



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA INTERNA

**“CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE AMONIO EN LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO Y LOS
GRADOS DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA POR
ALCOHOL”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLINICA

PRESENTA

DR. EDGAR FRANCISCO MATÍAS ACEVEDO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DE TESIS

DRA. GUADALUPE FLORES ALCANTAR



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.

**CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE AMONIO EN LÍQUIDO CEFALORRAQUIDEO Y
LOS GRADOS DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA
HEPÁTICA POR ALCOHOL**

Dr. Edgar Francisco Matías Acevedo

Vo. Bo.

Dr. José Juan Lozano Nuevo

Profesor titular del Curso de Especialización en Medicina Interna

Vo. Bo.

Dr. Antonio Fraga Mouret

Director de Educación e Investigación

**CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE AMONIO EN LÍQUIDO CEFALORRAQUIDEO Y LOS
GRADOS DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA POR
ALCOHOL**

Dr. Edgar Francisco Matías Acevedo

Vo. Bo.

Dra. Guadalupe Flores Alcantar

Director de Tesis

Vo. Bo.

Dr. Gustavo Martínez Juárez

Asesor de Tesis

DEDICATORIAS

A mi Abuela

Una vez más, me has guiado en este camino, se que desde donde estés no solo me estas observando sino caminando junto a mí. Gracias por haber sido el ejemplo de fortaleza y decisión

A mis Padres

Como siempre, han estado ahí con su apoyo y consejo para seguir adelante, saben que no ha sido fácil, pero gracias a ustedes estamos llegando al final del camino

A mi Hermana

Liz, mi ejemplo de consistencia, dedicación y de coraje para hacer las cosas, gracias a ti por tu apoyo incondicional sin importar otras cosas, como siempre has visto por nosotros.

A mi hermano

Cesar, Siempre me has dado ejemplos de vida que me han enseñado que en la vida lo único que importa es ser feliz y hacer lo que uno quiere, lo demás no importa; vendrá después.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	
2. Resumen y palabras clave.....	2
3. Marco Teórico.....	4
4. Planteamiento del problema.....	15
4.1 Pregunta de Investigación.....	15
5. Justificación.....	16
6. Hipótesis del trabajo.....	16
7. Objetivos.....	17
8. Material y Métodos.....	18
8.1 Diseño del Estudio.....	18
8.2 Calculo de la Muestra.....	20
8.3 Análisis Estadístico.....	22
9. Resultados.....	23
10. Discusión.....	32
11. Conclusión.....	33
12. Referencias Bibliográficas.....	34
13. Anexos.....	36

RESUMEN

Encefalopatía hepática es un complejo síndrome neuropsiquiátrico que puede ocurrir en diversas situaciones clínicas; se presenta en pacientes con enfermedad hepática severa o cortos circuitos portosistémicos; es caracterizada por un gran espectro de manifestaciones clínicas que van desde las manifestaciones subclínicas en las pruebas psicométricas hasta el estupor y coma. La patogénesis de la encefalopatía hepática en la disfunción hepática es aceptada mundialmente al señalar que es producto de insuficiencia del aclaramiento hepático de las toxinas provenientes del intestino. Las toxinas exactas involucradas resultan controversiales pero amonio es un factor importante. Sin embargo la correlación entre los niveles de amonio plasmático y la severidad de encefalopatía hepática no son consistentes.

Objetivo: Examinar la correlación de los niveles de amonio en líquido cefalorraquídeo y los grados de encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepática por alcohol

Diseño: Transversal analítico

Métodos: 37 pacientes hospitalizados quienes presentaran algún grado de encefalopatía hepática basado en los criterios clínicos y la severidad de la encefalopatía hepática de acuerdo a los criterios de West Heaven. Previo consentimiento informado y quienes cumplieran con los criterios de inclusión en el estudio se tomó líquido cefalorraquídeo mediante la técnica de punción lumbar estándar a cada paciente y enviado a laboratorio para determinar niveles de amonio mediante técnica cinética UV. Se utilizó como análisis estadístico correlación de Spearman y coeficiente de determinación.

Resultados: de los 37 pacientes quienes cumplieron con los criterios de inclusión; cuales 34 fueron masculino (92%) mientras que 3 pacientes femenino (8%). de acuerdo con la clasificación Child Pugh, se determinó Child A 8.11% (n= 3), Child B 40.54% (n= 15), Child C 51.35% (n= 19)

De los 37 pacientes, ningún paciente presentaba encefalopatía hepática grado 0, 1 paciente presentó grado 1 (13.51%), 11 pacientes grado 2 (45.95%), 10 pacientes grado 3 (29.73%) y 15 pacientes grado 4 (10.81%)

Al relacionar los niveles de amonio en LCR con respecto a la estratificación de los grados de encefalopatía hepática se determinó la correlación Spearman de $r = 0.2773$ con un coeficiente de determinación $r^2 = 0.0966$

Conclusión: Los niveles de amonio en líquido cefalorraquídeo no se correlacionan con los grados de encefalopatía hepática.

Palabras clave: Amonio, líquido cefalorraquídeo, encefalopatía hepática, factores precipitantes, correlación.

SUMMARY

Hepatic encephalopathy is a syndrome of neuropsychiatric dysfunction that can occur in several clinical features. It can be present in patients with chronic liver disease or by portosystemic venous shunting. Patients with hepatic encephalopathy often present with the onset of mental status changes ranging from subtle psychological abnormalities to profound coma.

The pathogenesis of hepatic encephalopathy in chronic liver dysfunction is widely accepted to be due to failure of hepatic clearance of toxic products from the gut. The exact toxins involved remain controversial, but ammonia is thought to be an important factor. However, the correlation between plasma ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy is not consistent. For this reason we don't know trials about the correlation between cerebrospinal fluid ammonia and the severity of hepatic encephalopathy

Objective: examine the correlation between cerebrospinal fluid ammonia and the severity of hepatic encephalopathy.

Design: Cross sectional study

Materials and methods: 37 patients hospitalized with hepatic encephalopathy based on clinical criteria and the severity of hepatic encephalopathy was based on the West Haven criteria. Previous informed consent and according inclusion criteria we obtained cerebrospinal fluid through standard technique of lumbar puncture for each patient, processed and analyzed by UV kinetics. The relation between ammonia levels and severity of hepatic encephalopathy was analyzed with the Spearman rank correlation coefficients and 95% confidence intervals.

Results: of the 37 patients who meet inclusion criteria, 34 was men, 3 patients (8.11%) had child A, 15 (40.54%) had Child B, 19 (51.35%) had Child C. 0 patients had grade 0 encephalopathy, 1 (13.51%) had grade 1, 11 (45.95%) had grade 2, 10 (29.73%) grade 3 and 15 (10.81%) grade 4. each patients was correlated with ammonia. There was no correlation ammonia in cerebrospinal fluid and severity of hepatic encephalopathy $r = 0.2773$ and correlation coefficient $r^2 = 0.0966$.

Conclusion: cerebrospinal fluid ammonia no correlates with the severity of hepatic encephalopathy.

Key words: ammonia, cerebrospinal fluid, hepatic encephalopathy, precipitants factors, correlation.

MARCO TEORICO

El hígado juega un papel central en la regulación de otros órganos y sistemas y actúa en la nutrición, metabolismo, secreción de xenobioticos y endobioticos. En consecuencia, padecimientos hepáticos crónicos pueden llevar un amplio margen de manifestaciones sistémicas que pueden dominar el curso y representar la más importante indicación para trasplante hepático. Algunas de estas complicaciones resultan de una disminución del número de hepatocitos funcionales y pérdida concomitante de capacidad de sintetizar y metabolizar sustancias. (1)

DEFINICION

Encefalopatía hepática es un complejo síndrome neuropsiquiátrico que puede ocurrir en diversas situaciones clínicas; se presenta en pacientes con enfermedad hepática severa o cortos circuitos portosistémicos. La encefalopatía hepática es caracterizada por un gran espectro de manifestaciones clínicas que van desde las manifestaciones subclínicas en las pruebas psicométricas hasta el estupor y coma. (2,3)

La encefalopatía hepática refleja un espectro de anormalidades neuropsiquiátricas vistas en pacientes con disfunción hepática después de la exclusión de otras enfermedades cerebrales conocidas. (4)

PREVALENCIA

La prevalencia de cirrosis en el mundo occidental es tan alta como del 1%. Sin embargo existen reportes en la literatura que mencionan que en el año 2000, las enfermedades hepáticas crónicas eran la quinta causa de muerte en México. Más importante aún, fue la segunda causa de muerte entre personas de 35 y 55 años. La transición epidemiológica de las enfermedades hepáticas crónicas es evidente en México; para el año 2020 se estima habrá 1498 096 personas con enfermedad hepática crónica y para el año 2050 la cifra alcanzara 1866 613 personas. De los cuales estará ligada la causa a el alcoholismo, hepatitis B, hepatitis C y otras infecciones virales en el hígado. (5, 6,)

Según la encuesta nacional de adicciones en el país ocurren 22 fallecimientos por cada 100 000 habitantes debido a este padecimiento. De acuerdo con el CONACID la mortalidad asociada con el abuso del alcohol está en ascenso, existe en México 3 millones de adictos al alcohol quienes están en riesgo de desarrollar cirrosis hepática y de estos últimos tienen alta posibilidad de sufrir un trastorno de la funciones cerebrales. (7)

70 % de los pacientes con cirrosis hepática padece algunos de los grados de encefalopatía hepática y 30% fallece por esta complicación. Lo que no varía con reportes de otros países en cuestión de prevalencia de presentación de encefalopatía hepática con reporte del 50-70% de los pacientes con cirrosis hepática incluyendo aquellos con anormalidades demostrables solamente por test psicométricos.

