las concentraciones de amonio en suero.

Malaguarrera y cols.⁴², incluyeron 60 pacientes con EHM, quienes fueron aleatorizados para recibir probióticos más fructooligosacáridos o placebo. Después de 90 días de tratamiento, se encontró disminución de los niveles de amonio y mejoría en las pruebas psicométricas en el grupo que recibió el probiótico más fructooligosacáridos en comparación con los que recibieron placebo, con buena tolerancia a la administración del probiótico.

El estudio de Bajaj y cols.⁴³, se aleatorizaron a 60 pacientes para recibir un yogurt probiótico o no recibir tratamiento durante 60 días. Se evaluó calidad de vida, pruebas psicométricas, amonio en sangre y marcadores de inflamación. La variable de resultado fue la aparición de EHC. Los pacientes del grupo que recibieron el yogurt mostraron una mejoría significativa en las pruebas psicométricas con referencia a su evaluación basal y no desarrollaron EHM, en comparación al 25% del grupo que recibió placebo. Además no se presentaron efectos adversos por el consumo prolongado del yogurt probiótico.

El tratamiento conjunto de probióticos y fibra (simbiótico) para el tratamiento de la EHM fue probado por Liu y cols.⁴⁴; después de 30 días de intervención con simbiótico observaron reducción en las cuentas de microorganismos involucrados en la producción de amonio (*E.coli* y *Staphylococcus spp*) y disminución concomitante de niveles de amonio en sangre.

Disacáridos no absorbibles

Lactulosa

La lactulosa es un disacárido sintético que se utiliza para el tratamiento de EHC. La lactulosa se metaboliza en el colon por la flora bacteriana y como resultado se incrementa la fermentación colónica y se disminuye la producción de los ácidos grasos de cadena corta que se refleja en concentraciones menores de acetato en suero y el incremento en la excreción de hidrógeno en el aire espirado; a consecuencia de la reducción del pH del colon, logrando la unión de iones NH_3^+ en el colon y reduciendo efectivamente las concentraciones de NH_3^+ del plasma.⁴⁵ Además, el decremento en el pH origina un ambiente hostil para la flora productora de ureasa y promueve el crecimiento de especies como lactobacilos y bifidobacterias, reduciendo la producción de amonio en el lumen colónico.^{46 47}

Prasad y cols.⁴⁸, evaluaron el impacto de una intervención con lactulosa en las funciones cognitivas y calidad de vida de pacientes con encefalopatía hepática mínima comparado con la administración de placebo. Los pacientes durante tres meses recibieron 30-60 ml (aproximadamente 20 a 40 g) de lactulosa en 2 a 3 dosis por día para conseguir 2 a 3

evacuaciones diarias. En los resultados se observó que el grupo que recibió lactulosa tuvo una mejoría del 65% en comparación con 7% del grupo control, en la función cognitiva, evaluada mediante pruebas psicológicas estándares. De acuerdo a los resultados del cuestionario de calidad de vida al final del estudio se observó que el grupo que recibió lactulosa tuvo una mejor calidad de vida con una media de 3.77 ± 1.25 puntos, en comparación con una media de 10.39 ± 2.03 del grupo placebo. Aunque en el estudio de Prasad y cols., no reportan efectos colaterales con el tratamiento con lactulosa, es importante señalar que en publicaciones previas la administración de lactulosa si se ha asociado con dolor abdominal, vómito o diarrea; los cuales pueden deteriorar la calidad de vida del paciente, dependiendo de la gravedad con que se presenten éstos síntomas.⁴⁹

Utilidad potencial de la lactosa

La lactosa actuaría de manera similar a la lactulosa para en el tratamiento de la EHM, en los pacientes con mala digestión de la lactosa,^{49 50} probablemente con menos efectos colaterales y sin deteriorar la calidad de vida si se administra únicamente a los pacientes con aceptable tolerancia a este disacárido ⁵⁰

Tanto lactosa como lactulosa ejercen su efecto benéfico disminuyendo el pH del colon y acortando el tiempo de tránsito intestinal; interfiriendo así en la producción y la absorción del amonio y otras sustancias nitrogenadas que se producen en el intestino.⁴⁹

A continuación se muestra un cuadro comparativo de los ensayos clínicos que se han realizado para tratamiento de encefalopatía hepática mínima (Cuadro 2).

Cuadro 2. Ensayos clínicos para tratamiento de encefalopatía hepática mínima

Estudio	Diagnóstico de EHM	Intervención	n	Resultados
Liu, 2004 Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	Una prueba psicométrica y/o prueba neurofisiológica anormal	G ₁ . Simbióticos G ₂ . Fibra fermentable 10 g G ₃ . Placebo -fibra no fermentable- Tratamiento en solución de 150-200 ml de agua <i>Duración:</i> 30 días	N= 55 n _{G1} =20 n _{G2} =20 n _{G3} =51	* Normalización de prueba para EH: G ₁ :50% de ptes, G ₂ :50% y G ₃ :13% * ↑ lactobacillus y ↓ E.coli, Staphylococcus y Fusobacterium * ↑% pacientes con pH ácido después de suplementación * ↓ de amonio y endotoxinas en sangre * ↓ en al menos 1 nivel de la clasificación Child: G ₁ (47%), G ₂ (29%), G ₃ (8%)
Malaguarnera, 2006 Ensayo clínico aleatorio, doble ciego controlado con placebo	Al menos 1 prueba psicométrica anormal ^Ω	G ₁ . Bifidobacterium y fructooligosacáridos (FOS) G ₂ . placebo (vitaminas) <i>Duración:</i> 90 días de tx con seguimiento cada 30 días	N=60 n _{G1} =30 n _{G2} =30	* ↓ niveles de amonio en el grupo tratamiento después de 90 días * Hubo mejoría en las pruebas Ψ, en el grupo con probióticos vs placebo * Tolerancia del probiótico al 100% * Adherencia no se reportan resultados * No se mostraron diferencias entre grupos en las pruebas neurofisiológicas
Prasad, 2007 No cegado Ensayo clínico, aleatorio, no cegado	Al menos 2 pruebas Ψ anormales (valor Z<2) [†]	G ₁ . Lactulosa 30-60 ml en 2-3 dosis G ₂ . Placebo (nada) G ₃ . Sin tx y sin EH <i>Duración:</i> 3 meses, con seguimiento c/ mes	N=90 n _{G1} =31 n _{G2} =30 n _{G3} =29	* Mejoría en el # total de pruebas Ψ, y en el Δ en los valores de Z en el grupo con lactulosa (65%) que en el grupo placebo (7%) * Mejoría significativa en el grupo con lactosa en la variable de calidad de vida (HRQOL) * No se reportan efectos adversos del tx

EHM: Encefalopatía hepática mínima, G: grupo de intervención, ^Ω Prueba de bloques, prueba A y B, prueba de símbolos, Mini Metal State Examination (MMSE)

[†] Prueba de conexión numérica, prueba de conexión de figuras, prueba de bloques y prueba de figuras incompletas

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Una de las complicaciones más frecuentes de la insuficiencia hepática crónica es el desarrollo de la encefalopatía hepática que se puede presentar en forma subclínica como encefalopatía hepática mínima.

Se ha observado que la encefalopatía hepática mínima incrementa el riesgo de sufrir accidentes al conducir, deteriora la calidad de vida y predispone al desarrollo de encefalopatía clínica.

Actualmente se dispone de pocas evidencias acerca de alternativas terapéuticas para el tratamiento de la encefalopatía hepática mínima. Se ha sugerido que la administración de disacáridos no absorbibles mejora la encefalopatía y la calidad de vida de los pacientes. Por tal motivo se plantea evaluar la eficacia de la administración de lactosa para el tratamiento de EHM en pacientes con mala digestión de la lactosa.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el efecto de la administración de lactosa en pacientes con insuficiencia hepática crónica que presentan encefalopatía hepática mínima?

JUSTIFICACIÓN

La lactosa en los pacientes con mal digestión de lactosa ha probado su eficacia en el tratamiento de encefalopatía hepática clínica, cuando existe deterioro del estado de conciencia y alteraciones psicomotoras como asterixis. La lactulosa aún no se ha probado en el tratamiento para EHM, cuando no hay manifestaciones clínicas y se requieren pruebas psicométricas para su identificación.

Aunque aún no existe consenso respecto a la indicación y tipo de tratamiento para EHM, hay evidencias que apoyan la utilización de alternativas terapéuticas que permitan disminuir el tránsito intestinal y el pH colónico, con el propósito principal de disminuir la producción y absorción de amonio en el intestino y así evitar el efecto deletéreo del incremento de amonio en sangre sobre el estado de conciencia del paciente con insuficiencia hepática crónica.

Hasta ahora se han realizado 3 ensayos clínicos utilizando simbióticos, probióticos y disacáridos no absorbibles, los cuales muestran mejoría de la encefalopatía hepática mínima y la calidad de vida de los pacientes con insuficiencia hepática crónica. El estudio propuesto representa una de las opciones que actualmente se están explorando para el tratamiento de la EHM.

En el presente estudio se propone utilizar lactosa, considerando que actuaría de manera similar a la lactulosa, en los pacientes con mal digestión de lactosa;^{51 52} además es de menor costo que todos los disacáridos sintéticos y por lo tanto su disponibilidad es mayor en todos los hospitales de México.

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar la eficacia de la administración de lactosa en pacientes con encefalopatía hepática mínima.

Objetivos específicos

1. Evaluar el efecto de la administración de la lactosa sobre el resultado de las pruebas psicométricas de los pacientes con encefalopatía hepática mínima.
2. Evaluar el efecto de la administración de lactosa sobre la calidad de vida de los pacientes con EHM.

HIPÓTESIS

Hipótesis general

La encefalopatía hepática mínima mejora en los pacientes con cirrosis después de la administración de lactosa, en comparación con el grupo placebo.

Hipótesis específicas

1. El resultado de las pruebas psicométricas para medir encefalopatía mínima mejora en el 65% de los pacientes después de la administración de lactosa en comparación con el 7% de los pacientes que reciben placebo.⁴⁸
2. La puntuación global para el cuestionario de calidad de vida mejora después de la administración de lactosa en pacientes con EHM al obtener un promedio igual a 3.77 ± 1.25 puntos, en comparación con un promedio de 10.39 ± 2.03 puntos en el grupo placebo.⁴⁸

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Ensayo clínico aleatorizado doble ciego.

Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de insuficiencia hepática crónica de cualquier etiología que acudan al Laboratorio de Investigación en Gastroenterología del Centro Médico Nacional Siglo XXI y al Departamento de Gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

Criterios de Selección

Criterios de inclusión

- Hombres o mujeres entre 18 y 65 años
- Diagnóstico de mala digestión de lactosa, por medio de la medición de hidrógeno y metano en aliento (excreción de H₂ >20 ppm, excreción simultánea H₂+CH₄>17 ppm), con síntomas leves- moderados de intolerancia.
- Diagnóstico de insuficiencia hepática crónica mediante la medición de la reserva hepática utilizando prueba de metacetina (valores inferiores a 14.6 deltas/1000)⁵³, de cualquier estadio de Child-Pugh.
- Diagnóstico de encefalopatía hepática mínima mediante pruebas psicométricas y flicker.^{24 25 28} (Anexo 1)

Criterios de exclusión

- Tratamiento de encefalopatía hepática con lactulosa, lactitol, rifaximina, neomicina, metronidazol y/o suplementos con fibra
- Utilización reciente de antibióticos (<6 semanas)
- Hemorragia gastrointestinal
- Cáncer de hígado
- Utilización de medicamentos antiepilépticos, psicoestimulantes, sedantes, antidepresivos, benzodiazepina, antagonistas de benzodiazepina
- Insuficiencia renal grave (creatinina sérica >1.5 mg/dl)
- Insuficiencia cardíaca congestiva grados III y IV, de la clasificación New York Heart Association (NYHA)
- Antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
- Antecedente de desórdenes neurológicos o psiquiátricos, que afecten la habilidad para desarrollar las pruebas neuropsicológicas.
- Historia de consumo reciente de drogas o alcohol (<6 semanas)
- Pacientes con trastornos oftalmológicos no corregidos.
- Pacientes con participación previa (< 30 días) o simultánea en otros estudios
- Síntomas graves de intolerancia a la lactosa (Anexo 2)

Tamaño de muestra

Para el cálculo de tamaño de muestra se tomó en cuenta el principal evento de desenlace: encefalopatía hepática mínima. Para el cálculo se menciona también calidad de vida, sin embargo se ha determinado que ésta es una variable secundaria. Para tal fin, se han empleado los resultados obtenidos en el ensayo clínico de Prasad S, et al⁴⁸, y el tamaño de muestra que resulte mayor entre estos dos eventos será el que defina el número de pacientes.

Encefalopatía hepática mínima

En el grupo tratamiento con lactulosa, el 65% (π_1) de los pacientes mejoró en comparación con el 7% (π_2) de pacientes que recibió placebo. Para hacer el cálculo del tamaño de muestra se utilizó la siguiente fórmula para diferencia de proporciones, considerando un error alfa (α) del 5% y un error beta (β) del 20%⁵⁴

Donde:

Error alfa del 5% (z_α) = 1.96

Error beta del 20% (z_β) = 0.84

Proporción de pacientes que se espera mejoren con tratamiento (π_1) = 65%

Proporción de pacientes que se espera mejoren con placebo (π_2) = 7%

$$n = \left[\frac{z_\alpha \sqrt{2\pi_1(1-\pi_1)} + z_\beta \sqrt{\pi_1(1-\pi_1) + \pi_2(1-\pi_2)}}{\pi_1 - \pi_2} \right]^2$$

El número de pacientes calculado por grupo es de 14, y al considerar el 20% de las pérdidas durante el seguimiento se necesitará una muestra de 17 pacientes por grupo de tratamiento.

Calidad de vida

El evento principal de resultado del estudio es la EHM, en cambio la calidad de vida representa un evento secundario de resultado, para el cual se ha determinado el tamaño de muestra. Tomando en cuenta como evento de resultado el resultado global del cuestionario de calidad de vida, el grupo que recibió lactulosa en el estudio de Prasad S, et al ⁴⁸ mejoró su puntaje para el cuestionario de calidad de vida obteniendo una media de 3.77 ± 1.25 puntos (μ_1), en comparación con 10.39 ± 2.03 puntos (μ_2). Para hacer el cálculo del tamaño de muestra se utilizó la fórmula para diferencia de medias, considerando un error alfa (α) del 5% y un error beta (β) del 20%,⁵⁴

Donde:

Error alfa del 5% (z_α) = 1.96

Error beta del 20% (z_β) = 0.84

Media del grupo tratamiento (μ_1) = 3.77

Media del grupo placebo (μ_2) = 10.39

Desviación estándar esperada entre grupos (s^2) = 1.25

$$n = \frac{2s^2(z_\alpha + z_\beta)^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

El número de pacientes calculado por grupo es de 10, y al considerar el 20% de las pérdidas durante el seguimiento se necesitará una muestra de 12 pacientes por grupo de tratamiento, en total 24 pacientes por grupo.

El número a considerar para el tamaño de muestra será el calculado para encefalopatía hepática mínima, 17 pacientes por grupo.

Variables

Todos los pacientes que ingresen al estudio tendrán el diagnóstico de encefalopatía hepática mínima mediante las pruebas psicométricas y la frecuencia crítica de parpadeo (flicker). La variable principal de desenlace será el cambio observado tanto en pruebas psicométricas como con flicker, después de la intervención con lactosa.

Variables de resultado

Variable: Encefalopatía hepática mínima mediante pruebas psicométricas

Definición conceptual

Alteración de pruebas psicométricas en presencia de afección neurológica, y en ausencia de un estado normal de conciencia.³. El conjunto de 5 pruebas psicométricas permite medir dicha alteración al evaluar los siguientes rubros: rapidez y agudeza motora, percepción visual, orientación del espacio visual, construcción visual, concentración y atención.

