

# 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

*Efficacy of lactulose/l-ornithine-l-aspartate combined therapy vs. lactulose in hyperammonemic hepatic encephalopathy: a retrospective study at "Luis Vernaza" hospital, Guayaquil, Ecuador. From January 2006 to December 2010*

Gavilanes Alberto<sup>1</sup>, Cedeño Ricardo<sup>1</sup>, Carló Marcela<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas, Guayaquil, Ecuador

## RESUMEN

**Objetivo:** determinar la efectividad de la terapia combinada lactulosa/l-ornitina l-aspartato (L/LOLA) vs lactulosa (L) en relación a la mejoría clínica de acuerdo a la escala West Haven y reducción de amonio en los pacientes con encefalopatía hepática durante 7 días. **Metodología:** estudio retrospectivo de expedientes clínicos de los pacientes ingresados desde enero 2006 a diciembre 2010 con diagnóstico de encefalopatía hepática en el hospital "Luis Vernaza". **Resultados:** se revisaron 301 registros médicos de los cuales 78 fueron elegidos para el estudio (L=31, L/LOLA=47) evidenciándose predominio en grados de encefalopatía II con 38.5% (n=30) y III con 51.3% (n=40) de la población total estudiada. Se observó que el 80.65% (n=25) de los pacientes con lactulosa mejoraron su estadio de encefalopatía vs el 65.96% (n=31) del grupo con terapia combinada (p=0.16). En relación al amonio se encontró una disminución de 84.19mcg/dL en el grupo con lactulosa vs 80.83 mcg/dL con la terapia combinada (p=0.45). Se encontró que el 66.6% (n=52) del total de pacientes en estudio tuvieron MELD (Model for End-Stage Liver Disease) > 16. Finalmente el 78.2% (n=61) de la población del estudio cursó con trombocitopenia. **Conclusiones:** la terapia combinada no demostró resultados significativos comparados con lactulosa al evaluar mejoría clínica y reducción de niveles de amonio a los 7 días. Se debe realizar estudios prospectivos usando LOLA con mayor duración de terapia y evaluar terapias complementarias.

**Palabras clave:** Encefalopatía Hepática. Hiperamonemia. Lactulosa. L-Ornitina-L-Aspartato. Cirrosis Hepática.

## ABSTRACT

**Objective:** to determine the effectiveness of the lactulose/l-ornithine l-aspartate (L/LOLA) combined therapy vs. lactulose (L) in relation to clinical improvement according to the West Haven scale and the reduction of ammonia in patients with hepatic encephalopathy during 7 days. **Methodology:** retrospective study of the medical records of patients admitted to the "Luis Vernaza" hospital with a diagnosis of hepatic encephalopathy from January 2006 to December 2010. **Results:** 301 medical records were reviewed of which 78 were chosen for the study (L=31, L/LOLA=47) showing a prevalence of grade-II encephalopathy of 38.5% (n=30), and grade-III encephalopathy of 51.3% (n=40) of the total study population. It was observed that 80.65% (n=25) of the patients with lactulose improved their stage of encephalopathy vs. 65.96% (n=31) of the combined-therapy group (p=0.16). With respect to the ammonium, there was a decrease of 84.19 mcg/dL in the lactulose group vs. 80.83 mcg/dL in the combined therapy group (p=0.45). We found that 66.6% (n=52) of all the study patients had MELD (Model for End-Stage Liver Disease) > 16. Finally, 78.2% (n=61) of the study patients showed thrombocytopenia. **Conclusions:** the combined therapy did not show significant results compared with only lactulose when assessing clinical improvement and the reduction of ammonia levels after 7 days. Prospective studies should be done using LOLA with a longer duration of therapy; complementary therapies should also be evaluated.

**Keywords:** Hepatic Encephalopathy. Hyperammonemia. Lactulose. L-Ornithine-L-Aspartate. Hepatic Cirrhosis.

Correspondencia a:

Md. Alberto Gavilanes Aguirre

Correo electrónico: ajgaec@hotmail.com

Recibido: 02 de agosto de 2011

Aceptado: 30 de agosto de 2011

## Introducción

La encefalopatía es una de las complicaciones de la cirrosis hepática con un espectro de anormalidades neuropsiquiátricas tales como cambios en la personalidad, daño intelectual y nivel de conciencia alterado, producido por diversos mecanismos entre los que destaca la elevación del amonio sérico.<sup>1,2</sup> En la población ecuatoriana, la incidencia en el 2008 de cirrosis hepática según el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) fue de 2.038 casos.<sup>3</sup> Por otra parte se conoce que la existencia de encefalopatía hepática es evidente en 30-45% en estos pacientes con un riesgo anual del 20% de desarrollar esta complicación<sup>4</sup>, por lo que se debe tomar medidas preventivas y terapéuticas adecuadas para evitarla.