Por lo que consideramos que la Encefalopatía hepática como manifestación de cirrosis hepática continua siendo un problema de salud publica en todo el mundo (7, 2,4)

FACTORES PRECIPITANTES

Hemos considerado a la cirrosis hepática como causa fundamental de encefalopatía hepática sin embargo tenemos una mención acerca de los factores precipitantes como coadyuvantes a la presencia de las manifestaciones clínicas. De estos factores podemos mencionar Septicemia o peritonitis bacteriana, típicamente con flora gram negativa, infecciones del tracto urinario, piel o pulmonar, hemorragia gastrointestinal, hipokalemia y alcalosis complicada con el uso de diuréticos para tratar la ascitis lo cual incrementara la producción renal de amonio, no obstante que la hipokalemia frecuentemente se desarrolla en los pacientes cirróticos como consecuencia de diarrea, vomito y deficiencias nutricionales. La hipokalemia aumenta la producción de amonio por el riñón y en asociación a alcalosis favorecen la captura celular de amonio, debido a que la mayoría del potasio corporal está almacenado en el espacio intracelular, disminuye la concentración extracelular de potasio, estimula la salida de potasio intracelular fuera de las células para restaurar las concentraciones extracelulares. La célula compensa la pérdida de potasio por una captura total de sodio e hidrogeno para mantener la neutralidad, llevando a una relativa alcalinización del espacio extracelular y acidificación del espacio intracelular. Otro factor como lo es la uremia en donde los efectos de esta son predecibles debido a que la urea difunde en el colon, donde es metabolizado para liberar amonio después de sufrir degradación por bacterias; Además que tomemos en cuenta que Los pacientes con cirrosis son propensos a cambios en los líquidos sistémicos, balance de electrolitos, en virtud de la retención de sodio y agua acompaña a la cirrosis y por el uso frecuente de potentes diuréticos. Así también el uso de medicamentos psicoactivos, transgresión dietética, infección, constipación, deshidratación, hiperkalemia e hiponatremia, constipación, obstrucción urinaria, cirugía y carcinoma hepatocelular son factores precipitantes de eventos de encefalopatía hepática. (2,4,8,9)

CLASIFICACION

Se han propuestos varias clasificaciones de encefalopatía hepática, Una definición multiaxial de encefalopatía hepática es requerida que defina tanto el tipo de anormalidad hepática y la duración/ características de manifestaciones neurológicas in enfermedad hepática crónica

Por esta razón se ha determinado un consenso para la nomenclatura de la encefalopatía hepática de acuerdo en tipo, determinando tipo A, B y C.

El tipo A es encefalopatía asociada con insuficiencia hepática aguda. Tipo B asociado a bypass porto sistémico y enfermedad hepatocelular no intrínseca. Tipo C es encefalopatía hepática asociada con cirrosis e hipertensión portal/ o cortos circuitos portosistémicos.

De acuerdo al tiempo de duración se dividió en episódica precipitada o espontánea, recurrente es usado cuando 2 episodios de encefalopatía hepática ocurren en un año. Encefalopatía hepática persistente incluye déficit cognitivo que impactan negativamente en las funciones sociales y laborales.

También ha sido dividido en leve (encefalopatía grado 1) y severa (grado 2-4) de acuerdo con el grado de afectación. (4)

GRADOS DE ENCEFALOPATIA HEPATICA

Existe una graduación de encefalopatía hepática basada en los hallazgos clínicos. Los criterios de West Heaven que van de acuerdo a grado 0-4 son utilizados mundialmente. El grado 0 es un sujeto normal o también considerado por varios autores como estado subclínico; En el estado subclínico de encefalopatía hepática puede tomar un estado neurológico normal o evaluación clínica estándar pero manifiesta déficit neurofisiológicos que envuelven ambos tanto como características cognitivas como motoras. El grado 1 se observa deterioro de la conciencia, euforia o ansiedad, inatención. El grado 2 se observa letargia o apatía, desorientación mínima en tiempo o lugar, cambios en la personalidad, comportamiento inapropiado. Grado 3 somnolencia o estupor pero responde a estímulos verbales, confusión y desorientación importante. Grado 4 corresponde a coma (4, 10)

Haremos una mención especial en el grado de Encefalopatía hepática subclínica la cual es definida como una condición en la cual los pacientes con cirrosis hepática que muestran diversos defectos neurofisiológicos en una exanimación neurológica. La prevalencia de encefalopatía hepática subclínica definida por déficits en pruebas psicométricas en pacientes cirróticos puede ser tan alta como el 84%. La importancia de la encefalopatía hepática subclínica radica en tres factores. Primero defectos neurofisiológicos pueden resultar en una reducción en la habilidad para realizar actividades, conllevando un incremento en el riesgo de accidentes de tráfico. Segundo los pacientes presentan deterioro en la calidad de vida. Tercero la encefalopatía hepática subclínica puede ser un marcador de futuros episodios de encefalopatía hepática clínica (10,11)

MANIFESTACIONES CLINICAS

Ninguna de las manifestaciones de encefalopatía hepática es específica de este trastorno y es esencial excluir diagnósticos alternos. Aunque los niveles de amoníaco en la sangre arterial tienen a ser elevados en pacientes con disfunción hepatocelular avanzada, especialmente cuando el cortocircuito porto-sistémico está presente es pobremente relacionado con el grado de encefalopatía hepática. En consecuencia su medición es de poco valor clínico en establecer el diagnóstico o seguimiento del progreso de pacientes con encefalopatía hepática. (2)

Las manifestaciones clínicas de encefalopatía hepática incluyen alteraciones en el nivel de conciencia, deterioro intelectual funcional, cambios en la personalidad y disfunción neuromuscular. Los cambios de la personalidad pueden ser sutiles y solo evidentes a los familiares amigos del paciente. En lo referente al deterioro neuromuscular, lo más característicos es un temblor aleteo también conocido como asterixis y también pueden ocurrir alteraciones en los reflejos de estiramiento muscular y manifestaciones compatibles con daño a la vía extrapiramidal o parkinsonianos. Los signos motores como rigidez y ataxia no son comunes. (5, 6,10)

FISIOPATOLOGIA

Existen muchas teorías acerca de la etiología de la encefalopatía hepática, si bien es cierto que hemos tomado como manifestación de enfermedad hepática, en este caso cirrosis hepática algunos investigadores han propuesto el amonio como factor patogénico mayor del espectro de manifestaciones de esta entidad (12)

Teoría del Amonio

El Amonio es un producto de la degradación de proteínas y otros compuestos y esta presencia en todos los organismos vivos. Para evitar los efectos deletéreos de amonio los animales han desarrollado el ciclo de la urea ahí se desintoxica amonio al incorporarlo en la urea el cual es eliminado en la orina (13,14)

El 11-20% del amonio circulante pasa al cerebro a través de la barrera hematoencefálica. La concentración de amonio en el cerebro suele ser el doble que en sangre en controles sanos. El paso de amonio desde la sangre hasta el cerebro a través de la BHE depende de pH, flujo cerebral, permeabilidad de la BHE. El metabolismo del amonio depende de tres reacciones metabólicas: el ciclo de la urea, que permite la eliminación del amonio mediante la síntesis de urea, la síntesis de glutamina por acción de la glutamina sintetasa y la desaminación de la glutamina por la actividad de la glutaminasa intestinal. La fuente principal de amonio es el intestino delgado. Inicialmente se aceptaba que la mayor parte del amonio se producía a partir del desdoblamiento de productos nitrogenados a través de las bacterias colonicas. Actualmente se sabe que el amonio se genera básicamente en el intestino delgado y es producido a partir de la desaminación de la glutamina siendo el colon responsable del 10 a 15% del amonio generado. La enzima fundamental en el desdoblamiento de la glutamina es la glutaminasa mitocondrial fosfato- dependiente. Los astrocitos contienen la mayoría de la actividad sintetasa glutamina en el cerebro, máximo 20% localizada en las neuronas. Como ya se comento la importancia de los astrocitos tipo II en estos pacientes radica en las alteraciones en la morfología de los astrocitos y función. Se ha propuesto que la encefalopatía hepática representa el primer ejemplo de astrocitopatía primaria o gliopatía. Los cambios morfológicos que caracterizan la encefalopatía hepática son colectivamente conocidos como astrocitos Alzheimer tipo II. Los astrocitos son las únicas células del cerebro que contienen la maquinaria necesaria para remover el amonio cerebral del cerebro.

Estudios histopatológicos en cerebros de pacientes que murieron de cirrosis hepática mostraron alteraciones en astrocitos principalmente en el núcleo dentado y lenticular, la corteza cerebral, y diencefalo. Los astrocitos en la insuficiencia hepática crónica también manifiesta alteraciones en la expresión de muchas proteínas (6, 15,10)

La patogénesis exacta de encefalopatía hepática es aun no completamente entendida pero hay un consenso general acerca de la importancia de sustancias nitrogenadas derivadas del intestino que evitan la destoxicación hepática y afectan la función del sistema nervioso central. De aquí parte la importancia del amonio en la patogenia de esta entidad.