Definición operacional

Al aplicar las 5 pruebas psicométricas a cada sujeto, se obtienen resultados individuales en segundos. Tomando en cuenta una población de referencia, se introduce la edad y los años de escolaridad en una ecuación de regresión lineal múltiple para hacer un ajuste por estas variables y además calcular el resultado teórico que debería obtener cada sujeto en cada prueba. Posteriormente se calcula la diferencia entre el valor obtenido en la prueba y el valor esperado, y lo dividimos por la desviación estándar de la población de referencia. De esta forma se calcula el número de desviaciones estándar (DE) que supera el resultado real del esperado, tanto en positivo (buena realización de la prueba), como negativo (mala realización de la prueba). Cada desviación estándar es un punto negativo: una diferencia de ± 1 DE se asigna un puntaje de 0 puntos; entre 1 y 2 DE se asigna un valor de - 1 punto; aquellos entre 2 y 3 DE se asigna un valor de -2 puntos; y cuando la variación es mayor a 3 DE el valor asignado es igual a -3 puntos. Se hace la sumatoria de la variación obtenida en cada una de las 5 pruebas psicométricas para obtener un puntaje global. Se hará el diagnóstico de EHM cuando el puntaje global sea menor a -4 puntos. La mejoría de la EHM después de la intervención se entiende como la obtención de un puntaje global de las pruebas psicométricas mayor o igual a - 4 puntos. Para facilitar el cálculo de los valores esperados mediante las ecuaciones de regresión lineal múltiple y su comparación con los valores obtenidos, está disponible un programa computacional <http://www.redeh.org>²⁴, que permite administrar la información de forma más sencilla y rápida. Es opcional el uso de este programa.

A continuación se muestran las ecuaciones de regresión lineal múltiple y la desviación estándar respectiva de cada prueba para determinar el valor esperado para cada individuo ajustado por edad y escolaridad.

Test	Coficiente	DE	Fórmula
TSN	0,73	10,45	$TSN = 56,8 - 0,614 \times edad + 1,317 \times educación$
TCN-A	0,48	21,30	$TCN-A = 26,772 + 0,596 \times edad - 1,519 \times educación$
TCN-B	0,56	44,74	$TCN-B = 31,638 + 1,856 \times edad - 2,809 \times educación$
TMS	0,30	23,30	$TMS = 61,346 + 0,236 \times edad - 1,279 \times educación$
TLQ	0,52	25,62	$TLQ = 51,303 + 1,043 \times edad - 0,99 \times educación$

Tipo de variable: cualitativa nominal

Variable: Encefalopatía hepática mínima mediante frecuencia crítica de parpadeo (flicker) ²¹

Definición conceptual

Alteración del umbral de la frecuencia crítica de parpadeo (FCP), el cual evalúa la habilidad de discriminación visual y el estado general de alerta de una persona; utilizando el Sistema de prueba de Schuffried (Dr. Schuffried Inc.). La prueba consiste en la estimulación intrafoveal con un diodo luminoso (longitud de onda 650 nm, luminiscencia 270 cd/m², intensidad luminosa 5.3 mcd) mediante un sistema de lentes cóncavo-convexo, que permite la adaptación del ojo a una imagen virtual de una fuente de luz a 12 metros de distancia. Los pulsos de luz rectangulares a razón 1:1 entre el impulso visual y el intervalo se usan con incrementos y decrementos de la frecuencia en estados graduales de 0.5 a 0.1 Hz/segundo. Un incremento ascendente de la frecuencia de luz comenzando desde 25 Hz, permite la determinación del umbral de la fusión-frecuencia, la cual es la frecuencia en que la luz parpadeante es percibida por el paciente como una luz fusionada o bien definida. Inversamente, al disminuir la frecuencia de las pulsaciones de luz desde 60 Hz o menos, el umbral de la FCP se determina cuando la luz fusionada cambia a una luz oscilante.

Definición operacional

Medición del umbral de FCP a partir de la estimulación intrafoveal con un diodo luminoso, a partir de 60 Hz en forma decreciente. Se considera el umbral para la FCP cuando el paciente percibe cualquier cambio en el color, forma, posición o movimiento del punto rojo y cuando el estímulo luminoso se convierta en parpadeo. La frecuencia de oscilación se mide en el paciente 8 veces y el valor de la media se obtiene para determinar la presencia de EHM. El procedimiento completo toma aproximadamente 10 minutos. El diagnóstico de EHM se establece cuando el valor obtenido en el flicker es <39Hz.

Tipo de variable: cualitativa nominal

Variable: Calidad de vida

Definición conceptual

Medición del efecto de las hepatologías crónicas en el cambio del estado de salud a lo largo del tiempo. ²⁷

Definición operacional

El cuestionario tiene 29 ítems subdividido en 6 dimensiones: síntomas abdominales, fatiga/cansancio, síntomas sistémicos, actividad, función emocional y preocupación. Los ítems se contestan en una escala tipo Likert con 7 opciones de respuesta en la cual el 1 se refiere a la máxima frecuencia (siempre) y el 7 a la mínima frecuencia (nunca). La puntuación de cada dimensión se obtiene sumando las medias de las puntuaciones para cada ítem en la dimensión y dividiendo por el número de ítems en esa dimensión. Así se obtiene una puntuación para cada dimensión

que va de 1 a 7. La puntuación global para el cuestionario se obtiene sumando las puntuaciones para cada dimensión. Cuanto más baja sea la puntuación peor la calidad de vida. ²⁷

Tipo de variable: cuantitativa discreta

Otras variables de interés

Variable: Clasificación Child-Pugh

Definición conceptual

Evalúa la reserva funcional hepática, mediante 5 parámetros que se gradúan en tres niveles cada uno para sumarlos y dar un puntaje total: ascitis, encefalopatía, albúmina, tiempo de protrombina (TP). ¹⁰⁻¹⁵

Definición operacional

Clasificación Child-Pugh para cirrosis			
Parámetro	1	2	3
Ascitis	Ninguna	Leve	Moderada
Encefalopatía	Ninguna	Leve a moderada (estadio I-II)	Moderada a grave (estadio III- IV)
Bilirrubina	<2	2 a 3	>3
Albúmina	>3.5	2.8 a 3.5	<2.8
TP	1 a 3	4 a 6	>6

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Variable: Ascitis

Definición conceptual

Acumulación de líquido en la cavidad abdominal.

Definición operacional

Es subjetiva, y se clasifica según la evidencia clínica en ausente, leve, moderada y severa

Tipo de variable: Cualitativa ordinal

Escala de medición: Ausente, Leve (detectable únicamente por ultrasonido, Moderada (presencia de signos clínicos de ascitis), grave (presencia de ascitis a tensión)

Tratamientos

Variable: Leche entera

Definición conceptual

Leche con concentración normal de lactosa

Definición operacional

Administración diaria de 500 ml de leche entera en administrado en dos tomas de 250 ml cada 12 horas con un contenido de 24 g de lactosa diario.

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Variable: Leche deslactosada

Definición conceptual

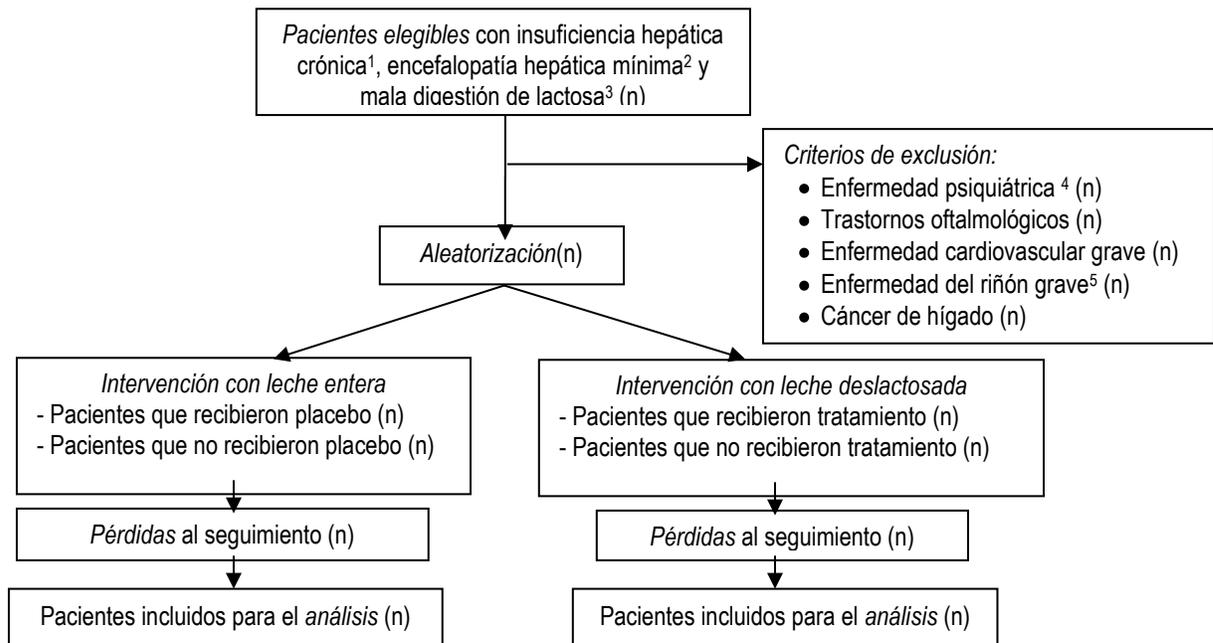
Leche con concentración baja de lactosa

Definición operacional

Administración diaria de 500 ml de leche deslactosada administrada en dos tomas de 250 ml cada 12 horas con un contenido de 3.5 g de lactosa al día.

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Diagrama de ensayo clínico



¹Prueba en aliento con metacetina

³Prueba de intolerancia a la lactosa

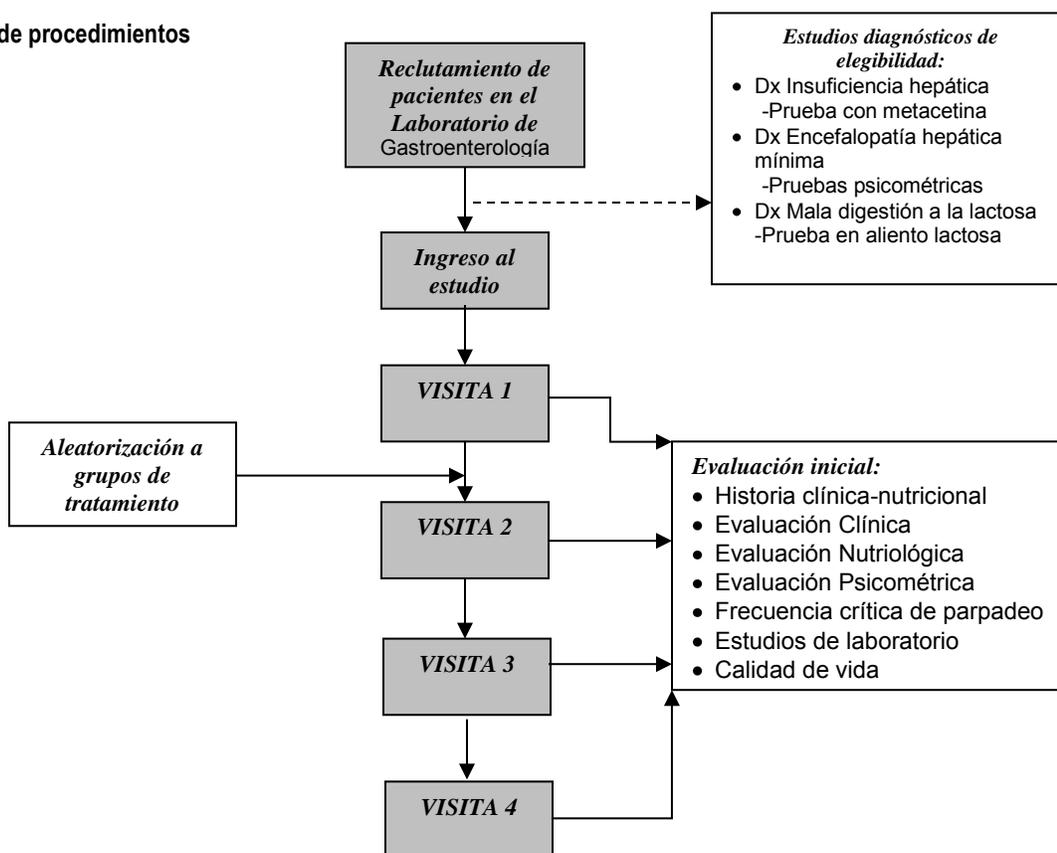
⁵ Creatinina sérica > 1.5

²Pruebas psicométricas

⁴ Mini Metal State Examination (MMSE)

MANIOBRA O INTERVENCIÓN

Diagrama de procedimientos



Descripción de la maniobra o intervención

Los pacientes con diagnóstico de insuficiencia hepática crónica que acudan al Laboratorio de Investigación en Gastroenterología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, serán invitados a participar en el estudio. Al estudio ingresarán pacientes con diagnóstico de EHM, y la variable de desenlace será la mejoría de dicha variable después de la administración de lactosa. La mejoría se definirá como la obtención de un puntaje global de las pruebas psicométricas mayor o igual a - 4 puntos.

Los que den su consentimiento para participar en el estudio se les realizará: la prueba en aliento con metacetina para confirmar el diagnóstico de insuficiencia hepática crónica (valores inferiores a 14.6 deltas/100)⁵³; las cinco pruebas psicométricas para establecer el diagnóstico de EHM (ANEXO 1) y la prueba en aliento con lactosa para la evaluación de mala digestión e intolerancia a la lactosa (ANEXO 2). En el proceso de aleatorización únicamente se incluirán pacientes con insuficiencia hepática, que presenten encefalopatía hepática mínima y tengan intolerancia a la lactosa previa firma del consentimiento informado.

El evento de resultado será medido como la mejoría de la encefalopatía hepática mínima después de la administración de lactosa, cuando el puntaje global para las pruebas psicométricas sea menor a -4 puntos. Esta

variable está representada por un índice que está conformado por el conjunto de 5 pruebas psicométricas. Los valores numéricos obtenidos de las pruebas psicométricas se comparan con valores de referencia establecidos en pacientes con insuficiencia hepática crónica y, además se ajustan mediante ecuaciones de regresión lineal múltiple para las variables de edad y años de escolaridad. *ANEXO 1.*^{24 25 28}

En la literatura, el tratamiento para EHM mejora las pruebas psicométricas, calidad de vida y la concentración de amonio en sangre a partir del séptimo día de tratamiento.⁵⁵⁻⁵⁷ Por tal motivo, una vez que el paciente ingrese al estudio será evaluado en 4 ocasiones por el médico gastroenterólogo y la nutrióloga: al inicio y en los días 7, 14, 21 y 28 después de haber iniciado el tratamiento. A todos los pacientes se les realizará historia clínica completa, una evaluación nutricional, estudios bioquímicos, pruebas psicométricas y se aplicará un cuestionario de calidad de vida (CDLQ)²⁷. (*ANEXO 3*) El instrumento de recolección de datos se muestra en el *ANEXO 4.*^{42 44 48}

La historia clínica y la exploración física serán realizadas por el médico, se determinará el estadio de la enfermedad hepática mediante el indicador Child-Pugh; se encuestará a los pacientes para conocer el consumo del alcohol u otras sustancias que pudiesen alterar el sistema nervioso central.

La evaluación nutricional comprenderá la evaluación de variables antropométricas y dietéticas, la cual será aplicada por una nutrióloga: incluyendo frecuencia de consumo de alimentos y recordatorio de 24 horas. Entre los estudios bioquímicos se incluirán los siguientes: pruebas de función hepática completas (AST, ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, bilirrubina directa e indirecta, GGT), plaquetas, tiempo de protrombina, índice de riesgo nutricional, proteínas totales, albúmina sérica, colesterol, triglicéridos, perfil tiroideo, biometría hemática completa, glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, cloro y amonio.

La muestra de sangre venosa se obtendrá con el paciente en ayuno en la primera y última visita. Dos muestras de sangre de 5 ml serán colectadas en tubos heparinizados para medir parámetros de biometría hemática y tiempos de coagulación. Dos muestras de sangre venosa de 5 ml serán colectados en tubos no heparinizados para obtener suero y determinar las pruebas de función hepática, química sanguínea y electrolitos séricos. Las muestras se procesarán en el Laboratorio de Gastro-Hepatología del Centro Médico Nacional Siglo XXI y los resultados se obtendrán en el término de 24hr. La cantidad de muestra total recolectada será de 20 ml.

