



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”**

TÍTULO
**“EFICACIA DE L-ORNITINA L-ASPARTATO VS PLACEBO
COMO TRATAMIENTO DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA
MÍNIMA”**

T E S I S
**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGÍA**

PRESENTA:
DRA. ANA BELÉN MORENO COBOS

ASESORA: DRA. MARIA DE FÁTIMA HIGUERA-DE LA TIJERA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. AGOSTO DEL 2022



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.



AGRADECIMIENTOS

A mis padres Enrique y Lucía por el apoyo incondicional, por siempre creer en mi y darme toda su confianza de que lo podía lograr. Gracias por su infinito amor y confianza papas serán retribuidos.

A mi hija Camila Valentina por ser mi motor día a día, mi pilar fundamental para este largo proceso, todo este tiempo y sacrificio es por ti.

A mi hermano Cristian, mi cuñada Mayra y mis sobrinas Natalia y Anahí gracias por ser parte de este camino, por el apoyo que me brindaron todo este tiempo a mi y a mi hija.

A Roberto por ser parte de mi vida, por crecer juntos, por cuidarme y continuar de la mano cumpliendo más metas y planes.

A mis maestros Dra. Fátima y Dr. José Luis por todas sus enseñanzas, por haberme dado la oportunidad de formar parte de este maravilloso mundo de la Gastroenterología y haberme formado en el mejor hospital de México.

Por último, gracias Hospital General de México por formarme en la parte académica y personal y gracias a Dios por iluminarme, darme fortaleza, sabiduría en todo este tiempo.



GASTROENTEROLOGIA
TORRE QUIRÚRGICA U-310-D

Dr. Balmis No. 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc, C.P. 06726

Tel (55) 2789 2000
Ext. 3046, 3047





ÍNDICE GENERAL

Portada.....	1
Agradecimientos.....	2
Índice.....	3
Resumen estructurado.....	4
Abstract.....	5
Antecedentes.....	6-8
Planteamiento del problema.....	8
Justificación.....	9
Hipótesis.....	10
Objetivos	
Objetivo general.....	9
Objetivos específicos.....	9-10
Metodología	
Tipo y diseño de estudio.....	10
Población de estudio y tamaño de la muestra.....	10
Criterios de inclusión.....	11
Criterios de exclusión.....	11
criterios de eliminacion.....	11
Procedimiento y operacionalización de las variables.....	12-13
Cronograma de actividades.....	13-14
Análisis estadístico.....	14
Aspectos éticos.....	14
Relevancias y expectativas.....	14
Recursos	15
Resultados.....	15-23
Discusión.....	24-25
Conclusiones.....	25
Anexos.....	26-33
Referencias.....	34-36



GASTROENTEROLOGIA
TORRE QUIRÚRGICA U-310-D

Dr. Balmis No. 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc, C.P. 06726

Tel (55) 2789 2000
Ext. 3046, 3047



2022 Flores
Año de Magón
PRECURSOR DE LA REVOLUCIÓN MEXICANA

TÍTULO

“EFICACIA DE L-ORNITINA L-ASPARTATO VS PLACEBO COMO TRATAMIENTO DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA”

Antecedentes: La encefalopatía hepática mínima (EHM) tiene una prevalencia que varía entre el 10% y el 85% de los pacientes con cirrosis, es una condición que carece de manifestaciones clínicas evidentes, pero que se relaciona con mayor riesgo de accidentes y deterioro en la calidad de vida, que solo pueden ser determinadas por pruebas neuropsicométricas o electrofisiológicas como el *psychometric hepatic encephalopathy score* (PHES) y la frecuencia crítica de parpadeo (FCP). A la fecha no existe evidencia suficiente de que el tratamiento con L-ornitina L-aspartato (LOLA) por vía oral mejore el desempeño en PHES y FCP en pacientes con EHM. **Objetivo:** Evaluar la eficacia de L- ornitina L-aspartato en comparación con placebo en pacientes cirróticos diagnosticados con EHM. **Métodos:** se incluyeron pacientes cirróticos valorados en la consulta de Gastroenterología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” sin evidencia de encefalopatía clínica. Se realizó el diagnóstico de EHM definido por las pruebas diagnósticas FCP con un resultado <39 HZ y batería PHES con resultado <-4DS, recibieron LOLA oral 6 gramos tres veces al día por 3 días y se revaloraron con PHES y FCP. El proyecto fue aprobado por los comités de investigación y ética de nuestro hospital. Las variables numéricas se expresan con medias y desviación estandar con distribución normal y las no paramétricas mediante mediana y rango; para la comparación de los grupos se utilizó t de Student o Wilcoxon según correspondió. Se calcularon la razón de tasas de incidencia y se estimó la fracción prevenida. Un valor de $p < 0.01$ se consideró significativo. **Resultados:** 107 pacientes con cirrosis fueron valorados, 51 (48%) presentaron EHM basal, 33 (64.7%) fueron mujeres, media de edad 54.3 ± 8.4 años, las etiologías de la cirrosis mas frecuente fue: 17 (33.3%) alcohol, 13 (25.5%) viral, 7 (13.7%) hígado graso metabólico. De acuerdo a Child-Pugh: 35 (68.6%) A, 14 (27.5%) B, y 2 (3.9%) C. La mediana de MELD fue 11 (rango 6-21); y MELD-Na 12 (rango 6-26). Al comparar puntajes antes y después del tratamiento con LOLA se encontraron diferencias significativas entre el puntaje PHES (-6.3 ± 1.6 vs -2.64 ± 1.73 ; $p < 0.0001$) y puntaje FCP (37.27 ± 1.63 vs 40 ± 1.88 ; $p < 0.0001$). De acuerdo a PHES 43 (91.5%) remitieron la EHM, la razon de tasas de incidencia para persistir con EHM fue 4 por cada 47 personas-tiempo; es decir, 0.09 (IC95%: 0.04-0.3; $p < 0.0001$), siendo la fracción prevenida tras la exposicion a LOLA de 0.91 (IC95%: 0.67-0.96; $p < 0.0001$). De acuerdo a FCP 42 (89.4%) remitieron la EHM, la razon de tasas de incidencia para persistir EHM fue de 5 por cada 47 personas-tiempo; es decir, 0.1 (IC95%: 0.06-0.4; $p < 0.0001$), siendo la fracción prevenida tras la exposicion a LOLA de 0.89 (IC95%: 0.62-0.94; $p < 0.0001$). **Conclusiones:** El tratamiento con L-ornitina L-aspartato es eficaz para mejorar el desempeño cognitivo y revertir las alteraciones de forma temprana en PHES y FCP en pacientes con cirrosis y EHM.

Palabras clave: encefalopatía hepática mínima, frecuencia critica de parpadeo, puntuación psicométrica de encefalopatía hepática, L-ornitina L-aspartato.

GASTROENTEROLOGIA
TORRE QUIRÚRGICA U-310-D

Dr. Balmis No. 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc, C.P. 06726

Tel (55) 2789 2000
Ext. 3046, 3047



ABSTRACT

Background: Minimal hepatic encephalopathy (MHE) has a prevalence that varies between 10% and 85% of patients with cirrhosis; it is a condition that lacks obvious clinical manifestations but is related to a higher risk of accidents and deterioration in the quality of life, which can only be determined by neuropsychiatric or electrophysiological tests such as the psychometric hepatic encephalopathy score (PHES) and the critical flicker frequency (FCP). To date, there is insufficient evidence that treatment with oral L-ornithine L-aspartate (LOLA) improves PHES and FCP performance in patients with MHE. **Objective:** To evaluate the efficacy of L-ornithine L-aspartate compared to placebo in cirrhotic patients diagnosed with MHE. **Methods:** cirrhotic patients were evaluated in the Gastroenterology consultation of the Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" without evidence of clinical encephalopathy. The diagnosis of MHE defined by the FCP diagnostic tests was made with a result <39 HZ and PHES battery with a result <-4 DS, they received oral LOLA 6 grams three times a day for three days and were reassessed with PHES and FCP. The project was approved by the research and ethics committees of our hospital. Numerical variables are expressed as means and standard deviation with normal distribution and non-parametric variables as median and range; Student's or Wilcoxon's t-test was used to comparing the groups, as appropriate. The incidence rate ratio was calculated, and the prevented fraction was estimated. A value of $p < 0.01$ was considered significant. **Results:** 107 patients with cirrhosis were evaluated; 51 (48%) presented baseline MHE, 33 (64.7%) were women, mean age 54.3 ± 8.4 years, and the most frequent etiologies of cirrhosis were: 17 (33.3%) alcohol, 13 (25.5%) viral, 7 (13.7%) metabolic fatty liver. According to Child-Pugh: 35 (68.6%) A, 14 (27.5%) B, and 2 (3.9%) C. The MELD median was 11 (range 6-21); and MELD-Na 12 (range 6-26). When comparing scores before and after treatment with LOLA, significant differences were found between the PHES score (-6.3 ± 1.6 vs. -2.64 ± 1.73 ; $p < 0.0001$) and the FCP score (37.27 ± 1.63 vs. 40 ± 1.88 ; $p < 0.0001$). According to PHES, 43 (91.5%) remitted MHE, the incidence rate ratio for persisting MHE was 4 per 47 person-times; that is, 0.09 (95% CI: 0.04-0.3; $p < 0.0001$), with the fraction prevented after exposure to LOLA being 0.91 (95% CI: 0.67-0.96; $p < 0.0001$). According to FCP, 42 (89.4%) remitted MHE, the incidence rate ratio for persisting MHE was 5 per 47 person-times; that is, 0.1 (95% CI: 0.06-0.4; $p < 0.0001$), with the fraction prevented after exposure to LOLA being 0.89 (95% CI: 0.62-0.94; $p < 0.0001$). **Conclusions:** Treatment with L-ornithine L-aspartate is effective in improving cognitive performance and reversing early alterations in PHES and FCP in patients with cirrhosis and MHE.

Keywords: minimal hepatic encephalopathy, critical flicker frequency, psychometric hepatic encephalopathy score, L-ornithine L-aspartate.

