



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

HOSPITAL GENERAL DR. FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ ISSSTE

TÍTULO

RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE L ORNITINA L ASPARTATO CON
3, 6 Y 9 GR EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE
ENCEFALOPATIA HEPATICA MINIMA EN EL HOSPITAL FERNANDO
QUIROZ GUTIERREZ.

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA
EN MEDICINA INTERNA.

PRESENTA:

DR. ROBERTO SALVADOR URIBE SANCHEZ.

ASESORES DE TESIS

DRA. GRACIELA TORRES MENDOZA.

DR. EMMANUEL MELGAREJO ESTEFAN

DR. DANIEL LOPEZ HERNANDEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DRA. NORMA LOURDES CRUZ SANCHEZ

DIRECTORA DEL HOSPITAL.

DR. EMMANUEL MELGAREJO ESTEFAN

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN Y ASESOR DE TESIS.

DRA. GRACIELA TORRES MENDOZA

ASESOR DE TESIS.

DR. DANIEL LOPEZ HERNANDEZ

ASESOR DE TESIS.

DR. LUIS GERARDO GARCIA DEMUNER

PROFESOR TITULAR DEL CURSO.

ÍNDICE

RESÚMEN	3
ABSTRACT	4
INTRODUCCIÓN	5
MARCO TEORICO.....	6
JUSTIFICACIÓN.....	14
HIPÓTESIS.....	14
OBJETIVOS	15
MATERIAL Y MÉTODOS	17
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIONES.....	23
BIBLIOGRAFÍA.....	24
ANEXOS	27
ABREVIATURAS.....	29

RESÚMEN

Introducción: La encefalopatía hepática mínima (MHE) es la primera fase en el espectro clínico de la encefalopatía hepática. Hasta el momento no hay evidencia en la literatura si el éxito del tratamiento con LOLA está ligado a la dosis de éste medicamento en pacientes seleccionados

Objetivos: Comparar el rendimiento psicomotriz, con la prueba Flicker, en pacientes con diagnóstico de encefalopatía hepática mínima, tratados con dosis de 3, 6 y 9 gr de LOLA y determinar cuál dosis demuestra un mejor rendimiento.

Material y Métodos: Se realizó un estudio observacional, transversal, comparativo, retrospectivo, bajo un muestreo no probabilístico por conveniencia, que cumplieron con los criterios de inclusión. Se usó una hoja de recolección de datos, posteriormente se almacenaron en una base de datos de cómputo SPSS 22, con realización posterior de Chi cuadrada y prueba de Kruskal Wallis.

Resultados: se incluyeron 63 pacientes con criterios de inclusión de los cuales 26 (40.6%) correspondieron a pacientes del sexo femenino y 38 (59.4 %) a pacientes del género masculino, las causas más frecuentes de insuficiencia hepática fueron alcohólica en un 37.5%, esteatosis hepática (NASH) en un 23.5% y causadas por Virus de Hepatitis C en un 15.6%, en el grupo control de pacientes en tratamiento con las dosis previamente establecidas mediante prueba de Kruskal Wallis para muestras independientes se encontró una p de 0.006 a favor que el éxito del tratamiento con LOLA está ligado a la dosis.

Conclusiones: El éxito de tratamiento con L Ornitina L Aspartato está ligado a la dosis administrada en pacientes seleccionados, sin diferencias en características paraclínicas.

Palabras claves: encefalopatía hepática mínima, L Ornitina L Asparto, amonio, frecuencia crítica al parpadeo, cirrosis hepática.

ABSTRACT.

Introduction: Minimum hepatic encephalopathy (MHE) is the first phase in the clinical spectrum of hepatic encephalopathy. So far there is no evidence in the literature if the success of treatment with LOLA is attached to the dose of this medicine in selected patients.

Objectives: Compare the psychomotor performance, with the Flicker test, in patients with a diagnosis of minimal hepatic encephalopathy, treated with doses of 3, 6 and 9 grams of LOLA and determine which dose demonstrates better performance.

Material and Methods: An observational, cross-sectional, comparative, retrospective study was carried out under by non-probabilistic sampling for convenience, which met the inclusion criteria. A data collection sheet was used, subsequently stored in an SPSS 22 computation database, with subsequent realization of Chi square and Kruskal Wallis test.

Results: 63 patients were included with inclusion criteria of which 26 (40.6%) corresponded to female patients and 38 (59.4%) to male patients, the most frequent causes of liver failure were alcoholic in 37.5%, hepatic steatosis (NASH) in 23.5% and caused by Hepatitis C Virus in 15.6%, the control group of patients under treatment with the doses previously established by Kruskal Wallis test for independent samples a p of 0.006 was found in favor that the success of the treatment with LOLA is attached to the dose.

Conclusions: The success of treatment with L Ornithine L Aspartate is attached to the dose administered in selected patients, without differences in paraclinical characteristics. Keywords: minimal hepatic encephalopathy, L Ornithine L Asparto, ammonia, critical frequency of blinking, liver cirrhosis.

Keywords: minimal hepatic encephalopathy, L Ornithine L Asparto, ammonia, critical frequency of blinking, liver cirrhosis.