El conjunto de pruebas para diagnosticar encefalopatía hepática mínima están conformadas 5 pruebas psicométricas que se describen en el *ANEXO 1*: prueba de símbolos y número, prueba de conexión numérica A, prueba de conexión numérica B, prueba de punteado seriado y prueba de la línea quebrada.^{24 25 28}

El cuestionario de calidad de vida CDLQ, cuestionario para pacientes con enfermedad hepática crónica es auto-administrado. Contiene 29 ítems en 6 dimensiones: síntomas abdominales, fatiga/cansancio, síntomas sistémicos, actividad, función emocional y preocupación. El cuestionario arroja una puntuación determinada por la sumatoria de

cada ítem para determinar la calidad de vida global o por dimensión respectivamente. Cuanto más baja sea la puntuación peor la calidad de vida.

Después de la selección y cumplimiento de los criterios de inclusión, los pacientes serán aleatorizados a uno de los 2 grupos de tratamiento: grupo con leche entera y grupo control con leche deslactosada (la aleatorización se hará por un monitor externo utilizando la página www.randomization.com para obtener números aleatorios, además conservará en secreto el código clave de asignación hasta la finalización del estudio).

Cegamiento

Dadas las probables manifestaciones clínicas de la intolerancia a la lactosa que hacen poco probable mantener el doble ciego, se considera insignificante su impacto sobre los valores de respuesta de las pruebas psicométricas. Como un intento para mantener el ciego existirá un doble observador para la evaluación del desenlace de los pacientes.

Grupos de tratamiento

Los pacientes asignados al grupo de leche entera recibirán dos dosis de 200 ml de leche entera al día, equivalente a recibir 24 g de lactosa por día. Los pacientes asignados al grupo control recibirán 200 ml de leche deslactosada cada 12 horas; equivalente a recibir 3.5 g de lactosa al día. La leche será proporcionada en cada una de sus visitas para cubrir 8 días de tratamiento; cantidad suficiente para cubrir el periodo hasta su siguiente visita.

La leche entera y la leche deslactosada tienen características organolépticas similares con la única diferencia en el contenido de lactosa, y se presentarán para su administración en empaques iguales (control del cegamiento).

La leche entera o leche deslactosada formará parte de la dieta diseñada para cada paciente, es decir el contenido de macronutrientes de la leche administrada formará parte del cálculo total de la dieta. El requerimiento de energía diario se calculará con la fórmula de Harris-Benedict, se considerará el aporte de 1.2 g/Kg peso de proteína, 50-60% de hidratos de carbono y 20-25% de lípidos. La dieta se fraccionará en 5 tiempos de comida al día.

MANIOBRA DE TRATAMIENTO PARA AMBOS GRUPOS

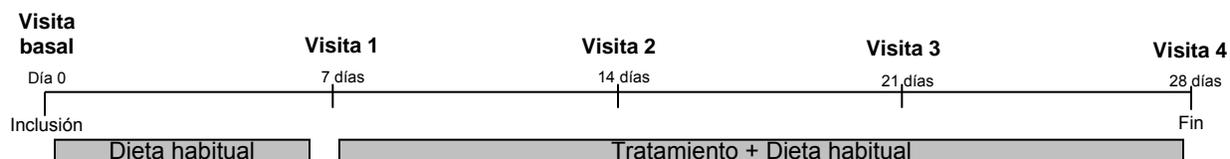
<i>Grupo tratamiento</i>	<i>Grupo control</i>
Dieta isocalórica 30 kcal/Kg peso ideal	Dieta isocalórica 30 kcal/Kg peso ideal
Proteína 1.2 g/kg peso	Proteína 1.2 g/kg peso
Lípidos 20-25%	Lípidos 20-25%
Hidratos de carbono 50-60%	Hidratos de carbono 50-60%
Se incluyen 2 dosis de 200 ml leche entera con 12 g de lactosa y 7.75 g de proteína cada una.*	Se incluyen 2 dosis de 200 ml leche deslactosada con 1.75 g de lactosa y 7.75 g de proteína cada una*

*El contenido de proteína de la leche contribuye al contenido total de las proteínas de la dieta

Las controles subsecuentes se harán cada semana los días 7, 14, 21 y 28 después de iniciado el tratamiento e incluirán evaluación clínica, nutricional y aplicación de pruebas psicométricas. Se evaluará el apego a tratamiento mediante el llenado de una bitácora específica, la recolección de los envases o envolturas del producto consumido y se encuestará al paciente con un recordatorio de 24 horas para conocer las características de la dieta del paciente. Si la dieta ha sufrido cambios desde la visita previa se darán recomendaciones específicas para evitar o promover el consumo de alimentos específicos, tratando de mantener su dieta habitual.

Se hará énfasis en el registro de productos que pudiesen afectar la evolución de la encefalopatía hepática mínima, y se controlará el uso de los mismos durante el periodo de intervención específicamente variables de dieta como cantidad de fibra y disacáridos (como fructosa), consumo de productos lácteos (lactosa) y alcohol. Este registro se obtendrá de la bitácora que el paciente completará diariamente y de la encuestas en cada una de sus visitas de control. Al inicio del proyecto a los pacientes se les dará recomendaciones dietéticas y en cada seguimiento se realizará una evaluación de la dieta mediante la aplicación de un cuestionario de frecuencia de consumo y un recordatorio de 24 horas. También se llevará un registro de los medicamentos utilizados para el tratamiento de los pacientes y las comorbilidades que presenta el paciente.

Al finalizar el estudio después de 28 días se tomará una muestra de 20 ml sangre venosa para la medición de pruebas bioquímicas incluyendo la medición de amonio en suero.



Frecuencia de las mediciones

Medición	Visita basal	Visita 1 (subsecuente)	Visita 2 (subsecuente)	Visita 3 (subsecuente)	Visita 4 (final)
Historia clínica	x				
Prueba de lactosa	x				
Evaluación médica	x	x	x	x	x
Evaluación nutricional	x	x	x	x	x
Estudios de laboratorio	x				x
Pruebas psicométricas	x	x	x	x	x
Calidad de vida	x	x	x	x	x

Eventos adversos

Los efectos adversos asociados al uso de lactosa incluyen náusea, diarrea, dolor abdominal y/o malestar estomacal (anexo 2). Se sabe que estos efectos ocurrirán tempranamente, después de tomar la lactosa. Los pacientes que no puedan continuar con el tratamiento debido a eventos adversos graves serán considerados para el análisis por intención de tratar si por lo menos completaron una semana de tratamiento.

Medidas de seguridad

Se harán evaluaciones clínicas y de laboratorio en cada visita, todas ellas orientadas a detectar los efectos graves de intolerancia a la lactosa (anexo 2). Cuando la aparición de estos efectos no coincidía con las visitas programadas, los pacientes dispondrán de las instrucciones necesarias para comunicarse con los investigadores responsables de inmediato.

Procedimiento a seguir en caso de eventos adversos

En caso de ocurrencia de eventos adversos leves o moderados se continuará con vigilancia estrecha de pacientes, a fin de descartar otra patología o indicar la suspensión del tratamiento en caso de aumentar gravedad de los síntomas. La duración máxima de esta vigilancia será de 5 días.

Plan de Análisis

Se analizarán todos los pacientes que completen al menos 1 semana de tratamiento, en este caso se realizará un análisis de intención a tratar.⁵⁸ Los pacientes que no entre al proceso de aleatorización no serán incluidos en el análisis del estudio.

Analizaremos las características basales para determinar comparabilidad entre grupos: edad, género, etiología de cirrosis y presencia de ascitis. Al final del estudio, el evento principal de resultado a comparar entre los grupos, será la mejoría de encefalopatía hepática mínima evaluada mediante pruebas psicométricas, considerando un punto de corte menor a -4 puntos para hacer el diagnóstico de EHM. En tanto que, la evaluación de la calidad de vida y la medición de la concentración de amonio en sangre serán variables secundarias.

La mejoría de la encefalopatía hepática mínima evaluada mediante el resultado de las pruebas psicométricas será estudiada como variable cualitativa nominal (con EHM y sin EHM). El puntaje para el cuestionario de calidad de vida será examinado como variable cuantitativa discreta.

Análisis estadístico

Se hará una comparación basal entre grupos para las siguientes variables: edad, género, etiología de cirrosis, escala de Child-Pugh y presencia de ascitis. Para comparar edad se utilizará t de Student, para la variable género y etiología

de la cirrosis se usará chi 2; para escala de Child-Pugh y presencia de ascitis utilizaremos la prueba U de Mann Whitney.

La mejoría de EHM entre grupos de tratamiento (lactosa y placebo), se evaluará utilizando ji-cuadrada. La mejoría para EHM se entiende como la obtención de un resultado global del conjunto de pruebas psicométricas mayor o igual a -4 puntos para indicar que ya no existe EHM, por lo tanto el resultado es dicotómico: SI hay EHM o No hay EHM.

Se hará un análisis de Mantel-Haenzel para controlar las variables de confusión: Child-Pugh, dieta, comorbilidades y medicamentos. Si más de una variables de confusión resulta significativa después de hacer el análisis de Mantel-Haenzel, se hará un análisis multivariado de regresión logística múltiple para medir la variable de desenlace que es la mejoría de la EHM ajustando por los factores de confusión.

En todos los casos se considerará un valor de $p < 0.05$ para significancia estadística. La base de datos será elaborada y procesada en el programa estadístico SPSS versión 16.

Recursos humanos y materiales

Participarán en el protocolo dos médicos, dos nutriólogas, un químico y un monitor externo encargado de la aleatorización y conservación de los números y contenido de cada tratamiento. Los recursos para la realización del estudio serán aportados parcialmente por el Laboratorio de Investigación en Gastro-hepatología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del IMSS y del Departamento de Gastroenterología del INCMNSZ; se solicitará apoyo complementario al FIS del IMSS y al CONACyT.

Cronograma de actividades

Actividad	2010				2011												2012		
	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	
Revisión bibliográfica	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Elaboración de protocolo	x	x																	
Comité de Ética	x	x	x	x															
Elaboración de formatos	x	x																	
Piloto de los formatos	x	x	x																
Inclusión Pacientes				x	x	x	x	x	x	x	x	x							
Seguimiento Pacientes				x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x					
Exámenes de laboratorio				x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x					
Análisis de Información							x	x	x	x			x	x	x	x			
Estructuración de Informe Final															x	x			
Envío a Publicación																	x	x	

PRECEPTOS ÉTICOS

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, el estudio se considera de riesgo mínimo. El protocolo de investigación se ha elaborado de acuerdo a los lineamientos de CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)^{59 60} para ensayos clínicos aleatorizados. El protocolo de estudio ha sido aprobado por la Comisión de Investigación Científica del IMSS con el número 2010-785-016.

La carta de consentimiento informado (ANEXO 5) ha sido elaborada de acuerdo a los lineamientos de la Declaración de Helsinki, las disposiciones de la Secretaría de Salud en materia de investigación en humanos y los requerimientos del Comité de Ética de la Coordinación en Salud del IMSS.

El médico determinará si el paciente es candidato para ingresar al estudio y entonces se le invitará al paciente a participar en el estudio mediante la explicación del proyecto y la exposición de la carta de consentimiento informado para solicitar su firma si el paciente voluntariamente accede a participar en el estudio.

Al participar en el estudio de investigación el paciente obtendrá el beneficio de conocer los resultados de las pruebas que se le apliquen, y el conocimiento del estado de salud actual relacionado con la insuficiencia hepática crónica. De acuerdo a los resultados finales, se le informará a cada paciente si la lactosa es una alternativa para el tratamiento de EHM. Los resultados de este estudio contribuirán a la investigación médica y por ende a la sociedad. La información de cada paciente se mantendrá de forma confidencial en todo momento.

RESULTADOS

Diecinueve pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. Por metodología del protocolo, la aleatorización al tratamiento se hizo por bloques de cuatro pacientes. Dado que el número de pacientes incluidos hasta este momento, fue en número impar, los grupos son diferentes por un paciente. El grupo tratamiento que recibió leche entera incluyó 9 pacientes y el grupo control que recibió leche deslactosada incluyó 10 pacientes.

Análisis al ingreso

La edad promedio ($\pm s$) de los diecinueve pacientes incluidos en el estudio fue de 59 años (± 12.2). Catorce pacientes fueron mujeres (67%). El promedio de escolaridad fue de 8.57 (± 4.6) años, siendo la primaria el grado que predominó entre los pacientes (48%). La ocupación más frecuente de los pacientes fue el hogar (62%), seguido de profesionistas laborando (14%), jubilados (14%) y otros (10%). **[Cuadro 1]**

Cuadro 1. Características Demográficas (N=19)

Variable	f (%)
Mujeres, $n(\%)$	12 (63)
Edad, $\bar{x} \pm s$ años	59.4 \pm 12.2
Escolaridad, $\bar{x} \pm s$ años	8.57 \pm 4.6 (2,20)
Primaria, $n(\%)$	10 (48)
Secundaria, $n(\%)$	6 (29)
Preparatoria, $n(\%)$	2 (10)
Licenciatura, $n(\%)$	3 (14)
Ocupación	
Hogar, $n(\%)$	13 (62)
Profesionista, $n(\%)$	3 (14)
Jubilado, $n(\%)$	3 (14)
Otros*, $n(\%)$	2 (10)

*Otros: comerciante, costurero, empresario, gestor despacho, herrero, profesionista, técnico optometrista.

Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial, gastritis y diabetes mellitus en 9 (43%), 9 (43%) y 5 (24%) pacientes respectivamente. La enfermedad por reflujo gastroesofágico se presentó en 2 (10%) pacientes, así como la dislipidemia e insuficiencia renal en un paciente respectivamente (5%). Ningun paciente consume alcohol en la actualidad, sólo uno (5%) fuma actualmente, cuatro (19%) tienen antecedente de tabaquismo, dos (10%) realizan actividad física de al menos 30 minutos diarios en al menos 5 días a la semana y 3 (14%) tienen antecedente de haber realizado actividad física en su vida. **[Cuadro 2]**

Cuadro 2. Frecuencia de comorbilidades y estilo de vida (N=19)

Comorbilidades	n (%)
Hipertensión Arterial	9 (43)
Gastritis	9 (43)
Diabetes mellitus	5 (24)
ERGE	2 (10)
Dislipidemia	1 (5)
Insuficiencia Renal	1 (5)
Insuficiencia Cardíaca	0
Estilo de vida	
Alcohol	0
Tabaquismo	1 (5)
Antecedente de tabaquismo	4 (19)
Actividad física	2 (10)
Antecedente de actividad física	3 (14)

Dieciocho pacientes (85%) reportaron presentar algún trastorno oftalmológico. Siete de ellos (33%) tenían presbicia, 5 (24%) miopía, 1 (5%) astigmatismo y 5 (24%) presentaron una combinación de trastornos. El 29% (6 pacientes) han sufrido algún evento infeccioso no relacionado con la enfermedad hepática: 4 pacientes (19%) con infección de vías urinarias, 1 paciente (5%) con peritonitis y 1 paciente (5%) con tuberculosis renal. Doce de ellos (57%) han recibido una transfusión en algún momento de su vida.

Todos los pacientes tuvieron diagnóstico positivo para las dos pruebas diagnósticas: frecuencia crítica de parpadeo (flicker) y pruebas psicométrica. El punto de corte para hacer el diagnóstico fue: con flicker un valor menor a 39 Hz del promedio de las 8 mediciones realizadas; con las pruebas psicométricas un valor menor a -4 puntos de la escala PHES (psychometric hepatic encephalopathy score). El valor promedio de los resultados obtenidos en cada prueba diagnóstica se muestra en el **[Cuadro 3]**.