TÍTULO

“EFICACIA DE L-ORNITINA L-ASPARTATO VS PLACEBO COMO TRATAMIENTO DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA”

1. ANTECEDENTES

La cirrosis se define como el desarrollo histológico de nódulos regenerativos rodeados de bandas fibrosas en respuesta a una lesión hepática crónica, por lo tanto es una enfermedad crónica difusa e irreversible del hígado, caracterizada por la presencia de fibrosis y por la formación de nódulos de regeneración, que conducen a una alteración de la arquitectura vascular, así como de la funcionalidad hepática, son susceptibles a una variedad de complicaciones y su esperanza de vida se reduce notablemente. (1) Es actualmente la undécima causa de muerte más común en el mundo, y representa aproximadamente 2 millones de muertes por año en todo el mundo. (2) Una de las complicaciones de la cirrosis es la encefalopatía hepática definida como una disfunción cerebral causada por insuficiencia hepatocelular y/o derivación portosistémica, manifestándose con síntomas neurológicos o psiquiátricos que van desde alteraciones subclínicas hasta el coma. (3,4)

La encefalopatía hepática mínima, subclínica o encubierta (EHM) se define como encefalopatía hepática sin síntomas o signos en el examen clínico y neurológico, pero con deterioro en algunas áreas cognitivas que solo pueden ser determinadas por pruebas neuropsicométricas o electrofisiológicas. (5) Las alteraciones neuropsicológicas involucran principalmente las funciones ejecutivas, que incluyen atención selectiva, velocidad psicomotora, percepción visuoespacial, inhibición de respuesta y procesamiento retardado. (6) Desde la perspectiva fisiopatológica se ha visto que el amoníaco es el actor central en la patogenia, sin embargo, la neuroinflamación sistémica, el estrés oxidativo y la senescencia celular, se ha visto que están implicados. Además, la permeabilidad de la barrera sangre-cerebro, composición de fluidos cerebrospinal, flujo glifático, metabolismo energético cerebral, neurotransmisión y comunicación célula-célula esta trastornado. (7)

Aunque se desconoce la frecuencia real de EHM se cree que ocurren en hasta el 80% de los pacientes con cirrosis; la prevalencia varía entre el 10% y el 85%, además es mayor en presencia de una función hepática deficiente. (6) En un estudio en México reportado por

Maldonado-Garja et al. la prevalencia fue del 32.7%. (8) La incidencia de Encefalopatía encubierta en México a los 48 meses de diagnóstico de cirrosis fue de 18.6%, similar a un estudio realizado en la India con una incidencia de 17.5%. (9,10) El riesgo de desarrollar el primer episodio de Encefalopatía hepática manifiesta (EH) se trata del 25% dentro de los 5 años posteriores al diagnóstico de cirrosis, dependiendo de la presencia de factores de riesgo como EHM, EH grado 1, diabetes, hiponatremia y hepatitis C. (11) Se ha visto que estos pacientes tienen un mayor riesgo de hospitalización y colisiones de vehículos motorizados, un



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO

DR. EDUARDO HERRERA

riesgo incrementado de progresar a manifiesta, además una calidad de vida deteriorada y un aumento de las tasas de mortalidad global. (12,13,14) En EE. UU de 2010 a 2014, hubo un aumento del 30% en las hospitalizaciones relacionadas con la EH. (15)

Actualmente, no existe un estándar de oro para diagnosticar EHM; el consenso de Viena, elaborado en 2003 por la Organización Mundial de Gastroenterología, consideró las pruebas cognitivas, el mapeo topográfico de la actividad eléctrica cerebral y los potenciales evocados auditivos de larga latencia (p300) como recursos válidos para la detección. (16) Hasta el momento se ha validado y utilizado el examen mini-mental; la puntuación psicométrica de encefalopatía hepática (PHES), la frecuencia crítica de parpadeo (FCP), el electroencefalograma, los potenciales evocados y el *Stroop test*, entre otras muchas pruebas que existen. (17) La batería PHES evalúa la velocidad y precisión motora, concentración, atención, percepción visual, orientación visual-espacial, construcción visual y memoria. (30) En México se realizó en el 2011 un estudio por A. Duarte-Rojo en donde se observó que el desempeño del PHES estuvo influenciado por edad, educación del paciente y resultados esperados en cirróticos, se ajustaron a estos factores. (18,20) La sensibilidad y especificidad de PHES es del 73% y 94% respectivamente. (10) En la práctica clínica cotidiana, el PHES suele realizarse en conjunto con la FCP; dicha prueba es una técnica neurofisiológica que mide la velocidad de procesamiento visual, predice la función ejecutiva de los pacientes, no está influenciado por el nivel educativo, es accesible y de menor costo, está restringido en aquellos con alteraciones de la agudeza visual. Además, predice de forma independiente el riesgo de encefalopatía hepática clínica; la seguridad diagnóstica de esta prueba es del 83.3%, la concordancia entre FCP y PHES no es absoluta, y un tercio de los pacientes presenta alteración solo en una de las pruebas. (19,20,21,22)

Con respecto al tratamiento no existe un consenso, sin embargo, se han realizado varios ensayos clínicos con diferentes fármacos antiamonio con lactulosa, L- ornitina L- aspartato (LOLA), rifaximina, probióticos, sin ser ninguno de ellos estándar de oro por falta de evidencia en pacientes con EHM. LOLA es una sal estable, se disocia fácilmente en sus aminoácidos constituyentes que se absorben en el intestino delgado por transporte activo a través del borde en cepillo del epitelio intestinal. La L-ornitina sirve como intermediario en el ciclo de la urea en los hepatocitos peri-portales y como un activador de la carbamoil fosfato sintetasa, además la L-aspartato por transaminación a glutamato a través de glutamina sintetasa en hepatocitos peri venosos, así como por músculo esquelético y cerebro. Por lo tanto, estas vías metabólicas

están implicadas en la desintoxicación del amoníaco estimulando la síntesis de urea y de glutamina, es lo que sustenta la aplicación de LOLA como una estrategia eficaz de reducción de amoníaco ampliamente utilizada para el manejo y tratamiento de la encefalopatía hepática. (23)

En un estudio publicado en el 2011 por Mittal et al. compararon lactulosa, probióticos y LOLA en tratamiento de EHM y efecto sobre cuestionario de calidad de vida relacionado con la salud (CVRS) por perfil de impacto de enfermedad, se observó que la EHM mejoró significativamente



GASTROENTEROLOGIA
TORRE QUIRÚRGICA U-310-D

Dr. Balmis No. 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc, C.P. 06726

Tel (55) 2789 2000
Ext. 3046, 3047



2022 Flores
Año de Magón
PRECURSOR DE LA REVOLUCIÓN MEXICANA



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO

DR. EDUARDO ESPAGNA

con los tres tratamientos, hasta un 47.5% con lactulosa, el 35% con LOLA, el 35% con probióticos y mejoró CVRS en los pacientes con enfermedad crónica del hígado. Además, la administración de LOLA también mostró una mejora del 11,42% en el umbral de FCP después de 8 semanas de tratamiento. (24,26)

La mayor evidencia de LOLA está dada en la variante clínica o manifiesta de la enfermedad, en donde por ejemplo, en un estudio realizado por Abid S en 2011, se evalúa la eficacia de LOLA en paciente con encefalopatía hepática manifiesta con duración de tratamiento de 3 días y se concluyó que el tratamiento con LOLA fue seguro y se asoció con una mejoría relativamente rápida y una estancia hospitalaria más corta. (25)

Otro estudio publicado en forma de resumen basado en los hallazgos de cinco Ensayos Controlados Aleatorizados doble ciego con placebo en 246 pacientes con cirrosis (Child-Pugh estado A o B) evaluó la eficacia de las infusiones intravenosas de LOLA (20-40 mg durante 4-8 h durante un período de 7 días) se observó mejora del estado mental, puntajes de la prueba de conexión numérica-A (NCT-A) e hiperamonemia. El tratamiento con LOLA resultó en una probabilidad 3,22 veces mayor de estar libre de EH después de 7 días de terapia en comparación con el placebo. (27)

Otro metanálisis de tres ensayos aleatorizados que incluyó a 212 pacientes con cirrosis, confirmó el efecto beneficioso de LOLA en pacientes con cirrosis y EH grados 1 o 2 pero no hubo un beneficio significativo para los pacientes con EHM. (28) Pruebas repetidas de MHE durante un período de seguimiento de cinco años reveló que los accidentes automovilísticos disminuyeron en los pacientes que fueron tratados con lactulosa. (29)

La importancia de realizar el diagnóstico e indicar tratamiento de encefalopatía mínima es porque afecta la calidad de vida del paciente, del cuidador primario y confiere mayor riesgo de accidentes viales, así como ser un predictor de desarrollo de encefalopatía clínica por lo tanto conlleva a un aumento de hospitalizaciones, mayores costos hospitalarios, menor sobrevida a mediano y largo plazo.

2. Planteamiento del problema.

La encefalopatía hepática mínima es precursora de la encefalopatía manifiesta, afecta la calidad de vida del paciente, existe mayor riesgo de accidentes automovilísticos y disminuye la sobrevida; sin embargo, el tratamiento no se ha determinado ya que ha existido controversia en los diferentes enfoques terapéuticos.

En la actualidad se cuenta con distintos estudios de diferentes terapéuticas, sin embargo, han existido algunas limitantes y sesgos por lo que no se ha llegado a un consenso o algoritmo de tratamiento; además no existe una guía de práctica clínica donde se mencione un tratamiento establecido de la EHM. En algunos estudios se ha utilizado lactulosa, aunque se han observado efectos adversos como distensión abdominal, flatulencia, diarrea y náusea; mientras que por otro lado, LOLA no cuenta con tales efectos, por lo que promete ser una



GASTROENTEROLOGIA
TORRE QUIRÚRGICA U-310-D

Dr. Balmis No. 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc, C.P. 06726

Tel (55) 2789 2000
Ext. 3046, 3047





SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO

DR. EDUARDO LICEAGA

alternativa novedosa de tratamiento para estos pacientes. Así, es necesario explorar si la administración de LOLA es capaz de mejorar las pruebas neuropsicométricas que clásicamente aplicamos en la consulta diaria y avaladas para el diagnóstico clínico de EMH, tales como el PHES y la FCP.

Pregunta de investigación

¿La administración de LOLA a dosis de 6g vía oral cada 8 horas (que es la dosis estándar sugerida en la información para prescribir) durante 3 días será capaz de mejorar la puntuación de PHES y la FCP en pacientes con cirrosis y diagnóstico de encefalopatía hepática mínima?