INTRODUCCIÓN

La encefalopatía hepática mínima (MHE) es la primera fase en el espectro clínico de la encefalopatía hepática que ocurre hasta en el 30% -84% de los pacientes con cirrosis. Los pacientes con MHE tienen deficiencias en las funciones cognitivas como atención, tiempo de reacción, vigilancia y coordinación. Está asociada con una disminución de la calidad de vida y un mayor riesgo a accidentes de tráfico o en el trabajo y muerte. También aumenta el riesgo de encefalopatía hepática manifiesta.

En México no se cuenta con datos estadísticos que indiquen la prevalencia de la encefalopatía hepática mínima debido a que es una patología que generalmente se diagnostica con apoyo de herramientas de valoración psicométrica.

Se han estudiado alternativas a la lactulosa para el manejo de la MHE debido a la serie de efectos adversos y la pobre adherencia al mismo, desde yogurt con probióticos, antibióticos con ingesta indefinida y L ornitina L aspartato (LOLA). Con respecto a este último medicamento no está descrito si la reversión de encefalopatía hepática mínima es ligada a la dosis del mismo. Los estudios han demostrado que LOLA resulta en la reducción de los niveles plasmáticos de amoníaco y en la mejora de las puntuaciones anormales de las pruebas psicométricas, pero las observaciones recientes sugieren que la reducción de los niveles de amoníaco plasmático con la administración de LOLA puede estar asociada a un aumento posterior del amoníaco una vez que LOLA es interrumpido, manejando dosis incluso de 18 mg al día (9). La L-ornitina L-aspartato parece ser un medicamento útil por la farmacocinética del mismo, pero se deben realizar más estudios para confirmar su beneficio en pacientes con encefalopatía grados III y IV. Por otro lado, no existen datos suficientes para rechazar su uso en pacientes con daño renal, por lo que en este grupo su uso debe ser cauteloso. Por lo tanto, bajo la evidencia actual, la aplicación de LOLA debe ser orientada principalmente a los grados I y II de encefalopatía incluyendo la MHE. Hasta el momento no hay evidencia en la literatura si el éxito del tratamiento

con LOLA está ligado a la dosis de éste medicamento en pacientes seleccionados.

MARCO TEORICO:

El término encefalopatía hepática mínima se aplica a una población de pacientes con cirrosis que son "clínicamente normales" pero muestran anomalías de la cognición y / o variables neurofisiológicas.¹

Diferentes proyectos han estimado que la prevalencia de MHE entre pacientes con cirrosis oscila en un margen de 30 a 84%. La encefalopatía hepática mínima representa la etapa preclínica de la enfermedad que está presente en aproximadamente 80% de pacientes cirróticos⁹.

De acuerdo con la edad y el nivel de educación del paciente, se modifica la prevalencia de MHE en pacientes con cirrosis compensada a un rango de 25% a 35%. En términos generales, se considera que la prevalencia de MHE en pacientes con enfermedades hepatopatía crónica es aproximadamente del 50% lo que sugiere una necesidad para la detección de pacientes en riesgo¹². En base a algunos estudios hay pacientes, con una alta tasa de pruebas positivas, y en una importante cantidad (26.3%) desarrollaron una encefalopatía hepática, generalmente precipitada por una complicación asociada de la cirrosis. La encefalopatía hepática mínima parece ser un útil indicador de la reserva hepática.

En México, existen análisis sobre la tendencia de las enfermedades hepáticas y concluye que hacia el año 2020 existirán aproximadamente 1.5 millones de casos de hepatopatía crónica que serán susceptibles de encefalopatía hepática lo cual implicará un serio problema de salud pública.

No hay por el momento literatura nacional ni en el ISSSTE que reporte la incidencia y prevalencia actual.

La encefalopatía hepática mínima se caracteriza por una disfunción cognitiva específica y compleja que es independiente de la disfunción del sueño o problemas con la inteligencia general. Aunque se denomina "mínima", la encefalopatía hepática mínima puede tener un impacto de largo alcance sobre la calidad de vida, la capacidad de funcionar en la vida diaria y la progresión a la encefalopatía hepática manifiesta.

Los pacientes con encefalopatía hepática mínima muestran ralentización psicomotora y disfunción ejecutiva, mientras que otras habilidades cognitivas están relativamente conservadas. Esto apunta a un trastorno que afecta principalmente el área prefrontal del cerebro y los circuitos entre los ganglios basales y la corteza prefrontal.

La asociación entre la neurotoxicidad del amoníaco y la EH fue sugerida por estudios clínicos en los que se realizó anastomosis portal cava (fístula de Eck) y se desarrollaron manifestaciones neurológicas cuando se alimentaron con carne. El amoníaco se genera en los intestinos de diferentes fuentes: componentes nitrogenados de la dieta, desaminación de la glutamina y descomposición de la urea por la ureasa presente en la flora del colon.

Independientemente de las características de las manifestaciones neurológicas y del tipo de enfermedad hepática, el vínculo entre ellas es la encefalopatía hepática causada por los efectos en el cerebro de sustancias que en circunstancias normales son metabolizadas eficientemente por el hígado.

