

11227
128



GOBIERNO DEL DISTRITO FEDERAL

México • La Ciudad de la Esperanza

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA INTERNA

“CORRELACION CLINICA ENTRE LOS NIVELES DE AMONIO
SERICO Y GRADOS DE ENCEFALOPATIA HEPÁTICA”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLINICA

PRESENTADO POR: DR. ROBERTO ANGEL SOLIS LOPEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA.

DIRECTORES DE TESIS: DR. DAVID ENRIQUE HERNÁNDEZ GAETA
DR. GERMAN VARGAS AYALA

2003

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.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

PAGINACION

DISCONTINUA

AGRADECIMIENTOS

A mi madre, por sus desvelos, sacrificios, a quien debo la dicha de estar en esta vida y por su gran amor que siempre nos ha entregado. Para ella mi amor imprecadero.

A la memoria de mi padre, y abuelos por su ejemplo ante la vida, que perdurará en mi recuerdo.

A mi hermana Amanda con cariño por su optimismo ante la vida.

A mi familia de quien siempre he recibido su apoyo.

Al Dr. Gustavo Martinez por su valiosa ayuda durante la realización de este trabajo y por ser amigo y maestro.

A mis amigos y compañeros.

Rosa Maria Vite, Erika A. Patricia, Jesús Arteaga, Fernando Montes con gran afecto.

A mis profesores que compartieron sus conocimientos.

Al resto de mis compañeros de la residencia por su amistad desinteresada.

Entregado a la Dirección General de Bibliotecas
UNAM a difundir en formato electrónico e imp.
contenido de mi trabajo referenciado.

NOMBRE: Roberto Ángel

FECHA: 26-Marzo del 2003.

FIRMA: [Firma]

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Correlación clínica entre los niveles de amonio sérico y

Grados de encefalopatía hepática

Autor: Roberto Angel Solís López

FECHA
EVALUACIÓN

Vo. Bo.

Dr. José Juan Lozano Nuevo



Profesor Titular del Curso de

Especialización en Medicina Interna

Vo. Bo.

Dr. Roberto Sánchez Ramírez



Director de Educación e Investigación

DIRECCION DE EDUCACION
E INVESTIGACION
SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**Correlación clínica entre los niveles de amonio sérico y
Grados de encefalopatía hepática.**

Autor: Roberto Angel Solis López

Vo. Bo.

Dr. David Enrique Hernandez Gaeta

**Médico adscrito al servicio de Medicina Interna
Del Hospital General de Balbuena**

Vo.Bo.

Dr. German Vargas Ayala

**Médico adscrito al servicio de Medicina Interna
Del Hospital General de Ticomán.**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

INDICE

1.- Resumen	I
2.- Summary	II
3.- Introducción	1
4.- Planteamiento del problema	13
Pregunta de investigación	13
5.- Justificación	14
6.- Hipótesis	15
7.- Objetivos	16
Objetivo general	
Objetivos específicos	
8.- Material y método	17
9.- Diseño de estudio	17
10.- Criterios de inclusión	18
11.- Criterios de no inclusión	18
12.- Definición de variables conceptuales y operacionales	19
13.- Tipo de muestreo	22
Cálculo del tamaño de la muestra	
14.- Procedimientos	23
15.- Hoja de recolección de datos	25
16.- Análisis estadístico	26
17.- Carta de consentimiento informado	28
18.- Resultados	29
19.- Anexos	31
20.- Discusión	35
21.- Conclusiones	36
22.- Bibliografía	37

TESIS CON
FALLA DE ...

Resumen.

Correlación clínica entre los niveles de amonio y grados de encefalopatía hepática.

Introducción: la encefalopatía hepática es un síndrome neuropsiquiátrico complejo que varía desde una leve alteración del estado de conciencia hasta el coma, que se produce cuando hay una disfunción hepática como en la cirrosis o hepatitis. En nuestro medio, el alcohol es la principal causa de hepatopatía crónica. En Estados Unidos la hepatopatía alcohólica es la cuarta causa de muerte entre el grupo de 25 a 65 años. En México, la cirrosis hepática ocupa el tercer lugar de mortalidad de varones y el octavo lugar en mujeres. La patogénesis de la encefalopatía hepática no tiene una causa específica, sin embargo, el amonio es la sustancia que más se ha visto implicada en la génesis de la encefalopatía hepática.

Objetivo: Establecer si existe correlación entre los niveles de amonio sérico y grados de encefalopatía hepática.

Diseño de estudio. Se trata de un estudio transversal, descriptivo y por tanto observacional, que incluyó a 40 pacientes, de los cuales 27 eran hombres y 13 mujeres con edades promedio de 42.6 y 48.2 respectivamente; que ingresaron al servicio de Medicina Interna de los Hospitales Generales de Ticomán, Xoco y Balbuena, con el diagnóstico de insuficiencia hepática y encefalopatía hepática. El estudio se llevó a cabo del primero de enero al 30 de agosto del 2002. Los pacientes se clasificaron de acuerdo al grado de encefalopatía hepática según el criterio clínico-neurrológico de la Clasificación de la Encefalopatía de Conn and Lieberthal y se determinó el grado de insuficiencia hepática mediante la escala de valoración de Child-Turcotte Pugh. A todos los pacientes se les determinó niveles séricos de amonio al momento de su ingreso.

Resultados: Al 35% de los pacientes estudiados se les diagnosticó encefalopatía hepática grado III, el 30% grado II, el 25% grado IV y 10% grado I. El grado de insuficiencia hepática en los pacientes fue el siguiente 67.5% clase C, 30% clase B y el 2.5% clase A. El 62.5% de los pacientes tenían el antecedente de alcoholismo. La media del nivel de amonio fue la siguiente: para el grado I 64mcg/dl, grado II 93.4mcg/dl, grado III 208 mcg/dl y grado IV 199mcg/dl. Se determinó la correlación entre el grado de encefalopatía hepática y niveles de amonio sérico, mediante el coeficiente de correlación r de Pearson obteniéndose una r de 0.59, el resultado obtenido se evaluó mediante el coeficiente de determinación obteniéndose r^2 de 0.35, que nos indica que existe una covarianza explicada baja entre los niveles de amonio y grados de encefalopatía hepática y por lo tanto, no es estadísticamente significativo al nivel del 5%.

Conclusiones. En el presente estudio se demostró que existe una correlación positiva moderada entre los niveles de amonio sérico y los grados de encefalopatía hepática, aunque estadísticamente no resultó significativo, se concluye que al parecer el amonio no es el único agente que condiciona la presencia de encefalopatía hepática.