Cuadro 3. Pruebas diagnósticas de EHM

Variable	$\bar{x} \pm s$	(Min, Max)
Flicker	35.4 ± 3.1	29.1, 40.4
PHES	-7 ± 2.1	-13, -5
Prueba Conexión Numérica A	87.6 ± 41.2	35, 228
Prueba Conexión Numérica B	264.9 ± 176.8	75, 880
Prueba de puntos seriados	145 ± 164	72, 851
Prueba de línea quebrada	198 ± 48.1	125, 300
Prueba Conexión Figuras A	120 ± 76	43, 304
Prueba Conexión Figuras B	185 ± 169	67, 715

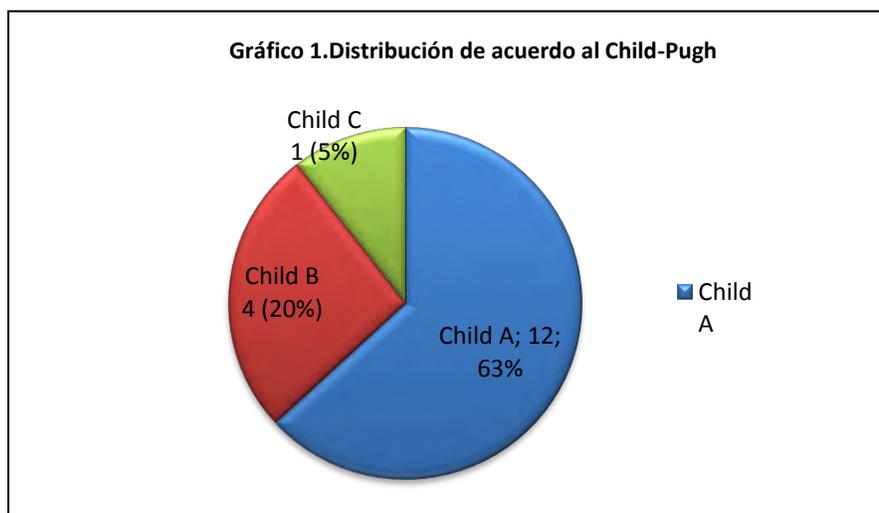
A continuación se muestran la descripción de las variables relacionadas a la enfermedad hepática. Identificando a la infección por virus C, como la causa más frecuente de la cirrosis. De acuerdo a las complicaciones, ninguno de los pacientes había sufrido un evento de encefalopatía hepática clínica. **[Cuadro 4]**

Cuadro 4. Características de Enfermedad Hepática (N=19)

Etiología	n (%)
Hepatitis C	9 (47)
Criptogénica	4 (21)
EHNA ^ε	4 (21)
Alcohólica	2 (11)
Complicaciones	
Várices Esofágicas	17 (81)
LVE ^ε	7 (33)
STDA ^ε	7 (33)
STDB ^ε	5 (24)
Hipertensión Portal	13 (62)
Hemorrágica	7 (33)

^εEHNA: esteatosis hepática no alcohólica, LVE: ligadura de várices esofágicas, STDA: sangrado de tubo digestivo alto, STDB: sangrado de tubo digestivo bajo

En el siguiente gráfico se puede observar la distribución de los pacientes de acuerdo a la clasificación del Child-Pugh, que nos indica el grado de reserva hepática. **[Gráfico 1]**



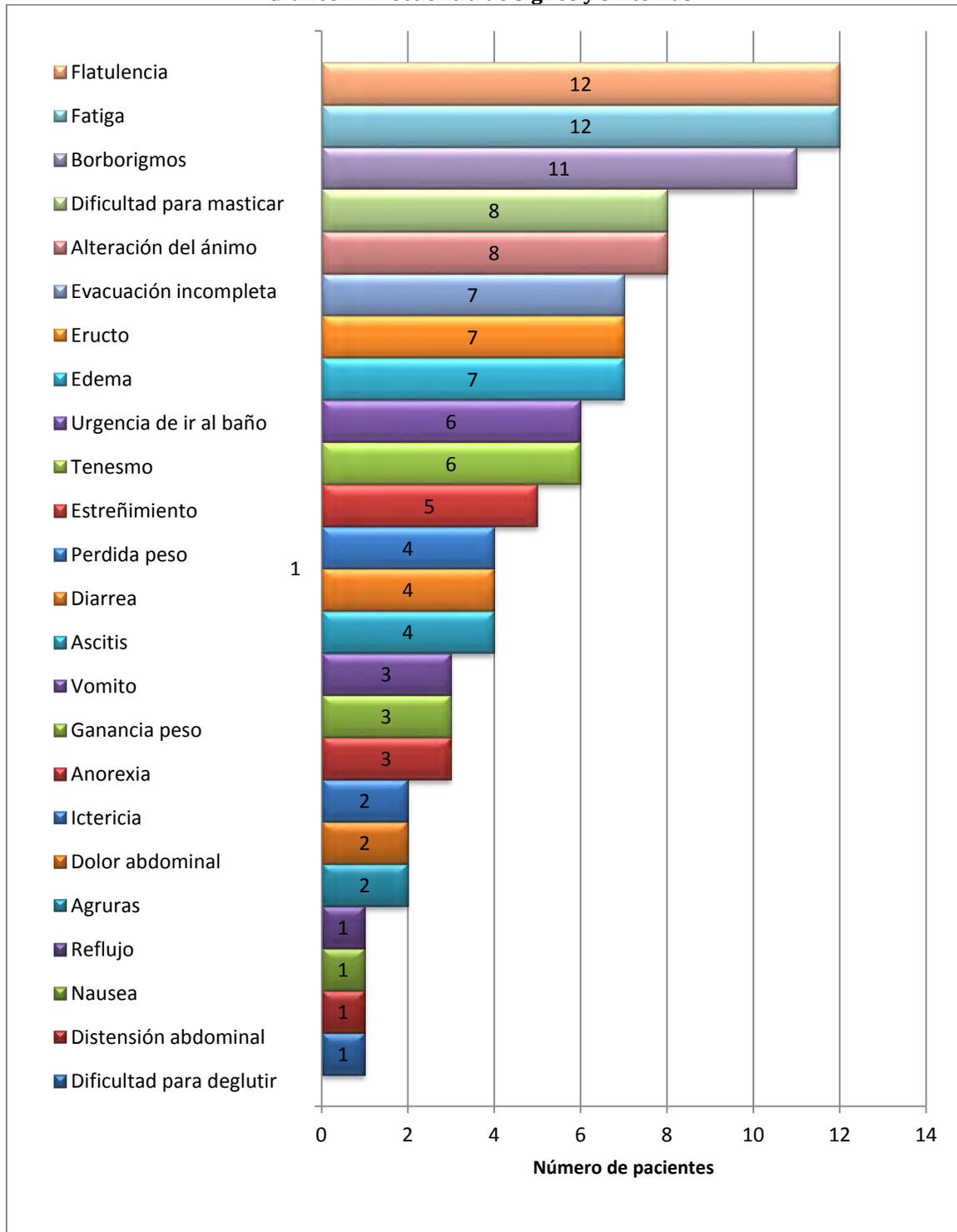
Trece (62%) pacientes tuvieron un diagnóstico positivo de sobrepoblación, después de haber realizado la prueba en aliento con lactulosa.

El número de evacuaciones promedio de los pacientes fue 2 al día, con una mayor frecuencia en evacuación de tipo normal (de acuerdo a la escala de Bristol categoría 4).

El gráfico que se muestra a continuación reporta la frecuencia de signos y síntomas en los pacientes del estudio.

[Gráfico 2]

Gráfico 2. Frecuencia de signos y síntomas



Los medicamentos de mayor consumo entre los pacientes fueron: el omeprazol (76%), propranolol (38%), paracetamol (24%), espironolactona (29%) y furosemida (19%).

La descripción de los indicadores antropométricos se muestra a continuación en el **[Cuadro 5]**.

Cuadro 5. Indicadores antropométricos (n=19)

Variable	$\bar{x} \pm s$	(min, max)
Peso, Kg	70 ± 11.8	53, 92
Talla, cm	156 ± 11.2	135, 175
IMC, Kg/m ²	28.7 ± 3.9	21.7, 36.9
Grasa, %	27.9 ± 9.6	9,40
Perímetro abdominal, cm	98.3 ± 11	80, 117
Circunferencia brazo, cm	32.6 ± 4.0	25, 42
Pliegue tricipital, mm	21.1 ± 12	4, 49

Los valores de laboratorio incluyendo el valor del amonio en sangre se muestran en el **[Cuadro 6]**. El 24% de los sujetos (5 pacientes) mostraron un valor de amonio elevado, de acuerdo a la cifra de referencia para pacientes sanos (Valor alterado en mujeres es mayor de 82 mg/dl y mayor a 94 mg/dl para hombres).

Cuadro 6. Indicadores Bioquímicos (N=19)

Variable	$x \pm s$	M (Min, Max)
Glucosa, mg/dl	113.4 ± 32.4	7, 206
Creatinina, mg/dl	0.69 ± 0.2	0.34, 1.17
Proteína total, g/dl	8.8 ± 4.9	6.3, 29.4
Albumina, g/dl	4,14 ± 1.7	3, 11
Bilirrubina total, mg/dl	1.6 ± 1.2	0.55, 5.7
Bilirrubina directa, mg/dl	0.56 ± 0.37	0.17, 1.4
Bilirrubina indirecta, mg/dl	0.82 ± 0.45	0.33, 1.92
Colesterol, mg/dl	142.2 ± 30.2	85, 198
INR	65.8 ± 182.7	1.05, 518
HDL, mg/dl	68.4 ± 63.94	25, 273
LDL, mg/dl	70.6 ± 26.45	26, 109
Triglicéridos, mg/dl	102 ± 36.5	57, 191
Hemoglobina, g/dl	13.4 ± 3.3	3, 19.8
Hematocrito, %	62.4 ± 100	30, 499
Plaquetas, 10 ³ /μL	78.1 ± 51.1	26, 218
Leucocitos, 10 ³ /μL	37.3 ± 151	1.8, 698
Linfocitos, 10 ³ /μL	16.9 ± 62.3	0.54, 287
Sodio, mEq/L	141.9 ± 3.8	132, 147
Potasio, mEq/L	11.2, 15.2	3.7, 42
Calcio, mg/dl	8.1 ± 1.5	5, 9
Amonio, mg/dl	78.4 ± 56.7	57.8 (13, 206)

El consumo promedio de calorías (\pm s) de los pacientes fue de 1579 (\pm 606) kcal, proteína 68.3 (\pm 31.2) gramos, hidratos de carbono 233.4 (\pm 96.7) gramos, lípidos 53.1 (\pm 31.8) gramos y fibra 18.9 (\pm 7.2) gramos. En el [Cuadro 7] se puede observar mayor detalle de los componentes de los macronutrientes y micronutrientes.

Cuadro 7. Indicadores Dietéticos

Variable		
Calorías, Kcal, $x \pm s$ (min, máx.)	1597.2 \pm 606.4	794, 3458
Proteínas, g, $x \pm s$ (min, máx.)	68.3 \pm 31.2	28, 176
Hidratos de Carbono, g, $x \pm s$ (min, máx.)	233.4 \pm 96.7	130, 539
Fibra dietética, g, $x \pm s$ (min, máx.)	18.9 \pm 7.2	5.6, 31
Lípidos, g, $x \pm s$ (min, máx.)	53.1 \pm 31.8	17.7, 140.4
Colesterol	247.9 \pm 172.4	0, 648
Sodio, mg, $x \pm s$ (min, máx.)	1213.4 \pm 638	528, 2664
Cafeína, mg	23.4 \pm 47.8	0, 166
Agua, ml, $x \pm s$ (min, máx.)	1122 \pm 676	0, 3000

Comparabilidad de grupos

En el grupo tratamiento (leche entera) se incluyeron 9 pacientes, mientras que en el grupo placebo (leche deslactosada) se incluyeron 10 pacientes.

A continuación se muestra la relación de las variables de estudio por grupo de tratamiento al momento de la aleatorización, es decir, exactamente en el momento previo a iniciar la intervención.

No se encontró diferencia en las variables demográficas entre grupos de tratamiento, destacando que el promedio de edad mostró una tendencia a la significancia, favoreciendo a los pacientes del grupo placebo con menor edad. En las variables de frecuencia de comorbilidades y estilo de vida, no se observaron diferencias de acuerdo al grupo de tratamiento. [Cuadro 8]

Cuadro 8. Frecuencia de comorbilidades y estilo de vida al momento de la aleatorización

VARIABLES	Grupo tratamiento n=9	Grupo placebo n=10	valor p
Edad, años $x \pm s$	64.5 \pm 14.7	54.82 \pm 7.34	<0.068
Escolaridad, años $x \pm s$	7.6 \pm 3.5	9.5 \pm 5.5	<0.373
Mujeres, f (%)	5 (55)	7 (10)	<0.659
Comorbilidades			
Diabetes mellitus, f (%)	2 (22)	3 (20)	<0.550
Hipertensión Arterial, f (%)	5 (55)	4 (40)	<0.425
Insuficiencia Renal, f (%)	0	1(11)	<0.524

Variables	Grupo tratamiento n=9	Grupo placebo n=10	valor p
Dislipidemia f (%)	0	1 (10)	<0.524
Gastritis f (%)	5 (50)	4 (40)	<0.425
ERGE f (%)	2 (20)	0	<0.214
Antecedente de infecciones f (%)	3 (38)	3 (30)	<0.622
Antecedente de transfusiones f (%)	7 (78)	5 (50)	<0.437
Diagnóstico sobrepoblación	5 (71)	8 (80)	<0.400
ESTILO DE VIDA			
Tabaquismo			
Tabaquismo actual, f (%)	1 (10)	0	<0.228
Antecedente de tabaquismo	3 (30)	1 (10)	
Actividad física			
Actividad física actual, f (%)	1 (10)	1 (10)	<0.765
Antecedente de actividad física	2 (20)	1 (10)	
Características de evacuación intestinal			
Nº evacuaciones diarias	1.6 ± 0.7	2.1 ± 0.8	<0.162
1	5 (50)	3 (30)	<0.323
2	4 (40)	4 (40)	
3	1 (10)	4 (40)	
Nº evacuaciones semanales	11.4 ± 4.7	15.2 ± 5.4	<0.107
Escala Bristol	4.2 ± 1	3.8 ± 0.4	<0.225
3	3 (30)	2 (20)	<0.008*
4	2 (20)	9 (90)	
5	5 (50)	0	

A continuación se muestran las variables de enfermedad hepática sin encontrar diferencia significativa entre grupos.

[Cuadro 9]

Cuadro 9. Frecuencia de características de enfermedad hepática al momento de la aleatorización

Variable	Grupo tratamiento n=9	Grupo placebo n=10	Valor p
Etiología			
VHC, n (%)	5 (56)	4(40)	<0.520
NASH, n (%)	2(22)	2(20)	
Alcohol, n (%)	1(11)	1(10)	
Idiopática, n (%)	1(11)	3(30)	
Child-Pugh			
A, f (%)	7(78)	5 (50)	<0.390
B, f (%)	1(11)	4(40)	
C, f (%)	1(11)	1(10)	

*NASH: esteatosis hepática no alcohólica.

