



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**"COMPARACIÓN DEL USO DE LACTULOSA Y METRONIDAZOL VS
LACTULOSA O METRONIDAZOL EN EL TRATAMIENTO DE LA
ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA AGUDA".**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTA

DRA. AZUCENA RAMIREZ PALMA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA INTERNA

DIRECTORES DE TESIS:

DR. ALBERTO MELCHOR LOPEZ

DR. LUIS CARLOS ALVAREZ TORRECILLA

MÉXICO D.F. 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**"COMPARACIÓN DEL USO DE LACTULOSA Y METRONIDAZOL VS
LACTULOSA O METRONIDAZOL EN EL TRATAMIENTO DE LA
ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA AGUDA".**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTA

DRA. AZUCENA RAMIREZ PALMA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA INTERNA

DIRECTORES DE TESIS:

DR. ALBERTO MELCHOR LOPEZ

DR. LUIS CARLOS ALVAREZ TORRECILLA

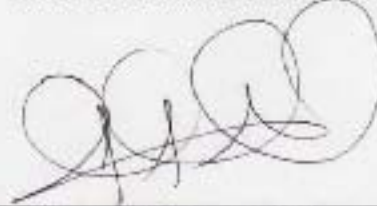
2016

**"COMPARACIÓN DEL USO DE LACTULOSA Y METRONIDAZOL VS
LACTULOSA O METRONIDAZOL EN EL TRATAMIENTO DE LA
ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA AGUDA".**

DRA. AZUCENA RAMÍREZ PALMA

Vo. Bo.

DR. JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO



**PROFESOR TITULAR DEL CURSO EN ESPECIALIZACIÓN
DE MEDICINA INTERNA**

Vo.Bo.

DR. IGNACIO CARRANZA ORTIZ

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

**"COMPARACIÓN DEL USO DE LACTULOSA Y METRONIDAZOL VS
LACTULOSA O METRONIDAZOL EN EL TRATAMIENTO DE LA
ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA AGUDA".**

DRA. AZUCENA RAMÍREZ PALMA

Vo. Bo

DR. ALBERTO MELCHOR LÓPEZ



MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL XOCO

Vo. Bo

DR. LUIS CARLOS ALVAREZ TORRECILLA



MEDICO CARDIOLOGO INTERVENCIONISTA
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD TULTITLAN DEL ISSSTE

“De modo que ella, sentada con los ojos cerrados, casi se creía en el país de las maravillas, aunque sabía que sólo tenía que abrirlos para que todo se transformara en obtusa realidad”.

Alicia en el país de las Maravillas.

Agradezco a mis padres Mario y Adolfa por su amor y apoyo incondicional, por enseñarme a luchar, esforzarme día con día, por estar siempre conmigo.

A mis hermanas Tania, Rosario y Jimena gracias por las risas, los juegos, el amor, por cuidarme y dejarme dormir.

Y a mis preciosos bebes Owen y Mati, por que le han dado un sentido diferente a mi vida.

PORTADA

INDICE

| | |
|-----------------------------------|----|
| Introducción..... | 3 |
| Marco teórico..... | 3 |
| Planteamiento del problema..... | 14 |
| Pregunta de investigación..... | 14 |
| Justificación..... | 14 |
| Hipótesis..... | 15 |
| Objetivos..... | 15 |
| Material y métodos..... | 15 |
| Diseño del estudio..... | 15 |
| Cálculo de la Muestra | 15 |
| Definición de variables..... | 17 |
| Procedimientos..... | 17 |
| Resultados | 18 |
| Discusión | 21 |
| Conclusiones..... | 21 |
| Referencias bibliográficas..... | 23 |
| Anexos | |
| Cronograma de actividades..... | 25 |
| Hoja de recolección de datos..... | 25 |

COMPARACIÓN DEL USO DE LACTULOSA Y METRONIDAZOL VS LACTULOSA O METRONIDAZOL EN EL TRATAMIENTO DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA AGUDA.

RESUMEN

Introducción: La encefalopatía hepática (EH) es un síndrome neuropsiquiátrico. Se caracteriza por déficit motor y cognitivo de diversa gravedad. La mayor parte de las teorías que explican la patogenia de la Encefalopatía Hepática se centran alrededor de amoníaco. A pesar de que la EH es un cuadro bien conocido en la práctica clínica, y que los médicos la han tratado desde hace muchos años, todavía no hay evidencia definitiva sobre el efecto de la mayoría de las medidas terapéuticas propuestas. Una combinación de los disacáridos y antibióticos es generalmente utilizada en pacientes con EH de difícil tratamiento, pero los datos clínicos son limitados. En el presente estudio se analizó si el uso combinado de lactulosa vía oral con metronidazol (intravenoso (IV) o vía oral (VO)) disminuye los días de estancia hospitalaria en menor tiempo que al usar lactulosa vía oral o metronidazol IV o VO como monoterapia.

Material y métodos:

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo. Se revisaron 60 expedientes de pacientes que ingresaron al servicio de Medicina Interna del hospital general de Xoco con diagnóstico de encefalopatía hepática grado II-IV de West Haven. Los pacientes fueron divididos en tres grupos de acuerdo al tipo de terapia utilizada. El análisis estadístico se realizó con el programa VassarStats, para las variables demográficas se utilizó moda, media y mediana. Se empleó ANOVA para comparar las medias entre grupos

Resultados:

Al correlacionar los días de estancia hospitalaria con el tipo de terapia empleada para los 3 grupos se obtuvo una $p = 0.15$. Se correlacionó el grado de encefalopatía hepática con el tipo de terapia empleada y los días de estancia hospitalaria, obteniéndose para pacientes con encefalopatía grado 2 una $p = 0.12$ y para grado 3 una $p = 0.03$.

