



# Comparación individual de tres terapias antiamonio en el tratamiento de la encefalopatía hepática

Dávila-Sosa D<sup>1</sup>, Avilés-Rosas G<sup>1</sup>, Lozano-Nuevo JJ<sup>2</sup>, Vargas-Ayala G<sup>2</sup>, Rodríguez-López L<sup>2</sup>

## Resumen

**ANTECEDENTES:** la encefalopatía hepática 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, que puede evolucionar al coma. El tratamiento con lactulosa y metronidazol ha mejorado el pronóstico; sin embargo, existen pacientes con escasa respuesta a éste.

**OBJETIVO:** comparar la eficacia individual de distintas medidas antiamonio, aunadas al tratamiento de la causa desencadenante, como tratamiento de la encefalopatía hepática.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio experimental, comparativo, longitudinal, prospectivo, de diseño clínico controlado, aleatorizado y cegado. Se enlistaron 88 pacientes, que se distribuyeron al azar en tres grupos a comparar: grupo A, lactulosa (n=30); grupo B, metronidazol (n=29) y grupo C, L-ornitina-L-aspartato (n=29). Se determinó el grado de encefalopatía hepática y se tomó muestra de sangre venosa para medir las concentraciones de amonio; se inició tratamiento con lactulosa o metronidazol o Hepa-Merz<sup>®</sup>. Al egreso de los pacientes se determinó nuevamente el amonio en sangre venosa, así como el 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 años en los grupo de lactulosa, metronidazol y Hepa-Merz<sup>®</sup>, respectivamente. Se obtuvo p=0.264 al comparar los grupos según el grado de encefalopatía hepática al ingreso y al egreso; además, se obtuvo p=0.207 al comparar los días de estancia hospitalaria. Por último, se compararon las cifras de amonio pre y postratamiento, donde se obtuvo p=0.028 en el grupo que recibió lactulosa y p=0.009 en el grupo que recibió Hepa-Merz<sup>®</sup>, sin encontrar significación para el grupo que recibió metronidazol (p=0.294).

**CONCLUSIONES:** el tratamiento con lactulosa y Hepa-Merz<sup>®</sup> disminuye de manera significativa la concentración de amonio en pacientes con encefalopatía hepática, sin encontrar diferencias en cuanto al alivio de la encefalopatía clínica durante los días de estancia intrahospitalaria.

**PALABRAS CLAVE:** encefalopatía hepática, antiamonio, lactulosa, Hepa-Merz<sup>®</sup>, estancia hospitalaria, tratamiento, eficacia.

<sup>1</sup> Residente de tercer año de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Médico adscrito al servicio de Medicina Interna. Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud, Ciudad de México.

Recibido: 29 de octubre 2015

Aceptado: marzo 2016

## Correspondencia

Dr. David Dávila Sosa  
Gabriel Mancera 22  
03100 Ciudad de México  
fosi\_301chivas19@msn.com

## Este artículo debe citarse como

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.



Med Int Méx. 2016 May;32(3):284-295.

## Individual comparison of three antiamonio therapies for treatment of hepatic encephalopathy.

Dávila-Sosa D<sup>1</sup>, Avilés-Rosas G<sup>1</sup>, Lozano-Nuevo JJ<sup>2</sup>, Vargas-Ayala G<sup>2</sup>, Rodríguez-López L<sup>2</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Hepatic encephalopathy is a clinical picture comprising a variety of neuropsychological disorders in cognitive and emotional areas, personality, motor activity, memory and consciousness, being able to progress to coma. Treatment with lactulose and metronidazole has improved the prognosis; however, there are patients with poor response to this therapy.

**OBJECTIVE:** To compare the effectiveness of different antiamonio therapies coupled to the therapeutic measures of the precipitating cause, such as treatment of hepatic encephalopathy.

**MATERIAL AND METHOD:** An experimental, comparative, longitudinal, prospective, controlled and blinded clinical trial. A total of 88 patients were randomized into three groups: group A lactulose (n=30) group B metronidazole (n=29) and group C LOLA (n=29); degree of hepatic encephalopathy was determined and venous blood sample was taken to measure ammonia levels, treatment was initiated based on lactulose or metronidazole or Hepa-Merz®. Ammonium was determined again and degree of encephalopathy was determined at hospital discharge.

