



UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO
DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
AREA ACADEMICA DE MEDICINA

SECRETARIA DE SALUD DEL ESTADO DE
HIDALGO
HOSPITAL GENERAL PACHUCA



PROYECTO TERMINAL

**“EFECTIVIDAD DEL USO DE N-ACETILCISTEÍNA Y PROBIÓTICOS COMO PROFILAXIS
Y TRATAMIENTO DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA RECURRENTE Y
PERSISTENTE”**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA DE URGENCIAS

QUE PRESENTA EL MEDICO CIRUJANO

JOSÉ ALBERTO RUIZ CACIQUE

**M.C. ESP. JUAN JOSÉ REYES VALERIO
ESPECIALISTA EN MEDICINA DE URGENCIAS
PROFESOR DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA DE URGENCIAS**

**M.C. ESP. RUBÉN ISAÍ MONTAÑO ISLAS
MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA DE URGENCIAS
ASESOR CLINICO DEL PROYECTO TERMINAL**

**MTRA. IRIS CRISTINA LÓPEZ SANTILLÁN
ASESORA METODOLÓGICA UNIVERSITARIA**

**MTRA. ANA HILDA FIGUEROA GUTIÉRREZ
ASESORA METODOLÓGICA UNIVERSITARIA**

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, OCTUBRE DEL 2021

DE ACUERDO CON EL ARTÍCULO 77 DEL REGLAMENTO GENERAL DE ESTUDIOS DE POSGRADO VIGENTE, EL JURADO DE EXAMEN RECEPCIONAL DESIGNADO, AUTORIZA PARA SU IMPRESIÓN EL PROYECTO TERMINAL TITULADO

"EFECTIVIDAD DEL USO DE N-ACETILCISTEÍNA Y PROBIÓTICOS COMO PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA RECURRENTE Y PERSISTENTE"

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA DE URGENCIAS QUE SUSTENTA EL MEDICO CIRUJANO:

JOSÉ ALBERTO RUIZ CACIQUE

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, OCTUBRE DEL 2021

POR LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

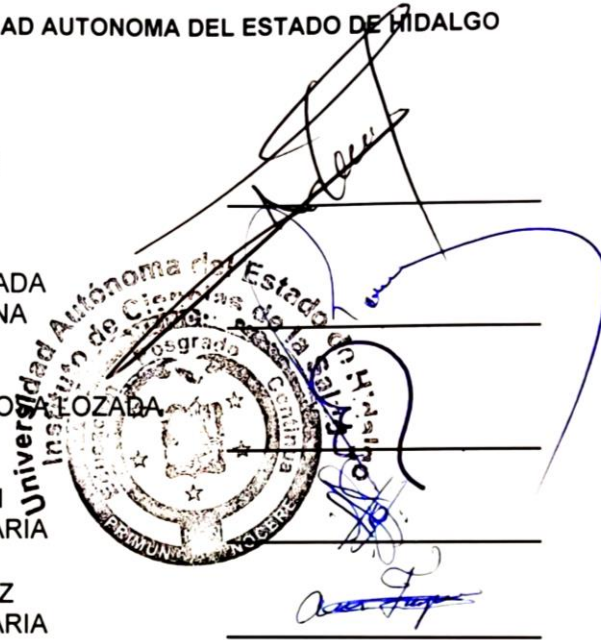
M.C. ESP. ADRIÁN MOYA ESCALERA
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS
DE LA SALUD

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADEMICA DE MEDICINA

M.C. ESP. Y SUB. ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA
COORDINADORA DE POSGRADO

MTRA. IRIS CRISTINA LÓPEZ SANTILLÁN
ASESORA METODOLÓGICA UNIVERSITARIA

MTRA. ANA HILDA FIGUEROA GUTIÉRREZ
ASESORA METODOLÓGICA UNIVERSITARIA



POR EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA DE LA SECRETARIA DE SALUD DE HIDALGO

M.C. ESP. ANTONIO VAZQUEZ NEGRETE
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL PACHUCA

M.C. ESP. SERGIO LÓPEZ DE NAVA Y VILLASANA
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL GENERAL PACHUCA

M.C. ESP. JUAN JOSÉ REYES VALERIO
ESPECIALISTA EN MEDICINA DE URGENCIAS
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD
DE MEDICINA DE URGENCIAS

M.C. ESP. RUBÉN ISAÍ MONTAÑO ISLAS
MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA DE URGENCIAS
ASESOR CLÍNICO DEL PROYECTO TERMINAL



SECRETARIA DE SALUD
DE HIDALGO
Hospital General Pachuca
Subdirección de Enseñanza,
Capacitación e Investigación

ÍNDICE

I GLOSARIO DE TÉRMINOS	1
II RELACION DE CUADROS, GRAFICAS E ILUSTRACIONES.....	3
III RESUMEN.....	4
IV INTRODUCCIÓN.....	4
V. ANTECEDENTES.....	6
VI. JUSTIFICACIÓN.....	12
VII OBJETIVO	13
VIII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
IX HIPÓTESIS.....	16
X MÉTODO.....	17
XI MARCO TEÓRICO	29
XII PROPUESTA DE SOLUCION.....	38
XIII ANALISIS.....	45
XIV. CONCLUSIONES	48
XV RECOMENDACIONES	49
XVI SUGERENCIAS	50
XVII. BIBLIOGRAFÍA.....	51
XVIII. ANEXOS.....	56

I GLOSARIO DE TÉRMINOS

ACETILCISTEÍNA: s.f. [fórm. quím.: $C_5H_9NO_3S$; DCI: acetilcisteína] Mucolítico derivado tiólico que reduce la viscosidad de las secreciones al romper los enlaces disulfuro de las mucoproteínas. Se emplea en el tratamiento de trastornos respiratorios asociados a tos productiva y de la EPOC, y como antídoto frente a la intoxicación por paracetamol. Se administra por vía oral, respiratoria (aerosol e instilación endotraqueal) e intravenosa.

ASCITIS: (lat. tardío *ascītēs* del gr. *askītēs* [ask(o)- ‘odre’ + -ītēs ‘propio de’]; docum. en esp. desde 1500; sufrió analogía del sufijo -ītis gr. ‘inflamación’) [ingl. ascites s.f.

[CIE-10: R18] Acumulación anormal de líquido en la cavidad peritoneal. Este líquido puede ser un trasudado, que posee pocas células y bajo contenido en proteínas y que se acumula por aumento de la presión hidrostática en los capilares peritoneales (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión portal) o por disminución de la presión oncótica del plasma en situaciones de hipoproteïnemia. En otras ocasiones el líquido es un exudado, con mayor contenido proteínico y celular, debido a infiltración inflamatoria o neoplásica del peritoneo. El abombamiento abdominal y la sensación de oleada en la palpación y percusión combinadas establecen el diagnóstico. Además, el diagnóstico de la causa es muy importante, y prácticamente siempre es necesario obtener líquido ascítico por paracentesis.

BILIRRUBINA: (al. Bilirubin [bīli(s) lat. ‘bilis’ + rub(eum) lat. ‘rojo’ + -īna quím. ‘sustancia’]; acuñado por G. Städeler en 1864; s.f. Pigmento amarillo rojizo de estructura tetrapirrólica, producto del catabolismo del grupo hemo de la hemoglobina, la mioglobina y los citocromos, que resulta tóxico para el cerebro en fase de desarrollo. La bilirrubina indirecta es la fracción mayoritaria en el plasma normal y circula unida a la albúmina; para su eliminación, necesita conjugarse (bilirrubina directa) en el hígado con el ácido glucurónico mediante una reacción catalizada por la UDP-glucuronosiltransferasa y excretarse por la bilis al intestino, donde las bacterias del íleon y del colon transforman el diglucurónido de bilirrubina en urobilinógenos. Las dos fracciones de bilirrubina se cuantifican por separado mediante la reacción de van den Bergh, que utiliza el ion diazonio del ácido sulfanílico.

CARCINOMA: (lat. *carcinōma* del gr. *karkínōma* [karkin- ‘cangrejo’, ‘úlceras cancerosas’, ‘cáncer’ + -ōma ‘tumor’] ‘úlceras cancerosas; s.m. Tumor maligno originado a partir de células epiteliales. Es el tipo de cáncer más frecuente.

CIRROSIS: (fr. *cirrhose* [kirr- gr. ‘anaranjado oscuro’ + -ōsis gr. ‘proceso patológico’]; acuñado por Laënnec en 1805; s.f. Alteración indurativa de un órgano por proliferación de tejido fibroso y atrofia de las células parenquimatosas.

ENCEFALOPATÍA: (encéfalo + pátheia gr. ‘enfermedad’; docum. en fr. desde 1839; [ingl. encephalopathy], s.f. Cualquier enfermedad o trastorno del cerebro.

FIBROSIS: (fibr(am) lat. ‘fibra’ + -ōsis gr. ‘proceso patológico’; docum. en ingl. desde 1873; s.f. Proceso que consiste en una producción excesiva de colágeno por los fibroblastos ante diversos estímulos. La fibrosis es a veces un proceso defensivo y otras un proceso que, por

un estímulo excesivo o uno inapropiado, se da también en una enfermedad. Establecida la fibrosis, la integridad anatómica no puede restablecerse en muchos casos.

ICTERICIA: (lat. mediev. ictertia(m) [icteric(um) lat. del gr. 'que sufre una enfermedad que le provoca una coloración amarilla' + -tia(m)]; docum. en esp. desde 1498); s.f. [CIE-10: R17] Coloración amarillenta de la piel y de las mucosas debida a la impregnación por bilirrubina como consecuencia de hiperbilirrubinemia. Es particularmente precoz y visible en la esclerótica y en el paladar blando.

INSUFICIENCIA: [ingl. insufficiency] s.f. Cualidad o estado de insuficiente; [ingl. failure] s.f. Incapacidad total o parcial de un órgano o de un sistema para llevar a cabo sus funciones de manera adecuada. Sin.: fallo, fracaso, hipoactividad, hipofunción, hipofuncionalismo, hipofuncionamiento, incompetencia. Obs.: La preferencia por "insuficiencia" o "hipofunción" depende del contexto.

METABOLITOS: (metabol(ē) gr. 'cambio' + -ito quím. 'compuesto orgánico'; docum. en ingl. desde 1884) [ingl. metabolite]; s.m. Cualquier sustancia que participa o es producida en la actividad metabólica, en particular los productos intermedios o finales de la misma. Se aplica especialmente a los originados durante el procesamiento metabólico de xenobióticos, habitualmente medicamentos.

PARACETAMOL: s.m. [fórm. quím.: C₈H₉NO₂; DCI: paracetamol] Fármaco derivado del p-aminofenol, de efecto analgésico y antipirético; se administra por vía oral, rectal o intravenosa. Es el principal metabolito de la fenacetina; no produce irritación gástrica.