Conclusión:

El tipo de terapia empleada no influye en los días de estancia intrahospitalaria en los pacientes con encefalopatía hepática grado II, sin embargo tienen menor tiempo de hospitalización los pacientes con encefalopatía hepática grado III que reciben tratamiento dual metronidazol + lactulosa.

Palabras clave: encefalopatía hepática, días de estancia intrahospitalaria, metronidazol, lactulosa.

COMPARISON OF THE USE OF LACTULOSE AND METRONIDAZOL VS LACTULOSE O METRONIDAZOL IN THE TREATMENT OF ACUTE LIVER ENCEPHALOPATHY.

SUMMARY

Introduction

Hepatic encephalopathy (HE) is a neuropsychiatric syndrome. HE is characterized for a cognitive and motor deficiency with different severity states. The most theories that explain the pathogenesis of HE assumed ammoniac as cause. A combination of disaccharides and antibiotics is generally used in HE treating difficult patients. Despite HE has been treated for many years, there is not definitive evidence about the therapeutic effects. In this study we analyzed if a combined of oral (OV) lactulose and intravenous (IV) metronidazole decrease the hospital stay compared with oral lactulose or IV or OV metronidazole monotherapy.

Methods

A retrospective study was made. It was analyzed 60 medical records from patients with HE diagnostic (West Haven grade II-IV) from Xoco General Hospital. Patients were divided into three groups according with therapy, metronidazole + lactulose (n=23), metronidazole (n=24) and lactulose (n=13). Statistical analysis was made in VassarStats. ANOVA was used for compare differences between groups.

Results

By correlating the hospital stay with type of therapy used for the three groups there was ($p=0.15$). Variables as HE grade, type of therapy and hospital stay time correlating $p=0.12$ in patients with HE grade II and $p=0.03$ for HE grade III patients.

Conclusion

Monotherapy or combination of metronidazole and lactulose did not decrease the hospital stay of HE grade II patients. HE grade IV patients whit metronidazole + lactulose therapy, however, had decreased hospital stay.

Keywords: Hepatic encephalopathy, hospital stay, metronidazole, lactulose.

INTRODUCCIÓN

MARCO TEÓRICO

La insuficiencia hepática crónica es una enfermedad asociada a falla hepática y sus principales causas se relacionan con el consumo excesivo de alcohol. Existen alrededor de 100,000 a 200, 000 pacientes cirróticos en México, y ocupa el tercer lugar en mortalidad general en hombres, una de las principales complicaciones de la cirrosis hepática es la encefalopatía hepática (EH) 70 de cada 100 pacientes con cirrosis padece alguno de los cuatro grados de encefalopatía hepática, y 30% de ellos fallece por esta complicación. Alrededor del 28% de aquellos pacientes con insuficiencia hepática crónica o cirrosis desarrolla encefalopatía durante el transcurso de la enfermedad, siendo posible identificar alteraciones neuropsiquiátricas subclínicas o mínimas hasta en el 84% de los casos. ^{1,2}

Esta alta prevalencia, aunada a la creciente incidencia de enfermedades hepáticas crónicas, hace suponer que la EH puede llegar a convertirse en un problema de salud pública con cifras estimadas de 1.5 millones de personas con cirrosis en el año 2020, lo que se traduce en aproximadamente 400 000 a 500 000 personas con probabilidad de padecer EH. ¹

La encefalopatía hepática (EH) es un síndrome neuropsiquiátrico. Se caracteriza por déficit motor y cognitivo de diversa gravedad. Los primeros síntomas incluyen la inversión de los patrones de sueño, apatía, hipersomnía, irritabilidad, y el descuido personal. En etapas posteriores, pueden surgir delirio y coma con signos neurológicos, por ejemplo hiperreflexia, rigidez, mioclonía y asterixis. Los síntomas más graves pueden ser incapacitantes en un número considerable de pacientes con enfermedad hepática terminal. ³

La EH clínicamente se puede clasificar en tres grandes categorías, de acuerdo con la condición hepática subyacente. El tipo A ocurre en pacientes con insuficiencia hepática aguda. Tipo B se produce en pacientes sin

enfermedad hepática intrínseca, no cirrótico, pero con gran derivación portosistémica. Tipo C se relaciona con cirrosis subyacente con derivación portosistémica. El tipo C es la forma más común. Puede ser episódica o persistente.⁴

Patogenia

La patogenia exacta de la encefalopatía hepática sigue siendo difícil de alcanzar por lo que se han propuesto múltiples hipótesis. Es ampliamente aceptado que este complejo síndrome resulta de la falta de desintoxicación de un número de toxinas derivadas del intestino normalmente eliminadas por el hígado. Esto es causado por la derivación intra y extra-hepática que se produce con la insuficiencia hepática. También se ha sugerido una anomalía en la barrera hematoencefálica en pacientes con EH que exacerba aún más el cruce de altos niveles de toxinas de la circulación sistémica al SNC.⁵

La mayor parte de las teorías que explican la patogenia de la Encefalopatía Hepática se centran alrededor de amoníaco. Esto se basa en las observaciones de altas concentraciones de amoníaco en el líquido cefalorraquídeo y sistémico de los pacientes con EH. Cabe señalar, sin embargo, que existe una pobre correlación entre los niveles sanguíneos de amoníaco y la gravedad de la encefalopatía, lo que sugiere que no es un efecto directo.⁵

En los últimos años, ha habido un avance considerable en el esclarecimiento de los nuevos mecanismos de patogénesis tales como la inflamación, el estrés oxidativo, neuroesteroides (NS), y las benzodiazepinas endógenas.

