



CDMX
CIUDAD DE MÉXICO



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA INTERNA**

**“COMPARACIÓN INDIVIDUAL DE TRES TERAPIAS ANTIAMONIO EN EL
TRATAMIENTO DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

**PRESENTADO POR:
DR. DAVID DAVILA SOSA**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

**DIRECTORES DE TESIS:
DR. JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO
DR. GERMÁN VARGAS AYALA
DRA. LETICIA RODRÍGUEZ LÓPEZ**

2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

COMPARACIÓN INDIVIDUAL DE TRES TERAPIAS ANTIAMONIO
EN EL TRATAMIENTO DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

AUTOR: DR. DAVID DÁVILA SOSA

Vo. Bo.
DR. JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN MEDICINA INTERNA

Vo. Bo.
DR. FEDERICO LAZCANO RAMÍREZ

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

COMPARACIÓN INDIVIDUAL DE TRES TERAPIAS ANTIAMONIO
COMO TRATAMIENTO DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

AUTOR: DR. DAVID DAVILA SOSA

Vo. Bo.
DR. JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN MEDICINA INTERNA Y MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO
DE MEDICINA INTERNA HOSPITAL GENERAL TICOMÁN

Vo. Bo.
DR. GERMÁN VARGAS AYALA

JEFE DE SERVICIO DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL TICOMÁN

Vo. Bo.
Dra. Leticia Rodríguez López

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL TICOMAN

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS:

A mis padres y hermana, quienes con su esfuerzo dedicación y entusiasmo, siempre me han impulsado a lograr las metas que me he propuesto durante toda mi vida académica, durante mi desarrollo profesional, así como mi desarrollo personal.

A mis compañeros de generación, quienes me enseñaron que la amistad y el trabajo en equipo son herramientas importantes para alcanzar una meta en común.

A mis maestros, quienes con su conocimiento y experiencia enriquecieron aún más mi formación como médico residente, y siempre me brindaron su amistad y apoyo en los momentos más difíciles de mi desarrollo profesional.

ÍNDICE:

RESUMEN.....	6
INTRODUCCIÓN.....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23
JUSTIFICACIÓN.....	24
PREGUNTA CIENTÍFICA.....	25
OBJETIVOS.....	26
PLANTEAMIENTO DE HIPÓTESIS.....	27
METODOLOGÍA.....	28
MATERIAL Y MÉTODOS.....	29
CÁLCULO DE LA MUESTRA.....	30
VARIABLES A MEDIR.....	31
CRONOGRAMA.....	32
RECOLECCIÓN DE DATOS.....	33
RESULTADOS.....	35
DISCUSIÓN.....	41
CONCLUSIONES.....	42
PERSPECTIVAS.....	43
BIBLIOGRAFÍA.....	44
ANEXOS.....	45

RESUMEN

Antecedentes: La encefalopatía hepática (EH) es un cuadro clínico con gran variedad de trastornos neuropsicológicos, en las áreas cognitiva, emocional, de la personalidad, actividad motora, de la memoria y conciencia, pudiendo llegar al coma. Su tratamiento con lactulosa y metronidazol ha mejorado el pronóstico; sin embargo hay pacientes con pobre respuesta a esta terapéutica.

Objetivo: Comparar la eficacia individual de distintas medidas antiamonio aunado a la terapéutica empleada de la causa desencadenante, como tratamiento de la encefalopatía hepática.

Material y métodos: Estudio experimental, comparativo, longitudinal prospectivo de diseño clínico controlado aleatorizado y cegado. Se enlistaron un total de 88 pacientes quienes se aleatorizaron en tres grupos a comparar grupo A lactulosa (n=30) grupo B metronidazol (n=29) y grupo C LOLA (n=29); se determinó grado de encefalopatía hepática y se tomó muestra de sangre venosa para medir niveles de amonio, se inició tratamiento a base de lactulosa o metronidazol o hepamerz. A su egreso se determinó nuevamente amonio en sangre venosa así como grado de encefalopatía.

Resultados: La edad media de los pacientes fue de 51.3 (± 10.3), 51.8 (± 15.2) y 48.3 (± 13.4) respectivamente. Se obtuvo una $p=0.264$ al comparar los grupos según el grado de encefalopatía hepática al ingreso y egreso. Además se obtuvo una $p=0.207$ al comparar los días de estancia hospitalaria. Se comparó cifras de amonio entre los tres grupos obteniéndose una $p=0.919$. Por último se comparó cifras de amonio pre y postratamiento obteniéndose una $p=0.028$ en el grupo lactulosa y una $p=0.009$ en el grupo hepamerz sin encontrar significancia para el grupo metronidazol ($p=0.294$).

Conclusiones: El tratamiento con lactulosa y hepamerz disminuye de manera significativa la concentración de amonio en pacientes con encefalopatía hepática, sin encontrar diferencias en cuanto a mejoría en encefalopatía clínica ni en los días de estancia intrahospitalaria.

INTRODUCCIÓN:

El abuso de sustancias psicotrópicas, constituye uno de los problemas de salud pública de nuestra época, que se presenta tanto a nivel nacional como internacional. Este fenómeno de salud afecta, sin distinción de género, incidiendo principalmente en niños y adolescentes, de cualquier estrato social y de todas las regiones de nuestro país. Los estudios epidemiológicos, tanto nacionales como mundiales nos demuestran que este fenómeno cambiante y se presenta con mayor frecuencia en jóvenes y con sustancias más dañinas. Se observa además un aumento en el uso de drogas en la mujer, tanto legal como ilegal. Ante este panorama, desde el inicio de esta administración el Gobierno Federal tiene como tarea toral el de velar por la salud, el bienestar y la seguridad de la población del país. En el campo de la oferta se han desmantelado grupos que se dedican a la producción y venta de las sustancias ilegales, lográndose grandes decomisos de estas mismas y de sus precursores. En el campo de la demanda se han hecho grandes esfuerzos y acorde con el programa sectorial de salud (2007-2012), se han invertido más de 6 mil 600 millones de pesos en la prevención y tratamiento de las adicciones; con estos recursos se han construido 335 centros de atención primaria llamados “Centros Nueva Vida”, que operan en toda la República, en los municipios de mayor incidencia. Esta red de servicios constituyen el primer eslabón en el tratamiento, lográndose articular en este sistema a instituciones públicas, privadas y sociales, contando en la actualidad con una oferta de atención que ofrece tratamiento y prevención en sus tres niveles. Así mismo, en esta administración se lanzó la Campaña Nacional de Información para una Nueva Vida, coordinada por la Secretaría de Salud y el Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia (DIF) y con la participación de otras dependencias como la Secretaría de Educación Pública (SEP), la Secretaría de Desarrollo Social (SEDESOL), la Secretaría de la Defensa Nacional (SDN), además de otras instituciones públicas, privadas y organizaciones de la sociedad civil, las cuales han llevado un mensaje preventivo a todo el país, dirigido no solamente a los menores y adolescentes, sino también a padres de familia. Se ha trabajado intensamente en las escuelas de educación básica en la detección oportuna de niños en riesgo, por medio de la aplicación de una prueba de detección y tamizaje (POSIT); con este estudio se logra detectar casos de consumo de drogas incipientes o en situación de riesgo. Los casos que se detectan se refieren a los “Centros Nueva Vida” para su atención. En cuanto al control del uso nocivo del alcohol se han propuesto reformas a la Ley General de Salud, que se encuentran en estudio, en la Cámara de Diputados que regulará desde su producción, hasta la venta de este producto, haciendo énfasis en la prohibición de la oferta a menores. Se ha apoyado el programa del alcoholímetro y, en general, todos los programas que limiten el consumo excesivo. Asimismo, en esta administración y con el fin de brindar una mejor atención a la prevención y tratamiento a las adicciones en el 2011, se crearon la Comisión Nacional Contra las Adicciones (CONADIC), entidad que tiene a su cargo la elaboración y vigilancia de las políticas públicas, la coordinación intersectorial y la observancia de los compromisos internacionales. Y el Centro Nacional para la Prevención y el Control de las Adicciones (CENADIC), cuyo propósito es propiciar la calidad de los servicios de atención y tratamiento de las Adicciones. Es importante señalar, que al igual que en otros problemas de salud pública, los programas de prevención y tratamiento de las adicciones, deben estar sustentados en la información, la cual deberá ser confiable, científicamente sustentada, que dé cuenta de las características del fenómeno, de los factores que inciden en las adicciones desde la disponibilidad de las sustancias, las de mayor consumo, la percepción de daño y riesgo; asimismo indagar sobre las alternativas de prevención y tratamiento que se ofrecen en nuestro país. México ha estado en la vanguardia en la vigilancia epidemiológica de las adicciones, ya que desde 1980, se han realizado cinco encuestas nacionales, en 1988, 1993, 1998, 2002 y 2008,

las tres primeras registraban datos urbanos y en las dos últimas se agregaron datos del medio rural. Con estos estudios se ha logrado tener datos sobre la evolución del problema tanto en el medio urbano y rural, a nivel regional y estatal. Estos estudios epidemiológicos se han llevado a cabo con una periodicidad de aproximadamente seis años, por ello esta Sexta Encuesta Nacional de Adicciones (2011), constituye un parteaguas en esta serie y señala nuestro interés para tener información actualizada sobre este fenómeno, para poder conocer la actitud de la población ante este problema y si asiste a tratamiento en los centros especializados para tal fin. Este estudio se llevó a cabo en 17,500 viviendas seleccionadas en forma aleatoria. Para tal efecto el país se dividió en 8 regiones. Se aplicó una entrevista directa con adultos entre los 18 y 65 años y adolescentes entre 12 y 17 años.

La coordinación de esta encuesta se realizó, por la Secretaría de Salud, a través de la Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud, la Comisión Nacional Contra las Adicciones (CONADIC), del Centro Nacional para la Prevención y el Control de las Adicciones (CENADIC). Con la destacada participación del Instituto Nacional de Psiquiatría “Dr. Ramón de la Fuente Muñiz” y del Instituto Nacional de Salud Pública.

Diversas encuestas en hogares se han realizado en nuestro país en relación al uso de sustancias. Algunas de ellas con representatividad nacional como lo son la Encuesta Nacional de Adicciones (ENA) (Secretaría de Salud, 1990, 1994, 1998, 2003, 2009) y la Encuesta Global de Tabaquismo en Adultos (GATS). También se han llevado a cabo encuestas en distintas ciudades de la República como Tijuana, Ciudad Juárez, Monterrey, Querétaro y Yucatán, en el año 2005. Sobre el alcohol, la percepción de riesgo entre la población ha venido disminuyendo desde tiempo atrás; en tanto que la tolerancia social se ha incrementado, lo cual es congruente con la tendencia al incremento del consumo de esta sustancia. La ENA, llevada a cabo de manera periódica, tiene la finalidad de medir la evolución del consumo de sustancias y otras problemáticas de salud mental. La última encuesta realizada en 2008, muestra que el abuso/dependencia al alcohol incrementó del 4.1% en el 2002 a 5.5% para el 2008. Por sexo, ambos tuvieron incrementos importantes (8.3% a 9.7% en hombres y de 0.4% a 1.7% en mujeres). En el país, desafortunadamente aún no se cuenta con una encuesta nacional reciente en estudiantes. No obstante, el trabajo con diversos estados ha permitido contar con encuestas en estudiantes de nivel medio y medio superior en Nuevo León (2006), Jalisco y Estado de México (2009), así como en la Ciudad de México, que cuenta con mediciones periódicas (cada 3 años). Hay otro grupo de encuestas en esta población que han sido reportadas en la Encuesta Nacional de Adicciones del 2008. La medición realizada en Nuevo León reporta una prevalencia de alcohol alguna vez de 43.9%; el 44.6% eran hombres y el 43.2% mujeres.

Por su parte, en Jalisco su prevalencia alguna vez de alcohol fue de 65.1%, 65.3% en hombres y 64.9% en mujeres. En la encuesta del Estado de México se reporta un consumo de alcohol alguna vez de 70.8%; mujeres 71.9% y hombres 69.7%. Finalmente, las mediciones de 2006 y 2009 realizadas en la Ciudad de México permiten analizar la evolución del consumo de alcohol alguna vez, en 2006 la prevalencia fue de 68.8% (hombres 68.2% y mujeres 69.4%); para 2009 esta cifra incrementó a 71.4%, siendo el mismo porcentaje para ambos sexos. Por perfil sociodemográfico, la mayor demanda de tratamiento fue por parte de los hombres (77.2%). Quienes acudieron principalmente, fueron jóvenes de 15 a 19 años de edad (31.9%) seguidos por los de 35 años o más (20.9%). En cuanto al estado civil, la mayor parte eran solteros (62.2%) y tenían estudios de nivel secundaria (45%). Con respecto a la ocupación, el 28.7% eran estudiantes y el 25% tenían un trabajo estable. El alcohol no es la principal droga de impacto en esta población, aunque si es una de las que ha incrementado la ampliamente la demanda de atención. En los consejos tutelares para menores, el 24.3% cometió un delito bajo la influencia de alguna sustancia. El robo (72.1%) fue el delito más cometido por los menores. De los menores infractores entrevistados, el 68.1% refirieron consumir habitualmente drogas y la mariguana fue la sustancia más reportada (35.0%), seguida del alcohol

(29.8%) y el tabaco (27.3%). En el Servicio Médico Forense, se obtiene información sobre la presencia de sustancias en los casos de aquellas personas que murieron de manera violenta o súbita. En el año 2009 participaron 20 entidades federativas en el reporte al SISVEA. Se contó con información de un total de 18,724 defunciones, de las cuales 4,562 (24.4%) ocurrieron bajo la influencia de algún tipo de sustancia, presentándose los mayores porcentajes en los estados de Chihuahua (32.4%), Jalisco (21.7%) y el Distrito Federal (10.5%). Del total de defunciones relacionadas con algún tipo de sustancia, el 92.1% fueron de hombres, el grupo de edad en el que hubo mayor número de muertes asociadas a sustancias fue el de mayores de 40 años. De acuerdo al último informe publicado por SISVEA, durante el año 2009, 1,118 centros de tratamiento proporcionaron información de 70,467 personas que acudieron a solicitar tratamiento. Los tres estados que reportaron más casos y Centros de Tratamiento, fueron Baja California, Chihuahua y Jalisco. El alcohol fue la droga de inicio más reportada (49.1%), seguida de tabaco (18.4%) y la marihuana (17.8%). La droga de impacto más frecuente a nivel nacional fue el alcohol, mencionada por 29,417 personas; 10,450 personas mencionaron la cocaína, 8,235 a la marihuana y 6,950 a las metanfetaminas. El consumo de bebidas con alcohol en México data de la época precolombina; a partir de la Conquista su uso se extendió a grandes sectores de la población, especialmente a los hombres de edad media y en las últimas décadas se ha observado un crecimiento importante entre la población femenina, en hombres y en adolescentes. Su uso se relaciona de manera importante con festividades cívicas y religiosas cuyo patrón de consumo ha sido descrito como episódico y explosivo, ya que se observa con poca frecuencia, pero con grandes cantidades consumidas en las ocasiones de consumo. El abuso de este producto representa un elevado costo para el país, por su contribución en mortalidad prematura debida a problemas de salud y como resultado de accidentes y violencias. Se ha estimado que el abuso de alcohol, por sí solo representa el 9% del peso total de la enfermedad en México. Los padecimientos asociados al consumo de alcohol que más pérdida de días de vida saludable provocan, son la cirrosis hepática (39%), las lesiones por accidente de vehículo de motor (15%), la dependencia alcohólica (18%) y los homicidios (10%). Sin embargo, también se trata de uno de los problemas de salud pública con elevado índice de recuperación de la inversión en programas orientados a su prevención y manejo. De ahí que sea importante que el Observatorio Mexicano en Tabaco, Alcohol y otras Drogas, mantenga un diagnóstico actualizado del problema, que oriente las políticas públicas en la materia. El consumo per cápita, estimado en 1997, a partir de las ventas sujetas a un control fiscal, es de 5.54 litros de alcohol absoluto para la población mayor de 15 años². Este indicador ha mostrado variaciones en los últimos treinta años con un incremento importante en relación con el nivel de consumo observado en 1970, cuando representaba 3.82 litros para la población mayor de 15 años; alcanzó su elevación máxima en 1980, con 6.0 litros, y su punto más bajo se dio en 1986, con 4.48 litros a partir del cual aumenta sin haber alcanzados los niveles observados hace dos décadas. La evolución del consumo per cápita sigue el trayecto del desarrollo económico del país que después de presentar tasas altas y sostenibles de crecimiento económico desde la década de los años 40 hasta los 80, cuando el producto interno bruto crece 6%, y la población 3%. Se presenta entonces un importante receso derivado de un crecimiento del producto interno bruto (1.9%), por debajo del observado en la población (2%) y se revierte en la década de los años 90, con crecimientos de 3% y 1.7% respectivamente. En México el consumo no se distribuye en forma homogénea en la población. Por una parte, existe una proporción importante de abstemios³, principalmente en la población femenina. El alcohol disponible es consumido básicamente por hombres de edad media y el 25% de los bebedores más fuertes, consumen el 78% del alcohol disponible. La cerveza es la bebida de preferencia (representa el 63% del consumo per cápita), seguida de los destilados (34%) y en menor proporción los vinos (1%); sin embargo, el consumo de esta última bebida se ha incrementado más que ningún otro, con un porcentaje de variación de 300% entre 1970 y 1997 junto con la aparición de un nuevo producto, los “coolers” y

“cocktails” (0.015 litros), con un contenido alcohólico de 5º en el caso de los primeros y de 12º en los segundos, mismos que se comercializan como bebidas refrescantes cuyo blanco principal es el sector joven de la población. El tequila ha presentado un incremento en su participación en el mercado de los alcoholes. El consumo de bebidas alcohólicas en nuestro país sigue siendo una práctica característica de la población masculina, pues 77% de los varones que habitan zonas urbanas reportó haber bebido en los 12 meses previos a la encuesta, en tanto que esta conducta sólo se observó en el 44% de las mujeres. Es también una práctica común entre los grupos más jóvenes de la población, que alcanza su punto máximo entre los 30 y 39 años y desciende después de los 50 años. La población de a b s t e m i o s se divide en dos grupos: aquellos que nunca han bebido y aquellos que habiendo bebido en el pasado, no lo hicieron en los 12 meses previos al estudio. Entre las mujeres es más frecuente el primer caso (38% reportan nunca haber consumido una copa completa de alcohol, en comparación con 18% que lo hicieron en el pasado). Es más común encontrar entre los varones ex bebedores (14%) que personas que nunca han bebido (9%). La mayor parte de los adolescentes no presenta problemas con su manera de beber, sólo 3.2% presenta algunos síntomas que sugieren dependencia. Sin embargo, el abuso de esta sustancia se asocia a los principales riesgos que ocurren en esta etapa, como tener relaciones sexuales bajo los efectos del alcohol, situación que fue reportada por el 23% de los adolescentes, según datos de la última Encuesta de Estudiantes de Enseñanza Media y Media Superior o el intento de suicidio, 2 veces más frecuente entre quienes beben; el conducir después de haber bebido fue reportado por 9% de los menores entre 12 y 17 años o el subirse en el auto de un conductor que ha bebido demasiado, que se mencionó en un 16%.

El alcoholismo es una enfermedad primaria y crónica en cuyo desarrollo y manifestaciones clínicas influyen factores genéticos, psicosociales y ambientales. La enfermedad es a menudo progresiva y fatal. Se caracteriza por la falta de control en el consumo (continuo o intermitente) de alcohol, la ingestión de licor a pesar de la preocupación por hacerlo y por sus consecuencias, así como por trastornos en el razonamiento que a menudo llevan a una conducta de negación sobre el consumo real. El alcohol se metaboliza fundamentalmente en el hígado y en muy pequeñas cantidades en otros tejidos. El hígado es el responsable de la eliminación de aproximadamente el 75% del alcohol ingerido por una persona. La capacidad de extracción por el hígado se ha calculado en 0.87 a 2.29 mM/min; la extracción extrahepática de alcohol en el hombre se considera que es alrededor de 0.4 mM/min. Los productos finales del metabolismo del alcohol en el hígado son el CO₂ y el agua. El alcohol afecta al hígado dependiendo de la dosis y la duración del consumo. El espectro del daño hepático relacionado con el alcohol varía desde hepatomegalia asintomática hasta falla hepatocelular profunda e hipertensión portal. Existen por lo menos cinco manifestaciones histológicas de la enfermedad hepática por alcohol que incluyen hígado graso, hepatitis aguda, hepatitis crónica, fibrosis hepática y cirrosis. La patología producida por el alcoholismo varía dependiendo de factores genéticos y ambientales que pueden incidir directamente en su efecto tóxico o indirectamente a través de la modulación de su metabolismo y los mecanismos de daño. Entre los factores genéticos se ha identificado un papel patogénico en mutaciones en genes de la deshidrogenasa alcohólica. Entre los mecanismos de daño sobresalen las respuestas inflamatoria e inmune que producen deterioro de la función celular de forma directa por estrés oxidativo y la consecuente respuesta celular inflamatoria y activación de las células hepáticas no parenquimatosas, o indirecta por activación de endotoxinas y citocinas e inducción de la fibrogénesis. El tratamiento de la enfermedad hepática por alcohol consiste en medidas generales y otras más específicas que dependen de las distintas etapas del padecimiento y que encuentran fundamento en el entendimiento de los mecanismos que conducen al desarrollo del daño del hígado. Incluyen, entre otras, medidas como la abstinencia, la administración de baclofén, naltrexona, acamprosato y disulfiram. Los hábitos dietéticos y el estado nutricional son factores de

riesgo importantes para el daño hepático, las deficiencias de micronutrientos pueden agravarlo y la obesidad parece ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad hepática por alcohol; sin embargo, no está claro si las consecuencias hepatotóxicas de la obesidad y la ingestión de etanol tienen un efecto aditivo o sinérgico. Los tratamientos específicos incluyen los corticoesteroides, probióticos, S-adenosilmetionina, polienilfosfatidilcolina, antioxidantes, pentoxifilina, terapias anticitocinas, infliximab y sistemas de asistencia extracorpórea hepática.

La encefalopatía hepática (EH) es un cuadro clínico que comprende una gran variedad de trastornos neuropsicológicos, con manifestaciones en las áreas cognitiva, emocional, de la personalidad, de la actividad motora, de la memoria y de la conciencia, pudiendo llegar al coma. Aparece de manera episódica o continuada y se considera reversible, al menos en la mayoría de sus manifestaciones. La causa central se encuentra en la afectación cerebral por productos de origen proteico, en su mayor parte procedentes de la digestión intestinal. Los síntomas conforman un cuadro característico, aunque no patognomónico. Es una de las complicaciones mayores de la cirrosis hepática y su aparición supone la consideración de llevar a cabo un trasplante hepático. El amonio ha permanecido como el factor precipitante de la encefalopatía y el astrocito se ha constituido en la célula más afectada en la neuropatología de la afección. En fecha reciente, en este último apartado, la función sinérgica de la inflamación y la infección en la modulación de los efectos cerebrales del amonio ha mostrado su relevancia y la disfunción astrocitaria no sólo es consecuencia de la toxicidad por amonio sino efecto también de la disfunción de los neutrófilos y el estrés oxidativo secundarios a la inflamación y la infección. Por otro lado, alrededor de 28% de los pacientes con insuficiencia hepática crónica o cirrosis desarrolla encefalopatía durante el transcurso de la enfermedad y en una proporción de 84% es posible identificar alteraciones neuropsiquiátricas subclínicas o mínimas. Esta elevada prevalencia, junto con la creciente incidencia de enfermedades hepáticas crónicas, hace suponer que la EH puede llegar a convertirse en un problema de salud pública, con cifras proyectadas al año 2020 de 1.5 millones de personas con cirrosis, lo que representa aproximadamente 400 000 a 500 000 personas con probabilidad de padecer EH. La mayoría de los casos de encefalopatía hepática ocurre en pacientes cirróticos, y menos de 5% se presenta en pacientes no cirróticos. La combinación de encefalopatía hepática y hemorragia de vías digestivas es de muy mal pronóstico.

Luego del primer episodio de encefalopatía hepática debida a cirrosis la supervivencia es de 42% a un año y de 23% a tres años, por lo cual se debe considerar el trasplante hepático. La encefalopatía hepática sucede como consecuencia de la exposición del cerebro a sustancias tóxicas por un fracaso en su eliminación hepática. El mecanismo fundamental es la llegada al cerebro de sustancias capaces de alterar su función. En el caso de la cirrosis hepática, el mecanismo es mixto: déficit de la capacidad de depuración por parte del hígado (en algunos casos agravado por episodios superpuestos: hepatitis víricas agudas, reactivación de infección vírica crónica, lesiones tóxicas) y que la sangre no pasa por el órgano debido a la circulación derivativa. Esto puede ocurrir por lesión al parénquima hepático o por la existencia de derivaciones portosistémicas. La EH puede aparecer en pacientes que no tienen cirrosis, pero sí conexiones porto-sistémicas quirúrgicas o espontáneas, así como a consecuencia de la colocación de shunt portosistémico intrahepático transyugular, y también en el caso de una masiva destrucción del parénquima hepático (fallo hepático agudo de cualquier etiología), sin circulación colateral. En ambos casos, múltiples sustancias del territorio venoso portal alcanzan la circulación sistémica. Actualmente se considera un trastorno multifactorial y no existe una teoría única que explique los hallazgos. La reversibilidad de la encefalopatía hepática y la ausencia de alteraciones morfológicas neuronales sugieren que se trata de un trastorno metabólico. Los elementos fundamentales parecen ser las toxinas provenientes del intestino que pasan a la circulación general. De todas ellas, el amoniaco es la más importante. Son múltiples las hipótesis que se han descrito como posibles desencadenantes de la encefalopatía

hepática, y aunque todas parecen intervenir en la fisiopatogenia de este síndrome, hay tres que parecen predominar en el desarrollo de todo el cuadro neuropsiquiátrico:

1. Hipótesis del amonio
2. Intervención de falsos neurotransmisores
3. Aumento de la actividad de ácido gamma aminobutírico (GABA) así como de benzodiazepinas endógenas.

El amonio es producido en el tracto gastrointestinal, por la degradación bacteriana de las aminos, aminoácidos, purinas y de la urea. Los enterocitos también convierten la glutamina a glutamato y amonio, por actividad de la glutaminasa duodenal. Normalmente el amonio es desintoxicado a nivel del hígado, por conversión a urea, a través del ciclo de Krebs. También es utilizado en la conversión de glutamato a glutamina, una reacción que depende de la actividad de la enzima glutamina sintetasa. El amonio generado en el intestino proviene sobre todo del intestino delgado (85%) a través de la actividad de la glutaminasa intestinal. El amonio es un intermediario clave en el metabolismo de proteínas y nitrógeno, su manejo dinámico en humanos está bien definido, siendo el aparato gastrointestinal el sitio primario de su producción. Los componentes de nitrógeno en el intestino, en el cual incluyen ingesta de proteínas y secreción de urea, son degradados por bacterias y liberan amonio, que es entonces absorbido en la circulación portal en donde las concentraciones son 5 a 10 veces mayores que en la sangre venosa mixta. Luego el amoníaco va por la circulación portal y normalmente es metabolizado en el hígado a través del ciclo de la urea, en los hepatocitos preferentemente centrales, el amonio es convertido por una serie de reacciones enzimáticas en glutamina “no tóxica” y en reacciones separadas éste es sintetizado en urea para ser excretado por los riñones.