En cuanto a los indicadores antropométricos no se detectaron diferencias entre grupos, a excepción del peso corporal con una tendencia a la significancia favoreciendo con mayor peso al grupo placebo. [Cuadro 10]

Cuadro 10. Indicadores antropométricos al momento de la aleatorización

Variable	Grupo tratamiento n=9	Grupo placebo n=10	Valor p
Peso, x ± s Kg	64.7 ± 9.6	73.9 ± 12.1	<0.069
Talla, x ± s cm	153.5 ± 10.6	158.9 ± 11.1	<0.265
IMC, Kg/m ²	27.7 ± 4.8	29.2 ± 2.9	<0.402
% grasa, x ± s	23.6 ± 9.3	33.2 ± 8.9	<0.030
Perímetro abdominal, x ± s cm	93.9 ± 10.4	97.5 ± 10.3	<0.440
Cadera, x ± s cm	103.7 ± 12.0	98.9 ± 29.8	<0.656
Circunferencia brazo, x ± s cm	32.3 ± 5.9	32.2 ± 2.9	<0.963
PCT, x ± s mm	24.2 ± 12.9	22.6 ± 8.2	<0.728
Resistencia, x ± s ohm	494.2 ± 68.8	544.9 ± 97.0	<0.247
Reactancia, x ± s ohm	58.9 ± 24.5	51.7 ± 9.7	<0.552
Ángulo de fase, x ± s	5.9 ± 1.6	6.3 ± 1.8	<0.668
Impedancia, x ± s ohm	497.8 ± 69.1	471.2 ± 149.0	<0.653

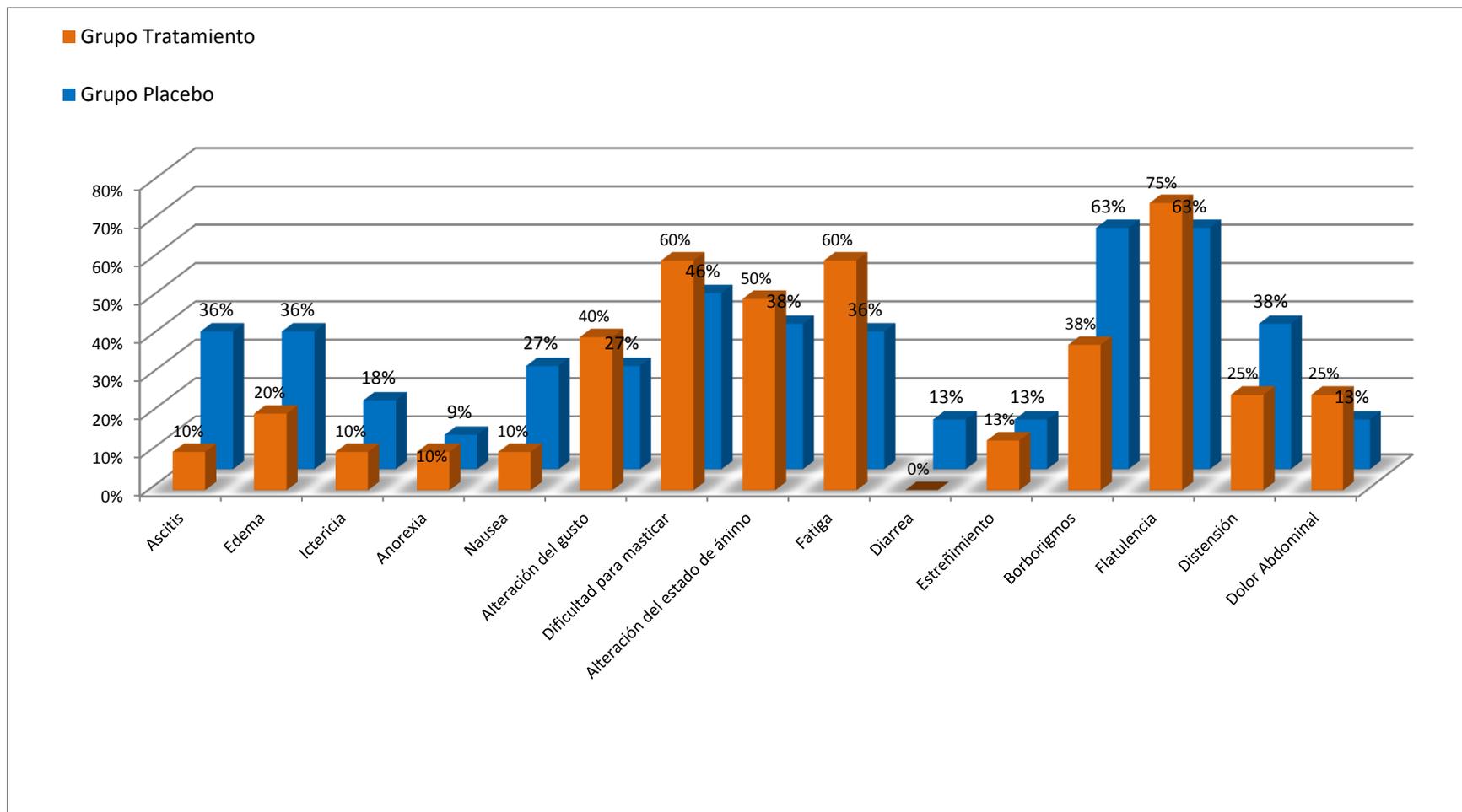
No hubo diferencias significativas en los estudios de laboratorio entre grupos de tratamiento. [Cuadro 11]

Cuadro 11. Indicadores Bioquímicos al momento de la aleatorización

Variable	Grupo tratamiento	Grupo placebo	Valor p
Glucosa, mg/dl, M (min, máx.)	116.1 ± 39.0	111.1 ± 27.83	<0.741
Creatinina, mg/dl, M (min, máx.)	0.66 ± 0.24	0.71 ± 0.17	<0.588
Proteína total, g/dl, M (min, máx.)	10.0 ± 7.3	7.7 ± 0.61	<0.297
Albumina, g/dl, M (min, máx.)	4.62 ± 2.5	3.75 ± 0.5	<0.273
Bilirrubina total	1.8 ± 1.6	1.5 ± 0.7	<0.666
Bilirrubina directa	0.44 ± 0.24	0.67 ± 0.43	<0.171
Bilirrubina indirecta	0.81 ± 0.49	0.83 ± 0.44	<0.899
Colesterol, mg/dl, M (min, máx.)	138.7 ± 29.4	144.4 ± 31.9	<0.712
LDL, mg/dl, M (min, máx.)	54.9 ± 28.3	75.3 ± 25.5	<0.257
Triglicéridos, mg/dl, M (min, máx.)	105.8 ± 43.2	99.9 ± 33.7	<0.748
Hemoglobina, g/dl, M (min, máx.)	12.2 ± 3.6	14.4 ± 2.7	<0.141
Hematocrito, %, M (min, máx.)	40.42 ± 5.4	41.6 ± 7.4	<0.684
Plaquetas, 10 ³ /μL, M (min, máx.)	81.6 ± 46.9	75 ± 56.8	<0.777
Leucocitos, 10 ³ /μL, M (min, máx.)	3.6 ± 0.8	4.8 ± 2.3	<0.157
Linfocitos, 10 ³ /μL, M (min, máx.)	1.24 ± 0.5	5.1 ± 7.9	<0.168
Sodio, mEq/L, M (min, máx.)	142 ± 2.7	142 ± 4.7	<0.913
Potasio, mEq/L, M (min, máx.)	4.1 ± 0.28	4.3 ± 0.26	<0.095
Calcio, mg/dl, M (min, máx.)	6.7 ± 2.4	8.7 ± 0.42	<0.136
Amonio, mg/dl	63.2 ± 47.7	90.7 ± 62.4	<0.292
Amonio, M (min, máx.)	46.7 (13, 166)	66.6 (25, 206)	<0.210
Valor normal	2 (22)	3 (30)	<0.604

No se mostraron diferencias significativas en la frecuencia de signos y síntomas entre grupos de tratamiento. [Gráfico

Gráfico 3. Frecuencia de signos y síntomas al momento de la aleatorización



La frecuencia del consumo de medicamentos no mostró diferencias entre grupos. Sólo se observó que los pacientes del grupo placebo, tienden a consumir medicamentos no relacionados con la enfermedad hepática; mientras que los pacientes del grupo tratamiento tienden a consumir medicamentos relacionados con el tratamiento de complicaciones de la enfermedad hepática. **[Cuadro 12]**

Cuadro 12. Frecuencia de consumo de Medicamentos al momento de la aleatorización

Medicamento	Grupo tratamiento n=9	Grupo placebo n=10	Valor p
Omeprazol, f (%)	3 (30)	2 (18)	<0.450
Paracetamol, f (%)	1 (10)	0	<0.476
Propranolol, f (%)	3 (30)	5 (46)	<0.392
Espironolactona, f (%)	2 (20)	4 (36)	<0.367
Furosemida, f (%)	1 (10)	3 (27)	<0.331

Las variables descriptivas del consumo energético y de nutrimentos, no mostró diferencias entre grupos, a excepción del sodio, expresando mayor consumo en el grupo tratamiento que en el grupo placebo ($p < 0.026$). **[Cuadro 13]**

Cuadro 13. Indicadores Dietéticos al momento de la aleatorización

Variable	Grupo tratamiento n=9	Grupo placebo n=10	Valor p
Calorías, Kcal, $x \pm s$	1523.6 \pm 488.5	1351.2 \pm 336.5	<0.388
Proteínas, g, $x \pm s$	59.9 \pm 16.5	60.5 \pm 21.0	<0.954
Hidratos de Carbono, g, $x \pm s$	225.3 \pm 78.8	199.5 \pm 70.5	<0.463
Fibra dietética, g, $x \pm s$	20.9 \pm 10.1	19.6 \pm 7.6	<0.755
Lípidos, g, $x \pm s$	45.9 \pm 19.7	37.6 \pm 10.5	<0.276
Colesterol, mg	143.3 \pm 81.9	233.3 \pm 179.6	<0.170
Sodio, mg, $x \pm s$	1320.1 \pm 605.2	741.7 \pm 395.9	<0.026*
Caféina, mg	1.98 \pm 4.1	7.8 \pm 17.1	<0.366
Agua, ml, $x \pm s$	1107.1 \pm 704.9	1083.3 \pm 516.4	<0.947

Análisis después de tratamiento

Después de tres semanas de intervención, no se detectaron diferencias significativas. De acuerdo a los indicadores clínicos **[Cuadro 14]**, los pacientes del grupo placebo mostraron una tendencia a la significancia con mayor frecuencia de tenesmo ($p < 0.055$); mientras que el grupo tratamiento mostró mayor frecuencia de flatulencia que el grupo control ($p < 0.056$).

Cuadro 14. Frecuencia de signos y síntomas después de la intervención

Indicador clínico	Grupo tratamiento n=9	Grupo placebo n=10	valor p
Ascitis, f (%)	0	2 (18)	<0.262
Edema, f (%)	3 (30)	3 (27)	<0.633
Ictericia, f (%)	1 (10)	1 (9)	<0.738
Anorexia f (%)	1 (10)	1 (9)	<0.738
Nausea f (%)	1 (10)	1 (9)	<0.738
Vomito f (%)	0	0	-
Reflujo f (%)	1 (10)	1 (9)	<0.738
Alteración del gusto f (%)	3 (30)	2 (18)	<0.450
Dificultad para masticar f (%)	5 (50)	2 (18)	<0.140
Dificultad para deglutir f (%)	0	1 (9)	<0.500
Alteración del estado de ánimo f (%)	2 (20)	4 (36)	<0.367
Fatiga f (%)	4 (40)	5 (46)	<0.575
Diarrea f (%)	3 (30)	3 (27)	<0.633
Estreñimiento f (%)	1 (10)	2 (18)	<0.538
Tenesmo f (%)	0	4 (36)	<0.055*
Borborigmos f (%)	2 (20)	4 (36)	<0.367
Flatulencia f (%)	8 (80)	4 (36)	<0.056*
Distensión abdominal f (%)	4 (40)	5 (46)	<0.575
Dolor abdominal f (%)	3 (30)	3 (27)	<0.633
Síntomas después de tratamiento	4 (40)	5 (46)	<0.575

La mediana de concentración de amonio en sangre después de la intervención fue 51 mg/dl (min 10, max 136) en el grupo tratamiento, y 68.7 mg/dl (min 25, max 261) en el grupo placebo, con un valor $p < 0.201$. Después del tratamiento, un paciente (11%) del grupo tratamiento y 3 pacientes (27%) del grupo placebo mantuvieron sus valores de amonio mayores al valor de referencia ($p < 0.375$).

No se mostraron cambios significativos en el número de evacuaciones al día, ni semanales. Se observó que el grupo placebo presentó un promedio mayor del número de evacuaciones que el grupo tratamiento, sin que esto tuviera repercusiones estadísticamente significativas. **[Cuadro 15]**

Cuadro 15. Características de evacuación intestinal después de la intervención

VARIABLES	Grupo tratamiento n=9	Grupo placebo n=10	valor p
Características de evacuación intestinal			
Nº evacuaciones diarias	1.5 ± 0.7	1.91 ± 0.9	<0.279
1	6 (60)	4 (36)	<0.603
2	3 (30)	5 (46)	
3	1 (10)	1 (9)	
4	0	1 (9)	
Nº evacuaciones semanales	11.2 ± 5.0	15.2 ± 6.2	<0.125
Escala Bristol	4 ± 1.2	4.3 ± 0.6	<0.507
3	3 (30)	1 (9)	<0.499
4	4 (40)	6 (55)	
5	2 (20)	4 (36)	
6	1 (10)	0	
Nº Evacuaciones reportadas por tratamiento	2.1 ± 0.9	2.4 ± 1.5	<0.757

El peso promedio y el porcentaje de grasa de cada grupo no sufrió cambios significativos con relación a la visita inicial respectiva, sin embargo las diferencias entre los grupos se mantuvieron presentes como se señaló también al inicio del estudio: peso $p < 0.056$ y porcentaje de grasa $p < 0.065$. [Cuadro 16]

El pliegue cutáneo tricútipital no mostró diferencias entre grupos, haciendo suponer que el exceso de peso en los pacientes del grupo placebo, se debió exclusivamente a masa grasa.

Cuadro 16. Indicadores antropométricos después de la intervención

Variable	Grupo tratamiento n=9	Grupo placebo n=10	Valor p
Peso, $x \pm s$ Kg	64.4 ± 10.3	74.8 ± 12.9	<0.056*
Talla, $x \pm s$ cm	27.6 ± 5.1	29.5 ± 3.1	<0.314
IMC, Kg/m ²	23.9 ± 9.6	29.5 ± 3.2	<0.065*
% grasa, $x \pm s$	93.7 ± 12.5	99.5 ± 8.8	<0.237
Perímetro abdominal, $x \pm s$ cm	101.6 ± 13.4	107.8 ± 12.2	<0.286
Cadera, $x \pm s$ cm	32.4 ± 5.5	31.5 ± 3.2	<0.662
Circunferencia brazo, $x \pm s$ cm	21.7 ± 12.9	21.6 ± 8.9	<0.998
PCT, $x \pm s$ mm	499.1 ± 85.1	507.7 ± 60.9	<0.795
Resistencia, $x \pm s$ ohm	46.7 ± 16.0	49.5 ± 9.1	<0.680
Reactancia, $x \pm s$ ohm	5.2 ± 1.2	5.7 ± 0.9	<0.395
Ángulo de fase, $x \pm s$	510.8 ± 92.2	515.6 ± 62.1	<0.891

No se mostraron cambios significativos en las variables dietéticas. Sin embargo, se observó una tendencia en el grupo placebo en relación al grupo tratamiento, por un mayor consumo de: calorías, macronutrientes, fibra, colesterol, sodio, cafeína y agua. [Cuadro 17]

Cuadro 17. Indicadores Dietéticos después de la intervención

Variable	Grupo tratamiento n=9	Grupo placebo n=10	Valor p
Calorías, Kcal, x ± s	1558.8 ± 342.1	1693.7 ± 443.1	<0.541
Proteínas, g, x ± s	67.9 ± 20.5	82.9 ± 21.2	<0.196
Hidratos de Carbono, g, x ± s	221.3 ± 60.0	227.3 ± 77.3	<0.874
Fibra dietética, g, x ± s	16.6 ± 6.9	20.7 ± 14.3	<0.524
Lípidos, g x ± s	47.2 ± 11.3	52.9 ± 20.7	<0.555
Colesterol, mg x ± s	205.6 ± 80.4	323.9 ± 206.4	<0.208
Sodio, mg, x ± s	1302.8 ± 508.7	1583.0 ± 877.4	<0.495
Cafeína, mg	33.2 ± 59.6	49.9 ± 72.2	<0.681
Agua, ml, x ± s	712.5 ± 432	961 ± 548	<0.320

El diagnóstico mediante flicker no fue sensible al cambio a tratamiento durante tres semanas. Fue notorio el cambio a través del diagnóstico de encefalopatía hepática mínima mediante pruebas psicométricas, sin que se observaran diferencias significativas entre grupos. [Cuadro 18]

Cuadro 18. Pruebas diagnósticas EHM después de la intervención

Variable	Grupo tratamiento	Grupo placebo	Valor p
Flicker	35.1 ± 5.9	37.1 ± 1.9	<0.307
Dx Positivo Flicker	9 (90)	9 (82)	<0.538
PHES	-4.12 ± 3.3	-3.6 ± 2.0	<0.680
Dx Positivo PHES	2 (20)	3 (27)	<0.550
Prueba símbolos y números	27.6 ± 12.8	33.5 ± 10.8	<0.270
Prueba conexión numérica A	86.5 ± 40.8	66.4 ± 45.3	<0.300
Prueba conexión numérica B	169.7 ± 99.2	136.6 ± 59.6	<0.361
Puntos seriados	87.7 ± 33.8	89.4 ± 23.2	<0.896
Línea quebrada	155.3 ± 34.9	170.5 ± 50.8	<0.440
Prueba de conexión de figuras A	97.3 ± 51.8	73.4 ± 38.7	<0.242
Prueba de conexión de figuras B	169.4 ± 90.4	97.9 ± 37.8	<0.026

Se diseñó un índice considerando una mejoría, cuando el valor de la prueba psicométrica de la visita 4 hubiese mejorado en un 10%, en relación a su visita 1. Se sumó el valor obtenido de esta fórmula para cada prueba psicométrica, obteniendo un valor final. Si cuatro pruebas psicométricas se modificaron después de la visita 4, se consideró un éxito al tratamiento.