3. Justificación

No existe consenso respecto al estándar de tratamiento de la EHM. Sin embargo, es la primera alteración dentro del espectro de manifestaciones clínicas del síndrome de EH, y consiste en un trastorno que altera algunas áreas cognitivas, provocando deterioro en las funciones ejecutivas; dicha alteración solo es visible mediante pruebas neuropsicológicas y neurofisiológicas. Se considera un factor de riesgo para desarrollar EH manifiesta, que se asocia con disminución de la capacidad para realizar actividades básicas de la vida diaria, riesgo de accidentes automovilísticos y, por lo tanto, aumento de la mortalidad global. Debido a ello, consideramos importante diagnosticar y dar tratamiento a dicha patología, buscando la menor cantidad de efectos adversos. Proponemos explorar el efecto de LOLA y evaluar su efecto después de 3 días de administrarse a pacientes con EHM, a través de la aplicación de la batería PHES y la FCP, se propone 3 días de tratamiento ya que se ha visto mejoría en la encefalopatía hepática manifiesta a las 24 horas de tratamiento.

4. Hipótesis

LOLA será efectiva en el tratamiento de encefalopatía hepática mínima con mejoría en las pruebas de detección (PHES y FCP) al menos en un 25% de los pacientes tratados, en comparación con el grupo placebo.

5. Objetivos del estudio

5.1 GENERAL

- Evaluar la eficacia de LOLA en comparación con placebo en pacientes cirróticos diagnosticados con EHM.

5.2 ESPECIFICOS

- Evaluar mejoría de las pruebas diagnosticas de Encefalopatía Hepática mínima (FCP >39hz y PHES >-4DS)



GASTROENTEROLOGIA
TORRE QUIRÚRGICA U-310-D

Dr. Balmis No. 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc, C.P. 06726

Tel (55) 2789 2000
Ext. 3046, 3047





SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO

- Determinar los cambios inducidos en las pruebas de FCP y PHES posterior al tratamiento durante tres días LOLA.
- Determinar efectos adversos y complicaciones que se presente en los pacientes durante el tratamiento con LOLA.

ASPECTOS DE SEGURIDAD: LOLA es una molécula de mas de 15 años de uso a nivel mundial por lo que no se ha demostrado efectos adversos graves.

6. Metodología de investigación

6.1 Tipo y diseño de estudio:

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo-controlado.

6.2 Población:

Todos los pacientes cirróticos con diagnóstico de Encefalopatía Hepática Mínima valorados en el servicio de Gastroenterología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

6.3 Tamaño de la muestra

Se empleo el programa estadístico Epidat versión 3.1, Galicia, España. Con estos datos y utilizando la siguiente fórmula para comparar dos proporciones:

$$n_c = n_e = \frac{p_1(1-p_1)+p_2(1-p_2)}{(p_1-p_2)^2} * (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2$$

Nc= tamaño de muestra para el grupo de referencia

Ne= grupo con una intervención alternativa

p₁= **0.35** (proporción del primer grupo) (0.35)

p₂= **0.10** (proporción del segundo grupo a comparar) (0.10)

(p₁-p₂)= **0.25** (es la diferencia de las proporciones entre ambos grupos)

Z_{α/2} = **1.96** (valor del eje de las abscisas de la función normal estándar en donde se acumula la probabilidad de (1-α) para un contraste de hipótesis bilateral)

Z_β = **0.8** (valor del eje de las abscisas de la función normal estándar, en donde se acumula la probabilidad de (1-β))



GASTROENTEROLOGIA
TORRE QUIRÚRGICA U-310-D

Dr. Balmis No. 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc, C.P. 06726

Tel (55) 2789 2000
Ext. 3046, 3047



2022 Flores
Año de Magón
PRECURSOR DE LA REVOLUCIÓN MEXICANA



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO

DR. EDUARDO MORALES

Basado en el estudio de Mittal VV, et al (24), en donde en pacientes con cirrosis y EHM que recibieron placebo se logró una mejoría en 10% y en los que recibieron LOLA hubo mejoría en 35% (diferencia entre grupos de 25%), considerando un nivel de significancia de 95% y un poder estadístico de 80%, adicionalmente considerando un 20% de posibles pérdidas, obtuvimos que se requieren 56 pacientes en cada grupo de estudio.

6.4 Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática con EHM diagnosticados con las pruebas diagnósticas FCP con un resultado menor de 39 HZ y batería PHES con resultado de desviación estándar menor a -4, además pacientes que tengan alteraciones visuales pero que hagan el uso de lentes al momento de realizar las pruebas, que estén entre los rangos de edad de 18 a 60 años y firmen el consentimiento informado para participar en el estudio.

6.5 Criterio de exclusión:

Alergias a los principios activos del fármaco, consumo activo de alcohol en los últimos 6 meses, uso reciente de cualquier medida antiemético en los 6 meses previos, con creatinina >1.5mg/dl o con nefropatía crónica, consumo de sustancias ilícitas en las últimas 4 semanas, uso de antidepresivos o ansiolíticos en el mes precedente, pacientes que no sepan leer y escribir, problemas visuales previamente conocidos (Miopía, astigmatismo, daltonismo, cataratas) que no hagan uso de lentes al momento de realizar las pruebas de diagnósticas o que se niegue a participar en el estudio.

6.6 Criterios de eliminación

Paciente que no logren completar las pruebas de la batería PHES o la prueba de FCP.

6.7 Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas

Variables independientes:

Variable	Definición conceptual	Unidad de medición	Tipo de variable	Codificación
Edad	Años transcurridos desde el nacimiento	años	Cuantitativa	no aplica
Sexo	Fenotipo Masculino/ Femenino	masculino/ femenino	Cualitativa Nominal	1: masculino 2: femenino
Escolaridad	Años de estudio	Analfabeto, primaria, secundaria, superior	Cualitativa Ordinal	1: analfabeto 2: primaria 3: secundaria 4: superior



GASTROENTEROLOGIA
TORRE QUIRÚRGICA U-310-D

Dr. Balmis No. 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc, C.P. 06726

Tel (55) 2789 2000
Ext. 3046, 3047



2022 Flores
Año de Magón
PRECURSOR DE LA REVOLUCIÓN MEXICANA



Etiología de la cirrosis	Agentes capaces de provocar lesión hepática y desembocar a cirrosis	Alcohol, virus de hepatitis B y C, esteatosis hepática, no identificada.	Cualitativa nominal	1: alcohol 2: virus hepatitis B 3: virus hepatitis C 4: NASH 5: otros
Puntuación Child Pugh	Estadio de la cirrosis según clasificación Child Pugh	5-15 puntos	Cuantitativa Discontinua	A: 5-6 puntos B: 7-9 puntos C: 10-15 puntos
Encefalopatía hepática mínima	Disfunción cerebral sin manifestaciones clínicas diagnosticadas por prueba de FPC y batería PHES		Cualitativa Nominal	1: si 2: no

Variables dependientes

Variable	Definición conceptual	Unidad de medición	Tipo de variable	Codificación
Frecuencia crítica parpadeo	Mide la frecuencia máxima a la que una luz parpadeante todavía puede ser percibido como parpadeante.	Herz (Hz)	Cuantitativa discontinua	≤ 39 Hz: Si Encefalopatía hepática mínima > 39 Hz: No encefalopatía hepática mínima
Batería PHES	Batería de 5 pruebas con lápiz-papel, evalúa la función cognitiva, psicomotora y la coordinación visual-motriz	Segundos	Cuantitativa discontinua	< -4 DE (desviación estándar) = diagnóstico de EHM > -4 DE: no EHM

INTERVENCION

Variable	Definición conceptual	Unidad de medición	Tipo de variable	Codificación
L-ornitina L- aspartato (LOLA)	Activa la degradación de amonio estimulando la síntesis de urea y glutamina en el hígado		Cualitativa nominal	1: LOLA 0: placebo

6.8 Procedimiento

Se reclutaron los pacientes que cumplían los criterios de inclusión, con previa firma de consentimiento informado que fue aprobado por el comité de Ética del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” (Anexo 4), se realizó el diagnóstico de encefalopatía hepática realizándoles las pruebas psicométricas PHES (ver anexo 1) y FCP (ver anexo 2) con resultados de <39HZ y <-4DS respectivamente en cada prueba.

Posterior se les indico tratamiento con L-ornitina L- aspartato 2 sobres vía oral cada 8 horas por 3 días, posterior al cumplimiento de 3 días de tratamiento, se citó al paciente y se realizaron de control la batería PHES y la FCP, se valoró si hubo remisión o mejoría de la encefalopatía hepática mínima de acuerdo a los puntajes descritos de cada prueba.

7. Cronograma

Fecha Acción	Septiembre	octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Juni	Juli	Agosto	Septiembre
Presentación de protocolo													
Aprobación del protocolo													
Recolección de datos													



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO

11. Recursos

Todos los recursos que se utilizaron en este proyecto, incluidos los medicamentos se tuvieron disponibles en el Hospital General de México y no representaron un costo adicional ni al paciente ni a la institución.

12. Resultados

Se analizaron 107 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática. De los cuales 43 (40.2%) fueron hombres y 64 (59.8%) fueron mujeres, la edad media de los participantes fue de 53.3 ± 7.9 años, con edad mínima de 30 años y edad máxima 65 años, la mediana de escolaridad fue de 8 años (rango 0-17). Respecto a las escalas pronósticas se obtuvo la mediana de Child Pugh 6 puntos (rango 5-10), mediana de MELD 10 puntos (rango 6-21), mientras que mediana de MELD NA fue de 12 puntos (rango 6-26). (Tabla 1, Grafico 1)

TABLA 1. Características basales de todos los pacientes evaluados

CARACTERÍSTICAS	n=107 (%)
GÉNERO	
HOMBRES	43 (40.2%)
MUJERES	64 (59.8%)
EDAD	53.3 ± 7.9
MÍNIMA	30
MÁXIMA	65
AÑOS DE ESCOLARIDAD	8 (0-17)
ESCALAS PRONÓSTICAS	
CHILD PUGH	6 (5-10)
MELD	10 (6-21)
MELD NA	12 (6-26)



GASTROENTEROLOGIA
TORRE QUIRÚRGICA U-310-D

Dr. Balmis No. 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc, C.P. 06726

Tel (55) 2789 2000
Ext. 3046, 3047



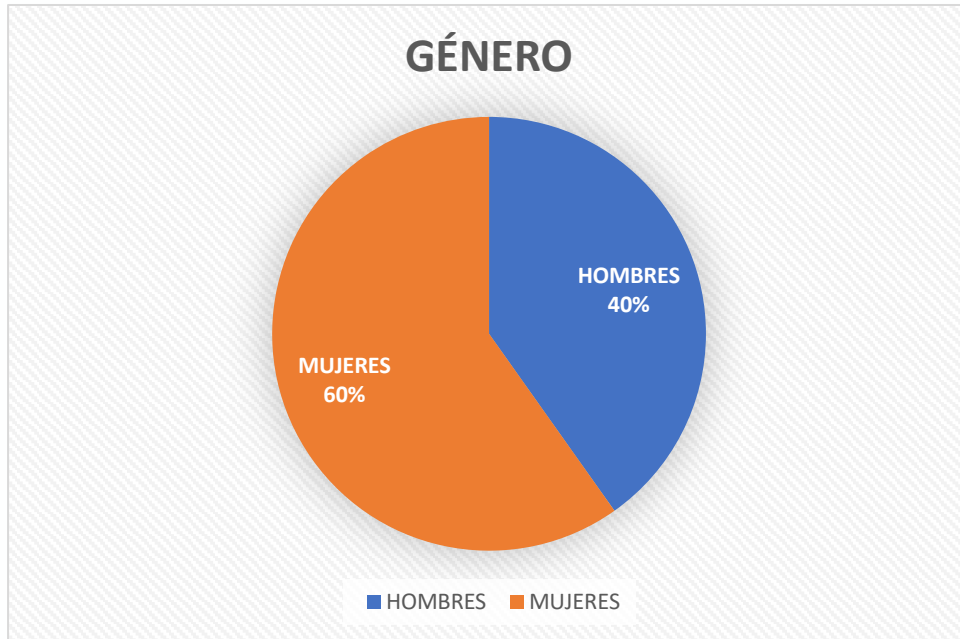
2022 Flores
Año de Magón
PRECURSOR DE LA REVOLUCIÓN MEXICANA



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

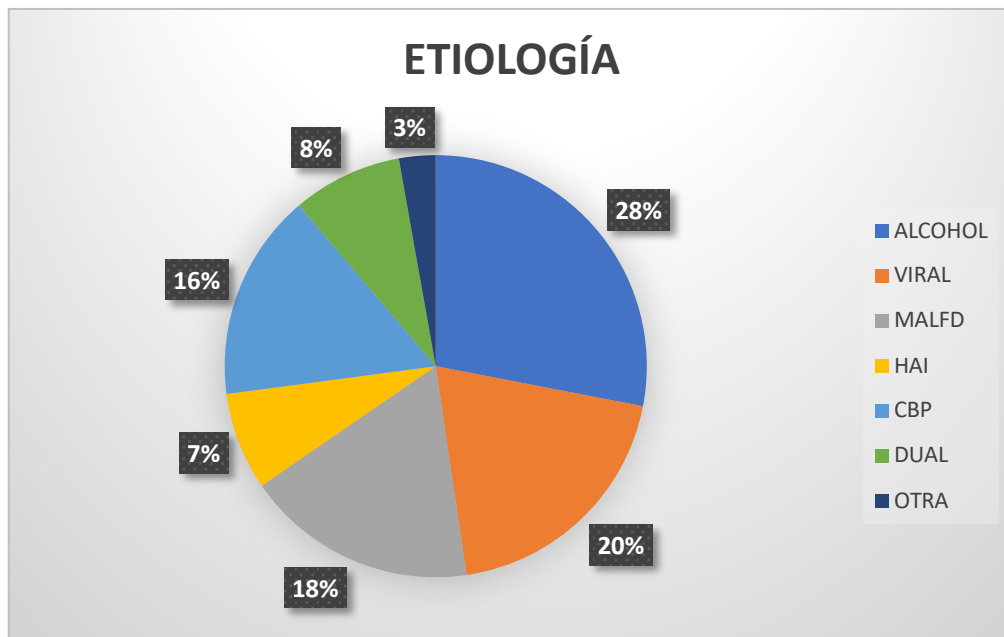


GRÁFICO 1. Porcentaje de pacientes dividido por género



Las causas de la cirrosis hepática de los pacientes evaluados se muestran en el gráfico 2.

GRÁFICO 2. Etiologías más frecuentes de la cirrosis hepática



GASTROENTEROLOGÍA
TORRE QUIRÚRGICA U-310-D

Dr. Balmis No. 148
Colonia Doctores
Cauhtémoc, C.P. 06726

Tel (55) 2789 2000
Ext. 3046, 3047



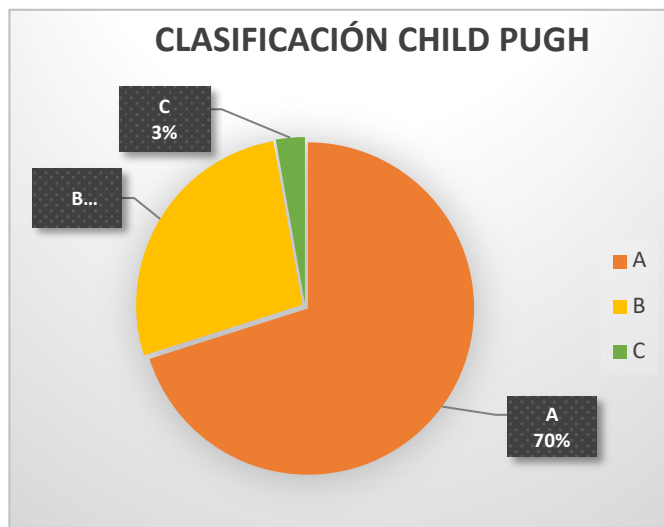


SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



En cuanto a la clasificación de Child Pugh la mayoría de los pacientes se presentaron en etapa compensada de la enfermedad hepática, es decir grado A 75 (70.1%), 29 (27.1%) grado B, y 3 (2.8%) grado C. (Gráfico 3)

GRÁFICO 3. Distribución de acuerdo con la clasificación Child Pugh.



Además, se analizó las características bioquímicas de los participantes se mencionan en la tabla 2.



GASTROENTEROLOGIA
TORRE QUIRÚRGICA U-310-D

Dr. Balmis No. 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc, C.P. 06726

Tel (55) 2789 2000
Ext. 3046, 3047



2022 Flores
Año de Magón
PRECURSOR DE LA REVOLUCIÓN MEXICANA



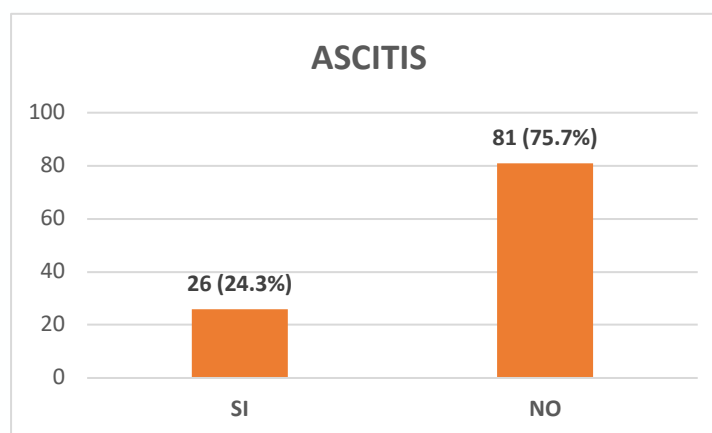
TABLA 2. Características bioquímicas de todos los pacientes evaluados

PARÁMETROS	MEDIA	DS
Creatinina, mg/dl	0.78	± 0.2
Sodio, mEq/L	138	± 3.7
Potasio, mEq/L	4.2	± 0.4
Aspartato aminotransferasa, mg/dl	49	± 27.3
Alanina aminotransferasa, mg/dl	38	± 25.7
Fosfatasa Alcalina, mg/dl	171	± 85.1
Gamma glutamil transferasa, mg/dl	131.5	± 160.5
Albúmina, mg/dl	3.5	± 0.54
Bilirrubina Total, mg/dl	1.8	± 1.8
Tiempo de Protrombina, seg	14.4	± 2.9
INR	1.2	± 0.2
Leucocitos, 10 ³ /μL	4.4	± 1.5
Hemoglobina, g/dl	13.1	± 2.3
Hematocrito, %	39.4	± 7.9
Plaquetas, 10 ³ /μL	109.3	± 72.6

INR: índice internacional normalizado

De igual forma 26 pacientes (24.3%) presentaron ascitis y 28 pacientes (26.2%) tuvo antecedente de hemorragia variceal. (Gráfico 4, Gráfico 5)

GRÁFICO 4. Frecuencia de presencia de Ascitis.



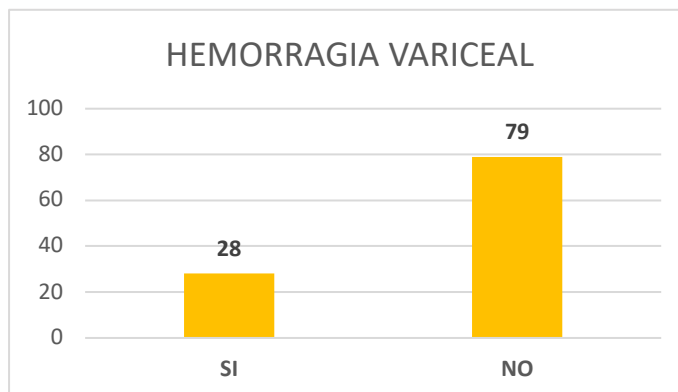


SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



DR. EDUARDO LICEAGA

GRÁFICO 5. Frecuencia de antecedente de hemorragia variceal.



Con respecto a los fármacos utilizados, 35 pacientes (32.7%) fueron tratados con espironolactona, la dosis de 100mg fue la más usada 18 pacientes (51.4%); 15 (14%) fueron tratados con furosemida y 13 de ellos usaban la dosis de 40mg; además 66 pacientes (61.7%) hacían uso de betabloqueador no cardioselectivo, de estos el más usado fue propanolol el 93.3% , la dosis prevalente mas utilizada fue de 40mg hasta el 66.1% y solo el 6.7% usaba carvedilol ya que no tuvieron tolerancia al propanolol. (Tabla 3)

TABLA 3. Frecuencia de medicamentos y dosis utilizados.

Medicamentos	Frecuencia	Porcentaje
Espironolactona	35	32.70%
25mg	2	5.70%
50mg	14	40.00%
100mg	18	51.40%
150mg	1	2.90%
Furosemide	15	14%
20mg	1	6.70%
40mg	13	86.60%
80mg	1	6.70%
BBNCS	66	61.70%
Propanolol	62	93.30%
20mg	8	12.90%
40mg	41	66.10%
60mg	7	11.30%
80mg	6	9.70%
Carvedilol	4	6.70%

BBNCS: betabloqueador no cardioselectivo.