Sin embargo, 10-20% de los pacientes con encefalopatía hepática tienen niveles sanguíneos normales de amoníaco, lo que sugiere que no es el único mecanismo responsable. Son múltiples las hipótesis que se han descrito como posibles desencadenantes de la encefalopatía hepática. La evidencia de una asociación entre EH y amonio datan desde hace un siglo con los trabajos de Eck, el cual descubrió los efectos de la anastomosis portocava en perros. La alimentación con carne en perros con fístula de Eck resultó en pérdida de la coordinación, estupor y coma, lo que llevó a sugerir que los productos nitrogenados fueron el factor causal en la así llamada intoxicación por carne en esos animales. Las concentraciones de amonio en sangre arterial están frecuentemente elevadas en pacientes con todas las formas de EH. Estudios recientes usando tomografía con emisión de positrones y/o resonancia magnética nuclear y amonio, revelaron acumulación de niveles tóxicos de amonio en humanos con EH. Existe una correlación lineal entre la elevación de amonio en sangre periférica y el parénquima cerebral. Estos estudios demuestran un aumento en la tasa en la cual el amonio es capturado y metabolizado por el cerebro y un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, sugiriendo que, en la falla hepática aguda y crónica, la barrera llega a aumentar su permeabilidad al amonio, lo cual resulta en una hipersensibilidad del paciente hepatópata a condiciones amoniogénicas, tales como ingesta de dietas abundantes en proteínas o hemorragia gastrointestinal y una imperfecta correlación entre el grado de disfunción neurológica y la concentración de amonio sanguíneo. La difusión del amonio en el parénquima cerebral no es homogénea, más bien es regional, teniendo diversas áreas específicas de distribución, de ahí que existan alteraciones que se manifiestan con variantes tan disímboles, como el extrapiramidalismo o como un fenómeno difuso como es el estado de coma. El papel central del amonio en el mecanismo de la EH está fuera de debate. La EH, tanto en su forma aguda como crónica, se considera un problema osmótico, ya que es dominada por la presencia de diversos grados de edema cerebral. El amonio es considerado un osmolito, que se elimina vía la formación de glutamina favorecido por la enzima glutamil sintetasa. De no metabolizarse por esta vía, existirá elevación de amonio y glutamina en el astrocito. El edema de los astrocitos, aunque sea leve, por representar el mayor

porcentaje de la masa celular intracraneana y por producir edema regional, favorece la hipertensión endocraneana, y en hepatitis fulminante la hiperamonemia explica el enclavamiento de la amígdala cerebelosa y del tallo cerebral. La lesión anatomopatológica asociada a EH es la presencia de alteraciones de los astrocitos, consistente básicamente en edema celular, resultado de la captación de amoniaco como mecanismo defensivo, que posteriormente eliminará mediante la formación de glutamina a partir de glutamato, por la acción de la glutamintasintetasa. Este mecanismo produce depleción de glutamato, el principal neurotransmisor excitador, lo que puede explicar algunos síntomas de la EH. La relación entre amoniaco y edema cerebral se ha comprobado mediante estudios con resonancia magnética espectroscópica. La modificación de las funciones de los astrocitos puede explicar un buen número de las alteraciones que se han encontrado en la EH. La capacidad de aporte energético al cerebro desde su cercanía a los vasos sanguíneos y a las neuronas, su papel en la regulación del flujo sanguíneo, de líquidos y de iones, su influencia en la transmisión sináptica y en la regulación de ácido gamma aminobutírico (GABA), glutamato y glicina sugiere que la alteración de esta célula puede tener influencia en la disfunción energética del sistema nervioso central, el edema cerebral y el balance entre neurotransmisión excitatoria e inhibitoria. Los astrocitos también regulan las propiedades de la llamada barrera hematoencefálica, que controla la entrada en el cerebro de moléculas dependiendo de su tamaño y polaridad y cuyos principales componentes son las células endoteliales de los capilares del cerebro, los pericitos que los rodean y los propios astrocitos. La alteración de esta barrera ha sido igualmente implicada en el desarrollo de EH. Además, la flora bacteriana intestinal genera otras sustancias neurotóxicas (marcaptanos, fenoles, ácidos grasos de cadena corta) que potencian el efecto del amoniaco. El amonio también está implicado en alteraciones de la neurotransmisión dependiente del GABA, desencadenando aumento de la actividad inhibitoria de este sistema tanto por efectos directos de interacción con el receptor GABA_A, como por un aumento de la sensibilidad del receptor a otros agonistas como las benzodiazepinas y la glicina. Las concentraciones de GABA de los pacientes cirróticos se encuentran aumentadas en el encéfalo y se ha demostrado que el efecto tóxico del amonio sobre los astrocitos inhibe su captación y metabolismo bajo exposiciones agudas y crónicas.

En 1971 se describió la modificación del patrón de aminoácidos plasmáticos, con predominio de los aromáticos sobre los ramificados, como consecuencia de las alteraciones metabólicas que tienen lugar en los pacientes cirróticos. La alteración de la concentración de catecolaminas puede jugar un rol en la patogénesis de la encefalopatía hepática y está asociado con alteraciones en el metabolismo de los aminoácidos. Esta alteración determinaría la llegada preferente de los primeros al cerebro, en competencia con los ramificados, dando lugar a la formación de falsos neurotransmisores que sustituirían a dopamina y norepinefrina, causando la alteración neurológica. Aunque esta hipótesis no ha sido comprobada, ha dado lugar a una pauta de tratamiento con administración de mezclas de aminoácidos con predominio de ramificados que sigue siendo una de las medidas terapéuticas en la EH. El GABA procedente también de la digestión proteica es el principal neurotransmisor inhibitorio, llega al cerebro y se une a un receptor sináptico que comparte con las benzodiazepinas. Se ha especulado con un aumento de la actividad del GABA. Es una hipótesis no comprobada, y tampoco la que ha supuesto un aumento de la actividad inhibitoria de las benzodiazepinas endógenos o de sustancias similares a los benzodiazepinas producidas por la flora intestinal. Altas concentraciones de fenilalanina en el cerebro pueden inhibir la tirosina 3-hidroxilasa, la enzima clave para la síntesis de neurotransmisores catecolaminérgicos. Otras aminas tales como tiramina, octopamina, y feniletanolamina son sintetizadas por vías metabólicas alternas de la tirosina compitiendo con neurotransmisores catecolaminérgicos normales, tales como la dopamina, por el mismo sitio del receptor. La depleción cerebral de dopamina y el desplazamiento de esta por neurotransmisores falsos puede llevar a un deterioro en la neurotransmisión dopaminérgica. La octopamina es también producida fuera del cerebro por las bacterias

intestinales, y por deterioro de metabolismo hepático, su concentración en sangre puede incrementarse.

La depresión inmunológica lleva a una alta frecuencia de infecciones en este tipo de enfermos, y se ha comprobado alto nivel de citoquinas proinflamatorias en la circulación como consecuencia de la lesión hepática o de infecciones locales o sistémicas. En animales, esta situación se asocia con neuroinflamación central. Actualmente se supone que el amoniaco sensibiliza al cerebro ante estímulos inflamatorios sistémicos, lo que daría lugar a un proceso inflamatorio local que se vería incrementado, porque el amoniaco también induciría una disfunción de los neutrófilos. Shawcross et al han encontrado mejor correlación entre el grado de encefalopatía en pacientes cirróticos y la presencia de infección y signos de inflamación sistémica que con la tasa de amoniemia.

El GABA es una sustancia neuroinhibitoria, producida en el tracto gastrointestinal. A nivel del sistema nervioso central el 24 al 45 % de todas las terminaciones nerviosas cerebrales son GABAérgicas. Durante 20 años, se ha postulado, que la encefalopatía hepática es el resultado del incremento del tono GABAérgico a nivel cerebral. Sin embargo, estudios experimentales están cambiando percepciones relacionadas con la actividad de los receptores complejos del GABA en la cirrosis hepática. Cuando el ácido gamma-aminobutírico (GABA) cruza la barrera hematoencefálica extrapermeable en pacientes con cirrosis, interactúa con receptores postsinápticos supersensibles. Los receptores GABA, en asociación con receptores para benzodiazepinas y barbitúricos, regulan un canal selectivo del ion cloro. La unión del GABA a su receptor permite el ingreso de iones de cloro a la neurona postsináptica, llevando a la generación de un potencial postsináptico inhibitorio. La administración de benzodiazepinas y barbitúricos a pacientes con cirrosis incrementa el tono GABAérgico y predispone a depresión del estado de conciencia. Se ha observado además, que el incremento del amonio aumenta la síntesis y liberación en la membrana externa de la mitocondria astrogliar de neuroesteroides. Algunos neuroesteroides (tetrahydroprogesterona y tetrahydrodeoxicorticosterona), son potentes agonistas del complejo receptor GABA, en donde hay sitios específicos para ellos, distintos a los de las benzodiazepinas y barbitúricos. En modelos experimentales, diversas neurotoxinas como el amonio y el magnesio, incrementan la producción de receptores de tipo periféricos a nivel de los astrocitos. Estos receptores, estimulan la conversión del colesterol a pregnenolona y neuroesteroides, los cuales se unen a sitios específicos del complejo receptor neuronal GABA y puede incrementar la neurotransmisión inhibitoria, contribuyendo a las manifestaciones clínicas de la encefalopatía hepática en los pacientes con cirrosis hepática.

El glutamato es el neurotransmisor excitatorio más importante del cerebro de los mamíferos. Básicamente, se compone de un átomo de carbono central unido a un grupo carboxilo (COOH) y a un grupo amino (NH₃). El glutamato cerebral se deriva únicamente de las fuentes endógenas; principalmente del cetoglutarato, un producto del ciclo de Krebs. El glutamato neuronal actúa como un neurotransmisor durante la comunicación entre las neuronas. Estas neuronas pueden ser excitatorias o inhibitorias. La acción excitadora del glutamato en el cerebro y en la médula espinal de los mamíferos se conoce desde la década de los cincuenta, pero no fue hasta finales de los setenta que se reconoció que el glutamato es el principal transmisor de excitación en el sistema nervioso en los vertebrados.

Múltiples factores asociados pueden contribuir para que un individuo con insuficiencia hepática desarrolle encefalopatía hepática. El sangrado digestivo provee al intestino de sustrato para la producción aumentada de amonio. La hipokalemia, frecuentemente desencadenada por el uso excesivo de diuréticos, se asocia con alcalosis metabólica que aumentará la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y permite así el paso más libre del amonio al cerebro. La dieta con gran contenido proteico de origen animal también se constituye en fuente para la producción intestinal de amonio. El uso de sedantes puede aumentar la depresión del sistema nervioso central ya que, debido a la presencia de insuficiencia hepática, estas sustancias no se eliminarán adecuadamente y

se acumularán. Por otra parte, el uso de benzodiazepinas puede aumentar la actividad GABAérgica, potenciando así el efecto de las benzodiazepinas endógenas. Las infecciones se asocian con estados hipercatabólicos, en donde se produce un aumento de nitrogenados y por lo tanto de amonio. El estreñimiento permite un mayor contacto de sustancias nitrogenadas con las bacterias intestinales, lo cual lleva a una mayor producción de amonio. Cabe resaltar por separado, que la introducción del TIPS (derivación transyugular intrahepática portosistémica) ha sido un procedimiento innovador en el manejo de la hipertensión portal, fundamentalmente en el sangrado por várices esofagogástricas y en la ascitis refractaria. No obstante, pacientes con grados importantes de insuficiencia hepática en donde se les practica la colocación de TIPS, el riesgo de encefalopatía hepática aumenta por el incremento de la derivación de la circulación portal a la circulación sistémica. El diámetro del TIPS influye mucho en el deterioro de la función neuropsiquiátrica cuando no se escoge adecuadamente el paciente (p.ej. cirrosis des- compensadas), y en algunas ocasiones es necesario revertir este procedimiento para controlar la encefalopatía.

En el 11vo Congreso Mundial de Gastroenterología, celebrado en Viena en 1998, un grupo de trabajo propuso una clasificación de la encefalopatía hepática, la cual se ha mantenido vigente hasta la actualidad:

- Tipo A. Encefalopatía asociada a insuficiencia hepática aguda grave (hepatitis fulminante). Rápida instauración, curso corto y mal pronóstico.
- Tipo B. Encefalopatía en pacientes con comunicaciones portosistémicas sin evidencia de enfermedad hepatocelular intrínseca.
- Tipo C. Encefalopatía asociada a cirrosis hepática con hipertensión portal y comunicaciones portosistémicas, de las cuales existen 3 categorías: Encefalopatía hepática episódica, persistente y mínima.