Summary.

Clinical correlation between the ammonium levels and degrees of hepatic encephalopathy.

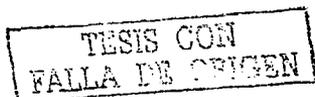
Introduction: The encephalopathy liverwort is a neuropsychiatric complex syndrome that varies from a light alteration of the state of conscience until the coma that takes place when there is a hepatic dysfunction as in the cirrhosis or hepatitis. In our environment, the alcohol is the main cause of chronic hepatopathy. In United States the alcoholic liver disease is the fourth cause of death among the group from 25 to 65 years. In Mexico, the hepatic cirrhosis occupies the third place of males' mortality and the eighth place in women. The pathogenesis of the hepatic encephalopathy does not have a specific cause, however, the ammonium is the substance that has been more implied in the genesis of the hepatic encephalopathy.

Objective: To settle down if correlation exist between the levels of serum ammonium and degrees of hepatic encephalopathy.

Design of study. This is a traverse, descriptive study and observational hat included 40 patients, of which 27 were men and 13 women with ages average of 42.6 and 48.2; respectively they entered into the service of Internal Medicine of the General Hospitals of Ticomán, Xoco and Balbuena, with the diagnosis of hepatic inadequacy and hepatic encephalopathy. The study was carried out from January to August 30 the 2002. The patients were classified according to the degrees of hepatic encephalopathy according to the clinical-neurological approach of the Classification of the Encephalopathy of Conn and Lieberthal and the degrees of hepatic inadequacy was determined by means of the scale of valuation of Child-Turcotte Pugh. We determined ammonium serum levels to all patients to moment of their entrance.

Results: 35% of the studied patients was diagnosed hepatic encephalopathy degrees III, 30% degrees II, 25% degrees IV and 10% degrees I. The degrees of hepatic inadequacy in the patients was the following 67.5% class C, 30% class B and 2.5% class A. 62.5% of the patients had the antecedent of alcoholism. The average of the ammonium level was the following one: for the degrees I 64mcg/dl, degrees II 93.4mcg/dl, degrees III 208 mcg/dl and degrees IV 199mcg/dl. The correlation degrees was determined between the degrees of hepatic encephalopathy and levels of serum ammonium, by means of the correlation r coefficient of Pearson, we got a r of 0.59, the result valued mediate coefficient determination got a r^2 of 0.35 that suggest that exists low explained covariance between the levels serum ammonium and degrees of hepatic encephalopathy and both is not statistically significant to level to 5%.

Conclusions. This study demonstrated that exists to positive correlation between the ammonium levels and the degrees of hepatic encephalopathy. It is moderate although is not statistically significant due perhaps what the ammonium is not the only agent that conditions the presence of hepatic encephalopathy.



INTRODUCCION

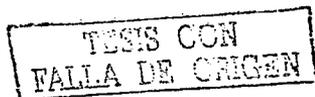
La encefalopatía hepática también llamada portosistémica, es un conjunto de signos y síntomas que se producen cuando hay afección del sistema nervioso central, secundario a una reducción de la función hepática, tales como en la cirrosis o la hepatitis(1).

Son diversas las causas que condicionan el desarrollo de hepatopatía crónica, dentro de las principales se encuentran la hepatitis viral y el alcoholismo.

En el mundo occidental, el alcoholismo es la causa más importante de hepatopatía crónica(2).

Se ha estimado que el 50% de los casos de cirrosis en el mundo son debido al alcoholismo(3). En los Estados Unidos, la hepatopatía alcohólica es la cuarta causa más común de muerte entre el grupo de 25 a 65 años de edad. En México, la cirrosis hepática ocupa el tercer lugar de mortalidad en varones y el octavo lugar en la población femenina(4). En 50% de los casos se debe al alcohol. Sin embargo, el hecho de que sólo del 10% al 15% de los alcohólicos desarrollen cirrosis, sugiere que su presentación es de carácter multifactorial(5).

Desde la antigüedad, la relación entre el hígado y la función mental es conocida. Los pueblos de Babilonia (2000 a.C.) atribuían poderes de augurio y divinidad al hígado y lo denominaban alma o humor. En la medicina de la antigua China(Neiching 1000 a.C.) el hígado era considerado como un almacén de sangre conteniendo el alma. Hipócrates (460-370 a.C.) describía a un paciente con hepatitis, como aquel que no podía decir cosas que pudieran ser



comprendidas. Frerichs, el padre de la moderna hepatología, describió los cambios mentales en pacientes con enfermedad hepática termina(6).

En la actualidad la encefalopatía hepática se define como un síndrome neuropsiquiátrico complejo que varía desde una leve alteración del estado de conciencia hasta el coma, que se acompaña de alteraciones de la conducta, cambios en la personalidad, signos neuromusculares fluctuantes y alteraciones electroencefalográficas características (7).

La encefalopatía puede ser aguda y reversible o crónica y progresiva. En los casos graves puede aparecer un coma irreversible y producirse la muerte. Los episodios agudos pueden recidivar con frecuencia variable. Es una complicación de cualquier enfermedad hepática aguda o crónica que tiene como resultado, una incapacidad del hígado para metabolizar los productos tóxicos procedentes del intestino, por lo tanto, la acumulación de estas sustancias tóxicas producen alteraciones metabólicas en el sistema nervioso central(8).

No se conoce la causa específica de la patogénesis de la encefalopatía hepática.

La patogénesis de la encefalopatía hepática se ha basado en varios modelos experimentales (animales, estudios in Vitro en tejido cerebral, resonancia magnética y potenciales evocados). La hipótesis central consiste en cambios en los niveles de energía cerebral, anormalidades metabólicas, de la estructura y función neuronal, de las membranas sinápticas y alteraciones en la función neurotransmisora.



Bajo este principio, son tres los principales postulados en los que se basa la patogénesis de la encefalopatía hepática:

1. Por toxinas metabólicas (usualmente productos nitrogenados) originados en el intestino, los cuales, cruzan la barrera hematoencefálica a nivel, de las células endoteliales en el cerebro. Posiblemente, por que la barrera hematoencefálica se encuentra alterada por la toxicidad de esas sustancias en estos pacientes.

2. Cortocircuito portosistémico. Las sustancias tóxicas pasan del sistema porta al sistémico a través de cortocircuitos venosos intrahepático o extrahepático, evitando su metabolismo por el hígado.

Por ejemplo; en los pacientes con hepatitis aguda, existe una vía circulatoria que conecta el sistema venoso portal con la circulación sistémica a nivel del hígado. Las células dañadas no son capaces de metabolizar del todo los componentes de la sangre de la vena porta, pasando sin modificarse a las venas hepáticas y a la circulación sistémica.