A partir de este razonamiento, se obtuvo que 7 pacientes (58%) del grupo tratamiento y 5 pacientes (42%) del grupo placebo mostraron éxito a tratamiento. Estas cifras no mostraron significancia estadística.

El apego a tratamiento fue del 99%, medido a través de una bitácora de seguimiento y el conteo de los botes de leche que el paciente ingirió cada 8 días.

DISCUSIÓN

La encefalopatía hepática mínima (EHM) es un trastorno común entre los pacientes con cirrosis. Su tratamiento es diverso, ya que puede ir desde una intervención dietética hasta una variedad de medicamentos.³⁻⁹ Sin embargo, en la actualidad no existe un consenso sobre el tratamiento ideal.

En este estudio se utilizó la lactosa como tratamiento para la EHM. De acuerdo a la literatura es reconocido el papel que juegan los disacáridos no absorbibles, dentro de los cuales el más conocido y más usado en la medicina es la lactulosa.^{48 61}

En este estudio se eligió la lactosa, como un disacárido natural no absorbible ya que es un tratamiento potencial en los pacientes que tienen malabsorción a la misma. El uso de la lactosa tiene el objetivo de actuar de una forma similar a la lactulosa, al acidificar el medio colónico a través de la fermentación, incrementar el tránsito colónico y disminuir la absorción de amonio en el intestino. La lactosa tiene la ventaja de ser un tratamiento accesible, desde el punto de vista del costo y disponibilidad en la población general. El objetivo del tratamiento de EHM es modificar el ambiente colónico para disminuir la producción del amonio: acidificando el medio colónico, con microorganismos colonizadores que compitan con microorganismos productores de amonio. De acuerdo al tratamiento implementado, la microbiota es capaz de contribuir de manera positiva en la prevención de episodios de EHM.⁶²

La ventaja del diagnóstico de EHM por medio de pruebas psicológicas es la facilidad de su aplicación, y aunque los resultados deben ajustarse considerando la edad y el grado de escolaridad los pacientes, éstas permiten explorar la presencia de diferentes alteraciones. La desventaja del uso de las pruebas psicométricas, es el tiempo invertido en su ejecución y la dificultad para aplicarse en pacientes analfabetas; ya que en la imposibilidad de responder todas las pruebas, no puede obtenerse el Psychometric Hepatic Encephalopathy Score. Hay pruebas que se pueden utilizar para hacer un diagnóstico para pacientes analfabetas, pero todavía no está probado, es el caso de las pruebas de conexión de figuras, que no requiere de nivel educativo previo. (Li YY 2004, Romero gomez 2006, Cordoba Cardona 2006)

La ventaja del diagnóstico de EHM por medio de Flicker es su facilidad y rapidez de aplicación, sin embargo se ha probado que tiene una sensibilidad del 96% y una especificidad del 77%.

En la literatura, encontramos diferentes estudios para el estudio del tratamiento en la EHM. Y la gran mayoría han empleado sólo una prueba diagnóstica para EHM, lo que permite reclutar una muestra abundante. En este estudio, se han utilizado dos pruebas diagnósticas: flicker y pruebas psicométricas con el objetivo de reforzar el diagnóstico. Este criterio ha limitado el ingreso de muchos pacientes al estudio, habiendo considerado un periodo de exactamente un año para el reclutamiento de 21 pacientes.^{21 22 24}

Un porcentaje elevado de los pacientes del estudio son mujeres, lo cual explica que la ocupación principal de los mismos sea el hogar. Sabiendo que la cirrosis es una enfermedad crónica, es de esperar que la mayoría de los

pacientes tengan una edad mayor a 40 años. La mitad de la población estudiada tiene estudios de primaria y pocos llegan a cursar estudios de preparatoria o licenciatura. La escolaridad es una variable de elevada importancia para determinar el diagnóstico de EHM con las pruebas psicométricas. ²⁸

Debido a que la población estudiada es pequeña, no es posible comparar la presencia de comorbilidades con las cifras nacionales; pero es destacable que predomina el diagnóstico de hipertensión arterial, gastritis y diabetes mellitus como enfermedades importantes que acompañan el diagnóstico de cirrosis, y que muy probablemente influyen en el pronóstico de salud. Es destacable que los pacientes presentaron una elevada frecuencia de antecedente de infecciones (29%) y transfusión (57%). ^{1 63-66}

El hábito de tabaquismo es muy bajo en los pacientes del estudio, reconociendo que cuatro de los pacientes (19%) han dejado de fumar. La frecuencia de actividad física es muy baja (10%), siendo éstas cifras similares a lo reportado en las estadísticas nacionales. Se ha demostrado que la práctica de actividad física en el paciente con cirrosis puede favorecer la regulación hormonal, disminuir la fatiga, incrementar la calidad de vida. ²⁸ Ueno T y cols., refieren que en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica sometidos a dieta estricta y un programa de ejercicio aeróbico durante tres meses ocasiona una disminución de las enzimas hepáticas, colesterol y glucosa. Por lo tanto, la promoción del ejercicio aeróbico en los pacientes cirróticos les causará un beneficio en la salud y calidad de vida. ⁶⁷

El reporte de prevalencia de algún trastorno oftalmológico se consideró con elevada importancia, ya que la corrección del trastorno era indispensable para la aplicación de la prueba con flicker, como lo indica la instrucción de la prueba. ²¹

La causa principal de cirrosis en los pacientes del estudio fue hepatitis por virus C, seguido de criptogénica y esteatosis hepática no alcohólica. La mayoría de los pacientes (75%) se encontraban con una reserva hepática adecuada (Child A). En algunos estudios realizados en México, la causa principal de cirrosis es el alcohol, sin embargo en este estudio, se coloca hasta la cuarta posición. Se cree que pueda influir el lugar de reclutamiento: hospital de tercer nivel. Las complicaciones más frecuentes relacionadas con enfermedad hepática fueron: hipertensión portal (62%), con predominio de la modalidad no hemorrágica (67%), la presencia de várices esofágicas (33%) y ligadura de várices (33%). ⁶³

Algunos autores han establecido la hipótesis de que la EHM está relacionada con la presencia de sobrepoblación. Sin embargo, aún hay poca evidencia de esta conexión. En el presente estudio se detectó sobrepoblación en el 62% de los pacientes. El diagnóstico de sobrepoblación en el estudio de Gupta y cols, se encontró una prevalencia de sobrepoblación de 39% en pacientes cirróticos con diagnóstico de EHM. Los autores también encontraron diagnóstico de sobrepoblación en sujetos que no tenían EHM (9%). Existe una elevada probabilidad de que la presencia de sobrepoblación este estrechamente relacionada EHM. Sin embargo, es necesario realizar más estudios que pueda elucidar esta relación. ⁶⁸

Es de esperar que los pacientes tengan prescripción de diuréticos para compensar la retención hídrica, siendo el medicamento más frecuentemente usado el propranolol. La frecuencia de infecciones es mayor cuando el paciente tiene indicado beta - bloqueadores. ^{69 70}

Los signos y síntomas más frecuentes en los pacientes con cirrosis y EHM fueron: flatulencia, fatiga y borborigmos. En la literatura, son indicadores clínicos no relacionados directamente con la cirrosis; sin embargo a largo plazo la exacerbación de los síntomas está estrechamente relacionada con la desnutrición. Está demostrado que el estado de ánimo se afecta por la enfermedad hepática. ⁷¹

La mayoría de los pacientes del estudio se diagnosticaron con sobrepeso, de acuerdo a la medición del índice de masa corporal. A través del pliegue tricípital se encontró una reserva adecuada de músculo en los pacientes. Es conocido que los pacientes con cirrosis tienen una elevada probabilidad de tener desnutrición, sin embargo, esto no es evidente en los pacientes de este estudio, ya que la gran mayoría están en una clasificación de Child-Pugh A, por lo tanto tienen una reserva hepática adecuada y aún no está comprometida su composición corporal. ⁷²

La cantidad de amonio en sangre es un indicador de mal pronóstico que predispone a encefalopatía clínica. Se justifica implementar tratamiento por la simple detección de cifras excedentes de amonio en sangre, como se observa en 5 pacientes del estudio (24%). Se ha determinado que la concentración excedente de amonio condiciona la EHM, además de propiciar un incremento de infecciones en el paciente con cirrosis. ^{69 73}

La gran mayoría de los pacientes tienen un consumo adecuado de calorías y nutrientes. Ya que la mayoría de los pacientes en el estudio tienen una reserva hepática adecuada, es altamente probable que el consumo alimentario promedio se muestre como adecuado. Está probado que conforme la reserva hepática se reduce, el incremento de las complicaciones y los síntomas gastrointestinales promueven un bajo consumo alimentario y predisponen a desnutrición. ^{74 75} Es importante mencionar, que algunos pacientes del estudio ya reflejan patrones de consumo alterado, con bajo consumo de calorías y nutrientes. El consumo de agua es tan variable, va desde un consumo nulo hasta 3 litros al día. ⁷⁶

Se ha documentado que la presencia de estreñimiento favorece la encefalopatía hepática mínima, sin embargo, en el estudio no se demuestra relación alguna. La única evidencia es la frecuencia de tenesmo que inclusive demuestra diferencia significativa entre grupos de tratamiento. La hipótesis de tal relación se basa en que la presencia de la materia fecal por más tiempo en el intestino, favorece la absorción del amonio. ^{31 76-80}

El incremento en el contenido de fibra de la dieta se ha propuesto como una alternativa para el tratamiento de pacientes con EHM; ya que se ha demostrado mejoría de las pruebas psicométricas después de su administración. Se considera que la adición de fibra insoluble potencia el efecto de los disacáridos al modificar el ambiente colónico mediante acidificación del medio por proceso de fermentación, por lo tanto conduce a la disminución del amonio. De

acuerdo a la dieta de estandarización que recibieron los pacientes, no se hizo ningún ajuste respecto a la cantidad de fibra consumida, en realidad no hay diferencias entre grupos de tratamiento respecto al consumo de fibra; por tal razón se descarta como factor confusor del resultado observado. ³⁵⁻³⁷

Al momento de realizar la aleatorización, las variables de estudio no mostraron diferencias entre grupos. Sólo es notable que la concentración de amonio fue mayor en el grupo placebo que en el grupo tratamiento, sin que esto reflejara diferencia estadísticamente significativa. Por lo tanto, se procedió a un análisis directo entre los dos grupos de tratamiento, sin realizar ajustes importantes.

El análisis después de la intervención muestra pocos o nulos cambios en las variables de resultado. Los grupos no mostraron diferencia en el diagnóstico de EHM. Aparentemente la concentración de amonio fue mayor en el grupo placebo, en comparación con el grupo tratamiento. En el estudio de Malaguarnera y cols., encontraron disminución de los niveles de amonio y mejoría de las pruebas psicométricas después de la administración de probióticos más fructooligosacáridos durante 90 días. ⁴² Liu y cols., lograron disminuir los niveles de amonio en sangre y reducir las concentraciones de microorganismos involucrados en la producción de amonio (*E. coli* y *Staphylococcus spp*); a través de la administración de un simbiótico (probiótico y fibra) durante 30 días. De acuerdo a esta evidencia, se sugiere incrementar el tiempo de tratamiento con lactosa para poder detectar diferencias en la concentración de amonio.

Prasad y cols., utilizaron lactulosa para tratar pacientes con EHM, administrando 30-60 ml de lactulosa hasta lograr 2-3 evacuaciones diarias, el tratamiento se administró durante 90 días. Los autores detectaron una mejoría significativa a través de la ejecución de pruebas psicométricas. A pesar, de que los autores no reportar efectos adversos a la administración de lactulosa, es evidente que para lograr el efecto deseado, los pacientes generalmente reportan dolor abdominal, diarrea, vómito, entre otros síntomas. En el presente estudio, los síntomas gastrointestinales no fueron evidentes, dada la suposición de una baja dosis de lactosa que no estaba ocasionando el efecto deseado. ⁴⁸

Los síntomas gastrointestinales reportados por los pacientes en tratamiento, fueron mayores en el grupo placebo que en grupo tratamiento. Esto es diferente a lo esperado, ya que se esperaba que los pacientes que ingirieron leche entera tuvieran más síntomas gastrointestinales que los pacientes que tomaron leche deslactosada. Sin embargo, el número de evacuaciones diarias y semanales fue mayor en el grupo placebo que en el grupo tratamiento, contrario a lo esperado.

El tenesmo fue un síntoma que presentó con mayor frecuencia el grupo placebo, mientras que la flatulencia fue un indicador con elevada incidencia en los pacientes del grupo tratamiento. Ambos, mostraron una tendencia a la significancia. ^{31 76-80}

Debido al tiempo de intervención, las variables antropométricas no mostraron cambios respecto a los observados al inicio del estudio. Como ya se describió anteriormente, es ideal extender el tiempo de tratamiento a 30 o 90 días.

De acuerdo a lo descrito por Uribe y cols., es importante ajustar la dosis del disacárido hasta generar 4 o 6 evacuaciones diarias, para promover el efecto benéfico de la ingesta del disacárido. La ausencia en el incremento del número de evacuaciones en nuestros pacientes, especialmente que el grupo tratamiento no rebasó el promedio de evacuación diaria del grupo placebo, asegura que no se haya mostrado el efecto esperado.^{49 81}

Se sugiere profundizar en la investigación para el uso de la lactosa en el tratamiento de la EHM. La sugerencia para demostrar el uso de lactosa en pacientes con maladigestión a la misma, es incrementar la dosis diaria, hasta llegar aproximadamente al doble (50 g) de lo que ingirieron los pacientes (24 g); de tal forma que se promueva incrementar el número de evacuaciones. Sólo de esta manera se asegura lograr el objetivo deseado.

Es importante dar un seguimiento mayor a los pacientes, para detectar el efecto del tratamiento a largo plazo. Es importante realizar más estudios con la evaluación de diferentes dosis de lactosa en pacientes con EHM.

CONCLUSIÓN

La administración de lactosa no modifica el diagnóstico de encefalopatía hepática mínima ni la concentración de amonio en sangre de pacientes con cirrosis hepática. Es probable que se deba incrementar la dosis de lactosa para producir el efecto deseado.

SUGERENCIAS PARA EL ESTUDIO

- Valorar el uso de sólo las pruebas psicométricas como única prueba diagnóstica para encefalopatía hepática mínima, dado que tiene mayor estabilidad al cambio.
- Incrementar el tamaño de muestra de la población de estudio
- Extender el tiempo de administración del tratamiento al menos 30 días, sugerido 90 días
- Incrementar la dosis de tratamiento, hasta promover mínimo 3 evacuaciones diarias

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Secretaría de Salud. Dirección General de Información en Salud. Diez principales causas de mortalidad en hombres y mujeres, por grupos de edad 2007. En <http://sinais.salud.gob.mx/mortalidad/index.html>. Accesado el 13 de febrero de 2009.
2. Butterworth RF. Complications of cirrhosis III. Hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2000;32(1 Suppl):171-80.
3. Blei AT, Cordoba J. Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96(7):1968-76.
4. Chalasani N, Gitlin N. Subclinical hepatic encephalopathy: how best to diagnose? *Am J Gastroenterol* 1997;92(5):905-6.
5. Cordoba J, Lucke R. Driving under the influence of minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2004;39(3):599-601.
6. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35(3):716-21.
7. Ortiz M, Jacas C, Cordoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol* 2005;42 Suppl(1):S45-53.
8. Quero Guillen JC, Herrerias Gutierrez JM. Diagnostic methods in hepatic encephalopathy. *Clin Chim Acta* 2006;365(1-2):1-8.
9. Stewart CA, Cerhan J. Hepatic encephalopathy: a dynamic or static condition. *Metab Brain Dis* 2005;20(3):193-204.
10. Moore JW, Dunk AA, Crawford JR, Deans H, Besson JA, De Lacey G, et al. Neuropsychological deficits and morphological MRI brain scan abnormalities in apparently healthy non-encephalopathic patients with cirrhosis. A controlled study. *J Hepatol* 1989;9(3):319-25.
11. Weissenborn K, Scholz M, Hinrichs H, Wiltfang J, Schmidt FW, Kunkel H. Neurophysiological assessment of early hepatic encephalopathy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990;75(4):289-95.
12. Quero JC, Hartmann IJ, Meulstee J, Hop WC, Schalm SW. The diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis using neuropsychological tests and automated electroencephalogram analysis. *Hepatology* 1996;24(3):556-60.
13. Yen CL, Liaw YF. Somatosensory evoked potentials and number connection test in the detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology* 1990;37(3):332-4.
14. Yang SS, Wu CH, Chiang TR, Chen DS. Somatosensory evoked potentials in subclinical portosystemic encephalopathy: a comparison with psychometric tests. *Hepatology* 1998;27(2):357-61.
15. Gitlin N, Lewis DC, Hinkley L. The diagnosis and prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in apparently healthy, ambulant, non-shunted patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1986;3(1):75-82.
16. Das A, Dhiman RK, Saraswat VA, Verma M, Naik SR. Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16(5):531-5.
17. Acharya SK, Bhatia V, Sreenivas V, Khanal S, Panda SK. Efficacy of L-ornithine L-aspartate in acute liver failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2009;136(7):2159-68.
18. Jalan R, Lee WM. Treatment of hyperammonemia in liver failure: a tale of two enzymes. *Gastroenterology* 2009;136(7):2048-51.
19. Shawcross DL, Olde Damink SW, Butterworth RF, Jalan R. Ammonia and hepatic encephalopathy: the more things change, the more they remain the same. *Metab Brain Dis* 2005;20(3):169-79.
20. Vaquero J, Butterworth RF. The brain glutamate system in liver failure. *J Neurochem* 2006;98(3):661-9.
21. Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Critical flicker frequency: diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2007;47(1):67-73.
22. Romero-Gomez M, Cordoba J, Jover R, del Olmo JA, Ramirez M, Rey R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007;45(4):879-85.
23. Li YY, Nie YQ, Sha WH, Zeng Z, Yang FY, Ping L, et al. Prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients in China. *World J Gastroenterol* 2004;10(16):2397-401.

