

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE CHIHUAHUA
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMEDICAS
SECRETARIA DE INVESTIGACION Y POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE CHIHUAHUA DR. SALVADOR ZUBIRAN
ANCHONDO**



NOMBRE DE LA TESIS:

**REDUCCION DEL TIEMPO DE HOSPITALIZACION EN PACIENTES CON
ENCEFALOPATIA HEPATICA TRATADO CON L-ORNITINA L-ASPARTATO
INTRAVENOSO**

POR:

DRA. MARIEL ALEJANDRA HERNÁNDEZ GUTIÉRREZ

**TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALIDAD EN URGENCIAS MÉDICO QUIRÚRGICAS**

CHUHUAHUA, CHIH., MEXICO, ENERO 2024

TESIS

Reducción del tiempo de hospitalización en pacientes con encefalopatía hepática tratado con L-Ornitina L-Aspartato intravenoso

Tesista: Dra. Mariel Alejandra Hernández Gutiérrez

COMITÉ DE TESIS

Dra. Claudia Guadarrama Fernández.

Directora de tesis

Médico Adscrito del departamento de urgencias

Hospital General Dr. Salvador Zubirán Anchondo, SSA

Dr. Rubén Cuevas Martínez

Asesor de tesis

Médico Adscrito del departamento de urgencias

Hospital General Dr. Salvador Zubirán Anchondo, SSA

FUENTE DE FINANCIAMIENTO:

Hospital General de Chihuahua Dr. Salvador Zubirán Anchondo, Servicios de Salud de Chihuahua

Chihuahua, Chih., a 15 de enero del 2024

Los que suscriben, certifican la **Tesis de Posgrado** titulada:

**Reducción del tiempo de hospitalización en pacientes con encefalopatía
hepática tratado con L-Ornitina L-Aspartato intravenoso**

Realizada por: ***Dra. Mariel Alejandra Hernández Gutiérrez***



Dra. Claudia Guadarrama Fernández
Directora de Tesis
Hospital General Dr. Salvador
Zubirán Anchondo, SSA



Dr. Rubén Cuevas Martínez
Asesor de Tesis
Hospital General Dr. Salvador
Zubirán Anchondo, SSA

Ratifican la veracidad de las firmas:



**Dra. Rosa Emma Martínez
Sandoval**
Subdirectora de Enseñanza e
Investigación
Hospital General Dr. Salvador
Zubirán Anchondo, SSA



Dr. Said Alejandro de la Cruz Rey
Secretario de Investigación y
Postgrado Facultad de Medicina y
Ciencias Biomédicas, UACH.

Chihuahua, Chih., a 15 de Enero 2024

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a mis amados padres María y José mi mayor pilar, fuente de motivación e inspiración para poder superarme cada día más, dándome palabras de aliento durante estos 3 años para seguir adelante y dar cada día lo mejor de mí.

Además, a mis hermanos por su comprensión y estímulo constante a lo largo de mis estudios.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios quien me ha guiado en el camino dándome la sabiduría y fortaleza para seguir adelante.

Agradezco ampliamente a mi hermosa y bella familia, gracias a ellos y a su apoyo incondicional estoy aquí.

Un especial agradecimiento a mis compañeros y amigos quienes sin esperar nada a cambio compartieron su conocimiento, alegría y tristezas durante estos 3 años, apoyándome y haciendo que este sueño se haga realidad.

ÍNDICE

1.	RESUMEN.....	1
2.	ABSTRACT.....	2
3.	MARCO TEÓRICO.....	3
3.1	HISTORIA	3
3.2	DEFINICION.....	4
3.3	FISIOPATOLOGIA:	4
3.4	SITIOS DE DETOXIFICACIÓN.	5
3.4.1	<i>Sistema Gastrointestinal.....</i>	<i>5</i>
3.4.2	<i>Músculo</i>	<i>7</i>
3.4.1	<i>Riñón</i>	<i>7</i>
3.4.2	<i>Cerebro.....</i>	<i>8</i>
3.5	CLASIFICACIÓN Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS.	9
3.6	DIAGNÓSTICO.....	10
3.7	ESTUDIOS AUXILIARES.....	14
3.7.1	<i>Tomografía y Resonancia Magnética.....</i>	<i>14</i>
3.7.2	<i>Electroencefalograma</i>	<i>15</i>
3.8	TRATAMIENTO	15
3.8.1	<i>Antibióticos no utilizados en la actualidad</i>	<i>15</i>

3.8.2	Tratamiento Actual	17
3.9	PROFILAXIS PRIMARIA Y DE LAS RECURRENCIAS DE LA EH.	20
3.10	OTRAS TERAPIAS	20
3.11	TRASPLANTE HEPÁTICO	21
3.12	NUTRICIÓN	21
4.	ANTECEDENTES	23
5.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	26
6.	JUSTIFICACIÓN	26
7.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	27
8.	HIPÓTESIS	27
9.	OBJETIVOS	27
9.1	OBJETIVO GENERAL	27
9.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
10.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	28
10.1	DISEÑO.....	28
10.2	SUJETOS DE ESTUDIO	28
10.3	CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.....	28
10.4	TAMAÑO DE LA MUESTRA	29
10.5	GRUPOS DE ESTUDIO	30

10.6	VARIABLES DE ESTUDIO	30
10.7	MATERIALES Y MÉTODOS	32
	<i>10.7.1 Diagnóstico de encefalopatía hepática.....</i>	<i>32</i>
	<i>10.7.2 Administración de LOLA intravenoso.....</i>	<i>32</i>
	<i>10.7.3 Administración de LOLA vía oral</i>	<i>32</i>
	<i>10.7.4 Seguimiento de paciente.....</i>	<i>32</i>
10.8	DISEÑO Y PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS.....	33
11.	ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD	33
12.	RESULTADOS.....	34
	12.1 SELECCIÓN Y ANÁLISIS DE PACIENTES.....	34
	12.2 TIEMPO DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA	36
	12.3 SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES	38
	12.4 DEFUNCIONES	39
13.	Análisis.....	41
14.	Conclusiones.....	43
15.	Conflicto de interés	43
16.	REFERENCIAS.....	44

1. RESUMEN

Antecedentes: La encefalopatía hepática (EH) se describe como un síndrome el cual genera alteraciones neurológicas y psiquiátricas debido a la acumulación de sustancias con potencial tóxico en el cerebro, el cual está directamente relacionado con la función de depuración y síntesis del hígado, por su extensa fisiopatología tiende a ser un reto en el tratamiento generando gastos elevados al sistema de salud.

Objetivo: Comparar el tiempo de hospitalización al administrar L- ornitina L- aspartato (LOLA) como tratamiento de la EH.

Material y Método: Se realizó un ensayo clínico simple sin cegamiento, se enlistaron 20 pacientes siendo 18 hombres (90%), 2 mujeres (10%), la edad media del grupo control de 52.5 ± 12.12 años, sin mostrar una diferencia en el grupo problema con una media de edad de 55.11 ± 14.53 años. Se determino el grado de EH y distribuyo en 2 grupos a comparar de forma aleatoria: grupo 0, LOLA vía oral (n=10) y grupo 1, LOLA vía intravenosa (n=10).

Resultados: la estancia intrahospitalaria no se vio disminuida significativamente en grupo control 8.10 ± 7.781 vs 5 ± 5.754 días del grupo problema, realizando la prueba de U de Mann-Whitney para corroborar diferencia con un resultado exacta de 0.063; corroborando el resultado mediante el uso de Chi-cuadrada obteniendo un resultado de 0.999, finalizando el análisis con ANCOVA dando un resultado entre grupos de 0.158 corroborando que los resultados no muestran diferencia significativa.

Conclusiones: El tratamiento con LOLA tuvo resultados significativos ya que no se dio seguimiento en piso al uso de tratamiento vía oral o intravenosa por la falta de insumo en la unidad médica ni se tuvo la solvencia económica por parte de los familiares para costear dicho tratamiento.

Palabras Clave: Encefalopatía hepática, L- ornitina L- aspartato (LOLA), estancia hospitalaria, tratamiento, eficacia.

2. ABSTRACT

Summary: Hepatic encephalopathy (HE) is described as a syndrome that causes neurological and psychiatric alterations due to the accumulation of substances with toxic potential in the brain. This condition is directly related to the liver's clearance and synthesis function. Given its extensive pathophysiology, it tends to be a challenge in treatment, resulting in high healthcare system expenses.

Objective: Compare the inpatient stay time with L- ornithine L-aspartate (LOLA) use as a treatment for HE.

Method: Simple clinical trial without blinding was conducted, 20 patients were enrolled being 18 males (90%), 2 females (10%), the mean age of the control group was 52.5 ± 12.12 years, without showing a difference between groups, with a mean age of 55.11 ± 14.53 years. The degree of HE was determined and distributed in 2 groups to be randomly compared: group 0 PO LOLA (n=10) and, group 1 IV LOLA (n=10).

Results: The inpatient stay was not significantly reduced in the control group 8.10 ± 7.781 vs. 5 ± 5.754 days in the problem group, performing the Mann-Whitney U test to corroborate the difference with an exact result of 0.063; corroborating the result using Chi-square obtained a result of 0.999, finalizing the analysis with ANCOVA giving a result between groups of 0.158 corroborating that the results do not show a significant difference.

Conclusions: the treatment with LOLA had significant results since the use of oral or intravenous treatment was not followed up on the floor due to the lack of supplies in the medical unit, nor did the family members have the economic solvency to pay for it.