En el caso de insuficiencia hepática y/o cortos circuitos portosistémicos, la concentración de amonio sérico puede incrementarse y ejercer su actividad toxica en el cerebro. Aunque los niveles de amonio son invariablemente altos en pacientes con insuficiencia aguda y crónica, la correlación con la severidad de encefalopatía hepática es frecuentemente variable e inexacta. La determinación de amonio por lo tanto no permite identificación confiable de pacientes con encefalopatía hepática o la distinción de otras formas de coma, el cual puede ser observado en pacientes con encefalopatía hepática bajo tratamiento. (3) Así como también las alteraciones en el metabolismo del nitrógeno conlleva al incremento de amonio arterial son factores importantes (14)

Aunque no hay duda que el amonio juega un papel importante en la patogénesis de la encefalopatía hepática, la relación entre amonio sérico y la severidad de disfunción cerebral es controversial. Muchos investigadores han descrito una correlación estrecha entre niveles de amonio y función cerebral. Niveles cerebrales, arteriales y de líquido cefalorraquídeo frecuentemente correlaciona bien con el estado clínico. Además que el amonio cerebral correlaciona bien con la actividad neuronal. Sin embargo algunos investigadores han cuestionado entre la estrecha relación o es una casualidad entre el amonio y encefalopatía hepática. Además una correlación pobre de concentraciones de amonio en el líquido cefalorraquídeo con el grado de encefalopatía hepática ha sido reportada. Y esto ha sugerido que los efectos tóxicos del amonio son mediados por su metabolismo en el cerebro que por el amonio mismo (16)

Unidireccionalmente la respuesta del amonio cerebral ha sido mostrada usando tomografía con emisión de positrones con isótopos amonio ^{13}N -amonio. Esto fue estimado que el 47% del amonio arterial fue extraído por el cerebro en voluntarios sanos. (15)

En la hiperamonemia crónica moderada la concentración de amonio no es suficiente para inducir degeneración neuronal y muerte, por tanto nos lleva a un mecanismo de adaptación el cual responde a la activación de los receptores de NMDA disminuida. Esta adaptación provee una protección en contra de los efectos tóxicos inducida por la activación excesiva de los receptores NMDA. Se ha encontrado una correlación buena entre el grado de la activación de los receptores NMDA en el cerebro y los síntomas neurológicos por diferentes dosis de amonio. (13)

Así como una de las teorías sobre el mecanismo fisiopatológico esta involucrando el amonio directamente, se ha descrito la participación de otros posibles factores que influye en la patogenia como lo expondremos más adelante.

Teoría del Glutamato

Uno de los sistemas implicados en el proceso fisiopatogénico de la encefalopatía hepática es el sistema de glutamato. El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio. El cual tiene dos tipos de receptores metabotrópicos asociado a proteínas G y receptores inotrópicos que llevan a la activación de canales iónicos.

El Glutamato es liberado desde la neurona presináptica. y este actúa en el espacio extracelular activando los receptores de glutamato presentes en la membrana sináptica llevando a la activación de la señal de las vías de transducción asociado con estos receptores. El principal receptor inotrópico es N- Metil-D-aspartato (NMDA) y la activación excesiva de este receptor nos lleva a neurotoxicidad, degeneración neuronal y muerte (13, 21)

Teoría del Manganeso

La encefalopatía hepática produce una serie de alteraciones psiquiátricas y neurológicas que se derivan de la baja funcionalidad del hígado en enfermedades tales como la cirrosis. Se ha propuesto que las alteraciones observadas sean debidas al aumento de sustancias. Se ha observado que los pacientes acumulan manganeso en zonas específicas como en los ganglios basales, donde las neurotoxinas no pueden eliminarse. Dado que el exceso de Mn resulta toxico para el cerebro y específico para el sistema dopaminérgico central, esto podría explicar los cambios conductuales, de postura y marcha de los pacientes. (6,17)

Incremento de la Serotonina 5HT

LA encefalopatía hepática es asociada con hiperamonemia así como incremento cerebral de neurotransmisor serotonina 5HT. Además de metabolismo cerebral incrementado de 5HT ha sido demostrado en neurocortes de ratas con cortocircuitos porto cava (18)

Alteraciones en la neurotransmisión

Las concentraciones elevadas del amonio activan los receptores GABA A mediante un aumento en la afinidad del receptor al GABA, un incremento de los sitios de unión selectivos al GABA y agonista de benzodiazepinas, lo que producen disminución de la captación e incremento en la liberación del GABA por el astrocito, y por último, sobre-regulación de los receptores periféricos de benzodiazepinas en el astrocito, lo cual lleva a un aumento en la síntesis y liberación de agonista neuroesteroideos del complejo receptor GABA A

por lo cual directa e indirectamente el amonio tiene el potencial de incrementar la neurotransmisión inhibitoria a través del GABA, manifestando clínicamente deterioros cognitivos y motores en los estadios iniciales de la encefalopatía hepática.

Los receptores periféricos de benzodiazepinas son proteínas hetero-oligoméricas localizadas en la membrana mitocondrial de las glándulas suprarrenales, riñón y astrocitos y su sobre-regulación lleva a la liberación de neuroesteroides, que a su vez se unen a sitios en el complejo receptor GABA A distintos de los sitios de unión de benzodiazepinas y barbitúricos.

La expresión de MAO-A se reencuentra aumentada en pacientes con encefalopatía hepática. Esta enzima se localiza en la membrana externa mitocondrial de las neuronas monoaminérgicas y es la encargada de metabolizar la serotonina 5 a 5 hidroxiindol acético. Un aumento en su actividad deteriora la neurotransmisión serotoninérgica, especulando que esta alteración puede ser la responsable de la alteración del ritmo del sueño y de las modificaciones en la conducta.

Teoría de los falsos neurotransmisores

La hipótesis de los falsos neurotransmisores de los cuales podemos nombrar octopamina, feniletanolamina, metacarpianos, ácidos grasos de cadena corta o el GABA producido a nivel intestinal han ido sumando datos en contra a lo largo de los últimos años, de forma que no se aceptan en el momento actual como eventos patogénicos en la encefalopatía hepática. (6)

DIAGNOSTICO

Hipócrates fue el primero en describir a un paciente con alteraciones mentales secundario a la insuficiencia hepática aguda. El comentario " aquellos pacientes con problemas biliares están alterados, viciosos y no se quedan tranquilos ". Para determinar la cuantificación de encefalopatía hepática se debe graduar de acuerdo a los criterios West Heaven los cuales evalúa las manifestaciones clínicas evidentes en los pacientes con encefalopatía hepática.

Desde 1970 varios grupos han mostrado que muchos pacientes con cirrosis quienes no presentan signos clínicos de encefalopatía hepática hacen los test psicométricos mal en comparación con sujetos sanos. Esto nos lleva a considerar como encefalopatía hepática latente o subclínica un término que ha sido reemplazado últimamente por el de encefalopatía hepática mínima. La importancia radica en que la disfunción cerebral en encefalopatía hepática mínima tiene un mayor impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Desafortunadamente el diagnostico para determinar la encefalopatía hepática mínima no es uniforme. Varias combinaciones de tests psicométricos con o sin mediciones neurofisiológicas por ejemplo Electroencefalograma y potenciales evocados han sido determinados para el uso en el diagnostico de encefalopatía hepática mínima.

Algunos de estos tests recomendados para la aplicación son las aplicaciones del test de conexión numérica A y B (NCT A-B), prueba de símbolos digitales, Trial Making Test. Se ha utilizado una serie de pruebas psicométricas denominado PHES el cual ha sido reportado con datos alentadores para el diagnóstico de encefalopatía hepática mínima con sensibilidad de 96% y especificidad de 100%. Sin embargo a pesar de los tests psicométricos, el gold estándar para diagnosticar encefalopatía hepática mínima no ha sido definido. (22, 4)

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Además de los criterios clínicos y tests psicométricos utilizados en el diagnóstico de encefalopatía hepática, actualmente se utilizan algunos exámenes complementarios para apoyar el diagnóstico, de entre los cuales destacaremos los siguientes.

Amonio

La correlación entre los niveles de amonio plasmático y la severidad de encefalopatía hepática no son consistentes a pesar de los estudios reportados. Recientemente la presión parcial de amonio ha sido reportada para correlacionarse con la severidad de encefalopatía hepática con una relación más estrecha que la dosis total de amonio. La presión parcial de amonio representa la forma no ionizada de amonio. La cual se difunde libremente a través de la barrera hematoencefálica y puede reflejar la exposición del amonio en pacientes con encefalopatía hepática.

Los niveles de amonio son usados mundialmente en el diagnóstico de encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis con estado mental alterado y libros de texto estándar y trabajos de investigación recomiendan obtener niveles de amonio cuando se sospecha de encefalopatía hepática. Frecuentemente los niveles de amonio se usan como una indicación para la terapia de la encefalopatía hepática (19)

Algunos estudios han reportado posibles mediciones del amonio cerebral por diversos métodos, y se ha encontrado como resultado de estas mediciones que el valor del metabolismo cerebral del amonio ha sido de 32 ± 3 $\mu\text{mol}/\text{min}$ en sujetos sin encefalopatía hepática mientras que en sujetos con encefalopatía hepática el valor de amonio cerebral reportado por diversos autores es de 53 ± 7 $\mu\text{mol}/\text{min}$. Sin embargo otros autores mencionan que para evaluar el amonio existen pruebas como la respuesta inicial al amonio (K1), fracción de extracción del amonio (K1/CBF), PS producto del amonio y N-NH₃ PET los cuales difieren significativamente entre los pacientes con o sin encefalopatía hepática y de acuerdo a estos resultados la respuesta al amonio y el metabolismo del amonio no está relacionado con la presencia o ausencia de encefalopatía hepática. (20)

Resonancia magnética

Los hallazgos más consistentes encontrados en la resonancia magnética en pacientes cirróticos son hiperintensidades simétricas bilaterales en el globo pálido esto observado en secuencia T1. La causa de estas hiperintensidades están relacionadas a la extensión del daño hepático y se ha propuesto que son causadas por la deposición de manganeso en dichas estructuras anatómicas comentado por diversos autores

Resonancia Magnética H1MRS

La H1 MRS es usada como una herramienta para medir los metabolitos cerebrales en pacientes cirróticos con encefalopatía hepática mostrando el aumento de glutamina cerebral como resultado del incremento del retiro del amonio vía glutamina. Estos cambios reflejan el desequilibrio en la regulación del volumen celular en el cerebro en insuficiencia hepática crónica.

PET

Usando la tomografía con emisión de positrones con 18- fluorodesoxiglucosa, varios reportes han descrito alteraciones en la utilización de glucosa LCGU en cerebros de pacientes cirróticos con encefalopatía hepática leve a moderada. En varios estudios la disminución significativa en LCGU es observada en circunvoluciones anteriores, una región del cerebro que está implicada en la mediación de la atención. Estos cambios también se presentaron en otras estructuras corticales y talámicas.

TRATAMIENTO

Las propiedades en el manejo de la encefalopatía hepática requieren la identificación y tratamiento de los factores precipitantes. Este tratamiento es probablemente más eficaz que alguna farmacoterapia. Los tratamientos clínicos que son efectivos en revertir las alteraciones neurológicas en pacientes con encefalopatía hepática son aquellos dirigidos a la reducción de los niveles de amonio como la reducción de ingesta de proteínas, control de flora intestinal bacteriana con antibióticos que reducen la formación del amonio, acidificación de pH en el intestino y colon para mantener amonio y reducir su transporte a la sangre. (21)

Restricción de proteínas

La producción intestinal de amonio puede reducirse por la restricción de la ingesta de proteínas de la dieta e inhibir la producción bacteriana de ureasa en el colon.

Aunque la restricción de proteínas de la dieta ha sido reconocida como un tratamiento efectivo pacientes con cirrosis frecuentemente requieren ingesta de proteínas diarias mínimas para mantener el balance nitrogenado. La restricción de las proteínas de la dieta a 40 g/día o menos es usada para revertir los datos clínicos de encefalopatía hepática ya que la excesiva ingesta de proteínas de la dieta para pacientes con encefalopatía hepática es 0.8 a 1.5 g/kg/d.

A pesar del manejo dietético como ya se comentó previamente la restricción de proteínas es necesario en algunas ocasiones utilizar farmacoterapia para el manejo del paciente con encefalopatía hepática.

Entre los agentes que inducen diarrea o modulan la flora bacteriana intestinal puede disminuir la producción e incrementar la excreción del amonio. Los agentes usados comúnmente incluyen lactulosa, lactilol, neomicina, rifaximina y metronidazol.

Disacáridos no absorbibles

Al administrarse disacáridos no absorbibles con acción catártica osmótica como lactulosa y lactilol. Estos agentes disminuirán el pH colónico como un resultado en la producción de ácidos orgánicos por la fermentación bacteriana. La disminución en el pH crea un ambiente que es hostil para las bacterias intestinales y promueven el crecimiento de lactobacilos resultando en la producción reducida de amonio en el lumen colónico.

Por muchos años, la lactulosa fue el único agente farmacológico disponible para tratar encefalopatía hepática. El disacárido no absorbible es administrado vía oral con dosis inicial de 30 ml 2 o cuatro veces al día. La lactulosa es administrada oralmente para los pacientes con encefalopatía hepática estadio I y II, la administración en pacientes con estadio III y IV es riesgosa por la posibilidad de aspiración pulmonar. En pacientes con depresión de la conciencia severa la lactulosa es administrada por sonda nasogástrica. Lactulosa no debe ser administrada en pacientes con sospecha de íleo o en pacientes con ascitis a tensión. Pacientes con encefalopatía hepática avanzada es preferible administrar lactulosa por enemas de retención para así evitar complicaciones.

Antibióticos orales

La inhibición en la producción del amonio u otras neurotoxinas por bacterias intestinales han promovido el uso de antibióticos como neomicina, metronidazol, Vancomicina y rifaximina. Sin embargo tienen alguna toxicidad. Metronidazol y Vancomicina han sido bien estudiadas, rifaximina un antibiótico no absorbible derivado ha sido efectivo en la terapia en diversos estudios clínicos. Sin embargo dosis bajas esta aun en evaluación prospectiva en ensayo clínico multicéntrico en los Estados Unidos. (9)

Recientes guías han determinado que la lactulosa es la primera línea farmacológica para el tratamiento de la encefalopatía hepática. Antibióticos puede ser considerado como alternativa terapéutica a disacáridos no absorbibles en encefalopatía hepática aguda, pero en encefalopatía crónica debe ser reservado para pacientes quienes respondan pobremente a disacáridos no absorbibles (23)

L- Ornitina L- aspartato

Una alternativa para disminuir los niveles de amonio en sangre es la estimulación de la fijación del amonio. Bajo condiciones fisiológicas normales, el amonio es removido por la formación de urea en hepatocitos periportales y la síntesis de glutamato en hepatocitos perivenosos. Estrategias para estimular el ciclo de la urea residual y/ o síntesis de glutamina han sido tratadas en los últimos 20 años. Uno de los más exitosos agentes usado para tal fin es la L-Ornitina- L-aspartato. Estudios aleatorizados han demostrado disminución significativa de los niveles de amonio y mejoría significativa de resultados de tests psicométricos en pacientes cirróticos con encefalopatía hepática. Estudios experimentales en animales sugieren que las bases metabólicas para el efecto benéfico de L -Ornitina L- aspartato en el amonio sérico en insuficiencia hepática crónica, reside en la habilidad para estimular la función del ciclo de la urea hepática residual y también promover la síntesis de glutamina particularmente en el musculo esquelético

Otras terapias

Otros agentes son potencialmente útiles para el tratamiento de la encefalopatía hepática. Los cetanoálogos de aminoácidos de cadena ramificada (Cetoleucina, Cetoisocaproate y Cetovalina) pueden reducir el amonio por aminación a los aminoácidos correspondientes. Los Cetanoálogos pueden ser efectivamente incorporados a proteínas biológicamente importantes. Algunos estudios clínicos han mostrado beneficio para los pacientes con encefalopatía hepática, pero estas moléculas han mostrado pobre eficacia y es raro que se utilicen en el manejo de los pacientes con encefalopatía hepática.

Benzoato es también efectivo en la reducción del amonio sérico tanto en pacientes con trastornos hereditarios del ciclo de la urea como en pacientes cirróticos. En un ensayo clínico controlado aleatorizados con benzoato de sodio vs lactulosa, la mejoría en características neuropsiquiátricas fue encontrada comparable usando ambos tratamientos

Opioides y antagonistas de benzodiacepinas como naloxona y flumazenil han sido propuestos como terapia potencial para los pacientes con encefalopatía hepática sin embargo tienen poco tiempo de duración de los efectos para poder ser clínicamente útil. (10)

PRONOSTICO.

Los pacientes que presentan hiperamonemia crónica moderada con episodios intermitentes de encefalopatía hepática pueden sobrevivir hasta 15 años (13)

CALIDAD DE VIDA

La enfermedad hepática crónica y cirrosis impactan negativamente en la calidad de vida. En pacientes con cirrosis, factores específicos que contribuyen al deterioro de la calidad de vida incluyen una alta clasificación de Child Pugh y la presencia de ciertos síntomas. En las complicaciones tardías aunque no inmediatamente, pueden interferir de

manera importante en la funcionalidad del paciente, interacción social, bienestar en general.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México la cirrosis hepática fue la segunda causa de muerte entre personas de 35 y 55 años según la última encuesta de salud. La transición epidemiológica de las enfermedades hepáticas crónicas es evidente en México; para el año 2020 se estima habrá 1 498 096 personas con enfermedad hepática crónica y para el año 2050 la cifra alcanzará 1 866 613 personas. De los cuales estará ligada la causa a el alcoholismo, hepatitis B, hepatitis C y otras infecciones virales en el hígado.

Según la encuesta nacional de adicciones en el país ocurren 22 fallecimientos por cada 100 000 habitantes debido a este padecimiento. De acuerdo con el CONACID la mortalidad asociada con el abuso del alcohol está en ascenso, existe en México 3 millones de adictos al alcohol quienes están en riesgo de desarrollar cirrosis hepática

70 % de los pacientes con cirrosis hepática padece algunos de los grados de encefalopatía hepática y 30% fallece por esta complicación. así como se ha reportado en la literatura mundial existen factores precipitantes de encefalopatía hepática y teorías en el mecanismo fisiopatogénico sin embargo no hay datos concluyentes que apoyen esas teorías. Una de las teorías principales es la del amonio, sin embargo hay reportes que concluyen que no hay correlación entre los niveles de amonio y la severidad de la encefalopatía hepática.

OBJETIVOS

a) General

- Examinar la correlación de los niveles de amonio en líquido cefalorraquídeo y los grados de encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepática por alcohol

b) Específicos

- Clasificar de acuerdo al Child Pugh el grado de insuficiencia hepática
- Determinar los grados de hipertensión portal en pacientes con insuficiencia hepática
- Determinar los grados de encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepática
- Determinar cuáles son los factores precipitantes de encefalopatía hepática más frecuentes
- Determinar los niveles de amonio en Líquido cefalorraquídeo en pacientes con insuficiencia hepática por alcohol

HIPOTESIS DE TRABAJO

a) Hipótesis alterna

El amonio en líquido cefalorraquídeo está relacionado directamente con los grados de encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepática por alcohol

b) Hipótesis nula

El amonio en líquido cefalorraquídeo NO está relacionado directamente con los grados de encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepática por alcohol

JUSTIFICACION

Como ya se comento. Existen en la literatura mundial algunos reportes sobre el papel del amonio que juega en la encefalopatía hepática, sin embargo existen controversia sobre si los niveles de amonio están relacionados con la severidad de la encefalopatía hepática. En nuestro medio, se carecen de estudios suficientes en la población mexicana para determinar los niveles de amonio en líquido cefalorraquídeo y su correlación con los grados de encefalopatía hepática, y así poder determinar la importancia del amonio cerebral en la patogénesis de la enfermedad.