Teoría del amonio

El amoníaco se produce a partir del metabolismo de las proteínas, aminoácidos, purinas y pirimidinas. Aproximadamente la mitad del amoníaco que surge desde el intestino se sintetiza por las bacterias, el resto proviene

de proteínas en la dieta y la glutamina. La mayor parte del amoníaco absorbido desde el intestino delgado se vierte en el hígado por la vena porta y se metaboliza para formar la urea. La disfunción hepática y cortocircuitos portosistemicos ocasionan aumento de los niveles de amonio. Se propusieron los siguientes mecanismos para explicar cómo la hiperamonemia causa EH: (a) Efectos sobre Astrocitos. Los astrocitos son un tipo de células gliales que se encuentra en el sistema nervioso central; están involucrados en el suministro de nutrientes a las neuronas y también formar una parte importante de la barrera hematoencefalica. Tienen la enzima, glutamina sintasa, que convierte el amoníaco y el glutamato a glutamina. La hiperamonemia puede conducir a un aumento de producción y acumulación de glutamina en astrocitos. Esto conduce a aumento de la presión osmótica y el edema de los astrocitos. Esto podría resultar en edema cerebral e hipertensión intracraneal visto especialmente en pacientes con insuficiencia hepática fulminante⁶. (b) Efectos sobre la neurotransmisión. Los iones de amonio, en concentraciones elevadas, interfieren con la transmisión glutamatérgica excitatoria. La hiperamonemia crónica aumenta el volumen de serotonina y esto puede ser responsable de los patrones de sueño alterados visto en EH.

Agonistas del acido g-aminobutírico (GABA)

El ácido g-aminobutírico (GABA) actúa como un neurotransmisor inhibidor. Un efecto gabaergico aumentado ha sido implicado en la patogénesis de EH. El razonamiento de esta noción llegó inicialmente a partir de los informes del efecto beneficioso del uso del antagonista de benzodiazepina flumazenil. Hay un exceso de compuestos de benzodiazepina-like que derivan de la síntesis por la flora intestinal a partir de la dieta y estos pueden acumularse en el cerebro, además, el paciente cirrótico tiene una pobre capacidad de depurar compuestos similares a benzodiazepina; tales compuestos se unen al complejo receptor GABA e inducen la liberación de GABA y la neuroinhibición. El amoníaco en sí también puede unirse al receptor GABA;

además, puede potenciar las benzodiazepinas por la regulación positiva de la expresión de los receptores de benzodiazepina de tipo periférico (PTBRs).¹⁴

Teoría de la infección y la inflamación

Los pacientes con enfermedad hepática avanzada son propensos a la infección ya que tienen una alteración de los mecanismos de defensa del huésped. La infección y / o la respuesta inflamatoria sistémica asociada parecen empeorar la EH en pacientes con falla hepática aguda. En un estudio realizado por Shawcross et al, en el cual se inducía hiperamonemia, este causaba un deterioro significativo en las puntuaciones de las pruebas neuropsicológicas cuando existían pruebas para estado inflamatorio, pero no después de su resolución.⁶ Este estudio sugiere que la inflamación y sus mediadores pueden ser importantes en la modulación del efecto del amoníaco a nivel cerebral en la enfermedad hepática.

Neuroesteroides (NS)

Son hormonas esteroideas sintetizadas por las células gliales y las neuronas en el cerebro a través de la activación del "receptor de benzodiazepina de tipo periférico" (PTBR). En modelos humanos y experimentales con EH, la biosíntesis de NS se observó alterada. Agonistas endógenos de PTBR tales como el inhibidor de unión diazepam (DBI) y el octadecaneuropeptido (ODN) se incrementan en la EH. Los neuroesteroides como alopregnanolona también modulan la serotonina (5-HT); esta acción, junto con el aumento del tono gabaérgico se cree que desempeñan un papel importante en la fisiopatología de la EH.⁶

Papel del estrés oxidativo

El estrés oxidativo es una condición en la que la producción de los radicales libres excede su depuración. Varios modelos animales de la insuficiencia hepática han mostrado evidencia de estrés oxidativo en el cerebro. Estos hallazgos incluyen aumento en la expresión de sintetasa endotelial de óxido nítrico (eNOS), la producción de óxido nítrico cerebral, peroxidación de

lípidos, la actividad de la superóxido dismutasa (SOD) y producción de peróxido de hidrógeno. También han evidenciado disminución en la actividad de la glutatión peroxidasa y enzima SOD. Varios tratamientos experimentales para reducir el estrés oxidativo como la indometacina, N-acetil cisteína (NAC) y L-ornitina, entre otros, han demostrado beneficio en modelos animales y seres humanos con falla hepática, sin embargo, no está claro si el efecto beneficioso es directamente relacionado con la reducción del estrés oxidativo.⁶

Manganeso

El manganeso se encuentra acumulado en los ganglios basales en pacientes con EH. Esta acumulación se demuestra que es reversible en la resonancia magnética (IRM) del cerebro después de trasplante hepático, se cree que contribuye a las manifestaciones extrapiramidales en algunos pacientes con EH.⁶

Factores nutricionales

Los pacientes con cirrosis (especialmente si es inducida por el alcohol), por lo general tienen una mala reserva nutricional debido a la anorexia, la mala alimentación, mala absorción y el estado metabólico alterado. Los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) conforman 25% del total de proteínas de la dieta, son un buen sustrato para la síntesis de proteína, la conservación y restauración de la masa muscular en la enfermedad hepática avanzada. En la cirrosis, una dieta deficiente conduce a una deficiencia de aminoácidos de cadena ramificada, esto crea un déficit proteico-energético marcado y aumento de la falsa neurotransmisión.⁷