Keyword: Hepatic encephalopathy, L- ornithine L-aspartate (LOLA), Inpatient stay time, Treatment, Efficacy.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 HISTORIA

La Encefalopatía Hepática (EH), es una patología considerada desde el inicio de la medicina occidental la primera agrupación entre las alteraciones del comportamiento y la enfermedad fue reconocida por Hipócrates hace más de 2000 años.(1) En ese momento se cuestionaba la existencia y la estrecha relación entre las alteraciones humorales y ser el resultado entre la bilis la irritabilidad, lo cual sería “evidenciado” posteriormente por Galeno en la Roma antigua.(2) Si bien, sólo hasta el siglo XVIII Morgagni, profesor de Medicina Teórica en Padua, Italia, quien describió un caso de encefalopatía hepática en la letra 38 del libro 2 del tratado ‘De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis’. Relatando la historia de un noble de Venecia que en el pasado abusaba del alcohol. Este hombre desarrollo ascitis y luego desarrollo episodios prolongados de somnolencia y episodios de lo hoy se conoce como delirium hiperreactivo y finalmente murió.(1) Revelando en la autopsia de dicho personaje la existencia de cirrosis hepática (la cirrosis de Morgagni-Laennec)(1). Existen investigaciones como las generadas por Freidirich y Hann en las cuales hablan de las alteraciones en el comportamiento, la neurotoxicidad e inclusive el estado de coma generado por la EH. En los 30’s el autor Courlet describió el papel vital que forma el NH₃ como incitador del deterioro cognitivo y el coma en los pacientes con enfermedad hepática y cirrosis (2). Una mejora definitiva en la descripción clínica, hallazgos, la fisiopatología y el tratamiento de la encefalopatía hepática fue dada por S. Sherlock y sus discípulos en Londres, el cual estableció el término “encefalopatía porto-sistémica”, el cual fue ad hoc para describir que los síntomas son una gama muy amplia de trastornos neurológicos, no sólo el estado de coma, en las cuáles se incluyen los trastornos de la conducta y de la actividad cerebral; además se puntualizó que la sintomatología se debe a una disfunción neuronal por sustancias neurotóxicas, las cuáles son pieza clave en la fisiopatología de la enfermedad. Además, confirmo el papel relevante de la hiperamonemia en la fisiopatología del trastorno y el papel de la microbiota intestinal que podría ser modulada por antibióticos para revertir el coma, siendo las tetraciclinas los primeros en ser utilizados.(1) Posteriormente Fazekas y su gente

determinaron el término de EH y adicionalmente Rikkers y colaboradores reconocieron la forma “latente” o “asintomática”, la cual solamente se identifica por pruebas psicométricas, así como neurofisiológicas como el electroencefalograma. Hoy en día este cuadro se conoce como EH mínima (EHM).(2)

3.2 DEFINICION

La Encefalopatía Hepática (EH), es una expresión clínica de un espectro de alteraciones neuropsiquiátricas potencialmente reversibles, secundarias al acumulo de sustancias neurotóxicas en el tejido cerebral, equitativo a la función sistémica y de reserva del hígado.(3,4) Se considerada una severa complicación clínica de la enfermedad hepática avanzada en donde también se incluyen entidades importantes como el sangrado variceal, peritonitis bacteriana espontanea (PBE), y el síndrome hepatorrenal.(2) La variedad de tales manifestaciones incluyen: somnolencia, disfunción psicomotora y/o sensitiva, desorden de la memoria, desorientación y en casos severos, coma. Cabe recalcar que la enfermedad se presenta en su mayoría en casos de una enfermedad hepática subyacente, lo cual a su vez puede llevar a falla hepática aguda y generar el cuadro clínico(2). Con el fin de dar un dar el tratamiento de manera dirigida, es importante conocer la fisiopatología que se encuentra detrás para así disminuir las complicaciones asociadas como neumonía intrahospitalaria, manejo inadecuado, sarcopenia o desnutrición, etc,así como mejorar la clase funcional de los pacientes.(3)

3.3 FISIOPATOLOGIA:

La EH es una compleja disfunción hepatocelular acompañada a grados variables de hipertensión portal.(2) Tradicionalmente, la fisiopatología de la EH se ha relacionado al incremento de niveles de elevados de toxinas en el parénquima cerebral, teniendo como agente inicial al amonio (NH₃). (3) La evidencia actual respalda la idea de que el amonio es solo uno de los diversos factores fisiopatológicos que contribuyen a la aparición de esta condición. Bajo circunstancias normales, el amonio, resultante de la descomposición de proteínas en la mucosa intestinal y por acción de bacterias colónicas, junto con aquel proveniente de la masa muscular, accede a la circulación

portal para su metabolización a urea y glutamina en los hepatocitos (2,5). En esta situación, la EH podría manifestarse a través de diversos mecanismos, tales como la disminución en la síntesis de sustancias esenciales para el correcto funcionamiento cerebral, la generación de sustancias encefalopatógenas o sus precursores, y la incapacidad para eliminar o metabolizar sustancias tóxicas o sus precursores, como es el caso del amonio. La acumulación de amonio en la circulación sistémica es fundamental para la génesis de la EH (3).

La hipertensión portal, una variante primaria de esta patología, conlleva diversas implicaciones, entre las que se incluye el aumento de la resistencia vascular intrahepática. Esto resulta en alteraciones a nivel de los sinusoides, como fibrosis, trombosis microvascular, disfunción del endotelio sinusoidal y activación de células estrelladas. Además, se observa vasodilatación tanto a nivel esplácnico como sistémico, dando lugar a una circulación hiperdinámica y la formación de colaterales venosas. Estos eventos, junto con la encefalopatía hepática, son responsables de la aparición de varices gastroesofágicas con riesgo de hemorragia, ascitis y el desarrollo del síndrome hepatorenal asociado (4). El enfoque de la fisiopatología debe comprender la funcionalidad integral de los sitios naturales de detoxificación, tales como el hígado, intestino, músculo, riñón y astrocito. Asimismo, es crucial investigar la circulación colateral (3) como se muestra en la Figura 1.

3.4 Sitios de Detoxificación.

La detoxificación del sistema es un proceso realizado por varios sistemas para el mantenimiento de la homeostasis en la economía total del organismo, siendo los sitios principales el hígado, los riñones y el intestino, cada uno con funciones específicas, pero trabajando en conjunto con el resto para un correcto metabolismo de los desechos.

3.4.1 Sistema Gastrointestinal

La encefalopatía hepática se clasifica dependiendo al grado de severidad asociado a la escala de Child -Pugh en todo paciente con cirrosis hepática, valorando las

complicaciones que conlleva la hepatopatía. Su fisiopatología llama la atención en los paciente en escala de Child-Pugh B y C, así como en los paciente descompensados debido al acumulo de las sustancias toxicas en el cerebro mejor conocidas como neurotoxinas endógenas (NH₃), que muestran variables clínicas y laboratorial. (3) como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Clasificación de Child- Pugh.

Medición	1 punto	2 puntos	3 puntos
Bilirrubina (total)	< 2	2-3	>3
Albumina sérica	>3.5	2.8-3.5	<2.8
INR/Tiempo de protrombina	<1.7 / >50	1.71-2.20/ 30-50	>2.20/<30
Ascitis	Ausente	Suprimida con medicinas	Refractaria
Encefalopatía hepática	Ausente	Grado I-II (o suprimida con medicinas)	Grado III-IV (o refractaria)
Puntos	Clase	Supervivencia al cabo de 1 año	Supervivencia al cabo de 2 años
5-6	A	100%	85%
7-9	B	81%	57%
10-15	C	45%	35%

Uno de los principales centros de detoxificación del amonio es el Hígado donde se llevan el ciclo de la urea, siendo el iniciador para la destrucción de a proteínas, donde la L- ornitina L- aspartato (LOLA) participa como sustrato en el ciclo de la urea disminuyendo los niveles de amonio aumentando el flujo de la glutamina sintetasa (GS), enzima esencial para el metabolismo del nitrógeno siendo un catalizador del glutamato y el amoniaco para formar glutamina. (3)

Otro mineral esencial que desempeña un papel crucial en el ciclo de la urea es el zinc. Este mineral se metaboliza tanto en el hígado como en el músculo. Se sabe que la deficiencia de zinc puede conducir a la reducción de la actividad de la enzima ornitina transcarbamilasa, esencial en el metabolismo del nitrógeno y la GS, mismas

que participan en la eliminación del amonio en el hígado y musculo respectivamente. así como en el hígado es un centro importante de detoxificación, el Intestino también un centro esencial al momento del desarrollo de EH. Reportando a mediados de siglo la relación de la absorción de sustancias nitrogenadas provenientes del intestino, al igual se reportó la existencia de metionina un agente toxico y las bacterias coliformes que cohabita en dicho órgano de los pacientes con cirrosis hepática, las cuales se vieron relacionadas con los tipos de fases de descompensación de los pacientes cirróticos. Dado que es información relevante para la población, es importante destacar que el enfoque del tratamiento se centra en antibióticos de baja absorción, como la rifaximina y la neomicina. Estos tratamientos tienen el propósito de reducir la producción de amonio en el intestino causada por bacterias coliformes productoras de ureasa (3,6).

3.4.2 Músculo

Recientemente se ha encontrado que el músculo esquelético es un sitio primario de detoxificación del amonio, debido a que los miocitos cuentan con la maquinaria enzimática necesaria para metabolizar el NH_3 usando la GS funcionando como un sitio de escape en las etapas iniciales de la hepatopatía; sin embargo la actividad enzimática es baja y aún más en los pacientes cirróticos los cuáles en su mayoría tienen una desnutrición profunda aunado la pérdida de masa muscular, la actividad enzimática tiende a reducirse de manera considerable, a su vez el metabolismo del músculo aumenta la producción de glutamina, lo cual genera un aumento en la circulación de este aminoácido generando un aumento en la producción de NH_3 en el riñón e intestino generando un aumento en los niveles séricos e intramusculares lo cual contribuye en una manera importante a perpetuar la sarcopenia en estos pacientes.(3)

3.4.1 Riñón

En situaciones fisiológicas el riñón genera NH_3 , el cual, en su mayoría, es excretado en la orina, así como puede ser reabsorbido por la vena renal y entrar a la circulación general, en personas sanas la reabsorción renal representa casi la totalidad de NH_3

en sangre, y su excreción se ve afectada por el equilibrio hidroelectrolítico (CITA). En su mayoría la glutamina es el principal aminoácido implicado en el ciclo de la urea, sin embargo, existen otros como lo son la prolina, la glicina y el glutamato, los cuales forman parte de la vía alterna de metabolismo del amonio; en pacientes hepatópatas la vía alterna llega a depurar casi el 80% del amonio producido logrando su eliminación por vía renal. (3)

3.4.2 Cerebro

En estudios recientes, se ha encontrado que la afectación al parénquima cerebral tiene como inicio la disfunción de la barrera hematoencefálica, dando un acúmulo de este metabolito en el cerebro, el cual activa a la microglía generando un proceso inflamatorio, el cual se ve mediado por la secreción de Factor de Necrosis Tumoral (TNF) α , además de interleucinas proinflamatorias como la IL-1b y la IL-6, generando un daño en el parénquima, edema cerebral y degradación celular generando la liberación de contenido intracitoplasmático y acumulación de metabolitos secundarios como el lactato y electrolitos como el manganeso, así como ácidos grasos y aminoácidos, lo cual perpetúa el daño cerebral generando las manifestaciones clínicas de la EH.(3,7)

Figura 1. Sitios naturales de detoxificación

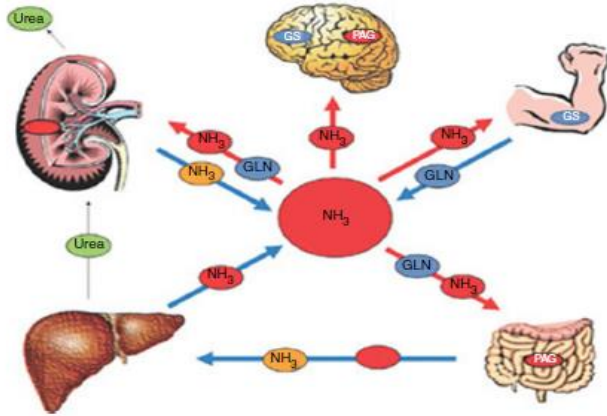


Figura 1 Fisiopatología de la EH. En los pacientes con cirrosis, la concentración de amonio puede aumentar significativamente. Esto se debe a una menor detoxificación del amonio en el hígado y alguna otra alteración del metabolismo en otros órganos como el músculo, riñón e intestino, que no permiten eliminar el amonio de manera adecuada.