En los pacientes con enfermedad hepática crónica (por ejemplo, la cirrosis), la conexión entre el sistema porta y la circulación sistémica se produce por colaterales, que se desarrollan alrededor de los nódulos en el hígado cirrótico actuando como cortocircuitos internos.

3. Efectos neurotóxicos directos e indirectos de estas sustancias tóxicas a nivel del sistema nervioso central una vez que han cruzado la barrera hematoencefálica.

No obstante, ningún agente por si solo cumple con estos criterios, por consiguiente, la patogénesis de la encefalopatía hepática se cree que es multifactorial (6).

El amoníaco es el producto que más se ha visto implicado en la patogénesis de la encefalopatía hepática. Muchos pacientes con encefalopatía hepática, aunque no todos, tienen concentraciones elevadas de amoníaco en la sangre, y la mejoría en la encefalopatía suele ir acompañada de una disminución de las concentraciones sanguíneas de amoníaco(8).

Teóricamente la intoxicación por amoníaco puede interferir con el metabolismo cerebral por el aumento de la síntesis de glutamina y por la reducción del cetoglutarato. Experimentalmente, el amoníaco puede deprimir el flujo cerebral y el metabolismo de la glucosa. Los niveles cerebrales de amoníaco en sujetos con encefalopatía hepática se han estudiado con radio-glucosa encontrándose que el amoníaco puede alterar el consumo de glucosa cerebral y oxígeno(9,10). Así mismo, hay estudios que han demostrado que el amoníaco no ionizado se difunde más fácilmente a través de la barrera hematoencefálica y esto a su vez depende del pH plasmático. En el pH fisiológico del plasma (pH=7.4), el 98% del amoníaco plasmático se encuentra ionizado y el 2% se presenta en forma gaseosa NH_3 . Siendo esto relevante, debido a que se ha encontrado mayor correlación entre los niveles de amoníaco plasmático en forma gaseosa en pacientes con alcalosis metabólica. En los pacientes con enfermedad hepática crónica, la capacidad del hígado para metabolizar y desintoxicar al amoníaco mediante el ciclo de la urea se

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

encuentra disminuida y por lo tanto, el aumento en la excreción renal de amoníaco produce un incremento en los niveles de bicarbonato a nivel corporal, lo que condiciona se produzca alcalosis, que se ha identificado en un 63% de los pacientes con cirrosis. Bajo este principio, el tratamiento consiste en la reducción de la producción y aumento de la utilización de amoníaco por las bacterias intestinales, esto se logra mediante la utilización de los disacáridos no absorbibles, cuyo principio terapéutico consiste en un "atrapamiento" de los iones de amoníaco en forma de amonio NH_4 a causa de la reducción del pH luminal del colon y favoreciéndose por lo tanto, la excreción de sustratos amoniogénicos en forma de amonio en el excremento. Lo cual explica la rápida acción de los enemas de lactulosa en la encefalopatía con hiperamonemia.

Sin embargo, no está clara la importancia de estos cambios en el desarrollo de la encefalopatía hepática. No obstante, la incidencia de hiperamonemia en la encefalopatía hepática y falla hepática fulminante se ha estimado en un 90%; el 10% restante de los niveles de amoníaco se encuentra dentro de los valores normales, independientemente de la profundidad del coma. Por lo tanto, el papel del amonio en la patogénesis de la encefalopatía asociada a enfermedad hepática es confuso, debido a otros factores implicados como el cortocircuito portosistémico, del cual otras sustancias y metabolitos como los mercaptanos, que derivan del metabolismo intestinal de la metionina, los ácidos grasos de cadena corta y el fenol pueden colaborar en la aparición de encefalopatía. También pueden intervenir falsos neurotransmisores neuroquímicos (ejemplo; octopamina), que son consecuencia en parte de las alteraciones de las

concentraciones plasmáticas de los aminoácidos aromáticos y ramificados. Un factor adicional involucrado en la patogenia de la encefalopatía hepática podría ser el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica para alguna de estas sustancias. Aunque el mecanismo de esta alteración funcional se desconoce. Hay datos que sugieren que las concentraciones excesivas de ácido gamma-amino butírico (GABA), principal neurotransmisor inhibitor del sistema nervioso central podría estar implicada en la patogénesis de la encefalopatía en los pacientes cirróticos (11).

El aumento del GABA en el SNC es indicativo del fracaso hepático para depurar eficazmente los aminoácidos precursores o para eliminar el GABA que es sintetizado por las bacterias intestinales. Basados en esta teoría hay datos que sugieren que las benzodiazepinas endógenas, que actúan a través de los receptores del GABA, propician la aparición de la encefalopatía hepática. El GABA y las benzodiazepinas favorecen la conductancia del cloro a través de la neuromembrana post-sináptica que condiciona aumento de la polarización de la membrana y del potencial inhibitorio post-sináptico. El flumazenil, un antagonista benzodiacepínico, ha sido usado para el tratamiento de la encefalopatía hepática.

Sin embargo, la irregularidad del efecto del flumazenil en pacientes con encefalopatía ha impedido aceptar definitivamente a estas sustancias como partícipes en la patogénesis de la encefalopatía hepática (12). Otra sustancia que podría estar implicada en la patogénesis en la encefalopatía en los pacientes cirróticos es el manganeso, ya que por resonancia magnética, se ha

observado imágenes de hiperintensidad en los ganglios basales que sugieren una exposición excesiva al manganeso. No obstante, son necesarios más estudios.

Dentro de los factores más importantes involucrados en la patogénesis de la encefalopatía hepática, ya sea solos o combinados, son la disfunción hepatocelular avanzada y el cortocircuito intra-hepático o extrahepático de la sangre venosa portal, que accede a la circulación sistémica evitando su paso por el hígado. De tal forma que diversas sustancias tóxicas, como se ha mencionado previamente, al entrar a la circulación sistémica causan una serie de cambios primarios y secundarios en la neuroquímica cerebral que son los responsables de los síntomas de la encefalopatía hepática. Esta alteración metabólica tiene la característica de ser reversible y su persistencia indica la existencia de una lesión estructural del cerebro (13)

Desde el punto de vista histopatológico, las alteraciones que se han observado en los pacientes que han muerto por coma hepático, son a nivel neuronal y de los astrocitos, aunque las neuronas muestran relativamente pocos cambios. La mitad de estos pacientes presentan edema cerebral y microscópicamente los cambios consisten en aumento en número y tamaño de los astrocitos (Alzheimer tipo 2). Estos cambios, se encuentran difusos en la sustancia gris del cerebro, cerebelo, en el putamen y el globus pallidus; y consisten en un adelgazamiento de la corteza, las partes más profundas del cerebro muestran una necrosis laminar. No obstante, estos cambios no se

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

correlacionan con la duración o severidad del coma y pueden aparecer en pocos días (14).