Después de la recuperación del primer episodio de EH puede mantenerse la ausencia de síntomas de manera indefinida (especialmente si ha incidido un factor desencadenante que no se repite, como el tratamiento con sedantes). En otras ocasiones, y es lo más frecuente durante la evolución de los pacientes con cirrosis, aparecen episodios repetidos, separados por periodos de tiempo en los que no se identifican signos de encefalopatía (episódica recurrente) o se mantienen de modo continuado, aunque con oscilaciones del nivel de intensidad (persistente). En los últimos años se han publicado numerosos estudios sobre la llamada encefalopatía mínima. Puede identificarse en pacientes con cirrosis o con derivación portosistémica sin cirrosis que no presentan síntomas neurológicos. La encefalopatía hepática mínima es el término que se ha adoptado para identificar la presencia de trastornos cognitivos leves atribuibles a insuficiencia hepática o derivación de sangre portosistémica. Forma parte del espectro de alteraciones neurológicas que presentan los pacientes con cirrosis hepática estable que son atendidos de forma ambulatoria. No obstante, cabe señalar que este trastorno puede ser transitorio, por ejemplo durante la recuperación de un episodio de encefalopatía hepática. Asimismo es un término que no se emplea en pacientes con insuficiencia hepática fulminante, debido a que la presencia de encefalopatía forma parte de los criterios de la hepatitis fulminante. En los últimos años se ha desarrollado una serie de pruebas simples que pueden resultar muy útiles para el diagnóstico y la monitorización de la encefalopatía mínima, sin la necesidad de emplear sistemas especializados. Asimismo, la encefalopatía hepática mínima ha cobrado especial interés debido a que se ha demostrado que puede tener repercusiones importantes en la calidad de vida del paciente. La encefalopatía hepática mínima corresponde a un trastorno cognitivo en un paciente con nivel de conciencia normal, es decir, en un paciente que no presenta un síndrome confusional agudo. Este trastorno cognitivo es relativamente leve, por lo que no tiene suficiente gravedad para ser clasificado como demencia. En general se acepta que el paciente con encefalopatía hepática mínima ha de estar orientado en tiempo y espacio, no ha de presentar bradipsiquia, ha de tener un habla fluida, no debe mostrar asterixis y debe tener una

marcha sin ataxia. Al realizar exploraciones neuropsicológicas que miden el grado de atención y la praxia motora, los pacientes con encefalopatía mínima muestran un deterioro de éstas respecto a lo que sería esperable por la edad y el nivel de educación. El diagnóstico se establece cuando se cumplen los siguientes criterios:

-Presencia de una enfermedad que puede causar encefalopatía hepática. Se ha de demostrar la existencia de una cirrosis hepática o de colaterales portosistémicas de gran diámetro. El diagnóstico de cirrosis hepática es obvio en los pacientes que han presentado una descompensación previa propia de ésta, como ascitis, hemorragia por varices esofágicas, encefalopatía hepática, etc. En enfermos sin descompensación previa ni signos de cirrosis hepática se puede recurrir a pruebas de imagen, como la tomografía computarizada, para demostrar la presencia de una comunicación portosistémica, que puede ser de origen congénito. Se han demostrado trastornos neurocognitivos en pacientes con hepatitis aguda grave que son atribuibles a encefalopatía hepática mínima. En pacientes con hepatitis crónica C se considera que los trastornos cognitivos son secundarios a la hepatitis viral y no a insuficiencia hepática.

-Demostración de un nivel de conciencia normal. El paciente debe estar orientado y aparentemente despierto. Una manera de demostrarlo es por una respuesta normal en la escala CAM. Esta escala es un método de detección rápida del síndrome confusional, que resulta muy útil para la detección de éste (sensibilidad y especificidad superiores al 95%).

-Constatación de un defecto neuropsicológico. Este estudio debe ser practicado por un neuropsicólogo experto, y los resultados deben ser ajustados a la edad y al nivel de educación del paciente. Debido a la complejidad de la valoración neuropsicológica se han propuesto diversas técnicas diagnósticas de fácil realización, que no precisan formación especializada. Los resultados de diversos estudios avalan su uso, pero su validez no está convenientemente establecida.

-Exclusión de otras enfermedades que puedan ocasionar un trastorno cognitivo. Ello puede ser difícil, ya que no hay técnicas lo suficientemente específicas para ello. Es por ello que se precisa el juicio clínico para evaluar la influencia de comorbilidades, la existencia de diferencias culturales o problemas sensoriales (audición, visión). La encefalopatía mínima no se percibe en la exploración física, el diagnóstico requiere la realización de exploraciones complementarias en enfermos cuya apariencia es normal. La demostración del trastorno cognitivo se realiza con pruebas neuropsicológicas. Existen diversas opciones para realizar el diagnóstico, cada una de ellas con sus ventajas e inconvenientes. Son técnicas fáciles de utilizar y que no precisan gran tecnología. Su principal limitación es que no son aplicables a pacientes con problemas sensoriales, como defectos de visión o audición, ni para pacientes analfabetos. En esta última circunstancia se recomienda utilizar pruebas neurofisiológicas, como los potenciales evocados. La realización de las pruebas neuropsicológicas requiere seguir unos criterios de calidad, para lo que es necesaria la supervisión de un neuropsicólogo. Los resultados se deben comparar con valores de la normalidad estratificados por edad, sexo y nivel educativo del paciente. Para su empleo repetitivo es necesario tener en cuenta el efecto del aprendizaje con la realización de los test. Para disminuir este efecto se pueden emplear diversas versiones de un mismo test. La valoración neuropsicológica implica la realización de varios test que exploran diversos dominios. El perfil de déficit neuropsicológico que caracteriza la encefalopatía mínima es subcortical. Predominan los defectos en pruebas de atención, velocidad de procesamiento, función ejecutiva y praxis motora. La prevalencia de encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis hepática es elevada, pero depende del grado de insuficiencia hepática. Afecta en torno a un 20% de los pacientes con buena función hepática (Child-Pugh A) y algo más de la mitad de aquellos con una cirrosis hepática avanzada (Child-Pugh B o C). Otros factores que se asocian a la presencia de encefalopatía mínima son: una edad superior a 60 años, el consumo crónico de alcohol, la colocación de un TIPS, la cirugía de derivación portosistémica, el antecedente previo de encefalopatía hepática clínica y la presencia de varices esofágicas. El conjunto de factores de riesgo

citados puede ayudar a identificar los pacientes con un mayor riesgo de padecer encefalopatía mínima. Está bien demostrado que el tratamiento de la encefalopatía mínima mejora las pruebas neuropsicológicas. Basándose en esta observación, diversos autores han propuesto realizar un tratamiento de todos los pacientes con encefalopatía mínima. La principal crítica a esta recomendación es la ausencia de estudios que evalúen si la mejoría neuropsicológica se asocia a una mejoría en parámetros de calidad de vida. Un estudio realizado en La India ha observado una mejoría significativa de la calidad de vida después de 1 mes de tratamiento con lactulosa. Estos resultados han sido criticados debido a que el índice empleado (Sickness Impact Profile) no detectaba los síntomas gastrointestinales que habitualmente causa la lactulosa, aspecto que los autores atribuyeron a diferencias culturales de la población india. No hay una recomendación genérica para iniciar tratamiento en un paciente con encefalopatía mínima. Esta decisión debe tomarse teniendo en cuenta los beneficios sobre la calidad de vida y los posibles efectos adversos de éste. Para ello es útil el empleo de indicadores que midan el impacto de la encefalopatía hepática en la actividad cotidiana. Además, idealmente se debería realizar una evaluación "ciega", para lo que pueden emplearse, además del tratamiento de la encefalopatía, alternativas en forma de placebo y medir el efecto sobre indicadores de calidad de vida y parámetros neuropsicológicos en diferentes periodos.

La EH engloba un amplio espectro de manifestaciones clínicas, de gravedad muy variable, desde formas asintomáticas y solo destacadas en pruebas neuropsicológicas hasta el coma hepático. La mayoría de los pacientes presentan una cirrosis hepática, pero la EH también puede ser secundaria a trastornos de la vascularización hepática sin lesión del parénquima. Las alteraciones afectan el comportamiento, personalidad, inteligencia, neuromotricidad y nivel de conciencia. La encefalopatía hepática se clasifica en encefalopatía aguda, crónica y subclínica. La forma aguda es el resultado de un brusco e intenso deterioro de la función hepática, como sucede en la falla hepática aguda, cirrosis y/o derivación portosistémica. La encefalopatía hepática crónica consiste en la existencia de episodios recurrentes de síndrome confusional o síntomas neurológicos persistentes (ataxia, disartria, temblor). Se ve en paciente con cirrosis hepática que presentan grandes colaterales portosistémicas, bien sean espontáneas, quirúrgicas o secundarias a derivación portosistémica percutánea intrahepática. La encefalopatía mínima corresponde a un trastorno cognitivo que se pone de manifiesto en pruebas neuropsicológicas o neurofisiológicas puesto que el paciente muestra un aspecto normal. Las manifestaciones clínicas son de dos clases: alteraciones neuropsiquiátricas y alteraciones neuromusculares. Las primeras son las de un síndrome confusional, y pueden desarrollarse en forma rápida o lenta. Las alteraciones neuromusculares consisten en asterixis y signos piramidales (paresia, hiperreflexia, clonus y signo de Babinski), los cuales pueden ser unilaterales y complican el diagnóstico diferencial. Los síntomas que permiten el diagnóstico de EH se han clasificado en diferentes grados. Se refiere a datos que pueden obtenerse de la observación y de un mínimo interrogatorio del paciente. En los estadios II y III el examen físico puede comprobar asterixis provocando la hiperextensión de algunos grupos musculares, más frecuente es el de la mano sobre el antebrazo. No se trata de un verdadero temblor sino de un cese momentáneo de la contracción con recuperación de la misma. Durante el episodio pueden aparecer, aunque no sea habitual, signos de focalidad, y en la fase de coma es posible identificar signos de descerebración. Incluso éstos últimos pueden ser reversibles y los episodios frecuentemente acaban con recuperación completa. En el caso de los pacientes con cirrosis que permanecen hospitalizados con motivo de un episodio de EH, o en aquéllos que tienen riesgo de desarrollarla, la mejoría, o empeoramiento, del nivel de conciencia y de los signos referidos en la tabla 1 puede establecerse con la observación periódica de los mismos y documentarse mediante procedimientos fáciles que se han utilizado tradicionalmente en la clínica, como la escritura de su nombre o la ejecución de algunos dibujos fáciles.

TABLA 1

Escala de West Haven para la gradación semicuantitativa de la encefalopatía hepática

Grado 0

Normal

Grado 1

Trastorno leve de la conciencia

Euforia o ansiedad

Disminución de la atención

Dificultad para realizar sumas simples

Grado 2

Letargia o apatía

Mínima desorientación temporal y/o espacial

Discretos cambios de la personalidad

Comportamiento inapropiado

Dificultad para realizar restas simples

Grado 3

Somnolencia/semiestupor con respuesta a estímulos verbales

Intensa desorientación

Confusión

Grado 4

Coma

Reproducción autorizada por John Wiley and Sons, Publishers.

Dada la falta de especificidad de los signos neuropsíquicos que configuran la EH, es necesario descartar enfermedades psiquiátricas o neurológicas previas o de instauración simultánea con el comienzo de los síntomas. En los estudios cerebrales con técnicas de imagen se identifican con frecuencia signos residuales de patología vascular y atrofia, en algunos casos relacionables con el alcohol. Pero, además, se consideran alteraciones neurológicas directamente relacionadas con cirrosis la mielopatía hepática (paraparesia espástica con hiperreflexia –que regresa después del trasplante– y una degeneración hepatolenticular con signos extrapiramidales y cerebelosos sobre la que tiene efecto beneficioso o el tratamiento de la EH).

Para la detección de la EH se dispone de herramientas diagnósticas clínicas (los criterios West Haven), bioquímicas (el amonio), neuropsicológicas (la prueba de conexión numérica) y neurofisiológicas (el electroencefalograma, los potenciales evocados). El diagnóstico se logra al reunir varios signos clínicos como:

- Alteraciones del estado mental: sirve para graduar el estado de encefalopatía hepática.
- Asterixis: no es específico de encefalopatía hepática, no suele estar presente en las fases más avanzadas de la enfermedad, es el signo más importante que revela la alteración extrapiramidal.
- Fetor hepático: es un olor dulzón peculiar en el aliento de algunos pacientes con encefalopatía hepática, no se correlaciona con la intensidad de la misma, es inconstante y difícil de definir.
- Trazados electrofisiológicos: se evidencia lentificación del ritmo y su intensidad se correlaciona con el estado clínico; también muestra alargamiento de latencias y modificaciones en las ondas de los potenciales evocados.