GLN: glutamina; GS: glutamina sintetasa; NH_3 : amonio; PAG: glutaminasa activada por fosfato.

Fuente: adaptada de Rose CF. Ammonia-lowering strategies for the treatment of hepatic encephalopathy. Clin Pharmacol Ther. 2012;92:321-31.

3.5 Clasificación y Manifestaciones Clínicas.

La EH se clasifica según cuatro criterios esenciales: la enfermedad subyacente, la gravedad de las manifestaciones, la temporalidad y los factores desencadenantes. En relación con la enfermedad subyacente, se divide en tres tipos según el contexto clínico en el que se manifieste: el tipo A se presenta en el marco de una insuficiencia hepática aguda; el tipo B se desarrolla en el contexto de una derivación portosistémica sin enfermedad intrínseca; y el tipo C se manifiesta en el entorno de cirrosis con hipertensión portal debido a una derivación portosistémica (3). Según la intensidad de las manifestaciones, la clasificación se divide en mínima u oculta, grado I, grado II, grado III y grado IV, establecida mediante los criterios de West Haven, como se muestra en la Tabla 2.(2) En términos de las manifestaciones clínicas, se observan alteraciones conductuales, confusión, bradipsiquia, cambios en el ciclo sueño-vigilia, habla incoherente, letargia, estupor que puede evolucionar

hacia el coma, así como alteraciones neuropsicológicas o psicométricas en el paciente(8).

En cuanto a la evolución temporal, la encefalopatía hepática puede adoptar diferentes patrones. Puede ser episódica, caracterizada por eventos aislados; recurrente, con la presencia de dos o más episodios en un periodo igual o inferior a seis meses; o persistente, donde las alteraciones de la conducta están constantemente presentes, sin períodos de normalidad intermedios. Además, los episodios de encefalopatía hepática se clasifican como no precipitantes o precipitantes, dependiendo de la presencia o ausencia de factores desencadenantes (3).

3.6 Diagnóstico

Al realizar el diagnóstico de un paciente con EH, resulta crucial considerar otras condiciones que puedan manifestar síntomas similares. Entre estas condiciones se encuentran hemorragias intracerebrales, infecciones del sistema nervioso central (SNC), epilepsia no convulsiva, demencias, trastornos psiquiátricos, uremia, disfunción tiroidea, hipoglucemia, estado hiperosmolar no cetósico, síndrome de Wernicke, abuso de sustancias psicoactivas y desequilibrios hidroelectrolíticos. según se detalla en la Tabla 3 correspondiente.(2,7)

Tabla 2. Severidad de la EH.

CWH incluida EHM	ISHEN	Descripción
Mínima	Encubierta	Alteraciones psicométricas o neuropsicológicas, demostrado en las pruebas, sin evidencia clínica de cambios mentales.
I		Mínima falta de alertamiento. Euforia o ansiedad. Acortamiento del tiempo de atención, dificultad para sumar o restar, insomnio, somnolencia diurna (inversión del ritmo del sueño)
II		Letargia o apatía. Desorientación en tiempo. Cambio de personalidad obvio. Comportamiento inapropiado. Asterixis
III	Manifiesta	Somnolencia a estupor. Responde a estímulo. Confusión. Desorientación total. Comportamiento bizarro.
IV		Coma

CWH. Classification West Heaven. ISHEN: International Society for Hepatic Society and Nitrogen Metabolism.

Tabla 2. Diagnostico diferencial.

Entidades Neurológicas	Entidades Metabólicas/ Otras
ECV, Hemorragias intra craneana	Uremia
Infecciones del SNC	Estado hiperosmolar hiperglucémico
Epilepsia no convulsiva	Cetoacidosis diabética
Demencias	Disfunción tiroidea
Delirium	Alteraciones electrolíticas
Estado psicótico agudo	Alcohol: intoxicación aguda, síndrome de abstinencia, síndrome de Wernicke/ Korsakoff.
Lesiones cerebrales: Trauma, neoplasias, hidrocefalia de presión normal	Medicamentos: benzodiazepinas, opioides, neurolépticos

ECV: Evento cerebro vascular, SNC: Sistema Nervioso Central

En ausencia de antecedentes de cirrosis, el diagnóstico de la encefalopatía hepática se fundamenta en la exclusión de otras condiciones. Es esencial identificar de manera imperativa las posibles causas que podrían desencadenar la encefalopatía hepática, tales como el sangrado gastrointestinal, desequilibrios hidroelectrolíticos, estreñimiento, uso de benzodiazepinas, alcalosis metabólica, entre otros (2,9). La identificación de estas causas es factible en hasta el 90% de los pacientes, por lo que es esencial realizar una investigación sistemática y exhaustiva, como se muestra en la Tabla 4.(2)

Tabla 4. Factores precipitantes de EH, diagnóstico, tratamiento.

Factor precipitante	Diagnostico	Tratamiento
Infección: Líquido ascítico, urinaria	Toma de hemograma, proteínas C reactiva, cito químico de líquido peritoneal, examen general de orina, uro cultivó	Diagnóstico y tratamiento antibiótico
Alteraciones electrolíticas	Toma de Electrolitos séricos	Administración de electrolitos
Medicamentos: Benzodiazepinas, opioides	Anamnesis, examen general de orina, examen toxicológico	Suspender y antídoto específico
Hemorragia digestiva	Biometría hemática, tiempos de coagulación	Identificar y tratar el origen
Estreñimiento	Radiografía de abdomen	Laxantes (Lactulosa)
Alcalosis metabólica	Toma de química sanguínea, electrolitos séricos	Diagnosticarla y tratarla: suspender diuréticos eliminadores de potasio (furosemida)
Hipotensión	Toma de estudios básicos: hemograma, química sanguínea, electrolitos séricos	Tratar causa: deshidratación
Azoemia	Toma de química sanguínea, electrolitos	Administración líquidos y suspender diuréticos
Falla hepática aguda	Pruebas para valorar la función hepática: bilirrubinas y tiempos de coagulación; y si existe daño hepático (fosfatasa alcalina, aspartato transaminasa (AST/GOT), alanina transaminasa (ALT/GPT).	Identificar causa: medicamentos y sustancias hepatotóxicas, hepatitis viral, reacciones de virus hepatotrópicos
Hiperamonemia	Toma de amoniaco en insuficiencia hepática aguda	Medidas antimonio

Durante la evaluación de un paciente con cirrosis, el examen físico debe enfocarse especialmente en la función cognitiva, buscando trastornos como desorientación progresiva en el tiempo y el espacio, hiporexia, hipocalculia, dispraxia o confusión. En lo que respecta a la conducta, se pueden observar cambios en la personalidad, como apatía, irritabilidad y desinhibición, además de trastornos en el ciclo sueño-vigilia, con predominancia de somnolencia por la mañana. En relación con las alteraciones motoras, es posible que se manifiesten hipertonia, hiperreflexia y respuesta plantar flexora en pacientes no comatosos, e hiporreflexia cuando el paciente se encuentra en estado de coma (2).

En pacientes no comatosos, es común observar signos extrapiramidales, tales como hipomimia, rigidez, bradicinesia, hipocinesia, temblor parkinsoniano y disquinesia con movimientos involuntarios reducidos, similares a tics o corea. Es importante recordar que la asterixis se manifiesta a partir del grado II y se caracteriza principalmente por la pérdida del tono postural. Aunque este síntoma suele asociarse comúnmente con la encefalopatía hepática, no es exclusivo de esta patología. Siempre se debe considerar que también puede aparecer en otras encefalopatías metabólicas, como la uremia, y en situaciones de hipoxia cerebral (2).

3.7 Estudios Auxiliares

3.7.1 Tomografía y Resonancia Magnética

En pacientes con alteración aguda del nivel de conciencia o episodios agudo grave de EH, es obligatorio una tomografía computarizada (TC) de cráneo para excluir una causa alternativa, especialmente cuando la historia es limitada o puede haber antecedentes de trauma o caídas. Sin diagnóstico las características son discernibles en la TC en pacientes con EH crónica de bajo grado. La TC abdominal en fase vascular (con contraste intravenoso administrado en la fase arterial) puede revelar grandes cortocircuitos porto sistémicos espontáneos, lo que aumenta la probabilidad de episodios persistentes o recurrentes de HE evidente (Laleman et al, 2013).(7)

Las imágenes por resonancia magnética (IRM) pueden revelar contraindicaciones para el trasplante de hígado (cambio isquémico de vasos pequeños y características de la enfermedad de Alzheimer (atrofia del hipocampo y daño en el lóbulo temporal medial). Estos deben excluirse al diagnóstico EH encubierta, pero o deben usarse para descartar un episodio agudo de HE.(Kehoe et al, 2014)(7)

3.7.2 Electroencefalograma

Los cambios de actividad cerebral se pueden detectar con electroencefalografía (EEG) en todo el espectro de HE. Esto no requiere la cooperación del paciente y no hay riesgo de un efecto de aprendizaje (Guerti et al, 2009), pero no es específico y puede estar influenciado por alteraciones metabólicas, solo la hiponatremia (sodio sérico bajo) y las drogas.(7)

3.8 Tratamiento

Este va dirigido a corregir los metabolitos que tienen efecto tóxico en el sistema nervioso central.(10–12). Es importante destacar que el tratamiento de la hepatopatía es importante para poder generar un control sobre el cuadro agudo de la EH, ya que al controlar ese factor se puede disminuir la morbimortalidad y las recurrencias en los pacientes cirróticos. Por ello, es prioritario identificar y corregir el factor precipitante y guiar el tratamiento específico de la EH (5,13). El tratamiento se basa en inhibir el efecto del NH_3 sobre el cerebro, ya sea disminuyendo la producción o ralentizando la absorción, lo que a su vez se traduce en el tratamiento del cuadro agudo, así como evitar las recaídas de la enfermedad (2,14,15).