En la actualidad, se puede clasificar a la encefalopatía hepática mediante las manifestaciones neurológicas siendo episódica, persistente o mínima; y dependiendo de la enfermedad hepática serán de tipo A al asociarse con falla hepática aguda, de tipo B al presentar bypass portosistémico y sin enfermedad hepática intrínseca y de tipo C al asociarse con cirrosis e hipertensión portal o shunts portosistémicos.<sup>4,5</sup> El diagnóstico clínico de la encefalopatía hepática evidente consiste en dos tipos de síntomas concurrentes comprendidos por alteración del nivel de conciencia y alteración de la función neuromotora.<sup>6</sup>

Se ha discutido en la literatura que la fisiopatología de la encefalopatía hepática se basa en numerosas variantes, entre las que se incluyen los productos nitrogenados derivados del intestino, tales como las sustancias parecidas a las benzodiazepinas que activan la vía gabaérgica, los ácidos grasos de cadena corta y mediana, falsos neurotransmisores, los fenoles, los mercaptanos, el manganeso y amonio; este último resulta de especies productoras de ureasa en el tracto intestinal junto con la deaminación de la glutamina.<sup>2,7,8</sup> Según Blei et al en las guías terapéuticas realizadas en el 2001 y más de 1.200 trabajos señalan al amonio como el factor central en la patogénesis.<sup>5,9,10</sup> El amonio se encuentra en un estado ionizado (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) en el tracto intestinal pero en situaciones especiales, como el cambio del pH, lo transforman en no ionizado (NH<sub>3</sub>) y así obtiene fácil difusión en la barrea hemato-encefálica.<sup>5</sup>

De esta manera llega a los astrocitos donde produce daño mitocondrial y posteriormente edema cerebral.<sup>9,11</sup>

Por esta razón, se ha mencionado que el amonio es un indicador no específico entre la relación del daño neuropsiquiátrico y su nivel sanguíneo, no solo por la permeabilidad que existe al sistema nervioso central (SNC) y su diferencia con valores de muestras periféricas pero también por su interacción con otros mecanismos que afectan al SNC y por su extenso daño neuroquímico que deja como secuela en los astrocitos.<sup>2,12,13</sup>

Numerosas técnicas farmacológicas han sido usadas, entre las que destacan los disacáridos no absorbibles como lactulosa, antibióticos no absorbibles como neomicina o la reciente rifaximina y restricción de ingesta protéica<sup>1,2,4,5,6,9,11,12,14,15,16</sup>, con la finalidad de reducir el amonio sérico, por medio de su eliminación por vía digestiva.

Nuevos estudios, como el realizado por Poo et al, postulan terapias alternativas como L-ornitina-L-aspartato (LOLA) comparándola con lactulosa, encontrándose una disminución de amonio, mejoría clínica y de calidad de vida más significativa con LOLA<sup>8,10,11,13,17,18</sup>, debido a que incrementan la síntesis de urea a partir del amonio, reduciendo los niveles séricos del mismo, incluso en las primeras horas de administración.<sup>7,8,10,11,12,18</sup>

Sin embargo, se necesitan posteriores investigaciones que analicen el efecto final de la terapia combinada (lactulosa/LOLA) en la reducción del amonio, principalmente a nivel latinoamericano.

Debido a esto, el presente estudio busca comparar la respuesta de la terapia combinada vs lactulosa en relación a la reducción de los niveles de amonio y mejoría clínica según la escala de West Haven dentro de la primera semana de terapia.

Además, proporcionar una estadística sobre la necesidad de trasplante hepático que es la eventual terapia indicada para esta población<sup>1,4,5</sup> según Model for End-Stage Liver Disease (MELD) elaborada por la Mayo Clinic y establecer la relación entre el nivel de plaquetas y fibrosis hepática.

## Metodología

Se realizó una revisión retrospectiva de expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de encefalopatía hepática, para recolectar los datos de las variables, que hayan sido ingresados desde enero 2006 a diciembre 2010 en el hospital "Luis Vernaza" de la ciudad de Guayaquil, Ecuador, previa aprobación del Comité de Ética de dicho hospital. Los pacientes fueron incluidos de acuerdo a los criterios: edad mayor a 18 años, diagnóstico de encefalopatía hepática grados 0 al IV de acuerdo a la escala West Haven, terapia con lactulosa o lactulosa/LOLA por una semana, valores de amonio sérico mayores a 60 mcg/dL. Se excluyeron a los pacientes con otras causas de encefalopatía ya sea neurológicas (evento cerebrovascular, demencia), cardiovasculares (encefalopatía hipertensiva), psiquiátricas, metabólicas, infecciosas (neumonía), shock, electrolíticas, renales, trauma, falla hepática aguda (infecciosas, toxicidad por drogas), intoxicación por otros compuestos; otras causas de elevación de amonio tales como hemorragia digestiva; y pacientes que hayan sido sometidos a shunt transyugular portosistémico (TIPS); valores de amonio sérico menores de 60 mcg/dL; terapia con lactulosa o lactulosa/LOLA menos de una semana; falta de registro de datos de laboratorio.

Según los criterios, en los pacientes aceptados para el estudio se analizaron al momento del inicio de terapia el grado de encefalopatía según la Escala de West Haven, amonio sérico, biometría hemática completa, urea, creatinina, sodio, transaminasa glutámica-oxalacética (GOT), transaminasa glutámica-pirúvica (GPT), índice internacional normalizado (INR), albúmina, bilirrubina total y directa, y al cumplir una semana de terapia se analizaron el grado de encefalopatía y amonio sérico.