El diagnóstico se basa principalmente en la presentación clínica en pacientes con signos y síntomas de insuficiencia hepática crónica. El cuadro clínico es complejo, un hallazgo importante es la variabilidad, especialmente en las formas crónicas. La presentación clínica va a depender de la naturaleza e intensidad de los factores etiológicos y predisponentes. La alteración del estado de conciencia y el sueño son frecuentes. Inicialmente, suele aparecer hipersomnía, que progresa a inversión del ciclo sueño-vigilia. Otros datos son la apatía, lentitud y brevedad de las respuestas, habla lenta, neurológicamente lo más característico es el "aleteo" tremor (asterixis), que se debe a la alteración de la conexión entre la información aferente a la formación reticular cerebral. Los reflejos tendinosos suelen estar ligeramente aumentados, aunque durante el coma pueden estar totalmente abolidos. Las respuestas plantares son a menudo flexoras, pudiendo ser extensoras en el estupor profundo o el coma. En la fase terminal puede haber hiperventilación. (15).

El curso clínico del paciente puede fluctuar mucho siendo necesaria la observación clínica constante del paciente. Los grados clínicos se consideran como: (7).

Grado I. Confusión, Alteración del carácter o comportamiento. Alteración psicométrica.

Grado II. Letárgico, desorientado, comportamiento inadecuado.

Grado III. Estuporoso, pero habla y obedece órdenes sencillas. Habla inarticulada. Confusión marcada.

Grado IV. Coma, sin respuesta a estímulos.

Dentro de las diferentes formas de encefalopatía hepática que se han descrito, la más común es la forma aguda, en la cual, los déficit neurológicos son completamente reversibles una vez que se han corregido los factores desencadenantes subyacentes o ha mejorado la función hepática. La que se encuentra asociada a falla hepática fulminante se caracteriza por una rápida progresión al coma profundo, convulsiones y rigidez de descerebración, así mismo, se acompaña de edema cerebral en etapas tardías y tiene una elevada mortalidad. La forma crónica se caracteriza por persistencia de los signos neuropsiquiátricos a pesar del tratamiento médico adecuado. En esta variante, la afección neurológica es lenta y progresiva que incluye la presencia de demencia, manifestaciones extrapiramidales, neuropatía periférica, y signos de foco neurológico, que entre otras manifestaciones, son usualmente irreversibles al tratamiento médico. La encefalopatía hepática subclínica no presenta signos neuropsiquiátricos francos por lo que los cambios subclínicos sólo se detectan con pruebas psicomotoras especiales. Generalmente es reversible con la terapéutica adecuada. El diagnóstico de esta variedad de encefalopatía es mediante pruebas psicométrías y electrofisiológicas. De un 50% a un 80% de los pacientes cirróticos cursan con esta variedad clínica(16)

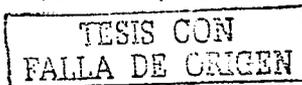
Otros estudios empleados son el electroencefalograma, cuyas anomalías se caracterizan por ondas lentas de gran amplitud y ondas

trifásicas, sin embargo estos hallazgos no son característicos de los pacientes con encefalopatía hepática, ya que en general, se observan en otras encefalopatías metabólicas como en la uremia, por mencionar alguna.

El valor diagnóstico de los potenciales evocados visuales y auditivos es controvertido por lo cual, son pruebas que no se emplean rutinariamente (17).

El diagnóstico diferencial se debe realizar con otras encefalopatías metabólicas, así mismo con aquellas encefalopatías tóxicas; ejemplo, intoxicación por alcohol, y otros eventos intracraneales como infarto o hemorragia cerebrales, tumores y procesos infecciosos a nivel del sistema nervioso central.

Por otra parte, en los pacientes que presentan problemas hepáticos estables, la encefalopatía hepática se puede desencadenar por diversas causas, la más habitual es la hemorragia gastrointestinal, que induce un incremento de la producción de amoníaco y de otras sustancias nitrogenadas que a continuación se absorben, la transgresión dietética, aumento en el consumo de proteínas que precipitan una encefalopatía debido al aumento en la producción de sustancias nitrogenadas por las bacterias del colon. Los trastornos hidroelectrolíticos, especialmente la alcalosis hipopotasémica generalmente desencadenada por un empleo excesivo de diuréticos, por paracentesis masivas o por vómitos, pueden precipitar una encefalopatía hepática. El empleo imprudente de fármacos depresores del sistema nervioso central (por ejemplo: barbitúricos o benzodiazepinas) y las infecciones agudas pueden desencadenar o agravar una encefalopatía hepática, aunque el mecanismo no



es totalmente claro.(14) Otros posibles factores son la constipación, obstrucción de los conductos biliares extrahepáticos, intervenciones quirúrgicas y otras complicaciones médicas.

El diagnóstico precoz y el tratamiento rápido de la encefalopatía son esenciales. Los pacientes con encefalopatía hepática grado IV, requieren de las medidas básicas de sostén del paciente comatoso. El tratamiento específico de la encefalopatía hepática está encaminado a eliminar o tratar los factores desencadenantes, disminuir la absorción intestinal de proteínas y otros productos nitrogenados que favorecen la producción de amoníaco.

El tratamiento consiste en limitar la ingesta de proteínas de origen animal, y evitar la constipación. Los antibióticos no absorbibles (por ejemplo; la neomicina), aunque en la actualidad su uso es poco frecuente por sus efectos tóxicos potenciales (ototoxicidad y nefrotoxicidad), fueron el primer tratamiento de la encefalopatía hepática. Los disacáridos no absorbibles (lactulosa) son la modalidad terapéutica que se utiliza con mayor frecuencia en la actualidad debido a que reduce la absorción intestinal de amoníaco posiblemente por una combinación de efectos, que consisten en una reducción de la producción y aumento en la utilización del amoníaco por las bacterias intestinales. El atrapamiento de los iones de amoníaco en forma de amonio por la reducción del pH a nivel del colon y por consiguiente, excreción del amoníaco en forma de amonio en el excremento y reducción de la absorción del amoníaco resultado de la disminución del tiempo de tránsito a nivel del colon. Otras opciones terapéuticas son la lactosa y el lactitol (Beta-galactósidosorbitol) (18).