Manifestaciones clínicas

Un episodio agudo de EH se manifiesta típicamente como una combinación de la condición mental alterada y disfunción neuromuscular que ocurren durante un período de horas a días. El estado de conciencia alterado incluye

una variedad de síntomas que van desde cambios en la personalidad y trastornos del sueño a la desorientación, estupor y coma. La evaluación de la gravedad del estado mental de EH se basa en los criterios de West Haven (tabla 1).^{10, 15}

TABLA 1. Escala de West Haven para la gradación semicuantitativa de la encefalopatía hepática

| GRADO | MANIFESTACIONES CLINICAS |
|-------|---|
| 1 | Trastorno leve de la conciencia Euforia o ansiedad Disminución de la atención Dificultad para realizar sumas simples |
| 2 | Letargia o apatía Mínima desorientación temporal y/o espacial Discretos cambios de la personalidad Comportamiento inapropiado Dificultad para realizar restas simples |
| 3 | Somnolencia/estupor con respuesta a estímulos verbales Intensa desorientación Confusión |
| 4 | Coma |

Los síntomas de la EH son muy variables, prácticamente puede aparecer cualquier signo de los que provocan las enfermedades neurológicas o psiquiátricas. La presencia de cualquier alteración relacionada con el comportamiento, la actividad motora o la conciencia debe hacer sospechar el comienzo de EH en pacientes previamente diagnosticados de cirrosis hepática.

Diagnóstico

Historia y examen

La necesidad de una historia clínica detallada y un examen son fundamentales para el diagnóstico de EH dado un amplio espectro de diagnóstico diferencial (por ejemplo, vascular, metabólico, neurológico y otros trastornos neuropsiquiátricos). Para establecer el diagnóstico de EH es necesario que exista un historial o evidencia clínica de enfermedad hepática.⁷

Pruebas de laboratorio

Pruebas bioquímicas de rutina con pruebas de función hepática completa son necesarias para excluir otras causas de enfermedad hepática crónica que podría tener un impacto en las opciones de tratamiento. El diagnóstico de factores precipitantes como la infección (por ejemplo, cultivos) y desequilibrio electrolítico es fundamental.⁷

Imagen

El US (ultrasonido) y la TC (tomografía computada) son las modalidades de imágenes predominantes. Se ha requerido el uso de otras técnicas de imagen cerebral: Resonancia magnética: ha detectado un aumento del depósito de manganeso en los ganglios basales. La tomografía computarizada por Emisión de fotón único (SPECT) ha demostrado que en la cirrosis hay cambios en los ganglios basales que están relacionados con alteraciones regionales del flujo sanguíneo cerebral en la corteza y regiones subcorticales. La tomografía por emisión de positrones (PET) ha demostrado que en la cirrosis incrementa, (1) la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y el metabolismo de amoníaco y (2) se observa incremento de la utilización de energía (con el trazador de glucosa, fluorodeoxyglucosa), lo cual se correlaciona con el flujo sanguíneo regional.⁷

Las pruebas neuropsicológicas

El uso de pruebas neuropsicométricas se han limitado a la investigación de EH. Aunque los resultados de la mayoría de los estudios no han sido fáciles de comparar debido a la gama de diferentes pruebas, el hallazgo frecuente

en pacientes cirróticos es la percepción visual y la atención alterada, mientras que la capacidad verbal es irreprochable. En Europa se recomienda el uso del Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES), que consiste en la aplicación de cinco pruebas. Los pacientes deben unir con una línea números consecutivos, números y letras consecutivas, números con figuras, marcar un punto en el centro de los círculos contenidos en una hoja de papel y hacer un recorrido entre dos líneas.^{7, 10.}

Tratamiento

A pesar de que la EH es un cuadro bien conocido en la práctica clínica, y que los médicos la han tratado desde hace muchos años, todavía no hay evidencia definitiva sobre el efecto de la mayoría de las medidas terapéuticas propuestas.

Las escasas guías y recomendaciones sobre el tratamiento de la EH han tenido pocas modificaciones en el último decenio^{8,10} en comparación con las que tratan otras complicaciones de la cirrosis y se debe, sobre todo, a la dificultad de obtener estudios controlados fiables⁹.

Una vez descartadas otras causas de encefalopatía, se acepta que hay tres medidas esenciales para el manejo de la encefalopatía hepática: a) identificar y eliminar, siempre que sea posible, el factor o factores desencadenantes, b) reducir la tasa de amoniemia, generalmente mediante inhibición de su producción y de la difusión desde el intestino, aunque se hayan propuesto otras posibilidades y c) mantener o mejorar, en su caso, el estado nutricional y la volemia del paciente.¹⁰

1. Medidas de soporte.

Las medidas estándar para los pacientes hospitalizados son aplicables a sujetos con EH. Prevención de caídas en pacientes desorientados en etapas iniciales, en etapas más profundas de la EH, la necesidad de intubación

orotraqueal profiláctica debe tenerse en cuenta. La nutrición adecuada debe ser proporcionada durante el período de alterado estado mental.

2. Identificación y eliminación de los factores precipitantes

Una búsqueda vigorosa para identificar y eliminar un factor o factores precipitantes se deben instituir inmediatamente. En la mayoría de los casos de cirrosis con EH aguda o crónica, es encontrado un factor precipitante. Tal como hemorragia gastrointestinal, infecciones, uso de psicofármacos, estreñimiento, exceso de proteínas en la dieta, etc.⁹

Opciones de tratamiento

Cuestiones dietéticas

No hay evidencia sustancial para apoyar la restricción de proteínas entre los pacientes cirróticos. Por lo tanto una dieta con aproximadamente 1 a 1,5 g de proteínas de la dieta por kilogramo de peso por día puede ser administrado de forma segura a un paciente con encefalopatía hepática.³

Disacáridos no absorbibles participan en la reducción de la producción de amoníaco y su absorción intestinal.