Los propósitos planteados para evaluar la efectividad de las terapias consistieron en comparar la mejoría clínica dada por la disminución en el estadio de la escala de West Haven, además de la reducción en los niveles de amonio sérico. Adicionalmente, se procedió a correlacionar la mortalidad en pacientes con puntajes altos en la escala MELD en necesidad de trasplante, y presencia de trombocitopenia con una posible fibrosis hepática.

Los pacientes evaluados fueron clasificados de acuerdo a la terapia recibida en dos grupos lactulosa y lactulosa/LOLA, donde la dosis estándar de lactulosa fue de 20 + 10 cc vía oral en un rango de 1 a 3 veces al día, y la dosis de LOLA fue de un sobre (3 gramos) vía oral tres veces al día, de acuerdo al criterio del médico tratante en cada uno de los pacientes.

## Análisis estadístico

Para cumplir el objetivo del estudio, se procedió a realizar una relación entre las variables para explicar los resultados obtenidos en los pacientes de ambos grupos de estudio. En cuanto a las variables propuestas, las cuantitativas continuas se describieron por medio de frecuencia simple + desviación estándar, mientras que las cuantitativas no continuas y cualitativas con frecuencia simple y porcentaje, en tablas de distribución de frecuencia.

Para la comparación de las variables cuantitativas, se utilizó la prueba T de student comparando la diferencia de los promedios de la reducción de amonio entre ambos grupos. Además se procedió a relacionar el grado de encefalopatía con el nivel de amonio, y el nivel de plaquetas con la escala MELD por medio del coeficiente de correlación lineal de Pearson.

Para las variables cualitativas se utilizó chi-cuadrado, comparando la mejoría clínica según escala de West Haven. Todos los valores de p fueron de una cola, teniendo significancia  $p < 0.05$ , 95% de intervalo de confianza. Se utilizó para el análisis el software SPSS 17.

## Resultados

Después de haber revisado 301 expedientes clínicos de los pacientes con el diagnóstico de encefalopatía hepática entre enero de 2006 a diciembre de 2010, el 25.9% (n=78) fueron elegibles para el estudio, siendo 31 pacientes del grupo lactulosa y 47 del grupo lactulosa/LOLA. De los 223 pacientes excluidos del estudio, las principales razones fueron falta de cumplimiento de la terapia en el 49.3% (n=110), falta de registro de datos de laboratorio en el 19.3% (n=43) y hemorragia digestiva alta en el 12.1% (n=27) (figura 1).