El amonio se genera en los intestinos por vías diferentes: componentes nitrogenados de la dieta, desaminación de la glutamina y descomposición de la urea por la ureasa presente en la flora bacteriana del colon. Estas características se conocen desde hace muchos años y han sido la base para diseñar tratamientos para el manejo de la encefalopatía hepática en la modulación de la generación intestinal de amonio. Después de su liberación y activación de diferentes

receptores postsinápticos, el glutamato se elimina de la hendidura sináptica por los transportadores ubicados en los astrocitos. En estas células el glutamato se transforma en glutamina con la incorporación de una molécula de amoníaco y se transporta a la neurona presináptica, donde la glutamina será transformada nuevamente en glutamato. Este ciclo se ve afectado en varias etapas por el amoníaco, lo que ha llevado a la propuesta de que la neurotransmisión glutamatérgica dañada induce parte de las manifestaciones neurológicas de la encefalopatía hepática.

La actividad osmótica de la glutamina promueve desplazamiento del agua a las células que causa un bajo grado de edema que luego se compensa con la liberación de mioinositol. El alto consumo de energía que implica este el proceso conduce al estrés oxidativo que se acompaña de disfunción celular y alteración de la neurotransmisión especialmente de glutamato y ácido γ -aminobutírico (GABA) (figura 1)¹⁴.

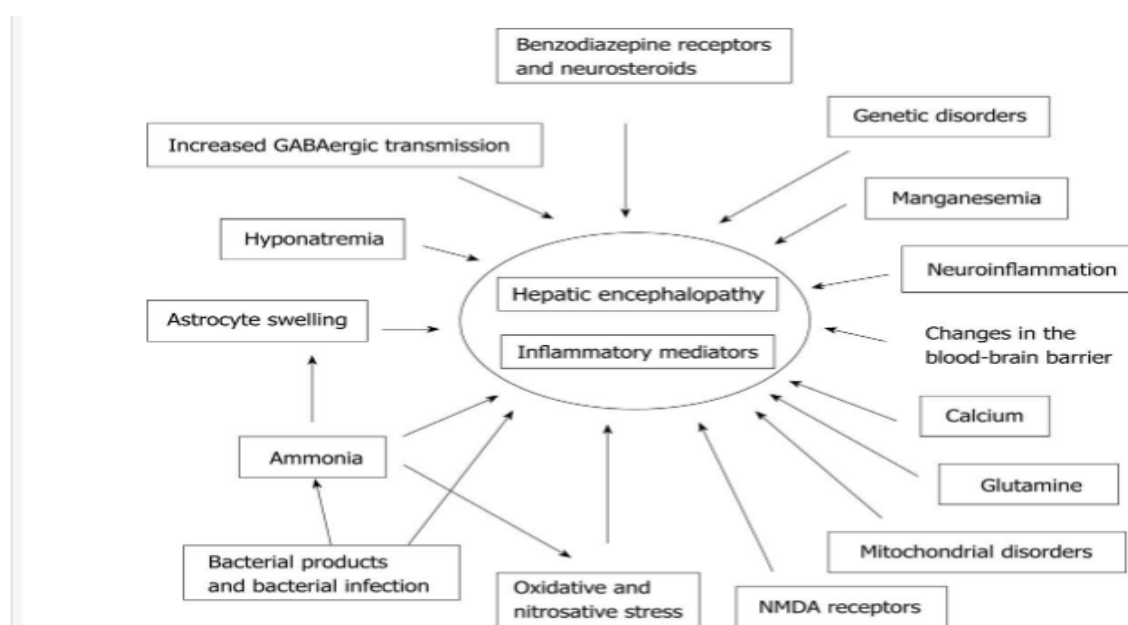


FIGURA 1: Factores que intervienen en la fisiopatología de la encefalopatía hepática.

El noventa por ciento del amonio se metaboliza en el hígado por el ciclo de la urea. En enfermedad hepática crónica, clásicamente cirrosis, otros órganos ejercen la función de desintoxicación, en este caso el músculo esquelético debido a su capacidad para sintetizar glutamina. Otros inhibidores de la actividad neuronal como el manganeso y las benzodiazepinas endógenas también se han descrito ¹³.

Las estrategias para la detección de MHE se dividen en dos tipos principales: psicométricas y pruebas neuropsicológicas. El uso de prueba varía según a disponibilidad, costo y regulaciones locales. Dentro de las pruebas psicométricas se encuentra la puntuación psicológica de encefalopatía hepática (PHES) el cual mide funciones cognitivas complejas que incluyen atención, precisión, velocidad de trabajo y orientación visual. En promedio se necesita de 15 minutos para completarse y el tiempo de finalización es un factor para el cálculo del puntaje. Actualmente está disponible en varios idiomas y en cuatro versiones ajustadas por edad para minimizar el fenómeno de aprendizaje producido por la repetición. Esta batería se caracteriza por 5 pruebas las cuales consisten en prueba de símbolo de dígito, prueba de conexión de número A, prueba de conexión de número B, conectar la prueba de puntos y la prueba de conexión de línea discontinua ¹⁰

Dentro de las pruebas computarizadas se encuentra el control inhibitorio de parpadeo (Flicker) en la cual el paciente mira una pantalla sobre la cual aleatoriamente aparecen letras intermitentes La prueba requiere que el enfoque del paciente solo en las letras 'X' y 'Y' y presione un botón cuando una de las letras está precedida por la otra. Se requiere inhibición para evitar presionar el botón cuando aparecen los distractores 'X-X', 'Y-Y'. La prueba del tiempo de reacción se basa en el registro del tiempo de reacción motora escuchando un estímulo auditivo a través de auriculares. Al emitir dicho estímulo, el paciente debe presionar un botón ¹⁶.

Esta descrita en la literatura otra variante de la prueba en la que consiste en colocar en el campo visual del paciente una luz que parpadea a una elevada frecuencia de manera que se ve un foco de luz constante. De forma progresiva disminuye la frecuencia del parpadeo, con lo que la luz pasa a apreciarse como una luz intermitente. El sujeto que realiza el test debe identificar el momento en el que la luz pasa de ser continua a intermitente. Esta luz parpadeante es emitida por una luz led roja oprimiendo un botón que está conectada a la fuente emisora de luz. El resultado permite la identificación si el origen del deterioro cognitivo es metabólico u orgánico estableciendo como punto de corte que los pacientes con encefalopatía hepática mínima tardan en detectar este fino parpadeo menor a una frecuencia de 39 HZ. No está influenciado por edad o sexo ni por fenómenos de aprendizaje En los pacientes con encefalopatía hepática mínima se provoca una disminución de la frecuencia crítica del parpadeo. Los estudios recientes sobre el control inhibitorio y las pruebas de frecuencia de parpadeo crítico son alentadores, ya que estas pruebas pueden aumentar las tasas de diagnóstico de encefalopatía hepática mínima sin necesidad de un psicólogo ¹⁹.

En relación al tratamiento de la MHE en una reciente conferencia de consenso se promulgó la lactulosa como la primera opción de terapia para MHE en concordancia con los datos del estudio anterior y la encuesta de la Asociación Americana para el estudio de Enfermedades Hepáticas. Sin embargo, si esto tendría algún efecto sobre el desarrollo de la encefalopatía hepática, la capacidad de conducción o la supervivencia global aún debe ser investigada. Dado que la conducción y los impedimentos psicométricos están altamente correlacionados, es razonable esperar que el rendimiento de la conducción también mejore después de la terapia MHE. Sin embargo, la tasa de adherencia de lactulosa en los pacientes con insuficiencia hepática es baja. Por lo tanto, esperar a un paciente con encefalopatía hepática mínima, que no tiene síntomas específicos y carece de visión de sus problemas, puede tener mala adherencia al tratamiento al presentar

diarrea y flatulencia. Por lo tanto, también se han estudiado alternativas a la lactulosa para MHE.

Hay distintos trabajos que han enfocado estos blancos terapéuticos y los han puesto a prueba como el desarrollo de probióticos o simbióticos y han sido eficaces en el tratamiento de pacientes con encefalopatía hepática mínima mismo que pueden ser utilizados como terapia a largo plazo. Se ha demostrado que la modulación de la microecología intestinal y la acidificación de la luz intestinal con el tratamiento a base de simbióticos resultó en aumento del contenido fecal de *Lactobacillus* no productor de ureasa, mientras que el número de patógenos productores de ureasa *Escherichia coli* y especies estafilocócicas disminuyeron.

La L-ornitina L-aspartato ejerce sus efectos a través de los aminoácidos ornitina y aspartato, vía dos métodos clave de desintoxicación del amonio: síntesis de urea y síntesis de glutamina. La síntesis de urea se realiza en los hepatocitos periportales. En estas células, la ornitina sirve como un activador de las enzimas ornitina carbamil transferasa y carbamil fosfosintetasa, y también como el sustrato de la síntesis de urea. La síntesis de la glutamina se localiza en los hepatocitos perivenosos. En particular, bajo condiciones patológicas, el aspartato y otros dicarboxilatos, incluidos los productos metabólicos de la ornitina, son absorbidos por las células y ahí se usan para unirse al amoníaco en la forma de glutamina. El glutamato es un aminoácido que se une al amoníaco bajo condiciones fisiológicas y patofisiológicas. El aminoácido resultante, glutamina, no sólo representa una forma no tóxica para la excreción de amonio, sino que también activa el importante ciclo de la urea (intercambio intercelular de glutamina). (figura 2).

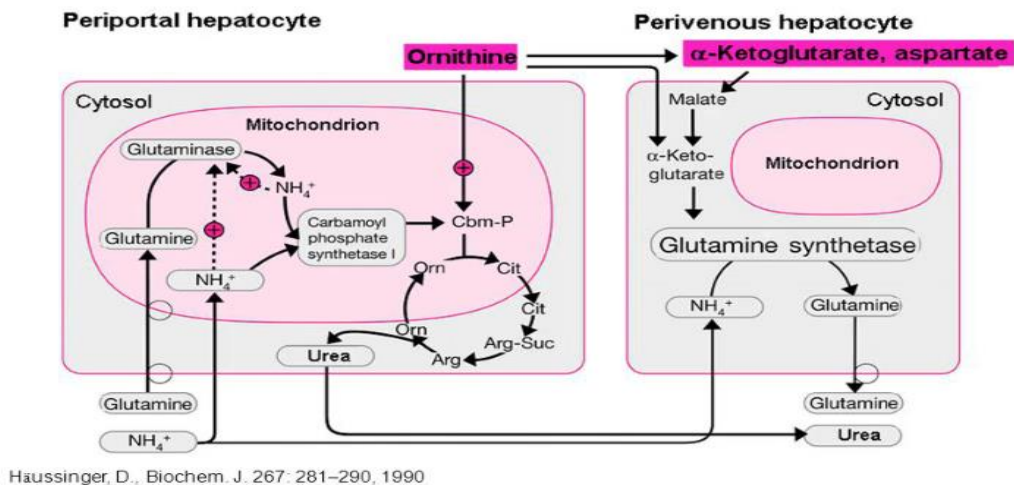


Figura 2. Mecanismo de acción de L Ornitina L Aspartato.

La L ornitina L aspartato carece de efectos secundarios de consideración razón por la cual su uso resulta bastante seguro como medida anti amonio.

Existe un artículo de revisión nacional en el cual se hace la comparación de tres medidas anti amonio en los pacientes con encefalopatía hepática entre ellos: lactulosa, metronidazol y L ornitina L aspartato en tres grupos al azar concluyendo que el tratamiento de lactulosa y L-ornitina-L-aspartato disminuye de manera significativa la concentración de amonio en pacientes con encefalopatía hepática, sin encontrar diferencias significativas en cuanto a la curación de la enfermedad ni en los días de estancia intrahospitalaria entre los tres grupos de tratamiento¹⁸

Desde el punto de vista en materia de gastos la caja de medicamento con 10 sobres oscila entre los 334 pesos directamente recibiendo el medicamento de patente (HEPA MERZ), sin embargo el instituto ya cuenta con el medicamento genérico cuyo precio oscila en 200-250 pesos aproximadamente. De acuerdo a lo estipulado por el diario oficial de la federación emitida en diciembre de 2017 el costo de atención en el servicio de urgencias el costo unitario se encuentra en

1049 pesos mientras que el día de hospitalización se encuentra en 7757 pesos por lo que hago énfasis en la importancia de atender y retrasar la etapa inicial en la aparición de la encefalopatía hepática franca.

Hasta el momento no hay literatura que concluya si el éxito del tratamiento en la encefalopatía hepática mínima está ligado a la dosis de L Ornitina L aspartato con determinadas características clínicas y paraclínicas.

JUSTIFICACIÓN

Nuestro sistema de salud se encuentra limitado en cuestión de claves de medicamentos. Desde el punto de vista de las opciones terapéuticas que se tienen en la actualidad para el paciente con cirrosis hepática disponemos de la L ornitina L aspartato y Metronidazol como medidas anti amonio. Los resultados de esta investigación mejorará la disposición de medicamentos con los que contamos principalmente L ornitina L aspartato y determinar si en base a una mayor dosis de este puede reducir la incidencia en casos de encefalopatía hepática mínima que constituye un preámbulo a la encefalopatía hepática franca y mejorar su calidad de vida desempeñando sus actividades diarias de forma habitual. A largo plazo se pretende reducir los gastos que genera una hospitalización para revertir los efectos de una encefalopatía hepática franca. Esta descrito en la literatura que aportando las medidas antia amonio en la historia natural de la enfermedad puede evitar la aparición de accidentes derivada del daño neuronal incipiente de la encefalopatía hepática minima.

HIPOTÉISIS

Ha: Los pacientes con diagnóstico de encefalopatía hepática mínima, tratados con dosis de 6 y 9 mg de L Ornitina L Aspartato presentan un mejor rendimiento psicomotriz con la prueba Flicker en comparación con los pacientes tratados con 3 mg de L Ornitina L Aspartato.

Ho: Los pacientes con diagnóstico de encefalopatía hepática mínima, tratados con dosis de 6 y 9 mg de L Ornitina L Aspartato presentan un rendimiento psicomotriz con la prueba Flicker similar a los pacientes tratados con 3 mg de L Ornitina L Aspartato.

OBJETIVO GENERAL

Comparar el rendimiento psicomotriz, con la prueba Flicker, en pacientes con diagnóstico de encefalopatía hepática mínima, tratados con dosis de 3, 6 y 9 gr de LOLA y determinar cuál dosis demuestra un mejor rendimiento.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Evidenciar si el manejo a dosis más elevadas puede reducir la incidencia de encefalopatía hepática mínima.
- Determinar cuál dosis de tratamiento se relaciona con el mejor rendimiento psicomotor con la prueba Flicker.
- Analizar si los pacientes con diagnóstico de encefalopatía hepática mínima pueden mejorar el rendimiento psicomotriz con la prueba Flicker de control que se efectuara 6 meses posterior al tratamiento.
- Conocer las características clínicas y bioquímicas de los pacientes posterior a 6 meses de tratamiento con LOLA.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, transversal, comparativo, retrospectivo, bajo un muestreo no probabilístico por conveniencia, que cumplieron con los criterios de inclusión, los datos y la variables demográficas se anotaron en la hoja de recolección de datos, firmando una hoja de recolección de datos en la cual están de acuerdo en la participación e inclusión a este estudio. (Anexo I y II)