La lactulosa (beta-galactosidofruktosa) y lactitol son los disacáridos no absorbibles que se utilizan actualmente como agentes de primera línea para el tratamiento de la EH. El mecanismo de acción exacto de la lactulosa se desconoce, se piensa que es la conversión a ácido láctico y ácido acético que resulta en la acidificación del lumen intestinal. Esto favorece la conversión de amoníaco (NH₃) a amonio (NH₄), que es relativamente impermeable a la membrana; por lo tanto, menos amoníaco es absorbido por el colon. La acidificación inhibe las bacterias coliformes formadoras de amonio, lo que conduce a mayores niveles de lactobacilos no amoniogénicos. Los disacáridos no absorbibles también funcionan como catárticos.¹¹

El tratamiento de los episodios agudos de EH incluyen el uso de disacáridos no absorbibles administrados por vía oral o mediante una sonda nasogástrica a una dosis inicial de 45 ml, seguido de una dosis repetida cada hora hasta que el paciente tiene una evacuación intestinal. Para pacientes con riesgo de aspiración, la lactulosa (o lactitol) puede ser administrada como un enema (300 ml en 700 ml de agua, retenido durante una hora cada dos horas hasta que mejore la función mental. Los principales efectos secundarios de los disacáridos no absorbibles incluyen un sabor excesivamente dulce, flatulencia, calambres abdominales y desequilibrio electrolítico, en particular hipernatremia, que pueden deteriorar el estado mental del paciente.^{11, 15}

Antibióticos en la reducción de la producción de amoniaco intestinal

Ciertos antibióticos orales pueden reducir las bacterias productoras de ureasa en los intestinos, lo que resulta en una disminución de la producción y absorción de amoniaco en el tracto gastrointestinal. Los antibióticos se usan generalmente en pacientes que no toleran los disacáridos no absorbibles o en pacientes que no responden al uso de los disacáridos no absorbibles y requieren un segundo agente.¹¹

La rifaximina

La rifaximina es un antibiótico oral no sistémico tenía una protección altamente significativa contra la EH clínica.¹⁰ En un estudio aleatorizado, doble ciego, la rifaximina mostró ser tan eficaz como lactitol en pacientes con EH moderada a severa.¹²

Neomicina

Neomicina es un fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la crisis aguda EH. En encefalopatía agudanse puede administrar por vía oral a una dosis de 1000 mg por vía oral cada seis horas para un máximo de seis días. Aunque la neomicina no se absorbe bien, su administración crónica puede resultar en nefrotoxicidad y ototoxicidad.¹¹

El metronidazol

Morgan y sus colegas mostraron que el metronidazol puede ser tan eficaz como la neomicina. La dosis oral recomendada de metronidazol para su uso crónico es de 250 mg dos veces. La administración prolongada de metronidazol puede estar asociada con trastornos gastrointestinales y la neurotoxicidad.^{11, 13}

Combinación de disacáridos y antibióticos

Una combinación de los disacáridos y antibióticos es generalmente utilizada en pacientes con EH de difícil tratamiento, pero los datos clínicos son limitados. En una revisión retrospectiva de 213 casos, Mantry y sus colegas mostraron que se acortaron el número de hospitalizaciones y la duración de la estancia hospitalaria de los pacientes al recibir tratamiento combinado en comparación con los que recibieron monoterapia lactulosa. Estudios adicionales para investigar más a fondo el beneficio terapéutico de la terapia de combinación son necesarios.¹¹

Existen diversos esquemas de tratamiento, sin embargo no hay estudios publicados en que se utilice terapia dual con disacáridos y antibióticos, enfocando específicamente al metronidazol.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tratamiento actual de la EH se basa en el uso tanto de disacáridos y antibióticos no absorbibles. El principio para el uso de antibióticos es inhibir el crecimiento de las bacterias normales e incluso eliminarlas, tomando en cuenta que aquellas resistentes pueden sobrevivir y el efecto último será una alteración de la microflora intestinal, los disacáridos no absorbibles inducen su beneficio gracias al estímulo de la peristalsis, perdiendo tanto bacterias ureasa positivas como aquellas productoras de amonio, dando como resultado final una disminución de la captación de compuestos tóxicos.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿El uso de tratamiento combinado de lactulosa + metronidazol disminuirá los días de estancia hospitalaria que al usar lactulosa o metronidazol como monoterapia?

JUSTIFICACIÓN

El uso de antibióticos inhibe el crecimiento bacteriano al reducir las bacterias productoras de ureasa, lo que disminuye la producción de amonio mejorando la encefalopatía hepática, sin embargo ciertas bacterias pueden crear resistencia, cobrando importancia el uso de disacáridos no absorbibles, los cuales actúan acidificando el medio intestinal favoreciendo la conversión de amoníaco (NH_3) a amonio (NH_4), que es relativamente impermeable a la membrana; por lo tanto, menos amoníaco es absorbido por el colon. La acidificación inhibe las bacterias coliformes formadoras de amonio, lo que conduce a mayores niveles de lactobacilos no amoniogénicos además de su función como catárticos. Existen diversos esquemas de tratamiento, sin embargo no hay estudios publicados en que se utilice terapia dual con disacáridos y antibióticos, enfocando específicamente al metronidazol.

HIPÓTESIS.

Hipótesis alterna: El uso combinado de metronidazol y lactulosa disminuye los días de estancia hospitalaria por encefalopatía hepática en menor tiempo en comparación con el uso aislado de lactulosa o metronidazol.