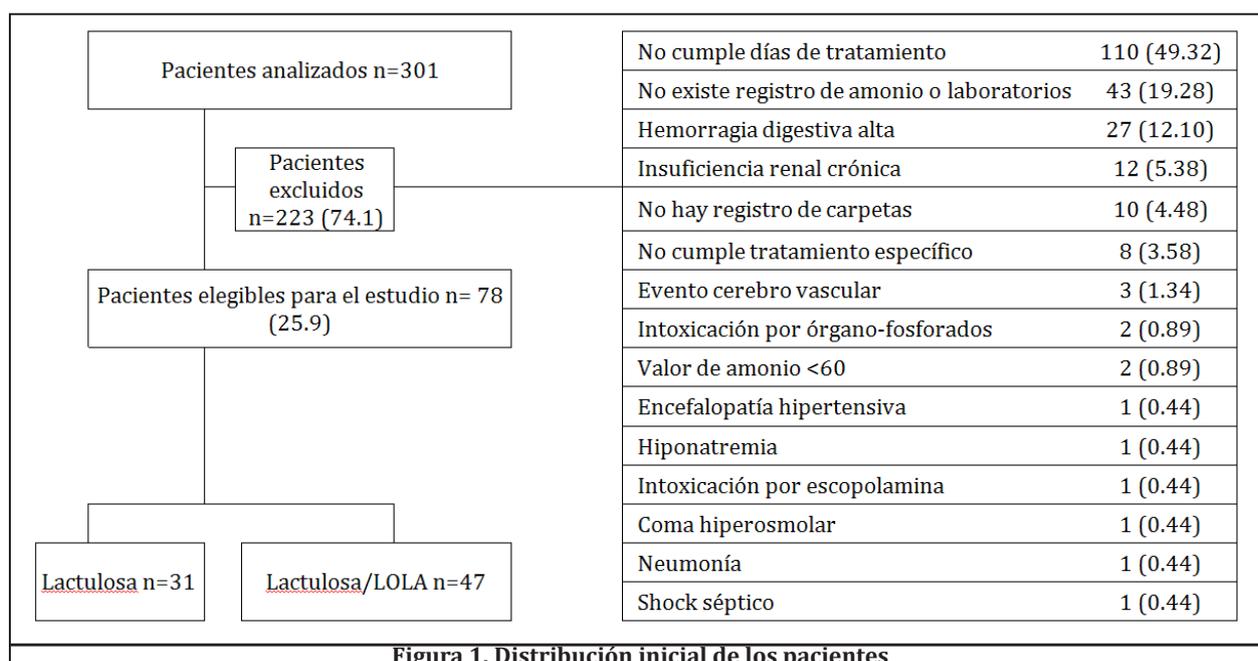


Figura 1. Distribución inicial de los pacientes

Tabla 1. Características basales de los pacientes con encefalopatía hepática\*

Característica		Lactulosa n=31			Lactulosa/LOLA n=47		
Edad (años)		61.13	±	10.56	65.8085	±	13.5593
Género	Masculino	10 (32.26)			24 (51.06)		
	Femenino	21 (67.74)			23 (48.94)		
Grado de encefalopatía†							
0		1 (3.23)			1 (2.13)		
I		2 (6.45)			2 (4.26)		
II		10 (32.26)			20 (42.54)		
III		18 (58.06)			22 (46.81)		
IV		0 (0)			2 (4.26)		
MELD score/MELD-Na‡		19.48	±	7.02	18.89	±	6.82
Amonio (mcg/dL)		242	±	114.71	213.62	±	111.59
Urea (mg/dL)		52.42	±	34.08	59.64	±	44.28
Creatinina (mg/dL)		1.05	±	0.55	1.24	±	0.79
Sodio (meq/L)		137.10	±	6.28	137.64	±	7.38
Glóbulos blancos/mm <sup>3</sup>		8243.23	±	5799.04	9362.55	±	6283.31
Hemoglobina (g/dl)		11.44	±	2.10	11.24	±	2.42
Plaquetas/mm <sup>3</sup>		110903.23	±	73327.28	116000	±	63720.86
GPT (UI/L)		164.96	±	489.67	71.74	±	165.07
GOT (UI/L)		200.65	±	527.11	109.38	±	228.74
Albúmina (g/dL)		2.65	±	0.64	2.76	±	0.81

\*Las variables cuantitativas continuas son expresadas con la media  $\pm$  DS y las variables cualitativas son expresadas con frecuencia simple (porcentaje). Las características basales fueron recolectadas desde el primer día de la administración de la terapia. †Grados de encefalopatía según Escala de West Haven ‡MELD es un sistema de puntuación que incluye valores de INR, bilirrubina total, y creatinina sérica que valora la gravedad de la cirrosis hepática correlacionada con la mortalidad en tres meses y la necesidad de trasplante hepático. Un paciente con puntaje en la escala > a 16 deberá ser derivado a la unidad de trasplante hepático. MEDL-Na se utilizó en pacientes con hiponatremia o en sospecha de síndrome hepatorenal.

Tabla 2. Escala de West Haven\*

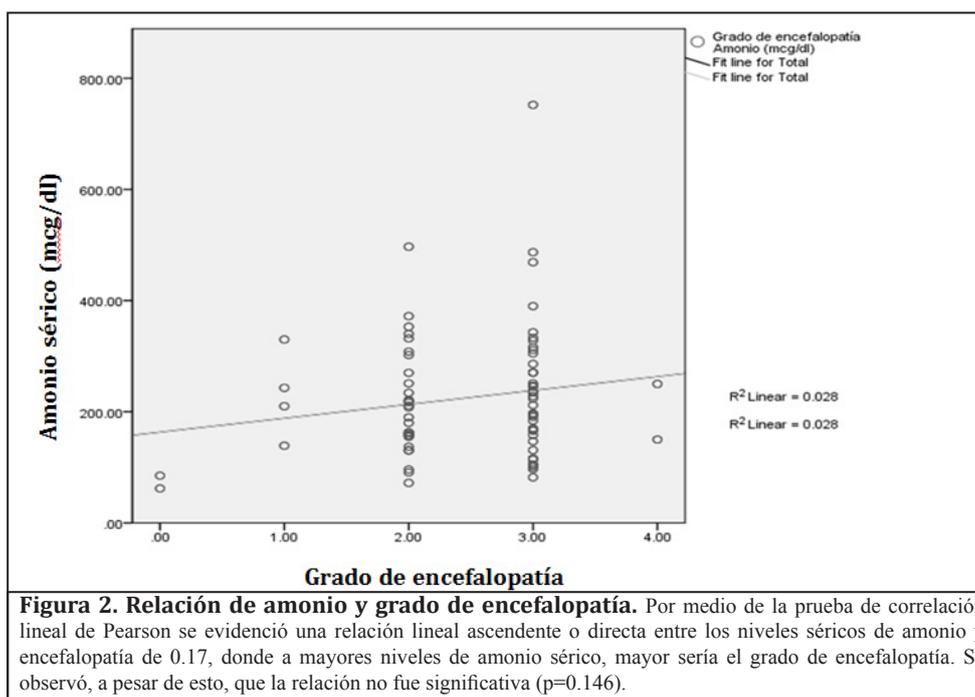
Estadio	Conciencia	Intelecto y conducta	Hallazgos neurológicos
0	Normal	Normal	Examen neurológico normal Encefalopatía hepática mínima †
I	Leve pérdida de la orientación temporoespacial	Déficit de atención Alteración de suma y resta	Leve asterixis o temblor
II	Letargia	Desorientado; conducta inapropiada	Asterixis marcada; alteraciones del habla
III	Somnolencia con respuesta a estímulos verbales y dolorosos	Desorientación marcada; conducta estrafalario	Rigidez muscular, clonus, hiperreflexia
IV	Coma	Coma	Postura de descerebración

\* La escala West Haven clasifica la severidad de la encefalopatía hepática mediante diferentes parámetros que incluyen cambios en el nivel de conciencia, función intelectual y hallazgos neurológicos. † la encefalopatía hepática mínima es aquella que presenta cambios sutiles tanto a nivel de conciencia, conducta y hallazgos neurológicos por lo que, en sospecha de ésta deberán realizarse pruebas psicomotoras específicas.