**RESULTS:** The average age of the patients was 51.3±10.3, 51.8±15.2 and 48.3±13.4 years, respectively; p=0.264 when comparing the groups according to the degree of hepatic encephalopathy at admission and discharge was obtained. In addition, p=0.207 when comparing the length of hospital stay was obtained. Finally quantity ammonia was compared before and after treatment obtaining a p=0.028 in the lactulose group and p=0.009 in the Hepa-Merz® group, without finding significance for the metronidazole group (p=0.294).

**CONCLUSIONS:** Treatment with lactulose and Hepa-Merz® significantly reduces ammonia concentration in patients with hepatic encephalopathy, with no differences in terms of relief of hepatic encephalopathy or days of hospital stay.

**KEYWORDS:** hepatic encephalopathy; antiamonia; lactulose; Hepa-Merz®; hospital stay; treatment effectiveness

<sup>1</sup> Residente de tercer año de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Médico adscrito al servicio de Medicina Interna.

Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud, Ciudad de México.

### Correspondence

Dr. David Dávila Sosa

Gabriel Mancera 22

03100 Ciudad de México

fosi\_301chivas19@msn.com

## ANTECEDENTES

El abuso de sustancias psicotrópicas constituye uno de los problemas de salud pública de nuestra época a nivel nacional e internacional. Ante este panorama, desde el inicio de la presente administración, el Gobierno Federal tiene como tarea toral, 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 dedicaban a la producción y venta de sustancias ilegales, se han logrado grandes decomisos de éstas y de sus precursores. Los casos que se detectan se refieren a los "Centros Nueva Vida" para su atención. En cuanto al control del consumo nocivo de alcohol se han propuesto reformas a la Ley General de Salud, mismas que están en estudio en la Cámara de Diputados, que regulará desde su producción hasta la venta de este producto, insitiendo en la prohibición de la oferta a menores de edad. Se ha apoyado el programa del alcoholímetro y, en general, todos los programas que limiten el consumo excesivo. El consumo de bebidas alcohólicas en nuestro país sigue siendo una práctica característica de la población masculina: 77% de los varones que habitan las zonas urbanas reportó haber bebido en los 12 meses previos; en tanto que esta conducta sólo se observó en 44% de las mujeres. Es también una práctica común entre los grupos más jóvenes de la población, que alcanza su punto máximo entre 30 y 39 años de edad y desciende después de los 50 años.

El alcoholismo es una enfermedad primaria y crónica en cuya aparición y manifestaciones clínicas influyen factores genéticos, psicosociales y ambientales; esta enfermedad es a menudo progresiva y fatal; se caracteriza por 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 acerca del 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 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 ser humano se considera alrededor de 0.4 mM/min; los productos finales del metabolismo del alcohol en el hígado son  $\text{CO}_2$  y agua.

El alcohol afecta al hígado de acuerdo con la dosis y la duración del consumo; el espectro del daño hepático relacionado con el alcohol varía: desde hepatomegalia asintomática hasta insuficiencia 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, según los 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 inmunológica que producen deterioro de la función celular de manera directa por estrés oxidativo y la consecuente respuesta celular inflamatoria y activación de las células hepáticas no parenquimatosas; o indirecta, por activación de la 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 tienen fundamento en el entendimiento de los mecanismos que conducen a la evolución del daño del hígado. Incluyen, entre otras, medidas como la abstinencia, admi-



nistración de baclofén, naltrexona, acamprosato y disulfiram. Los hábitos dietéticos y el estado nutricional son factores de riesgo importantes en el daño hepático; las deficiencias de micronutrientes pueden agravarlo y la obesidad parece ser un factor de riesgo independiente 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: corticoesteroides, probióticos, S-adenosilmetionina, polienilfosfatidilcolina, antioxidantes, pentoxifilina, terapias anticitocinas, infliximab y sistemas de asistencia extracorpórea hepática.