3.8.1 Antibióticos no utilizados en la actualidad

Es sabido que el intestino y el colon son de las principales zonas encargadas de la producción del amonio que se absorbe al torrente sanguíneo, esto se da por procesos bioquímicos clave como es el ciclo de la urea y el metabolismo de la glutamina, entre el 10 al 15% del amonio generado se da por la acción de la glutaminasa presente en las bacterias del tracto gastrointestinal, la cual se encarga

de deaminar la glutamina y como resultado de la reacción química se encuentra el amonio; por lo que el uso de antibióticos que disminuyan la flora bacteriana disminuye la actividad de la enzima como resultado se obtiene una disminución en la absorción sistémica del metabolito final (16,17). Dentro de los antibióticos que se creía que mejoraban esta condición se encuentra una lista extensa, dentro de los cuáles recientemente se sabe que el efecto es mínimo, por lo que se desaconseja su uso de manera rutinaria para tratar la EH.

Metronidazol: Es un antibiótico de la familia de los imidazoles, el cual tiene como mecanismo de acción afectar la síntesis de ADN (18), su espectro de acción abarca bacteroides y otros anaerobios, produciendo un efecto que reduce la síntesis de amonio al afectar a los anaerobios presentes en la flora intestinal. La dosis recomendada es de 250 mg cada 12 horas. Esta recomendación tiene un nivel de evidencia III y una recomendación de grado C (16). Presenta una eficacia comparable a la neomicina y la lactulosa; sin embargo, debido a sus efectos adversos, se recomienda su uso solo por períodos breves para minimizar el riesgo de neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad (2,18).

Vancomicina: Es un glicopéptico que se encarga de inhibir la formación de la pared bacteriana, por lo cual su efecto es casi exclusivamente contra Gram-positivos (19), la administración es oral y se prefiere en pacientes que no responden al tratamiento con. Sin embargo, debido al riesgo de aumentar la incidencia de Enterococos resistentes a vancomicina y a su elevado costo, no se aconseja su uso de manera habitual (2), parece ser efectivo a dosis de 2 g al día. Nivel de evidencia II, recomendación B.(16)

Neomicina. Este antibiótico, perteneciente a la familia de los aminoglucósidos, se administra por vía oral y está diseñado para eliminar bacterias Gram-positivas, así como algunas Gram-negativas (20). La dosis recomendada oscila entre 1 y 2 g, pudiendo llegar hasta 6 g diarios. No obstante, el tratamiento prolongado puede llevar a nefrotoxicidad y ototoxicidad, por lo que se advierte contra su uso por

períodos superiores a 6 meses. Esta recomendación cuenta con un nivel de evidencia I y una recomendación de grado A (16).

3.8.2 Tratamiento Actual

Rifaximina: Este antibiótico, una versión semisintética de la rifamixina y estructuralmente similar a la rifampicina, exhibe una absorción sistémica mínima (<0.4%). Su seguridad destacada y su reconocimiento como el antibiótico de elección según múltiples guías de práctica clínica lo distinguen (21). En cuanto a su espectro de acción, abarca bacterias Gram positivas y Gram negativas, tanto aerobias como anaerobias. Su mecanismo de acción se centra en la inhibición de la síntesis de ARN bacteriano. Destaca por su eficacia en el tratamiento de la encefalopatía hepática mínima, así como en episodios agudos y la prevención de recurrencias. Se considera que sus mecanismos clave de eficacia incluyen la reducción de la producción de amonio al eliminar microorganismos amoniogénicos, la modificación de la microbiota intestinal, la reducción de la endotoxemia y la acción sobre los ácidos biliares secundarios (22,23).

En cuanto a sus efectos secundarios, estos son mínimos e incluyen cefalea, dolor abdominal, flatulencias, estreñimiento, náuseas y vómito. En los pacientes con cirrosis, la rifaximina se destaca como un antibiótico seguro, careciendo de los diversos efectos adversos asociados a los antimicrobianos tradicionalmente utilizados en la encefalopatía hepática, como neomicina, metronidazol, vancomicina, entre otros (24,25).

La resistencia a este medicamento es poco común en la actualidad y tiende a resolverse aproximadamente 5 días después de su suspensión, sugiriendo que la presencia de cepas resistentes es más probablemente temporal que una colonización permanente. A pesar de la mayor absorción sistémica en pacientes cirróticos, incluso cuando se administra durante períodos prolongados, la rifaximina ha demostrado ser segura (22,24).

Además, en pacientes cirróticos sin encefalopatía hepática, se ha comprobado que la rifaximina mejora la calidad de vida, reduce la mortalidad y disminuye la severidad de la insuficiencia hepática en aquellos en lista de espera para trasplante. El

mecanismo subyacente a estos beneficios adicionales parece relacionarse con su capacidad para eliminar el sobrecrecimiento bacteriano y la disbiosis presentes en los pacientes cirróticos (2,23,26).

La rifaximina se administra por vía oral a una dosis diaria de 1200 mg, distribuida como 400 mg tres veces al día o 550 mg dos veces al día, durante un período de 7 a 14 días, adaptándose a la respuesta y manifestaciones clínicas del paciente. Este enfoque terapéutico cuenta con un sólido respaldo, respaldado por un nivel de evidencia I y una recomendación de grado A (2,16).

Lactulosa: En el pasado, la eficacia de la lactulosa en el episodio agudo de encefalopatía hepática fue cuestionada; no obstante, investigaciones recientes, incluyendo un metaanálisis reciente, han demostrado lo contrario, confirmando la utilidad de este fármaco. Ahora se considera una sustancia fundamental y de "primera línea" en el tratamiento de la encefalopatía hepática, abarcando tanto la forma mínima como las manifestaciones en el episodio agudo, además de prevenir recurrencias. La lactulosa, un disacárido sintético (galactosido fructosa) no absorbible, ejerce sus efectos beneficiosos al llegar al colon, donde la microbiota la metaboliza. Esto resulta en múltiples efectos positivos, incluyendo la inhibición de la síntesis de amonio (mediante la inhibición de la glutaminasa intestinal), el aumento de los microorganismos que metabolizan el amonio y la producción de ácidos grasos de cadena corta. Estos ácidos grasos, a su vez, aumentan la osmolaridad en el colon, favoreciendo la diarrea. Además, contribuyen a la disminución del pH intraluminal, facilitando la "dialización" del amonio desde la sangre hacia el intestino y su eliminación a través de las heces.(2,27) Además de su impacto positivo en la encefalopatía hepática, la lactulosa presenta diversos beneficios para el paciente cirrótico sin encefalopatía hepática demostrados en estudios. Se ha evidenciado que reduce la mortalidad y la probabilidad de sangrado varicoso, así como la incidencia del síndrome hepatorenal y la peritonitis bacteriana espontánea. Los efectos colaterales más comunes, como gases, distensión abdominal y diarrea, suelen ser leves y rara vez requieren la interrupción del tratamiento (27,28). La dosis recomendada de lactulosa, respaldada por investigaciones, es de 16.7 gramos en sobres de 25 ml, administrados vía oral cada

12 horas inicialmente. La titulación se realiza gradualmente hasta alcanzar 2-3 deposiciones blandas al día, ajustando de manera individualizada para lograr un objetivo clínico favorable. (2)

Polietilenglicol: El polietilenglicol (PEG) ha sido objeto de investigación como tratamiento para el episodio agudo de encefalopatía hepática, gracias a sus propiedades laxantes y su capacidad para reducir los niveles de amonio. No obstante, por el momento, no se recomienda el uso rutinario de este medicamento (28).

L- Ornitina L-Aspartato (LOLA): La ornitina y el aspartato, comercialmente conocidos como Hepamertz, son compuestos que sirven como sustratos fundamentales en la conversión metabólica del amonio a urea y glutamina, respectivamente. De esta manera, la ornitina-aspartato abarca ambas vías en el proceso de detoxificación del amonio (16,29). Se ha demostrado su eficacia tanto en el episodio agudo de encefalopatía hepática como en la profilaxis secundaria. Inicialmente, se consideró eficaz cuando se administraba por vía intravenosa (2,30,31). En un meta análisis reciente,(32) LOLA ha demostrado ser significativamente más eficaz en la mejora del estado mental en todas las formas de encefalopatía hepática (RR 1.36, IC 95% 1.10-1.69, p = 0.005) y en la reducción de los niveles sanguíneos de amonio. Según otro metaanálisis reciente, tanto la forma oral como la parenteral de LOLA redujeron de manera significativa la progresión de la encefalopatía hepática mínima a manifiesta (RR 0.23, IC 95% 0.07-0.073), así como en la prevención secundaria (RR: 0.389, IC 95%: 0.174-0.870) y la prevención primaria después de un sangrado varicoso agudo (RR 0.42, IC 95% 0.03-0.98%). En la práctica clínica diaria, se considera indicada como coadyuvante cuando falla la terapia inicial con lactulosa y rifaximina (2).

Zinc: Es un cofactor de las enzimas del ciclo de la urea y su deficiencia puede acelerar episodios de EH.(33) Estimula la síntesis de urea a partir del amonio y se ha observado que es eficaz para mejorar el rendimiento en las pruebas neuropsicométricas a largo plazo cuando se administra junto con la lactulosa (2).

Nitazoxanida: Se clasifica como un antiparasitario con actividad contra bacterias anaerobias, helmintos y protozoarios intestinales. Su eficacia se ha demostrado al ser administrado junto con lactulosa para mejorar la calidad de vida y el estado mental. Además, este medicamento es considerado seguro y bien tolerado (34)

3.9 Profilaxis primaria y de las Recurrencias de la EH.

La profilaxis de la encefalopatía hepática manifiesta no se recomienda de manera rutinaria en pacientes con cirrosis, a menos que presenten un alto riesgo para su desarrollo o experimenten otras complicaciones agudas de la cirrosis, como peritonitis bacteriana espontánea, hemorragia gastrointestinal, alteraciones electrolíticas, constipación, entre otras.(2) La profilaxis para prevenir la recurrencia de la encefalopatía hepática manifiesta después de un episodio previo se recomienda y se lleva a cabo mediante el uso de lactulosa y rifaximina. Además, se aconseja una optimización nutricional con una ingesta proteica de 1.2-1.5 gramos por kilogramo por día y una ingesta calórica de 35-49 kilocalorías por kilogramo por día (32). Hasta el momento, no existen pautas específicas para prevenir la encefalopatía hepática mínima. Sin embargo, la lactulosa ha demostrado ser eficaz en la prevención de episodios de encefalopatía hepática manifiesta y en la reversión de la encefalopatía hepática mínima. La rifaximina, el LOLA y los probióticos han mostrado resultados preliminares beneficiosos en la mejora de la encefalopatía hepática mínima (2).