24. Romero Gomez M, Cordoba J, Jover R, del Olmo J, Fernandez A, Flavia M, et al. [Normality tables in the Spanish population for psychometric tests used in the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy]. *Med Clin (Barc)* 2006;127(7):246-9.
25. Córdoba-Cardona J, Dimitroulopoulos D. Minimal hepatic encephalopathy. *Ann Gastroenterol* 2004;17(1):37-42.
26. Quero JC, Schalm SW. Subclinical hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996;16(3):321-8.
27. Ferrer M, Cordoba J, Garin O, Olive G, Flavia M, Vargas V, et al. Validity of the Spanish version of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) as a standard outcome for quality of life assessment. *Liver Transpl* 2006;12(1):95-104.
28. Vergara-Gomez M, Flavia-Olivella M, Gil-Prades M, Dalmau-Obrador B, Cordoba-Cardona J. [Diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy in Spain: results of a survey of hepatologists]. *Gastroenterol Hepatol* 2006;29(1):1-6.
29. Davis GL, Balart LA, Schiff ER, Lindsay K, Bodenheimer HC, Jr., Perrillo RP, et al. Assessing health-related quality of life in chronic hepatitis C using the Sickness Impact Profile. *Clin Ther* 1994;16(2):334-43; discussion 271-2.
30. Sullivan M. [Sickness impact profile: introduction of a Swedish version of health status indicators]. *Lakartidningen* 1985;82(20):1861-2.
31. de Bruijn KM, Blendis LM, Zilm DH, Carlen PL, Anderson GH. Effect of dietary protein manipulation in subclinical portal-systemic encephalopathy. *Gut* 1983;24(1):53-60.
32. Egberts EH, Schomerus H, Hamster W, Jurgens P. Branched chain amino acids in the treatment of latent portosystemic encephalopathy. A double-blind placebo-controlled crossover study. *Gastroenterology* 1985;88(4):887-95.
33. Lockwood AH, Yap EW, Wong WH. Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991;11(2):337-41.
34. Douglas LC, Sanders ME. Probiotics and prebiotics in dietetics practice. *J Am Diet Assoc* 2008;108(3):510-21.
35. Lupton JR, Coder DM, Jacobs LR. Long-term effects of fermentable fibers on rat colonic pH and epithelial cell cycle. *J Nutr* 1988;118(7):840-5.
36. Rasmussen HS, Holtug K, Andersen JR, Krag E, Mortensen PB. The influence of ispaghula husk and lactulose on the in vivo and the in vitro production capacity of short-chain fatty acids in humans. *Scand J Gastroenterol* 1987;22(4):406-10.
37. Uribe M, Campollo O, Cote C. Effect of lactulose on the metabolism of short-chain fatty acids. *Hepatology* 1990;12(5):1251-2.
38. Isolauri E, Sutas Y, Kankaanpaa P, Arvilommi H, Salminen S. Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutr* 2001;73(2 Suppl):444S-450S.
39. Marteau PR, de Vrese M, Cellier CJ, Schrezenmeir J. Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. *Am J Clin Nutr* 2001;73(2 Suppl):430S-436S.
40. Gill HS, Guarner F. Probiotics and human health: a clinical perspective. *Postgrad Med J* 2004;80(947):516-26.
41. Solga SF. Probiotics can treat hepatic encephalopathy. *Med Hypotheses* 2003;61(2):307-13.
42. Malaguarnera M, Greco F, Barone G, Gargante MP, Malaguarnera M, Toscano MA. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharide (FOS) treatment in minimal hepatic encephalopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci* 2007;52(11):3259-65.
43. Bajaj JS, Saeian K, Christensen KM, Hafeezullah M, Varma RR, Franco J, et al. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2008;103(7):1707-15.
44. Liu Q, Duan ZP, Ha DK, Bengmark S, Kurtovic J, Riordan SM. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004;39(5):1441-9.
45. Pomare EW, Branch WJ, Cummings JH. Carbohydrate fermentation in the human colon and its relation to acetate concentrations in venous blood. *J Clin Invest* 1985;75(5):1448-54.
46. Riordan SM, Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 1997;337(7):473-9.
47. Mortensen PB, Holtug K, Bonnen H, Clausen MR. The degradation of amino acids, proteins, and blood to short-chain fatty acids in colon is prevented by lactulose. *Gastroenterology* 1990;98(2):353-60.
48. Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, 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.

49. Uribe-Esquivel M, Moran S, Poo JL, Munoz RM. 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.
50. Uribe M, Marquez MA, Garcia-Ramos G, Escobedo V, Murillo H, Guevara L, et al. Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy with lactose in lactase-deficient patients. *Dig Dis Sci* 1980;25(12):924-8.
51. Lopez P, Rosado JL, Palma M, Gonzalez C, Valencia ME. [Poor digestion of lactose. Its definition, prevalence in Mexico, and its implications in milk consumption]. *Rev Invest Clin* 1996;48 Suppl:15-22.
52. Rosado JL, Gonzalez C, Valencia ME, Lopez P, Palma M, Lopez B, et al. Lactose maldigestion and milk intolerance: a study in rural and urban Mexico using physiological doses of milk. *J Nutr* 1994;124(7):1052-9.
53. Schneider A, Caspary WF, Saich R, Dietrich CF, Sarrazin C, Kuker W, et al. 13C-methacetin breath test shortened: 2-point-measurements after 15 minutes reliably indicate the presence of liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2007;41(1):33-7.
54. Lemeshow Stanley, Hosmer David, Janelle K. Statistical methods for simple size determination. In: Sons JW, editor. *Adequacy of sample size in health studies*, 1992:36-40.
55. Kramer L, Tribl B, Gendo A, Zauner C, Schenider B, Ferenci P, et al. Partial Pressure of Ammonia Versus Ammonia in Hepatic Encephalopathy. *Hepatology* 2000;31:30-34.
56. Nie YQ, Zeng Z, Li YY, Sha WH, Ping L, Dai SJ. [Long-term efficacy of lactulose in patients with subclinical hepatic encephalopathy]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2003;42(4):261-3.
57. Zeng Z, Li YY. [Effects of lactulose treatment on the course of subclinical hepatic encephalopathy]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2003;83(13):1126-9.
58. Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *Bmj* 1999;319(7211):670-4.
59. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001;134(8):663-94.
60. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001;357(9263):1191-4.
61. Rabenstein T, Fromm MF, Zolk O. [Rifaximin--a non-resorbable antibiotic with many indications in gastroenterology]. *Z Gastroenterol*;49(2):211-24.
62. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *Bmj* 2004;328(7447):1046.
63. Mendez-Sanchez N, Aguilar-Ramirez JR, Reyes A, Dehesa M, Juarez A, Castneda B, et al. Etiology of liver cirrhosis in Mexico. *Ann Hepatol* 2004;3(1):30-3.
64. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. <http://www.insp.mx/ensanut2006.pdf>.
65. Wlazlo N, Beijers HJ, Schoon EJ, Sauerwein HP, Stehouwer CD, Bravenboer B. High prevalence of diabetes mellitus in patients with liver cirrhosis. *Diabet Med*;27(11):1308-11.
66. Kobashi-Margain RA, Gutierrez-Grobe Y, Ponciano-Rodriguez G, Uribe M, Mendez-Sanchez N. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and chronic liver disease: a retrospective study of the association of two increasingly common diseases in Mexico. *Ann Hepatol*;9(3):282-8.
67. Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, Hashimoto O, Tsuji R, Tamaki S, et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997;27(1):103-7.
68. Gupta A, Dhiman RK, Kumari S, Rana S, Agarwal R, Duseja A, et al. Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol*;53(5):849-55.
69. Kalambokis GN, Tsianos EV. Raised sympathetic activity and blood ammonia could increase sensitivity to infections in patients with cirrhosis and refractory ascites who are using beta-blockers. *Hepatology*.
70. Wong F, Watson H, Gerbes A, Vilstrup H, Badalamenti S, Bernardi M, et al. Satavaptan for the management of ascites in cirrhosis: efficacy and safety across the spectrum of ascites severity. *Gut*.
71. Mesejo A, Juan M, Serrano A. [Liver cirrhosis and encephalopathy: clinical and metabolic consequences and nutritional support]. *Nutr Hosp* 2008;23 Suppl 2:8-18.

72. Tai ML, Goh KL, Mohd-Taib SH, Rampal S, Mahadeva S. Anthropometric, biochemical and clinical assessment of malnutrition in Malaysian patients with advanced cirrhosis. *Nutr J*;9:27.
73. Dam G, Keiding S, Munk OL, Ott P, Buhl M, Vilstrup H, et al. Branched-chain amino acids increase arterial blood ammonia in spite of enhanced intrinsic muscle ammonia metabolism in patients with cirrhosis and healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*;301(2):G269-77.
74. Morgan MY, Madden AM, Soulsby CT, Morris RW. Derivation and validation of a new global method for assessing nutritional status in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2006;44(4):823-35.
75. Peng S, Plank LD, McCall JL, Gillanders LK, McIlroy K, Gane EJ. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: a comprehensive study. *Am J Clin Nutr* 2007;85(5):1257-66.
76. Merli M, Riggio O. Dietary and nutritional indications in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2009;24(1):211-21.
77. Cordoba J, Lopez-Hellin J, Planas M, Sabin P, Sanpedro F, Castro F, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol* 2004;41(1):38-43.
78. Englyst HN, Cummings JH. Digestion of the carbohydrates of banana (*Musa paradisiaca sapientum*) in the human small intestine. *Am J Clin Nutr* 1986;44(1):42-50.
79. Heyman JK, Whitfield CJ, Brock KE, McCaughan GW, Donaghy AJ. Dietary protein intakes in patients with hepatic encephalopathy and cirrhosis: current practice in NSW and ACT. *Med J Aust* 2006;185(10):542-3.
80. Keshavarzian A, Meek J, Sutton C, Emery VM, Hughes EA, Hodgson HJ. Dietary protein supplementation from vegetable sources in the management of chronic portal systemic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 1984;79(12):945-9.
81. Uribe M, Berthier JM, Lewis H, Mata JM, Sierra JG, Garcia-Ramos G, et al. Lactose enemas plus placebo tablets vs. neomycin tablets plus starch enemas in acute portal systemic encephalopathy. A double-blind randomized controlled study. *Gastroenterology* 1981;81(1):101-6.

ANEXOS

Anexo 1. Descripción de las pruebas para diagnosticar encefalopatía hepática mínima

Pruebas psicométricas ^{24 25 28}

Pruebas de símbolos y números (Prueba 1)

A cada sujeto se le aplicará la prueba de símbolos y números, la cual se compone de 9 parejas de cuadrados que muestran un número en el cuadro superior y un símbolo en el cuadro inferior; cada símbolo está relacionado con un número. El ejercicio consiste en utilizar estas 9 parejas de cuadros como guía para rellenar los cuadros inferiores incompletos con símbolos de acuerdo al número correspondiente.

El paciente deberá completar tantos cuadrados sea posible con los símbolos que correspondan durante 90 segundos, sin cometer errores ni dejar cuadrados vacíos.

Prueba de conexión numérica A (Prueba 2A)

En una hoja se presentan dispersos por el papel, 25 círculos numerados desde el 1 hasta el 25. Se deberán unir los números de forma ascendente en el menor tiempo posible y sin cometer errores. En caso de equivocación se interrumpirá inmediatamente al sujeto y se corregirá el error, luego deberá continuar sin parar el cronómetro. Se valora el tiempo (en segundos) necesario para completar la prueba incluyendo el tiempo de la corrección del error.

Prueba de conexión numérica B (Prueba 2B)

En esta versión los 25 círculos contienen 13 números (del 1 al 13) y 12 letras (de la A a la L). La tarea consiste en conectar números y letras de forma ascendente alternándolos en el menor tiempo posible y sin cometer errores. Al igual que la prueba de conexión numérica A, si un error es detectado el sujeto debe corregirlo sin que se detenga el cronómetro. Se valora el tiempo en segundos utilizado en completar la prueba.

Prueba de punteado seriado (Prueba 3)

En una hoja con 10 filas de círculos, el sujeto ha de puntear el centro de cada círculo y debe completar la hoja en el menor tiempo posible. Se valora el tiempo (en segundos) necesario para completar la prueba.

Prueba de la línea quebrada (Prueba 4)

En esta prueba la persona ha de dibujar una línea continua entre las 2 líneas dadas. Al hacerlo, no deberá tocar ni cruzar las líneas pintadas. Se valoran el número de errores y el tiempo (en segundos) requeridos para completar la prueba.

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

Para la medición del umbral de FCP se llevará a cabo estimulación intrafoveal con un diodo luminoso, a partir de 60 Hz en forma decreciente, se considerará el umbral para la FCP cuando el paciente perciba el mínimo cambio en el color, forma, posición o movimiento del punto rojo y cuando el estímulo luminoso se convierta en un parpadeo. El diagnóstico de encefalopatía hepática mínima se establecerá si el valor obtenido es < 39 Hz.

Anexo 2. Prueba de mala digestión de lactosa

Después de un ayuno de 8 horas se les suministrará a los pacientes 250 ml (12 gramos de lactosa) de leche entera. Cuatro horas después se aplicará el cuestionario para evaluación de intolerancia a la leche que contempla los siguientes síntomas: flatulencia, cefalea, diarrea, dolor de miembros inferiores, y dolor abdominal tipo cólico.

Se asignará un valor de 0 (sujetos tolerantes) a aquellos que nieguen presencia de síntomas. Se asignará valor de 1 cuando el síntoma se presente con intensidad leve, valor 2 para intensidad moderada y valor de 3 para intensidad grave.

Como parte de la entrevista y con objeto de desviar la atención de los sujetos a síntomas gastrointestinales, se preguntará al paciente la presencia de dolor de cabeza o dolor de piernas, y éstos no se considerarán como parte de la evaluación de tolerancia e intolerancia. Ver "Diagnóstico de intolerancia".

Diagnóstico de mala digestión de lactosa

Se establecerá el diagnóstico de maladigestión cuando se encuentre un incremento superior a 20 ppm en la excreción de hidrógeno o 17ppm en la excreción de hidrógeno más metano, entre la medición basal y cualquiera de las mediciones realizadas durante tres horas después de la administración de la leche.

Diagnóstico de intolerancia a la lactosa

Para la determinación de intolerancia a la lactosa se tomará en cuenta solo 3 de los 5 síntomas incluidos en el cuestionario: flatulencia, diarrea y dolor abdominal tipo cólico.

Por lo tanto, tomando en cuenta sólo estos síntomas el valor mínimo posible de la sumatoria es de 0 y el valor máximo de 9. Cuando el puntaje sea igual a cero, se diagnosticará como tolerancia a la lactosa, valor entre 1 y 3 habrá intolerancia leve, valor entre 4 y 6 intolerancia moderada; y valor entre 7 y 9 intolerancia grave.