MATERIAL Y METODOS

MATERIAL

- Carta de consentimiento informado, cuestionario y lápices
- Guantes, gasas, batas, jeringas, agujas, tubos de ensaye sin anticoagulante
- 36 Agujas espinales punta tipo Quincke 0.90x90 mm
- Jabón quirúrgico
- Isodine
- Micropore
- Campos estériles, cubrebocas
- Lidocaína
- Solución salina 0.9%
- Tiras reactivas para detección de amonio

RECURSOS FISICOS

- Servicio Medicina Interna de los Hospitales de Gobierno del Distrito Federal
- Laboratorio de bioquímica especializada S.A. Certificado ISO 9001

METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

TRANSVERSAL ANALITICO

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se incluyeron pacientes de ambos sexo, mayores de 18 años de edad, que estuvieran hospitalizados en el Hospital general de Xoco de la Secretaria de Salud del Gobierno del Distrito Federal, durante los meses Mayo del 2008 hasta Marzo del año 2009 quienes presentaran insuficiencia hepática secundaria a alcohol, presencia de encefalopatía hepática cualquier estadio, control de Tiempos de coagulación específicamente TP al 50% de actividad, además de que los pacientes no estuvieran bajo tratamiento antiamonio.

Se excluyeron a pacientes que presentaran insuficiencia hepática por otras causas, así como pacientes con encefalopatía metabólica no hepática; pacientes que recibieran tratamiento antiamonio ya sea en domicilio o durante su hospitalización, control de TP menos del 50% de actividad, así como determinación de plaquetas menor de 50 000. Pacientes quienes no aceptaran participar en el estudio y no firmaran el consentimiento informado

Los criterios de eliminación fueron aquellos que no tuvieran familiar responsable para firmar el consentimiento informado, así como la presencia de complicaciones durante el procedimiento que ameritara interrupción inmediata del mismo.

DEFINICION DE VARIABLES

Temática

- Encefalopatía hepática: síndrome neuropsiquiátrico que puede ocurrir en diversas situaciones clínicas; se presenta en pacientes con enfermedad hepática severa o cortos circuitos portosistémicos. La encefalopatía hepática es caracterizada por un gran espectro de manifestaciones clínicas que van desde las manifestaciones subclínicas en las pruebas psicométricas hasta el estupor y coma. Se clasifica de acuerdo a estadio según la clasificación de West Heaven utilizada en este estudio.
- Insuficiencia Hepática: se conoce como insuficiencia hepática a una gama de manifestaciones y exámenes de laboratorio que nos indica daño hepatocelular crónico, en este estudio tomaremos en cuenta para clasificarlo de acuerdo a Child Pugh que toma en cuenta la presencia de encefalopatía hepática, ascitis, niveles de bilirrubinas, albumina así como TP o INR.
- Factor precipitante de encefalopatía hepática: Existen factores precipitantes como coadyuvantes como son Septicemia o peritonitis bacteriana, , hemorragia gastrointestinal, hipokalemia y alcalosis complicada con el uso de diuréticos para tratar la ascitis lo cual incrementara la producción renal de amonio, uremia, el uso de medicamentos psicoactivos, transgresión dietética, infección, constipación, deshidratación, hiperkalemia e hiponatremia, constipación, obstrucción urinaria, cirugía y carcinoma hepatocelular son factores precipitantes de eventos de encefalopatía hepática

Operacional

- Amonio en Líquido cefalorraquídeo: El Amonio es un producto de la degradación de proteínas y otros compuestos y esta presencia en todos los organismos vivos. El 11-20% del amonio circulante pasa al cerebro a través de la barrera hematoencefálica. La concentración de amonio en el cerebro suele ser el doble que en sangre en controles sanos. El paso de amonio desde la sangre hasta el cerebro a través de la BHE depende de pH, flujo cerebral, permeabilidad de la BHE. La fuente principal de amonio es el intestino delgado.

- Inicialmente se aceptaba que la mayor parte del amonio se producía a partir del desdoblamiento de productos nitrogenados a través de las bacterias colonicas.

Actualmente se sabe que el amonio se genera básicamente en el intestino delgado y es producido a partir de la desaminación de la glutamina siendo el colon responsable del 10 a 15% del amonio generado. La enzima fundamental en el desdoblamiento de la glutamina es la glutaminasa mitocondrial fosfato-dependiente. Los astrocitos contienen la mayoría de la actividad sintetasa glutamina en el cerebro.

CALCULO DE LA MUESTRA

Se realizo cálculo de la muestra mediante la siguiente formula

$$N = \frac{[(Z_{\alpha/2})^2 \cdot p(1-p)]}{(d)^2}$$

N= tamaño de la muestra

Z_α= valor del error tipo I, usualmente de 0.05, que de acuerdo al estadígrafo Z corresponde a 1.96

P= prevalencia de la enfermedad o del evento estudiado; en este caso es del 70%

d= Magnitud de las diferencias que uno pretende probar, se estimaran las diferencias del 15%

SUSTITUYENDO

$$N = \frac{(1.96)^2 \cdot (0.30 \times 0.70)}{(0.15)^2}$$

$$N = (3.8416 \times 0.21) / 0.022 = 36.66$$

N= 37 PACIENTES

MEDICIONES

Se obtendrán los datos de los 36 pacientes incluidos en el estudio como edad, sexo, antecedentes personales patológicos. A cada paciente se clasificara el grado de insuficiencia hepática de acuerdo a la clasificación de Child Pugh hipertensión portal por las características clínicas como ascitis, varices esofágicas o sangrado variceal, así mismo se clasificara el grado de encefalopatía hepática tomando en cuenta los criterios clínicos de West Heaven . Se informara al paciente las características del estudio, el procedimiento a realizar y se firmara el consentimiento informado para participar en el procedimiento. Una vez autorizado se realizara Punción lumbar de acuerdo a la técnica estándar y se obtendrá líquido cefalorraquídeo para enviar a determinación de amonio a laboratorio por medio de técnica cinética UV.

Una vez obtenido los resultados de los niveles de amonio expresados $\mu\text{mol/lit}$. Se registrara el nivel de amonio reportado.

Se correlacionara el nivel de amonio con los grados de encefalopatía hepática.

PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO

CORRELACION SPEARMAN

Correlación Spearman se usa con frecuencia para describir la relación entre dos características ordinales; o en ocasiones una ordinal y una numérica. Es también un parámetro estadístico apropiado para usarse con variables numéricas cuando sus distribuciones son sesgadas o hay observaciones distantes. El cálculo de la correlación incluye un ordenamiento inicial por grado o posición de valores de cada una de las características, de menor a mayor, después de las categorías o posiciones se tratan como si fueran valores reales. La interpretación de coeficiente de Spearman oscila entre -1 y +1, indicando asociaciones negativas o positivas respectivamente. 0 significa no correlación pero no independencia.

Fórmula para correlación Spearman $r =$

$$\rho = 1 - \frac{6 \sum D^2}{N(N^2 - 1)}$$

COEFICIENTE DE DETERMINACIÓN

El coeficiente de correlación puede elevarse al cuadrado para formar la medida estadística llamada coeficiente de determinación

El coeficiente de determinación indica que tan fuerte es en realidad, por lo general para la significación del coeficiente de correlación se presentan límites de confianza o los resultados de una prueba estadística

$$r^2 = \frac{r^2}{1 - r^2}$$

SUSTITUCION DE LOS DATOS

Para el análisis de los datos, se utilizó el programa estadístico STATA versión 8.1

RESULTADOS

Se incluyeron 37 pacientes quienes cumplieron con los criterios de inclusión; de los cuales 34 pacientes fueron masculino (92%) mientras que 3 pacientes correspondieron al sexo femenino (8%). (Tabla 1) (Grafico 1) La edad media fue de 49.97 +-13 años con desviación estándar (DS) 12.73. (Grafico 2)

Sexo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Femenino	3	8.11	8.11
Masculino	34	91.89	100
Total	37	100	

Tabla 1. Porcentaje de pacientes de acuerdo a género

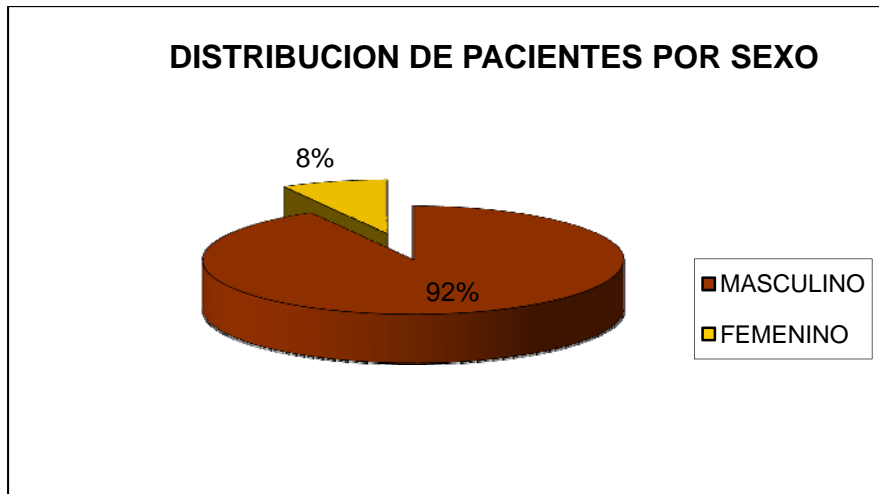
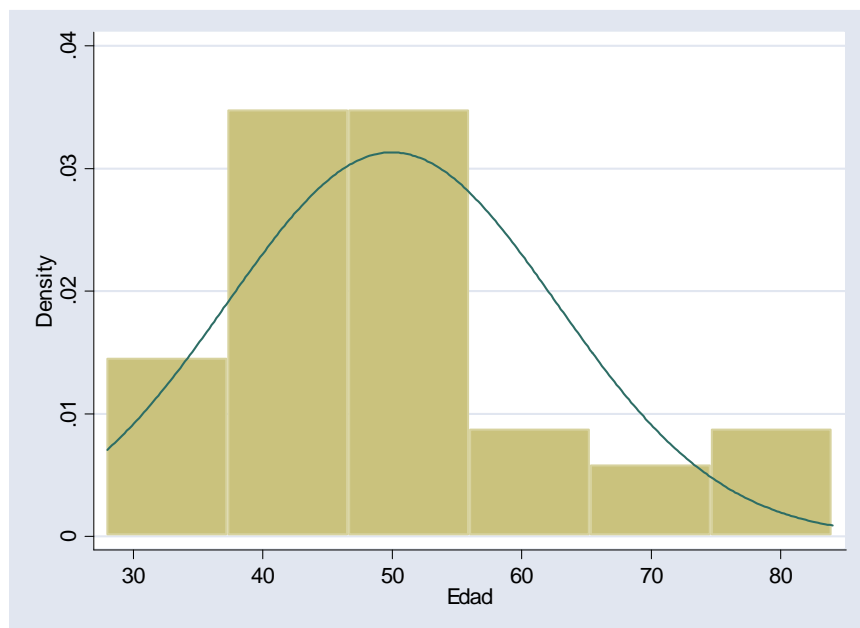