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Ambos sexos.
- De 35 a 70 años de edad.
- Pacientes con insuficiencia hepática Child Pugh A y B.
- Diagnóstico de encefalopatía hepática mínima.
- Que no hayan tenido antecedente de hospitalización por descompensación de falla hepática (desde el diagnóstico de insuficiencia hepática).
- Que no sean usuarios de otra medida anti amonio como lactulosa, antimicrobianos o probióticos y sin problemas de visión.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Trastornos neurológicos concomitantes desde antecedente deterioro cognitivo vascular, encefalopatía de Wernicke.
- Complicaciones macrovasculares de diabetes mellitus.
- Enfermedad renal crónica.
- Intoxicación aguda por drogas o alcohol.
- Que no acepten ingreso a protocolo de estudio.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Sangrado de tubo digestivo en las últimas 4 semanas.
- Que cambien de domicilio y de lugar de adscripción.
- Que sufran de accidente cerebrovascular durante el seguimiento.
- Alteraciones neurológicas ajenas a patología hepática uso de drogas psicoactivas
- Fallecimiento.
- Que no sigan el tratamiento médico prescrito.

METODOLOGIA

Se registraron los datos de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

Se usó una hoja de recolección de datos (anexo I), posteriormente se almacenaron en una base de datos de computo, la cual se procesó para su análisis estadístico y estadística descriptiva para la presentación de los datos, las variables nominales se expresaron en frecuencia y porcentaje, las variables numéricas con distribución normales utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión. El análisis de los datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS versión 22.

El presente estudio se rigió en base a los principios de la bioética: autonomía, beneficencia, justicia y no maleficencia; presentándose ante el comité de bioética quien lo aprobó sin restricciones. Requirió que se firmaran hojas de consentimiento informado por los participantes al protocolo.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio se apega a los lineamientos nacionales e internacionales de investigación sobre seres humanos, siguiendo estrictamente las recomendaciones establecidas:

- Pautas internacionales para la investigación biomédica en seres Humanos CIOMS 1982.
- Revisión de la Declaración de Helsinki (Edimburgo, Escocia)
- Revisión de las Pautas de CIOMS (Ginebra)
- Traducción y adecuación de Pautas de CIOMS para América Latina (OPS)

La Ley General de Salud, de acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos.

El presente estudio se realizó en base a los principios de la bioética.

La presente investigación también contemplará los principios Bioéticos de beneficencia; este estudio permitirá prevenir complicaciones para los pacientes. Principio de no maleficencia: en ningún caso se manipulará la información y no se le causará daño. Principio de justicia los datos del expediente serán tratados de igual forma sin distinción de ningún tipo y con confidencialidad, con base en las recomendaciones del Instituto Nacional de Transparencia, Acceso a la Información y Protección de Datos Personales INAI, en posesión de los particulares. Además, los nombres de los pacientes serán cambiados por una número de identificación; solo los investigadores del estudio, el Comité de Ética del Hospital y las agencias regulatoria nacionales (COFEPRIS) podrán tener acceso a la información completa. Los datos publicados en la tesis o artículo no lo identificarán de ninguna

forma a los pacientes. Los involucrados en el estudio se comprometen a guardar en todo momento la confidencialidad de los datos.

RESULTADOS

Se identificaron y analizaron 64 expedientes y pacientes de los cuales se encontraron los siguientes resultados: 26 (40.6%) correspondieron a pacientes del sexo femenino y 38 (59.4 %) a pacientes del género masculino. (Tabla 1, Fig. 2).

Tabla 1. Distribución por género

SEXO				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
F	26	40.6	40.6	40.6
M	38	59.4	59.4	100.0
Total	64	100.0	100.0	

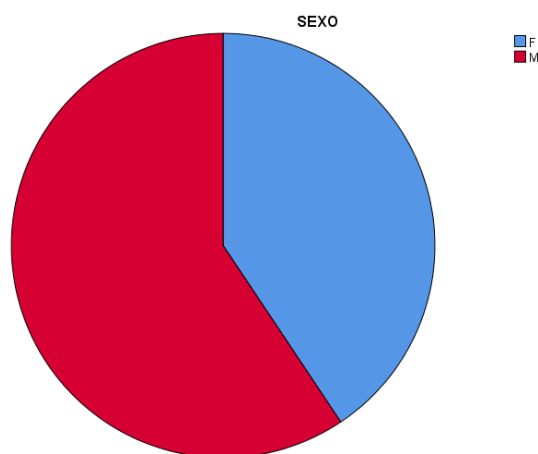


Fig.2.Porcentaje de pacientes dividida en ambos género.

De esta población tres de las causas más frecuentes de insuficiencia hepática fueron alcohólica en un 37.5%, esteatosis hepática (NASH) en un 23.5% y causadas por Virus de Hepatitis C en un 15.6% (Tabla 2).

Tabla 2. Diagnósticos de la población de estudio

	Frecuencia	Porcentaje
ALCOHOLICA	24	37.5
CRIPTOGENICA	7	10.9
HEPATITIS AUTOINMUNE	7	10.9
HEPATITIS B	1	1.6
HEPATITIS C	10	15.6
NASH	15	23.5
Total	64	100.0

En cuanto a los porcentajes de los pacientes que se encontraban en tratamiento con LOLA 3 6 y 9 GR son 3 Gr 23 pacientes, 6 Gr 22 pacientes y 9 Gr 19 pacientes. (Tabla 3)

Tabla 3. Pacientes y dosis con L Ornitina L Aspartato:

DOSIS LOLA		
	Frecuencia	Porcentaje
3	23	35.9
6	22	34.4
9	19	29.7
Total	64	100.0

Se realizó una tabla cruzada cuyo grupo de estudio control con los siguientes resultados (Tabla 4):

Tabla cruzada GRUPOESTUDIO*CHILD PUGH

Recuento		CHILD PUGH		Total
		A	B	
		GRUPOESTUDIO	CONTROL	
	PRIMER GRUPO	12	10	22
	SEGUNDO GRUPO	9	10	19
Total		35	29	64

Asimismo se realizó una prueba de chi cuadrada de Pearson y chi cuadrada de razón de verosimilitud con valor de p de 0.766 y 0.76 respectivamente arrojando un número de casos válidos de 64 y un nivel de significancia estadística de 0.005.

Realizando una prueba de Kruskal Wallis para muestras independientes en el grupo inicial sin tratamiento con p de 0.636 apoyando a la hipótesis estadística nula.

Sin embargo en el grupo control de pacientes en tratamiento con las dosis previamente establecidas mediante prueba de Kruskal Wallis para muestras independientes se encontró una p de 0.006 rechazando la hipótesis estadística nula independientemente del estadio Child Pugh (A o B) a 6 meses de tratamiento con LOLA.

DISCUSIÓN

La encefalopatía hepática en México aún no cuenta con una incidencia y prevalencias específicas debido a las limitaciones en su diagnóstico, sin embargo debe enfatizarse que constituye un preámbulo hacia la encefalopatía hepática franca y el costo de atención medica por persona se incrementa exponencialmente.

Existen estudios en encefalopatía hepática franca con estadios I y II de West Haven donde se ha demostrado que la monoterapia por separado no tiene diferencia estadística significativa por lo cual su extrapolación en una etapa de MHE puede ser considerada ¹⁹

Nuestro estudio tiene la finalidad de ligar el éxito del tratamiento con dosis crecientes de LOLA en pacientes debidamente seleccionados, tomando en cuenta que situaciones como infecciones o sangrados pueden predisponer al aumento considerable de azoados en el organismo y condicionar a una encefalopatía hepática franca que requiera cambiar el tratamiento de acorde a la etiología.

Evaluamos la respuesta critica al parpadeo debido a que es una prueba que no tiene limitación desde el punto de vista académico en comparación a pruebas como PHES (batería de test psicométrico para diagnóstico de encefalopatía hepática mínima) además que representa una prueba más fidedigna para seguimiento de la patología.

Encontramos mediante esta prueba que el éxito del tratamiento está ligado a la dosis de LOLA, sin embargo deben de realizarse más estudios con un N de pacientes mas grande y mayor tiempo de seguimiento.

Los resultados en los laboratorios fueron una muestra homogénea y a los 6 meses de tratamiento no se encontró que el resultado de los mismos influyan en la respuesta al tratamiento con LOLA.

CONCLUSIONES

-El éxito de tratamiento con L Ornitina L Aspartato está ligado a la dosis administrada de tal manera que a mayor dosis administrada mayor es la efectividad en el rendimiento psicomotriz del individuo.

-La mayor parte de pacientes tratados en nuestro medio tienen como principal diagnóstico insuficiencia hepática secundaria a etilismo y no hay particularidades en los paraclínicos que determinen el éxito al tratamiento.

- El tiempo de seguimiento y el número de pacientes son limitados debiendo realizar una muestra más grande y mayor tiempo de seguimiento para determinar si existen factores que condicionen el éxito al tratamiento con LOLA.

LIMITACIONES

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio se encuentran el tamaño de la muestra debido al número limitado de pacientes con el diagnóstico de encefalopatía hepática mínima y hacen falta más estudios acerca del tema que apoyen nuestra hipótesis para la obtención de datos que ofrezcan mayor precisión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jasmohan S Bajaj. Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life. *World J Gastroenterol* 2008 (23): 3609-3615
2. Jasmohan S Bajaj. H Navigation Skill Impairment: Another Dimension of the Driving Difficulties in Minimal Hepatic Encephalopathy.
3. Kircheis Gerald. Value of critical Flicker frequency and psychometric hepatic encefalopathy score in diagnosis of low grade hepatic encefalopathy ; 2014;146:961–969
4. Radha K Dhiman. Minimal hepatic encephalopathy: Consensus statement of a working party of the Indian National Association for Study of the Liver. 25 (2010) 1029–1041
5. Banu Demet Ö. Critical flicker frequency test for diagnosing minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Turk J Gastroenterol* 2017;(28)191-196.
6. Sharma P. Kumar A, Singh S, et al. inhibitory control test, critical frequency, and psychometric test in the diagnosis of minimal hepatic encefalopathy in cirrosis, *Saudi J Gastroenterol* 2013:1940-44.
7. Lunia MK, Sharma B, Sharma P, et al, Probiotics prevent hepatic encefalopathy in patients with cirrhosis: a randomized control trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013 Nov 15. (Epub ahead of print).
8. Romero Gomez M. Barriers surrounding the use of critical flicker frequency in minimal hepatic encefalopathy, *J Hepatol* 2007; 47: 10-11

9. Davies NA, Wright G, Ytrebø LM, Stadlbauer V, Fuskevåg OM, Zwingmann C, et al. L-Ornithine and phenylacetate synergistically produce sustained reduction in ammonia and brain water in cirrhotic rats. *Hepatology*. 2009;50:155–64.
10. Irimia R, Stanciu C, Cojocariu C, Sfarti C, Trifan A. Oral glutamine challenge improves the performance of psychometric tests for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *J Gastrointest Liver Dis*. 2013;22:277-81.
11. Wang J, Zhang N, Chi B, Mi Y, Meng L, Liu Y, et al. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life evaluations in hospitalized cirrhotic patients in China. *World J Gastroenterol*. 2013;19:4984-91.
12. Ananya D, Radha KD, Vivek AS, et al. Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis. *J of Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 531-5.
13. Stinton L, Jayakumar S. Minimal hepatic encephalopathy. *Can J Gastroenterol*. 2013;27:572-74.
14. Cichoż-Lach H, Michalak A. Current pathogenetic aspects of hepatic encephalopathy and non cirrhotic hyperammonemic encephalopathy. *World J Gastroenterol*. 2013;19:26-34.
15. Tranah T, Paolino A, Shawcross D. Pathophysiological mechanisms of hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis*. 2015;5:59-63.
16. Lauridsen M, Thiele M, Kimer M, Vilstrup H. The continuous reaction times

method for diagnosing, grading, and monitoring minimal/covert hepatic encephalopathy. *MetabBrain Dis.* 2013;28:231-34.

17. Mendez-Sanchez N, Villa AR, Chavez-Tapia N, et al. Trends in liver prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data., 4 (*Ann Hepatol* 2005), pp. 52-5.
18. Dávila-Sosa D, Avilés-Rosas G, Lozano-Nuevo JJ, Vargas-Ayala G, Rodríguez-López L. Comparación individual de tres terapias antiamonio en el tratamiento de la encefalopatía hepática. *Med Int Méx.* 2016 mayo;32(3):284-295.
19. Córdoba Cardona J. Encefalopatía hepática mínima: diagnóstico e implicaciones. *Gastroenterol Hepatol* 2009;32 (Epec Congr 1): 17-23.

ANEXO I

Hoja de recolección de datos.

Subdirección de Regulación y Atención Hospitalaria

		HOSPITAL GENERAL "DR. FERNANDO QUIROZ GUTIÉRREZ"	I
FICHA DE RECOLECCION DE DATOS		FOLIO : _____	
<u>Nombre</u>			
EXPEDIENTE			
Edad: Sexo: Peso: Talla: IMC:			
Tiempo de diagnóstico de Insuficiencia hepática			
Tiempo de diagnóstico de encefalopatía hepática mínima			
Estadio de Child Pugh: tratamiento actual:			
Comorbilidades HAS: SI / NO DM SI / NO			
Complicaciones: ascitis SI / NO varices esofágicas: SI / NO			
Infecciones actuales NO / SI CUAL _____			
Antecedente de Accidente cerebrovascular SI / NO			
Resultado del <u>Flicker</u> inicial de toma: _____			
Resultado del <u>Flicker</u> a los 6 meses: _____			
Laboratorios actuales:			
<u>Biometría</u>			
hemática: _____			

Química sanguínea:			

Electrolitos sericos:			

ANEXO II Consentimiento informado.



INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

Dirección General: Fernando Covarrubias Cuatrecasas.

Delegación Regional: Perote.

Servicio de consulta externa de Gastroenterología



Hoja de consentimiento informado:

Estimado paciente:

Se le invita a participar en un estudio de investigación que tiene por objeto: **RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE L-ORNITINA L-ASPARTATO CON 3, 6 Y 9 MG EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA AGUDA EN EL HOSPITAL FERNANDO CUATRECASAS GUTIÉRREZ, vinculada con la investigación clínica de protocolo (03/2019).**

Yo, _____, con identificación _____, autorizo participar en dicho protocolo. Se me ha explicado a detalle los beneficios y riesgos, así como los procedimientos a realizarse de manera clara y sencilla.

- * Dolor al ser el paciente.
- * Reacciones (alérgicas).
- * Sangrado abdominal.

Esta prueba clínica no produce un daño adicional. Su participación en esta investigación es voluntaria. Si desistiera de participar no se afectará su bienestar personal. Para obtener más detalles favor de contactar al Dr. Roberto Salcedo Uribe Sánchez con número telefónico 55 55 11 7324.

Quisiera mencionar que voluntariamente acepto todos los riesgos de esta investigación de manera consciente. De producirse los resultados de esta investigación me comprometo a aceptar todos los riesgos mencionados.

Clasificación de riesgo a _____, del nivel de _____, sig. 2019/01.

.....

Nombre completo y firma del paciente.

.....

Nombre completo y firma del médico

.....

Dr. Roberto Salcedo Uribe Sánchez

Investigación clínica.

.....

Dr. Cecilia Flores Hernández

Médico asistente.

ABREVIATURAS

LOLA: L Ornitina L aspartato.

MHE: Minimal Hepatic Encephalopathy (encefalopatía hepática mínima).

Gr.: Gramos.

Hz: Hertz.

GABA: ácido γ -aminobutírico.

NASH: Esteatosis hepática.

FCP: Frecuencia crítica al parpadeo.

PHES: test de batería para diagnóstico de encefalopatía hepática mínima.