Anexo 3. Cuestionario de calidad de vida (CDLQ)

El cuestionario de calidad de vida CDLQ²⁷, cuestionario para pacientes con enfermedad hepática crónica está diseñado para medir el efecto de las hepatologías crónicas en la calidad de vida de los pacientes, independientemente de la etiología subyacente.

El CDLQ es un instrumento evaluativo capaz de medir los cambios en el estado de salud a lo largo del tiempo. Se puede aplicar tanto en fases avanzadas como tempranas de la enfermedad.

El cuestionario es auto-administrado, el periodo de recordatorio es de las últimas 2 semanas. Contiene 29 ítems en 6 dimensiones: síntomas abdominales, fatiga/cansancio, síntomas sistémicos, actividad, función emocional y preocupación.

Los ítems se contestan en una escala tipo Likert con 7 opciones de respuesta en la cual el 1 se refiere a la máxima frecuencia (siempre) y el 7 a la mínima frecuencia (nunca). La puntuación de cada dimensión se obtiene sumando las medias de las puntuaciones para cada ítem en la dimensión y dividiendo por el número de ítems en esa dimensión. Así se obtiene una puntuación para cada dimensión que va de 1 a 7. La puntuación global para el cuestionario se obtiene sumando las puntuaciones para cada dimensión. Cuanto más baja sea la puntuación peor la calidad de vida.

Alcohol

- 1.- ¿Alguna vez en su vida ha ingerido bebidas alcohólicas? Si No
- 2.- En el último año, ¿Ha consumido al menos algún tipo de bebida alcohólica? Si No
- 3.- ¿Con qué frecuencia ingirió bebidas embriagantes en los últimos 12 meses? _____
- 4.- En los días que bebió durante el último mes, ¿Cuántas bebidas ingirió en el mismo día? A) _____
330 ml de cerveza, 120 ml o un vaso de vino, 40 ml destilados (en bebidas preparadas o sencillas) B) _____

Tabaquismo No Si Antes si ¿Cuántos años fumó? _____ Cigarros/día: _____ Cigarros/semana: _____

Actividad física No Si Antes si Tipo de actividad1: _____ Min/sesión: _____ Días/semana _____
Tipo de actividad2: _____ Min/sesión: _____ Días/semana _____

INDICADORES BIOQUÍMICOS Fecha: ____/____/____

Glucosa (mg/dl) _____	Colesterol(mg/dl) _____	Leu (10/mm ³) _____	Sodio _____
Nitrógeno ureico _____	HDL (mg/dl) _____	Eritrocitos _____	Potasio _____
BUN _____	LDL (mg/dl) _____	Hb (g/dl) _____	Cloro _____
Urea (mg/dl) _____	Triglicéridos (mg/dl) _____	Hto (%) _____	Calcio _____
Creatinina (mg/dl) _____	AST (U/L) _____	VCM (fL) _____	Fósforo _____
Proteínas totales (g/dl) _____	ALT (U/L) _____	HCM (pg) _____	Amonio _____
Albúmina (g/dl) _____	GGT (U/L) _____	Plaquetas _____	
Globulinas (g/dl) _____	FA (U/L) _____	Neutrófilos _____	
Bilirrubina total (mg/dl) _____	AFP _____	Linfocitos _____	
Bilirrubina directa(mg/dl) _____	TP (seg) _____	Monocitos _____	
Bilirrubina indirecta (mg/dl) _____	TTP (seg) _____	Eosinófilos _____	
	INR _____	Basófilos _____	

ESTUDIOS DE GABINETE

ULTRASONIDO ABDOMINAL

Fecha: ____/____/____
Nº estudio: _____
Porta _____ mm
Bazo _____ mm
Hepatopatía crónica Si No
Várices esofágicas Si No P M G
Hipertensión portal Si No
Esplenomegalia Si No
Lesiones focales Si No
Litiasis vesicular Si No
Dilatación vía biliar Si No
Otros: _____

ENDOSCOPIA

Fecha: ____/____/____
Nº estudio: _____
Várices esofágicas Si No P M G
Ligadura de VE Si No
Hipertensión portal Si No
Gastropatía Si No
Otros: _____

TOMOGRAFIA

Fecha: ____/____/____
Nº estudio: _____
TAC Normal Si No
Hepatopatía crónica Si No
Esplenomegalia Si No
Litiasis vesicular Si No
Dilatación vía biliar Si No
Otros: _____

BIOPSIA

Fecha: ____/____/____
Nº biopsia: _____
Hepatitis crónica Si No
Fibrosis portal Si No F0 F1 F2 F3 F4
Esteatosis Si No
Otros: _____

RESONANCIA MAGNÉTICA

Fecha: ____/____/____
Hallazgos: _____

ELECTROCARDIOGRAMA

Fecha: ____/____/____

OTROS ESTUDIOS

Fecha: ____/____/____

ECOCARDIOGRAMA

Fecha: ____/____/____

OTROS ESTUDIOS

Fecha: ____/____/____

RECORDATORIO DE 24 HORAS

Anotar los alimentos que consumió el día anterior, la **HORA** en que los comió. Especificar las **cantidades** (una taza, una cucharada, etc.) y el **tipo de alimento** consumido (leche entera, jamón de pierna, etc.). También incluir el contenido de los alimentos preparados, por ejemplo: un sándwich con una rebanada de jamón de pierna, una rebanada de queso fresco, dos rebanadas de jitomate, una cucharada de mayonesa, etc.

Desayuno	Colación matutina
Comida	Colación vespertina
Cena	Especifique la cantidad de agua natural que toma en un día: _____ mililitros

Anexo 5. Carta de consentimiento informado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Comisión Nacional de Investigación en Salud
Laboratorio de Gastroenterología

Carta de Consentimiento Informado

Nombre del estudio

Efecto de la administración de lactosa sobre encefalopatía hepática mínima en pacientes con enfermedades crónicas del hígado. Ensayo clínico aleatorizado controlado doble ciego.

Propósito del estudio

Usted al igual que otras 34 personas, ha sido invitado a participar en un estudio de investigación en el Laboratorio de Gastroenterología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. El estudio tiene como propósito probar si la administración de lactosa (azúcar de la leche) es de utilidad en el tratamiento de la encefalopatía hepática mínima.

La encefalopatía hepática mínima (EHM) es una complicación que se puede presentar en personas con algún daño en el hígado. Es una alteración a nivel del cerebro y puede detectarse solamente al realizar unas pruebas especiales, llamadas psicométricas o un aparato conocido como flicker, las cuales valoran la atención y ejecución de algunas tareas que requieren de cierta coordinación entre las funciones del cerebro y de los músculos del cuerpo.

La detección temprana de la fase mínima de la EHM es muy importante, ya que se puede iniciar tratamiento para mejorar los cambios y evitar su avance. El tratamiento utilizado en la actualidad para esta fase de la EHM consiste en hacer modificaciones de algunos componentes de la dieta como la fibra o el uso de sustancias como la lactulosa, azúcar que el organismo no digiere y provoca diarrea, de esta forma se evita la absorción en el intestino de sustancias que favorecen la encefalopatía. En este estudio se quiere probar una alternativa de tratamiento, administrando azúcar de la leche llamada lactosa; ya que es probable que tenga los mismos efectos que la lactulosa en las personas que no digieren la leche (intolerancia), con las ventajas de un costo menor y mayor disponibilidad.

Si usted ha sido invitado a participar en este estudio es porque le han diagnosticado encefalopatía hepática mínima. Si usted acepta ingresar al estudio será asignado mediante un sorteo a uno de los dos grupos de tratamiento. Un primer grupo recibirá tratamiento con leche entera y un segundo grupo recibirá leche deslactosada.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Por favor, lea la información que le proporcionamos y haga las preguntas necesarias al médico o nutrióloga antes de manifestar si desea o no participar. La negación a participar en el estudio, no afectará en absoluto la atención que usted recibe de esta Institución

Si usted desea participar y durante el transcurso del estudio cambia de opinión, puede retirarse en el momento que usted lo decida. Su retiro tampoco afectará la atención que usted recibe en el IMSS.

Procedimientos

Si usted acepta participar le pediremos que asista a 5 visitas: una visita inicial y 4 visitas subsecuentes.

VISITA INICIAL.

En la primera visita se realizará una prueba para determinar si usted es tolerante o no a la lactosa (esta prueba durará 3 horas). Se hará una prueba para valorar el daño en su hígado y saber si presenta cirrosis. Además le pediremos resuelva unas pruebas sencillas que valoran la atención y ejecución de algunas tareas cotidianas que requieren de cierta coordinación entre las funciones del cerebro y los músculos del cuerpo; dichas pruebas se conocen como psicométricas y le tomará aproximadamente 20 minutos realizarlas. A continuación, se describen con detalle estos procedimientos:

La prueba que determina si usted es tolerante o no a la lactosa requiere un ayuno de 12 horas y consiste en soplar una sola vez en una bolsa de plástico que esta conectada a través de un tubo a una jeringa que contendrá el aire que usted soplará; esta muestra se guarda. Después de tomar 200 ml de leche entera, se tomará una muestra de aire de

la forma como ya se describió anteriormente, en periodos de 30 minutos hasta completar 3 horas. Las muestras de aire recolectadas serán analizadas al finalizar el estudio para evaluar la calidad, cantidad y tipo de aire que usted espiró; con ello se determina si usted es tolerante o no a la lactosa.

Se le realizará también una prueba para valorar el daño de su hígado, al igual que la prueba para probar tolerancia o intolerancia a la lactosa, usted soplará en una bolsa de plástico que estará conectada a través de un tubo a una jeringa, en esta última se recolectará su aire. Posteriormente se le indicará tomar una pastilla que contiene una sustancia llamada metacetina, esta sustancia no es un medicamento pero tampoco le causará daño. y cada 10 minutos hasta completar 30 minutos se recolectará el aire espirado. El diagnóstico que se obtiene de esta prueba es confirmar el daño en el hígado y la presencia de cirrosis, de acuerdo a la cantidad presente de metacetina en el aire espirado.

Las 5 pruebas psicométricas que se aplicarán son sencillas, en ellas se probará su habilidad para responder con el menor número de errores en el menor tiempo posible, de acuerdo a la indicación que se le de en cada una. Estas pruebas valoran la atención y ejecución de algunas tareas cotidianas que requieren de cierta coordinación entre las funciones del cerebro y los músculos del cuerpo. Le tomará aproximadamente 20 minutos realizarlas.

VISITAS SUBSECUENTES.

En las 4 visitas subsecuentes se hará una evaluación clínica y dietética (con una duración de 40 minutos), usted llenará un cuestionario que permite conocer la forma en que su enfermedad ha influido en su vida diaria (cuestionario de calidad de vida con duración aproximada de 15 minutos), y se tomará una muestra de sangre de 20 ml (tiempo estimado 5 minutos). A continuación se detallan estos procedimientos:

a) Evaluación clínica y dietética. Se le harán preguntas sobre su edad, escolaridad, las enfermedades que se han presentado en su familia con mayor frecuencia, así como detalles de la enfermedad que usted padece actualmente incluyendo las molestias o síntomas y los medicamentos que esta tomando. Se medirá su peso, talla, cintura y cadera, utilizando una cinta métrica.

Se hará una evaluación dietética, que consiste en registrar lo que usted consumió en alimentos y líquidos durante los últimos 3 días, se le indicará que incluya un día de fin de semana y dos días entre semana de los más recientes; dentro de este registro se le preguntará por su hábito de fumar y consumo de bebidas alcohólicas. Esta información permitirá conocer las características de la dieta que usted lleva actualmente detallando las calorías y el contenido de proteínas, grasas e hidratos de carbono que ingiere; con base en estos resultados se le darán recomendaciones para mejorar su alimentación y además se le pedirá restringir o limitar el consumo de algunos alimentos que pueden confundir los resultados del estudio: tales como el yogurt, leche de cualquier tipo (a excepción de la que le indique su médico) o alimentos-suplementos con elevado contenido de fibra.

Estos procedimientos son pruebas clínicas rutinarias y nos tardaremos aproximadamente 40 minutos en llevarlas a cabo.

b) Cuestionario de calidad de vida. Este es un cuestionario que consta de 29 preguntas que nos permitirá conocer la forma en que su enfermedad ha influido en su vida diaria. Le preguntaremos de sus síntomas actuales, de la sensación de cansancio o fatiga, de sus emociones y preocupaciones, así como de su habilidad para realizar las actividades cotidianas.

e) Toma de muestra de sangre. Usted deberá presentarse en ayuno de al menos 12 horas para tomar la muestra de sangre que será de utilidad para realizar estudios de laboratorio. La muestra se tomará de uno de sus brazos (aproximadamente 5 cucharaditas de su sangre), las molestias al tomar la muestra de sangre son mínimas y ocasionalmente puede causar un poco de dolor o una discreta molestia al introducir la aguja en su vena, es posible que se le pueda formar un moretón el cual se le quitará en un par de días; esto es normal. Nos tardaremos aproximadamente 5 minutos en tomar la muestra de sangre y por cada visita se tomarán 20 ml de muestra. Los estudios de laboratorio tienen el propósito de saber más sobre sus condiciones generales de salud y de su enfermedad. Le entregaremos los resultados de los estudios de laboratorio en aproximadamente 7 días.

INTERVENCIÓN

La mitad de los participantes recibirán un tratamiento con leche entera y la otra mitad de participantes se les brindará leche deslactosada. La asignación a cada grupo será por sorteo. Ni usted ni los médicos tratantes o investigadores conocerán el grupo al que usted será asignado.

Por cada visita usted recibirá una dotación de producto de leche entera o leche deslactosada, según el grupo al que haya sido asignado. Deberá consumir una porción de 200 ml cada 12 horas durante 21 días; en promedio, lo tomará 2 veces al día. Usted llevará un diario que nosotros le proporcionaremos para confirmar el consumo de la dosis del producto, y si es el caso indicar los síntomas que presente por día.

Posibles riesgos y molestias.

Las molestias o riesgos asociados con los procedimientos de evaluación clínica (medición de peso, talla, cintura y cadera) son estudios de rutina no invasivos que no le ocasionarán dolor, incomodidad o riesgo alguno.

La ingesta de la lactosa o producto placebo pudiese causarle molestias mínimas, como malestar estomacal, náusea, diarrea o dolor abdominal. En caso de que estos síntomas sean muy molestos deberá informar a los investigadores o el equipo de salud para tomar las medidas necesarias.

Las molestias al tomar la muestra de sangre son mínimas y ocasionalmente puede causar un poco de dolor o una discreta molestia, es posible que se le pueda formar un moretón. Esto es normal.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio

Un posible beneficio de su participación en este estudio es la obtención de resultados de las pruebas clínicas y de laboratorio que le proporcionarán información sobre su estado de salud, especialmente de aquellas pruebas que no se realizan de rutina en el hospital. Los resultados del presente estudio brindarán nueva información para mejorar el tratamiento de personas con insuficiencia hepática crónica y que presentan esta complicación: encefalopatía hepática mínima. No recibirá un pago por su participación en este estudio, ni implicará gasto alguno para usted.

Resultados o información nueva sobre alternativas de tratamiento

Durante el transcurso de este estudio, le informaremos de cualquier hallazgo nuevo (ya sea bueno o malo) que sea importante para la decisión de participar o continuar participando en este estudio; por ejemplo, si hubieran cambios en los riesgos o beneficios por su participación en esta investigación o si hubieran nuevas alternativas de tratamiento que pudieran cambiar su opinión sobre su participación en este estudio. Si le llegamos a proporcionar información nueva, le solicitaremos un nuevo consentimiento para seguir participando en este estudio.

Participación o retiro

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS como ha sido hasta ahora. Si usted no desea participar en el estudio, su decisión no afectará su relación con el IMSS, ni su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que recibe del IMSS.

Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en el momento que usted desee no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS.

Su participación implica responder un cuestionario y/o una entrevista. Si alguna pregunta del cuestionario o de la entrevista le hiciera sentir incómodo(a), tiene todo el derecho de no responder.

Privacidad y confidencialidad.

La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla/o (como su nombre, teléfono y dirección) será guardada de manera confidencial y por separado al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas, para garantizar su privacidad.

El equipo de investigadores, su médico en el Servicio de Gastroenterología, su médico familiar y las personas que estén involucradas en el cuidado de su salud sabrán que usted está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante su participación en este estudio, al menos que