El diagnóstico de encefalopatía es clínico; los exámenes complementarios se utilizan para apoyar un diagnóstico dudoso, graduar en forma objetiva la encefalopatía y la respuesta al tratamiento, detectar pacientes con encefalopatía subclínica y en el diagnóstico diferencial. Los síntomas de la EH son muy variables, prácticamente puede aparecer cualquier signo de los que provocan las enfermedades neurológicas o psiquiátricas. La presencia de cualquier alteración relacionada con el comportamiento, la actividad motora o la conciencia debe hacer sospechar el comienzo de EH en pacientes previamente diagnosticados de cirrosis hepática; y en el caso de ausencia de antecedentes debe incluirse esta enfermedad entre los diagnósticos a confirmar. Una vez descartadas otras causas de encefalopatía es preciso establecer el grado y seguir la evolución. La gradación del episodio en cada momento se hace aplicando los criterios que se incluyen en escalas, la más extendida es la de West Haven (tabla 1), aunque se han propuesto otras alternativas. Tener en cuenta las limitaciones en la enfermedad de Wilson con manifestaciones neurológicas. La práctica de técnicas de imagen puede ser útil para descartar lesiones cerebrales sólo cuando se dude de la naturaleza de la alteración neurológica y, en este caso, tiene utilidad el hallazgo, mediante resonancia magnética (RM), de un aumento de la señal a nivel de los núcleos de la base, especialmente en globus pallidus, signo de EH. La tasa de amoniemia, que puede servir de ayuda, no es un dato diagnóstico irrefutable para asegurar o descartar EH. La situación es diferente para la encefalopatía mínima cuyo diagnóstico, al no exhibir síntomas clínicos relevantes, precisa otros procedimientos. Se han utilizado los potenciales evocados visuales y auditivos, aislados o en combinación con un test psicométrico, pero en la actualidad se acepta que una batería de estos últimos representa la mejor opción por- que exploran gran parte del espectro de las alteraciones, son fáciles de realizar, no precisan personal especializado, se ven poco influidos por la repetición y tienen bajo coste. En Europa se recomienda el uso del Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES), que consiste en la aplicación de cinco pruebas. La base fundamental para el diagnóstico es la evaluación clínica y el examen físico. Se debe pensar en encefalopatía hepática cuando uno se enfrenta ante un paciente que tiene disfunción hepática severa y alteración neurológica y del estado de conciencia. También se deben realizar exámenes básicos para descartar otras causas de encefalopatía (p.ej. hipoglucémica, por desequilibrio hidroelectrolítico, por hipoxemia). Las

alteraciones que en el examen clínico hacen pensar en hepatopatía importante son diversos. Algunos de los más frecuentes son: telangiectasias en araña en la piel, eritema palmar, pérdida de vello púbico y axilar, ginecomastia, aumento del tamaño de parótidas, ictericia, ascitis y circulación colateral, esplenomegalia, xantomas y evidencia de rascado por colestasis. Pruebas de laboratorio deben incluir un perfil hepático completo en donde se aprecian elevaciones de aminotransferasas, fosfatasa alcalina y bilirrubinas. Es frecuente la prolongación del tiempo de protrombina por coagulopatía, y la leucopenia y trombocitopenia por hiperesplenismo. No hay cambios neurológicos específicos en la encefalopatía hepática. En general, lo más apreciable es una alteración en el estado de conciencia y una disfunción motora generalizada. Cambios iniciales pueden presentarse con somnolencia y alteración del patrón normal del sueño. Puede evolucionar hasta el estupor y el coma dependiendo de la severidad del cuadro clínico. Alteraciones en la personalidad y en el nivel intelectual también son evidentes. En estadios iniciales se puede presentar irritabilidad y a veces personalidad agresiva con comportamiento inapropiado, y a medida que va progresando, el estado de conciencia se va deteriorando.

Distinguir la encefalopatía hepática de otras causas agudas y crónicas de alteración del estado mental, puede ser difícil en pacientes con cirrosis hepática. Algunas de las enfermedades con las cuales se debe realizar el diagnóstico diferencial son las siguientes:

- Lesiones intracraneales tales como hematoma subdural, sangramiento intracraneal, traumas, tumores y abscesos.
- Infecciones como las meningitis, encefalitis y abscesos intracraneales.
- Encefalopatía metabólica como la hipoglucemia, desequilibrio electrolítico y la uremia.
- Hiperamonemia de otras causas como la secundaria a la ureterosigmoidostomía y errores innatos del ciclo de la urea.
- Encefalopatía tóxica por ingestión de alcohol como la intoxicación aguda, síndrome de abstinencia y encefalopatía de Wernicke.
- Encefalopatía tóxica por medicamentos como los sedantes hipnóticos, antidepresivos, agentes antipsicóticos y salicilatos.
- Síndrome orgánico cerebral.
- Encefalopatía postictal.

La encefalopatía hepática debe ser manejada teniendo en consideración varios aspectos. Primero, manejo de la encefalopatía en sí; segundo, buscar y corregir los factores precipitantes; tercero, estudio y manejo de la enfermedad hepática de base. El tratamiento de la encefalopatía hepática debe iniciarse lo antes posible y el objetivo principal del mismo es corregir los factores precipitantes y actuar directamente sobre los mecanismos fisiopatológicos involucrados en su etiopatogenia. A pesar de que la EH es un cuadro bien conocido en la práctica clínica, y que los médicos la han tratado desde hace muchos años, todavía no hay evidencia definitiva sobre el efecto de la mayoría de las medidas terapéuticas propuestas. Ésta es la consecuencia de la falta de homogeneidad en la situación de los pacientes en que aparece, y de los numerosos factores que pueden desencadenarla, algunos de los cuales se identifican y corrigen con facilidad, mientras otros corresponden a déficits establecidos de difícil modificación. Las escasas guías y recomendaciones sobre el tratamiento de la EH han tenido pocas modificaciones en el último decenio, en comparación con las que tratan otras complicaciones de la cirrosis y se debe, sobre todo, a la dificultad de obtener estudios controlados fiables. La comprobación de signos clínicos de EH supone la remisión del paciente a un centro hospitalario para tomar las medidas generales necesarias en los casos de alteraciones de la conciencia (procedimientos para mantener la vía aérea cuando sea necesario, sondaje nasogástrico); el ingreso en la Unidad de cuidados Intensivos, especialmente si se encuentra en grado 3-4, depende de las características del establecimiento.

Algunas de las medidas terapéuticas necesarias para el tratamiento de las complicaciones de la cirrosis hepática pueden inducir o incrementar mecanismos que favorecen la aparición de EH. La depleción de volumen secundaria al excesivo efecto de diuréticos o catárticos (que también pueden inducir trastornos electrolíticos) pueden ser tratados adecuadamente. También es posible actuar sobre la hemorragia digestiva, corregir el estreñimiento, interrumpir la ingesta de una cantidad inapropiadamente alta de proteínas, tratar las infecciones y los desequilibrios electrolíticos o suspender la administración de sedantes o analgésicos (si se tratara de benzodiazepinas es la única indicación para utilizar flumazenil, antagonista de sus receptores). La superposición de un episodio agudo sobre el hígado cirrótico (hepatitis alcohólica, vírica o tóxica, entre otros) requiere la eliminación del agente causal, pero su efecto será lento y la evolución dependerá de ello en gran parte.

La limpieza mediante enemas elimina parte del amoniaco presente en el colon y de los sustratos que permiten su producción, siendo particularmente efectivo si ha tenido lugar sangrado digestivo. Este objetivo también se consigue con laxantes catárticos. Los disacáridos no absorbibles (lactulosa y lactitol) producen aceleración del tránsito, modificación de la flora y descenso del pH local, lo que inhibe la síntesis y la difusión del amoniaco. Sobre la efectividad del tratamiento no ha existido información adecuada a causa de las pequeñas series incluidas en diversos estudios, y en una revisión sistemática no se demostró un efecto beneficioso, aunque sí en la prevención de recidiva después de un episodio de EH. Se administran por vía oral en una dosis de 60-80 g cada 24 horas en 3-4 tomas, si es necesario por sonda nasogástrica, y puede dar lugar a flatulencia y dolor abdominal, así como provocar alteraciones hidroelectrolíticas, por lo que es necesario regular la dosis según el efecto. También, en los pacientes con estadio avanzado de EH, en forma de enemas (200 g de lactulosa en 800 cc de agua, 2-3 veces cada 24 horas) hasta la resolución del episodio. Posteriormente, y en especial si se trata de encefalopatía persistente, en la dosis suficiente para conseguir 2-3 deposiciones pastosas al día. Shukla y colaboradores compararon el uso de lactulosa y probióticos en el tratamiento de la encefalopatía hepática a través de un metaanálisis: tres estudios cumplieron sus criterios de inclusión y establecieron que el uso de la lactulosa no se relaciona con diferencias en cuanto al éxito al tratamiento con comparación con los probióticos (RR 0.79; IC0.5, 1.2; $p = 0.34$); por lo tanto, se estableció que el uso de ambos fármacos puede ser adecuado en los pacientes con encefalopatía hepática.

El tratamiento con antibióticos escasamente absorbibles se empezó a utilizar antes incluso que los disacáridos, con la intención de destruir la flora proteolítica productora de amoniaco. La falta de evidencia sobre su efectividad se debe a las mismas razones que en el caso de los disacáridos³⁶. Se han utilizado neomicina o paramomicina (2-4 g cada 24 horas en 2-3 tomas) y metronidazol (250 mg cada 8-12 horas) por vía oral o a través de sonda nasogástrica tienen presumiblemente efectividad similar, y también posibilidad de provocar efectos secundarios de importancia. Recientemente ha aparecido un estudio controlado con rifaximina (antibiótico mínimamente absorbible y que no precisa modificación de dosis de acuerdo con la función renal, derivado de la rifamicina) que a la dosis de 550 mg dos veces cada 24 horas (vía oral) disminuye significativamente la recidiva de EH en pacientes recuperados de un episodio previo y reduce la tasa de ingresos por encefalopatía, con efectos adversos similares a los que se registraron en el grupo que recibió placebo. Indirectamente puede suponerse que también es superior a lactulosa, administrada simultáneamente a casi la totalidad de los pacientes incluidos. Un metaanálisis que analiza el efecto de prebióticos (lactulosa), probióticos (diferentes bacterias) y simbióticos (los anteriores simultáneamente) ha mostrado efectos favorables en la encefalopatía mínima, aunque lactulosa ofreció los mejores resultados. El empleo de L-ornitina-L-aspartato (LOLA) ofrece sustancias precursoras para la síntesis de glutamina a las células perivenosas, aportando aspartato que luego se transforma en dicarboxilato. De esta manera se puede acelerar la detoxificación del amonio con la formación de glutamina a través de la

glutamina sintetasa. La LOLA también acelera la detoxificación reversible (provisional) del amonio a través de la síntesis de glutamina en el hígado, en el encéfalo y en el tejido muscular.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La encefalopatía hepática es un problema importante de Salud Pública, que ha ido creciendo gracias a las pocas políticas de control de venta de bebidas etílicas, como principal etiología de la misma. Los pacientes con etilismo crónico y daño hepático padecen de esta complicación frecuentemente desencadenada por múltiples causas siendo los procesos infecciosos la causa más frecuente de la misma. Parte de la terapéutica de la encefalopatía hepática va dirigida hacia la corrección de la causa desencadenante, sin embargo, no se tienen un tratamiento antiamonio de elección como parte fundamental del tratamiento integral de esta patología.

PREGUNTA CIENTIFICA:

¿Si comparamos tres diferentes tipos de tratamiento antiamonio para encefalopatía hepática, como lo son la lactulosa metronidazol y LOLA, qué tan eficaces son cada uno por separado en disminuir el grado de encefalopatía hepática, aunado al tratamiento de la causa desencadenante, así como disminuir los niveles de amonio en sangre venosa?

JUSTIFICACIÓN:

La encefalopatía hepática es una complicación aguda y crónica muy frecuente en los pacientes con diagnóstico de Insuficiencia Hepática con clasificación B o C de Child-Pugh. El arsenal de tratamiento que se tiene para la enfermedad es muy grande con diferentes mecanismos de acción, pero con un solo propósito, disminuir los niveles de amonio a nivel sanguíneo; sin embargo no existen estudios controlados que demuestren la efectividad de cada uno de forma aislada. El presente trabajo tiene como objetivo demostrar que cada uno de ellos por sí solos, aunado al tratamiento empleado de la causa desencadenante, puede disminuir el grado de encefalopatía hepática así como los niveles de amonio en sangre venosa.

OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL:

Comparar la eficacia individual de distintas medidas antiamonio aunado a la terapéutica empleada de la causa desencadenante, como tratamiento de la encefalopatía hepática.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Comparar la eficacia individual de lactulosa frente a metronidazol y LOLA aunado a la terapéutica empleada de la causa desencadenante, como tratamiento de la encefalopatía hepática del grado I a grado IV según la escala de West Haven.
- Comparar la eficacia individual de lactulosa frente a metronidazol y LOLA en los diferentes grados de encefalopatía aunado a la terapéutica empleada de la causa desencadenante, mediante medición de niveles de amonio previo al tratamiento y posterior al tratamiento.
- Medición de días de estancia hospitalaria en cada uno de los grupos a comparar.

PLANTEAMIENTO DE HIPÓTESIS:

HIPOTESIS NULA:

El tratamiento individual con lactulosa no es más eficaz que el tratamiento con metronidazol o con LOLA para mejorar el grado de encefalopatía hepática así como disminuir los niveles de amonio en sangre venosa aunado a la terapéutica empleada de la causa desencadenante, en pacientes con insuficiencia hepática.

HIPOTESIS ALTERNA:

El tratamiento individual con lactulosa es mejor que el tratamiento con metronidazol o con LOLA para mejorar el grado de encefalopatía hepática así como disminuir los niveles de amonio en sangre venosa aunado a la terapéutica empleada de la causa desencadenante, en pacientes con insuficiencia hepática.

METODOLOGÍA

DISEÑO DE ESTUDIO:

Estudio experimental, comparativo, longitudinal prospectivo de tipo ensayo clínico controlado aleatorizado y cegado.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico insuficiencia hepática de etiología etílica, clasificación B o C de la escala Child-Pugh.
- Pacientes con diagnóstico a su ingreso hospitalario, de encefalopatía hepática grado II a IV según clasificación de West Haven.
- Pacientes que firmen consentimiento informado, o en su defecto algún familiar responsable que firme consentimiento informado.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:

- Pacientes con encefalopatía metabólica de etiología no hepática
- Pacientes con encefalopatía urémica
- Pacientes con Enfermedad Renal Crónica
- Pacientes con Síndrome Hepatorrenal de cualquier grado
- Pacientes que abandonen el tratamiento

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Paciente o en su caso familiar que no acepte tratamiento desde un inicio
- Paciente o en su caso familiar que no firme consentimiento informado

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se tomarán pacientes hospitalizados con diagnóstico de Encefalopatía Hepática del piso de Medicina Interna de los Hospitales Ticoman y Xoco; se determinará grado de la misma de forma clínica a través de la escala de graduación de West Haven para encefalopatía hepática. Se realizará toma de muestra de sangre venosa para medir niveles de amonio previo al inicio de tratamiento. Posteriormente se asignará de forma aleatoria y cegada a cada uno de los pacientes un tratamiento antiamonio, aunado al tratamiento etiológico que desencadenó la encefalopatía hepática, a base de lactulosa o metronidazol o LOLA sin importar vía de administración o dosis señalada. Al término del tratamiento, previo a su egreso se realizará toma de muestra de sangre venosa y se realizará nuevamente medición de los niveles de amonio para realizar comparación entre ellos. Además, se realizará clínicamente evaluación del grado de encefalopatía a su egreso, y se realizará una comparación del grado de encefalopatía a su ingreso y egreso en cada grupo, así como se comparará los días de estancia hospitalaria en cada uno de los grupos. Se realizó cálculo de la muestra para determinar número de participantes a comparar en cada grupo a través de la fórmula para comparación de medias. Se obtuvo una muestra total de 60 pacientes, n=20 por cada grupo a comparar. En el estudio participaron 88 pacientes, 30 pacientes en el grupo de lactulosa 29 pacientes en el grupo metronidazol y 29 pacientes en el grupo LOLA. A cada uno de los participantes se les dio a firmar consentimiento informado sobre el estudio a realizar. El estudio se realizó con base a las normas bioéticas de la declaración de Helsinki y se mandó a revisión por comité de Ética del Hospital General Xoco. El análisis estadístico se llevó a cabo de la siguiente manera: se utilizó Chi cuadrada para variables cualitativas en el caso de la encefalopatía hepática: se realizó prueba de ANOVA para comparación de medias en el caso de los días de estancia hospitalaria por cada grupo a comparar reportándose el resultado en media, así como sus respectivos intervalos de confianza. Por último, se realizó prueba de Wilcoxon para comparar niveles de amonio pre y postratamiento antiamonio. Se tomó como estadísticamente significativo una $p < 0.05$. El análisis estadístico se llevó a cabo a través del programa SPSS en su versión 20.

CÁLCULO DE LA MUESTRA:

3.3. Tamaño muestral para la comparación de dos medias

$$n = \frac{2(z_{\alpha} + z_{\beta})^2 s^2}{d^2}$$

donde: n son los individuos necesarios en cada una de las muestras;

z_{α} es el valor z correspondiente al riesgo deseado;

z_{β} es el valor z correspondiente al riesgo deseado;

s^2 es la varianza de la variable cuantitativa que tiene el grupo control o de referencia;

d es el valor mínimo de la diferencia que se desea detectar (datos cuantitativos).

Si sustituimos la fórmula:

$$n = (2)(1.96 + 0.84)^2 (10) / (3)^2$$

Tamaño de la muestra: 17.4 pacientes por cada uno de los grupos medir

VARIABLES A MEDIR:

VARIABLE / CATEGORÍA	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	DEFINICIÓN OPERACIONAL	PRUEBA ESTADISTICA
Grado de Encefalopatía	Dependiente	Cualitativa ordinal	Medición del grado de Encefalopatía Hepática a través de la clasificación de West Haven.	Chi cuadrada
Niveles de amonio	Dependiente	Cuantitativa continua	Medición de niveles de amonio previo al tratamiento y al término de éste.	Prueba de Wilcoxon
Días de estancia hospitalaria	Dependiente	Cuantitativa discreta	Días de estancia hospitalaria por grupo y tratamiento seleccionado	ANOVA
Tratamiento	Independiente	Cualitativa nominal	Tratamiento a comparar (hepamerz lactulosa metronidazol)	Chi cuadrada, ANOVA y prueba de Wilcoxon
Clasificación de IH		Cualitativa ordinal	Se basará en la clasificación de Child-Pugh	Porcentajes

Cronograma

ACTIVIDAD 2013-2014	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O
Elección de asesores y elección de tema para protocolo de investigación	x	x	x	x	x															
Recolección de material bibliográfico necesario para marco teórico						x	x													
Recolección de datos sobresalientes para plantear pregunta científica								x												
Obtener Planteamiento del problema justificación									x											
Obtención de Objetivo General y Objetivos secundario										x										
Planteamiento de hipótesis nula y alterna 2014											x	x								
Calculo de la muestra y presentación al asesor de tesis	x																			
Presentación de protocolo ante Comité de Ética seleccionado		x	x																	
Aceptación de protocolo por Comité de Ética				x	x															
Recolección de datos 2015						x	x	x	x	x										
Recolección de datos											x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Análisis de los datos																				x
Conclusiones perspectivas y revisión																				x

Hoja para recabar datos

Comparación individual con lactulosa vs metronidazol vs hepamerz en el tratamiento de la encefalopatía hepática.

Servicio de Procedencia: Hospitalización [REDACTED]

FECHA DE INGRESO	FECHA DE EGRESO	CLASIFICACION CHIDL-PUGH	DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA	SEXO	EDAD	GRADO DE ENCEFALOPATIA AL INGRESO	DÍA EN QUE REMITE LA ENCEFALOPATÍA A HEPÁTICA	GRADO DE ENCEFALOPATIA A SU EGRESO	CAUSA DE ENCEFALOPATÍA	NIVEL DE AMONIO PREVIO AL TRATAMIENTO	TRATAMIENTO	NIVEL DE AMONIO AL TERMINO DE TRATAMIENTO
25/08/14	5/09/14	B	11 días	M	69 años	III	5 días	I	IVU	210.2	METRONIDAZOL	116
4/08/14	9/09/14	B	5 días	M	50 años	II	4 días	II	IVU	300.8	LACTULOSA	250.2
4/09/14	12/09/14	B	7 días	M	44 años	I	3 días	I	STDA/ Hepatitis alcohólica	127.8	LACTULOSA	120.1
5/09/14	15/09/14	C	10 días	M	43 años	IV	4 días	II	STDA	181.8	METRONIDAZOL	177
8/09/14	14/09/14	B	6 días	F	70 años	I	3 días	I	IVU	73.5	METRONIDAZOL	106
13/09/14	17/09/14	B	4 días	M	51 años	III	1 día	I	Trasgresión farmacológica	200.1	LACTULOSA	190.2
18/09/14	24/09/14	C	6 días	M	38 años	III	2 días	II	Hepatitis alcohólica	437.2	LACTULOSA	379.4
18/10/14	6/11/14	C	19 días	F	50 años	IV	6 días	I	Neumonía por bronco aspiración	110.3	LACTULOSA	174.1
9/10/14	6/11/19	C	28 días	M	54 años	III	12 días	II	Trasgresión farmacológica	254.9	LACTULOSA	260.1
22/10/14	13/11/14	B	22 días	M	56 años	III	10 días	I	CAD	59.8	METRONIDAZOL	63.5
24/11/14	14/12/14	C	20 días	M	31 años	III	10 días	I	STDA/Hepatitis Alcohólica	98	METRONIDAZOL	70.4
3/12/14	10/12/14	C	10 días	F	52 años	III	5 días	II	STDA	111.9	LACTULOSA	120.9
2/12/14	12/12/14	C	10 días	M	42 años	II	8 días	II	IVU	82.3	LACTULOSA	84.2
8/12/14	18/12/14	C	10 días	F	77 años	II	4 días	I	IVU	189.8	LACTULOSA	165.2
10/01/15	17/01/15	C	7 días	M	55 años	III	3 días	I	Neumonía nosocomial	61.6	LACTULOSA	60.9
28/12/14	25/01/15	B	28 días	M	37 años	IV	13 días	II	IVU	222.1	METRONIDAZOL	180.7
7/01/15	14/01/15	C	7 días	M	66 años	II	5 días	I	Celulitis	134.9	LACTULOSA	130.7
17/01/15	19/01/15	C	7 días	M	34 años	II	5 días	II	IVU	128.6	METRONIDAZOL	128
23/01/15	13/02/15	B	21 días	F	69 años	II	12 días	II	PBE	102.3	METRONIDAZOL	103.5
24/01/15	7/02/15	C	14 días	F	54 años	III	7 días	II	PBE	74.1	LACTULOSA	80.6
29/01/15	27/03/15	C	57 días	F	54 años	III	15 días	I	STDA	73.3	LACTULOSA	65.8
13/03/15	16/03/15	C	3 días	F	54 años	II	1 día	I	IVU	170.8	LACTULOSA	94.6
09/03/15	17/03/14	C	8 días	M	53 años	II	5 días	II	IVU	117	HEPAMERZ	86.3
09/03/15	16/03/15	B	8 días	M	31 años	III	4 días	II	IVU	107.3	HEPAMERZ	87.6
12/03/15	20/03/15	B	8 días	F	29 años	III	3 días	I	IVU	159.3	HEPAMERZ	150.2
12/03/15	17/03/15	C	5 días	M	25 años	IV	3 días	II	STDA	145.3	HEPAMERZ	154
12/03/15	19/03/15	C	7 días	M	65 años	IV	5 días	I	Hepatitis Alcohólica	112.5	HEPAMERZ	99.6
15/03/15	20/03/15	C	5 días	M	45 años	III	2 días	I	IVU	98.6	HEPAMERZ	102.5
15/03/15	23/03/15	B	8 días	F	54 años	III	2 días	III	STDA	147.4	HEPAMERZ	78.6
16/03/15	22/03/15	B	6 días	F	50 años	III	3 días	III	STDA	198.6	HEPAMERZ	200
17/03/15	24/03/15	C	7 días	M	47 años	II	4 días	II	Hepatitis alcohólica	88.6	HEPAMERZ	85.3
18/03/15	23/03/15	C	5 días	M	40 años	IV	2 días	II	Transgresión farmacológica	87.9	HEPAMERZ	99.6
18/03/15	28/03/15	C	10 días	M	45 años	III	7 días	I	Transgresión farmacológica	99.1	HEPAMERZ	81.2
19/03/15	30/03/15	C	11 días	M	50 años	III	5 días	II	STDA	396.1	LACTULOSA	320.8
25/03/15	31/03/15	C	6 días	M	41 años	II	2 días	II	STDA	50	LACTULOSA	35.8
31/03/15	5/04/15	B	5 días	M	53 años	II	2 días	III	IVU	256.9	LACTULOSA	596.7
24/04/15	7/05/15	C	20 días	M	49 años	II	8 días	IV	IVU	85	METRONIDAZOL	120.5
21/04/15	24/05/15	C	3 días	M	40 años	I	1 día	I	STDA	134.8	LACTULOSA	118.3
06/04/15	24/05/15	C	18 días	M	34 años	III	10 días	III	IVU	81.4	LACTULOSA	90.4
5/05/15	19/05/14	C	14 días	M	62 años	III	10 días	I	IVU	91.6	METRONIDAZOL	271
12/05/15	16/05/15	C	4 días	F	52 años	III	2 días	I	IVU	110.5	LACTULOSA	104.2
14/05/05	19/05/15	B	5 días	M	72 años	IV	1 día	II	STDA	391	LACTULOSA	306.8
16/05/15	31/05/15	C	15 días	M	50 años	II	6 días	IV	STDA	924.2	LACTULOSA	958.5
17/06/15	25/06/15	C	8 días	F	67 años	II	3 días	III	PBE	83.2	METRONIDAZOL	120.3
17/06/15	24/06/15	C	7 días	M	62 años	II	4 días	II	IVU	194.1	LACTULOSA	101.3
13/06/15	23/06/15	C	10 días	M	56 años	I	5 días	I	IVU	392.4	METRONIDAZOL	274.3
18/07/15	5/08/15	C	18 días	F	46 años	I	4 días	I	IVU	389	LACTULOSA	72.4
10/07/15	24/07/15	C	14 días	F	46 años	IV	12 días	II	NEUMONIA	329	LACTULOSA	247.2