Grafico 1. Distribución de pacientes de acuerdo a sexo



Grafica 2. Distribución de los pacientes de acuerdo a la edad

Entre los antecedentes personales patológicos se encontró que el 100% de los pacientes (N=37) tenían alcoholismo, 18 pacientes tabaquismo, 5 consumo de drogas entre las cuales destacaba cocaína y marihuana. 4 padecían diabetes mellitus tipo 2, 1 epilepsia y 1 tenía como antecedente Infarto agudo al Miocardio. (Tabla 2)(Grafico 3)

APP	Pacientes N
ALCOHOLISMO	37
TABAQUISMO	18
TOXICOMANIAS	5
DIABETES MELLITUS	4
HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA	2
EPILEPSIA	1
INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO	1

Tabla 2. Patologías crónicas detectadas

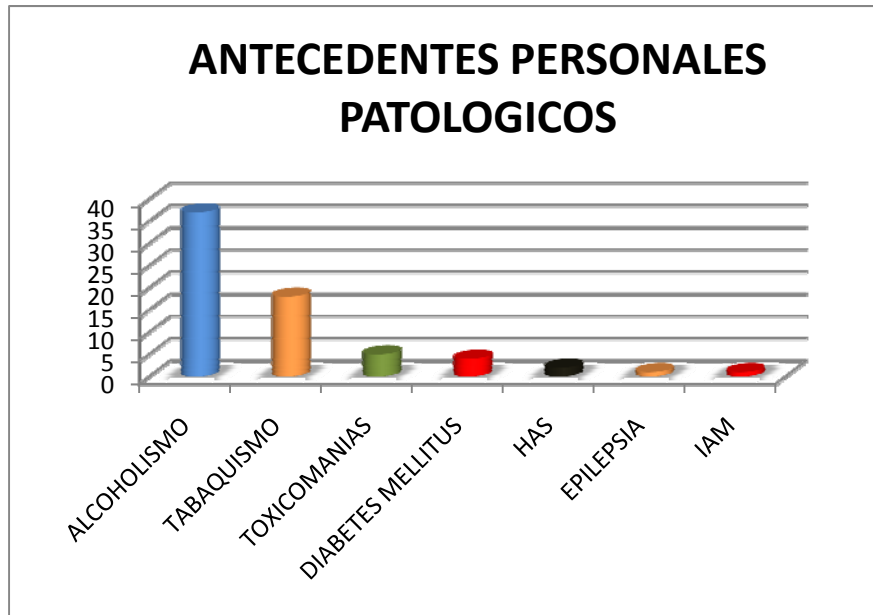


Grafico 3. Distribución de patologías crónicas

La clasificación de insuficiencia hepática de los pacientes se realizó de acuerdo con la clasificación Child Pugh, tomando en cuenta esto se determinó Child A 8.11% (n= 3) , Child B 40.54% (n= 15) , Child C 51.35% (n= 19) (Grafico 4)

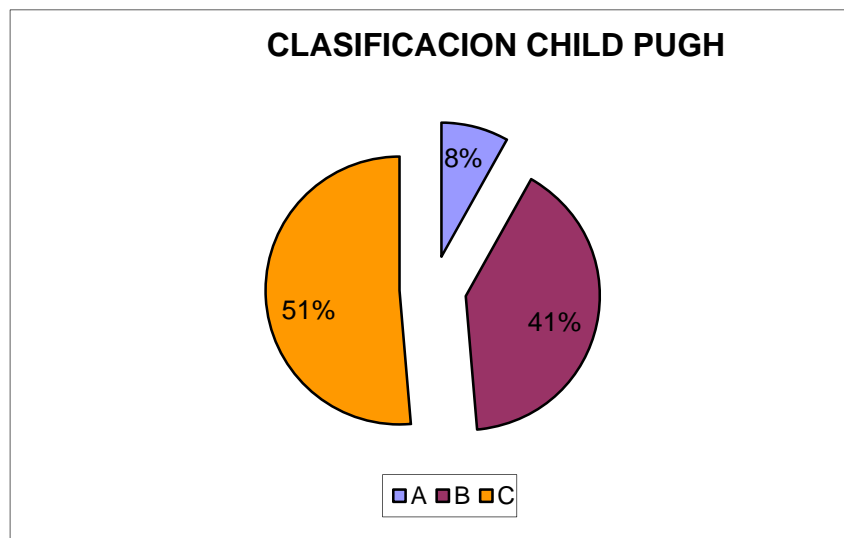


Grafico 4. Porcentaje de pacientes con clasificación Child Pugh

De acuerdo como se comentó previamente, a los 37 pacientes estudiados se realizó la determinación de los grados de encefalopatía hepática de acuerdo a los criterios de West Haven reportando que ningún paciente presentaba encefalopatía hepática grado 0, 1 paciente presentó grado 1(13.51%), 11 pacientes grado 2 (45.95%), 10 pacientes grado 3 (29.73%) y 15 pacientes grado 4 (10.81%) (Tabla 3) (Grafico 5)

GRADO ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA	Pacientes N
Grado 0	0
Grado 1	1
Grado 2	11
Grado 3	10
Grado 4	15
Total	37

Tabla 3. Distribución de grados de encefalopatía hepática

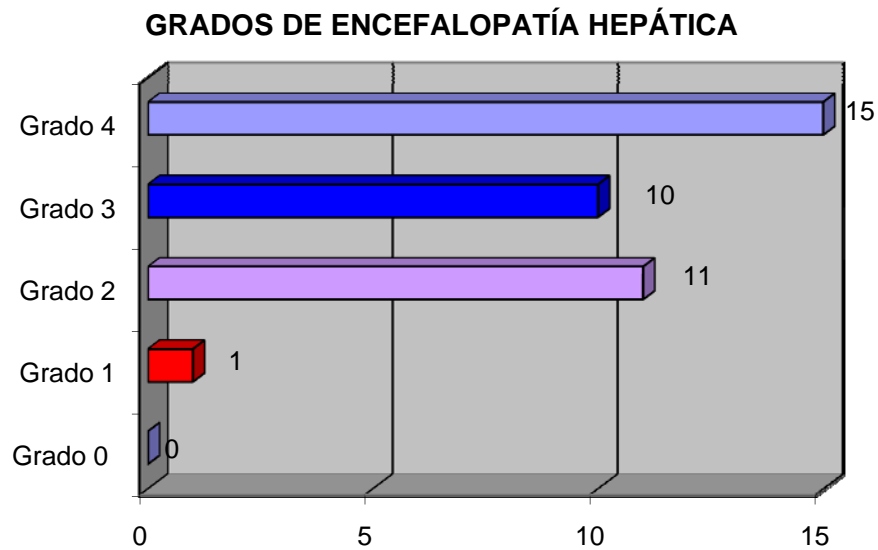


Grafico 5. Distribución de pacientes con encefalopatía hepática

Entre los factores precipitantes de encefalopatía hepática se encontró que el más frecuente fue STDA (n= 14), Desequilibrio hidroelectrolítico (n= 13) transgresión dietético-farmacológica (n= 1) infecciones (n= 4), consumo de alcohol (n= 11). En algunos pacientes se identificaron dos factores precipitantes, de los cuales fueron Sangrado de tubo digestivo alto asociado a DHE (n=4) así como DHE e infecciones (n= 1) (Tabla 4) (Grafico 6)

FACTOR PRECIPITANTE	Pacientes N
STDA	14
DHE	13
TRANSGRESION DIETETICO-FARMACOLOGICA	1
INFECCIÓN	4
ALCOHOL	11
STDA/DHE	4
DHE/ INFECCION	1

Tabla 4. Frecuencia de factores precipitantes de encefalopatía hepática

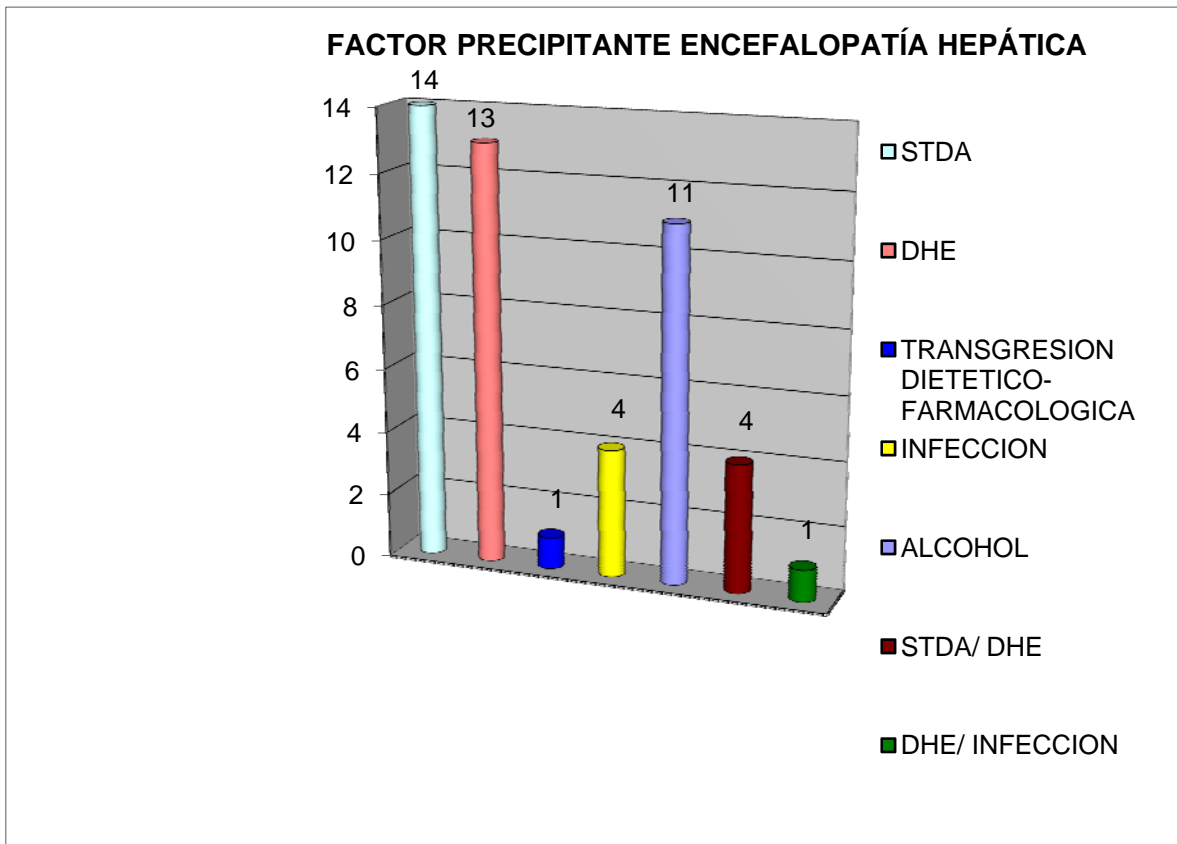


Grafico 6. Distribución de factores precipitantes de encefalopatía hepática

De los 37 pacientes incluidos en el estudio Se determinaron los grados de hipertensión portal reportando 3% grado 1 (n= 1), 30% grado 2(n= 11), 27% grado 3 (n= 10) y 40% grado 4 (n= 15) (Tabla 5) (Grafico 7)

Hipertensión Portal	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
1	1	2.7	2.7
2	11	29.73	32.43
3	10	27.03	59.46
4	15	40.54	100

Tabla 5 Porcentaje de pacientes con hipertensión portal

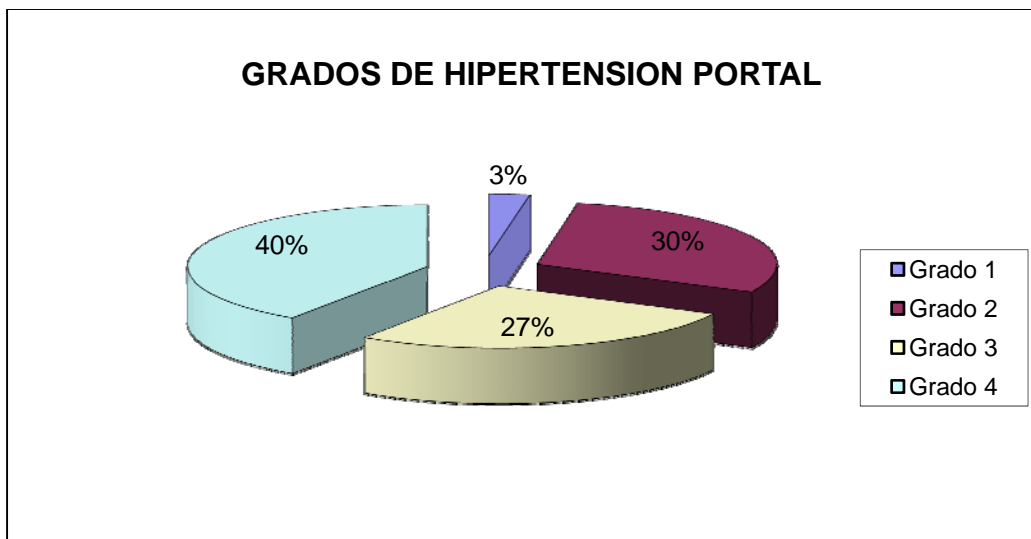


Gráfico 7 Porcentaje pacientes con hipertensión portal

Se reportan datos como son los niveles de Hemoglobina media de 10.40 +- 3 SD 2.49 95% IC 9.5 a 11.2, Porcentaje de tiempos de coagulación media de 60.27 +-14 SD 13 95% IC así como de plaquetas con media de 147 551 (Tabla 6)

NOMBRE	% TP	Hb	PLAQUETAS
SMR	52	6.95	60000
MJM	52	9.83	78000
GHR	55	4.58	190000
RMS	59	8.6	98500
JCHM	53	8.66	108000
AGA	69	14.1	102000
MAM	81	13.4	78600
PAR	60	12	130000
LODJ	55	9.41	92100
VAM	50	10.7	128000
EMG	60	10	261000
HRS	55	12.4	139000
DLDL	70	11	200000
JCMG	60	10.7	471000
APA	60	10.6	70000
OEE	52	9.8	100000
RHM	82	10.7	52000
JOY	54	10	92000
RZR	52	12	250000
EGC	60	15.6	273000
VEM	54	9	130000
EEV	52	9.74	56200
JCG	50	8.1	114000
RRS	58	12	130000
FCHS	64	8.71	462000
AHP	117	14.4	115000
AGA	52	8.6	123000
MAP	70	12	120000
SRG	59	8.6	59000
GRC	55	10.9	353000
RSE	69	17.3	106000
GMQ	51	9.91	164000
AAG	52	10.2	69000
AGC	81	11.4	150000
RPP	53	8.59	80000
EMJ	51	7.93	76000
JLO	51	6.68	179000
PROMEDIO	60.27027027	10.40783784	147551.3514

Tabla 6 Datos basales de hallazgos de laboratorio

La determinación del amonio en líquido cefalorraquídeo se realizó mediante cinética UV, la media de los valores fue 199 uMol/lit +- 205 con SD 204.486 95% IC 131 a 257 (Tabla 7)

NOMBRE	LCR
SMR	140
MJM	700
GHR	132
RMS	145
JCHM	134
AGA	45
MAM	147
PAR	134
LODJ	135
VAM	50
EMG	147
HRS	135
DLDL	132
JCMG	147
APA	30
OEE	135
RHM	134
JOY	132
RZR	148
EGC	700
VEM	700
EEV	149
JCG	135
RRS	709
FCHS	700
AHP	44
AGA	45
MAP	133
SRG	145
GRC	148
RSE	132
GMQ	134
AAG	150
AGC	45
RPP	130
EMJ	132
JLO	145
PROMEDIO	199.4054054

Tabla 7 Niveles de amonio en Líquido Cefalorraquídeo

Al relacionar los niveles de amonio en LCR con respecto a la estratificación de los grados de encefalopatía hepática se determino la correlación Spearman de $r = 0.2773$ con un coeficiente de determinación $r^2 = 0.0966$ (tabla 8) (Grafico 8)

AMONIO LCR	Coeficiente de correlación	1	0.27
ENCEFALOPATIA HEPATICA	Coeficiente de correlación	0.27	1
	N	37	37

Tabla 8. Correlación entre niveles de amonio en LCR y grados de encefalopatía hepática

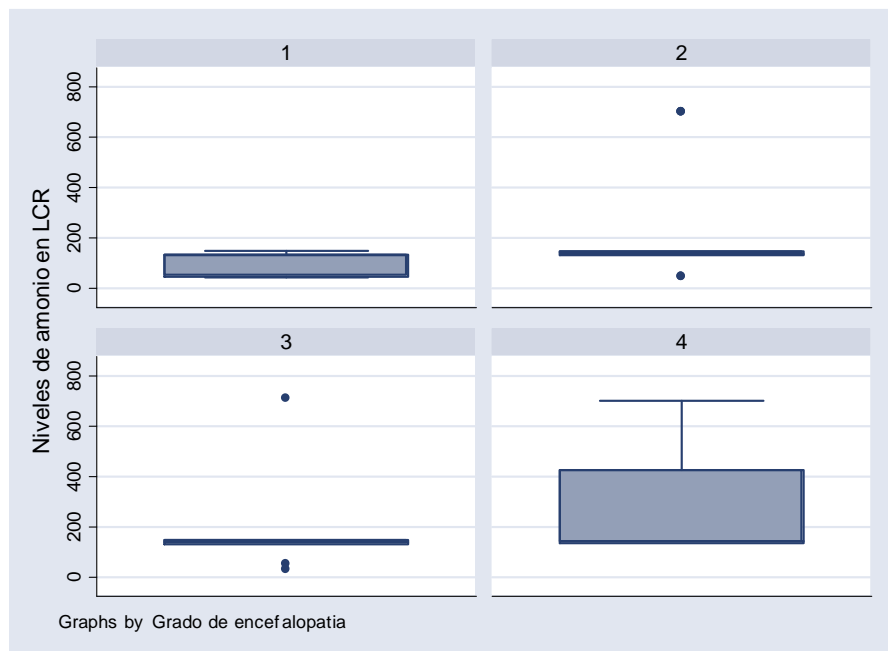


Grafico 8 Correlación de amonio en LCR y los grados de encefalopatía hepática

DISCUSION

De acuerdo al proceso de transición epidemiológica en que se encuentra México, las enfermedades cronicodegenerativas han mostrado un incremento significativo. Como ya se comento previamente en el año 2000 las enfermedades hepáticas crónicas eran la quinta causa de muerte en México; alrededor de 3 millones de adictos al alcohol están en riesgo de desarrollar cirrosis hepática y de estos últimos tienen alta posibilidad de sufrir un trastorno de las funciones cerebrales. Aproximadamente el 70 % de los pacientes con cirrosis hepática padece algunos de los grados de encefalopatía hepática y 30% fallece por esta complicación.