Hipótesis nula: El uso combinado de metronidazol y lactulosa no disminuye los días de estancia hospitalaria por encefalopatía hepática en menor tiempo en comparación con el uso aislado de lactulosa o metronidazol..

OBJETIVOS:

General:

- Evaluar si el uso combinado de lactulosa vía oral con metronidazol (intravenoso (IV) o vía oral (VO)) disminuye los días de estancia hospitalaria en menor tiempo que al usar lactulosa vía oral o metronidazol IV o VO como monoterapia.

Objetivos secundarios:

- Determinar la asociación entre el grado de encefalopatía hepática al ingreso con los días de estancia intrahospitalaria.

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio:

Se realizó una cohorte retrospectiva.

Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se calculó utilizando la siguiente formula:

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * S^2}{d^2}$$

Donde:

- n = sujetos necesarios en cada una de las muestras
- Z_a = Valor Z correspondiente al riesgo deseado
- Z_b = Valor Z correspondiente al riesgo deseado
- S^2 = Varianza de la variable cuantitativa que tiene el grupo control o de referencia.
- d = Valor mínimo de la diferencia que se desea detectar (datos cuantitativos)

$$\begin{aligned}
 n &= \frac{(2) (3.8416) (1.96 + 0.84)^2}{(0.78 - 0.25)^2} \\
 &= \frac{(7.6832) (2.8)^2}{0.28} \\
 &= \frac{(7.6832) (7.84)}{0.28} \\
 &= \frac{60.23}{0.28} = 215
 \end{aligned}$$

N corregida

$$= \frac{215}{1 (215/60)} = \frac{215}{3.58} = 60 \text{ expedientes}$$

Criterios de Inclusión.

Pacientes de 18 a 75 años hospitalizados en Hospital General de Xoco con encefalopatía hepática aguda o crónica agudizada.

Criterios de Exclusión

2. Encefalopatía metabólica (sepsis, uremia, hipoxia, hipoglucemia, cetoacidosis, hipercapnia)

4. Evento cerebrovascular hemorrágico o isquémico, Infección de sistema nervioso central (encefalitis o meningitis). Neoplasia de sistema nervioso central, síndrome de supresión etílica, estado postictal, demostrados clínicamente.

Criterios de Eliminación

1. Expediente que no cuente con datos suficientes para realizar un análisis estadístico completo.

Definición de variables

| Variable | Tipo | Escala de Medición | Definición |
|------------------------------------|--------------|---------------------------|------------------------------------|
| Encefalopatía Hepática | Cualitativa | Ordinal | Escala de West Heaven |
| Días de estancia intrahospitalaria | Cuantitativa | Discontinua | Tiempo de permanencia hospitalaria |
| Metronidazol | Cualitativa | Nominal | IV o VO |
| Lactulosa | Cualitativa | Nominal | VO |

Procedimiento:

Se revisaron 60 expedientes de pacientes que ingresaron al servicio de Medicina Interna del hospital general de Xoco con diagnóstico de encefalopatía hepática grado II-IV de West Haven, de los años 2011 a 2014. Para estratificar el grado de encefalopatía hepática se utilizó la escala de West Haven y para el grado de insuficiencia hepática la escala de Child Pugh (tabla 2).¹⁴

| Tabla 2. Clasificación de Child-Pugh | | | |
|--------------------------------------|------------|-----------------------|--------------|
| Variable | Puntuación | | |
| | 1 | 2 | 3 |
| Bilirrubina (mg/dl) | <2 | 2-3 | >3 |
| Albumina (g/dl) | >3.5 | 2.8-3.5 | <2.8 |
| INR | <1.7 | 1.7-2.3 | >2.3 |
| Ascitis | Ausente | Responde a diuréticos | Refractaria |
| Encefalopatía hepática | Ausente | Grado I-II | Grado III-IV |

La puntuación de Child-Pugh (5-15 puntos) es el resultado de la suma de la puntuación de cada una de las 5 variables. De esa forma se determina: Child A: 5-6 puntos; mortalidad 0% a 1 año y 15% a los 2 años; Child B: 7-9 puntos; mortalidad 20% a 1 año y 40% a los 2 años; Child C: 10-15 puntos; mortalidad 55% a 1 año y 65% a los 2 años.

Los pacientes fueron divididos en tres grupos de acuerdo al tipo de terapia utilizada, metronidazol + lactulosa (n= 23), metronidazol (n= 24) y lactulosa (n=13). Se analizaron las siguientes variables: grado de encefalopatía hepática al ingreso, causa de descompensación, grado de insuficiencia hepática de acuerdo a la escala de Child Pugh.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa VassarStats, para las variables demográficas se utilizó moda, media y mediana. Se empleó ANOVA para comparar las medias entre grupos, se consideró significativo con una $p < 0.05$.

RESULTADOS:

De los 60 expedientes que se revisaron, 53 (88.3%) fueron hombres y 7 (11.7%) mujeres, con una edad media de 53.7 años (18-75 años). De los cuales la causa mas frecuente de descompensación fue infección de vía urinaria (57%), seguido de sangrado de tubo digestivo alto (20%), transgresión dietética (8%), neumonía(7%), gastroenteritis (5%) e infección

de piel y tejidos blandos (3%) (Figura 1). Los días de estancia hospitalaria variaron de 3 a 22 días con una media de 7.1 días. El grado de insuficiencia hepática de acuerdo a la clasificación de Child Pugh fue 18.3% para grado B y 81.6% grado C (TABLA 3).