La ornitina-aspartato, es otro compuesto que disminuye los niveles de amoníaco sérico a través de la estimulación del ciclo de la urea y formación de urea.

El benzoato de sodio reduce los niveles de amoníaco sérico, al incrementar su eliminación por orina (19).

El tratamiento suele ser difícil por las fluctuaciones de la presentación clínica. Los pacientes con encefalopatía crónica tienen una buena recuperación, al contrario de los pacientes con falla hepática fulminante, donde la recuperación es escasa.

El pronóstico depende de la extensión de la disfunción hepatocelular, de la instauración del tratamiento a la brevedad posible e identificación del factor precipitante.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La encefalopatía hepática es una de las principales complicaciones de la insuficiencia hepática crónica.

En el mundo occidental, el alcoholismo es una de las principales causas de hepatopatía crónica, y por consiguiente, una de las principales causas de muerte, que afecta a los grupos de 25 a 65 años de edad.

En la patogénesis de la encefalopatía hepática, el producto que más se ha visto implicado es el amonio.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la correlación que existe entre los niveles de amonio sérico y grados de Encefalopatía Hepática?

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

JUSTIFICACIÓN

La encefalopatía hepática es una de las principales complicaciones de la insuficiencia hepática crónica, entidad clínica que se presenta con frecuencia en nuestro medio.

En los países de occidente el alcoholismo es la causa más frecuente de hepatopatía crónica. La cirrosis representa el 75% de la mortalidad entre las personas alcohólicas, y en México en la población masculina ocupa el tercer lugar, mientras que en las mujeres ocupa el octavo lugar, según consta en las encuestas de INEGI /SSA.

El amonio es uno de los factores que participan en la fisiopatogenia de la encefalopatía hepática. Se documenta en la literatura que en un 10% de los pacientes con encefalopatía hepática los niveles de amonio se encuentran dentro de límites normales, independientemente de la profundidad del coma.

No obstante, considero importante investigar la correlación clínica entre los niveles de amonio y grado de encefalopatía hepática en los pacientes que ingresen al servicio de Medicina Interna.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HIPOTESIS

Los niveles de amonio sérico se correlacionan positivamente con los grados de encefalopatía hepática.

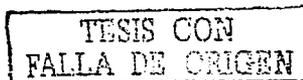
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

OBJETIVO GENERAL

Establecer si existe correlación entre los niveles de amonio sérico y el grado de encefalopatía hepática en pacientes que ingresan con el diagnóstico antes mencionado al servicio de Medicina Interna de los Hospitales Generales de Ticomán, Xoco y Balbuena.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Medir niveles de amonio sérico en los pacientes con encefalopatía hepática.
2. Identificar si los niveles de amonio sérico se correlacionan positivamente con el grado de encefalopatía hepática.



MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DE ESTUDIO

Se trata de un diseño transversal, descriptivo y por tanto observacional, aplicado a los datos obtenidos de los pacientes que ingresaron al servicio de Medicina Interna de los Hospitales generales de Ticomán, Xoco y Balbuena con el diagnóstico de insuficiencia hepática y encefalopatía hepática a los cuales se les determinó los niveles de amonio sérico y se correlacionó con los grados de encefalopatía.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- * Insuficiencia hepática de cualquier grado.
- * Encefalopatía hepática de cualquier grado.
- * Pacientes con insuficiencia hepática a partir de los 18 años de edad.
- * Pacientes con insuficiencia hepática de cualquier sexo.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- * Pacientes con cualquier alteración neurológica que no sea secundaria a encefalopatía hepática.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES CONCEPTUALES Y OPERACIONALES

1. ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

Es un síndrome neuropsiquiátrico complejo secundario a insuficiencia hepática caracterizado por alteraciones de la conciencia y la conducta, cambios de la personalidad, y presencia de signos neurológicos fluctuantes, asterixis. Puede presentarse en forma aguda o crónica.

2. INSUFICIENCIA HEPÁTICA

Es un síndrome funcional que se caracteriza por incapacidad mayor o menor del hígado para llevar a cabo sus funciones. Puede implicar a casi todas las formas de hepatopatía, pudiéndose presentar después de una hepatitis vírica, cirrosis, hígado graso del embarazo, hepatitis medicamentosa, ligadura de la arteria hepática cerca del hígado u oclusión de las venas hepáticas. Puede ser terminal en la colestasis crónica, tales como cirrosis biliar primaria, por reemplazo del tejido hepático secundario a proceso neoplásico, colangitis aguda. Es un síndrome funcional cuyo cuadro clínico y tratamiento son similares, independientemente de la etiología.

3. AMONIACO. Es un gas incoloro, NH₃ de olor penetrante.

El amoníaco es producido por el organismo durante el metabolismo normal de las proteínas, y por las bacterias intestinales, principalmente las del colon.

El hígado es esencial para desintoxicar el amoníaco y convertirlo en urea, que se elimina por los riñones.



El músculo estriado también participa en la desintoxicación del amoníaco que se combina con el ácido glutámico para formar glutamina.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES OPERACIONALES

4. ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

Los grados de encefalopatía hepática de cada paciente, se clasificarán de acuerdo al criterio clínico-neurológico de la Clasificación de encefalopatía hepática de Conn and Lieberthal (19)

ESTADIO	ESTADO MENTAL	ASTERIXIS
I	Euforia o depresión, confusión Ligera, habla farfullante, trastorno Del sueño.	+ / -
II	Letargo, confusión moderada	+
III	Gran confusión, habla incoherente;	+
IV	Coma, inicialmente responde a estímulos dolorosos; más tarde no.	-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5. INSUFICIENCIA HEPÁTICA

Se valorará el grado de insuficiencia hepática de acuerdo a la Clasificación de Child-Turcotte-Pugh:

PUNTOS	1	2	3
Encefalopatía	Ninguna	Estadios I-II	Estadio III-IV
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada - grave
Bilirrubina (mg/dl)	< 2	2 - 3	> 3
Albúmina (g/dl)	> 3.5	2.8 a 3.5	< 2.8
Tiempo de Protrombina	< 15 s	15s a 17s	> 17s

Clase A menor o igual a 6

Clase B de 7 a 9

Clase C mayor o igual a 10.

6. CIFRAS DE AMONIO:

El rango normal de amonio es de 15 a 45 mcg/dl.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TIPO DE MUESTREO

El tipo de muestreo fue por conglomerado(20).

TAMAÑO DE LA MUESTRA (21)

Se realizó cálculo de la muestra de acuerdo con la siguiente fórmula.

$$n = \frac{Nz^2pq}{d^2(N-1) + z^2pq}$$

n = Tamaño de la muestra.

N = Tamaño de la población en estudio.

Z² = Valor de z crítica 1.96.

p = proporción aproximada del fenómeno en estudio de la población de referencia.

q = Proporción de la población de referencia que no presenta el fenómeno en estudio

d = Nivel de error aceptado 5.

$$n = \frac{(100)(1.96)^2(30)(70)}{(5)^2(100-1) + (1.96)^2(30)(70)}$$

$$n = \frac{806736}{10543.36}$$

n = 76.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PROCEDIMIENTOS

1. Se trata de un estudio preliminar con 40 pacientes que se llevó a cabo en los Hospitales Generales de Ticomán, Xoco y Balbuena, que ingresaron al servicio de Medicina Interna con el diagnóstico de insuficiencia hepática y encefalopatía hepática.

El estudio se llevó a cabo del mes de enero al mes de agosto del año 2002.

2. Los pacientes se clasificaron de acuerdo al grado de encefalopatía hepática, según el criterio clínico-neurológico de la Clasificación de encefalopatía hepática de Conn and Lieberthal. Que se realizó por el médico residente encargado de la investigación.

3. Se valoro el grado de insuficiencia hepática en cada paciente, mediante la escala de valoración Child-Turcotte-Pugh. Para la realización de esta valoración se tomaron en cuenta los hallazgos clínicos (presencia de ascitis y encefalopatía), y de laboratorio, para lo cual, se tomaron 5 ml. de sangre venosa a cada paciente, y se les determinó los niveles de bilirrubina, albúmina y tiempo de protrombina. Las pruebas de funcionamiento hepático se procesaron en el Aparato Monarca Plus por espectrofotometría. Los tiempos de coagulación fueron procesados en el Coagulómetro ACL 300 por nefelometría. Los encargados de procesar las muestras de sangre señaladas fue el personal de laboratorio técnicos o químicos que se encontraban en el momento de solicitar el estudio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4. En cada paciente, a su ingreso, se tomó otra muestra de sangre venosa (5 ml) y se envió al laboratorio del hospital para medir los niveles de amonio. El aparato utilizado para la medición del amonio es un espectrofotómetro Synchron-Beckman autorizado por la S.S.A. con una longitud de onda de 340U.V. El procesamiento de esta muestra lo realizó el Dr. Gustavo Martínez Juárez, médico especialista en patología clínica. En el Hospital General de Xoco.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La prueba estadística empleada fue el coeficiente de correlación r de Pearson, que consiste básicamente en medir la relación que existe entre dos variables. (20)

COEFICIENTE DE CORRELACION r DE PEARSON

$$r = \frac{N\Sigma XY - (\Sigma X)(\Sigma Y)}{\sqrt{\{N\Sigma X^2 - (\Sigma X)^2\} \{N\Sigma Y^2 - (\Sigma Y)^2\}}}$$

r = Correlación de Pearson.

N = Tamaño de la muestra.

XY = El producto de multiplicar el valor del grupo uno con el grupo dos.

X = El valor del primer grupo.

Y = El valor del segundo grupo.

X^2 = El valor del primer grupo elevado al cuadrado.

Y^2 = El valor del segundo grupo elevado al cuadrado.

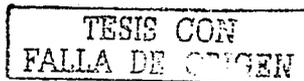
SUSTITUCION

$$r = \frac{(40)(14816) - (110)(4686)}{\sqrt{[(40)(338) - (110)^2] [(40)(848088) - (4686)^2]}}$$

$$r = \frac{592640 - 515460}{\sqrt{[13520 - 12100] [33923520 - 21958596]}}$$

$$r = \frac{77180}{\sqrt{16990192080}}$$

$$r = 0.59$$



COEFICIENTE DE DETERMINACIÓN

$$r^2 = \frac{b^2 [(\sum x^2 - (\sum x)^2/n)]}{\sum Y^2 - (\sum Y)^2/n}$$

$$\begin{aligned} r^2 &= \frac{(0.0064505)^2 [1286968 - (6286)^2/40]}{338 - (110)^2/40} \\ &= \frac{(0.0000416) [1286968 - 987844.9]}{338 - 302.5} \\ &= \frac{12.44352}{35.5} \\ &= 0.3505216. \end{aligned}$$

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

A quien corresponda

Yo _____ Declaro libre y

Nombre del paciente o familiar responsable
voluntariamente que acepto participar en el estudio "CORRELACION CLINICA
ENTRE LOS NIVELES DE AMONIO SERICO Y GRADO DE ENCEFALOPATIA
HEPÁTICA" Que se realiza en esta institución, cuyo objetivo es contribuir al
progreso de la ciencia.

Siendo consciente de los procedimientos, pruebas y tratamientos necesarios a
realizar y de los riesgos que estos implican. Es de mi conocimiento que seré libre
de retirarme de la presente investigación en el momento que así lo desee.
También que puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y
beneficios de mi participación en este estudio. Si resultara dañado directamente
por la investigación; recibiré atención médica e indemnización . En caso de que
decidiera retirarme, la atención que como paciente recibo en esta institución no
se verá afectada.

Nombre _____ Firma _____

En caso necesario del padre, tutor o representante legal.

Dirección _____

Nombre y firma del

testigo _____

Dirección _____

Nombre y firma del

investigador _____

Fecha y lugar _____

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Se estudiaron 40 pacientes con el diagnóstico de insuficiencia hepática crónica, que ingresaron al servicio de Medicina Interna, de los Hospitales Generales de Ticomán, Xoco y Balbuena; por presentar cuadro de encefalopatía hepática. De los cuales, 27 (67.5%), fueron hombres y 13 (32.5%), fueron mujeres (fig.3), cuyas edades promedio fueron 42.6 y 48.2 respectivamente. El diagnóstico y los grados de encefalopatía hepática de cada paciente se establecieron en base, al criterio clínico-neurológico de la Clasificación de encefalopatía hepática de Conn and Lieberthal. El 35% de los pacientes estudiados, a su ingreso, cursaban con encefalopatía hepática grado III, 30% grado II, 25% grado IV y el 10% restante grado I (fig 1). El principal factor desencadenante de la encefalopatía hepática, fue la hemorragia gastrointestinal, presentándose en el 55% de los casos estudiados, seguido de la transgresión dietética y la peritonitis espontánea con un (22.5%) en ambos casos, y el resto se debió a otros factores; cabe mencionar que, en la mayoría de los pacientes, hubo más de un solo factor precipitante.