Según los reportes de la literatura no se conocen con exactitud la correlación entre el amonio y los grados de encefalopatía hepática, aunque algunos reportes solo se han hecho con los niveles de amonio en sangre tanto arterial como venosa, se ha encontrado una fuerte correlación entre dichas variables.

De ahí la importancia y trascendencia del estudio, no conocemos estudios previos donde se demuestre la correlación del amonio en líquido cefalorraquídeo y los grados de encefalopatía hepática, por lo que nuestro estudio aporta evidencia suficiente sobre la patogénesis de la enfermedad.

En el estudio se encontró una correlación escasa o bien como una falta de correlación entre los niveles de amonio y los grados de encefalopatía hepática. Esto es de suma importancia porque al realizar el diagnóstico de encefalopatía hepática considerando los factores precipitantes y al conocer que el amonio no está relacionado con la severidad de encefalopatía hepática debemos inferir la importancia de otras variables implicadas en la patogenia de la enfermedad.

El rol del amonio en la patogénesis de la encefalopatía hepática es controversial. Aunque este ha sido el principal factor precipitante en esta entidad. Sin embargo tenemos que considerar ciertas situaciones en la medición tanto usando kits preparados para la medición, mediciones que son reproducibles en diferentes laboratorios, así como debemos tomar en cuenta que los niveles de amonio varían de acuerdo a los grados de encefalopatía hepática siendo menor en los grados 0-2 que en los grados 3 encontrando algunos autores que la relación puede ser no lineal, especialmente para los grados más bajos de encefalopatía

Es por eso que consideramos que la falta de correlación se podría explicar por la variabilidad de los niveles de amonio durante el día; una posible retraso entre la elevación en los niveles de amonio y grados de encefalopatía hepática en algunos pacientes; algunos autores han comentado que existe un cambio entre los niveles de amonio arterial de acuerdo al tiempo de procesamiento de la muestra y la toma de la misma; además de la posibilidad que otros compuestos además del amonio están involucrados en el patogénesis de la encefalopatía hepática

El estudio demuestra que como esta reportado en la literatura, la relación del amonio con la severidad de la encefalopatía hepática es aun controversial en su patogenia.

CONCLUSION

Se encontró en nuestro estudio que no hay correlación entre los niveles de amonio de liquido cefalorraquídeo y los grados de encefalopatía hepática, de acuerdo al análisis estadístico pudimos observar una relación prácticamente nula, lo que nos hace concluir que el amonio en liquido cefalorraquídeo no está implicado directamente en la patogenia de la encefalopatía hepática y tomar en cuenta otros factores precipitantes de la enfermedad.

Nuestro estudio es de gran importancia ya que abre la puerta a estudios posteriores tomando en cuenta la importancia del amonio mismo para realizar una evaluación integral y tener una correlación más amplia con otras variables de estudio.

Es importante mencionar que aun con otras pruebas de gabinete, inclusive nuestra determinación del amonio en liquido cefalorraquídeo no sustituye de ninguna manera la evaluación clínica integral para poder llegar al diagnóstico.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Feldman, Sleiseng and Fordfrán's Gastrointestinal and liver disease, 8th ed. 2006.
2. Riordan S, Williams R, Treatment of hepatic Encephalopathy. New England Journal of Medicine.1997;337: 473-479.
3. Nicolao F, Efrati C, Masini A, et al Role of determination of partial pressure of ammonia in cirrhotic patients with and without hepatic encephalopathy. Journal of Hepatology. 2003;38:441-446.
4. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic Encephalopathy-Definition, Nomenclature, Diagnosis, and quantification: Final report of the Working party at the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. Hepatology . 2002;35:716-721.
5. Wein C, Koch H, Popp B, et al. Minimal Hepatic Encephalopathy Impairs Fitness to Drive. Hepatology .2004; 39:739-745.
6. Torre A. conceptos actuales sobre la fisiopatología y diagnostico de la encefalopatía hepática. Revista de Investigación clínica. 2008; 60:321-331.
7. Rendón G. Reporte del Instituto Nacional de Salud Pública. 2005.
8. Gutiérrez I, Domínguez A. Avances en los mecanismos fisiopatogenicos de la encefalopatía hepática. Revista del hospital general Dr. M Gea González. 2000;3:60-70.
9. Muñoz S. Hepatic Encephalopathy. Med Clin N Am. 2008;92:795-812.
10. Butterworth R. complications of cirrhosis III. Hepatic encephalopathy. Journal of hepatology .2000; 32:171-180.
11. Romero -Gonzalez M, Boza F, Garcia-Valdecasas M. subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. The American Journal of Gastroenterology. 2001;96:2718-2723.
12. Nishiguchi S, Shiomi S, Kawamura E, Ishizu H, et al. Evaluation of ammonia metabolism in the skeletal muscles of patients with cirrhosis using N-13 ammonia PET. Annals of Nuclear Medicine. 2003;5:417-419.
13. Morfont P, Kosenko E, Erceg S. Molecular mechanism of acute ammonia toxicity: role of NMDA receptors. Neurochemistry International. 2002;41: 95-102.
14. Masini A, Efrati C, Merli M, et al. Effect of blood ammonia elevation following oral glutamine load on the psychometric performance of cirrhotic patients. Metabolic Brain Disease. 2003; 18:27.
15. Olde Damink S, Deutz N, Dejong C, et al. Interorgan ammonia metabolism in liver failure. Neurochemistry International. 2002;41:177-188.
16. Zwingmann C, Butterworth R. An update on the role of brain glutamine synthesis and its relation to cell-specific energy metabolism in the hyperammonemic brain: further studies using NMR spectroscopy. Neurochemistry International . 2005;47: 19-30.
17. Montes S, Muriel P, Rios C, et al. Participación del manganeso en las alteraciones dopaminérgicas observadas en un modelo experimental de encefalopatía hepática. Archivo Neurociencias. 2001; 5:54.

18. Bergavist P, Hjorth S, Audet R, et al. Effect of ammonia and L-tryptophan loading on brain extracellular 5-HT and 5-HIAA levels in experimental hepatic encephalopathy. *Journal of Neurochemistry*. 1996;66:S49.
19. Ong J, Aggarwal A, Krieger D, et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *American Journal of Medicine*. 2003;114:188-193.
20. Ahl B, Weissenborn K, Van den Hoff J, et al. Regional differences in cerebral blood flow and cerebral ammonia metabolism in patients with Cirrhosis. *Hepatology*. 2004;40:73-79.
21. Corbalan R, Hernandez-Viadel M, Llansola M, et al. Chronic hyperammonemia alters protein phosphorylation and glutamate receptor-associated signal transduction in brain. *Neurochemistry International*. 41; 2002:103-108.
22. Weissenborn K, Ennen J, Schomerus H, et al. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology*. 2001;34:768-773.
23. Als-Nielsen B, Gluud L, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomized trials. *British Medical Journal on line*. 2004;1-6.
24. Arguedas M, Delawrence T, McGuire B, et al. Influence of hepatic encephalopathy on health-related quality of life in patients with cirrhosis. *Digestive Disease and Sciences*. 2003;48:1622-1626.



Ciudad
de
México
Capital en Movimiento



México DF a ____ de _____ del 200

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para inclusión al protocolo de investigación

“Correlación entre los niveles de amonio en líquido cefalorraquídeo y los grados encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepática por alcohol”

A QUIEN CORRESPONDA:

Yo, _____ declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio antes enunciado. Estando informado plenamente sobre su objetivo, procedimientos y pruebas; así como los posibles riesgos y/o complicaciones que de él pudieran derivarse. En el entendido que seré libre de retirarme en cualquier momento, si así lo juzgo pertinente, sin que ello repercuta en la atención proporcionada por parte de la institución.

Nombre y firma o Huella del paciente

(o representante legal)

Nombre y firma del testigo

Nombre y firma del testigo

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre: _____ Edad: _____ Sexo: M () F () Exp

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS

	+/-	Tiempo de exposición y patrón de consumo	Tiempo de diagnostico
Alcoholismo			
Tabaquismo			
Toxicomanias			
Diabetes Mellitus			
Hepatitis			
Hepatocarcinoma			
Cáncer			
Medicamentos			
Otros			

Ascitis

Hipertensión portal

MANIFESTACIONES CLINICAS

Decremento de la atención

cambios en la personalidad

Irritabilidad

Dificultad para la concentración

Euforia

Ansiedad

Letargo

Apatía

Comportamiento inapropiado

Asterixis

somnolencia

Semiestupor

Confundido

Desorientación

Papiledema

COMA

GRADO ENCEFALOPATIA HEPATICA_____

FACTOR PRECIPITANTE EH_____

LABORATORIO **VALOR**

TP %

TPT

INR

PLAQUETAS

HB

BT

BD

Albumina

AST

GGT

colesterol

CHILD PUGH_____

EVENTUALIDADES_____