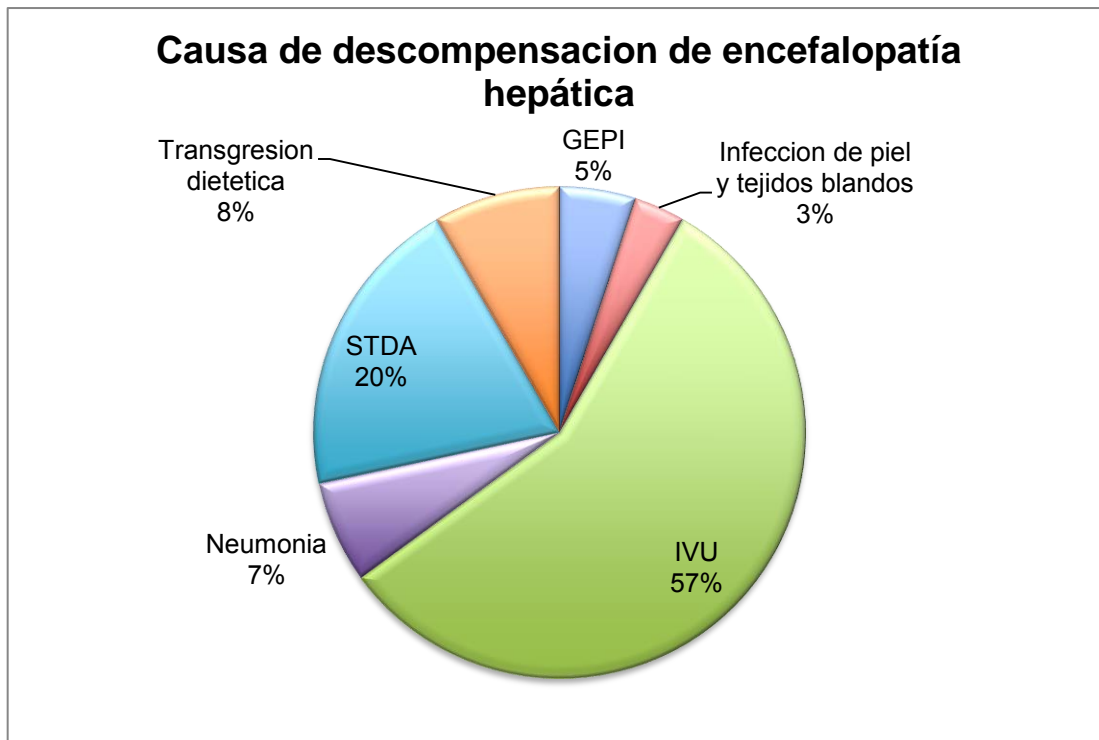


Figura 1. Causas de descompensación de Encefalopatía Hepática.

Al correlacionar los días de estancia hospitalaria con el tipo de terapia empleada para los 3 grupos se obtuvo una $p = 0.10$, se realizó un análisis de estratificación en el cual se correlacionó el grado de encefalopatía hepática con el tipo de terapia empleada y los días de estancia hospitalaria, obteniéndose para pacientes con encefalopatía grado 2 una $p = 0.12$ y para grado 3 una $p = 0.03$ al comparar el uso de metronidazol + lactulosa con lactulosa en monoterapia (figura 2). Se compararon los grupos de lactulosa y metronidazol con los días de estancia hospitalaria con una $p = 0.40$ (TABLA 4).

TABLA 3. Variables demográficas.

| | *Grupo 1 (n=23) | **Grupo 2 (n=24) | ***Grupo 3 (n=13) |
|---|----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Edad (media) | 53.7 | 51.5 | 53.4 |
| Sexo: | | | |
| Hombre (%) | 21(35) | 20 (33.3) | 12 (20) |
| Mujer (%) | 2 (3.33) | 4 (6.66) | 1 (1.66) |
| Grado encefalopatía n (%) | | | |
| II | 10 (16.6) | 16 (26.66) | 4 (6.66) |
| III | 11 (18.33) | 7 (11.66) | 7 (11.66) |
| IV | 2 (3.33) | 1 (1.66) | 2 (3.33) |
| Grado insuficiencia hepática n (%) | | | |
| B | 2 (3.33) | 7 (11.66) | 2 (3.33) |
| C | 21 (35) | 17 (28.33) | 11 (18.33) |

*Grupo 1: metronidazol + lactulosa

**Grupo 2: metronidazol

***Grupo 3: lactulosa

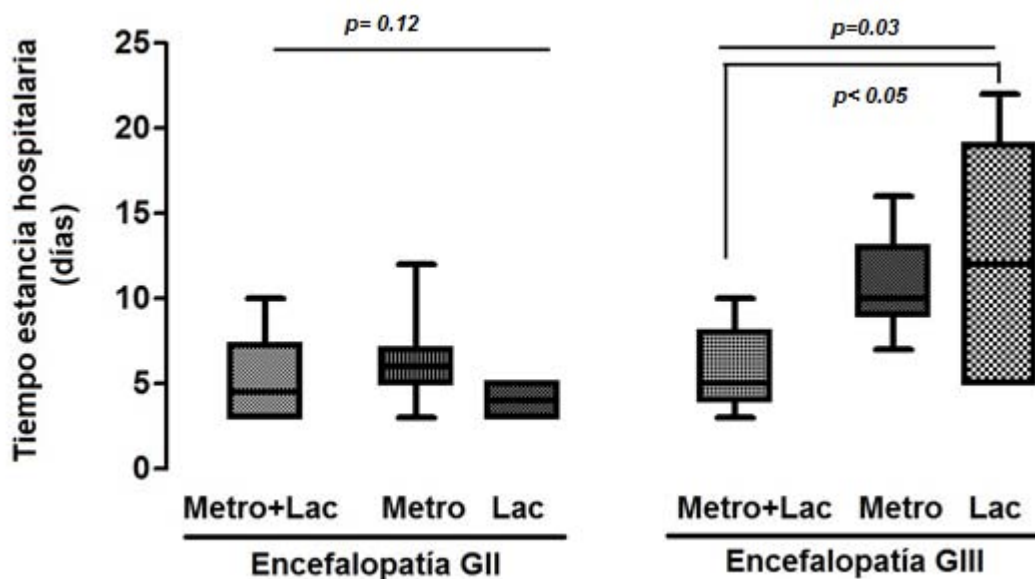


Figura 2. Correlación entre días de estancia hospitalaria y tratamiento utilizado en pacientes con encefalopatía hepática grado II y III de West Haven.