3.10 Otras Terapias

Hasta el momento, no existen estudios que demuestren la eficacia de prebióticos, probióticos ni evidencia suficiente sobre el trasplante fecal. Aunque pequeñas investigaciones han indicado que el trasplante fecal puede ser seguro y eficaz, posiblemente gracias a la restauración del microbioma. Este tipo de terapia podría considerarse a medida que aumenta la resistencia a los antibióticos debido a su uso indebido. Sin embargo, la controversia persiste debido a los posibles efectos adversos asociados con este tratamiento, y aún no se ha establecido claramente su seguridad en pacientes cirróticos (2).

3.11 Trasplante hepático

Si bien la falla o la tórpidas evolución clínica con de los tratamiento convencionales para en paciente con falla hepática severa se debe considerar de manera oportuna el trasplante hepático, el cual mejora significativamente la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con insuficiencia hepática crónica descompensada. Los informes más recientes señalan que los pacientes con encefalopatía hepática sin trasplante tienen una supervivencia del 42% y 23% a 1 y 3 años, respectivamente, en comparación con el 80% y 70% de los pacientes que reciben un trasplante. Además, se han registrado alteraciones en los osmolitos cerebrales y un leve edema cerebral en pacientes sometidos a trasplante hepático un año después del procedimiento, lo que sugiere que el trasplante hepático puede proporcionar una solución parcial para estos pacientes (16).

3.12 Nutrición

Desde años atrás se a estudiado a los paciente cirróticos y se conoce que la mayor parte de los pacientes con cirrosis presentar malnutrición,(2,7) Las alteraciones nutricionales, ocurriendo en un rango del 60-70% según el método utilizado para la evaluación nutricional, junto con evidencia de sarcopenia, son más frecuentes en casos de cirrosis de etiología alcohólica. En esta circunstancia, la disminución de la masa muscular impide que dicho tejido contribuya eficazmente al metabolismo del amonio en situaciones de insuficiencia hepática. Este fenómeno es de suma importancia en estos pacientes, dado que la malnutrición aumenta el riesgo de desarrollar encefalopatía hepática (2). Se ha descubierto que las dietas hipoproteicas no son beneficiosas y, contrariamente a lo que se pensaba en el pasado, resultan perjudiciales. La malnutrición asociada a estas dietas aumenta la mortalidad en pacientes con cirrosis. Además, existen informes que indican que las dietas bajas en proteínas pueden retrasar la recuperación de episodios agudos de encefalopatía hepática, disminuyendo la calidad de vida en seguimientos a seis meses (35) Por lo tanto, los pacientes con etilismo crónico y datos de desnutrición, se puede administrar tiamina 100 mg intravenoso e intramuscular para mejor

parcialmente esta deficiencia.(36) Resaltando que las dietas que son ricas en aminoácidos ramificados y bajas en aminoácidos aromáticos no aportan beneficios en el manejo de la encefalopatía hepática para mejorar la supervivencia, la calidad de vida ni el estado nutricional de pacientes cirróticos en general (37).

4. ANTECEDENTES

Tabla 5. Antecedentes particulares.

Autor	Sujetos de estudio	Intervención	Grupos de estudio	Periodo	Resultados
Qian et al. Junio 2008	Pacientes con encefalopatía Hepática	L-Ornitina-L-aspartato en el manejo de Encefalopatía hepática: un metaanálisis	Grupo con terapia L-ornitina L- aspartato (LOLA)	Tratamiento 1 vez al día por 1 a 2 semanas	LOLA benefició a pacientes con encefalopatía hepática manifiesta (I o II), Considerando que estos datos no respaldan el uso de LOLA para pacientes con insuficiencia hepática subclínica encefalopatía
			Grupo placebo		
Soárez et al. Julio 2009	Pacientes con cirrosis, hiperamonemia y Encefalopatía Hepática	Un análisis crítico de los estudios que evalúan el tratamiento con L-ornitina L- aspartato (LOLA) en Encefalopatía Hepática	Grupo con terapia L-ornitina L- aspartato (LOLA)	En las primeras horas tras la infusión del fármaco intravenoso (IV)	Los estudios seleccionados mostraron que LOLA fue capaz de reducir la hiperamonemia en pacientes con EH, en comparación con el grupo que usó placebo.
			Grupo placebo		
Abdo-Francis et al. 2010	Pacientes con diagnóstico de Encefalopatía	Efecto de L-ornitina L-aspartato (LOLA) en comparación con Lactulosa en la reducción del tiempo de hospitalización y	Grupo con terapia L-ornitina L- aspartato (LOLA)	Estancia promedio de 6.27 días (rango a 12 días)	Un número significativo mayor de los pacientes tratados con LOLA tuvieron estancias hospitalarias menores a una semana en comparación con Lactulosa

		reversión de la encefalopatía hepática	Grupo con terapia con Lactulosa (L)		
Gavilanes et al. Diciembre 2010).	Pacientes con diagnóstico de Encefalopatía Hepática hiperamonemia	Aplicación de la terapia combinada lactulosa/l-ornitina l-aspartato (L/LOLA) vs lactulosa (L)	Grupo con terapia combinada Lactulosa /L-ornitina L- aspartato (L/LOLA)	Por un periodo de 7 días en relación a la mejoría clínica.	La terapia combinada no demostró resultados significativos en comparación con lactulosa al evaluar mejoría clínica y reducción de niveles de amonio a los 7 días.
			Grupo con terapia con lactulosa (L)		
Dávila-Sosa et al. Mayo 2016	Pacientes con Encefalopatía Hepática	Eficacia individual de distintas mediadas antimonio, aunadas al tratamiento de la causa desencadenante, como tratamiento de la encefalopatía hepática	Grupo A. Terapia con Lactulosa (L)	Comparación de medias de los días de estancia hospitalaria entre los tres grupos.	El tratamiento con Lactulosa y Hepa-Merz disminuye de manera significativa la concentración de amonio en pacientes con encefalopatía hepática, sin encontrar diferencia en cuanto al alivio de la encefalopatía clínica durante los días de estancia intrahospitalaria.
			Grupo B. Terapia con Metronidazol		
			Grupo C. Terapia con L-ornitina L-aspartato (LOLA)		

Nandu et al. Febrero 2019	Pacientes con Cirrosis Hepática	Factores precipitantes, tratamiento y resultados de la encefalopatía hepática en Cirrosis hepática	Grupo A. Terapia con Lactulosa (L)	Mortalidad y estancia hospitalaria	La combinación de lactulosa con LOLA con rifaximina es igualmente efectiva en mejorando la EH y reduciendo la duración de la estancia hospitalaria que la lactulosa sola.
			Grupo B. Terapia combinada con Lactulosa (L) y L- ornitina L- aspartato (L/LOLA)		
			Grupo C. Terapia combinada con Lactulosa (L) y Rifaximina (L/R)		
Hendrik et al. Abril 2020	Pacientes con Encefalopatía Hepática	Papel de los biomarcadores cerebrales S-100 - Beta y Enolasa específica de neuronas para detección y Seguimiento de Encefalopatía Hepática en Cirrosis antes, durante y después del tratamiento con L-Ornitina-L-Aspartato	Toma de Biomarcadores antes de iniciar LOLA (1 día)	Diagnostico en 6 días	Todos los parámetros bioquímicos investigados en este estudio (S-100-beta, NSE, amoníaco) no se correlaciono significativamente con la gravedad de la EH (diagnosticada por WHC, Pruebas CFF y PSE).
			Toma de Biomarcadores a los (2- 5 día) de haber iniciar LOLA		
			Toma de Biomarcadores al cumplir (6 días) de haber iniciado LOLA		

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Es conocido que el diagnóstico de encefalopatía hepática es un diagnóstico bastante común en los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática, los cuales en su mayoría son por un apego pobre al tratamiento convirtiendo esta entidad en una de las más comunes de encontrar, sin embargo, sigue siendo una de las más difíciles de diagnosticar certeramente.

Lo que es de vital importancia es que una vez realizado el diagnóstico es estadificar el grado de EH para normar las acciones sucesivas en la hospitalización del paciente y que se inicie un tratamiento efectivo de manera inmediata para disminuir la morbi-mortalidad relacionada a la enfermedad, sin mencionar que es puntual el uso de medicamentos altamente efectivos dependiendo del grado de EH para revertirla lo más pronto posible y disminuir el tiempo de hospitalización y el número de complicaciones asociadas a su patología y a su estancia.

6. JUSTIFICACIÓN

Hemos observado la importancia del tratamiento dirigido hacia los problemas relacionados con los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática e ingresos por cuadros de Encefalopatía Hepática en el área de urgencias.

Los cuales nos llevan a la conclusión de realizar una investigación basada en determinar el tiempo de estancia intrahospitalaria de los pacientes con encefalopatía hepática con tratamiento dirigido de L- ornitina L- aspartato vía intravenosa en comparación con la L- ornitina L-aspartato con vía oral en el Hospital General de Chihuahua, Dr. Salvador Zubirán Anchondo.

Esta investigación es factible ya que los métodos de evaluación que usaremos son fáciles económicos y tienen una confiabilidad alta; con buena sensibilidad y especificidad.

Con el fin de proporcionar información a la institución acerca de estos problemas y así poder cambiar la forma de tratar a pacientes encefalopatas. Será útil para próximas investigaciones acerca de ese tema en la institución, como no se ha estudiado acerca de este tema será una base para las demás investigaciones futuras.

7. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El uso de L-Ornitina L-Aspartato intravenoso en pacientes con diagnóstico de encefalopatía hepática reduce el tiempo de estancia intrahospitalaria?

8. HIPÓTESIS

El uso de L-Ornitina L-Aspartato intravenoso disminuye el tiempo de estancia hospitalaria en los pacientes ingresados bajo el diagnóstico de encefalopatía hepática en el Hospital General Dr. Salvador Zubirán Anchondo.

9. OBJETIVOS

9.1 Objetivo General

Comparar el tiempo de estancia hospitalaria en los pacientes con diagnóstico de encefalopatía hepática que reciben tratamiento con L-Ornitina L-Aspartato por vía intravenosa vs. la vía oral.

9.2 Objetivos Específicos

- a) Realizar el diagnóstico de encefalopatía hepática clínicamente.
- b) Detectar pacientes con datos subclínicos de encefalopatía hepática mediante una anamnesis dirigida.
- c) Solicitar estudios de laboratorio y gabinete dirigidos a soportar el diagnóstico de encefalopatía hepática.
- d) Recabar expediente clínico del paciente para obtener una historia clínica completa.