Las características basales fueron similares en ambos grupos, siendo la edad promedio de 63.4 años y encontrándose predominio del género femenino con el 67% (n=21) en el grupo de lactulosa, en comparación con predominio del género masculino en el grupo lactulosa/LOLA con el 51.06% (n=24) (tabla 1). Existió un contraste entre las enzimas hepáticas de ambos grupos, encontrándose que los valores de GPT en la terapia con lactulosa fueron en promedio  $164.96 \pm 489.67$  UI/L, vs  $71.74 \pm 228.74$  UI/L en la terapia combinada, mientras que los valores de GOT fueron  $200.65 \pm 527.11$  UI/L para la terapia con lactulosa vs  $109.38 \pm 228.74$  UI/L en la terapia combinada.

En relación al estadio clínico de la encefalopatía, según la escala de West Haven (tabla 2), se observó

un predominio de los pacientes en grado III en ambos grupos de terapia, 58.06% (n=18) en los pacientes con lactulosa vs 46.81% (n=22) en los pacientes con terapia combinada, y en grado II con un 32.26% (n=10) para lactulosa vs. 42.54% (n=20) para la terapia combinada. En cuanto a los niveles de amonio, se encontraron valores ligeramente superiores en el grupo de lactulosa con un promedio de  $242 \pm 114.71$  mcg/dL, en comparación con  $213.62 \pm 111.59$  mcg/dL en la terapia combinada. Al correlacionar los niveles de amonio y el grado de encefalopatía, se evidenció una relación lineal ascendente o directa pequeña de 0.17, encontrándose una tendencia donde a mayores niveles de amonio sérico mayor sería el grado de encefalopatía. A pesar de esto, esta relación no fue significativa (p=0.146) (figura 2).

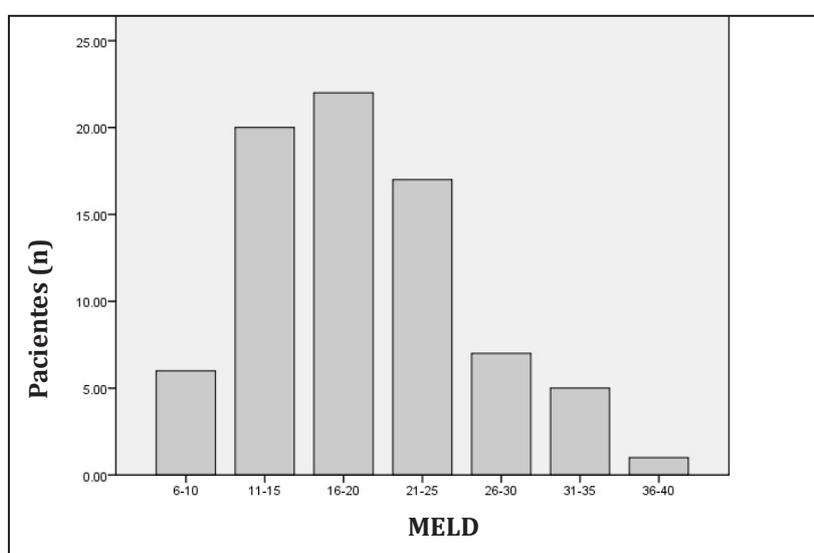


Una vez terminada la semana de terapia, en cuanto a la mejoría clínica se evidenció que ésta fue mayor en el grupo con lactulosa, al encontrarse una reducción en el estadio de encefalopatía en un 80.65% (n=25) vs 65.96% (n=31) de los pacientes tratados con terapia combinada, tampoco siendo significativa la diferencia (p=0.16).

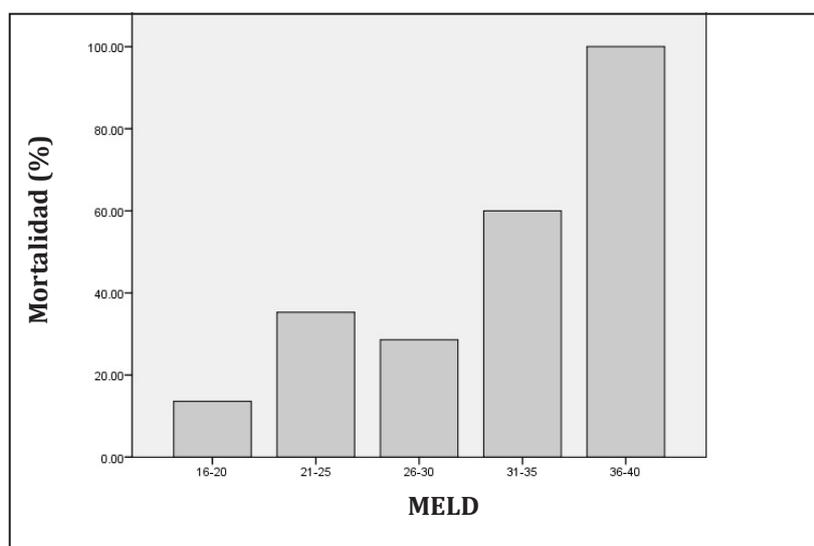
De acuerdo a la escala de West Haven, la mayoría de los pacientes tratados con lactulosa, el 48.39% (n=15) culminaron su semana de tratamiento en estadio I, mientras que la mayor parte de los pacientes con terapia combinada, el 31.91% (n=15) terminaron en estadio II.