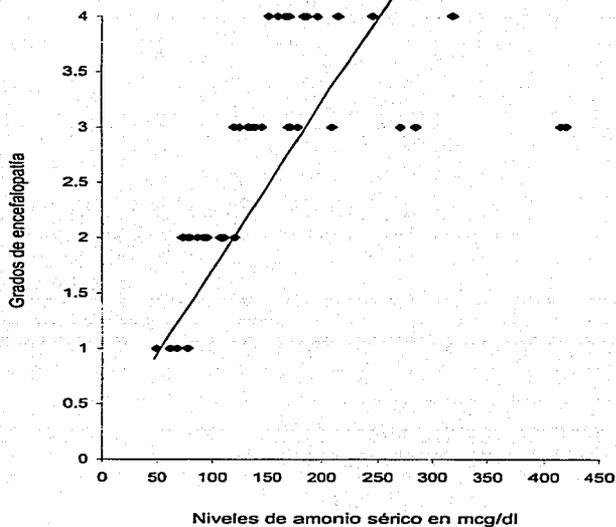
El grado de insuficiencia hepática de los pacientes, se determinó mediante la escala de valoración Child-Turcotte-Pugh. El 67.5% de los pacientes, en su mayoría hombres, se clasificó en la Clase C, 30% Clase B y el 2.5% correspondió a la Clase A (fig 2). El principal antecedente en los pacientes estudiados fue el alcoholismo, ocupando el 62.5% del total de pacientes, la

mayoría hombres (48.2%) y en mujeres, el (14.2%). En el 12.5% del total de pacientes se identificó hepatitis C como causa de insuficiencia hepática.

A todos los pacientes se les determinó niveles de amonio al momento de su ingreso. La media del nivel de amonio que se observó en cada grado de encefalopatía hepática fue el siguiente: grado I, 64 mcg/dl, grado II, 93.4 mcg/dl, grado III, 208.4 ,mcg/dl, y grado IV 199 mcg/dl.

Análisis estadístico. Se determinó la correlación entre el grado de encefalopatía hepática y niveles de amonio sérico mediante la prueba estadística; coeficiente de correlación r de Pearson obteniéndose una r de 0.59, la cual, se considera una correlación moderada, sin embargo, al calcular el coeficiente de determinación (r^2) se obtiene 0.35, que nos indica que existe una covarianza explicada baja entre los niveles de amonio y los grados de encefalopatía hepática, lo cual no es estadísticamente significativa al nivel del 5%.

Dispersograma
Correlación r de Pearson

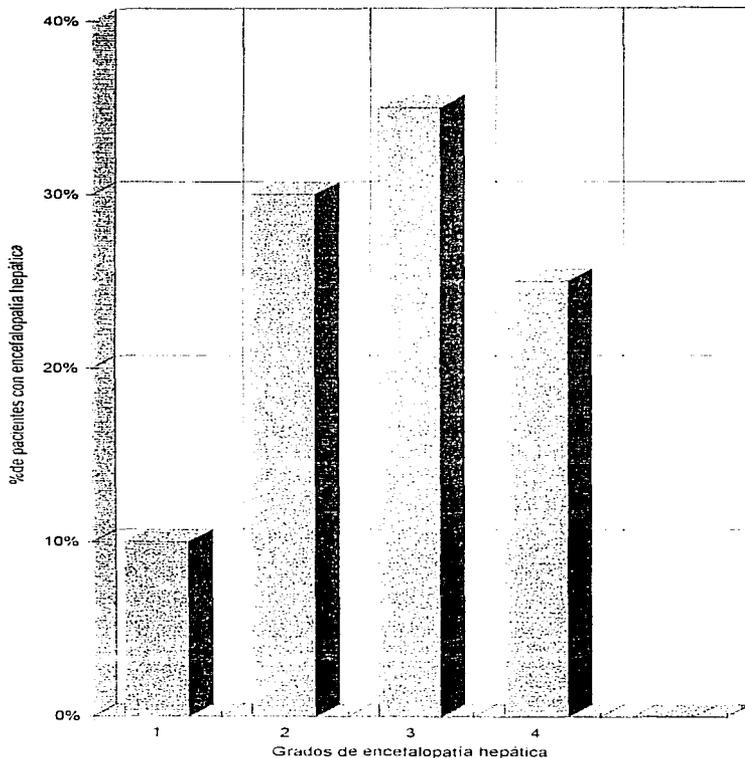


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PACIENTES	AMONIO	CHILD	EDAD	SEXO	GRADOS DE ENCEFALOPATIA
1	210	B	38	M	GRADO III
2	95	B	76	F	GRADO II
3	86	B	64	F	GRADO II
4	420	B	37	M	GRADO III
5	77	A	34	F	GRADO I
6	62	C	35	F	GRADO I
7	49	C	40	F	GRADO I
8	78	B	36	M	GRADO II
9	120	B	65	F	GRADO III
10	139	B	68	M	GRADO III
11	145	C	36	M	GRADO III
12	196	C	29	M	GRADO VI
13	68	C	64	F	GRADO I
14	73	B	37	M	GRADO II
15	120	B	28	M	GRADO II
16	78	C	35	F	GRADO II
17	285	B	43	M	GRADO III
18	160	B	39	M	GRADO VI
19	415	C	28	M	GRADO III
20	178	C	51	F	GRADO III
21	318	C	52	M	GRADO VI
22	167	C	42	M	GRADO VI
23	133	C	44	F	GRADO III
24	151	C	52	M	GRADO VI
25	186	C	44	M	GRADO VI
26	215	C	55	M	GRADO VI
27	125	C	59	M	GRADO III
28	170	C	61	M	GRADO VI
29	183	C	41	M	GRADO VI
30	245	C	45	M	GRADO VI
31	271	C	38	M	GRADO III
32	79	C	39	F	GRADO II
33	92	C	42	F	GRADO II
34	110	C	41	F	GRADO II
35	107	C	40	M	GRADO II
36	108	C	37	F	GRADO II
37	95	B	38	F	GRADO II
38	170	C	36	M	GRADO III
39	172	C	39	M	GRADO III
40	135	C	45	M	GRADO III