17/07/15	27/07/15	C	10 días	M	51 años	III	5 días	II	Hepatitis Alcohólica	219	METRONIDAZOL	527
18/07/15	31/07/15	B	13 días	M	73 años	II	6 días	I	IVU	683.3	HEPAMERZ	246.2
18/07/15	28/07/15	B	10 días	M	45 años	III	4 días	II	Celulitis	142.8	HEPAMERZ	150.2
20/07/15	28/07/15	C	8 días	M	78 años	II	3 días	II	PBE	65.3	HEPAMERZ	56.9
22/07/15	31/07/15	C	9 días	M	51 años	III	2 días	I	STDA	45.6	HEPAMERZ	33.5
30/06/15	10/07/15	C	10 días	F	39 años	III	6 días	I	PBE	325.6	HEPAMERZ	310.2
25/07/15	30/07/15	B	5 días	M	40 años	IV	1 día	II	Transgresión farmacológica	78.6	HEPAMERZ	81.3
29/07/15	11/08/15	C	13 días	F	48 años	II	4 días	II	IVU	88.1	METRONIDAZOL	102.3
8/09/15	11/08/15	C	3 días	F	51 años	IV	3 días	II	IVU	331.3	HEPAMERZ	420.5
6/08/15	14/08/15	B	8 días	F	56 años	III	5 días	I	IVU	252.9	HEPAMERZ	328
7/08/15	14/08/15	B	7 días	F	29 años	III	3 días	I	Transgresión farmacológica	110.2	HEPAMERZ	95.6
10/08/15	20/08/15	B	10 días	M	36 años	II	2 días	II	IVU	91.7	HEPAMERZ	100
12/08/15	21/08/15	C	9 días	F	56 años	IV	5 días	II	STDA	168.7	HEPAMERZ	159.6
12/08/15	19/08/15	B	7 días	M	49 años	II	4 días	I	LRA	147.9	HEPAMERZ	120.3
13/08/15	18/08/15	C	5 días	M	35 años	III	2 días	II	STDA	198.3	HEPAMERZ	102.3
13/08/15	18/08/15	C	5 días	M	69 años	IV	3 días	I	PBE	137.5	LACTULOSA	125.3
13/08/15	20/08/15	C	7 días	M	44 años	IV	4 días	II	Hepatitis Alcohólica	659.7	METRONIDAZOL	421.0
25/08/15	30/08/15	C	5 días	M	35 años	II	4 días	II	LRA	530.2	METRONIDAZOL	529.3
26/08/15	03/09/15	B	8 días	F	61 años	III	5 días	II	IVU	215.4	HEPAMERZ	199.8
28/08/15	31/08/15	C	4 días	M	43 años	II	3 días	II	IVU	355.7	HEPAMERZ	355.8
27/08/15	01/09/15	B	6 días	F	67 años	II	3 días	I	IVU	187.9	METRONIDAZOL	148.9
10/08/15	16/08/15	B	7 días	M	54 años	II	4 días	II	Celulitis	225	METRONIDAZOL	198.6
10/08/15	15/08/15	B	5 días	M	52 años	IV	2 días	II	Hepatitis alcohólica	456.3	METRONIDAZOL	396.3
11/08/15	20/08/15	C	9 días	M	71 años	II	2 días	II	IVU	98.6	HEPAMERZ	85.3
12/08/15	23/08/15	C	11 días	M	62 años	II	4 días	I	Neumonía	118.6	HEPAMERZ	100.2
12/08/15	17/08/15	C	5 días	F	42 años	IV	1 día	III	STDA	314.2	METRONIDAZOL	325.3
13/08/15	18/05/15	C	5 días	F	32 años	III	3 días	III	IVU	145.3	METRONIDAZOL	98.3
15/08/15	20/08/15	B	5 días	M	28 años	II	3 días	II	IVU	112.3	METRONIDAZOL	125.3
20/08/15	28/05/15	B	8 días	M	69 años	II	3 días	I	STDA	98.6	METRONIDAZOL	45.6
22/05/15	28/05/15	C	6 días	M	76 años	III	3 días	I	Hepatitis Alcohólica	90.6	METRONIDAZOL	96.3
25/08/15	30/08/15	C	5 días	M	68 años	II	3 días	II	IVU	125.7	METRONIDAZOL	145.3
26/05/15	31/05/15	C	5 días	F	31 años	IV	2 días	I	Neumonía	259.7	METRONIDAZOL	258.6
28/08/15	03/09/15	B	6 días	M	32 años	IV	4 días	I	LRA	356.4	METRONIDAZOL	300.3
31/08/15	5/09/15	C	6 días	M	56 años	II	3 días	II	LRA	331	METRONIDAZOL	289.6
31/08/15	05/09/15	C	6 días	M	75 años	II	4 días	II	STDA	153	METRONIDAZOL	156
01/09/15	07/06/15	B	6 días	M	38 años	III	3 días	II	IVU	253.6	LACTULOSA	200.3
06/09/15	12/09/15	C	6 días	F	49 años	IV	2 días	II	IVU	214.5	LACTULOSA	225.3
07/09/15	15/09/15	C	8 días	M	59 años	II	3 días	III	Neumonía	198.6	LACTULOSA	96.3
10/09/15	18/09/15	C	8 días	M	39 años	IV	5 días	III	STDA	145.6	LACTULOSA	156.3
16/09/15	23/09/15	C	7 días	M	43 años	IV	6 días	II	STDA	455.7	HEPAMERZ	321.9

RESULTADOS:

En el estudio participaron 88 pacientes de los cuales la mayoría fueron del género masculino con el 69.3% (figura 1). El promedio de edad de la población en general fue de 50.5±13 años (tabla 1).

Figura 1: Proporción de la población por género.

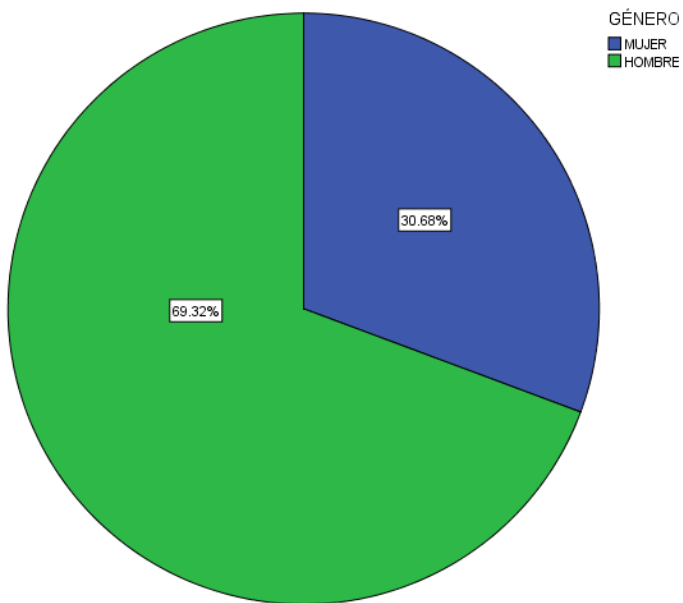
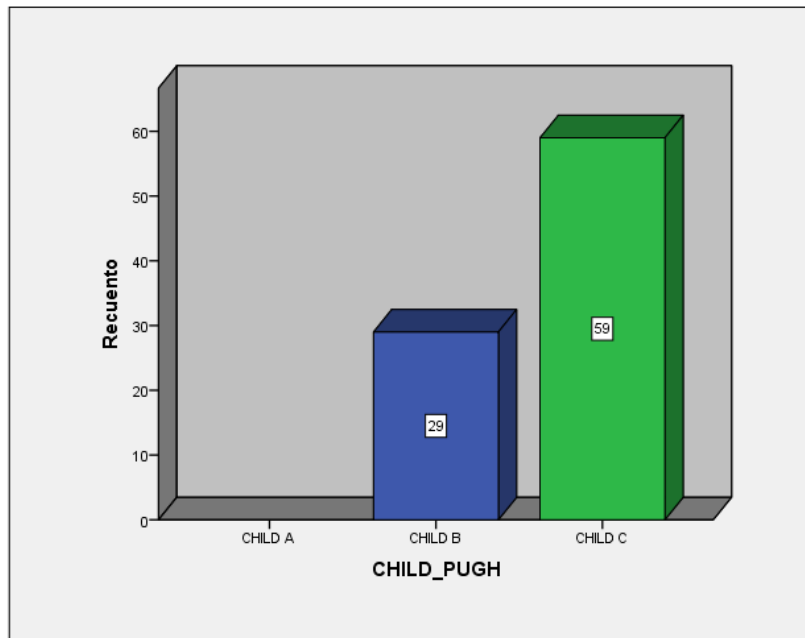


TABLA 1

	N	Media	Desv. típ.
EDAD	88	50.52	13.074
N válido (según lista)	88		

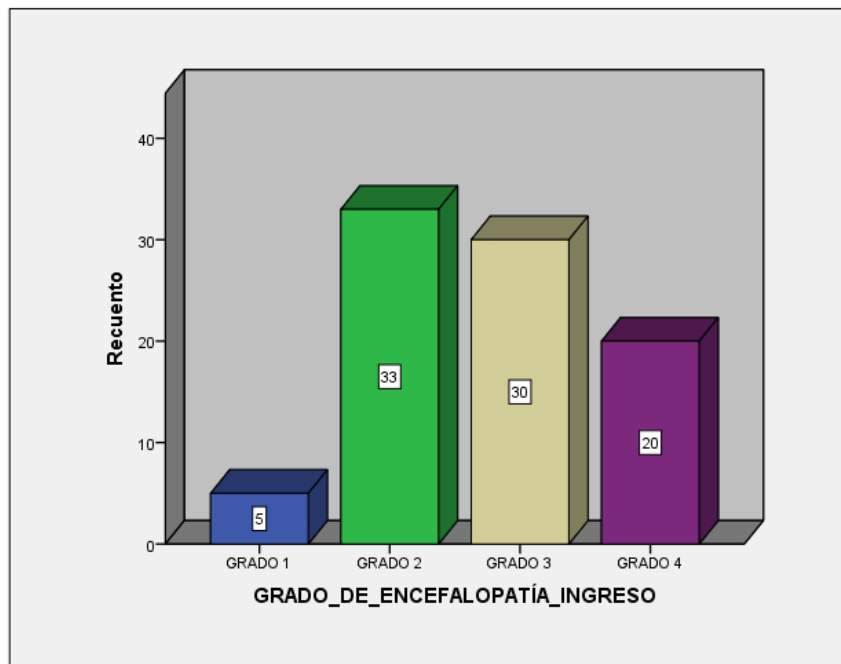
La mayoría de los pacientes tuvieron insuficiencia hepática Child C con 59 casos (figura 2), seguido por el Child B con 29 casos y sin ningún caso de Child A.

Figura 2: Grado de insuficiencia hepática de la población.



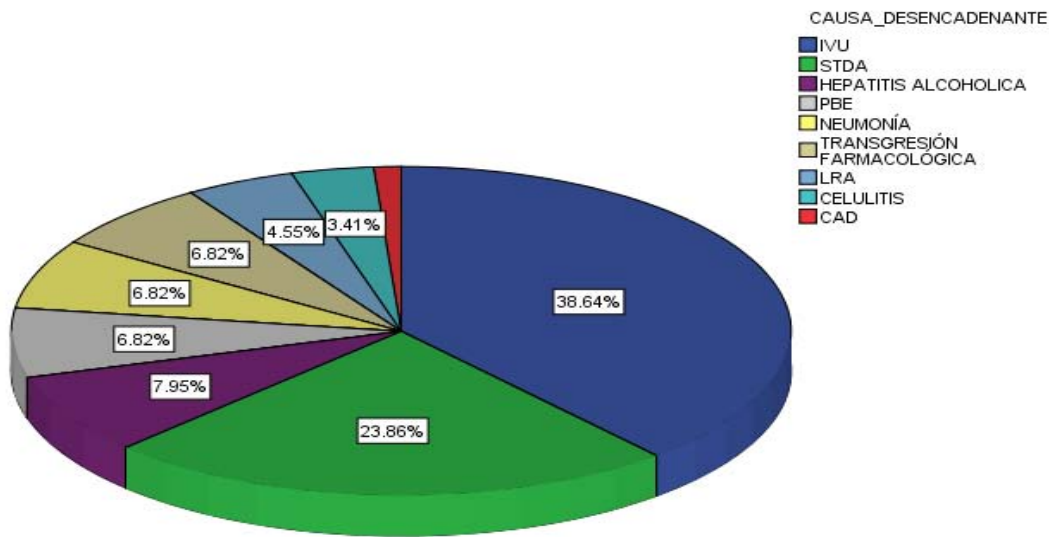
En la siguiente gráfica (figura 3) se observa que la mayoría de los pacientes tuvo grado 2 de encefalopatía hepática con 33 casos, seguido por el grado 3 con 30 casos.

Figura 3: Grado de encefalopatía en la población.



En la siguiente gráfica (figura 4) se observa la proporción de las causas que favorecieron el desarrollo de la encefalopatía hepática en la población de estudio. Se encontró como la causa de mayor prevalencia a la infección de vías urinarias con el 38.64%, seguido por el sangrado de tubo digestivo alto con un 23.86% y en tercer lugar a la hepatitis alcohólica con un 7.95%.

Figura 4: Proporción de la causa desencadenante en la población.



En la tabla 2 se muestra la comparación de características clínicas de base entre los grupos de tratamiento. Los valores de p demuestran que los 3 grupos fueron homogéneos.

TABLA 2	LACTULOSA	METRONIDAZOL	LOLA	p
	N = 30	N = 29	N = 29	
EDAD (media±DE)	51.3±10.3	51.8±15.2	48.3±13.4	.549
AMONIO PRETRATAMIENTO (media±DE)	217.8±172.6	209.7±150.3	180.9±136.9	.631
GÉNERO				
MUJER	10	8	9	.891
HOMBRE	20	21	20	
ETIOLOGÍA				
IVU¹	11	12	11	.475
STDA²	9	5	7	
TF³	2	0	4	
HA⁴	1	4	2	
NEUMONÍA	4	1	1	
CAD⁵	0	1	0	
CELULITIS	1	1	1	
PBE⁶	2	2	2	
LRA⁷	0	3	1	
CHILD-PUGH				
A	0	0	0	.171
B	6	11	12	
C	24	18	17	
ENCEFALOPATÍA DE INGRESO				
GRADO 1	3	2	0	.565
GRADO 2	10	13	10	
GRADO 3	11	7	12	
GRADO 4	6	7	7	

1. Infección de vías urinarias, 2. Sangrado de tubo digestivo alto, 3. Transgresión farmacológica, 4. Hepatitis alcohólica, 5. Cetoacidosis diabética, 6. Peritonitis bacteriana, 7. Lesión renal aguda.

Utilizando la prueba de χ^2 se determinó la asociación entre los grupos de tratamiento y la mejoría de los pacientes entendida esta como la disminución del grado de encefalopatía hepática al momento del egreso en comparación al grado del ingreso del paciente. El mayor porcentaje de mejoría lo obtuvo la LOLA con un 72%, seguido por la lactulosa con un 63%.

Tabla de contingencia TRATAMIENTO * MEJORÍA

Recuento

		MEJORÍA		Total
		PRESENTE	AUSENTE	
TRATAMIENTO	LACTULOSA	19	11	30
	METRONIDAZOL	15	14	29
	HEPAMERZ	21	8	29
Total		55	33	88

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2.662 ^a	2	→ .264
Razón de verosimilitudes	2.675	2	.262
Asociación lineal por lineal	.493	1	.483
Prueba de McNemar-Bowker	.	.	. ^b
N de casos válidos	88		

Se realizó la comparación de medias de los días de estancia hospitalaria entre los tres grupos de tratamiento utilizando la prueba ANOVA. La LOLA tuvo la media menor con 7.59 ± 2.2 días.

DÍAS_HOSPITALIZACIÓN

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
LACTULOSA	30	10.87	10.431	1.904	6.97	14.76	3	57
METRONIDAZOL	29	9.90	6.327	1.175	7.49	12.30	5	28
HEPAMERZ	29	7.59	2.260	.420	6.73	8.45	3	13
Total	88	9.47	7.260	.774	7.93	11.00	3	57

ANOVA de un factor

DÍAS_HOSPITALIZACIÓN

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	166.707	2	83.353	1.603	→ .207
Intra-grupos	4419.191	85	51.990		
Total	4585.898	87			

Descriptivos

DESCENSO_DE_AMONIO

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
LACTULOSA	30	36.4900	62.93561	11.49042	12.9895	59.9905	.00	316.60
METRONIDAZOL	29	29.3207	51.08321	9.48591	9.8897	48.7517	.00	238.70
HEPAMERZ	29	33.2345	83.46485	15.49903	1.4862	64.9828	.00	437.10
Total	88	33.0545	66.41472	7.07983	18.9826	47.1265	.00	437.10

En la tabla de arriba se observa las medias del descenso de amonio en cada uno de los tres grupos y aunque hay diferencias numéricas hay que observar la desviación estándar (desviación típica) las cuales son muy amplias y son los que nos impiden identificar diferencia estadísticamente significativa con una $p = .919$. El método para la comparación de medias que se utilizó fue ANOVA.

ANOVA de un factor

DESCENSO_DE_AMONIO

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	759.318	2	379.659	.084	→ .919
Intra-grupos	382990.340	85	4505.769		
Total	383749.658	87			

Además del ANOVA también se realizó por medio de Kruskal-Wallis (método no paramétrico) el cual tampoco identifica diferencias significativas.

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La distribución de DESCENSO_DE_AMONIO es la misma entre las categorías de TRATAMIENTO.	Prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes	→ .768	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es .05

Se realizó la comparación de medias para muestras relacionadas de los niveles séricos de amonio pre vs postratamiento de cada uno de los 3 grupos de tratamiento.

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	AMONIO_PRE_LACTULOSA	217.8867	30	172.68484	31.52779
	AMONIO_POS_LACTULOSA	197.7633	30	185.17228	33.80768
Par 2	AMONIO_PRE_METRONIDAZOL	209.7069	29	150.37133	27.92325
	AMONIO_POS_METRONIDAZOL	203.2828	29	133.25680	24.74517
Par 3	AMONIO_PRE_HEPAMERZ	180.9586	29	136.94706	25.43043
	AMONIO_POS_HEPAMERZ	154.9138	29	101.35017	18.82025

Para esta comparación se utilizó la prueba de Wilcoxon.

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La mediana de las diferencias entre AMONIO_PRE_LACTULOSA y AMONIO_POS_LACTULOSA es igual a 0.	Prueba de Wilcoxon de los rangos con signo de muestras relacionadas	.028	Rechazar la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es .05.

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La mediana de las diferencias entre AMONIO_PRE_METRONIDAZOL y AMONIO_POS_METRONIDAZOL es igual a 0.	Prueba de Wilcoxon de los rangos con signo de muestras relacionadas	.294	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es .05.

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La mediana de las diferencias entre AMONIO_PRE_HEPAMERZ y AMONIO_POS_HEPAMERZ es igual a 0.	Prueba de Wilcoxon de los rangos con signo de muestras relacionadas	.009	Rechazar la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es .05.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio aborda un tema muy relevante en nuestro medio, debido a la alta prevalencia de la encefalopatía hepática y sus potenciales consecuencias, esta secundaria a la venta y consumo de bebidas alcohólicas. Es fundamental establecer una terapéutica eficaz, segura y accesible para disminuir la morbimortalidad de esta patología, incluyendo así un estricto seguimiento de los pacientes durante su estancia hospitalaria para evitar complicaciones y, así mismo un seguimiento extrahospitalario que nos permita saber si realmente el tratamiento es eficaz y sobre todo, si realmente el paciente lleva un estricto apego al mismo.

Los resultados de nuestro estudio indican que numéricamente la LOLA obtuvo el mayor porcentaje de mejoría (72%) de la encefalopatía hepática, seguido por la lactulosa (63%), pero sin alcanzar significancia estadística.

En cuanto a los días de estancia intrahospitalaria el grupo de tratamiento con menor promedio en días fue la LOLA (7.5 días), seguido por el metronidazol (9.9 días) y en tercer lugar el grupo que recibió lactulosa (10.8 días), sin alcanzar significancia estadística. Cabe destacar que en estudios retrospectivos se ha mencionado que la media de estancia hospitalaria en pacientes con encefalopatía hepática es de 10 días, lo cual nos lleva al cuestionamiento de que, varios de los pacientes que se estudiaron en el presente protocolo sobrepasaron la media e incluso tuvieron estancias hospitalarias prolongadas entrando a la discusión de si es realmente efectivo el tratamiento o existen algunos otros factores que influyen en la estancia prolongada de los pacientes.

Estas diferencias numéricas pueden estar en relación a los resultados de la disminución de la concentración de amonio, en donde en el grupo que recibió LOLA se encontró la mayor disminución de los niveles de amonio de manera significativa ($p < .01$). El grupo que recibió lactulosa también tuvo descenso significativo ($p < .05$) en los niveles de amonio.

Llama la atención que el grupo de tratamiento con metronidazol tuvo el menor porcentaje de mejoría y no alcanzo disminución significativa en las concentraciones de amonio. Sin embargo, se realizó el cálculo de las medias de cada uno de los grupos en cuestión del descenso de cifras de amonio, se realizó comparación global entre los tres grupos sin encontrarse una significancia estadística en dicho análisis con un $p=0.919$, esto quizás explicado por los intervalos de confianza tan grandes que se encuentran en cada uno de los grupos, lo que nos lleva a pensar si realmente existe una relación entre los niveles de amonio y el grado de encefalopatía hepática.

Otro punto importante de discusión es quizás la forma de administración del tratamiento antiamonio. Algunos estudios retrospectivos comentan que la administración oral tiene ventajas en cuanto a absorción biodisponibilidad y tiempo de acción más temprana que la administración intravenosa, sin embargo no se establece como regla que la administración oral o intravenosa del tratamiento antiamonio mejore los síntomas de encefalopatía hepática así como, mejore los niveles de amonio y a su vez disminuya los días de estancia hospitalaria. Nuestro estudio no abordó como variable la administración del medicamento, que quizás pueda abrir camino a nuevos diseños experimentales para conocer realmente la farmacocinética y farmacodinamia del tratamiento antiamonio, pero sobre todo, determinar su significancia en la morbimortalidad intra y extrahospitalaria de los pacientes con encefalopatía hepática.

Estos resultados sugieren que el tratamiento más eficaz para la encefalopatía hepática en nuestra población de estudio fue el hepamerz, seguido por la lactulosa y que al aumentar el tamaño de la muestra se detectarían las diferencias significativas no identificadas en nuestro estudio.

CONCLUSIONES

1. En los 3 grupos de tratamiento la mayoría de los pacientes mejoraron, sin embargo, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre alguno de los grupos de tratamiento y la mejoría de la encefalopatía hepática con un valor de $p > 0.05$.
2. Se realizó la comparación de los días de estancia hospitalaria entre los tres grupos de tratamiento sin encontrar diferencia estadísticamente significativa con un valor de $p > 0.05$.
3. Se realizó comparación de la disminución de los niveles de amonio intergrupales sin encontrarse diferencia estadísticamente significativa con un valor de $p > 0.05$.
4. Se encontró disminución de la concentración de amonio después del tratamiento en los 3 grupos, pero solo de manera estadísticamente significativa en el grupo que recibió lactulosa ($p < 0.05$) y el grupo que recibió LOLA ($p < 0.01$), no así en el grupo que recibió metronidazol ($p > 0.05$).
5. Se concluye que el tratamiento con lactulosa y LOLA disminuye de manera significativa la concentración de amonio en pacientes con encefalopatía hepática aunado al tratamiento de la causa desencadenante de la misma, sin encontrar diferencias significativas en cuanto a mejoría ni en los días de estancia intrahospitalaria.
6. Se concluye también que a pesar de esta disminución significativa de amonio en los grupos lactulosa y LOLA, no hubo diferencia significativa en el descenso de amonio al realizar la comparación simultánea de los tres grupos.

PERSPECTIVAS

Se realizarán nuevos estudios idealmente multicéntricos, con mayor tamaño de muestra, que contemplen posibles variables confusoras que nos permitan realizar análisis multivariados para poder establecer con mayor precisión la eficacia de los tratamientos antiamonio para el control y remisión de la encefalopatía hepática. Además, se realizarán estudios que contemplen la forma de administración del tratamiento antiamonio y su impacto en la morbimortalidad intra y extrahospitalaria. Así mismo es importante realizar estudios de seguimiento a un determinado tiempo para determinar qué factores extrahospitalarios influyen en un empeoramiento en el grado de encefalopatía hepática una vez que el paciente ha presentado un episodio inicial y, si existen variables que se pueden medir y que nos ayudarían a establecer pautas o guías de diagnóstico temprano y tratamiento preventivo.

También será importante realizar estudios acerca de la encefalopatía hepática mínima, una nueva forma de clasificar esta patología, y si existen factores asociados en especial énfasis, a los factores neuropsiquiátricos y su diagnóstico temprano como una forma de prevención de las complicaciones de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abdo-Francis JM, Pérez-Hernández JL, Hinojosa-Ruiz A, Hernández-Vásquez JR. Disminución de la estancia hospitalaria con el uso de L-ornitina L-aspartato (LOLA) en pacientes con encefalopatía hepática. *Rev Gastroenterol Mex*, Vol. 75, Núm. 2, 2010;2(75):135-141.
2. Poo JL, Góngora J, Sánchez-Avila F, Aguilar-Castillo S, et al. Efficacy of oral L-ornithine-L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy. Results of a randomized, lactulose-controlled study. *Ann Hepatol*. 2006;5:281-8.
3. David Kershenovich. Alcohol y alcoholismo: definiciones actuales, mecanismos de daño y tratamiento clínico. *Rev Gastroenterol Mex*, Vol. 75, Supl. 2;Supl.2(75):177-17 2010
4. Tan HH, Virmani S, Martin P. Controversies in the management of alcoholic liver disease. *Mt Sinai J Med* 2009;76:484-498.
5. Heidelbaugh JJ, Sherbondy M. Cirrhosis and chronic liver failure. Part II: Complications and treatment. *Am Fam Physician* 2006;74:765-74, 779.
6. Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1043-50.
7. Bajaj BS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:537-47.
8. Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, Amodio P, Shawcross DL, Butterworth RF, Morgan MY. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy – an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:739-47.
9. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2010;362:1071-81.
10. Abdo Francis JM, Pérez-Hernández JL, Hinojosa-Ruiz A, Hernández-Vásquez JR. Disminución de la estancia hospitalaria con el uso de L-ornitina L-aspartato (LOLA) en pacientes con encefalopatía hepática. *Rev Gastroenterol Mex* 2010;2(75):135-141.
11. Poo JL, Góngora J, Sánchez-Avila F, Aguilar-Castillo S, et al. Efficacy of oral L-ornithine-L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy. Results of a randomized, lactulose-controlled study. *Ann Hepatol*. 2006;5:281-8.
12. Gavilanes Alberto, Cedeño Ricardo, Carló Marcela. Eficacia de la terapia combinada lactulosa/l-ornitina- l-aspartato vs. lactulosa en encefalopatía hepática hiperamonémica: estudio retrospectivo en el hospital “Luis Vernaza”, Guayaquil, Ecuador. Enero 2006 a diciembre 2010. *Rev. Med. FCM-UCSG*, Año 2010, vol.16 N°4;257-265.
13. Riggio O, Ridola L, Pasquale C. Hepatic encephalopathy therapy: an overview. *World J Gastro Pharmacol Ther* 2010;1(2):54-63
14. J. Aguilar Reina. Encefalopatía hepática *Medicine*. 2012;11(11):652-9
15. Bismuth M, Funakoshia N, Cadranel JF, Blanca p. Hepatic encephalopathy: from pathophysiology to therapeutic management *European J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23:8-22.

ANEXOS:



SECRETARÍA DE
SALUD



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título: Comparación individual de tres terapias antiamonio para tratamiento de la encefalopatía hepática

México D.F. a ___ de _____ del 20__

Yo _____ que me identifico con
_____ y con domicilio

Se me ha explicado ampliamente por el **C. David Davila Sosa**, autor principal del proyecto de investigación ya mencionado, a participar en el mismo siéndome explicado el objetivo del estudio, los procedimientos a realizar en el mismo así como sus beneficios y complicaciones antes durante y posterior a la investigación.

Así mismo se me explica que los datos que proporcione se manejarán de forma confidencial, que los investigadores darán uso correcto de los datos obtenidos durante la investigación y que, no se me está dando remuneración social o económica al momento de participar en este protocolo de investigación.

Yo _____ acepto los términos de este consentimiento informado, el cual se basó en las normas bioéticas médicas según la Declaración de Helsinki.

Nombre y firma del participante _____

Nombre y firma del autor principal _____

Nombre y firma del familiar o representante legal _____

Nombre y firma de testigo 1 _____

Nombre y firma de testigo 2 _____