- e) Requerir consentimiento a cada paciente para formar parte de los grupos de estudio.
- f) Iniciar tratamiento a base de L-Ornitina L-Aspartato intravenoso o vía oral según los criterios de selección y aleatorización establecidos.
- g) Dar seguimiento durante la estancia hospitalaria a los pacientes que fungen como sujetos de estudio.
- h) Determinar el tiempo de estancia hospitalaria que requieren los pacientes con encefalopatía hepática con tratamiento a base de L-Ornitina L-Aspartato intravenoso y los que recibieron tratamiento vía oral.

10. MATERIAL Y MÉTODOS

10.1 Diseño

Este estudio fue un ensayo clínico simple sin cegamiento, el cual se realizó captando a pacientes con diagnóstico de encefalopatía hepática grado II o IV según West-Heaven que ingresan al departamento de urgencias del Hospital General Dr. Salvador Zubirán Anchondo, fueron divididos en grupos de tratamiento con LOLA intravenoso y LOLA vía oral de forma aleatoria dependiendo de la disponibilidad del medicamento en el servicio y de la disponibilidad, capacidad y de la económica de los familiares de los pacientes para conseguir el medicamento por medios particulares.

10.2 Sujetos de estudio

Pacientes de 35 a 80 años de edad, sin importar el sexo, que ingresaron a la sala de Urgencias del Hospital General Dr. Salvador Zubirán Anchondo con diagnóstico de encefalopatía hepática grado II a IV según criterios de West- Heaven.

10.3 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

Inclusión

- Pacientes con ecefalopatía hepática grado II a IV de West-Heaven.
- Ambos sexos.

- Entre 35 y 80 años.

Exclusión:

- Menores de 35 o mayores de 80 años.
- Encefalopatía hepática grado I de West-Heaven.
- Síndrome urémico.
- Insuficiencia renal crónica KDIGO IV o V.
- Rechazo de familiares o del paciente a formar parte del protocolo.

Eliminación

- Paciente del grupo basal que presente sangrado variceal.
- Fuga o alta voluntaria del hospital.
- Defunción del paciente.

10.4 Tamaño de la muestra

Para el cálculo del tamaño de muestra, se usó la fórmula para un estudio de cohorte; tomando en cuenta los datos obtenidos a nivel nacional de incidencias en grupos expuestos y no expuestos, además de la prevalencia nacional de cirrosis hepática y encefalopatía hepática, se tomó un $\alpha \leq 0.05$, dando como resultado un índice de confianza por arriba del 95%, utilizando un $\beta \leq 0.2$ lo cual nos garantiza un poder estadístico de 0.8 o superior.

$$n = \frac{[p_1(100 - p_1)] + [p_2(100 - p_2)]}{(p_1 - p_2)^2} \times f(\text{alfa y beta})$$

P1: Efecto en el grupo control.

P2: Efecto en el grupo problema.

F ($\alpha\beta$): Estimativo de cómputo de los niveles α y β dispuesto a tolerar y que el investigador quiere usar.

p1= 30

p2= 60

F ($\alpha\beta$)= 3.84

N=20 px.

10.5 Grupos de estudio

Los grupos de estudio fueron seleccionados de manera aleatorizada, usando un cegamiento de pacientes dependiendo de la disponibilidad del medicamento en el servicio de urgencias la disponibilidad y capacidad económica de los familiares de los pacientes para conseguir el medicamento por medios particulares.

10.6 Variables de estudio

Tabla 6. Lista de variables independientes

Variable Independiente	Definición	Tipo de Variable	Escala de Medición	Indicador
Sexo	Diferencia física y de conducta que distingue a los organismos individuales según sean sus funciones que realizan en los procesos de reproducción	Genero del paciente en estudio	Cualitativo	1. Hombre 2. Mujer
Edad	Periodo de tiempo transcurrido desde el nacimiento, hasta la fecha	Años cumplidos en reporte de registro nacional	Cuantitativa	Razón

	de la entrevista en años.			
Cirrosis Hepática	Consecuencia final de enfermedad hepática que lleva a la pérdida de la arquitectura normal del hígado y disminución progresiva de sus funciones	Diagnóstico de cirrosis hepática por biopsia o cuentas con estigmas hepáticos	Cuantitativa	0.SI 1.No 2.Biopsia 3.Estigmas

Tabla 7. Lista de variables dependientes

Variable Dependiente	Definición	Tipo Variable	Escala Medición	Indicador
Hemorragia gastrointestinal	Se refiere a cualquier sangrado que se origine en el tubo digestivo	Sangrado evidenciado de origen en tubo digestivo	Cualitativa	1. Si 2. No
Estreñimiento	Es una condición que consiste en la falta de movimiento regular de los intestinos, lo que produce una defecación infrecuente o con esfuerzo, generalmente de heces escasas y duras	Numero de evacuaciones al día	Cualitativa	1. Si 2. No
Alcoholismo	Consumo de alcohol	Consumo de alcohol previo que lo llevo a padecer cirrosis	Cualitativa	1. Si 2. No

Daño hepático	Elevación de las cifras de aspartato aminotransferasas y deshidrogenasa láctica	AST > o igual a 250 UI/L, DHL > o = 350 UI a momento del ingreso	Cualitativa	1. Si 2. No
---------------	---	--	-------------	----------------

10.7 Materiales y métodos

10.7.1 Diagnóstico de encefalopatía hepática

A la llegada al área de urgencias se valoró cambios en la función cognitiva, comportamiento y personalidad, mismos que se ven alterados en insuficiencia hepática aguda o crónica, siendo reversible al iniciar tratamiento oportuno. Evaluando la severidad se pudo clasificar grado de Encefalopatía hepática por escala de West Haven.

10.7.2 Administración de LOLA intravenoso

Se inicio tratamiento vía parenteral en modo infusión a pacientes que cumplieron con criterios para encefalopatía hepática con escala grado II a IV según criterios de West- Heaven.

10.7.3 Administración de LOLA vía oral

Se inicio tratamiento vía oral con sobres granulados diluidos en agua, té o jugo a los paciente con criterios de encefalopatía hepática con escala grado II a IV según criterios de West- Heaven.

10.7.4 Seguimiento de paciente

Se dio un seguimiento de modo intrahospitalario al cabo de 5 días hasta su egreso hospitalario, evaluando y comparando días de hospitalización.

10.8 Diseño y plan de análisis de datos

Se realizó una base de datos la cual fue analizada usando el software estadístico IBM SPSS Statistics 29.0.1, mediante el uso de medidas descriptivas se analizó el tiempo de estancia hospitalaria, así como los parámetros de tendencia central y de dispersión, además de usar el análisis de potencias para comparar la efectividad del tratamiento con LOLA intravenoso vs. LOLA vía oral, realizando cálculo de tasa de mortalidad y de estancia hospitalaria, la cual se usó para la prueba de correlación de Pearson con el fin del análisis de relación en las intervenciones, se usó la prueba t de student pareada de dos colas y el test ANOVA unidireccional para determinar diferencias entre grupos, usando la estimación de la mejoría mediante la prueba de Kaplan-Meier para determinar real diferencia y mejoría en el grupo de estudio vs. el control. Considerando diferencias significativas al obtener valores $r < 1$ y $p \leq 0.05$.

11. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Este estudio se apegó a lo señalado en la declaración de Helsinki del 2013 (38), que actualmente se encuentra en vigor, así como las “Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos” Elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2016 (39) y la NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos (40). Sometido a revisión del comité de ética e investigación del Hospital General Dr. Salvador Zubirán Anchondo de Chihuahua. Sin hacer intervenciones directas sobre ninguna persona o ser vivo en general, únicamente se hizo uso de datos. Este estudio proteger la confidencialidad de los datos recolectados y utilizados de cada paciente según lo establecido en el acuerdo de privacidad y seguridad del paciente del Hospital General Dr. Salvador Zubirán Anchondo de Chihuahua evitando el acceso a estos datos a toda persona no relacionada directamente con este estudio y ningún dato confidencial que de alguna forma directa o indirecta ayude a identificar a dicha persona será publicado con este estudio y en ningún otro medio. Finalmente, la

autora Mariel Alejandra Hernández Gutiérrez declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses que pudiera afectar directa o indirectamente sobre los resultados obtenidos en esta investigación o sobre la seguridad de los datos de los participantes utilizados en esta investigación.

12.RESULTADOS

12.1 Selección y análisis de pacientes.

La selección de los pacientes fue de forma aleatorizada, usando un cegamiento de pacientes dependiendo de la disponibilidad del medicamento en el servicio de urgencias la disponibilidad y capacidad económica de los familiares de los pacientes para conseguir el medicamento por medios particulares.

Dentro de los pacientes incluidos en el estudio masculinos fueron 18 pacientes (90%) contra solamente 2 mujeres (10%), con una media de edad en el grupo control de 52.5 ± 12.12 años, sin mostrar una diferencia en el grupo problema con una media de edad de 55.11 ± 14.53 años como se muestra en la **Tabla 8**. Los pacientes en su mayoría mostraron enfermedad cirrótica en un 95% de los pacientes.

Se encontró que los pacientes que correspondían al grupo de estudio contaban con más comorbilidades dentro de ellas la más importante es la hemorragia de tubo digestivo con 80% vs 50% en el grupo control **Tabla 9**.

Para iniciar el análisis estadístico se realizó una prueba de Shapiro-Wilk como se muestra en la **Tabla 11**. Donde se encontró un resultado de $p=0.03$ por lo que se intuye una distribución no normal de los datos.

Tabla 8. Tabla de Estadísticos descriptivo de distribución por edad.

Estadísticos					
LOLA (VO-IV)		MINIMO	MAXIMO	MEDIA	DESV.ESTANDAR
0	EDAD (35-80)	40	80	52.50	12.122
1	EDAD (35-80)	40	80	55.11	14.530

Tabla 9. Tabla descriptiva de la comorbilidad más frecuente (Hemorragia Gastrointestinal) dentro de los grupos de estudio.

Hemorragia Gastrointestinal			
LOLA (VO-IV)			Porcentaje
0	Válido	NO	50
		SI	50
1	Válido	NO	20
		SI	80

Tabla 10. Tabla de análisis descriptivos. Se realiza la comparación de medias y desviaciones estándar sobre los días de estancia de estancia intrahospitalaria en ambos grupos.

Estadísticos			
LOLA (VO-IV)			DIAS DE ESTANCIA
0	N	Válido	10
		Perdidos	0
	Media		8.10
	Error estándar de la media		2.461
	Desv. estándar		7.781
1	N	Válido	10

		Perdidos	0
	Media		5.00
	Error estándar de la media		1.820
	Desv. estándar		5.754

Tabla 11. Pruebas de normalidad. Se realiza la prueba de Shapiro-Wilk para análisis de normalidad, tomando en cuenta una $p \leq 0.05$.

Pruebas de normalidad				
LOLA (VO-IV)		Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.
0	DIAS DE ESTANCIA	.826	10	.030
1	DIAS DE ESTANCIA	.708	10	.001

a. Corrección de significación de Lilliefors

12.2 Tiempo de estancia intrahospitalaria

La estancia intrahospitalaria es uno de los marcadores más importantes de mejoría del paciente, se encuentra directamente relacionado con la gravedad que se presenta al ingreso. En cuestión del estudio realizado, se encontró que la estancia intrahospitalaria no se vio alterada significativamente grupo control 8.10 ± 7.781 vs 5 ± 5.754 días del grupo problema **Tabla 12**; Realizando la prueba de U de Mann-Whitney para corroborar diferencia con un resultado exacto de 0.063; corroborando el resultado mediante el uso de Chi-cuadrada obteniendo un resultado de 0.999, finalizando el análisis con ANCOVA dando un resultado entre grupos de 0.158 corroborando que los resultados no muestran diferencia significativa **Tabla 13,14**.

Tabla 12. Análisis de días de estancia intrahospitalaria.

Días de estancia intrahospitalaria					
LOLA (VO-IV)		MINIMO	MAXIMO	MEDIA	DESV.ESTANDAR
0	DIAS DE ESTANCIA	1	23	8.10	7.781
1	DIAS DE ESTANCIA	1	20	5.0	5.754

Tabla 13. Comparación de grupos mediante χ^2 . Tomando en cuenta una $p \leq 0.05$

Estadísticos de prueba			
LOLA (VO-IV)		DIAS DE ESTANCIA	DEFUNCION
0	Chi-cuadrado	.800 ^a	6.400 ^b
	gl	8	1
	Sig. asin.	.999	.011
1	Chi-cuadrado	2.000 ^c	.400 ^b
	gl	5	1
	Sig. asin.	.849	.527
a. 9 casillas (100.0%) han esperado frecuencias menores que 5. La frecuencia mínima de casilla esperada es 1.1.			
b. 0 casillas (.0%) han esperado frecuencias menores que 5. La frecuencia mínima de casilla esperada es 5.0.			
c. 6 casillas (100.0%) han esperado frecuencias menores que 5. La frecuencia mínima de casilla esperada es 1.7.			

Tabla 14. Análisis ANCOVA unilateral. Se comparó los grupos usando como medida de desenlace la estancia intrahospitalaria, tomando en cuenta una $p \leq 0.05$.

Quade Nonparametric Analysis of Covariance			
F	DFH	DFE	P Value
0.025	1	18	.876

Pairwise Comparisons of Groups			
Comparison	t	DF	P Value
0 vs. 1	.158	18	.876

12.3 Supervivencia de los pacientes

Se realizó el análisis de datos utilizando la tasa de supervivencia entre los grupos, dando resultados en el grupo control de 90% vs el 40% en el grupo problema **Tabla 15**, U de Mann-Whitney para corroborar diferencia con un resultado exacta de 0.022; corroborando el resultado mediante el uso de Chi-cuadrada obteniendo un resultado de 0.011 y se usó la prueba de Mantel-Cox para calcular supervivencia dando un resultado de 0.026 **Tabla 16**.

Tabla 15. Tabla de Medias de supervivencia.

Medias para el tiempo de supervivencia				
LOLA (VO-IV)	Media ^a			
	Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
0	20.800	2.087	16.709	24.891
1	9.789	3.357	3.210	16.368
Global	15.048	2.424	10.298	19.799

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Tabla 16. Prueba de Mantel-Cox comparando la supervivencia. Se hizo la comparación usando la prueba χ^2 , tomando en cuenta una $p \leq 0.05$.

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4.949	1	.026
Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de LOLA (VO-IV).			

12.4 Defunciones

Se realizó el análisis de datos utilizando la prueba U de Mann-Whitney para corroborar la mortalidad asociada a las intervenciones en grupos. Se encontró que con una $p=0.063$ no se encuentra diferencia estadística en la mortalidad comparada entre grupos, por lo que se puede inferir que el uso de LOLA IV o VO es similar en nuestro grupo de pacientes.

Tabla 17. Análisis de las defunciones según análisis de U de Mann-Whitney. Tomando en cuenta una $p \leq 0.05$

Resumen de prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	
N total	20
U de Mann-Whitney	75.000
W de Wilcoxon	130.000
Estadístico de prueba	75.000
Error estándar	10.942
Estadístico de prueba estandarizado	2.285
Sig. Asintótica (prueba bilateral)	.022
Significación exacta (prueba bilateral)	.063

Tabla 18. Contraste de hipótesis. Se usó la U de Mann-Whitney para contrastar los grupos tomando en cuenta una $p \leq 0.05$.

Resumen de contrastes de hipótesis				
	Hipótesis nula	Prueba	Sig. ^{a,b}	Decisión
1	La distribución de DIAS DE ESTANCIA es la misma entre categorías de LOLA (VO-IV).	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	.315 ^c	Conserve la hipótesis nula.
2	La distribución de DEFUNCION es la misma entre categorías de LOLA (VO-IV).	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	.063 ^c	Conserve la hipótesis nula.
a. El nivel de significación es de .050.				
b. Se muestra la significancia asintótica.				
c. Se muestra la significación exacta para esta prueba.				

Tabla 19. Coeficiente de correlación de Spearman. Se realiza la correlación entre el tiempo de estancia en ambos grupos, tomando en cuenta una $p \leq 0.05$

Intervalos de confianza de la rho de Spearman				
	Rho de Spearman	Significance (2-tailed)	95% de intervalos de confianza (bilateral) ^{a,b}	
			Inferior	Superior
DIAS DE ESTANCIA – LOLA (VO-IV)	-.236	.316	-.623	.244
a. La estimación se basa en la transformación de r a z de Fisher				
a. La estimación de error estándar se basa en la fórmula propuesta por Fieller, Hartley y Pearson.				

13. Análisis

La encefalopatía hepática es una afección compleja que impacta negativamente en la calidad de vida de los pacientes, y se asocia a una carga significativa en materia de salud y asistencia no solo para los pacientes, sino también para sus cuidadores primarios.(41). Al realizar este ensayo clínico simple sin cegamiento, se seleccionó a los pacientes de forma aleatorizada identificando de forma clínica a los pacientes con criterios para Encefalopatía Hepática grado IV-V, a quienes se les inicio tratamiento dependiendo de la disponibilidad del medicamento en el servicio de urgencias y capacidad económica de los familiares de los pacientes para conseguir el medicamento por medios particulares.

Sosa et al, aborda a la EH como un tema muy relevante en nuestro medio, debido a la alta prevalencia y sus potenciales consecuencias, secundaria a la venta y consumo de bebidas alcohólicas. Siendo fundamental establecer un tratamiento eficaz, seguro y accesible para disminuir la morbimortalidad de esta afección, que incluye un seguimiento de los pacientes durante su estancia hospitalaria para evitar complicaciones y además, seguimiento extrahospitalario para que permite saber si realmente el tratamiento es eficaz, sobre todo si el paciente lleva un estricto apego al mismo(42). De igual forma *Soarez, Oliveira et al.* comentan que las medidas terapéuticas actualmente tienen como objetivo la reducción de los niveles séricos de amoniaco, a través de una producción de amoniaco entérico, sugiriendo que la L-ornitina L. aspartato (LOLA) puede tener una influencia favorable en la EH debido al efecto de la reducción del amoniaco y la mejoría de la sintomatología (43).

Dentro de los pacientes incluidos en el estudio fueron 18 pacientes masculinos (90%) contra 2 mujeres (10%) con una media de edad en el grupo de 52.5 ± 12.12 años, sin mostrar una diferencia en el grupo problema con una media de edad de 55.11 ± 14.53 años, encontrando en su mayoría enfermedad cirrótica (95%) y como comorbilidad la hemorragia de tubo digestivo con 80% vs 50% en el grupo control. *Hernández Vázquez et al.* hacen mención al grupo tratado con LOLA incluyendo a 40 pacientes que recibieron el fármaco a dosis de 3 o 10 gramos cada ocho horas

vía oral o parenteral respectivamente, 23 mujeres y 17 hombres, con edad promedio de 55.42 años con un rango (38 a 75 años). El grado de encefalopatía a su ingreso fue II en 27 pacientes, grado III en 11 y grado IV en 2. La causa desencadenante de la encefalopatía fue desequilibrio hidroelectrolítico en 21, uro sepsis en 3, peritonitis bacteriana espontánea asociada a hemorragia gastrointestinal en 11 y trasgresión dietética en 5; la estancia promedio fue de 6.47 días con un (rango: 3 a 12 días), el tiempo promedio de recuperación de la encefalopatía fue de 4.31 días (rango: 2 a 8 días). Para el análisis estadístico se utilizó prueba de t para variables continuas de dos muestras independientes, y Chi-cuadrada para variables categóricas(44).

Mismos que se usaron al realizar este estudio, donde se encontró que la estancia intrahospitalaria no se vio alterada significativamente del grupo control 8.10 ± 7.781 vs 5 ± 5.754 días al grupo problema, corroborando el resultado mediante el uso de Chi-cuadrada obteniendo un resultado de 0.999, finalizando el análisis con ANCOVA dando un resultado entre grupos de 0.158 corroborando que los resultados no muestran diferencia significativa. *Sosa et al*, en su análisis estadístico de los resultados fue mediante Chi-cuadrada donde el mayor porcentaje de alivio lo obtuvo el grupo tratado con L-ornitina L-aspartato, con 72%, sin encontrarse significancia estadística ($p=0.264$) y la prueba de ANOVA para la comparación de medias, en el caso de los días de estancia hospitalaria de cada grupo a comparar, reportando en el grupo con L-ornitina-L-aspartato 7.59 ± 2.2 días, sin encontrarse significación estadística ($p=0.207$) con una media de 10 días, lo que los llevo al cuestionamiento si el tratamiento realmente es efectivo o existen otros factores que influyen en la estancia prolongada de los pacientes.(42)

Se llevo el análisis de datos utilizando la tasa de supervivencia entre los grupos, dando resultados en el grupo control de 90% vs el 40% en el grupo problema, U de Mann-Whitney para corroborar diferencia con un resultado exacta de 0.022; corroborando el resultado mediante el uso de Chi-cuadrada obteniendo un resultado de 0.011 y se usó la prueba de Mantel-Cox para calcular supervivencia dando un resultado de 0.026.

Butterworth et al 2018, en su revisión sistémica y metaanálisis de ensayos, reveló que LOLA fue significativamente más eficaz para mejorar el estado mental en todos los grados de EH (RR 1,36 (IC del 95 %: 1,10 a 1,69), $p = 0,005$). Donde LOLA en forma intravenosa como la oral pareció particularmente eficaz para el tratamiento de cirrosis y encefalopatía hepática.(30) Dicho lo anterior *Butterworth et al* 2019, en su último estudio una revisión sistémica y metaanálisis demuestran que el tratamiento con LOLA fue eficaz para la profilaxis secundaria de EH con RR: 0,389 [IC 95 %: 0,174–0,870] $p < 0,002$, así como para la profilaxis primaria de EH después de hemorragia aguda por várices [RR: 0,42 [IC 95 %: 0,16–0,98] $p < 0,03$. (32). Estos hallazgos proporcionan la evidencia directa de los beneficios de LOLA para prevenir la EH, siendo un agente que reduce el amoniaco en sangre y mejora el estado mental de los pacientes, donde nuevamente concuerda con *Butterworth et al* 2018, las formular orales como intravenosas de LOLA parecieron ser efectivas para reducir el riesgo de progresión de encefalopatía hepática manifiesta en pacientes con cirrosis.

14. Conclusiones

El uso de L-Ornitin L- Aspartato tuvo resultados significativos ya que no se dio seguimiento en piso al uso de tratamiento vía oral o intravenosa por la falta de insumo en la unidad médica ni se tuvo la solvencia económica por parte de los familiares para costear dicho tratamiento. Sin embargo, los pacientes que llevaron un seguimiento correspondiente a horario y cantidad administrada tuvieron una evolución favorable a los que no se les dio un seguimiento.

15. Conflicto de interés

La autora Mariel Alejandra Hernández Gutiérrez declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses que pudiera afectar directa o indirectamente sobre los resultados obtenidos en esta investigación o sobre la seguridad de los datos de los participantes utilizados en esta investigación.

16. REFERENCIAS

1. Amodio P. Hepatic Encephalopathy: Historical Remarks. *J Clin Exp Hepatol.* marzo de 2015;5:S4-6.
2. Morcillo Muñoz AF, Morcillo Muñoz JA, Rodríguez Pantoja DA, Otero Regino W. Encefalopatía Hepática: Diagnóstico y Tratamiento en 2019. *Rev Ecuat Neurol.* 2020;29(1):104-14.
3. González-Regueiro JA, Higuera-de la Tijera MF, Moreno-Alcántar R, Torre A. Fisiopatología y opciones de tratamiento a futuro en la encefalopatía hepática. *Rev Gastroenterol México.* abril de 2019;84(2):195-203.
4. Weissenborn K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs.* febrero de 2019;79(S1):5-9.
5. Rose CF. Ammonia-Lowering Strategies for the Treatment of Hepatic Encephalopathy. *Clin Pharmacol Ther.* septiembre de 2012;92(3):321-31.
6. Romero-Gómez M, Jover M, Galán JJ, Ruiz A. Gut ammonia production and its modulation. *Metab Brain Dis.* marzo de 2009;24(1):147-57.
7. Diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Br J Nurs.* 8 de febrero de 2018;27(3):7.
8. Dhiman RK, Chawla YK. Minimal hepatic encephalopathy. *Indian J Gastroenterol.*
9. Diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Br J Nurs.* 8 de febrero de 2018;27(3):7.
10. Wright G, Jalan R. Management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* enero de 2007;21(1):95-110.

11. García Martínez R, Córdoba Cardona J. Actualización en el tratamiento de la encefalopatía hepática. *Rev Esp Enfermedades Dig* [Internet]. octubre de 2008 [citado 5 de septiembre de 2022];100(10). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082008001000007&lng=en&nrm=iso&tlng=en
12. Jawaro T, Yang A, Dixit D, Bridgeman MB. Management of Hepatic Encephalopathy. *Ann Pharmacother*.
13. Jover-Cobos M, Khetan V, Jalan R. Treatment of hyperammonemia in liver failure: *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. noviembre de 2013;1.
14. Toris GT, Bikis CN, Tsourouflis GS, Theocharis SE. Hepatic encephalopathy: An updated approach from. *Med Sci Monit*.
15. Schiano TD. Treatment Options for Hepatic Encephalopathy. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* [Internet]. mayo de 2010 [citado 30 de noviembre de 2023];30(5P2). Disponible en: <https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1592/phco.30.pt2.16S>
16. Noriega JRZ. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la encefalopatía hepática. Tratamiento y perspectivas a futuro. *Rev Gastroenterol Mex*. 2009;74:5.
17. Phongsamran PV, Kim JW, Cupo Abbott J, Rosenblatt A. Pharmacotherapy for Hepatic Encephalopathy: *Drugs*. junio de 2010;70(9):1131-48.
18. Alauzet C, Lozniewski A, Marchandin H. Metronidazole resistance and nim genes in anaerobes: A review. *Anaerobe*. febrero de 2019;55:40-53.
19. Mühlberg E, Umstätter F, Kleist C, Domhan C, Mier W, Uhl P. Renaissance of vancomycin: approaches for breaking antibiotic resistance in multidrug-resistant bacteria. *Can J Microbiol*. enero de 2020;66(1):11-6.

20. Obszynski J, Loidon H, Blanc A, Weibel JM, Pale P. Targeted modifications of neomycin and paromomycin: Towards resistance-free antibiotics? *Bioorganic Chem.* septiembre de 2022;126:105824.
21. Morcillo Muñoz AF, Morcillo Muñoz JA, Rodríguez Pantoja DA, Otero Regino W. Encefalopatía Hepática: Diagnóstico y Tratamiento en 2019. *Rev Ecuat Neurol.* 2020;29(1):104-14.
22. Patel VC, Lee S, McPhail MJW, Da Silva K, Guilly S, Zamalloa A, et al. Rifaximin- α reduces gut-derived inflammation and mucin degradation in cirrhosis and encephalopathy: RIFSYS randomised controlled trial. *J Hepatol.* febrero de 2022;76(2):332-42.
23. Sharma K, Pant S, Misra S, Dwivedi M, Misra A, Narang S, et al. Effect of rifaximin, probiotics, and l-ornithine l-aspartate on minimal hepatic encephalopathy: A randomized controlled trial. *Saudi J Gastroenterol.* 2014;20(4):225.
24. Zacharias HD, Kamel F, Tan J, Kimer N, Gluud LL, Morgan MY. Rifaximin for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. Cochrane Hepato-Biliary Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 19 de julio de 2023 [citado 16 de enero de 2024];2023(7). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011585.pub2>
25. Hudson M, Schuchmann M. Long-term management of hepatic encephalopathy with lactulose and/or rifaximin: a review of the evidence. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* abril de 2019;31(4):434-50.
26. Maclayton DO, Eaton-Maxwell A. Rifaximin for Treatment of Hepatic Encephalopathy. *Ann Pharmacother.* enero de 2009;43(1):77-84.
27. Fu J, Gao Y, Shi L. Combination therapy with rifaximin and lactulose in hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. Starkel P, editor. *PLOS ONE.* 26 de abril de 2022;17(4):e0267647.

28. Hoilat GJ, Ayas MF, Hoilat JN, Abu-Zaid A, Durer C, Durer S, et al. Polyethylene glycol versus lactulose in the treatment of hepatic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Gastroenterol.* mayo de 2021;8(1):e000648.
29. Kircheis G, Lüth S. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) in Hepatic Encephalopathy. *Drugs.* febrero de 2019;79(S1):23-9.
30. Butterworth RF, Kircheis G, Hilger N, McPhail MJW. Efficacy of L-Ornithine L-Aspartate for the Treatment of Hepatic Encephalopathy and Hyperammonemia in Cirrhosis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Exp Hepatol.* septiembre de 2018;8(3):301-13.
31. Goh ET, Stokes CS, Sidhu SS, Vilstrup H, Gluud LL, Morgan MY. L-ornithine L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Hepato-Biliary Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 15 de mayo de 2018 [citado 30 de noviembre de 2023];2019(6). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012410.pub2>
32. Butterworth RF. Beneficial effects of L-ornithine L-aspartate for prevention of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a systematic review with meta-analysis. *Metab Brain Dis.* enero de 2020;35(1):75-81.
33. Leise MD, Poterucha JJ, Kamath PS, Kim WR. Management of Hepatic Encephalopathy in the Hospital. *Mayo Clin Proc.* febrero de 2014;89(2):241-53.
34. Glal KAM, Abd- Elsalam SM, Mostafa TM. Nitazoxanide versus rifaximin in preventing the recurrence of hepatic encephalopathy: A randomized double-blind controlled trial. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* octubre de 2021;28(10):812-24.
35. Merli M, Iebba V, Giusto M. What is new about diet in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* diciembre de 2016;31(6):1289-94.

36. Sangro P, Iñarrairaegui M. ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA. 2018;8.
37. Ruiz-Margáin A, Macías-Rodríguez RU, Ríos-Torres SL, Román-Calleja BM, Méndez-Guerrero O, Rodríguez-Córdova P, et al. Efecto de una dieta rica en proteínas y alta en fibra más la suplementación con aminoácidos de cadena ramificada sobre el estado nutricional de pacientes con cirrosis. Rev Gastroenterol México. enero de 2018;83(1):9-15.
38. (AMM) AMM. 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013. 2013. p. 1-4 DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA AMM – PRINCIPIOS ÉTICOS PARA LAS INVESTIGACIONES MÉDICAS EN SERES HUMANOS. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
39. Organización Panamericana de la Salud, Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos. 2016. 152 p.
40. Salud S de. Diario oficial de la federación (DOF). 2012. NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Disponible en: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013#gsc.tab=0
41. Higuera-de-la-Tijera F, Velarde-Ruiz Velasco JA, Raña-Garibay RH, Castro-Narro GE, Abdo-Francis JM, Moreno-Alcántar R, et al. Visión actual sobre el diagnóstico y los cuidados integrales en la encefalopatía hepática. Rev Gastroenterol México. abril de 2023;88(2):155-74.
42. D Dávila-Sosa, Avilés-Rosas G, Lozano-Nuevo JJ, Vargas-Ayala G, Rodríguez-, López. Comparación individual de tres terapias antiamonio en el

tratamiento de la encefalopatía hepática. Med Interna México. mayo de 2016;32(3):284-95.

43. Soárez PC de, Oliveira AC, Padovan J, Parise ER, Ferraz MB. A critical analysis of studies assessing L-ornithine-L-aspartate (LOLA) in hepatic encephalopathy treatment. Arq Gastroenterol. septiembre de 2009;46(3):241-7.

44. Hernández-Vásquez J. Disminución de la estancia hospitalaria con el uso de L-ornitina L-aspartato (LOLA) en pacientes con encefalopatía hepática. Rev Gastroenterol Mex. 2010;75:7.