TESIS CON
FALLA DE CENEN

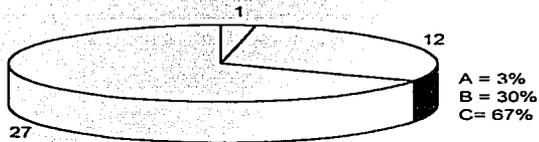
GRADOS DE ENCEFALOPATIA HEPÁTICA



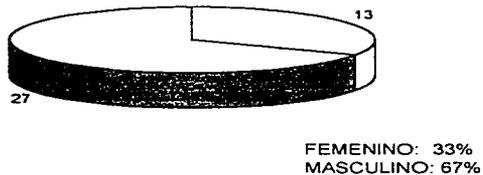
ii Serie 1

TEXTO CON
FALLA DE CROEN

GRAFICA 2
NO. DE PACIENTES POR GRADO DE INSUFICIENCIA
HEPATICA SEGUN CLASIFICACION CHILD



GRAFICA 3
PORCENTAJE DE PACIENTES CON ENCEFALOPATIA
HEPATICA DE ACUERDO AL SEXO



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

En el presente estudio se demostró que existe una correlación entre los niveles de amonio sérico y grados de encefalopatía hepática, aunque esta correlación se considera moderada, al evaluar esta prueba mediante el coeficiente de determinación, el resultado obtenido indica una covarianza explicada baja. No obstante, al menos en el grupo de pacientes estudiados, los niveles de amonio se encontraron por arriba de lo normal de acuerdo a los rangos establecidos. Sin embargo, entre los grados III y IV de encefalopatía hepática, los niveles de amonio tuvieron valores similares, de tal manera, que se corroboró lo descrito en la literatura médica en relación a que, el grado de encefalopatía hepática, en ocasiones, es independiente de los niveles de amonio. Existen al parecer, otros factores que se encuentran implicados en la patogénesis de este síndrome.

Tal y como se ha referido en otros estudios, la patogénesis de la encefalopatía hepática probablemente se deba a otros factores, no obstante, el agente causal predominante hasta el momento ha sido el amonio. Hay estudios que han demostrado que el amonio no ionizado difunde más fácilmente a través de la barrera hematoencefálica y por lo tanto su efecto tóxico a nivel del sistema nervioso central.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

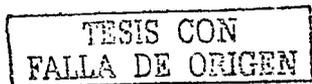
En conclusión, la encefalopatía hepática continúa siendo una de las principales complicaciones de la enfermedad hepática crónica, alrededor del 30% de los pacientes con cirrosis mueren a consecuencia del coma hepático.

En nuestro medio, el alcoholismo es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica, en cuanto al sexo, el hombre es el más afectado posiblemente debido al estilo de vida.

La patogénesis de la encefalopatía hepática probablemente sea multifactorial, aunque el amonio es el agente que más se ha visto implicado.

En el presente estudio se demostró que existe correlación moderada entre los niveles de amonio sérico y grados de encefalopatía hepática, tal vez, como se ha mencionado previamente, porque existen otros factores que se encuentran implicados, en su mayor parte son desconocidos.

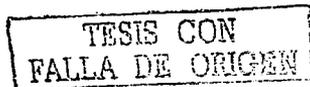
Las alternativas en el futuro son continuar el estudio de otras posibles causas de este síndrome para brindar un tratamiento oportuno con la finalidad de disminuir la mortalidad de esta entidad patológica.



BIBLIOGRAFIA

1. Rajju Jalan, Peter C. Hayes. Hepatic encephalopathy and ascitis. **Lancet**. 1997; 350: 1304-15.
2. Chedid A. Mendenhall CL. Gartside P. E. Et al. Prognostic factors ialcoholic. Liver disease. **Am J. Gastroenterol**. 1991; 125: 86-210.
3. Teli MR. Determinans of progresión to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. **Lancet**. 1995; 346:987.
4. INEGI/SSA. Dirección General de Información y Evaluación del Desempeño. 2000.
5. McCullough AJ, O'Connor JFB. Alcoholic liver disease Recommendations for the American College of Gastroenterology. **Am JGastroenterol**1998;93:2022.
6. Fisher JE, Baldessarini JR. False neurotransmitters and hepatic failure. **Lancet**. 1971;2:75-80.
7. Souheil Abou-Assi MD; Z. Reno Vlahcevic,MD. Hepatic encephalopathy; Metabolic consequence of cirrhosis often is reversible. **Postgraduate Medicine: Hepatic encephalopathy**. 2001;N.9,Vol. 109.52-70.
8. Caldwell H, Cryptogenic cirrhosis: Clínica caracterización and risk fa for underlying disease. **Hepatology** 1999; 29:664- 670
9. Zeneroli MT, et al. Portal Systemic Encephalopathy. **Medicine Journal**, 2002;4 Vol.3 : 125-130
10. Butterworth RF. Portal-systemic encephalopathy: a disorder of neurone-astrocytic metabolic trafficking. **Dev Neurosci** 1989;15:313-23.

11. Brusilow, Saul W.M.D. Hyperammonemic Encephalopathy. *Medicine* 2002; Vol.81(3): 240-249.
12. Jones EA. The gamma-aminobutyric acid A. (GABA) receptor complex and hepatic encephalopathy Some recent avances. *Ann Intern Med.* 1989; 110:532-537.
13. Ludwig, Kramer, Barbara, et al. Partial Pressure of ammonia Versus Ammonia in Hepatic Encephalopathy. *Hepatology.* 2000;No. 1, Vol. 34; 30-33.
14. Grimm Ferenci P, Katzenschlöger R, Schnöceweiss B. Improvement of hepatic encephalopathy with flumazenil. *Lancet.* 1988; 55:1392-1394.
15. Juan, Córdoba, MD and Andres T. Blei, MD. Treatment of Hepatic Encephalopathy. *The American Journal of Gastroenterology* 1997; No.9 Vol. 92:1429-1433.
16. Mryata Y Motomura S, Tsuji Y et al. Hepatic encephalopathy and reversible cortical blindness. *Am J. Gastroenterol.* 1988;83:780-791.
17. Yang SS, Liew YE. Somatosensory evoked potentials in hepatic encephalopathy. *Gastroenterology.* 1985;59:625-663.
18. Morgan MY, Alonso M, Stranger LC. Lactitol and lactulose for the treatment of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. A randomized cross-over study. *J. Hepatology.* 1989;8:208-217.
19. Rioban SM, Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy. *N. Engl J. Med.* 1997;337:473-475.
20. Conn and Lieberthal MM. The hepatic coma syndromes and lactulose. *The Lancet.* 1979;38:705-703.



21. Montesano Delfin J.R. Manual del protocolo de investigación. México D.F. Editorial Auroch. 1999. pp 33-35.
22. DOWNI, Norville M. HEATH Robert W. Métodos estadísticos aplicados. Quinta edición. 1986. HARLA.México pp 95-112.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN!