

11227

36
29



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social

**USO DE L- CARNITINA EN LA ENCEFALOPATIA
HEPÁTICA HE. CMN S XXI MEDICINA INTERNA**

TESIS DE POSTGRADO
que para obtener el título en la Especialidad de
MEDICINA INTERNA
p r e s e n t a

DR. FERNANDO MARTIN GARCIA CONTRERAS



IMSS

México, D. F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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).

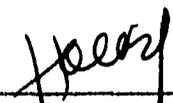
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

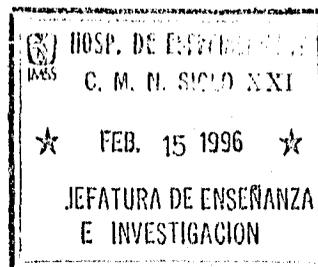
**USO DE L-CARNITINA EN LA
ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA
HE. CMN S XXI
MEDICINA INTERNA**

AUTOR: Dr. FERNANDO MARTIN GARCIA CONTRERAS

ASESOR: Dr. JOSE HALABE CHEREM.

PROFESOR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA


Dr. JOSE HALABE CHEREM



JEFE DE EDUCACION MEDICA E INVESTIGACIÓN


Dr. NIELS WACHER RODARTE

INDICE

INTRODUCCION	1
JUSTIFICACIÓN	11
OBJETIVOS	12
HIPÓTESIS	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
MATERIAL Y MÉTODOS	15
RESULTADOS	21
CONCLUSIONES	23
BIBLIOGRAFÍA	25

INTRODUCCIÓN

LA CAUSA ESPECÍFICA DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA ES DESCONOCIDA. LOS FACTORES MAS IMPORTANTES EN LA PATOGÉNESIS SON: DISFUNCIÓN HEPATOCELULAR SEVERA Y/O CORTO CIRCUITOS INTRA Y EXTRAHEPÁTICOS DE LA VENA PORTA DENTRO DEL SISTEMA CICLATORIO. DE ÉSTA FORMA EL HÍGADO SE VUELVE INSUFICIENTE. COMO RESULTADO DE ÉSTE PROCESO, VARIAS SUSTANCIAS TÓXICAS SE ABSORBEN DESDE EL INTESTINO Y NO SON METABOLIZADAS POR EL HÍGADO Y CAUSAN ANORMALIDADES METABÓLICAS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.¹⁰

EL AMONIACO ES LA SUSTANCIA QUE MAS ESTÁ IMPLICADA EN LA PATOGÉNESIS DE LA ENCEFALOPATÍA. PERO NO TODOS LOS PACIENTES CON ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA TIENEN NIVELES ELEVADOS DE AMONIACO EN SANGRE Y LA RECUPERACIÓN DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA ESTÁ ACOMPAÑADA DE DECLINACIÓN DE LOS NIVELES DE AMONIACO EN SANGRE. OTROS COMPONENTES Y METABOLITOS QUE CONTRIBUYEN AL DESARROLLO DE ENCEFALOPATÍA INCLUYEN: MERCAPTANOS (DERIVADOS DEL METABOLISMO DE LA METIONINA), ÁCIDOS GRASOS DE CADENA CORTA Y FENOL.¹⁰

EN EL PACIENTE CON CIRROSIS ESTABLE, LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA ES PRODUCTO DE UN FACTOR DESENCADENANTE. TAL VEZ, EL FACTOR DESENCADENANTE MAS COMÚN ES EL SANGRADO GASTROINTESTINAL, QUE INCREMENTA LA PRODUCCIÓN DE AMONIACO Y DE OTRAS SUSTANCIAS NITROGENADAS QUE SON ABSORBIDAS. LA DIETA ELEVADA EN PROTEÍNAS PUEDE PRECIPITAR LA ENCEFALOPATÍA COMO RESULTADO DE UN INCREMENTO EN LA PRODUCCIÓN DE SUSTANCIAS NITROGENADAS, POR LAS BACTERIAS DEL COLON. LA ALCALOSIS SISTÉMICA INCREMENTA LAS CONCENTRACIONES DE AMONIACO. Y SÓLO EL AMONIACO NO IONICO CRUZA LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA Y SE ACUMULA EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. LA HIPOCALCEMIA INCREMENTA TAMBIÉN LA PRODUCCIÓN DE AMONIACO.¹⁰

LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA ES UN SÍNDROME NEUROPSIQUIATRICO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA Y CRÓNICA, Y EN ALGUNOS CASOS RAROS PUEDE OCURRIR SIN DAÑO HEPÁTICO (SÍNDROME HIPERAMONÉMICO).²

LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA SE PRESENTA EN CASOS DE NECROSIS HEPÁTICA MASIVA ASOCIADA A INFECCIONES VIRALES, FÁRMACOS, TÓXICOS, O BIEN CON ESTEATOSIS MICRONODULAR QUE SUELE PRESENTARSE CON MEDICAMENTOS COMO LAS TETRACICLINAS O EN HÍGADO GRASO DEL EMBARAZO.¹¹

LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA FULMINANTE ES LA ASOCIACIÓN DE ENCEFALOPATÍA AGUDA Y DAÑO HEPÁTICO DE MENOS DE SEIS SEMANAS DE EVOLUCIÓN O DE SEMANAS SI SE TOMA EN CUENTA EL INICIO DE LA ICTERICIA COMO ÍNDICE DE DAÑO HEPÁTICO. LOS PACIENTES CON HEPATOPATÍAS CRÓNICAS DESARROLLAN ENCEFALOPATÍA DE MANERA INSIDIOSA. A ÉSTA SE LE CONOCE COMO ENCEFALOPATÍA PORTOSISTÉMICA Y SE CARACTERIZA POR ALTERACIONES DE LA CONDUCTA Y DEL ESTADO DE CONCIENCIA, ACOMPAÑADAS ADEMÁS DE SIGNOS NEUROLÓGICOS PIRAMIDALES Y EXTRAPIRAMIDALES.

EN LA MAYORÍA DE LOS CASOS ES PRECIPITADA POR UN EVENTO ESPECÍFICO.¹¹

PARA LA APROXIMACIÓN AL MANEJO DEL PACIENTE CON ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA ES NECESARIO REALIZAR OTROS DIAGNÓSTICOS DIFERENTES, UNA VEZ QUE SE HA HECHO EL DIAGNÓSTICO DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA BASADO EN LA CLÍNICA, ES NECESARIO REALIZAR ESTUDIOS ELECTROENCEFALOGRÁFICOS PARA BUSCAR LOS FACTORES PRECIPITANTES.

SEDANTES Y OPIÁCEOS DEBEN SER ELIMINADOS, ASÍ COMO CUALQUIER CIRCUNSTANCIA QUE CONLLEVE A HIPOGLUCEMIA, AUMENTO EN LA VOLEMIA O DESEQUILIBRIO HIDROELECTROLÍTICO. LA RESTRICCIÓN PROTEICA DEBE SER INSTAURADA, Y LA UTILIZACIÓN DE DISACARIDASAS COMO SON EL LACTIOL O LACTULOSA DEBEN INICIARSE.

SE DEBE AGREGAR PARA EL MANEJO EN LOS CASOS DE CORTA DURACIÓN, NEOMICINA, LOS CUALES SON MAS COMPLICADOS.

LOS AMINOÁCIDOS NO DEBEN SER UTILIZADOS RUTINARIAMENTE, SIN EMBARGO EL FLUMAZENIL PUEDE SER UTILIZADO EN CASOS MUY SEVEROS.²

LA FALLA HEPÁTICA FULMINANTE ES UNA CONDICIÓN POCO COMÚN PERO DEVASTADORA, LA CUAL AFECTA A CUALQUIER PERSONA CAUSANDO UN ALTO PORCENTAJE DE MORBILIDAD Y MORTALIDAD. EL FACTOR ETIOLÓGICO ES MAS FRECUENTEMENTE INFECCIÓN VIRAL, SIENDO LOS DESORDENES METABÓLICOS O FARMACOLÓGICOS MUY POCO FRECUENTES. AFORTUNADAMENTE, TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO RECIENTES COMO LA PCR INCREMENTARÁN LA COMPRENSIÓN DE LAS CAUSAS Y PATOGÉNESIS DE ÉSTE DESORDEN.¹¹

EL MANEJO MÉDICO HASTA EL MOMENTO SE ENCAMINA A ANTICIPAR, PREVENIR , RÁPIDAMENTE IDENTIFICAR Y TRATAR LAS COMPLICACIONES QUE PUEDEN AFECTAR ALGÚN OTRO SISTEMA ORGÁNICO MAYOR. SE CONTINÚA CON LA APLICACIÓN DE DROGAS HEPATOTRÓFICAS Y SISTEMAS DE SOPORTE ARTIFICIAL PARA EL HÍGADO, AMBOS COMO POTENCIALES TERAPIAS Y MECANISMOS DE MANUTENCIÓN DE LOS PACIENTES EN ESPERA DE TRANSPLANTE.^{2,12}

LA CARNITINA FUE IDENTIFICADA COMO UN CONSTITUYENTE NITROGENADO DEL MÚSCULO EN 1905. DESPUÉS DE SU IDENTIFICACIÓN COMO FACTOR DE CRECIMIENTO PARA LAS LARVAS DE GUSANO HECHA POR FRANKEL Y COLS. SE ESTABLECIÓ EL PAPEL DE LA CARNITINA EN LA OXIDACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS DE CADENA LARGA DE MAMÍFEROS, A FIN DE LA DÉCADA DE LOS 50'S EN LOS LABORATORIO DE FRIT Y BREMER. LA HISTORIA Y LAS FUNCIONES METABÓLICAS DE LA CARNITINA HAN SIDO REVISADAS POR REBOUCHE, PAULSON Y POR BIEBER,¹

L-CARNITINA ES UN COMPUESTO NATURAL DEL CUERPO HUMANO, QUE SE ENCUENTRA EN ALTAS CONCENTRACIONES EN VARIOS TEJIDOS, TALES COMO CORAZÓN, MÚSCULO, HÍGADO. RIÑÓN Y CEREBRO. ÉSTE ELEMENTO ES UN FACTOR ESENCIAL PARA EL TRANSPORTE DE LAS CADENAS LARGAS DE ÁCIDOS GRASOS, DESDE EL CITOPLASMA HACIA EL INTERIOR DE LAS MITOCONDRIAS, DONDE SE REALIZA LA BETA OXIDACIÓN Y ELIMINACIÓN DE COMPUESTOS TÓXICOS. LA BIOSÍNTESIS

ALTERADA DE LA CARNITINA, OCURRE SI SE PRESENTAN FALLA RENAL Y HEPÁTICA, INCREMENTO DEL METABOLISMO O INCAPACIDAD DE LOS TEJIDOS PARA EXTRAER LA CARNITINA DEL TORRENTE SANGUÍNEO Y RETENERLA. ES ENTONCES CUANDO OCURRE GRAN ACUMULACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS LIBRES EN EL CITOPLASMA, LOS CUALES SON TÓXICOS PARA LAS MEMBRANAS CELULARES.¹

LA GLUCÓLISIS Y EL CICLO DE KREBS, PRODUCEN 36 ATP POR MOL DE GLUCOSA, MIENTRAS QUE LA BETA-OXIDACIÓN PROPORCIONA 16 ATP POR ÁCIDO GRASO PROMEDIO DE 16 CARBONOS. DE AHÍ POR EJEMPLO, QUE LA CÉLULA CARDIACA, PREFIERA LA BETA-OXIDACIÓN PARA LA PRODUCCIÓN DE ENERGÍA. LA DEFICIENCIA TISULAR DE CARNITINA ORIGINA INHIBICIÓN DE LA BETA OXIDACIÓN, CON LO QUE DISMINUYE LA PRODUCCIÓN DE ENERGÍA, PROVOCANDO NECROSIS DE TEJIDO Y ACUMULACIÓN DE ESTERES DE ACIL- COA SINTETASA.²

LOS ÁCIDOS GRASOS DE CADENA LARGA NO SE ACTIVAN Y SE ACUMULAN EN EL CITOPLASMA, DISMINUYENDO LA CONCENTRACIÓN DE ATP, LA ACTIVACIÓN DE LA DESHIDROGENASA PIRÚVICA Y PRODUCIENDO ASÍ UN AUMENTO DE LA CONCENTRACIÓN DEL LACTATO Y COMO CONSECUENCIA ACIDOSIS METABÓLICA.²

LA ADMINISTRACIÓN DE L-CARNITINA NO ÚNICAMENTE DISMINUYE EL AMONIACO. SINO QUE TAMBIÉN ESTIMULA EL CICLO HEPÁTICO DE LA UREA, PARA REMOVER EL AMONIACO DEL CUERPO. EN EL CEREBRO, LA REMOCIÓN DEL AMONIACO SE LLEVA A CABO PRINCIPALMENTE EN LOS ASTROCITOS POR AMINOÁCIDOS COMO EL GLUTAMATO PARA FORMAR GLUTAMIDA, CATALIZADO POR LA AMIDA'SINTETASA QUE REQUIERE ATP. ÉSTE METABOLISMO ENERGÉTICO DE LA L-CARNITINA NO AUMENTA SOLAMENTE A NIVEL CEREBRAL, SINO TAMBIÉN A NIVEL HEPÁTICO. SE HA ENCONTRADO QUE LA CONCENTRACIONES ELEVADAS DE AMONIACO CAUSA DEFICIENCIA DE CARNITINA EN LOS TEJIDOS, QUE PUEDE SER CORREGIDO CON LA ADMINISTRACIÓN EXÓGENA DE CARNITINA.³

LA CARNITINA COMO MEDICAMENTO ES UN (BUTIRATO DE C-HIDROXI-Y-TRIMETILAMONIO). SOLO LA L-CARNITINA SE SINTETIZA EN LOS TEJIDOS Y POSEE ACTIVIDAD BIOLÓGICA. ACCIONES FARMACOLÓGICAS. LA ADMINISTRACIÓN DE LA L-CARNITINA A LOS INDIVIDUOS NORMALES CARECE DE EFECTOS APRECIABLES Y DOSIS ORALES DE HASTA 1 G POR DÍA HABITUALMENTE SON BIEN TOLERADOS. POR EL CONTRARIO, LA ADMINISTRACIÓN DE L-CARNITINA PUEDE PRODUCIR UN SÍNDROME SEMEJANTE A LA MIASTENIA GRAVIS, SUPUESTAMENTE POR LOS EFECTOS INHIBIDORES DEL ISÓMERO SOBRE EL TRANSPORTE Y LA FUNCIÓN DE LA L-CARNITINA.³

FUNCIONES FISIOLÓGICAS. EN GENERAL, LA CARNITINA ES IMPORTANTE PARA LA OXIDACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS, TAMBIÉN FACILITA EL METABOLISMO AEROBIO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO, AUMENTA LA TASA DE FOSFORILACIÓN OXIDATIVA Y PROMUEVE LA EXCRECIÓN DE CIERTOS ÁCIDOS INORGÁNICOS. ÉSTAS FUNCIONES SON EL RESULTADO DE LAS SIGUIENTES CIRCUNSTANCIAS.

1o. EXISTE UN NÚMERO DE CARNITINA TRANSFERASA QUE CATALIZAN LA INTERCONVERSIÓN DE LOS ÉSTERES DE ÁCIDOS GRASOS DE LA COENZIMA A Y LA CARNITINA DE ÉSTOS ESTÁN LOCALIZADOS ESTRATÉGICAMENTE EN EL CITOSOL Y EN LAS MEMBRANAS MITOCONDRIALES.

2o: LOS ÉSTERES DE CoA Y LA CARNITINA SON TERMODINÁMICAMENTE EQUIVALENTES, DE MODO QUE LA FORMACIÓN NETA DE CUALQUIERA DE ELLOS DEPENDE ÚNICAMENTE DE LAS CONCENTRACIONES REACTIVAS DE LOS LACTANTES.

3o. EXISTEN TRANSLOCASAS ESPECÍFICAS EN LAS MEMBRANAS MITOCONDRIALES Y PLASMÁTICAS. LA TRANSLOCASA EN LAS MEMBRANAS MITOCONDRIALES TRANSPORTA RÁPIDAMENTE TANTO LA CARNITINA LIBRE COMO SUS ÉSTERES EN AMBAS DIRECCIONES, MIENTRAS QUE EN LA MEMBRANA PLASMÁTICA LUMINAL DE LAS CÉLULAS RENALES

TUBULARES SE TRANSPORTA SÓLO LA CARNITINA LIBRE DESDE LA ORINA AL TÚBULO CASI EXCLUSIVAMENTE. LAS PROPIEDADES DE LAS TRANSLOCASAS DE LAS MEMBRANAS PLASMÁTICAS DE OTRAS CÉLULAS NO ESTÁN TAN BIEN DEFINIDAS, SIN EMBARGO LA CARNITINA LIBRE SE TRANSFORMA EN FORMA ACTIVA HACIA EL INTERIOR DE LAS CÉLULAS Y LAS ACILCARNITINAS (EN PARTICULAR LOS ÉSTERES DE CADENA CORTA), SON TRANSPORTADAS HACIA EL EXTERIOR DE LAS CÉLULAS.⁴

40. LOS ÉSTERES DE ÁCIDO GRASOS DE CoA SE FORMAN CASI EXCLUSIVAMENTE EN EL CITOSOL Y NO SON TRANSPORTADOS A TRAVÉS DE LAS MEMBRANAS TAMBIÉN INHIBEN LAS ENZIMAS DEL CICLO DE KREBS Y LAS IMPLICADAS EN LA FOSFORILACIÓN OXIDATIVA,. ASÍ, LA OXIDACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS REQUIEREN DE LA FORMACIÓN DE ACIL-CARNITINAS Y SU TRANSPORTE HACIA EL INTERIOR DE LA MITOCONDRIA, DONDE SE VUELVE A FORMAR Y SE METABOLIZAN LOS ÉSTERES DE LA CoA. ⁴

SI LA TENSIÓN DE OXIGENO RESULTA LIMITANTE, LA CARNITINA SIRVE PARA FORMAR UN COCIENTE DE CoA LIBRE A CoA ESTERIFICADA DENTRO DE LA MITOCONDRIA QUE RESULTA ÓPTIMO PARA LA FOSFORILACIÓN OXIDATIVA Y PARA SU CONSUMO DE ACETIL-CoA EN EL MÚSCULO CARDIACO O ESQUELÉTICO ISQUÉMICO. ÉSTO DA COMO RESULTADO UNA FORMACIÓN DISMINUIDA DE LACTATO Y UNA CAPACIDAD AUMENTADA DE DESARROLLAR TRABAJO MECÁNICO EN

PRESENCIA DE UNA DEFICIENCIA GENÉTICA DE UNA DE LAS ACIL CoA DESHIDROGENASA, LA CARNITINA SIRVE PARA PROMOVER LA REMOCIÓN DEL ÁCIDO ORGÁNICO CORRESPONDIENTE DESDE LAS CÉLULAS Y LA SANGRE DADO QUE LA ACIL CARNITINA PUEDE SER TRANSPORTADA HACIA EL EXTERIOR DE LA MITOCONDRIA Y HACIA LA CIRCULACIÓN PERO NO PUEDE SER REABSORBIDA DESDE LOS TUBULOS RENALES. 4

ABSORCIÓN, DESTINO Y EXCRECIÓN

LA L-CARNITINA DE LA DIETA SE ABSORBE CASI POR COMPLETO EN EL INTESTINO, PRINCIPALMENTE POR UN MECANISMO DE TRANSPORTE SATURABLE, ASÍ, LA ABSORCIÓN FRACCIONAL DISMINUYE CUANDO LA DOSIS ORAL AUMENTA. LA CARNITINA TAMBIÉN SE TRANSPORTA Y PUEDE INHIBIR LA CAPTACIÓN DE L-CARNITINA. EXISTE POCO METABOLISMO DE LA CARNITINA Y LA MAYOR PARTE SE EXCRETA POR LA ORINA COMO ACILCARNITINAS, LOS TUBULOS RENALES POR LO GENERAL REABSORBEN MAS DEL 90% DE LA CARNITINA NO ESTERIFICADA. 1

JUSTIFICACIÓN

LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA COMO MANIFESTACIÓN Y/O COMPLICACIÓN DE LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA, ES UNA ENTIDAD CLÍNICA POTENCIALMENTE MORTAL. SIN EMBARGO, LAS MEDIDAS TERAPÉUTICAS HABITUALES NO HAN CUMPLIDO LAS EXPECTATIVAS DE EFICACIA Y SEGURIDAD, POR LO QUE ES NECESARIO EL ESTUDIO SOBRE LAS NUEVAS MODALIDADES DE MANEJO DE ÉSTE PROBLEMA.

LA L-CARNITINA ES UN COMPUESTO QUE TEÓRICAMENTE TIENE LA CAPACIDAD DE BLOQUEAR A LOS IONES AMONIACO Y ACTIVAR LA BETA OXIDACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS, DE MANERA QUE RESUELVE EL DÉFICIT ENERGÉTICO CELULAR CONDICIONANTE FINAL DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA, CONSIGUIENDO LA REGRESIÓN DEL PROCESO.

LOS ESTUDIOS CLÍNICOS SOBRE LA EFICACIA, TOLERABILIDAD Y SEGURIDAD DE ÉSTOS FÁRMACOS SON LIMITADOS POR LO QUE CONSIDERAMOS NECESARIO AMPLIAR NUESTRO CONOCIMIENTO AL RESPECTO, MOTIVO POR EL CUAL SE REALIZA EL PRESENTE ESTUDIO.

OBJETIVO1

DETERMINAR SI LA ADMINISTRACIÓN DE L-CARNITINA DISMINUYE CLÍNICAMENTE EL GRADO DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA

OBJETIVO2

DETERMINAR SI LA ADMINISTRACIÓN DE L-CARNITINA REVIERTE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA COMPARADA CON LAS MEDIDAS ANTIAMONIACO HABITUALES.

HIPÓTESIS1

LA L-CARNITINA ES CAPAZ DE BLOQUEAR LOS IONES AMONIACO Y ESTIMULAR LA BETA OXIDACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS AUMENTANDO LA PRODUCCIÓN DE ATP DISMINUYENDO EL GRADO DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA.

HIPÓTESIS0

LA PRODUCCIÓN DE ATP MEDIADA POR L-CARNITINA AL ACTIVAR LA BETAOXIDACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS, NO DISMINUYE EL GRADO DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA.

HIPÓTESIS 2

EL USO DE LA L-CARNITINA EN PACIENTES CON ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA INDEPENDIENTEMENTE DE SU ETIOLOGÍA Y GRADO ES UNA MEJOR ALTERNATIVA TERAPÉUTICA COMPARADO CON LAS MEDIDAS ANTIAMONIACO.

HIPÓTESIS0'

EL USO DE LA L-CARNITINA EN PACIENTES CON ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA NO OFRECE NINGUNA VENTAJA EN RELACIÓN A LAS MEDIDAS ANTIAMONIACO.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

*¿EL USO DE L-CARNITINA REVIERTE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA
EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA DE CUALQUIER GRADO Y
DE CUALQUIER ETIOLOGÍA?*

MATERIAL Y MÉTODOS

*SE TRATA DE ESTUDIO DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA FASE III,
PROSPECTIVO, LONGITUDINAL, COMPARATIVO Y EXPERIMENTAL.*

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

*PACIENTES CON INSUFICIENCIA Y ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA QUE
INGRESARON AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HGZ 2-A
INDEPENDIEMENTE DE LA CAUSA Y EL GRADO DE LA INSUFICIENCIA
Y ENCEFALOPATÍA.*

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- 1.- PACIENTES CON OTRO TIPO DE ENCEFALOPATÍA METABÓLICA O VASCULAR*
- 2.- PACIENTES QUE PRESENTEN EFECTOS ADVERSOS AL FÁRMACO.*
- 3.- EN PACIENTES EN QUE SE HAYA ADMINISTRADO PREVIAMENTE BENZODIACEPINAS.*
- 4.- PACIENTES POLICONTUNDIDOS.*
- 5.- PACIENTES CON PADECIMIENTOS PSIQUIÁTRICOS.*
- 6.- PACIENTES QUE SE NIEGUEN A PARTICIPAR EN EL ESTUDIO.*
- 7.- CON HEMORRAGIA DE TUBO DIGESTIVO ALTO QUE PONGA EN PELIGRO LA VIDA.*

8.- PACIENTES CON OTRO PROBLEMA CONCOMITANTE A LA ENCEFALOPATÍA Y QUE DE MOMENTO REQUIERA DE CUIDADOS INTENSIVOS.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- 1.- PACIENTES EN QUE SE PRESENTE ENCEFALOPATIA METABÓLICA DIFERENTE A LA HEPÁTICA O EVC
- 2.- EN QUIENES SE PRESENTEN EFECTOS ADVERSOS AL FÁRMACO
- 3.- EN LOS QUE SE ADMINISTRE BENZODIACEPINAS.
- 4.- PACIENTES QUE DESEEN SALIR DEL ESTUDIO O FAMILIARES QUE DESEEN RETIRAR AL PACIENTE DEL ESTUDIO.
- 5.- PACIENTES QUE PRESENTEN HTDA QUE PONGAN EN PELIGRO LA VIDA.
- 6.- PACIENTES EN LOS QUE SE EMPLEEN CONJUNTAMENTE MEDIDAS ANTIAMONIACO, L-CARNITINA.
- 7.- PACIENTES QUE FALLEZCAN DURANTE EL PERIODO DE ESTUDIO.

UNIVERSO DE TRABAJO

PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA INDEPENDIENTEMENTE DE LA CAUSA DE ÉSTA Y QUE CURSEN CON DATOS DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA CAPTADOS EN EL SERVICIO DEL HGZ 2-A Y QUE SEAN HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DURANTE EL PERIODO DE OCTUBRE DE 1994 A ENERO DE 1995.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

INGRESA EL PACIENTE AL SERVICIO DE URGENCIAS, ES VALORADO POR EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA, SE HACE UNA INVITACIÓN TANTO AL PACIENTE COMO A FAMILIARES PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL PROTOCOLO, UNA VEZ OBTENIDA LA AUTORIZACIÓN SE INGRESA AL ESTUDIO, DIVIDIENDO LA MUESTRA EN DOS GRUPOS ALEATORIAMENTE. AL GRUPO I SE LE ADMINISTRA L-CARNITINA A DOSIS DE 5 ml CADA 6 HORAS POR TRES DÍAS, AL GRUPO II SE LE APLICARÁN LAS MEDIDAS ANTIAMONIACO CONVENCIONALES TALES COMO ENEMAS CON LACTOSA, NEOMICINA, DIETA HIPÒPROTEICA, BENZOATO DE SODIO, CON SEGUIMIENTO DURANTE TRES DÍAS. EN AMBOS GRUPOS SE SOLICITAN A SU INGRESO EXÁMENES PARACLÍNICOS DE URGENCIA Y RUTINA QUE INCLUYE: BHC, QS, EGO, PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPÁTICO Y RENAL, ES, GASOMETRIA ARTERIAL, TELE DE TÓRAX, PLACA SIMPLE DE ABDOMEN Y ECG. SE REALIZARÁ EVALUACIÓN CLÍNICA CADA 24 HORAS POR 3 DÍAS.

VARIABLES A UTILIZAR

- 1.- GRADO DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA
- 2.- CAUSA DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA
- 3.- GRADO DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA
- 4.- CAUSA DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA
- 5.- DAIS DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA
- 6.- MEDIDAS ANTIAMONIACO

VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE

L-CARNITINA

MEDIDAS ANTIAMONIACO

VARIABLE DEPENDIENTE

GRADO DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES:

LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA SE CLASIFICA EN LOS SIGUIENTES ESTADIOS:

ESTADIO I: PACIENTES CON ALTERACIONES MÍNIMAS DE LA CONDUCTA CARACTERIZADAS POR ALTERACIONES EN EL PATRÓN DEL SUEÑO CON INVERSIÓN DEL CICLO SUEÑO VIGILIA, PÉRDIDA DE INTERÉS POR EL MEDIO Y ESTADO DEPRESIVO O EUFÓRICO, EXISTEN ASTERIXIS ASÍ COMO DIFICULTAD PARA ESCRIBIR Y REALIZAR MANIOBRAS FINAS.

ESTADIO II: LOS PACIENTES SE ENCUENTRAN CONFUSOS, DESORIENTADOS, CON ASTERIXIS FRANCA Y HEDOR HEPÁTICO.

ESTADIO III: LOS PACIENTES SE ENCUENTRAN ESTUPOROSOS, CON MARCADA CONFUSIÓN, RESPONDEN POBREMENTE A LOS ESTÍMULOS DOLOROSOS Y ADEMA DE LA ASTERIXIS EXISTEN OTROS SIGNOS NEUROLÓGICOS COMO HIPERREFLEXIA, CLONO, RIGIDEZ DE LAS

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

*EXTREMIDADES Y REFLEJOS ANORMALES COMO EL DE BÚSQUEDA,
CHUPETEO Y BABINSKI.*

*ESTADIO IV: COMA PROFUNDO, SIN RESPUESTA A ESTÍMULOS EXTERNOS,
ACOMPAÑADO DE PÉRDIDA DEL TONO MUSCULAR E HIPERREFLEXIA.*

ESCALA DE MEDICIÓN DE LAS VARIABLES

<i>ALTERACIONES DEL SUEÑO-VIGILIA</i>	<i>1</i>
<i>PÉRDIDA DE INTERÉS POR EL MEDIO</i>	<i>1</i>
<i>ESTADO DEPRESIVO O EUFÓRICO</i>	<i>1</i>
<i>ASTERIXIS LEVE</i>	<i>1</i>
<i>CONFUSIÓN Y DESORIENTACIÓN</i>	<i>2</i>
<i>ASTERIXIS FRANCA</i>	<i>2</i>
<i>HEDOR HEPÁTICO</i>	<i>3</i>
<i>CONFUSIÓN MARCADA</i>	<i>3</i>
<i>RESPUESTA DISMINUIDA A ESTÍMULOS DOLOROSOS</i>	<i>3</i>
<i>SIGNOS DE HIPERREFLEXIA O RIGIDEZ</i>	<i>3</i>
<i>REFLEJOS ANORMALES</i>	<i>3</i>
<i>COMA PROFUNDO</i>	<i>5</i>
<i>HIPORREFLEXIA</i>	<i>5</i>
<i>HIPOTONIA</i>	<i>5</i>
<i>SIN RESPUESTA A ESTÍMULOS</i>	<i>5</i>

<i>ESTADIO I</i>	<i>1-4</i>
<i>ESTADIO II</i>	<i>5-10</i>
<i>ESTADIO III</i>	<i>11-25</i>
<i>ESTADIO IV</i>	<i>25-45</i>

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

SE UTILIZÓ t DE STUDENT PARA MUESTRAS INDEPENDIENTES Y KRUSKAL WALLIS. MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL. SE CONSIDERÓ SIGNIFICATIVO $p < 0.001$

RESULTADOS

A LOS PACIENTES MANEJADOS CON L-CARNITINA SE LE DENOMINÓ GRUPO I, A LOS PACIENTES MANEJADOS CON MEDIDAS ANTIAMONIACO HABITUALES SE LE DENOMINÓ GRUPO II.

INGRESARON AL ESTUDIO 29 PACIENTES, 14 PACIENTES EN EL GRUPO I Y 15 PACIENTES AL GRUPO II, CON EDADES DE 46 A 81 (MEDIA 60). EN EL GRUPO I FUERON 9 MUJERES (64%) Y 5 HOMBRES (36%), EN EL GRUPO II FUERON 11 MUJERES (73%) Y 4 HOMBRES (27%), SIN DIFERENCIA SIGNIFICATIVA; LA EDAD EN EL GRUPO I FUE DE 48 A 81 AÑOS (MEDIA DE 60 AÑOS) . LA EDAD EN EL GRUPO II FUE DE 46 A 72 AÑOS (MEDIA 60), SIN DIFERENCIA SIGNIFICATIVA. LA ETIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA EN EL GRUPO I FUE DE 8 PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA ALCOHOLONUTRICIONAL, 3 CON CIRROSIS POSTNECROTICA Y 3 PACIENTES CON CIRROSIS CRIPTOGÉNICA. EN EL GRUPO II FUERON 11 PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA ALCOHOLONUTRICIONAL, 3 CIRROSIS CRIPTOGÉNICAS, 2 CIRROSIS POSTNECRÓTICAS, LAS CAUSAS DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA EN EL GRUPO I FUE DE HEMORRAGIA DE TUBO DIGESTIVO ALTO 7 PACIENTES, PROCESOS INFECCIOSOS 5 PACIENTES, DAÑO HEPATOCELULAR SEVERO 1 PACIENTE, EN EL GRUPO II HEMORRAGIA DE TUBO DIGESTIVO ALTO 9 PACIENTES, PROCESOS INFECCIOSOS 4 PACIENTES, DESEQUILIBRIO HIDROELECTROLÍTICO 2 PACIENTES.

ENCEFALOPATIA HEPÁTICA AL INGRESO

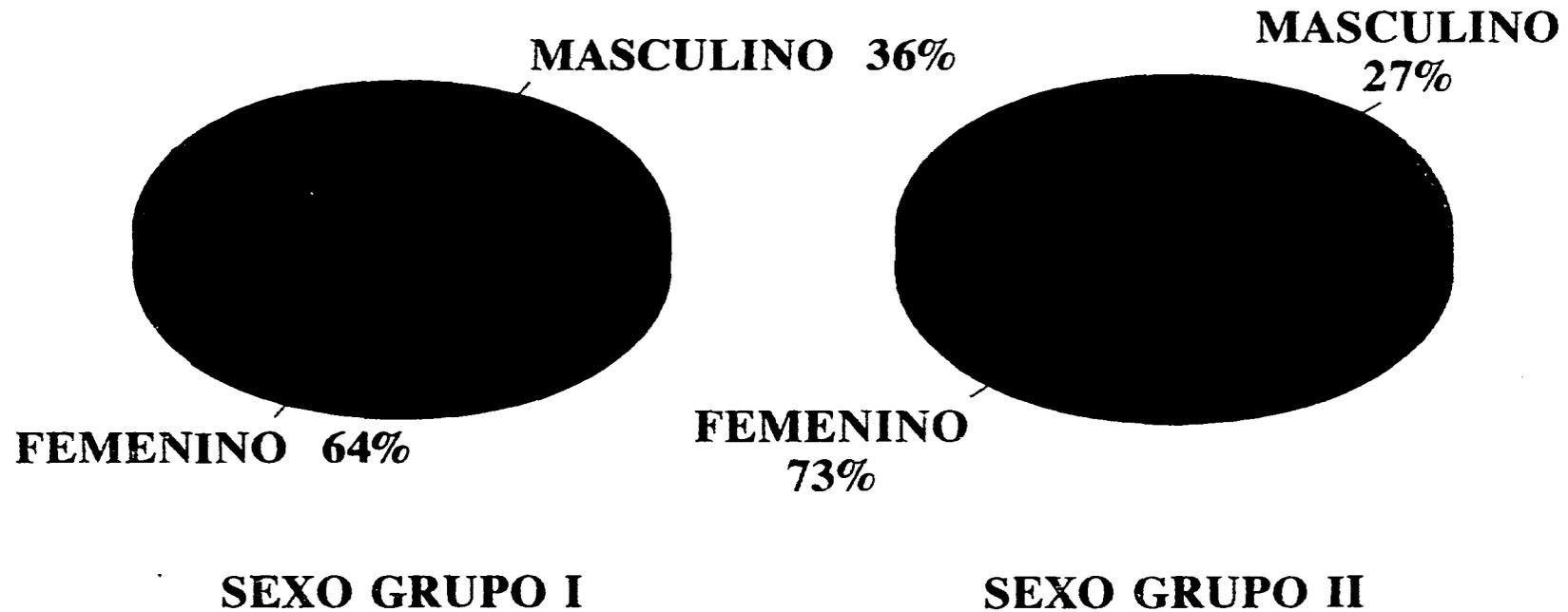
<i>GRADO</i>	<i>L-CARNITINA</i>	<i>MEDIDAS ANTIAMONIACO</i>	<i>ESTAD.</i>
<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>NS</i>
<i>I</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>NS</i>
<i>II</i>	<i>5</i>	<i>7</i>	<i>NS</i>
<i>III</i>	<i>6</i>	<i>4</i>	<i>NS</i>
<i>IV</i>	<i>2</i>	<i>2</i>	<i>NS</i>

ENCEFALOPATIA AL EGRESO

<i>GRADO</i>	<i>L-CARNITINA</i>	<i>MEDIDAS ANTIAMONIACO</i>	<i>ESTAD</i>
<i>0</i>	<i>7</i>	<i>6</i>	<i>NS</i>
<i>I</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>NS</i>
<i>II</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>NS</i>
<i>III</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>NS</i>
<i>IV</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>NS</i>

HE CMN S XXI MEDICINA INTERNA

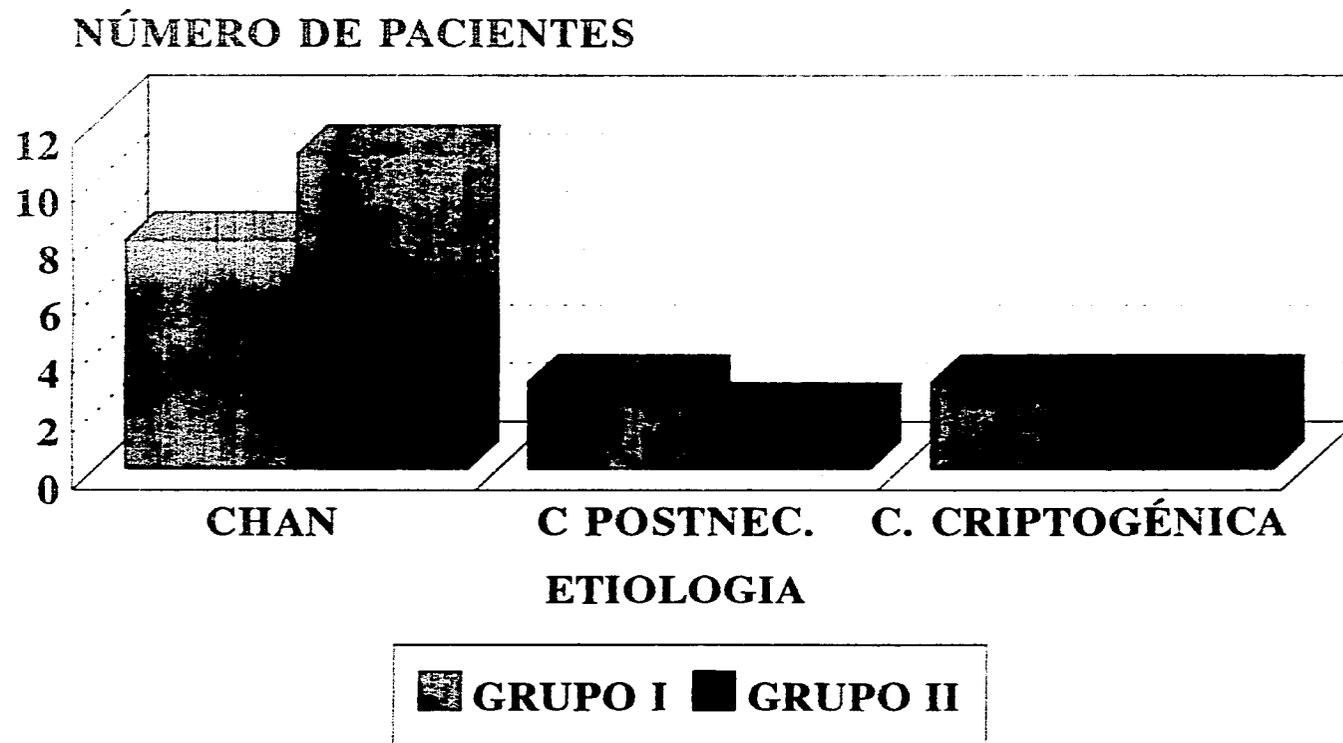
L-CARNITINA Y ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA



GRAFICA 1

HE CMN S XXI

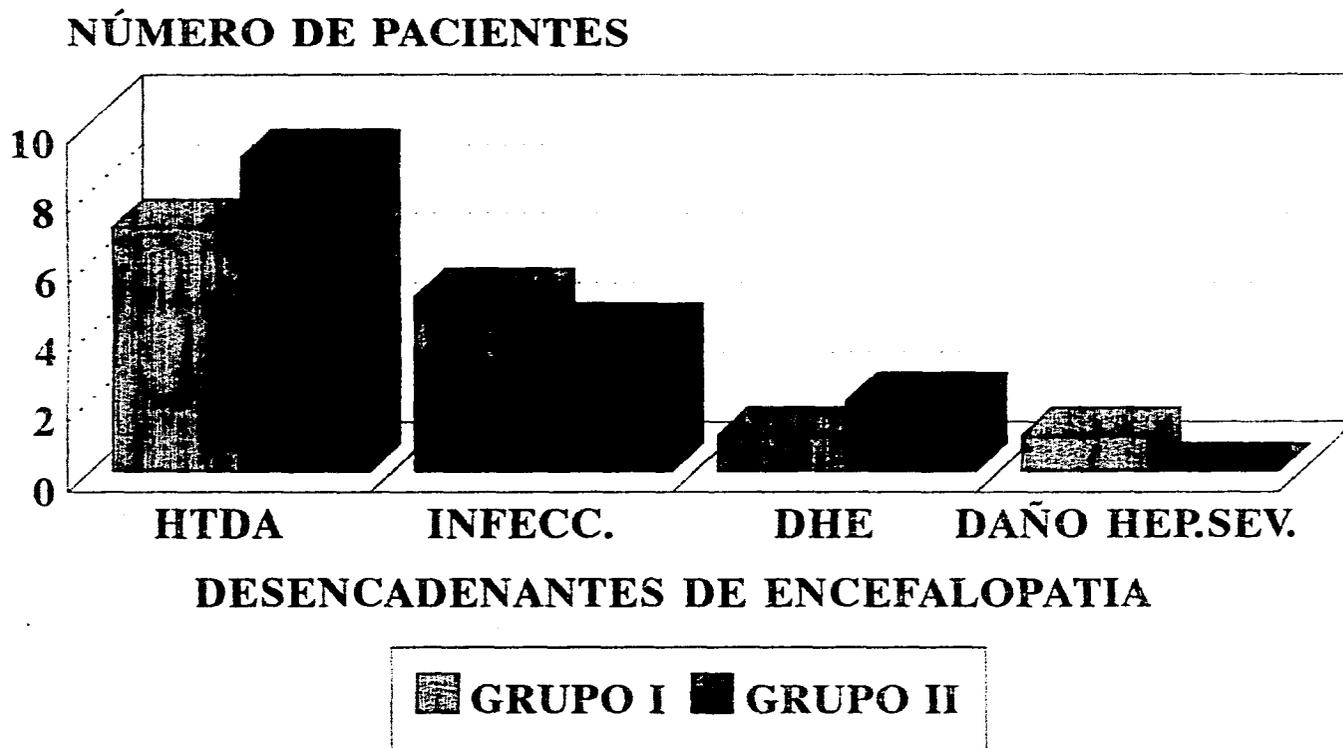
L-CARNITINA EN ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA ETIOLOGIA



GRAFICA 2

HE CMN S XXI

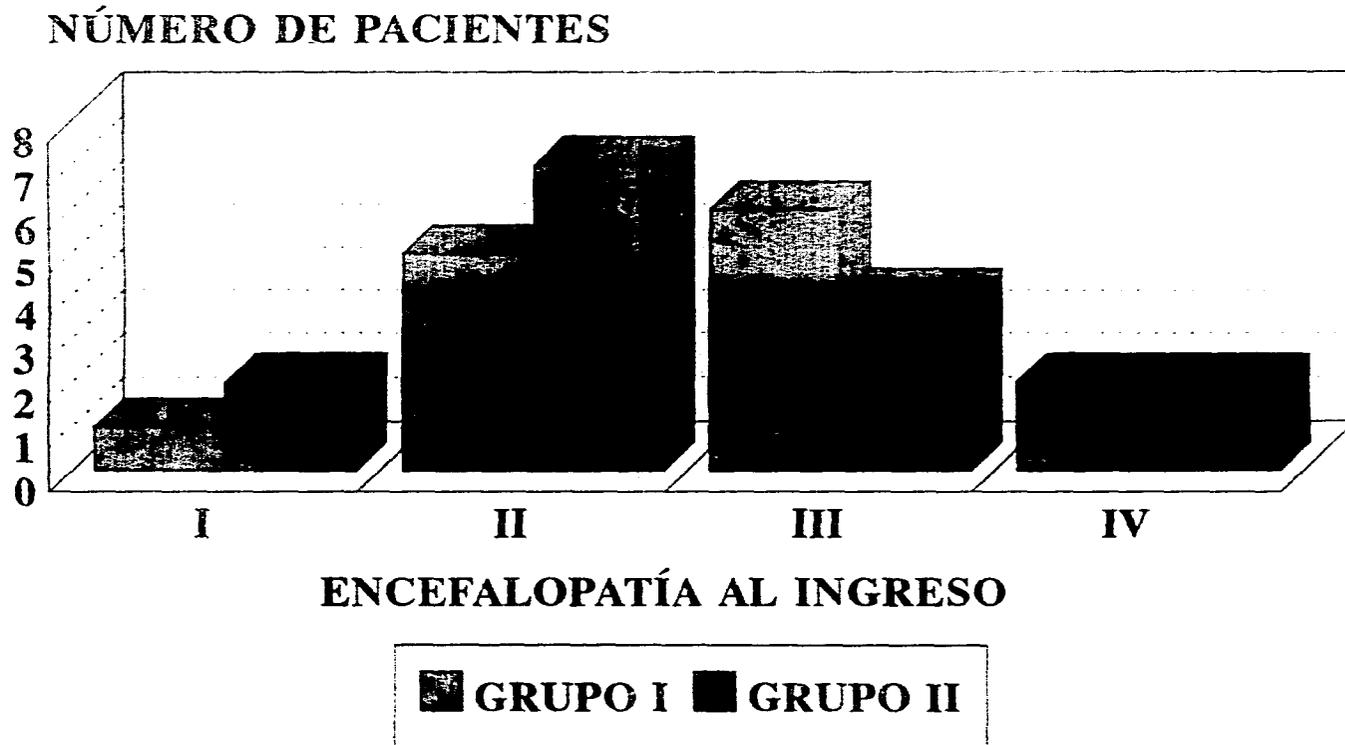
L-CARNITINA EN ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA CAUSA DE ENCEFALOPATIA



GRAFICA 3

HE CMN S XXI

L-CARNITINA EN ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA GRADO DE ENCEFALOPATIA AL INGRESO

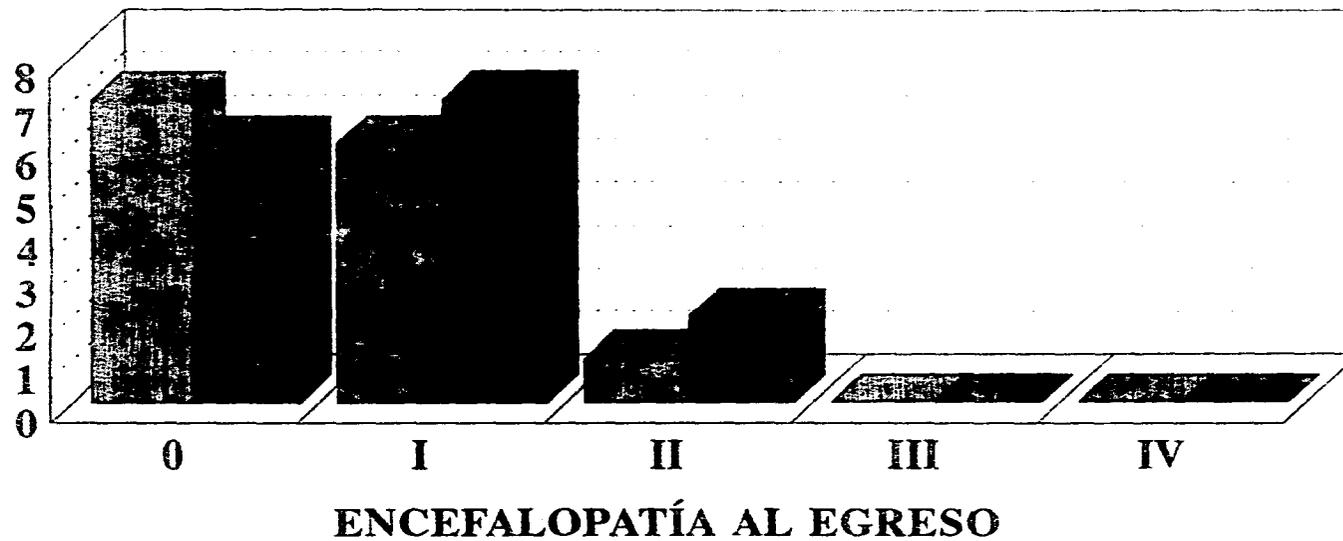


GRAFICA 4

HE CMN S XXI

L-CARNITINA EN ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA GRADO DE ENCEFALOPATIA AL EGRESO

NÚMERO DE PACIENTES



■ GRUPO I ■ GRUPO II

GRAFICA 5

CONCLUSIONES

ESTE ESTUDIO MUESTRA QUE DENTRO DE LAS TEORÍAS PARA EXPLICAR LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA, LA TEORÍA DEL DETERIORO ENERGÉTICO, DADO POR DISMINUCIÓN EN LA PRODUCCIÓN DE ATP, ES UNO DE LOS CAMINOS MAS IMPORTANTES A SEGUIR.

CON ESTE ESTUDIO INTENTAMOS RESTITUIR EL FUNCIONAMIENTO ADECUADO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL, MEJORANDO LA PRODUCCIÓN DE ATP A TRAVÉS DE LA ADMINISTRACIÓN DE LA L-CARNITINA.

LOS RESULTADOS MUESTRAN QUE LA ADMINISTRACIÓN DE LA L-CARNITINA ES TAN EFICAZ EN EL TRATAMIENTO DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA, COMO LA ADMINISTRACIÓN DE, O INSTAURACIÓN DE MEDIDAS ANTIAMONIACO HABITUALES, ESTO SUGIERE SIN LUGAR A DUDAS QUE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA TIENE UNA ETIOLOGÍA MULTIFACTORIAL, POR LO QUE DEBERÁN SEGUIRSE ESTUDIANDO POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS COMO SERÍA EL USO DE FLUMAZENIL.

CABE ACLARAR QUE DURANTE LA ADMINISTRACIÓN DE L-CARNITINA O DE MEDIDAS ANTIAMONIACO, SE DIO TRATAMIENTO DE LA CAUSA DESENCADENANTE.

LA L-CARNITINA ADEMÁS NO MOSTRÓ EFECTOS COLATERALES, PERMITIENDO UN TRATAMIENTO MÁS FÁCIL, CÓMODO Y SEGURO PARA EL PACIENTE Y PARA EL PERSONAL ENCARGADO DE SU MANEJO.

EL COSTO ES BAJO COMPARADO CON LAS MEDIDAS ANTIAMONÍACO HABITUALES, Y LOS DÍAS DE ESTANCIA AUNQUE FUERON VARIABLES POR LA CAUSA DESENCADENANTE Y NO SE CUENTA CON TODOS LOS DATOS PARA DETERMINARLOS EN FORMA PRECISA, DA LA IMPRESIÓN DE SER MENOR EN FORMA SIGNIFICATIVA, AUNQUE ESTO NO LO PODEMOS ASEGURAR Y TENDRÍAMOS QUE REALIZAR UN ESTUDIO MAYOR.

LA CONCLUSIÓN FINAL ES QUE EL USO DE L-CARNITINA ES TAN EFICAZ COMO LAS MEDIDAS ANTIAMONÍACO HABITUALES, SIENDO SU APLICACIÓN MÁS FÁCIL Y SEGURO.

BIBLIOGRAFÍA

1. GOODMAN GA, PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS. SAUNDERS, 11th edit. 1991.

- 2.- WILSON ET AL, HARRISON'S: PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE, 13th. EDIT McCRAW HILL, U.S.A. 1994

- 3.- SAHAN S, ET AL. EFFECTS OF INHIBITION OF CARNITINE AMINOTRANSFERASE ON THIOCTAMIDA INDUCE HEPATOGENIC ENCEFALOPATHY. NEUROCHE Y-RES 1992;56:53-69

- 4.- ITO S, OTA A, SUCHARA H, TABASHI K, KAWASHIMA Y. SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITIES OF NOVEL CYCLIC DISULFIDE AND CYCLIC DIFULFIDE DERIVATES AS HEPATOPROTECTIVE AGENTS. CENTRAL RESEARCH LABORATORIES SANTIEN PHARMACEUTICAL CO LTD 1993;4:106-107.

- 5.- GAMMAL SH, JONES EA, ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA. EN RUDGY VK ED, CLINICAS MÉDICAS DE NORTEAMÉRICA, MÉXICO. INTERAMERICANA 1989;857-881.

- 6.- BASSET ML, MULLEN KD, SHOLNIK P, JONES EA. AMELIORATION OF HEPATIC ENCEFALOPATHY BY PHARMACOLOGIC ANTAGONISM OF THE GABA BENZODIACEPINE RECEPTOR COMPLEX IN A RABBIT MODEL OF FULMINANT HEPATIC FAILURE. GASTROENTEROLOGY 1987; 93:1069-77

7.- SUTHERLAND LR, MINUK GY. FLUMAZENIL AND HEPATIC FAILURE. ANN INTERN MED 1988; 108:158-9

8.- DIAZ DE LEON P, GUERING EL, CASTAÑON G, ETAL. USO DE FLUMAZENIL EN EL TRATAMIENTO DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA SECUNDARIA A INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA. INFORME DE DOS CASOS. G MED MEX 1993;129:347-50

9.- MARCHANT B, WRAY R, LIACH A, ET AL. FLUMAZENIL CAUSIN CONVULSIONS AND VENTRICULAR TACHICARDIA. BR MED J 1989;229:869-76

10.- JONES DB, HEPATIC ENCEFALOPATHY. J GASTROENTEROLOGY 1993; 8:84-9

11.- RIEGGLES JL, LAKE JR. FULMINANT HEPATIC FAILURE. MED CLIN NORTH AM 1993;7:105-83.