Así mismo el promedio de la disminución de los niveles de amonio fue ligeramente mayor en los pacientes tratados con lactulosa con un valor de 84.19mcg/dL vs 80.83mcg/dL con la terapia combinada, lo cual indica que no hubo una diferencia significativa entre ambas terapias en relación a la disminución del amonio sérico (p=0.455).

Por otra parte, la mayoría de pacientes se ubicaron en un MELD mayor o igual a 16 para ambos grupos de terapia (figura 3) con un 66.6% (n=52), de los cuales el 13.5% (n=7) tuvo un MELD mayor o igual a 30, donde se evidenció la mayor mortalidad con 57.1% (n=4) (figura 4).



**Figura 3. Clasificación de pacientes según MELD.** Se observó que la mayor cantidad de pacientes obtuvo un puntaje MELD > 16 con un 66.6% (n=52) de los cuales el 13.5% (n=7) un puntaje MELD>30.

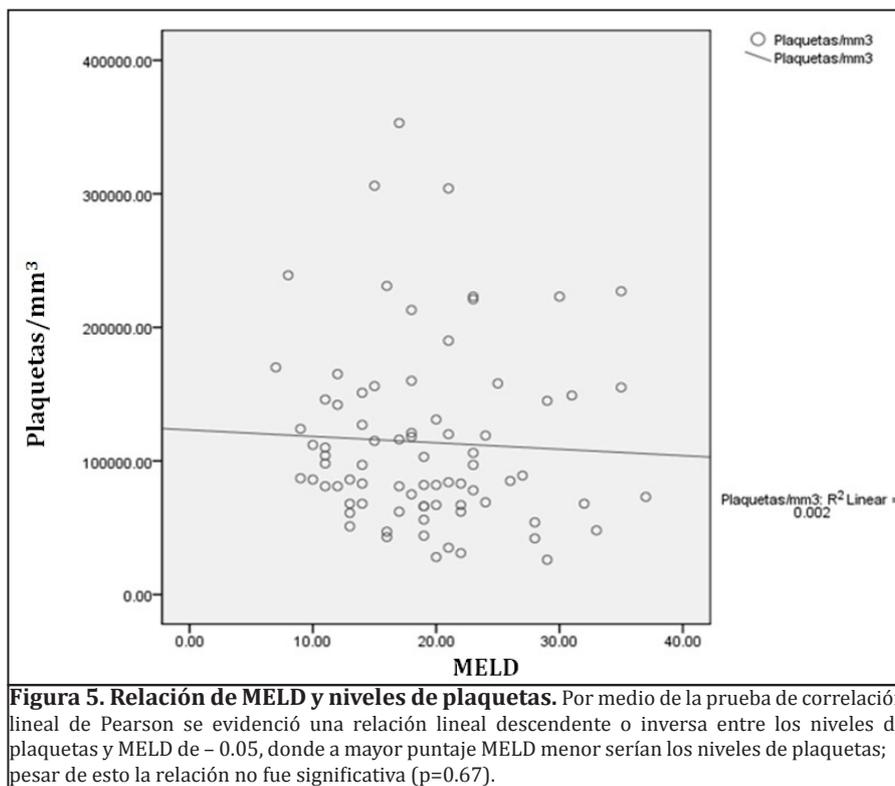


**Figura 4. Mortalidad según MELD.** Se evidenció que en los pacientes con MELD > 30 aumentó la mortalidad, llegando a una mortalidad del 100% con MELD 36 - 40

Finalmente, de los pacientes del estudio se observó que el 78.2% (n=61) cursó con trombocitopenia, siendo en mayor frecuencia en un rango de MELD de 16 a 20 con el 29.5% (n=18) (figura 5). Al correlacionar los niveles de plaquetas con los valores de MELD se evidenció una relación lineal

descendente o inversa pequeña de  $-0.05$ , encontrándose una tendencia donde a mayores niveles de MELD menores serían los niveles de plaquetas.

Sin embargo, esta relación no fue estadísticamente significativa ( $p=0.67$ ) (figura 5).



## Discusión

El estudio realizado responde la necesidad de comprobar la eficacia del régimen terapéutico implementado pocos años atrás en la institución para pacientes que presentan encefalopatía hepática, donde en su mayoría presentan un grado de encefalopatía clínicamente significativo al momento de la admisión. Dicho régimen es una terapia combinada de lactulosa/LOLA que se comparó con la conocida lactulosa para evaluar mejoría clínica y parámetros de amonio en el plazo de siete días.

Algunos de los estudios pioneros como Stauch et al. y Kircheis et al. demostraron eficacia de LOLA sobre reducción de amonio y mejoría clínica a base de pruebas psicométricas o por grados de West Haven al compararlo con placebo; además, la existencia de diversos meta análisis principalmente en Europa y Asia<sup>8,10,13</sup> han colocado a LOLA como una eficaz alternativa en el manejo de la encefalopatía

hepática al reducir la absorción sistémica de amonio estimulando el ciclo de la urea y síntesis de glutamina como forma de eliminación de amonio.<sup>8,11,12</sup>

A pesar de su eficacia, se debe resaltar que se evaluó en pacientes con grados de encefalopatía hepática I y II. De esta forma, Poo et al. realizaron un estudio prospectivo randomizado en esta ocasión comparado con lactulosa y siendo el primero en continente americano, estableciendo interrogantes importantes como eficacia de LOLA en otra etnia donde los resultados fueron invariables a estudios previos ya que también se evaluó encefalopatía hepática crónica persistente en grados I y II.<sup>17</sup> Por esta razón, un meta análisis realizado en Brasil señala la falta de estudios con LOLA en pacientes con grados de encefalopatía hepática II y III.<sup>13</sup>

El estudio realizado mostró resultados no significativos al comparar lactulosa con lactulosa/LOLA sobre reducción de amonio sérico y mejoría de niveles clínicos por criterios de West Haven en pacientes donde predominó los grados II y III. Por consiguiente, se comprobó la hipótesis nula donde la terapia a estudiar es al menos igual de eficaz que la terapia a comparar. Con estos resultados, se puede respaldar el rol de los disacáridos no absorbibles en el manejo de la encefalopatía hepática expuestos en estudios anteriores como el de Als-Nielsen et al y Sharma et al.<sup>10,16</sup>

En búsqueda de una respuesta correcta, nos lleva a considerar una reevaluación de la terapia combinada con estudios prospectivos con mayor tiempo de exposición e incluso experimentar otras vías de administración como la intravenosa.<sup>10,17</sup> Considerando como limitaciones en el estudio, el ser una revisión retrospectiva de expedientes clínicos donde la población en estudio está menos definida y existe riesgo de selección al haber confiado en historias clínicas previas y un régimen terapéutico que en ocasiones puede ser inconsistente.

Sin embargo, se puede pensar que probablemente LOLA resulte menos eficaz en encefalopatía de grados moderado a severo e incluso no exista mayor ventaja al asociársela con la terapia más aceptada en el mundo, lactulosa. Un dato a considerar es el dado por Riggio et al. que menciona estudios adicionales que se han completado donde su publicación no ha sido autorizada por la compañía productora de la droga y otro estudio que muestra resultados similares al comparar LOLA con placebo en pacientes con falla hepática aguda y encefalopatía hepática.<sup>18,19,20</sup>

A pesar de lo expuesto con respecto al valor de amonio sérico y su significancia clínica, en el estudio presentado se encontró una correlación directa pequeña entre los niveles de amonio y el grado de encefalopatía hepática indicando al menos una tendencia de relación entre estas dos variables.

Otro dato interesante en el estudio fue evaluar la necesidad de trasplante en los pacientes admitidos con encefalopatía hepática durante los períodos 2006 al 2010. El 66.6% (n=52) de la población total del estudio sin importar terapia, tuvieron un

puntaje MELD mayor o igual de 16 en la admisión y 13.5% (n=7) de ese mismo grupo tuvieron un puntaje MELD superior o igual a 30. Por consiguiente, más de la mitad de los pacientes requieren una derivación a un centro de trasplante hepático o incluso un trasplante inmediato para aquellos que sobrepasan un MELD de 30. Se señala la importancia de un centro de trasplante hepático en el Ecuador.

Además, se planteó el posible rol de los niveles de plaquetas como inicial indicador de fibrosis hepática al no disponer de biopsias en estos pacientes por diversos motivos. Muchos autores confirman la relación entre la disminución del conteo de plaquetas y la severidad de la cirrosis hepática.<sup>21</sup> El papel de las plaquetas ha interesado a algunos investigadores en la actualidad, los cuales mencionan un papel especial en la inflamación y regeneración hepática como también en la progresión de la enfermedad.<sup>22</sup>

Se observó que el 78.2% (n=61) de los pacientes cursaron con trombocitopenia y en mayor frecuencia se encontró en pacientes con puntajes MELD de 16 a 20; lo que podemos relacionar al estudio de Jan et al. donde 92% de los pacientes con enfermedad hepática crónica experimentaron trombocitopenia.<sup>23</sup> Los cuales pueden ser atribuidos a una disminución en su producción al ser el hígado la principal fuente de trombopoyetina, un secuestro aumentado por el bazo y un aumento en la destrucción y uso de las plaquetas.<sup>21,22,23</sup>

Todo lo analizado, nos lleva a establecer que la encefalopatía hepática debe ser manejada con un enfoque multimodal.

El rol del gastroenterólogo o hepatólogo debe ser primordial en la evaluación de todo paciente con diagnóstico de cirrosis ya que se conoce que la probabilidad de supervivencia sin trasplante hepático posterior al primer episodio de encefalopatía hepática aguda es del 42% en el primer año y 23% en tres años.<sup>7</sup>

De esta manera, la prevención de la progresión de encefalopatía hepática mínima a evidente es el principal hito a establecer. Se debe sospechar este tipo de encefalopatía cuando existen ciertas alteraciones en la vida cotidiana como disrupción del sueño, laboral o alteraciones de la memoria a

corto plazo. Se convierte en un dato relevante ya que el tener encefalopatía hepática mínima reduce la sobrevida y aumenta el riesgo de presentar encefalopatía hepática evidente en un futuro.<sup>24</sup>

Se recomienda un manejo y control continuo en consulta externa con pruebas psicométricas o pruebas como la frecuencia de parpadeo crítico (critical flicker frequency) o prueba del control inhibitorio<sup>11,24</sup>, si se reporta alguna limitación por parte del paciente.

No debemos olvidar otras alternativas que disponemos en el tratamiento entre las cuales la reciente aprobada rifaximina es la más importante.

Bass et al. realizaron un gran estudio randomizado, controlado con placebo demostrando disminución en los episodios recurrentes de encefalopatía más el 50% de reducción en readmisiones hospitalarias.<sup>6,15</sup>

En conclusión, la terapia con lactulosa/LOLA no proporcionó resultados significativos al comparar con lactulosa y la realización de más estudios clínicos que analicen la eficacia de aminoácidos de cadena ramificada (BCAAs), suplementos con zinc, probióticos, flumazenil y el sistema de absorción Molecular (MARS, Adsorbent Recirculating System)<sup>5,9,11,25</sup>; se requieren con urgencia para disponer de mejores estrategias médicas.

## Referencias bibliográficas

- Schiff E, Sorrell M, Maddrey W. Schiff's diseases of the liver. 10th edition. United States of America: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- Greenberger N, Blumberg R, Burakoff R: Current diagnosis & treatment in gastroenterology. 2nd edition. United States of America: McGraw-Hill; 2009.
- Instituto Ecuatoriano de Estadística y Censos. Anuario de estadísticas hospitalarias - camas y egresos. Ecuador: Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC). 2008.
- Bajaj J. The modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 31:537-547.
- Cordova J, Minguez B. Hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis.* 2008; 28(1):70-80.
- Bass N. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2010; 362:1071-81.
- Riordan S: gut flora and hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 2010; 362:1140-1142.
- Pilar L. L-ornithine L-aspartate among cirrhotic patients with hepatic encephalopathy: does it make a difference?. *Phil J of Gastroenterology.* 2006; 2:87-94.
- Shawcross DJ, Jalan R. Dispelling myths in the treatment of hepatic encephalopathy. *Lancet.* 2006; 365:431-33.
- Jiang Q, Jiang X. L-ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009; 24:9-14.
- Ndraha S, Hasan I. The effect of L-ornithine L-aspartate and Branch Chain Amino Acids on Encephalopathy and Nutritional Status in Liver Cirrhosis with Malnutrition. *Indones J Intern Med.* 2011; 43(1): 18-22.
- Thompson R. Treatment guidelines for hepatic encephalopathy. *Pharmacotherapy.* 2010; 30: 4s-9s.
- Soarez P, Oliveira A, Padovan J, Parise E, Ferraz M. A critical analysis of studies assessing l-ornithine-l-aspartate (lola) in hepatic encephalopathy treatment. *Arq Gastroenterol.* 2009; 46 (3):241-247.
- Schiano T: Treatment options for hepatic encephalopathy. *Pharmacotherapy.* 2010, 30:16s-21s.
- Mullen K, Sigal S, Sheikh M. Safety of rifaximin in patients with hepatic encephalopathy: results of a randomized, phase 3, placebo-controlled clinical trial. *J Hepatol.* 2009; 50 (suppl 1): 584-5.
- Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secundar prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open label randomized controlled trial of lactulose vs placebo. *Gastroenterology.* 2009; 137:885-91.
- Poo J, Gongora J, Sanchez F, Aguilar S, Garcia G, Fernandez M, 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(4):281-288.
- Riggio O, Ridola L, Pasquale C. Hepatic encephalopathy therapy: an overview. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2010; 1(2):54-63.
- Achayra SK, Bhatia V, Sreenivas V, Khanal S, Panda SK. Efficacy of L-ornithine L-aspartate in acute liver failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology.* 2009; 136:2159-2168.
- Morgan M, Blei A, Grüngreiff K, Jalan R, Kircheis G, Marchesini G, et al. The treatment of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2007; 22:389-405.
- Witters P, Freson K, Verslype C, Peerlinck K, Hoylaerts M, Nevens F, et al. Review article: blood platelet number and function in chronic liver disease and cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27: 1017-1029.
- Ripoche J. Blood platelets and inflammation: their relationship with liver and digestive diseases. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011; 35(4): 247-332.
- Jan A, Hussain J. Thrombocytopenia and prolonged bleeding time in cirrhosis of liver. *Gomal Journal of Medical Sciences.* 2009; 7(1):55-57.
- Dhiman R, Chawla Y. Minimal hepatic encephalopathy. *Indian J Gastroenterol;* 28(Jan-Feb):5-16.
- Ramzy I, Doss W, Mokhtar S, Hafez H, Kader A, El Gohary A, et al. Serum Zinc Level as a Predictor of Subclinical Hepatic Encephalopathy in Patients with Liver Cirrhosis. *Arab J Gastroenterol.* 2008; 9(4):101-105.