PERITONITIS: (periton(eo) + -itis gr. 'inflamación'; s.f. [CIE-10: K65] Inflamación del peritoneo. Puede dividirse según su etiología, en séptica o aséptica; según su evolución, en aguda o crónica; según su extensión, en difusa (generalizada) o localizada; según su patogenia, en primaria o secundaria, y según el carácter del exudado, en serosa, serofibrinosa, fibrinosa o purulenta.

PROBIÓTICO, -CA: adj. De la probiosis o relacionado con ella; s.m. Microbio vivo que, añadido a un alimento en la cantidad adecuada, permanece activo en el intestino y tiene efectos beneficiosos para la salud del organismo hospedador, como restablecer el equilibrio de la microbiota intestinal o potenciar el sistema inmunitario.

SUERO: (lat. seru(m); docum. en esp. desde 1251 como 'suero de leche'; como 'suero sanguíneo' docum. desde el s. XVII); [ingl. serum] s.m. Fracción de un líquido orgánico que permanece líquida tras haber separado sus elementos corpusculares por coagulación; [ingl. blood serum] s.m. Parte líquida de la sangre después de coagularse, por lo que es equivalente al plasma sin fibrinógeno.

II RELACION DE CUADROS, GRAFICAS E ILUSTRACIONES

Cuadro, tabla y/o grafica	Descripción	Página
<i>Cuadro 1</i>	Definición operacional de variables	19-25
<i>Tabla 1</i>	Escala de West- Haven para la gradación semicuantitativa de la EH	33-34
<i>Figura 1</i>	Etiología de la encefalopatía hepática de los sujetos	38
<i>Tabla 2</i>	Características entre los grupos que recibieron N-acetilcisteína y probióticos y los que no lo recibieron	39
<i>Tabla 3</i>	Características entre los grupos que recibieron N-acetilcisteína y probióticos y los que no lo recibieron	40-41
<i>Figura 2</i>	Puntaje inicial de West Heaven de los sujetos.	42
<i>Figura 3</i>	Puntaje final de West Heaven de los sujetos.	43
<i>Tabla 4</i>	Comparación entre características clínicas entre grupos con intervención efectiva	43-44

III RESUMEN

IV INTRODUCCIÓN.

El tratamiento de encefalopatía hepática (EH) estadio II o mayor es a menudo ineficaz lo cual puede resultar en una lesión cerebral irreversible. Es importante contar con estrategias efectivas para su tratamiento.

Objetivo. Determinar la eficacia terapéutica de la N-Acetilcisteína y probióticos en pacientes con encefalopatía hepática recurrente y/o persistente.

Material y métodos. Se realizó un estudio analítico, transversal, retrolectivo. Incluyó pacientes con EH recurrente y/o persistente atendidos en el Servicio de Urgencias del Hospital General de Pachuca en el periodo enero de 2018 a diciembre 2020. Las variables de interés son: edad, género, comorbilidades, tipo y severidad de la EH, tratamiento con N acetil-cisteína y probióticos, entre otras. Se compararon las características del grupo acetilcisteína y probióticos vs grupo sin tratamiento enfocado en la eficacia de cada tratamiento.

Resultados: Se incluyeron un total de 172 pacientes con EH persistente y/o recurrente. El 80.2% eran hombres, la etiología más común fue alcohólica (169, 98.3%). No se encontró diferencia significativa entre el puntaje de West Heaven al egreso y la efectividad en general, así como en los días de estancia entre el grupo que recibió N-acetilcisteína y probióticos y el grupo que no lo recibió.

Conclusión: El uso de N-acetilcisteína y probióticos en pacientes con encefalopatía hepática recurrente y/o persistente, no fue más efectiva en la resolución de la encefalopatía hepática. **Palabras clave.** *Encefalopatía hepática recurrente, N-Acetilcisteína, probióticos.*

SUMMARY

Introduction. Treatment of stage II or greater hepatic encephalopathy (HE) is often ineffective which can result in irreversible brain injury. Effective strategies for its treatment are important.

Objective. To determine the therapeutic efficacy of N-Acetylcysteine and probiotics in patients with recurrent and/or persistent hepatic encephalopathy.

Material and methods. An analytical, cross-sectional, retrolective study was performed. It included patients with recurrent and/or persistent HD attended in the Emergency Department of the General Hospital of Pachuca in the period January 2018 to December 2020. The variables of interest are: age, gender, comorbidities, type and severity of HD, treatment with N-acetyl-cysteine and probiotics, among others. The characteristics of the acetylcysteine and probiotics group vs. no treatment group were compared focusing on the efficacy of each treatment.

Results: A total of 172 patients with persistent and/or recurrent HD were included. 80.2% were male, the most common etiology was alcoholic (169, 98.3%). No significant difference was found between the West Heaven score at discharge and overall effectiveness and days of stay between the group that received N-acetylcysteine and probiotics and the group that did not.

Conclusion: The use of N-acetylcysteine and probiotics in patients with recurrent and/or persistent hepatic encephalopathy was not more effective in resolving hepatic encephalopathy.

Keywords. Recurrent hepatic encephalopathy, N-acetylcysteine, probiotics.

V. ANTECEDENTES

Algunos estudios previos han evaluado el uso de N- acetilcisteína y probióticos como tratamiento y/o profilaxis de EH, tal como se muestra a continuación.

Liu et al. (2004) estudiaron el efecto de un preparado simbiótico en pacientes cirróticos con EH mínima. Aleatorizaron a 55 pacientes cirróticos con EH mínima en tres grupos de tratamiento durante 1 mes: un grupo recibió un simbiótico, una mezcla de 4 probióticos (*Pediococcus pentoseceus* 5-33:3, *Leuconostoc mesenteroides* 32-77:1, *Lactobacillus paracasei paracasei* 19 y *Lactobacillus plantarum* 2592) y 4 fibras (inulina, pectina, almidón y beta glucano), un segundo grupo se trató solo con prebióticos (las 4 fibras), y un tercer grupo recibió placebo. En los pacientes tratados con el simbiótico hubo una disminución de la concentración de *Escherichia coli* y un aumento de lactobacilos en heces, disminución de la amoniemia y de la endotoxemia, y mejoría de la insuficiencia hepática y resolución de la EH mínima en el 50% de los pacientes. Los efectos benéficos fueron menos marcados en los pacientes tratados solo con prebióticos y en el grupo placebo no hubo cambios significativos. El estudio sugiere que los resultados de este estudio se deben a los cambios en la microbiota intestinal, los posibles efectos sobre la respuesta inflamatoria y la mejoría en la función hepática³⁰.

En el 2000, Ben-Ari et al. evaluaron la administración de NAC a pacientes con insuficiencia hepática aguda no inducida por paracetamol y evaluaron su efecto sobre el curso clínico y el resultado. Clínicamente, 3 pacientes que inicialmente tenían EH de grado O / 2, no progresaron y se recuperaron por completo. El tiempo de protrombina pico medio, el factor V sérico, los niveles de aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa mejoraron

significativamente. Cuatro pacientes (57%) se recuperaron por completo. Dos pacientes requirieron trasplante hepático ortotópico y 1 paciente falleció. La administración de NAC puede haber evitado la progresión a EH de grado 3/4 y mejorado los factores de coagulación sérica. Esto puede explicar su efecto benéfico sobre la supervivencia en pacientes que tenían criterios de pronóstico precarios al inicio del estudio. No se observaron efectos secundarios. Este estudio sugiere que la administración de NAC debe considerarse en los pacientes con insuficiencia hepática aguda²⁵.

Mientras que Lunia et al. (2014) investigaron la eficacia de los probióticos para la profilaxis primaria de la EH. Se incluyeron pacientes con cirrosis sin EH manifiesta (edad, 48.6 ± 11.1 años; 96 hombres y 64 mujeres). Los sujetos se asignaron al azar a grupos que recibieron probióticos (1×10^8 UFC, 3 veces al día; $n = 86$, 42 con EH mínima) o ningún artículo de prueba (control, $n = 74$; 33 con EH mínima). Todos los sujetos se sometieron a análisis psicométricos, evaluaciones de umbral de fusión de parpadeo crítico (CFF), pruebas de aliento de hidrógeno de glucosa para identificar el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO) y pruebas de aliento de hidrógeno de lactulosa para medir el tiempo de tránsito orocecal (OCTT). Al inicio del estudio, los sujetos de cada grupo tenían una puntuación CTP comparable, un modelo para puntuaciones de enfermedad hepática en etapa terminal, evaluaciones de CFF, puntuaciones de EH psicométrica y OCTT. Después de un período de seguimiento medio de 38.6 ± 8.80 semanas para los pacientes que recibieron probióticos y 40.3 ± 9.8 semanas para los controles, murieron 6 pacientes que recibieron probióticos y 7 controles ($p = 0.81$). Tres meses de administración de probióticos redujeron significativamente los niveles de amoníaco arterial, SIBO y OCTT; aumentaron las puntuaciones de EH psicométrica y los umbrales de CFF, en comparación con la línea de base. Siete sujetos en el grupo de probióticos y 14 controles desarrollaron EH manifiesta (p

<0.05; cociente de riesgo para los controles vs grupo de probióticos, 2.1; IC del 95%, 1.31–6.53). Los autores concluyen que las puntuaciones psicométricas de EH, las puntuaciones de CTP y SIBO se correlacionaron con el desarrollo de EH manifiesta⁴¹.

Por su parte, Stravitz et al. (2013) determinaron si la NAC mejora la supervivencia sin trasplante en la insuficiencia hepática aguda (IHA) al mejorar el aumento de citocinas proinflamatorias, en el suero de 78 pacientes. En el análisis univariado, los predictores de supervivencia sin trasplante incluyeron la administración de NAC ($p = 0.012$), la bilirrubina al ingreso ($p = 0.003$), el índice internacional normalizado (INR) ($p = 0.0002$), la EH de grado 1 vs la de grado 2 ($p = 0.006$) y concentraciones más bajas de interleucina (IL) - 17 al ingreso ($p = 0.011$). Los niveles de IL-17 fueron más altos en pacientes con EH de grado 2 vs grado 1 en la aleatorización ($p = 0.007$) y en aquellos que progresaron a EH de grado 3 o 4 durante los siguientes 7 días ($p \leq 0.01$). El análisis de regresión logística multivariante escalonada identificó solo la administración de NAC y las concentraciones más bajas de IL-17 como predictores independientes de la supervivencia sin trasplante. En los pacientes con concentraciones detectables de IL-17 al ingreso, el 78% de los que recibieron NAC vs 44% de los que recibieron placebo presentaron niveles indetectables entre el día 3-5 ($p = 0.042$) y la disminución media de las concentraciones de IL-17 entre la admisión y las muestras tardías fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron NAC vs placebo ($p = 0.045$). El estudio concluye que NAC puede mejorar la supervivencia sin trasplante en pacientes con IHA sin acetaminofén al mejorar la producción de IL - 17, que se asocia con la progresión de la EH y un resultado precario⁴².

Lee et al. (2009) evaluaron el beneficio de NAC en pacientes con IHA no relacionada con el acetaminofén. Un total de 173 pacientes recibieron NAC ($n = 81$) o placebo ($n = 92$). La

supervivencia global a las 3 semanas fue del 70% para los pacientes que recibieron NAC y del 66% para los pacientes que recibieron placebo ($p = 0.283$). La supervivencia sin trasplante fue significativamente mejor para los pacientes con NAC (40%) que para los que recibieron placebo (27%; $p = 0.043$). Los beneficios de la supervivencia sin trasplante se limitaron a los 114 pacientes con coma grados 1 y 2 que recibieron NAC (52% vs 30% placebo; $p = 0.010$); La supervivencia sin trasplante para los 59 pacientes con coma grados 3 y 4 fue del 9% en los que recibieron NAC y del 22% en los que recibieron placebo ($p = 0.912$). La tasa de trasplante fue menor en el grupo NAC, pero no fue significativamente diferente entre los grupos (32% vs 45%; $p = 0.093$). La NAC intravenosa en general fue bien tolerada; sólo las náuseas y los vómitos ocurrieron con una frecuencia significativamente mayor en el grupo de NAC (14% vs 4%; $p = 0.031$). Los autores concluyen que la NAC intravenosa mejora la supervivencia sin trasplante en pacientes con IHA no relacionada con acetaminofeno en estadio temprano. Los pacientes con grados de coma avanzado no se benefician de la NAC y por lo general requieren un trasplante de hígado de emergencia⁴³.

Por tanto, tanto la NAC y los probióticos tienen utilidad para mejorar parámetros hepáticos, reducir hiperamonemia, modular la microbiota intestinal, para la curación de EH mínima y la prevención primaria. Pero existen pocos estudios sobre su eficacia para prevención secundaria de pacientes con EH recurrente y persistente.

Dhiman y cols. realizaron un estudio con la finalidad de evaluar la eficacia de una preparación probiótica para prevenir la recurrencia de la EH (resultado primario) y reducir el número de hospitalizaciones y la gravedad de la enfermedad hepática en pacientes con cirrosis tras la recuperación de un cuadro de EH en un hospital de la India. Asignaron al azar (mediante asignación generada por computadora) a los pacientes en el grupo VSL (que

recibieron una preparación probiótica llamada VSL # 3, bacterias 9×10^{11} CD) [n = 66] o placebo [n = 64] diariamente durante 6 meses. Encontraron una tendencia hacia una reducción de la incidencia de EH recurrente de avance entre los pacientes que recibieron el probiótico (34.8% vs 51.6%, HR= 0.65, IC95% 0.38-1.11; p=0.120). Hubo una menor frecuencia de hospitalizados por EH entre los que recibieron probióticos (19.7% vs 42.2%, respectivamente; HR= 0.45; IC95%, 0.23-0.87; p= 0.020) o por complicaciones de cirrosis (24.2% versus 45.3%) [HR=0.52; IC95%, 0.28-0.95; p= 0.034]. Además, mejoraron significativamente las puntuaciones Child-Turcotte-Pugh y MELD en el grupo de probióticos, pero no en el grupo de placebo. No se presentaron eventos adversos relacionados con VSL # 3. Por tanto, los pacientes concluyeron que la ingesta diaria de los probióticos VSL # 3 redujo significativamente el riesgo de hospitalización por EH, y produjo mejoría clínica según los puntajes Child-Turcotte-Pugh y MELD en pacientes con cirrosis con un cuadro previo de encefalopatía ⁴⁴.

Finalmente, Agrawal y cols. por su parte, evaluaron la efectividad de los probióticos para la prevención secundaria de EH en comparación con la lactulosa. Para ello, incluyeron pacientes cirróticos que se habían recuperado de un cuadro de EH; los cuales fueron asignados a recibir tres cápsulas de probióticos (Grupo P) por día que contenían 112.5 mil millones de bacterias liofilizadas viables por cápsula, lactulosa 30 ml tres veces al día (Grupo L) o ninguna terapia (Grupo N). Se les dio seguimiento mensual. 77 pacientes desarrollaron EH (n = 18 en el grupo L; n= 22 en el grupo P; y n=37 en el grupo N); es decir hubo una menor incidencia de EH en los que recibieron probióticos o lactulosa que los que no la recibieron. La tasa de reingresos por causas distintas a HE fue 19%, 21% y 28% en los grupos L, P y N (p=0.134) No hubo diferencias significativas en la mortalidad en los tres

grupos. Por tanto, se concluyó que la lactulosa y los probióticos son eficaces para la profilaxis secundaria de EH en pacientes con cirrosis hepática ⁴⁵.

VI. JUSTIFICACIÓN

Se estima que la EH ocurre como una complicación de la enfermedad hepática avanzada afectando a 30 a 45% de los pacientes con cirrosis hepática; su presencia puede conducir a la muerte del paciente, de ahí la importancia de tratarla y prevenirla apropiadamente⁴⁶. Existen diferentes tratamientos para la profilaxis de EH persistente y/o recurrente en pacientes con cirrosis hepática. Sin embargo, su eficacia varía. En este estudio compararemos la eficacia de la profilaxis secundaria (N-acetilcisteína y probióticos) en EH persistente y/o recurrente en pacientes con cirrosis hepática.

Es posible llevar a cabo este estudio porque, por su naturaleza retrolectiva, no se requieren de recursos adicionales a los ya destinados a la atención de los pacientes, sólo se requerirá acceso a expedientes de los pacientes para obtener información de interés, analizarla y cumplir los objetivos del proyecto. Además, se tiene la capacidad técnica para realizarlo y volumen suficiente de pacientes por ser el Hospital de General de Pachuca un centro regional de referencia. Cada año tenemos un aproximado de 30 pacientes con EH persistente y/o recurrente. Considerando que aproximadamente uno de cada tres pacientes recibe N-acetilcisteína y/o probióticos entonces alcanzaremos una muestra de 20 pacientes tratados con N-acetilcisteína y/o probióticos y 40 tratados con lactulosa.

VII OBJETIVO

Objetivo general

Determinar la eficacia terapéutica de la N-Acetilcisteína y probióticos en pacientes con encefalopatía hepática recurrente y/o persistente.

Objetivos específicos

1. Caracterizar a la población de estudio de acuerdo a las variables sociodemográficas y clínicas.
2. Determinar la eficacia de la N-Acetilcisteína y probióticos en el tratamiento de encefalopatía hepática recurrente y/o persistente.
3. Comparar la mortalidad entre los pacientes que recibieron N-acetil cisteína y probióticos y los que no lo recibieron.
4. Describir la frecuencia de prescripción de profilaxis secundaria para EH persistente y/o recurrente al ingreso y egreso del paciente.

VIII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La encefalopatía hepática (EH) es una complicación frecuente y grave de la enfermedad hepática crónica, la cual se manifiesta con un amplio espectro de anomalías neuropsiquiátricas, desde cambios subclínicos (deterioro cognitivo leve) hasta desorientación marcada, confusión y coma⁴⁷. La carga clínica y económica de la EH es considerable y contribuye en gran medida al deterioro de la calidad de vida, la morbilidad y la mortalidad⁴⁸.

Algunos pacientes con EH recurrente, con dos 2 o más episodios repetidos a lo largo de un año no se identifican signos de encefalopatía, pero otros presentan signos o síntomas persistentes que se mantienen de modo continuo por más de 4 semana de duración, aunque con oscilaciones del nivel de intensidad (EH persistente)². En estos pacientes, se deben ofrecer sin dilación medicas terapéuticas y/o profilácticas apropiadas como lactulosa, probióticos y/o N-acetilcisteína⁴⁹. Aunque, la lactulosa es posiblemente el agente más utilizado, tanto la N-acetilcisteína como los probióticos han demostrado su utilidad para mejorar parámetros hepáticos, reducir hiperamonemia, modular la microbiota intestinal, para la curación de EH mínima y la prevención primaria. Pero existen pocos estudios sobre su eficacia para prevención secundaria de pacientes con EH recurrente y persistente^{50,51}. Sin embargo, desconocemos cual es la efectividad de probióticos y/o N-acetilcisteína en pacientes con EH recurrente o persistente del Hospital General de Pachuca, por lo que, en el presente estudio se plantea la siguiente:

VIII. Pregunta de investigación

¿Es efectivo el uso de N-Acetilcisteína y probióticos para el tratamiento y/o profilaxis secundaria de encefalopatía hepática recurrente y persistente en pacientes adultos del área de urgencias del Hospital General de Pachuca?

IX HIPÓTESIS

IX.I Hipótesis alterna (H1)

El uso de N-Acetilcisteína y probióticos para el tratamiento de encefalopatía hepática recurrente y persistente tiene una eficacia 5% mayor respecto a no usar profilaxis secundaria.

IX.II Hipótesis nula (H0)

El uso de N-Acetilcisteína y probióticos para el tratamiento de encefalopatía hepática recurrente y persistente tiene una eficacia similar a no usar profilaxis secundaria.

X MÉTODO

X.1 Diseño de investigación

Estudio analítico, transversal, retrolectivo, unicéntrico, comparativo.

X.2 Análisis estadístico de la información

Se utilizó el paquete estadístico SPSS v.25 para el procesamiento de los datos.

Para las variables cuantitativas, se realizó la prueba de Shapiro-Wilk, para determinar la distribución de los datos se calculó medias, medianas, rango y desviaciones estándar según la distribución de las variables cuantitativas. Para las variables categóricas, el análisis descriptivo se realizará con frecuencias y porcentajes.

Describiremos la eficacia de cada intervención como una reducción en la escala de WH mayor o igual a dos. Compararemos la eficacia de cada intervención con una prueba de chi cuadrada. Buscaremos los factores asociados a falta de respuesta obteniendo los OR e intervalos de confianza del 95% de cada factor (ej. edad, género, grado de encefalopatía).

X.3 Ubicación espacio-temporal

X.3.1 Lugar

Servicio de Urgencias del Hospital General de Pachuca.

Archivo clínico del Hospital General de Pachuca.

X.3.2 Tiempo

El estudio se realizó con información del periodo enero de 2018- diciembre de 2020.

X.3.3 Persona

Se incluyeron los expedientes de pacientes que durante el periodo de estudio fueron atendidos en el área de urgencias del Hospital General de Pachuca por EH recurrente y persistente.

X.4 Selección de la población de estudio

X.4.1 Criterios de inclusión

1. Pacientes con EH recurrente y/o persistente.
2. Pacientes con escala de WH basal y de seguimiento.
3. Mayores de 18 años.
4. Hombres y mujeres.
5. Cualquier causa de cirrosis hepática (ej. alcohólica, NASH).

X.4.2 Criterios de exclusión

1. Pacientes sin valoración con la escala WH.
2. Pacientes con sepsis.
3. Pacientes con cualquier infección activa.

X.4.3 Criterios de eliminación

1. Expedientes clínicos incompletos

X.5 Determinación del tamaño de muestra y muestreo

X.5.1 Tamaño de muestra

No se realizó un cálculo del tamaño de muestra. Identificamos el total de expedientes de pacientes que cumplan los criterios de selección durante el periodo de estudio (Enero de

2018-Diciembre de 2020). Obtuvimos un total de 172 expedientes que cumplen los criterios de inclusión. Después, calculamos el poder alcanzado con esta cantidad de expedientes, considerando una diferencia en eficacia del 5% entre recibir profilaxis o no recibir profilaxis.

X.5.2 Muestreo

Se llevó a cabo un censo, a conveniencia; incluyendo el total de pacientes que durante el periodo de estudio (Enero de 2018-Diciembre de 2020).

Definición operacional de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Fuente
Tipo de encefalopatía hepática	Clase de encefalopatía hepática de interés: persistente o recurrente. Se considera persistente cuando existe evidencia de persistencia de alteraciones del comportamiento por al menos 4 semanas. Se considera recurrente cuando han ocurrido al menos 2 o más episodios de EH en el último año.	Clase de encefalopatía hepática registrada en el expediente: persistente o recurrente.	Cualitativa Nominal 1. Recurrente 2. Persistente 3. Recurrente y persistente	Expediente
Severidad de encefalopatía hepática de seguimiento	Gravedad de la encefalopatía hepática de seguimiento de acuerdo a los criterios de West	Gravedad de la encefalopatía hepática registrada en el Expediente	Cualitativa Ordinal 1.Grado II 2.Grado III	Expediente

	-Haven, que estratifica a los pacientes en 4 categorías, de acuerdo a lo descrito en el Marco Teórico.		3.Grado IV	
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo hasta un momento determinado.	Años cumplidos del paciente registrados en el expediente al momento de la inclusión en el estudio.	<i>Cuantitativa Discreta</i> Años	Expediente
Sexo	Características biológicas de un individuo que lo clasifica como hombre o mujer	Sexo de los pacientes registrado en el expediente	<i>Cualitativa Nominal</i> 1.Femenino 2.Masculino	Expediente
Peso	Peso en kilogramos de los pacientes al momento de la evaluación inicial.	Peso de los pacientes registrados en el expediente.	<i>Continua</i>	Expediente
Talla	Estatura en centímetros de los pacientes al momento de la evaluación inicial.	Talla de los pacientes registrado en el expediente.	<i>Continua</i>	Expediente
Índice de masa corporal	Medición que se obtiene al dividir el peso entre la talla al cuadro.	Índice de masa corporal registrado en el expediente del paciente.	<i>Continua</i>	Expediente
Presión arterial sistólica	Presión arterial sistólica en mmHg tomada con un baumanómetro al momento de la evaluación inicial del paciente.	Presión arterial sistólica registrada en el expediente del paciente.	<i>Continua</i>	Expediente

Presión arterial diastólica	Presión arterial diastólica en mmHg tomada con un baumanómetro al momento de la evaluación inicial del paciente.	Presión arterial diastólica registrada en el expediente del paciente.	<i>Continua</i>	Expediente
Presión arterial media	Presión arterial media en mmHg tomada con un baumanómetro al momento de la evaluación inicial del paciente.	Presión arterial media registrado en el expediente del paciente.	<i>Continua</i>	Expediente
DM2	El paciente padece DM2 al ingreso hospitalario.	Presencia de DM2	<i>0=ausencia 1=presencia</i>	Expediente
HAS	El paciente padece HAS al ingreso hospitalario.	Presencia de HAS	<i>0=ausencia 1=presencia</i>	Expediente
Obesidad	El paciente tiene un índice de masa corporal mayor a 30 kg/m ² en el momento de la evaluación inicial.	Presencia de obesidad	<i>0=ausencia 1=presencia</i>	Expediente
ERC	El paciente padece ERC con una tasa de filtrado glomerular <60 en el momento de la evaluación inicial.	Presencia de ERC	<i>0=ausencia 1=presencia</i>	Expediente
Etiología encefalopatía hepática	Etiología de base de la encefalopatía hepática en el	Etiología de la encefalopatía hepática	<i>0= Cirrosis hepática alcohólica 1= Cirrosis</i>	Expediente

	momento de la evaluación inicial.		<i>por NASH</i> <i>2= Cirrosis autoinmune</i> <i>3= Cirrosis por carcinoma hepatocelular.</i>	
Antecedente de sangrado variceal	Antecedente previo de sangrado de origen variceal en el paciente.	Antecedente de sangrado variceal registrado en el expediente.	<i>0=ausencia</i> <i>1=presencia</i>	Expediente
Antecedente de peritonitis bacteriana espontánea	Antecedente previo de peritonitis bacteriana espontánea en el paciente.	Antecedente de peritonitis bacteriana espontánea registrado en el expediente.	<i>0=ausencia</i> <i>1=presencia</i>	Expediente
Uso previo de beta bloqueador	Uso previo de beta bloqueador como profilaxis secundaria de sangrado variceal.	Antecedente de uso de beta bloqueador registrado en el expediente.	<i>0=ausencia</i> <i>1=presencia</i>	Expediente
Severidad de encefalopatía hepática al inicio	Gravedad de la encefalopatía hepática de acuerdo a los criterios de West-Haven, que estratifica a los pacientes en 4 categorías, de acuerdo a lo descrito en el Marco Teórico.	Gravedad de la encefalopatía hepática registrada en el Expediente	Cualitativa Ordinal 4.Grado II 5.Grado III 6.Grado IV	Expediente
Prescripción previa de probióticos	Organismos vivos que, cuando se administran en cantidades suficientes, ofrecen beneficios al	Indicación médica previa al ingreso a urgencias de probióticos para profilaxis de EH recurrente o	Cualitativa Nominal 1. Si 2. No	Expediente

	huésped	tratamiento de EH persistente.		
Prescripción previa de N-acetilcisteína	Aminoácido modificado que es precursor del glutatión y componente esencial para el cuerpo, para formar una defensa contra los radicales libres y para apoyar la eliminación natural de toxinas.	Indicación médica previa al ingreso a urgencias de N-acetilcisteína para profilaxis de EH recurrente o tratamiento de EH persistente.	Cualitativa Nominal 1. Si 2. No	Expediente
Prescripción previa lactulosa	Disacárido que al ser ingerido no es absorbido por la mucosa intestinal, y al entrar en contacto con las bacterias colónicas se transforma en componentes ácidos orgánicos, reduciendo así el pH intestinal. En consecuencia, disminuye la absorción del amonio, y la carga que puede llegar al sistema nervioso.	Indicación médica previa al ingreso a urgencias de lactulosa para profilaxis de EH recurrente o tratamiento de EH persistente.	Cualitativa Nominal 1. Si 2. No	Expediente
Prescripción de probióticos al egreso	Organismos vivos que, cuando se administran en cantidades	Indicación médica al egreso de urgencias o del	Cualitativa Nominal 1. Si 2. No	Expediente

	suficientes, ofrecen beneficios al huésped	hospital de probióticos para profilaxis de EH recurrente o tratamiento de EH persistente.		
Prescripción de N-acetilcisteína al egreso	Aminoácido modificado que es precursor del glutatión y componente esencial para el cuerpo, para formar una defensa contra los radicales libres y para apoyar la eliminación natural de toxinas.	Indicación médica al egreso de urgencias o del hospital de N-acetilcisteína para profilaxis de EH recurrente o tratamiento de EH persistente.	Cualitativa Nominal 1. Si 2. No	Expediente
Prescripción de lactulosa al egreso	Disacárido que al ser ingerido no es absorbido por la mucosa intestinal, y al entrar en contacto con las bacterias colónicas se transforma en componentes ácidos orgánicos, reduciendo así el pH intestinal. En consecuencia, disminuye la absorción del amonio, y la carga que puede llegar al sistema nervioso	Indicación médica al egreso de urgencias o del hospital de lactulosa para profilaxis de EH recurrente o tratamiento de EH persistente	Cualitativa Nominal 1. Si 2. No	Expediente

Días de estancia intrahospitalaria	Número de días que el paciente estuvo hospitalizado.	Tiempo en días desde que el paciente fue ingresado hasta que fue egresado	<i>Cuantitativa Discreta Días</i>	Expediente
Mortalidad	Fallecimiento del paciente por causa de encefalopatía hepática	Presencia de defunción en el paciente por causa de encefalopatía hepática	Cualitativa Nominal 1. Si 2. No	Expediente
Día de muerte	Fecha en la que sucedió la defunción	Día mes y año en el que sucedió la defunción	<i>Cuantitativa Discreta Días</i>	Expediente

Descripción general del estudio

1. Este proyecto de investigación fue sometido a evaluación por el Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación del Hospital General de Pachuca para su aprobación.
2. Tras ser aceptado, se buscó en el sistema de ingresos del Servicio de Urgencias del Hospital General de Pachuca los casos de pacientes que en el periodo de estudio (Enero 2018- diciembre de 2020) fueron atendidos por EH. Se realizará un listado de los pacientes y sus números de expediente.
3. Todos los expedientes identificados fueron solicitados a archivo clínico y se revisaron para identificar a los pacientes que tenían EH recurrente o persistente.
4. De los expedientes de pacientes con EH recurrente o persistente se obtuvo la siguiente información: edad, sexo, comorbilidades, tipo de EH (recurrente o persistente), severidad de la EH (según criterios de West -Haven). También se registró si previo al ingreso a

urgencias el paciente tenía prescrito algún tratamiento para profilaxis de EH persistente o recurrente como probióticos, N-acetil cisteína o lactulosa; así mismo, se registrará al egreso del paciente se le prescribieron probióticos, N-acetilcisteína o lactulosa.

5. La información obtenida de los expedientes se registró en la hoja de recolección de datos y posteriormente, se transfirió a SPSS v.25 y se realizó el análisis estadístico, para obtener los resultados del estudio.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente proyecto de investigación se sometió a evaluación por el Comité de Ética en Investigación del Hospital General de Pachuca para su aprobación.

Se tomó en consideración el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la salud en su artículo 17, que lo clasifica como **sin riesgo** puesto que se obtendrá la información de registros electrónicos y es por tanto un estudio retrolectivo.

Se hará uso correcto de los datos y se mantendrá absoluta confidencialidad de estos. Esto de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales, a la NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico (apartados 5.4, 5.5 y 5.7).

Por lo tanto no requirió entrega de carta de consentimiento informado a cada paciente ya que se obtuvo la información a partir de los expedientes. Toda la información, la cual se trató de manera profesional, se manejó y resguardó durante el período de elaboración del presente protocolo.

RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y FINANCIEROS

El presente trabajo de investigación se desarrolló con recursos humanos proporcionados por parte de los mismos investigadores, un médico residente de la especialidad de urgencias médico-quirúrgicas, y un asesor teórico, clínico y metodológico afín a la especialidad, quienes han sido capacitados en la recolección de la información de cada uno de los pacientes y que, cuya función tendrá lugar en el desarrollo del procedimiento durante la duración del estudio y hasta concluir los análisis estadísticos del mismo.

Los recursos físicos primarios fueron dados por la Secretaría de Salud de Hidalgo a través del Hospital General de Pachuca, las áreas destinadas para la vigilancia, diagnóstico y tratamiento de los pacientes en el servicio de urgencias medico quirúrgicas, que serán utilizadas durante el tiempo de estudio donde se ubique el universo de este.

Los recursos financieros para la adquisición de materiales fueron adquiridos por el grupo de investigadores. Se presenta el desglose del gasto destinado de forma aproximada para este trabajo de investigación a continuación:

Rubro	Especificaciones	Total por Rubro
Honorarios	Asesoría	\$0.00
Viáticos y pasajes	Gasolina , transporte Urbano comidas	\$0.00
Equipo y material para la investigación	Hojas blancas, Copias, Lápices, Computadora, Impresora,	\$ 1000.00
Infraestructura y Apoyo técnico	Áreas comunes del Hospital General de Pachuca.	No aplica
Gastos administrativos y reuniones de avances	Gasolina , transporte Urbano comidas	\$2500.00
Publicación		No aplica

Difusión		No aplica
Total		\$ 3500.00

Finalmente, se considera al presente trabajo de investigación plausible al poder contar con los recursos humanos, físicos, de materiales y el financiamiento necesario para su terminación a consideración del grupo de investigadores.

XI MARCO TEÓRICO

XI.1 Definición de cirrosis hepática, encefalopatía hepática, encefalopatía hepática recurrente, encefalopatía hepática persistente

La cirrosis hepática es una enfermedad crónica difusa e irreversible del hígado, caracterizada por la presencia de fibrosis y por la formación de nódulos de regeneración, que conducen a una alteración de la arquitectura vascular, así como de la funcionalidad hepática. Representa el estadio final de numerosas enfermedades que afectan al hígado¹.

La encefalopatía hepática (EH) es un cuadro clínico que comprende una gran variedad de trastornos neuropsicológicos, con manifestaciones en las áreas cognitiva, emocional, de la personalidad, de la actividad motora, de la memoria y de la conciencia, pudiendo llegar al coma. Aparece de manera episódica o continuada y se considera reversible, al menos en la mayoría de sus manifestaciones. La causa central de EH es la afectación cerebral por productos de origen proteico, en su mayor parte procedentes de la digestión intestinal. Los síntomas conforman un cuadro característico, aunque no patognomónico. Es una de las complicaciones mayores de la cirrosis hepática y su aparición supone la consideración de llevar a cabo un trasplante hepático. La única alteración anatomopatológica reconocida es el aumento del número de los astrocitos tipo II de Alzheimer en distintas áreas cerebrales².

Después de la recuperación del primer episodio de EH puede mantenerse la ausencia de síntomas de manera indefinida, encefalopatía episódica, (especialmente si ha incidido un factor desencadenante que no se repite, como el tratamiento con sedantes). En otras ocasiones, y es lo más frecuente durante la evolución de los pacientes con cirrosis,

aparecen episodios repetidos, 2 o más, separados por periodos de un año en los que no se identifican signos de encefalopatía (EH recurrente) o se mantienen de modo continuo por más de 4 semana de duración, aunque con oscilaciones del nivel de intensidad (EH persistente)².

XI.2 Epidemiología cirrosis hepática, encefalopatía hepática, encefalopatía hepática recurrente y encefalopatía hepática persistente

- Cirrosis hepática

Se estima que la cirrosis se encuentra detrás de 800,000 muertes anuales en todo el mundo. En Europa y Estados Unidos tiene una prevalencia de alrededor de 250 casos anuales por cada 100,000 personas. En los varones la prevalencia es dos veces mayor que en las mujeres. En España se estima una prevalencia de entre el 1 y el 2% de la población, y es más frecuente en varones a partir de los 50 años. En occidente, la causa más común de cirrosis es el alcoholismo, seguido de las hepatitis virales. No obstante, sólo un 12% de los pacientes alcohólicos evolucionan hasta desarrollar cirrosis. Esta enfermedad cursa de forma subclínica durante un largo período, y es diagnosticada frecuente de forma accidental¹.

- Encefalopatía Hepática

La incidencia global de EH entre pacientes cirróticos se ha informado en numerosos estudios. En los Estados Unidos, un análisis de 186,481 pacientes con cirrosis encontró que la incidencia general de EH del 26%, mientras que la tasa de incidencia de EH fue de 10.5 casos de EH por 100 personas/año^{3,4}. Esas estimaciones fueron comparables a los resultados de un metanálisis de 1,200 pacientes cirróticos en los que el 22% de todos los

sujetos desarrollaron al menos 1 episodio de EH con un promedio de 0.47 episodios por paciente/año^{3,5}. En el caso de la EH subclínica, la incidencia general encubierta a los 48 meses entre los pacientes cirróticos en México fue de 18.6%^{3,6}. Diversos análisis han mostrado que la incidencia de EH depende del tipo y la gravedad de las insuficiencias hepáticas primarias^{3,7}.

Como ocurre con las estimaciones de incidencia, los datos sobre la prevalencia de EH varían según la causa subyacente, la gravedad de la manifestación de la enfermedad y la definición de EH. Entre los pacientes con cirrosis, la prevalencia de EH subclínica oscila entre el 20% y el 80%^{3,8-11}. La prevalencia de EH encubierta, en un estudio chino de 336 pacientes cirróticos, fue del 35.8%¹². En el momento del primer diagnóstico de cirrosis, la prevalencia de EH manifiesta es de entre 10% y 20%^{13,14}. Se estima que entre el 30% y el 40% de los pacientes cirróticos experimentarán EH manifiesta durante el curso clínico de sus enfermedades^{7,15}.

XI.3 Fisiopatología de encefalopatía hepática

Los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la EH son: hiperamonemia, falsos neurotransmisores, citocinas inflamatorias, estrés oxidativo, estrés nitrosativo, neuroesteroides, receptores de benzodiacepinas, productos bacterianos e infección bacteriana, hiponatremia y neuroinflamación. La hiperamonemia y la respuesta inflamatoria son los principales mecanismos etiopatogénicos de encefalopatía hepática. Las bacterias intestinales son el principal productor de amonio, siendo un subproducto de las proteínas ingeridas. La hiperamonemia actúa como neurotoxina, afectando la síntesis de serotonina y dopamina, además de la producción de falsos neurotransmisores¹⁶.

Mientras que Moitinho Puigserver (2000), explica que la reversibilidad de la EH junto con la falta de alteraciones morfológicas neuronales sugiere que la EH es un trastorno funcional de patogenia metabólica. El mecanismo fundamental es el paso a la circulación general de sustancias tóxicas (principalmente el amoníaco) procedentes del intestino sin ser depuradas por el hígado. Esto ocurre tanto por insuficiencia hepatocelular como por el escape de estas sustancias de la circulación hepática a través de colaterales portosistémicas o habitualmente, por una combinación de ambos factores¹⁷.

XI.4 Manifestaciones clínicas y diagnóstico de encefalopatía hepática

- Manifestaciones clínicas de EH

Los pacientes con EH manifiestan características físicas y bioquímicas encontradas en la insuficiencia hepática crónica tales como: desgaste muscular, ictericia, ascitis, eritema

palmar, edema, telangiectasias en araña y hedor hepático. Las alteraciones en el patrón de sueño diurno (insomnio o hipersomnía) son comunes y típicamente preceden a la aparición del resto de síntomas¹⁶.

Los síntomas que permiten el diagnóstico de EH se han clasificado en diferentes grados. En la tabla 1 se muestra una escala usada en la práctica clínica que datos que pueden obtenerse de la observación y de un mínimo interrogatorio del paciente^{2,18}. En los grados 2 y 3 el examen físico puede comprobar asterixis provocando la hiperextensión de algunos grupos musculares, el más frecuente es el de la mano sobre el antebrazo. No se trata de un verdadero temblor sino de un cese momentáneo de la contracción con recuperación de la misma. Durante el episodio pueden aparecer, aunque no sea habitual, signos de focalidad, y en la fase de coma es posible identificar signos de descerebración. Incluso éstos últimos pueden ser reversibles y los episodios frecuentemente acaban con recuperación completa². En el caso de los pacientes con cirrosis que permanecen hospitalizados con motivo de un episodio de EH, o en aquéllos que tienen riesgo de desarrollarla, la mejoría, o empeoramiento, del nivel de conciencia y de los signos referidos en la tabla 1 puede establecerse con la observación periódica de los mismos y documentarse mediante procedimientos fáciles que se han utilizado tradicionalmente en la clínica, como la escritura de su nombre o la ejecución de algunos dibujos fáciles^{2,19}.

Tabla 1. Escala de West- Haven para la gradación semicuantitativa de la EH ^{2,16,20} .	
Grado 0	
Normal	

Grado 1 Trastorno leve de la conciencia Euforia o ansiedad Disminución de la atención Dificultad para realizar sumas simples
Grado 2 Letargia o apatía Mínima desorientación temporal y/o espacial Discretos cambios de la personalidad Comportamiento inapropiado Dificultad para realizar restas simples
Grado 3 Somnolencia/semistupor con respuesta a estímulos verbales Intensa desorientación Confusión
Grado 4 Coma

Dada la falta de especificidad de los signos neuropsíquicos de la EH, es necesario descartar enfermedades psiquiátricas o neurológicas previas o de instauración simultánea con el comienzo de los síntomas². En los estudios cerebrales con técnicas de imagen se identifican con frecuencia signos residuales de patología vascular y atrofia, en algunos casos relacionables con el alcohol. Pero, además, se consideran alteraciones neurológicas

directamente relacionadas con cirrosis la mielopatía hepática (paraparesia espástica con hiperreflexia, que regresa después del trasplante, y una degeneración hepatolenticular con signos extrapiramidales y cerebelosos sobre la que tiene efecto beneficioso el tratamiento de la EH)^{2,21}.

- Diagnóstico

Los síntomas de la EH son muy variables, prácticamente puede aparecer cualquier signo de los que provocan las enfermedades neurológicas o psiquiátricas. La presencia de cualquier alteración relacionada con el comportamiento, la actividad motora o la conciencia debe hacer sospechar el comienzo de EH en pacientes previamente diagnosticados de cirrosis hepática; y en el caso de ausencia de antecedentes debe incluirse esta enfermedad entre los diagnósticos a confirmar². Una vez descartadas otras causas de encefalopatía es preciso establecer el grado y seguir la evolución. La gradación del episodio en cada momento se hace aplicando los criterios que se incluyen en escalas, la más extendida es la de West Haven (tabla 1), aunque se han propuesto otras alternativas^{22,23}. La práctica de técnicas de imagen puede ser útil para descartar lesiones cerebrales sólo cuando se dude de la naturaleza de la alteración neurológica y, en este caso, tiene utilidad el hallazgo, mediante resonancia magnética (RM), de un aumento de la señal a nivel de los núcleos de la base, especialmente en globus pallidus, signo de EH^{2,22}. La tasa de amonemia, que puede servir de ayuda, no es un dato diagnóstico irrefutable para asegurar o descartar EH².

A pesar de numerosos estudios de neuroimagen disponibles, las escalas clínicas permanecen como la mejor herramienta para determinar la eficacia a la respuesta terapéutica en EH¹⁶.

XI.5 Tratamiento de encefalopatía hepática y encefalopatía hepática recurrente

Las medidas generales del tratamiento de la EH incluyen: 1) detección y tratamiento de factores precipitantes y 2) mejorar el estado mental con tratamiento farmacológico. Se deben buscar y corregir los factores precipitantes: desnutrición, deshidratación por diarrea, vómito o diuresis excesiva, tratamiento y prevención de hemorragia digestiva, control de infecciones, corrección anormalidades hidroelectrolíticas (potasio y sodio), manejo de constipación, suspender medicamentos con efecto sedante y tratar insuficiencia renal¹⁶.

Algunos estudios han discutido los beneficios del uso de N-acetilcisteína (NAC) en el tratamiento de la insuficiencia hepática aguda inducida por acetaminofén²⁴, mientras que otros autores han sugerido el papel de la NAC en la insuficiencia hepática aguda no inducida por acetaminofén^{25,26} debido a sus múltiples mecanismos de acción²⁷.

Así mismo, los probióticos, debido a su capacidad para modular la flora intestinal, la permeabilidad intestinal y la respuesta inmunológica, pueden ser eficaces en el tratamiento de las enfermedades hepáticas y en la prevención de las complicaciones de la cirrosis²⁸. Algunos estudios han demostrado la eficacia de diferentes probióticos en el tratamiento de la EH^{29–32}.

XI.6 Farmacología de N- acetilcisteína y probióticos

- N-acetilcisteína

La N-acetilcisteína (NAC) es un agente que contiene tiol, elimina los radicales libres de oxígeno (antioxidante) y repone las reservas de glutatión citosólico, mitocondrial y celular al servir como fuente de un sustituto del glutatión que se combina directamente con metabolitos reactivos o sirve como fuente de sulfato. evitando así el daño hepático^{27,33–35}.

Además, varios ensayos han demostrado los efectos antiinflamatorios, antioxidantes, inotrópicos y vasodilatadores de la NAC^{36,37}. La posología media recomendada de NAC es de 600mg por día. El comprimido efervescente se basa en una dosis única por la mañana, disolviendo 1 comprimido en un vaso de agua³⁸. Para la presentación en polvo de NAC, puede realizarse una toma diaria de 600 mg o 3 tomas de 200 mg cada 8 horas³⁹.

-Probióticos

Entre los mecanismos de acción implicados en la ingesta de probióticos se incluyen: inducción a pH inferior a 4, inhibición del crecimiento de bacterias patógenas, producción de ácido láctico, disminución de la permeabilidad intestinal, aumento en la actividad de la lactasa, efecto competitivo en otras bacterias patógenas, reducción en el tiempo de eliminación de rotavirus, incremento en la producción de los linfocitos T helper, y aumento de la inmunoglobulina A secretora. Es importante señalar que no todos los probióticos son iguales y presentan especialidad según especie, cepa y dosis, por lo que las propiedades pueden ser diferentes⁴⁰. Existen múltiples probióticos, la mayoría son lactobacilos o bifidobacterias²⁸.

XII PROPUESTA DE SOLUCION

Se incluyeron un total de 172 pacientes con encefalopatía hepática persistente y/o recurrente, 138 pacientes (80.2%) eran hombres. La mediana de edad fue de 57 años (33-78), peso de 63kg (44-89), talla de 1.60 m (1.50-1.80), IMC de 23.2 kg/m² y presión arterial media de 71.3 mmHg (53.7-99.3). La mediana de días de estancia intrahospitalaria fue de más menos 5 días (3-8). Ningún paciente tenía antecedente de obesidad o enfermedad renal crónica. Cuarenta y cuatro pacientes (55.4%) tenían antecedente de diabetes mellitus y solamente diez pacientes (5.8%), padecían hipertensión arterial sistémica. La etiología más común de la cirrosis era hepatopatía alcohólica (169, 98.3%) (Figura 1) (Tabla 1)

Figura 1. Etiología de la encefalopatía hepática de los sujetos.

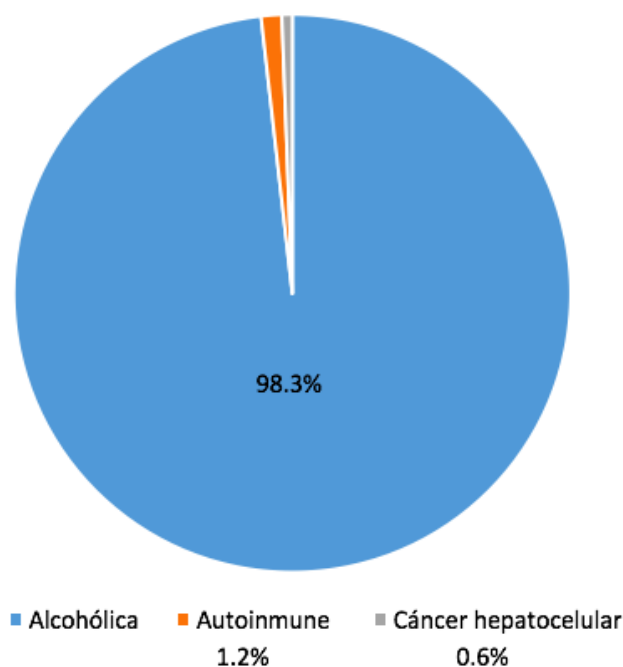


Tabla 2. Características entre los grupos que recibieron N-acetilcisteína y probióticos y los que no lo recibieron.

	Total (172,100%)	Sin tratamiento (156, 90.7%)	Con tratamiento (16, 9.3%)	P
Edad (años)	57 (33-78)	57 (33-78)	59.5 (45-73)	0.022
Peso (kg)	63 (44-89)	63 (44-89)	62 (44-74)	0.64
Talla (m)	1.60 (1.50- 1.80)	1.60 (1.50- 1.80)	1.60 (1.50- 1.80)	0.92
IMC	23.2 (17.2- 29.7)	23.2 (17.2- 29.7)	23 (18.1-25.8)	0.57
TAS (mmHg)	95 (74-140)	94 (74-140)	96 (78-125)	0.46
TAD (mmHg)	60 (42-79)	60 (42-79)	62 (48-75)	0.21
TAM (mmHg)	71.3 (53.7- 99.3)	71.3 (53.7- 99.3)	74.2 (61.3- 91.7)	0.5
Días de estancia intrahospitalaria	5 (3-8)	5 (3-8)	5 (4-7)	0.25

Abreviaciones: IMC: índice de masa corporal, TAS: presión arterial sistémica, TAD: presión arterial diastólica, TAM: presión arterial media.

*Comparación de los grupos con U de Mann Whitney.

Solo 74 pacientes (43%) habían presentado sangrado variceal previo y 37 (21.5%), tenían antecedente de peritonitis bacteriana espontánea; 128 pacientes (74.40%) usaban lactulosa como profilaxis secundaria, previo a su ingreso hospitalario; 95 pacientes (55.2%) cumplían con la definición de encefalopatía hepática recurrente y persistente; 73 pacientes (42.4%) tenían encefalopatía puramente persistente. La mayoría de los pacientes (117, 68%) tenían una puntuación West Heaven de 3 al ingreso y 134 pacientes (77.9%), tuvieron una puntuación West Heaven de 1 al egreso.

Del total de pacientes, 41 (23.8%) recibieron tratamiento con: N-acetilcisteína (13, 7.6%), probióticos (12, 7%) y N-aceticisteína en combinación con probióticos (16, 9.3%). Los

pacientes que recibieron N-acetilcisteína en combinación con probióticos eran mayores de edad (59.5 años vs 57 años) que el grupo que no recibió este tratamiento ($p=0.022$). No hubo diferencia significativa entre el peso, talla, IMC, presión arterial sistólica, diastólica y media entre ambos grupos ($p>0.5$) Los días de estancia intrahospitalaria, no fueron diferentes entre grupos ($p=0.25$) (Tabla 2).

Tabla 3. Características entre los grupos que recibieron N-acetilcisteína y probióticos y los que no lo recibieron.

	Total (172,100%)	Sin tratamiento (156, 90.7%)	Con tratamiento (16, 9.3%)	P
Género				0.22
Mujer	34 (19.8)	29 (18.6)	5 (31.3)	
Hombre	138 (80.2)	127 (81.4)	11(68.8)	
DM2	44 (25.6)	127 (81.4)	9 (56.3)	0.003
HAS	10 (5.8)	35 (22.4)	2 (12.5)	0.23
Etiología de la encefalopatía				0.85
Alcohólica	169 (98.3)	153 (98.1)	16 (100)	1
Autoinmune	2 (1.2)	2 (1.3)	0 (0)	-
Cáncer hepatocelular	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0)	-
Sangrado variceal previo	74 (43)	65 (41.7)	9 (56.3)	0.26
PBE previa	37 (21.5)	32 (20.5)	5 (31.3)	0.32
Uso de betabloqueador	29 (16.9)	26 (16.7)	3 (18.8)	0.83
Tipo de encefalopatía				0.53
Recurrente	4 (2.3)	3 (1.9)	1 (6.3)	
Persistente	73 (42.4)	66 (42.3)	7 (43.8)	

Recurrente y persistente	95 (55.2)	87 (55.8)	8 (50)	
West heaven inicial				0.045
2	7 (4.1)	3 (1.9)	2 (12.5)	
3	117 (68)	66 (42.3)	7 (43.8)	
4	48 (27.9)	87 (55.8)	7 (43.8)	
West heaven final				0.119
1	134 (77.9)	124 (79.5)	10 (62.5)	
2	38 (22.1)	32 (20.5)	6 (37.5)	
Efectividad	140 (81.4)	129 (82.7)	11 (68.8)	0.18
Uso previo de lactulosa	128 (74.4)	128 (82.1)	0 (0)	0.0001

Abreviaciones: DM2: diabetes mellitus tipo 2, HAS: hipertensión arterial sistémica, ERC: enfermedad renal crónica, PBE: peritonitis bacteriana espontánea.

*Comparación de los grupos con chi cuadrada de Pearson.

Los pacientes que recibieron tratamiento con N-acetilcisteína y probióticos durante su internamiento, tenían con menor frecuencia el antecedente de diabetes mellitus (56.3% vs 81.4%, $p=0.003$). Sin embargo, no se encontró diferencia significativa entre el puntaje de West Heaven al egreso y la efectividad en general, entre el grupo que recibió N-acetilcisteína y probióticos y el grupo que no lo recibió. (Tabla 2). De igual manera, ningún paciente falleció por lo que no se hizo esta comparación.

Se describe la eficacia de cada intervención como una reducción en la escala de West Heaven mayor o igual a dos puntos. La mayoría de los pacientes (140, 82%) entraron dentro del grupo de la intervención efectiva. (Figura 2) (Figura 3)

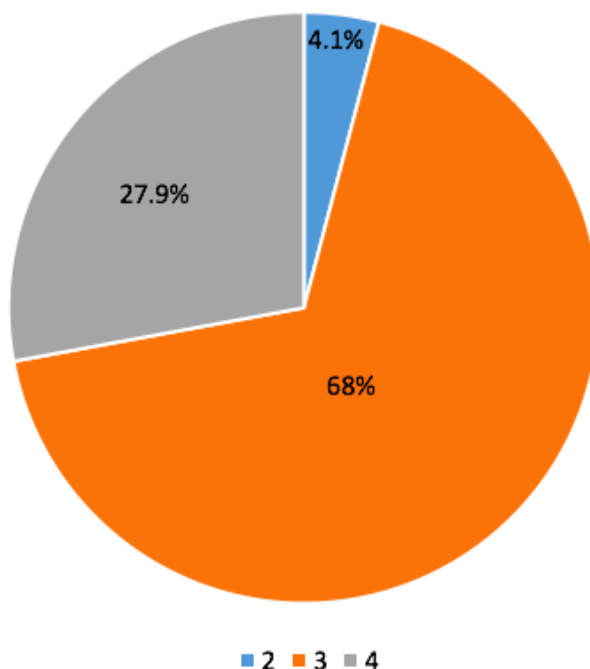


Figura 2. Puntaje inicial de West Heaven de los sujetos.

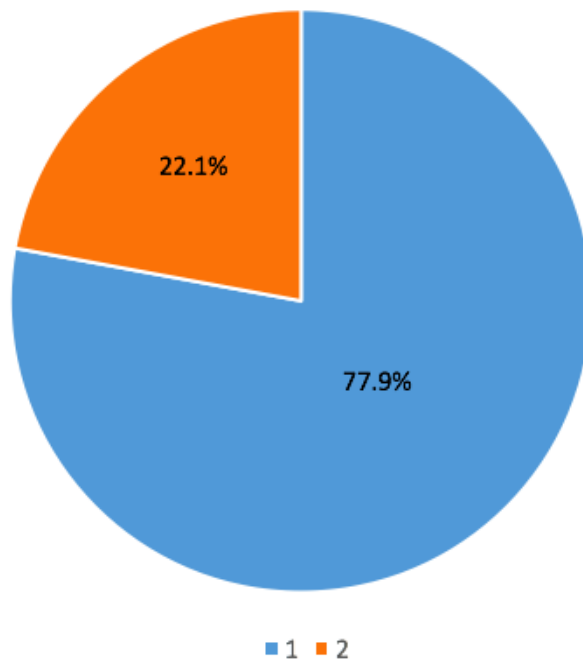


Figura 3. Puntaje final de West Heaven de los sujetos.

No existieron diferencias significativas entre la edad, presencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, antecedente de sangrado variceal y peritonitis bacteriana espontánea, y uso de beta bloqueador ($p > 0.05$). El uso de probióticos y N acetilcisteína y su combinación no consiguieron ser estadísticamente significativos, con OR de 0.6 (0.24-1.6), 0.9 (0.3-2.3), 0.46 (0.14-1.4), respectivamente (Tabla 3).

Tabla 4. Comparación entre características clínicas entre grupos con intervención efectiva.

	Intervención no efectiva (32,18 %)	Intervención efectiva (140, 82%)	p	OR (IC95%)
Género				
Mujer	5 (15.6)	29 (20.7)	0.51	0.7 (0.25-2)

Hombre	27 (84.4)	111 (79.3)		
DM2	11 (34.4)	33 (23.6)	0.2	0.6 (0.3-1.3)
HAS	2 (6.3)	8 (5.7)	0.91	0.9 (0.2-4.5)
Sangrado variceal previo	11 (34.4)	63 (45)	0.27	1.6 (0.7-3.5)
PBE previa	5 (15.6)	32 (22.9)	0.36	1.6 (0.6-4.5)
Uso de betabloqueador	2 (6.3)	27 (19.3)	0.076	3.5 (0.8-15.9)
West Heaven de seguimiento			0.0001	0.01 (0.003-0.04)
1	4 (12.5)	130 (92.9)		
2	28 (87.5)	10 (7.1)		
Probióticos	7 (21.9)	21 (15)	0.34	0.6 (0.24-1.6)
N acetilcisteína	6 (18.8)	23 (16.4)	0.75	0.9 (0.3-2.3)
Lactulosa	23 (71.9)	105 (75)	0.71	1.2 (0.5-2.7)
Probióticos + N acetilcisteína	5 (15.6)	11 (7.9)	0.17	0.46 (0.14-1.4)

Abreviaciones: DM2: diabetes mellitus tipo 2, HAS: hipertensión arterial sistémica, PBE: peritonitis bacteriana espontánea.

*Comparación de los grupos con chi cuadrada de Pearson.

Al egreso, la mayoría de los pacientes recibieron receta de profilaxis secundaria. El medicamento que más se prescribió fue lactulosa (128, 74.4%), seguido de probióticos (12, 7%) y N-acetilcisteína (13, 7.6%).

XIII ANALISIS

Tradicionalmente, se han utilizado probióticos para profilaxis secundaria de encefalopatía hepática recurrente y/o persistente. Debido a que los probióticos alteran la microbiota, la producción y absorción de amonio disminuye. A continuación analizamos los hallazgos del presente estudio.

Los pacientes incluidos tenían en 33 y 77 años y eran mayormente del sexo masculino, la etiología más frecuente encontrada fue etílica; más de la mitad de los pacientes cumplían con definición para encefalopatía hepática recurrente y persistente, coincidiendo con lo encontrado en los pacientes de occidente¹.

Se encontró que en la mayoría de los pacientes estudiados tenían una puntuación West Heaven de 3 al ingreso y 1 al egreso sin diferencia entre el uso de N-acetilcisteína más probióticos y los que no recibieron tratamiento

Al analizar los días de estancia intrahospitalaria

Un metaanálisis de 21 ensayos clínicos que incluyó a 1420 pacientes con encefalopatía hepática, reportó que el uso de probióticos comparado con placebo se asociaba a recuperación completa en más ocasiones (RR 0.67, IC 95% 0.56 a 0.79) y a menor probabilidad de desarrollo de encefalopatía hepática West Heaven 3 y 4 (RR 0.29, IC 95%, 0.16 a 0.51). De igual manera, los pacientes que se trataron con probióticos tenían menores niveles de amonio en sangre (MD -8.29 μ mol/L, 95% CI -13.17 to -3.41) que el grupo placebo⁵¹

No existen estudios en donde evalúen la efectividad de la N-acetil-cisteína como profilaxis secundaria de recurrencia de encefalopatía hepática. En nuestro estudio, se prescribió N-acetil-cisteína al 14% de los pacientes al egreso.

Por todos los beneficios que ha mostrado la profilaxis secundaria en la recurrencia de encefalopatía hepática, es de suma importancia prescribirlos. Pero también, se debe de educar al paciente para lograr apego, y con esto reducir las recurrencias. Por ejemplo, en nuestro estudio, al 74% de los pacientes se les prescribió lactulosa al egreso y al 18% probióticos y al 14% N-acetil-cisteína.

En cuanto al tratamiento de la encefalopatía hepática existen diferentes tratamientos. Entre ellos, se encuentran los prebióticos (lactulosa) y los probióticos. Ambos, disminuyen los niveles de amonio en la sangre al alterar la microbiota y permitir colonización con bacterias ácido resistentes³⁰. Un metaanálisis de 21 ensayos clínicos que incluyó a 1420 pacientes con encefalopatía hepática, reportó que el uso de probióticos comparado con placebo se asociaba a recuperación completa en más ocasiones (RR 0.67, IC 95% 0.56 a 0.79) y a menor probabilidad de desarrollo de encefalopatía hepática West Heaven 3 y 4 (RR 0.29, IC 95%, 0.16 a 0.51). De igual manera, los pacientes que se trataron con probióticos tenían menores niveles de amonio en sangre (MD -8.29 μ mol/L, 95% CI -13.17 to -3.41) que el grupo placebo⁵¹. También, en una revisión sistemática se reportó que el uso de lactulosa era más efectivo que el placebo para mejorar la encefalopatía hepática (RR 0.6, IC 95%, 0.5 a 0.8)⁵⁴. Sin embargo, aunque ambas medidas por sí solo han mostrado mejoría en la encefalopatía hepática, su uso combinado, no ha mostrado diferencias en comparación de si se usa un solo fármaco⁵¹. En nuestro estudio, el uso de probióticos en conjunto con la N-acetil-cisteína, no mostró diferencia en la efectividad o en los días de estancia intrahospitalaria en comparación con no usar tratamiento. Sin embargo, el uso de

probióticos, N acetilcisteína y su combinación tuvieron una tendencia creciente a la significancia (OR 0.6 (0.24-1.6), OR 0.9 (0.3-2.3), OR 0.46 (0.14-1.4).

XIV. CONCLUSIONES

En nuestro estudio, el uso de N-acetilcisteína y probióticos en pacientes con encefalopatía hepática recurrente y/o persistente, no fue más efectiva en la reducción en la escala de West Heaven, así como tampoco hubo diferencia en los días de estancia intrahospitalaria.

No falleció ningún paciente, por lo que no fue posible comparar la mortalidad.

XV RECOMENDACIONES

A nuestro juicio encontramos interesante, que en un estudio futuro se registré el apego a la terapia profiláctica y estudiar si hubo disminución en la frecuencia de recurrencias, hospitalización y mortalidad.

Adicionalmente, evaluar si los pacientes que recibieron esta medida, tuvieron reducción en recurrencia de encefalopatía hepática, hospitalizaciones y mortalidad en comparación con los pacientes que recibieron otra medida o que no recibieron tratamiento.

En este sentido, se recomienda continuar realizando investigaciones en esta área con un mayor número de muestra para poder determinar de una forma más fehaciente si los pacientes que reciben estas medidas, presentan reducción en la recurrencia de encefalopatía hepática, hospitalizaciones y mortalidad en comparación con los pacientes que recibieron otra medida o que no recibieron tratamiento, así como también sería interesante determinar el apego al mismo

XVI SUGERENCIAS

Se sugiere realizar más estudios así como ampliar el número de muestra en futuros trabajos; así como también convendría estudiar cada fármaco por separado para evaluar la efectividad de cada uno.

XVII. BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez Ayala A-E. Cirrosis hepática: actualización. *Farm Prof.* 2012;26(4):45-51.
2. Aguilar Reina J. Encefalopatía hepática. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado.* 2012;11(11):652-659. doi:[https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(12\)70362-1](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(12)70362-1)
3. Elsaid MI, Rustgi VK. Epidemiology of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis.* 2020;24(2):157-174. doi:10.1016/j.cld.2020.01.001
4. Tapper EB, Henderson J, Baki J, Parikh ND, Lok AS. Incidence and predictors of hepatic encephalopathy in a population-based cohort of older Americans with cirrhosis: role of opiates, benzodiazepines and proton-pump inhibitors (PPIs). In: *Hepatology.* Vol 68. WILEY 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA; 2018:138A-138A.
5. Watson H, Jepsen P, Wong F, Ginès P, Córdoba J, Vilstrup H. Satavaptan treatment for ascites in patients with cirrhosis: a meta-analysis of effect on hepatic encephalopathy development. *Metab Brain Dis.* 2013;28(2):301-305. doi:10.1007/s11011-013-9384-4
6. Ruiz-Margáin A, Macías-Rodríguez RU, Ampuero J, et al. Low phase angle is associated with the development of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2016;22(45):10064.
7. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology.* 2014;60(2):715-735.
8. Goyal O, Sidhu S, Kishore H. THU-367 - Incidence, Prevalence and Natural History of Minimal Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis. *J Hepatol.* 2016;64(2, Supplement):S279. doi:[https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(16\)00334-2](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(16)00334-2)
9. Hartmann IJC, Groeneweg M, Quero JC, et al. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(8):2029-2034. doi:[https://doi.org/10.1016/S0002-9270\(00\)01057-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9270(00)01057-1)
10. Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Critical flicker frequency: Diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2007;47(1):67-73. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.02.022>

11. Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Häussinger D. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2002;35(2):357-366. doi:<https://doi.org/10.1053/jhep.2002.30957>
12. Wang A-J, Peng A-P, Li B-M, et al. Natural history of covert hepatic encephalopathy: An observational study of 366 cirrhotic patients. *World J Gastroenterol*. 2017;23(34):6321.
13. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: A Danish population-based cohort study. *Hepatology*. 2010;51(5):1675-1682. doi:<https://doi.org/10.1002/hep.23500>
14. Dooley JS, Lok ASF, Garcia-Tsao G, Pinzani M. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System*. John Wiley & Sons; 2018.
15. Amodio P, Del Piccolo F, Pettenò E, et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2001;35(1):37-45. doi:[https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(01\)00129-5](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(01)00129-5)
16. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. *Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento de Encefalopatía Hepática En El Adulto*. Secretaría de Salud; 2013.
17. Moitinho Puigserver E. Encefalopatía hepática. *Med Integr*. 2000;35(10):469-473.
18. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy—definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*. 2002;35(3):716-721.
19. Edwin N, Peter JV, John G, Eapen CE, Graham PL. Relationship between clock and star drawing and the degree of hepatic encephalopathy. *Postgrad Med J*. 2011;87(1031):605-611.
20. Wijdicks EFM. Hepatic Encephalopathy. *N Engl J Med*. 2016;375(17):1660-1670. doi:[10.1056/NEJMr1600561](https://doi.org/10.1056/NEJMr1600561)
21. Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: implications for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2009;50(6):2014-2021.
22. Córdoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2011;54(5):1030-1040.

23. Wakim-Fleming J. Hepatic encephalopathy: suspect it early in patients with cirrhosis. *Cleve Clin J Med*. 2011;78(9):597-605.
24. Smilkstein MJ, Bronstein AC, Linden C, Augenstein WL, Kulig KW, Rumack BH. Acetaminophen overdose: a 48-hour intravenous N-acetylcysteine treatment protocol. *Ann Emerg Med*. 1991;20(10):1058-1063.
25. Ben-Ari Z, Vaknin H, Tur-Kaspa R. N-acetylcysteine in acute hepatic failure (non-paracetamol-induced). *Hepatogastroenterology*. 2000;47(33):786-789.
26. Katoonizadeh A, Decaestecker J, Wilmer A, et al. MELD score to predict outcome in adult patients with non-acetaminophen-induced acute liver failure. *Liver Int*. 2007;27(3):329-334.
27. Nabi T, Nabi S, Rafiq N, Shah A. Role of N-acetylcysteine treatment in non-acetaminophen-induced acute liver failure: A prospective study. *Saudi J Gastroenterol*. 2017;23(3):169-175. doi:10.4103/1319-3767.207711
28. Soriano G, Sánchez E, Guarner C. Probióticos en las enfermedades hepáticas. *Nutr Hosp*. 2013;28(3):558-563.
29. Nicaise C, Prozzi D, Viaene E, et al. Control of acute, chronic, and constitutive hyperammonemia by wild-type and genetically engineered *Lactobacillus plantarum* in rodents. *Hepatology*. 2008;48(4):1184-1192.
30. Liu Q, Duan ZP, Ha DK, Bengmark S, Kurtovic J, Riordan SM. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2004;39(5):1441-1449.
31. Malaguarnera M, Greco F, Barone G, Gargante MP, Malaguarnera M, Toscano MA. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharide (FOS) treatment in minimal hepatic encephalopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci*. 2007;52(11):3259.
32. Mittal VV, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(8):725-732.
33. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford University Press, USA; 2015.
34. Cotgreave IA. N-acetylcysteine: Pharmacological considerations and experimental and clinical applications. *Adv Pharmacol*. 1996;38:205-227.

35. Kharazmi A, Nielsen H, Schiøtz PO. N-acetylcysteine inhibits human neutrophil and monocyte chemotaxis and oxidative metabolism. *Int J Immunopharmacol*. 1988;10(1):39-46.
36. Harrison PM, Wendon JA, Gimson AES, Alexander GJM, Williams R. Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med*. 1991;324(26):1852-1857.
37. Harrison P, Wendon J, Williams R. Evidence of increased guanylate cyclase activation by acetylcysteine in fulminant hepatic failure. *Hepatology*. 1996;23(5):1067-1072.
38. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Ficha Técnica. Acetilcisteína Comprimidos Efervescentes*.
39. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Ficha Técnica: Acetilcisteína Cinfa*.
40. Tormo Carnicé R. Probióticos. Concepto y mecanismos de acción. *An pediatr(2003, Ed impr)*. Published online 2006:30-41.
41. Lunia MK, Sharma BC, Sharma P, Sachdeva S, Srivastava S. Probiotics Prevent Hepatic Encephalopathy in Patients With Cirrhosis: A Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(6):1003-1008.e1. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.11.006>
42. Stravitz RT, Sanyal AJ, Reisch J, et al. Effects of N-acetylcysteine on cytokines in non-acetaminophen acute liver failure: potential mechanism of improvement in transplant-free survival. *Liver Int*. 2013;33(9):1324-1331. doi:<https://doi.org/10.1111/liv.12214>
43. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, et al. Intravenous N-Acetylcysteine Improves Transplant-Free Survival in Early Stage Non-Acetaminophen Acute Liver Failure. *Gastroenterology*. 2009;137(3):856-864.e1. doi:<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.06.006>
44. Dhiman RK, Rana B, Agrawal S, et al. Probiotic VSL#3 reduces liver disease severity and hospitalization in patients with cirrhosis: a randomized, controlled trial. *Gastroenterology*. 2014;147(6):1327-37.e3. doi:10.1053/j.gastro.2014.08.031
45. Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(7):1043-1050. doi:10.1038/ajg.2012.113
46. Mandiga P, Foris L, Bollu P. *Hepatic Encephalopathy*. StatPearls Publishing; 2021.

47. Ferenci P. Hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Rep.* 2017;5(2):138-147. doi:10.1093/gastro/gox013
48. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, et al. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol.* 2020;73(6):1526-1547. doi:10.1016/j.jhep.2020.07.013
49. Mukherjee S, John S. *Lactulose*. Fist. StatPearls Publishing; 2020.
50. Waghray A, Waghray N, Mullen K. Management of covert hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol.* 2015;5(Suppl 1):S75-S81. doi:10.1016/j.jceh.2014.02.007
51. Dalal R, McGee RG, Riordan SM, Webster AC. Probiotics for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane database Syst Rev.* 2017;2(2):CD008716. doi:10.1002/14651858.CD008716.pub3
52. Cordoba, J., Ventura-Cots, M., Simón-Talero, M., Amorós, À., Pavesi, M., Vilstrup, H., & Arroyo, V. (2014). Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). *Journal of hepatology*, 60(2), 275-281.
- 53.- Varakanahalli, S., Sharma, B. C., Srivastava, S., Sachdeva, S., & Dahale, A. S. (2018). Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis of liver: a double-blind randomized controlled trial of L-ornithine L-aspartate versus placebo. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 30(8), 951-958.
- 54.- Als-Nielsen, B., Gluud, L. L., & Gluud, C. (2004). Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *Bmj*, 328(7447), 1046.

XVIII. ANEXOS

XVIII.1 Instrumento de recolección de información

	Secretaría de Salud de Hidalgo Hospital General de Pachuca Subdirección de Enseñanza e Investigación Jefatura de Investigación																
Frecuencia de uso de la N-Acetilcisteína y probióticos como tratamiento de la encefalopatía hepática recurrente y persistente a pacientes adultos en el área de urgencias del Hospital General de Pachuca																	
Edad: _____ años Sexo: _____ Peso: _____ kg Talla: _____ cm IMC: _____ TAS: _____ mmHg TAD: _____ mmHg TAM: _____ mmHg	Comorbilidades ☐ Diabetes mellitus ☐ HAS ☐ Obesidad ☐ Enfermedad renal crónica ☐ Etiología de base de la encefalopatía hepática ☐ Antecedente de sangrado Variceal ☐ Antecedente de peritonitis bacteriana Espontanea ☐ Uso previo de beta bloqueador ante peritonitis ☐ Otra: _____	Tipo de encefalopatía ☐ Persistente ☐ Recurrente Severidad de encefalopatía inicial ☐ Grado II ☐ Grado III ☐ Grado IV Severidad de encefalopatía de seguimiento ☐ Grado II ☐ Grado III ☐ Grado IV Otros: Días de estancia intrahospitalaria: _____ Mortalidad por EH: _____ Día de muerte: _____															
<table border="0"> <tr> <td>Prescripción previa de probióticos:</td> <td>☐ Si</td> <td>☐ No</td> </tr> <tr> <td>Prescripción previa de N-acetilcisteína:</td> <td>☐ Si</td> <td>☐ No</td> </tr> <tr> <td>Prescripción previa lactulosa:</td> <td>☐ Si</td> <td>☐ No</td> </tr> <tr> <td>Prescripción de probióticos al egreso:</td> <td>☐ Si</td> <td>☐ No</td> </tr> <tr> <td>Prescripción de N-acetilcisteína al egreso:</td> <td>☐ Si</td> <td>☐ No</td> </tr> </table>			Prescripción previa de probióticos:	☐ Si	☐ No	Prescripción previa de N-acetilcisteína:	☐ Si	☐ No	Prescripción previa lactulosa:	☐ Si	☐ No	Prescripción de probióticos al egreso:	☐ Si	☐ No	Prescripción de N-acetilcisteína al egreso:	☐ Si	☐ No
Prescripción previa de probióticos:	☐ Si	☐ No															
Prescripción previa de N-acetilcisteína:	☐ Si	☐ No															
Prescripción previa lactulosa:	☐ Si	☐ No															
Prescripción de probióticos al egreso:	☐ Si	☐ No															
Prescripción de N-acetilcisteína al egreso:	☐ Si	☐ No															

Prescripción de lactulosa al egreso:	() Si	() No
---	----------	----------

XVIII.2 Consentimiento informado

No se requiere.