La encefalopatía hepática es un cuadro clínico que comprende 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, y puede evolucionar al coma. Aparece de manera episódica o continuada y se considera reversible, al menos en la mayor parte de sus manifestaciones. La causa central está 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 realizar un trasplante hepático; el amonio ha permanecido como el factor precipitante de la encefalopatía y el astrocito es la célula más afectada en la neuropatología de la afección.

De acuerdo con datos recientes, en el astrocito, la función sinérgica de la inflamación y la infección en la modulación de los efectos cerebrales del amonio han mostrado su relevancia y la disfunción astrocitaria es consecuencia no sólo de la toxicidad por amonio, sino también de la disfunción de los neutrófilos y el estrés oxidativo secundarios a la inflamación y la infección. Alre-

dedor de 28% de los pacientes con insuficiencia hepática crónica o cirrosis padece encefalopatía durante el transcurso de la enfermedad y en 84% es posible identificar alteraciones neuropsiquiátricas subclínicas o mínimas. La encefalopatía hepática ocurre 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 encefalopatía hepática puede afectar a pacientes que no tienen cirrosis, pero sí conexiones portosistémicas quirúrgicas o espontáneas, así como consecuencia de la colocación de la derivación portosistémica intrahepática trasjugular y también en el caso de destrucción masiva del parénquima hepático (insuficiencia hepática aguda de cualquier causa), sin circulación colateral; en ambos casos, múltiples sustancias del territorio venoso portal alcanzan la circulación sistémica. En la actualidad 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; el papel central del amonio en el mecanismo de la encefalopatía hepática está fuera de debate.

La encefalopatía hepática, en sus formas aguda y crónica, se considera un problema osmótico debido a que es dominada por la existencia de

diversos grados de edema cerebral. El amonio es un osmolito, que se elimina vía la formación de glutamina, favorecida 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 la hepatitis fulminante la hiperamonemia explica el enclavamiento de la amígdala cerebelosa y del tallo cerebral. El ácido gamma-aminobutírico (GABA) es una sustancia neuroinhibitoria, producida en el aparato gastrointestinal. En el sistema nervioso central, de 24 a 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 en el cerebro; sin embargo, estudios experimentales han cambiado las percepciones relacionadas con la actividad de los receptores complejos del ácido gamma-aminobutírico en la cirrosis hepática. Cuando el ácido gamma-aminobutírico cruza la barrera hematoencefálica extrapermeable en pacientes con cirrosis, interactúa con receptores postsinápticos supersensibles. Los receptores del ácido gamma-aminobutírico, en asociación con receptores para benzodiazepinas y barbitúricos, regulan un canal selectivo del ion cloro. La unión del ácido gamma-aminobutírico a su receptor permite el ingreso de iones de cloro a la neurona postsináptica, lo que produce la generación de un potencial postsináptico inhibitorio.

El diagnóstico de encefalopatía hepática es clínico; los exámenes complementarios se utilizan para apoyar un diagnóstico dudoso, graduar de manera objetiva la encefalopatía y la respuesta al tratamiento, para detectar los pacientes con encefalopatía subclínica y en el diagnóstico diferencial. Los síntomas de la encefalopatía hepática son muy variables; prácticamente puede aparecer cualquier signo de los que provocan las enfermedades neurológicas o psiquiátricas.

Cualquier alteración relacionada con el comportamiento, la actividad motora o la conciencia debe hacer sospechar encefalopatía hepática en pacientes previamente diagnosticados con cirrosis hepática; en el caso de ausencia de antecedentes, esta enfermedad debe incluirse en los diagnósticos a confirmar. La encefalopatía hepática debe tratarse teniendo en consideración varios aspectos. Primero, el tratamiento de la encefalopatía en sí; segundo, buscar y corregir los factores precipitantes; tercero, el estudio y tratamiento 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 en los mecanismos fisiopatológicos implicados en su etiopatogenia. A pesar de que la encefalopatía hepática es un cuadro bien conocido en la práctica clínica y de que los médicos la han tratado desde hace muchos años, todavía no existe alguna evidencia definitiva acerca del efecto de la mayor parte de las medidas terapéuticas propuestas: ésta es la consecuencia de la falta de homogeneidad del estado de los pacientes en los que aparece la enfermedad y de los numerosos factores que pueden desencadenarla; algunos de ellos se identifican y corrigen con facilidad, mientras que otros corresponden a deficiencias establecidas con difícil modificación. Las escasas guías y recomendaciones acerca del tratamiento de la encefalopatía hepática han tenido pocas modificaciones en el último decenio, en comparación con las que tratan otras complicaciones de la cirrosis; esto se debe, sobre todo, a la dificultad de obtener estudios controlados fiables.

La comprobación de los signos clínicos de la encefalopatía hepática supone remitir al 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, sonda nasogástrica, etc.). La limpieza mediante enemas elimina



parte del amoniaco presente en el colon y los sustratos que permiten su producción, lo que es particularmente efectivo si ha habido 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. Acerca de la efectividad del tratamiento no existe 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 encefalopatía hepática.

El tratamiento con antibióticos escasamente absorbibles empezó a prescribirse incluso antes que los disacáridos con la intención de destruir la flora proteolítica productora de amoniaco; sin embargo, la falta de evidencia acerca de su efectividad se debe a las mismas razones que en el caso de los disacáridos. Se ha prescrito neomicina o paramomicina (2-4 g/24 horas en 2-3 tomas) y metronidazol (250 mg/8-12 horas) por vía oral o por sonda nasogástrica y presumiblemente tienen efectividad similar y también la posibilidad de provocar efectos secundarios importantes. La administración de L-ornitina-L-aspartato ofrece sustancias precursoras para la síntesis de glutamina a las células perivenosas, que aporta aspartato, que luego se transforma en dicarboxilato; de esta manera puede acelerarse la detoxificación del amonio con la formación de glutamina a través de la glutamina sintetasa. L-ornitina-L-aspartato 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.

La encefalopatía hepática es un problema importante de salud pública que ha crecido debido a las pocas políticas de control para la venta de bebidas etílicas, que es la principal causa de esta enfermedad. Los pacientes con etilismo crónico

y daño hepático padecen esta complicación con frecuencia y aún no se cuenta con el tratamiento médico de elección. La encefalopatía hepática es una complicación aguda y crónica muy frecuente en pacientes con diagnóstico de insuficiencia hepática con clasificación B o C de Child-Pugh. El arsenal de tratamiento que se tiene contra la enfermedad es muy grande, con diferentes mecanismos de acción, pero con un solo propósito: disminuir las concentraciones de amonio en la sangre; sin embargo, no existen estudios controlados que demuestren la efectividad de cada uno de manera aislada. Este trabajo tiene como objetivo demostrar que cada uno de los tratamientos por sí solo, aunado al de la causa desencadenante, puede disminuir el grado de encefalopatía hepática, así como las concentraciones de amonio en sangre venosa; además de comparar la eficacia individual de distintas medidas antiamonio, aunada al tratamiento de la causa desencadenante, como tratamiento de la encefalopatía hepática.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio experimental, comparativo, longitudinal, prospectivo, de diseño clínico controlado, aleatorizado y cegado, en el que participaron 88 pacientes hospitalizados con diagnóstico de encefalopatía hepática del servicio de Medicina Interna de los hospitales Ticomán y Xoco. Se determinó el grado de la enfermedad en términos clínicos mediante la escala de graduación de West Haven para encefalopatía hepática. Se realizó toma de muestra de sangre venosa para medir las concentraciones de amonio, previo al inicio del tratamiento. Luego, a cada paciente se le asignó de manera aleatoria y cegada un tratamiento antiamonio, aunado al tratamiento de la causa que desencadenó la encefalopatía hepática, con lactulosa, metronidazol o L-ornitina-L-aspartato, sin importar la vía de administración o la dosis señalada. Al término del tratamiento, y previo al egreso de los pacientes, se realizó toma de muestra de sangre venosa y de nuevo la medición

de las concentraciones de amonio para hacer la comparación entre ellas. También se efectuó la evaluación clínica del grado de encefalopatía al egreso, así como la comparación del grado de encefalopatía al ingreso y egreso en cada grupo y los días de estancia hospitalaria en cada grupo. Se realizó el cálculo de la muestra para determinar el número de participantes a comparar en cada grupo, mediante la fórmula para comparación de medias. Se obtuvo una muestra total de 60 pacientes,  $n=20$  por cada grupo a comparar, y a cada participante se le dio a firmar consentimiento informado. Este estudio se realizó con base en las normas bioéticas de la declaración de Helsinki y se mandó a revisión por el comité de ética del Hospital General Xoco.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de insuficiencia hepática de causa etílica, clasificación B o C en la escala Child-Pugh; pacientes con diagnóstico de encefalopatía hepática grado II a IV según la clasificación de West Haven a su ingreso hospitalario y pacientes que firmaron consentimiento informado, o en su defecto, algún familiar responsable que firmara el consentimiento informado; y los criterios de no inclusión fueron: pacientes con encefalopatía metabólica de causa no hepática, pacientes con encefalopatía urémica, pacientes con enfermedad renal crónica, pacientes con síndrome hepatorenal de cualquier grado, pacientes que abandonaron el tratamiento. Y los criterios de eliminación fueron: paciente, o en su caso un familiar, que no aceptó el tratamiento desde un inicio; paciente, o en su caso un familiar, que no firmó el consentimiento informado.

### Análisis estadístico

Se usó la prueba de  $\chi^2$  para las variables cualitativas, en el caso de la encefalopatía hepática; se realizó la prueba de ANOVA para la comparación de medias, en el caso de los días de estancia hospitalaria de cada grupo a comparar, que reportó el

resultado en media, así como sus respectivos intervalos de confianza; por último se realizó la prueba de Wilcoxon para comparar las concentraciones de amonio pre y postratamiento antiamonio. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p$  menor de 0.05. El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS en su versión 20.

### Cálculo de la muestra

Tamaño muestral para la comparación de dos medias

donde

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

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

$z_{\alpha}$  es el valor  $z_{\alpha}$  correspondiente al riesgo deseado;

$z_{\beta}$  es el valor  $z_{\beta}$  correspondiente al riesgo deseado;

$s^2$  es la variancia 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 grupo. Se incluyeron 20 pacientes en cada grupo.

### RESULTADOS

En este estudio participaron 88 pacientes; la mayoría fue del género masculino (69%). El promedio de edad de la población en general fue de  $50.5 \pm 13$  años (Cuadro 1).

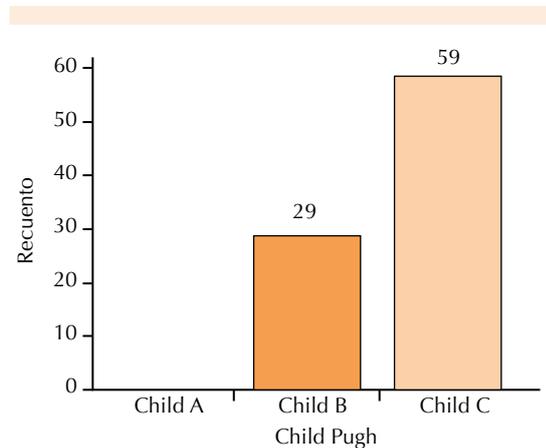


La mayoría de los pacientes tuvo insuficiencia hepática Child C, con 59 casos (Figura 1), seguidos por pacientes con Child B, con 29 casos, y ningún caso de Child A. En la Figura 2 se observa que la mayoría de los pacientes tuvo grado 2 de encefalopatía hepática, con 33 casos, seguidos por el grado 3, con 30 casos. En la Figura 3 se aprecia la proporción de las causas que favorecieron la aparición de la encefalopatía hepática en la población de estudio. Se encontró como causa de mayor prevalencia la infección de las vías urinarias, con 39%, seguida por el sangrado del tubo digestivo alto, con 24%, y en tercer lugar, la hepatitis alcohólica, con 8%.

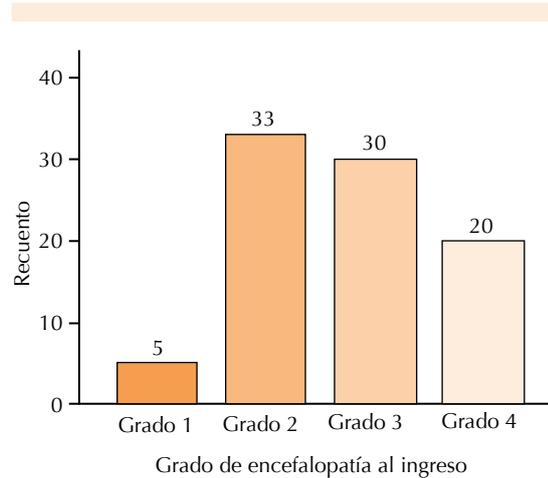
En el Cuadro 2 se muestra la comparación de las características clínicas de base en los grupos de tratamiento. Los valores de p demuestran que los tres grupos fueron homogéneos. Con la prueba de  $\chi^2$  se determinó la asociación entre los grupos de

**Cuadro 1.** Edad de los pacientes

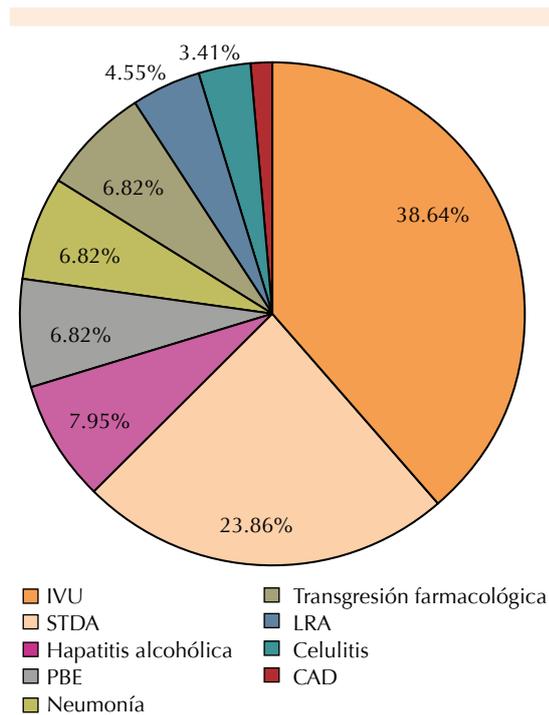
	n	Media	Desviación típica
Edad	88	50.52	13.074
N válido (según lista)	88		



**Figura 1.** Grado de insuficiencia hepática en la población de estudio.



**Figura 2.** Grado de encefalopatía en la población de estudio.



**Figura 3.** Proporción de la causa desencadenante en la población de estudio. IVU: infección de las vías urinarias; STDA: sangrado del tubo digestivo alto; PBE: peritonitis bacteriana; LRA: lesión renal aguda; CAD: cetoacidosis diabética.

tratamiento y la curación de los pacientes, entendida ésta como la disminución del grado de encefalopatía hepática al momento del egreso, en comparación con el grado de la enfermedad al ingreso de cada paciente. El mayor porcentaje de alivio lo obtuvo el grupo tratado con L-ornitina-L-aspartato, con 72%, seguido por el grupo con lactulosa, con 63%, sin encontrarse significación estadística ( $p=0.264$ ).

Se realizó la comparación de medias de los días de estancia hospitalaria entre los tres grupos de tratamiento, mediante la prueba ANOVA, con sus respectivos intervalos de confianza (Cuadro 3). El grupo con L-ornitina-L-aspartato tuvo la media menor, con  $7.59 \pm 2.2$  días, sin encontrarse significación estadística ( $p=0.207$ ).

Se realizó la comparación de medias del descenso de amonio en cada grupo y aunque hay diferencias numéricas, deben observarse las desviaciones estándar (Cuadro 4), que son muy amplias y nos impiden identificar alguna diferencia estadísticamente significativa, con  $p=.919$ .

Se realizó la comparación de medias para las muestras relacionadas de las concentraciones séricas de amonio pretratamiento vs postratamiento de cada grupo. Para esta comparación se utilizó la prueba de Wilcoxon, en la que se obtuvo  $p=0.028$  en el grupo de lactulosa,  $p=0.294$  en el grupo metronidazol y  $p=0.009$  en el grupo de L-ornitina-L-aspartato.

**Cuadro 2.** Comparación de las características clínicas de base en los grupos de pacientes

	Lactulosa n=30	Metronidazol n= 29	L-ornitina-L-aspartato n=29	p
Edad (media $\pm$ desviación estándar)	51.3 $\pm$ 10.3	51.8 $\pm$ 15.2	48.3 $\pm$ 13.4	.549
Amonio pretratamiento ( $\pm$ desviación estándar)	217.8 $\pm$ 172.6	209.7 $\pm$ 150.3	180.9 $\pm$ 136.9	.631
Género				
Mujer	10	8	9	.891
Hombre	20	21	20	
Origen				
Infección de las vías urinarias	11	12	11	
Sangrado del tubo digestivo alto	9	5	7	
Trasgresión farmacológica	2	0	4	
Hepatitis alcohólica	1	4	2	.475
Neumonía	4	1	1	
Cetoacidosis diabética	0	1	0	
Celulitis	1	1	1	
Peritonitis bacteriana	2	2	2	
Lesión renal aguda	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	

**Cuadro 3.** Días de hospitalización por grupos de pacientes

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media a 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
Hepa-Merz®	29	7.59	2.260	.420	6.73	8.45	3	13
Total	88	9.47	7.260	.774	7.93	11	3	57

**Cuadro 4.** Descenso de las concentraciones de amonio en los grupos de pacientes

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media a 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
Hepa-Merz®	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

## DISCUSIÓN

Este estudio aborda un tema muy relevante en nuestro medio, debido a la alta prevalencia de la encefalopatía hepática y sus potenciales consecuencias, secundarias a la venta y consumo de bebidas alcohólicas. Es fundamental establecer un tratamiento eficaz, seguro y accesible para disminuir la morbilidad y mortalidad de esta afección, que incluya un estricto seguimiento de los pacientes durante su estancia hospitalaria para evitar complicaciones y, además, un seguimiento extrahospitalario que permita saber si realmente el tratamiento es eficaz, pero, sobre todo, si el paciente lleva un estricto apego al mismo.

Los resultados de nuestro estudio indican que numéricamente, el grupo tratado con L-ornitina-L-aspartato obtuvo el mayor porcentaje (72%) de curación de la encefalopatía hepática, seguido por el grupo de lactulosa (63%), pero sin alcanzar significación estadística.

En cuanto a los días de estancia intrahospitalaria, el grupo de tratamiento con menor promedio fue el grupo de L-ornitina-L-aspartato (7.5 días), seguido por el de metronidazol (9.9 días) y en tercer lugar el grupo que recibió lactulosa (10.8 días), sin alcanzar significación. En estudios retrospectivos se menciona que la media de estancia hospitalaria en pacientes con encefalopatía hepática es de 10 días, lo que nos lleva al cuestionamiento de que varios de los pacientes que se incluyeron en nuestro protocolo sobrepasaron la media e incluso tuvieron estancias hospitalarias prolongadas; por esto entramos a la discusión de si el tratamiento realmente es efectivo o existen otros factores que influyen en la estancia prolongada de los pacientes.

Estas diferencias numéricas pueden estar en relación con los resultados de la disminución de la concentración de amonio; el grupo que recibió L-ornitina-L-aspartato tuvo la mayor disminución de las concentraciones de amonio

de manera significativa ( $p$  menor de .01). El grupo que recibió lactulosa también tuvo un descenso significativo ( $p$  menor de .05) de las mismas concentraciones. Llamó nuestra atención que el grupo de tratamiento con metronidazol tuvo el menor porcentaje de mejoría, pero no alcanzó disminución significativa en las concentraciones de amonio.

Otro punto importante de discusión es la vía 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 está establecido como regla que la administración oral o intravenosa del tratamiento antiamonio cure los síntomas de encefalopatía hepática, que disminuya las concentraciones de amonio y, a su vez, reduzca 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 la farmacodinamia de los tratamientos antiamonio y, sobre todo, determinar su significación en la morbilidad y mortalidad intra y extrahospitalarias de los pacientes con encefalopatía hepática.

Estos resultados sugieren que el tratamiento más eficaz de la encefalopatía hepática en nuestra población de estudio fue Hepa-Merz<sup>®</sup>, seguido por la lactulosa, y que al aumentar el tamaño de la muestra en estudios posteriores, se detectarán las diferencias significativas no identificadas en nuestro estudio.

## CONCLUSIONES

En los tres grupos de tratamiento, la mayoría de los pacientes se curó; sin embargo, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre alguno de los grupos de tratamiento y el

alivio de la encefalopatía hepática con valor de  $p$  mayor de .05.

Se compararon los días de estancia hospitalaria entre los tres grupos de tratamiento, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa, con valor de  $p$  mayor de .05. Se encontró disminución de la concentración de amonio después del tratamiento en los tres grupos, pero sólo de manera estadísticamente significativa en el grupo que recibió lactulosa ( $p$  menor de .05) y en el grupo que recibió L-ornitina-L-aspartato ( $p$  menor de .01); no así en el grupo que recibió metronidazol ( $p$  mayor de .05).

Concluimos que el tratamiento de lactulosa y L-ornitina-L-aspartato 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 la curación de la enfermedad ni en los días de estancia intrahospitalaria entre los tres grupos de tratamiento.

A pesar de esta disminución significativa de amonio en los grupos de lactulosa y L-ornitina-L-aspartato, no hubo diferencia significativa en el descenso de amonio al realizar la comparación simultánea de los tres grupos.

Deben realizarse nuevos estudios idealmente multicéntricos, con mayor tamaño de muestra, que contemplen las posibles variables de confusión que permitan realizar análisis multivariados para establecer con mayor precisión la eficacia de los tratamientos antiamonio para el control y remisión de la encefalopatía hepática. Además, deben realizarse estudios que contemplen la vía de administración del tratamiento antiamonio y su repercusión en la morbilidad y mortalidad intra y extrahospitalarias; asimismo, es importante realizar estudios de seguimiento a un determinado tiempo para establecer qué factores



extrahospitalarios influyen en el empeoramiento de la encefalopatía hepática, toda vez que el paciente ha padecido un episodio inicial y si existen variables que puedan medirse y que ayudarían a crear pautas o guías de diagnóstico temprano y tratamiento preventivo. También será importante realizar estudios acerca de la encefalopatía hepática mínima, una nueva manera de clasificar esta enfermedad, y si existen factores asociados, con especial insistencia en los factores neuropsiquiátricos y su diagnóstico temprano como una forma de prevención de las complicaciones de la encefalopatía hepática.

## 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* 2010;2:135-141.
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;5:281-288.
3. Kershenobich D. Alcohol y alcoholismo: definiciones actuales, mecanismos de daño y tratamiento clínico. *Rev Gastroenterol Mex* 2010;75:177-178.
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;107:1043-1050.
7. Bajaj BS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:537-547.
8. Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, Amodio P, et al. 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;33:739-747.
9. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362:1071-1081.
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;75:135-141.
11. Gavilanes A, Cedeño R, Carló M. 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* 2010;16:257-265.
12. Riggio O, Ridola L, Pasquele C. Hepatic encephalopathy therapy: an overview. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2010;1:54-63.
13. Aguilar-Reina J. Encefalopatía hepática *Medicine* 2012;11:652-659.
14. Bismuth M, Funakoshia N, Cadranell JF, Blanc P. Hepatic encephalopathy: from pathophysiology to therapeutic management. *European J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:8-22.