GASTROENTEROLOGIA
TORRE QUIRÚRGICA U-310-D

Dr. Balmis No. 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc, C.P. 06726

Tel (55) 2789 2000
Ext. 3046, 3047





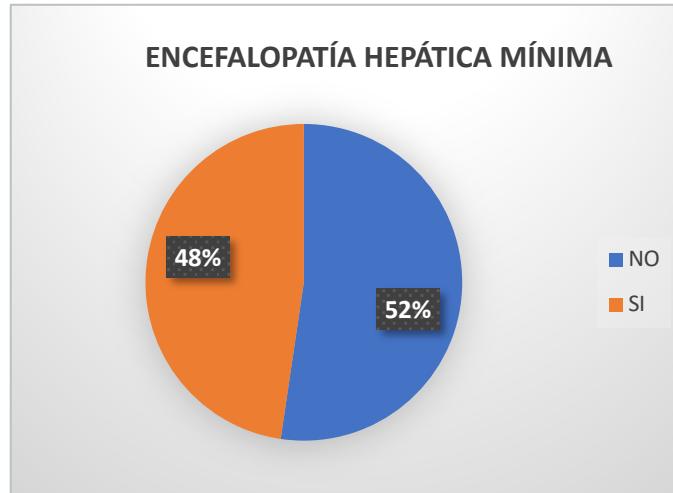
SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO
DR. EDUARDO LICEAGA

De los 107 pacientes estudiados se realiza el diagnóstico de encefalopatía hepática mínima de acuerdo a la definición operacional con los dos test diagnósticos como *psychometric hepatic encephalopathy score* (PHES) y la frecuencia crítica de parpadeo (FCP), el cual cumplen este criterio 51 (48%). (Gráfico 6)

GRÁFICO 6. Diagnóstico de Encefalopatía Hepática Mínima.



En este grupo de pacientes n:51, se analiza las características basales, de los cuales 18 (35.3%) fueron hombres y 33 (64.7%) mujeres, con una edad media de 54.3 ± 8.4 años, la mediana de escolaridad de 6 años (rango 0-15).

De acuerdo a la clasificación de Child pugh 35 (68.65) grado A, 14 (27.5%) grado B y 2 (3.9%) grado C; mientras que la mediana de MELD 11 puntos (rango 6-21) y MELD NA 12 puntos (rango 6-26). (Tabla 4)



GASTROENTEROLOGIA
TORRE QUIRÚRGICA U-310-D

Dr. Balmis No. 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc, C.P. 06726

Tel (55) 2789 2000
Ext. 3046, 3047





SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO

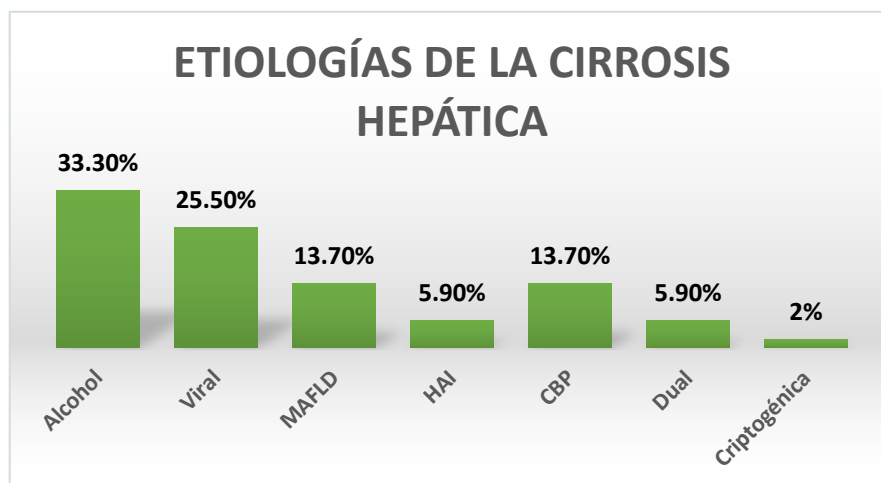
DR. EDUARDO LICERÓN

TABLA 4. Características basales en pacientes con diagnóstico de Cirrosis hepática y Encefalopatía Hepática Mínima.

CARACTERÍSTICAS	n=51
Edad (años)	54.3±8.4
Años de escolaridad	6 (0-15)
Género	
Hombres	18 (35.3%)
Mujeres	33 (64.7%)
ESCALAS	
Child Pugh	6 (5-10)
A	35 (68.6%)
B	14 (27.5%)
C	2 (3.9%)
MELD	11 (6-21)
MELD NA	12 (6-26)

En pacientes con Encefalopatía hepática mínima las etiologías más frecuentes de la enfermedad hepática crónica fueron 17 (33.3%) por alcohol, 13 (25.5%) de causa viral, 7 (13.7%) hígado graso metabólico y 7 (13.7%) por colangitis biliar primaria. (Gráfico 7)

GRÁFICO 7. Etiologías más frecuentes de la Cirrosis Hepática en pacientes con Encefalopatía Hepática mínima



MALFD: enfermedad hepática grasa metabólica; **HAI:** hepatitis autoinmune; **CBP:** colangitis biliar primaria.



GASTROENTEROLOGIA
TORRE QUIRÚRGICA U-310-D

Dr. Balmis No. 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc, C.P. 06726

Tel (55) 2789 2000
Ext. 3046, 3047



2022 Flores
Año de Magón
PRECURSOR DE LA REVOLUCIÓN MEXICANA



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

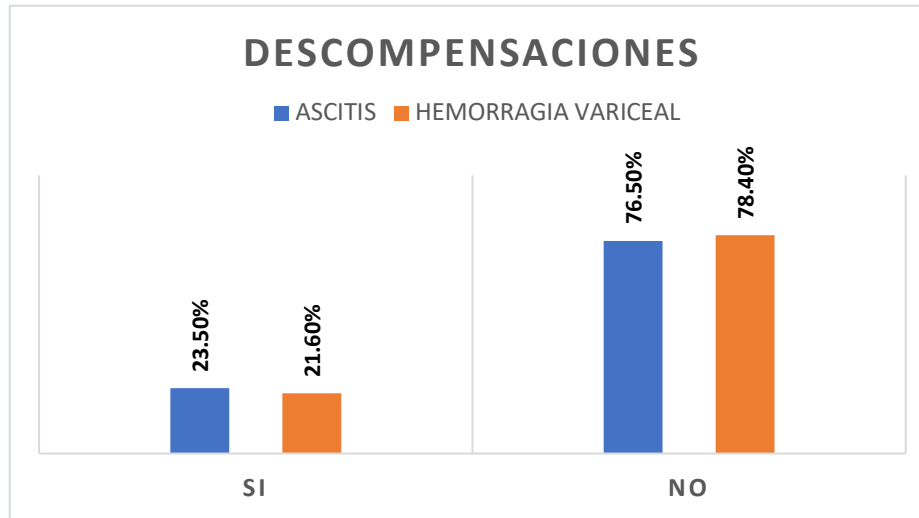


HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO

DR. EDUARDO LICEAGA

De igual forma se analizó las descompensaciones más frecuentes presentados en este grupo de pacientes y resultado que 12 (23.5%) presento ascitis y 11 (21.6%) tuvo antecedentes de hemorragia variceal. (Gráfico 8)

GRÁFICO 8. Frecuencia de ascitis y antecedentes de hemorragia variceal en pacientes con Encefalopatía Hepática Mínima.



En el análisis por protocolo, se analizaron 47 pacientes (se excluyen 4 ya que no regresaron a la evaluación post-tratamiento), el puntaje de PHES mejoro significativamente tras el tratamiento con L-ornitina L-aspartato (basal -6.3 ± 1.6 vs post-LOLA -2.64 ± 1.73 ; $p < 0.0001$), la Frecuencia Crítica de Parpadeo mejoro significativamente tras recibir L-ornitina L-aspartato (basal 37.27 ± 1.63 vs post-LOLA 40 ± 1.88 ; $p < 0.0001$). (Tabla 5)

TABLA 5. Puntuación de PHES, FCP (basal) y posterior al tratamiento con L-Ornitina L-Aspartato.

TEST	n=47	Media	DS	p value
PHES BASAL	47	-6.3	± 1.6	<0.0001
PHES POST LOLA	47	-2.64	± 1.73	
FCP BASAL	47	37.27	± 1.63	<0.0001
FCP POST LOLA	47	40	± 1.88	

PHES: psychometric hepatic encephalopathy score; FCP: frecuencia crítica de parpadeo; LOLA: l-ornitina l-aspartato.



GASTROENTEROLOGIA
TORRE QUIRÚRGICA U-310-D

Dr. Balmis No. 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc, C.P. 06726

Tel (55) 2789 2000
Ext. 3046, 3047



De acuerdo a PHES 43 (91.5%) pacientes mostraron remisión de la EHM tras recibir LOLA ($p < 0.0001$); la razón de tasas de incidencia para persistir con EHM fue 4 por cada 47 personas-tiempo; es decir, 0.09 (IC95%: 0.04-0.3; $p < 0.0001$), siendo la fracción prevenida tras la exposición a LOLA de 0.91 (IC95%: 0.67-0.96; $p < 0.0001$). (Tabla 6)

TABLA 6. Remisión de Encefalopatía Hepática Mínima posterior a tratamiento de acuerdo a puntuación de Batería PHES

TEST	EHM	n(%)	IC 95%	p value
PHES	CONTINÚA	4 (8.5%)	0.09 (0.04-0.3)	<0.0001
	REMITIDO	43 (91.5%)	0.91 (0.67-0.96)	

De acuerdo a FCP 42 (89.4%) pacientes mostraron remisión de la EHM tras recibir LOLA ($p < 0.0001$); la razón de tasas de incidencia para persistir EHM fue de 5 por cada 47 personas-tiempo; es decir, 0.1 (IC95%: 0.06-0.4; $p < 0.0001$), siendo la fracción prevenida tras la exposición a LOLA de 0.89 (IC95%: 0.62-0.94; $p < 0.0001$). (Tabla 7)

TABLA 7. Remisión de Encefalopatía Hepática Mínima posterior a tratamiento de acuerdo a Frecuencia crítica de parpadeo

TEST	EHM	n(%)	IC 95%	p value
FCP	CONTINÚA	5 (10.6%)	0.1(0.06-0.4)	<0.0001
	REMITIDO	42 (89.4%)	0.89 (0.62-0.94)	

13. Discusión

A partir de los resultados obtenidos podemos evidenciar que la prevalencia de encefalopatía hepática mínima en nuestra población fue del 48%, que se encuentra entre las tasas de prevalencia reportadas previamente; en un estudio en México reportado por Maldonado-Garja et al. en el 2011 la prevalencia fue del 55%. (8)

Con respecto a las tres principales etiologías de la cirrosis hepática encontradas en nuestro estudio concuerda con la epidemiología de la enfermedad hepática crónica en México, no obstante, se puede observar que en las últimos años la etiología de MALFD va en aumento ya que evidente en población mexicana hay una prevalencia importante de sobrepeso, obesidad y diabetes mellitus. (31) Dentro de la clasificación de Child Pugh se identificó con predominio grado A, por lo tanto, podemos pensar que la mayoría de los pacientes con este diagnóstico presentaba mayor reserva hepática y en estadio compensado.

Al momento no hay datos sólidos para confirmar el tratamiento de elección en la EHM, sin embargo Sharma K. et al. compararon LOLA, rifaximina y probióticos en pacientes con EHM con el grupo placebo por dos meses de terapia, observando que después del tratamiento las puntuaciones de FCP fueron estadísticamente significativas para LOLA, rifaximina y probióticos. (26) Mittal V. et al. comparó lactulosa, probióticos y LOLA con duración del tratamiento por 3 meses y observando una remisión de la EHM con LOLA del 35% vs el 45% con lactulosa. (24) Otro estudio realizado por Alvares Da Silva. et al. evaluó la eficacia y seguridad de la L-ornitina L-aspartato oral por 60 días en el control de la encefalopatía hepática mínima concluyendo que LOLA no fue mejor que placebo en el tratamiento de EHM, pero fue útil para prevenir más episodios de encefalopatía hepática clínica; sin embargo en nuestro estudio decidimos usar la dosis de 6 gramos tres veces al día por 3 días y valorar la temprana respuesta, encontrando mejoría significativa de manera temprana en cada uno de los puntajes de las pruebas diagnósticas que utilizamos, con remisión de la EHM hasta más del 89%, por lo que diferimos con estudios mencionados. (32)

Por consiguiente, cabe mencionar que 4 a 5 pacientes por cada 47 personas – tiempo persiste con EHM y siendo la fracción prevenida tras el uso de dicho fármaco del 89% y 91% de acuerdo a FCP y PHES respectivamente, por lo tanto el tratamiento con LOLA de acuerdo a nuestros resultados resulta prometedor en mejoría de la encefalopatía encubierta.

Por otra parte la guía de práctica clínica EASL del 2022 menciona que las etiologías como el alcohol, la hepatitis viral y la enfermedad del hígado graso asociado a disfunción metabólica (MAFLD) pueden afectar la función cerebral a través de mecanismos diferentes a los directamente relacionados con la insuficiencia hepática, los resultados anormales de las pruebas psicométricas no pueden interpretarse únicamente como una indicación de EH encubierta. (30) Pero en este estudio la fortaleza es que usamos dos diferentes test para llegar



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



al diagnóstico de dicha enfermedad y así disminuir el sesgo de superposición de comorbilidades; considerando que las pruebas psicométricas son el estándar para diagnosticar EHM, según lo recomendado por la Sociedad Internacional de Encefalopatía Hepática y Metabolismo del Nitrógeno (ISHEN); teniendo en cuenta que la batería PHES no es valorable en personas con baja escolaridad mientras que la prueba de frecuencia crítica de parpadeo no tiene esa limitación. (33)

Cabe mencionar que únicamente 4 pacientes se perdieron durante el seguimiento y no se reportó ningún efecto adverso. Como limitantes de nuestro estudio es que se presentan resultados preliminares dado que el estudio continúa con el reclutamiento hasta completar el tamaño de la muestra. Por lo tanto los resultados deben tomarse con cautela por el número de muestra que aún no está completada.

14. Conclusiones

El tratamiento con L-ornitina L-aspartato es eficaz para mejorar el desempeño cognitivo y revertir las alteraciones de forma temprana en PHES y FCP en pacientes con cirrosis y EHM. Se considera importante tratar la encefalopatía hepática mínima ya que los pacientes pueden presentar importantes deficiencias en su vida diaria, como habilidades de conducción, caídas, pérdida leve de memoria, atención y deterioro en la calidad de vida. Además tiene papel pronóstico por lo que existe mayor riesgo de desarrollar encefalopatía hepática evidente con el tiempo, y desencadena una sobrevida menor.



GASTROENTEROLOGIA
TORRE QUIRÚRGICA U-310-D

Dr. Balmis No. 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc, C.P. 06726

Tel (55) 2789 2000
Ext. 3046, 3047





15. Anexos

ANEXO 1. BATERIA PHES

El PHES consiste en una batería de 5 pruebas lápiz-papel, evalúa la función cognitiva, psicomotora y la coordinación visual-motriz (31); estas pruebas son:

Test de conexión numérica a (TCN-A): Evalúa la velocidad de procesamiento y la atención. En esta prueba se utilizará una hoja con los números del 1 al 25. El paciente deberá unir los números en el orden correcto, se medirá el tiempo que necesitó para hacerlo en segundos. El reloj se detendrá cuando se alcance el número 25, y se anotará el tiempo en la hoja de la prueba.

Test de conexión numérica b (TCN-B): Evalúa la velocidad de procesamiento y la atención. En esta prueba se deberá utilizar una hoja con los números del 1 al 13 y las letras de la a a la l. Ahora, la tarea será conectar números y las letras alternándolos; es decir, del 1 a la a, del 2 a la b, y así consecutivamente hasta el final. Esta prueba se deberá realizar tan rápidamente como sea posible. Se medirá el tiempo que a persona necesite para completar la prueba. El reloj se detendrá cuando se alcance el número 13, se medirá en segundos.

Test de dígitos y símbolos (DST): Evalúa la velocidad de procesamiento y la memoria de trabajo. La prueba de símbolo de dígitos incluye una numeración que va del 1 al 9, cada uno emparejado con un símbolo único y fácil de dibujar, como “v”, “+” o “>”. Debajo de la clave hay una serie de los números 1-9 en orden aleatorio y se repiten varias veces. A la persona que realiza la prueba se le dan entre 90 a 120 segundos para completar el símbolo correspondiente para cada número. Esta tarea requiere que la persona escanee visualmente la clave de respuesta proporcionada en la parte superior de la prueba y luego escriba el símbolo correcto por cada número.

Test de puntos seriados (SD): Evalúa la coordinación visuoespacial. Se utilizará una hoja con 10 filas de círculos. La prueba consiste en poner un punto en el centro de cada círculo, con tanta precisión como sea posible, comenzando siempre por la parte izquierda de la fila, se debe realizar antes un ejercicio de ensayo. Al iniciar la prueba, el paciente deberá colocar un punto tan rápidamente como pueda en los círculos vacíos de las filas que no se han rellenado. También se medirá el tiempo.

Test de la línea quebrada: Evalúa la coordinación visuoespacial. En esta prueba se deberá dibujar una línea continua entre las dos líneas dadas (laberinto). Al hacerlo, no se deberán tocar ni cruzar las líneas pintadas. Se medirá el tiempo que necesite el paciente para realizarla, es importante que se cometan pocos errores y que no se salga de las líneas. El tiempo comienza cuando el paciente pone el rotulador sobre el papel en el punto inicial, y acaba

cuando llega al final. Se debe anotar el tiempo medido (t=).



GASTROENTEROLOGIA
TORRE QUIRÚRGICA U-310-D

Dr. Balmis No. 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc, C.P. 06726

Tel (55) 2789 2000
Ext. 3046, 3047





SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

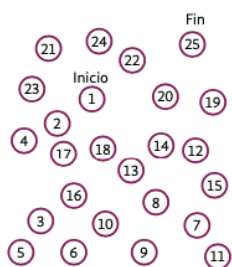


A partir de los resultados obtenidos en los cinco subtests, se determina la puntuación PHES corregida en función de la edad y el nivel de estudios de los sujetos mediante una aplicación informática disponible en la *web* <http://www.redeh.org>. Se considera con diagnóstico de EHM a aquellos pacientes cuyo resultado sea una puntuación global igual o inferior -4DS

Esta prueba se ve afectada por la edad y el nivel de educación de los pacientes, así mismo se ha reportado que se puede presentar el fenómeno de aprendizaje; a pesar de ello, el PHES tiene una gran sensibilidad, ha sido validado en Alemania, España, Italia, Estados Unidos de América y México e incluso se ha propuesto como estándar de oro para el diagnóstico de la EHM.

El modelo PHES-Mex está destinado a mexicanos pacientes con cirrosis o hipertensión portal que viven en México, pero también se puede usar para aquellos que han crecido / educado en México pero que viven en el extranjero. Se puede acceder libremente a PHES-Mex en <http://www.innsz.mx>. (20)

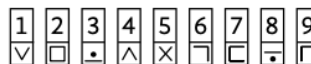
TCN A



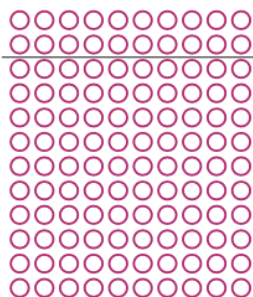
TCN B



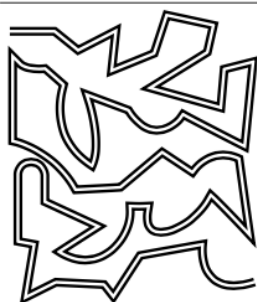
CLAVE DE NÚMEROS



PUNTOS SERIADOS



LÍNEA QUEBRADA



GASTROENTEROLOGIA
TORRE QUIRÚRGICA U-310-D

Dr. Balmis No. 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc, C.P. 06726

Tel (55) 2789 2000
Ext. 3046, 3047



2022 Flores
Año de Magón
PRECURSOR DE LA REVOLUCIÓN MEXICANA



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO

ANEXO 2. FRECUENCIA CRITICA DE PARPADO (FCP)

En una prueba neurofisiológica que mide la velocidad de procesamiento visual, predice la función ejecutiva de los pacientes. Se realiza con un equipo llamado HEPAtonorm con el que se exploran las neuronas mas cercanas, que son las de la retina, para lo cual se coloca el visor, que simula una distancia de 12 metros, proyecta una luz parpadeante que, en forma progresiva, disminuye de velocidad. El paciente ha de pulsar un botón cuando note el parpadeo de un punto luminoso, si la frecuencia es superior a 39 Hz, la prueba se considera normal; en cambio, los cirróticos con alteraciones neuropsicológicas muestran registros de la medición de la frecuencia crítica de parpadeo descendidos en comparación con aquellos sin EHM. Además, la FCP alterada predice de forma independiente el riesgo de encefalopatía hepática clínica. Asimismo, la FCP

desciende conforme se agrava la encefalopatía hepática. La edad o el nivel de instrucción no influyen en el resultado y no se presenta el fenómeno de aprendizaje. (30) Además, su aplicación en práctica clínica es sencilla y no requiere más de 5-10 minutos. Está restringida para aquellos enfermos con alteraciones de agudeza visual.

Se realizará mediante el Hardware y Software HEPAtonorm™ Analyzer.



GASTROENTEROLOGIA
TORRE QUIRÚRGICA U-310-D

Dr. Balmis No. 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc, C.P. 06726

Tel (55) 2789 2000
Ext. 3046, 3047



ANEXO 3: L-ORNITINA L-ASPARTATO (LOLA)

Es una sal estable de aminoácidos que contiene: ornitina y ácido aspártico. La LOLA es utilizada como una eficaz alternativa en el manejo de la encefalopatía hepática al reducir la absorción sistémica de amonio estimulando el ciclo de la urea y síntesis de glutamina como forma de eliminación de amonio 1 . El amonio es convertido a urea por el cual es sometido a un ciclo donde se combina el amonio con glutamato dando lugar a la glutamina. La LOLA activa la degradación de amonio donde estimula la síntesis de urea y glutamina en el hígado. La síntesis de urea es un paso irreversible y específico del hígado se produce en los hepatocitos periportales. L-ornitina activando la enzima carbamoil-fosfato sintetasa necesaria para este ciclo. Dado que L-ornitina es también un precursor de urea, activando el ciclo de la urea, también contribuye a una detoxificación permanente de amonio. La administración de LOLA aumenta la detoxificación de amonio en el cerebro y los músculos mediante el incremento de la producción de glutamina. LOLA no se excreta como tal, pero la urea, su producto principal, se excreta en la orina. La administración oral aguda de LOLA a ratas y ratones no produce toxicidad mensurable incluso después de la dosis máxima aplicada de 5,6 g / kg, se investigó la toxicidad de LOLA IV (1-4 g / kg) después de la administración durante 6 h / día durante 4 semanas en ratas Sprague-Dawley. Todas las dosis causaron irritación local en el lugar de la inyección, pero no hubo signos de toxicidad sistémica. (23)



ANEXO 4:

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

“EFICACIA DE L-ORNITINA L-ASPARTATO VS PLACEBO COMO TRATAMIENTO DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA”

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”
Servicio de Gastroenterología Unidad 310A.

Investigador principal: Dra. María De Fátima Higuera-de la Tijera.

Dirección del investigador: Dr. Balmis 148, Doctores, 06720 Ciudad de México, México.

Teléfono de contacto del investigador: Teléfono 552789 2000 Extensión 3046 y 3047. Teléfono celular: 5538948639, disponible las 24 horas.

Investigadores participantes: Dra. Ana Belén Moreno Cobos, Dr. José Luis Pérez Hernández, Dr. Ángel Daniel Santana Vargas, Dr. Jorge Emilio Lira Vera, Dr. Oscar Morales Gutiérrez.

Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, la Declaración de Helsinki y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética. Este formato de consentimiento informado le dará información detallada acerca del estudio de investigación que podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Podrá decidir bajo ninguna presión o intimidación su participación completamente voluntaria. Esta decisión no tendrá efecto alguno sobre su atención médica en el hospital. Tenga usted la seguridad que se mantendrá su privacidad y confidencialidad de la información proporcionada. **Al final se le pedirá que forme parte del proyecto y de ser así, bajo ninguna presión o intimidación, se le invitara a firmar este consentimiento.**

Procedimiento para dar su consentimiento: Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar en esta investigación, teniendo la libertad de retirarse del estudio y/o rehusarse a participar sin brindar explicaciones. El investigador le explicará ampliamente los beneficios y riesgos del proyecto sin ningún tipo de presión, garantizando brindar respuesta a cada pregunta que usted tenga relacionada con la investigación. Usted tendrá todo el tiempo que requiera para pensar solo o con quien usted decida consultarlo para decirle al investigador acerca de su decisión. El participar en esta investigación no le ocasionará ningún gasto al paciente y esta decisión no tendrá efecto alguno sobre su atención médica en el Hospital.

INVITACION A PARTICIPAR Y DESCRIPCION DEL PROYECTO

Estimado Sr (a) _____

El servicio de Gastroenterología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” le invita a participar en este estudio de investigación el cual tiene como objetivo valorar la eficacia de L-ornitina L-aspartato en pacientes cirróticos diagnosticados con encefalopatía hepática mínima, que se refiere a evaluar la mejoría en la cognición mediante las pruebas especiales que se utilizan para el diagnóstico de la encefalopatía hepática mínima. Esto con la finalidad de implementar a futuro tratamiento de forma temprana y reducir las complicaciones como disminución de la supervivencia, riesgo de progresar los síntomas neurológicos como estado de dormido, alteración del ciclo sueño – despierto, disminuir el riesgo de accidentes automovilísticos y deterioro en la calidad de vida.

Justificación (Finalidad de la Investigación): La encefalopatía Hepática Mínima, es una de las complicaciones de la cirrosis hepática, se presenta como un trastorno de alteración en el estado de despierto y lo que se denomina cognición (posibilidad de realizar actividades que utilizan la concentración del paciente), la forma de diagnosticar esta alteración es mediante pruebas especiales que utilizan papel y lápiz. Es importante diagnosticarla a tiempo porque la gran mayoría de los pacientes podrían empeorar y desarrollar etapas más avanzadas de encefalopatía hepática; además se asocia con un incremento en el riesgo de accidentes automovilísticos y deterioro en la calidad de vida. Debido a ello, consideramos importante diagnosticar y dar tratamiento a esta complicación de la cirrosis. Este trabajo evaluará la eficacia de L-ornitina L-aspartato para tratar a los pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática mínima.

Objetivo: Evaluar la eficacia de L-ornitina L-aspartato en el tratamiento de encefalopatía hepática mínima. Específicamente se determinará si el uso de este medicamento mejora las funciones cognitivas, es decir la posibilidad de poder realizar actividades que utilizan la concentración mental del paciente.

GASTROENTEROLOGIA
TORRE QUIRÚRGICA U-310-D

Dr. Balmis No. 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc, C.P. 06726

Tel (55) 2789 2000
Ext. 3046, 3047





SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO
DR. EDUARDO LICEAGA

“EFICACIA DE L-ORNITINA L-ASPARTATO VS PLACEBO COMO TRATAMIENTO DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA”

Procedimientos: Se incluirán un total de 112 pacientes con cirrosis cumpliendo los siguientes criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática con encefalopatía hepática mínima entre los rangos de edad 18-60 años diagnosticados con las pruebas psicométricas que utilizan lápiz y papel (realizar dibujos y conectar letras con números) y otra prueba que se llama frecuencia crítica de parpadeo, la cual consiste en colocarse un casco (visor) en el cual se proyectara una luz parpadeante, el paciente oprimirá un botón en cuanto distinga que la luz esta parpadeando. Al terminar la prueba se asignará a uno de dos posibles grupos. Al grupo A se indicará tratamiento con L-ornitina L-aspartato 2 sobres vía oral cada 8 horas por 3 días, y al grupo B se indicará placebo de la misma manera que al grupo anterior, es decir una sustancia en forma granulada inerte (sin efecto activo) de igual consistencia y sabor al ser diluida en agua. Posterior al cumplimiento de 3 días de tratamiento, se citará al paciente y se realizará las mismas pruebas para evaluar si hubo remisión o mejoría de la encefalopatía hepática mínima. La duración del estudio para cada paciente es de 5 días. A los pacientes que recibieron placebo y desarrollen encefalopatía clínica se podrá iniciar L-ornitina L-aspartato o lactulosa oral. El estudio puede darse por terminado si el paciente decide retirar del mismo o si el paciente inicia con alguna otra complicación de la cirrosis que lo deba excluir como sangrado o infección en algún nivel. **El medicamento L-ornitina L-aspartato es una donación simple de las damas voluntarias del Hospital General de México, el cual no genera gasto extra a los pacientes es decir no lo compraran ni lo tienen que pagar ya que donara de manera gratuita.** La participación de los integrantes del equipo de investigación será invitar a los pacientes a participar, realizar las pruebas antes mencionadas y evaluar la evolución de los pacientes.

Molestias y riesgos esperados: Tomando como referencia el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en su artículo 17, la presente investigación se considera: **Investigación con riesgo mayor al mínimo**, por lo que los motivos de cancelación de este estudio sería la indicación del comité de bioética e investigación o jefe del servicio. Riesgos y complicaciones: Ninguno

Alternativas a su participación y retiro del estudio: Su participación es voluntaria, usted puede elegir no participar en el estudio. No se afectará su relación con el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” o su derecho para recibir atención médica o cualquier servicio al que tenga derecho. Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento, sin perjudicar su atención en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”. Se le informará a tiempo si nueva información es obtenida que pueda afectar su decisión para continuar en el estudio.

Ventajas o beneficios posibles: En caso de comprobar la hipótesis, ya que sí se identifica mejoría con el uso de L-ornitina L-aspartato en pacientes con encefalopatía hepática mínima, se podrá evitar que los signos y síntomas neurologicos se hagan evidentes y mas manifestados y así mismo, evitar las complicaciones que se presentan con esta enfermedad. Además, contribuiré a la investigación científica de mi enfermedad para mejorar el tratamiento de la misma. Adicionalmente, se me comenta que durante la realización del proyecto de investigación el médico estará pendiente de mi evolución.

Compromiso del Investigador: brindarle información clara y detallada acerca de su enfermedad, el tratamiento, su seguimiento y su estado de salud, respetando en todo momento la confidencialidad de su información clínica y datos personales, evitando el uso de su nombre o información oficial en el estudio y se resguardara su información médica. No se almacenara ni revelara información personal entre los centros involucrados. El acceso a los datos estara limitado por el encargado del estudio de investigación y todos los datos del estudio se almacenara sin identificadores en un lugar seguro (bajo llave) del cual solo el personal autorizado tendra accesos. Además, se realizará las pruebas antes mencionadas completas en cada evaluación de cada paciente. Asegurar que reciban el tratamiento que cada paciente requiera y tener un seguimiento de cada enfermo.

Compromiso del Participante: Cada participante deberá comprometerse a tomar adecuadamente su tratamiento y acudir a las citas que sean necesarias, además comprometerse a responder con la verdad la presencia de molestias o complicaciones durante el desarrollo del estudio.



GASTROENTEROLOGIA
TORRE QUIRÚRGICA U-310-D

Dr. Balmis No. 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc, C.P. 06726

Tel (55) 2789 2000
Ext. 3046, 3047



2022 Flores
Año de Magón
PRECURSOR DE LA REVOLUCIÓN MEXICANA



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



DR. EDUARDO LICEAGA

“EFICACIA DE L-ORNITINA L-ASPARTATO VS PLACEBO COMO TRATAMIENTO DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA”

DECLARACIÓN DEL PACIENTE

Yo _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entendido que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este proyecto de investigación. Recibí copia firmada y fechada de este mismo formato de consentimiento informado. Declaro además que mi decisión participar es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” y no sufriré perjuicio en mi atención médica o en futuros estudios de investigación.

“

ACEPTO PARTICIPAR EN EL PROTOCOLO:

SI ()

NO ()

Lugar y fecha: _____

Iniciales del participante

Nombre y firma del Participante

Fecha

Teléfono: _____

Coloque su huella aquí si no sabe escribir

En caso de que el paciente no pueda dar el consentimiento informado secundario a presencia de encefalopatía hepática se podrá autorizar la participación del paciente por parte del familiar responsable mediante la firma de este consentimiento informado, entendiéndose que la participación es voluntaria y que todos los puntos antes mencionados fueron explicados ampliamente:

Nombre y firma del representante legal

Fecha

TESTIGOS

Nombre, firma y parentesco del Testigo 1

Fecha

Dirección: _____

GASTROENTEROLOGIA
TORRE QUIRÚRGICA U-310-D

Dr. Balmis No. 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc, C.P. 06726

Tel (55) 2789 2000
Ext. 3046, 3047





SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO
DR. EDUARDO LICEAGA

“EFICACIA DE L-ORNITINA L-ASPARTATO VS PLACEBO COMO TRATAMIENTO DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA”

Nombre, firma y parentesco del Testigo 2

Fecha

Dirección: _____

He explicado a el/la Sr (a) _____ la naturaleza y propósitos de la investigación; le he explicado de los riesgos y beneficios que implica su participación, he contestado las preguntas en la medida de lo posible y preguntado sobre la existencia de alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación en seres humanos y me apegó a ella.

Nombre y firma del Investigador

Fecha

Si usted tiene dudas sobre el estudio, presencia de molestia o eventos adversos, puede ponerse en contacto con la Dra. Ana Belén Moreno Cobos en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”. Teléfono: 5583673562 disponible las 24 horas, y/o con la Dra. María De Fátima Higuera-de la Tijera. Teléfono 552789 2000 Extensión 3046 y 3047. Teléfono celular: 5538948639, disponible las 24 horas.

Si usted tiene preguntas sobre sus derechos como participante en el estudio, puede ponerse en contacto con la **presidenta del Comité de Ética de Investigación de Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, Dra. Antonia Cervantes Barrios Tel: 552789 2000 Extensión 1164.**



GASTROENTEROLOGIA
TORRE QUIRÚRGICA U-310-D

Dr. Balmis No. 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc, C.P. 06726

Tel (55) 2789 2000
Ext. 3046, 3047





SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



16. Referencias

1. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *The Lancet*. 2008;371(9615):838–51.
2. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J. Hepatol*. 2019;70(1):151–71.
3. Elsaid MI, Rustgi VK. Epidemiology of Hepatic Encephalopathy. *Clin. Liver Dis*. 2020;24(2):157–74.
4. Higuera-De-La-Tijera F, Servín-Caamaño AI, Salas-Gordillo F, Pérez-Hernández JL, Abdo-Francis JM, Camacho-Aguilera J, et al. Primary Prophylaxis to Prevent the Development of Hepatic Encephalopathy in Cirrhotic Patients with Acute Variceal Bleeding. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2018;2018:1–10.
5. Bamidele OF, Olokoba AB, Bojuwoye MO, Akintayo RO, Bamidele O. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy among patients with chronic liver disease in Ilorin, Nigeria. *Ghana Med. J*. 2019;53(4):299.
6. Nardone R, Taylor AC, Höller Y, Brigo F, Lochner P, Trinkka E. Minimal hepatic encephalopathy: A review. *J. Neurosci. Res*. 2016;111:1–12.
7. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, Dhiman RK, Montagnese S, Taylor-Robinson SD, et al. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J. Hepatol*. 2020;73(6):1526–47.
8. Maldonado-Garza HJ, Vázquez-Elizondo G, Gaytán-Torres JO, Flores-Rendón ÁR, Cárdenas-Sandoval MG, Bosques-Padilla FJ. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. *Ann. Hepatol*. 2011;10.
9. Ruiz-Margáin A, Macías-Rodríguez RU, Ampuero J, Cubero FJ, Chi-Cervera L, Ríos-Torres SL, et al. Low phase angle is associated with the development of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *World J. Gastroenterol*. 2016;22(45):10064.
10. Goyal O, Sidhu SS, Kishore H. Minimal Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis- How Long to Treat? *Ann. Hepatol*. 2017;16(1):115–22.
11. Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secondary Prophylaxis of Hepatic Encephalopathy: An Open-Label Randomized Controlled Trial of Lactulose Versus Placebo. *Gastroenterology*. 2009;137(3).



GASTROENTEROLOGIA
TORRE QUIRÚRGICA U-310-D

Dr. Balmis No. 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc, C.P. 06726

Tel (55) 2789 2000
Ext. 3046, 3047





SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



12. Ridola L. The burden of minimal hepatic encephalopathy: from diagnosis to therapeutic strategies. *Ann. Gastroenterol.* 2018;31(2):151-164
13. Bajaj JS, Saeian K, Schubert CM, Hafeezullah M, Franco J, Varma RR, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: The reality beyond the driving test. *Hepatology.* 2009;50(4):1175–83.
14. Tapper EB, Parikh ND, Waljee AK, Volk M, Carlozzi NE, Lok AS-F. Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review of Point-of-Care Diagnostic Tests. *Am. J. Gastroenterol.* 2018;113(4):529–38
15. Hirode G, Vittinghoff E, Wong RJ. Increasing Burden of Hepatic Encephalopathy Among Hospitalized Adults: An Analysis of the 2010–2014 National Inpatient Sample. *Dig. Dis. Sci.* 2019;64(6):1448–57.
16. 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.
17. Koziarska D, Wunsch E, Milkiewicz M, Wójcicki M, Nowacki P, Milkiewicz P. Mini-Mental State Examination in patients with hepatic encephalopathy and liver cirrhosis: a prospective, quantified electroencephalography study. *BMC Gastroenterol.* 2013;13(1)
18. Amodio P, Campagna F, Olianias S, Iannizzi P, Mapelli D, Penzo M, et al. Detection of minimal hepatic encephalopathy: Normalization and optimization of the Psychometric Hepatic Encephalopathy Score. A neuropsychological and quantified EEG study. *J. Hepatol.* 2008;49(3):346–53.
19. Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Häussinger D. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2002;35(2):357–66.
20. Duarte-Rojo A, Estradas J, Hernández-Ramos R, Ponce-De-León S, Córdoba J, Torre A. Validation of the Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) for Identifying Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy. *Dig. Dis. Sci.* 2011;56(10):3014–23.
21. Weissenborn K. Psychometric tests for diagnosing minimal hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis.* 2012;28(2):227–9.
22. Esmat S, Garem NE, Raslan H, Elfekki M, Sleem GA. Critical flicker frequency is diagnostic of minimal hepatic encephalopathy. *J. Invest. Med.* 2017;65(8):1131–5.



GASTROENTEROLOGIA
TORRE QUIRÚRGICA U-310-D

Dr. Balmis No. 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc, C.P. 06726

Tel (55) 2789 2000
Ext. 3046, 3047





SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



23. Kircheis G, Lüth S. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) in Hepatic Encephalopathy. *Drugs*. 2019;79(S1):23–9.
24. Mittal VV, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011;23(8):725–32.
25. Abid S, Jafri W, Mumtaz K, Islam M, Abbas Z, Shah H, Hamid S. Efficacy of L-ornithine-L-aspartate as an adjuvant therapy in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *J. Coll. Physicians Surg.* 2011; 21(11) 666-71.
26. Sharma K, Pant S, Misra S, Dwivedi M, Misra A, Narang S, et al. Effect of rifaximin, probiotics, and L-ornithine L-aspartate on minimal hepatic encephalopathy: A randomized controlled trial. *Saudi J. Gastroenterol.* 2014;20(4):225.
27. Delcker AM, Jalan R, Schumacher M, Comes G. L - L- aspartato de ornitina versus placebo en el tratamiento de la encefalopatía hepática: un metanálisis de ensayos aleatorizados controlados con placebo que utilizan datos individuales. *Hepatología.* 2000; 4 : 604.
28. Jiang Q, Jiang X-H, Zheng M-H, Chen Y-P. I-Ornithine-I-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: A meta-analysis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009;24(1):9–14.
29. Romero-Gomez M. Critical flicker frequency: it is time to break down barriers surrounding minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2007; 47:10-21.
30. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2022 Sep.
31. Méndez-Sánchez N, Villa AR, Chávez-Tapia NC, Ponciano-Rodríguez G, Almeda-Valdés P, González D, Uribe M. Trends in liver disease prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. *Ann Hepatol.* 2005 Jan-Mar;4(1):52-5.
32. Alvares da Silva MR, de Araujo A, Vicenzi JR, da Silva GV, Oliveira FB, Schacher F, et al. Oral L -ornitina– L -aspartato en la encefalopatía hepática mínima: un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. *Hepatol Res.* 2014; 44 :956–963.
33. Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy – an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 739–47.



GASTROENTEROLOGIA
TORRE QUIRÚRGICA U-310-D

Dr. Balmis No. 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc, C.P. 06726

Tel (55) 2789 2000
Ext. 3046, 3047