TABLA 4.

| | Grupo 1 | Grupo 2 | Grupo 3 | p |
|------------------|-----------|------------|------------|------|
| DEH | 5.7 ± 2.3 | 8.8 ± 4.8 | 7.6 ± 2.8 | 0.15 |
| EH | | 7.9 | 8.3 | 0.40 |
| Grado II | 5.3 ± 2.4 | 6.5 ± 2.2 | 4 ± 1 | 0.12 |
| Grado III | 5.9 ± 2.3 | 10.5 ± 2.9 | 11.5 ± 7.0 | 0.03 |

DEH: días de estancia hospitalaria, EH: encefalopatía hepática.

DISCUSIÓN

El presente trabajo muestra que no existe una correlación entre el tipo de terapia empleada, ya sea monoterapia o terapia dual con respecto a los días de estancia hospitalaria independiente del grado de encefalopatía hepática al ingreso hospitalario. Al realizar el análisis estratificado se encontró que no hubo diferencia en los días de estancia hospitalaria para ninguno de los tres grupos en los pacientes que ingresaron con encefalopatía hepática grado II, sin embargo al realizar la correlación del grupo 1 con el grupo 3 en pacientes con encefalopatía hepática grado III se encontró que tienen una mejor evolución los del primer grupo, lo que refleja menos días de hospitalización. No hubo diferencia en el tiempo de hospitalización en los pacientes que recibieron monoterapia.

CONCLUSIONES:

El tipo de terapia empleada no influye en los días de estancia hospitalaria en los pacientes con encefalopatía hepática grado II, sin embargo tienen menor tiempo de hospitalización los pacientes con encefalopatía hepática grado III que reciben tratamiento dual metronidazol + lactulosa o metronidazol como monoterapia que los que reciben únicamente lactulosa.

PERSPECTIVAS:

Al ser un estudio retrospectivo, no fue posible intervenir en la vía de administración del metronidazol, lo cual podría resultar en otro tema de investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Torre Delgadillo Aldo, Tratamiento de la ascitis y la encefalopatía hepática, Revista de Gastroenterología de México 2010;Supl.2(75):164-167.
2. Torre Delgadillo Aldo, Encefalopatía hepática, Revista de Gastroenterología de México 2010; Supl.1(75):190-192.
3. Mohamad Rasm Al Sibae, Brendan M McGuire. Current trends in the treatment of hepatic encephalopathy, Therapeutics and Clinical Risk Management 2009;5 617–626.
4. Munoz Santiago J. Hepatic Encephalopathy. Med Clin N Am 92 (2008) 795–812.
5. McAvoy Norma C, Hayes Peter C. Hepatic encephalopathy, Management problems in liver disease. Medicine 35:2. 2006 Elsevier
6. Atluri Dileep K, Prakash Ravi, Mullen Kevin D. Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Hepatic Encephalopathy. Journal of Clinical and Experimental Hepatology | September 2011 | Vol. 1 | No. 2 | 77–86.
7. Wright Gavin, Jalan Rajiv. Management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology Vol. 21, No. 1, pp. 95e110, 2007
8. Shawcross DL, Davies NA, Williams R, Jalan R. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. J Hepatol 2004;40:247–54.
9. Blei AT, Cordoba J. Hepatic encephalopathy. Practice guidelines of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol. 2001;96:1968-76.
10. Aguilar Reina J, Serrano P. Berenguer J, Bruguera M, García Bengoechea M, Rodrigo L, editores. Tratamiento de las enfermedades

hepáticas y biliares. Madrid: Elba S.A.& Asociación Española para el Estudio del Hígado; 2001. p. 139-45.

11. Mas A, Rodés J, Sunyer L, et al; Spanish Association for the Study of the Liver Hepatic Encephalopathy Cooperative Group. Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: Results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial. *J Hepatol.* 2003;38:51–58.

12. Morgan MH, Read AE, Speller DC. Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole. *Gut* 1982;23:1–7.

13. Sundaram Vinay, Shaikh Obaid S; Hepatic Encephalopathy: Pathophysiology and Emerging Therapies. *Med Clin N Am* 93 (2009) 819–836

14. García Buey L., González Mateos V. y Moreno-Otero R.; Cirrosis hepática. *Medicine.* 2012;11(11):625-33.

15. Bustíos Sánchez Carla, Hepatic encephalopathy: *Acta Med Per* 24(1) 2007.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| ACTIVIDADES | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 |
|---|-----------------------|-----------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| Preparación de protocolo | Marzo 2012 | Enero 2014 | | |
| Someter el protocolo a comité de investigación | | | Marzo | |
| Reclutamiento de pacientes, medición de variables y recolección de muestras | | | Abril- Diciembre 2014 | |
| Análisis de resultados y publicación de tesis y preparación de manuscrito | | | | Enero - Abril 2015 |

CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

| Número de expediente | ID paciente | SEXO / edad / | Grado de EH de acuerdo a West Heaven | Causa de descompensación | Grado de insuficiencia hepática | Días de EIH | Terapia utilizada |
|----------------------|-------------|---------------|--------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|-------------|-------------------|
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |