

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central shield with a figure holding a staff, surrounded by various symbols including a cross, a book, and architectural elements. The Latin motto "SICUT ERAS OBIS CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTA" is inscribed around the perimeter of the seal.

**NIVEL DE AMONIO MEDIO PARA EL DESARROLLO DE ENCEFALOPATÍA
HEPÁTICA EVIDENTE SEGÚN LA ESCALA WEST HAVEN EN PACIENTES CON
CIRROSIS HEPÁTICA**

JUAN FRANCISCO BARRIOS RUIZ

Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna

Para obtener el grado de

Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna

Febrero 2021



Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.110-2021

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Juan Francisco Barrios Ruiz

Registro Académico No.: 201010321

No. de CUI : 2161847380101

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Medicina Interna**, el trabajo de TESIS NIVEL DE AMONIO MEDIO PARA EL DESARROLLO DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA EVIDENTE SEGÚN LA ESCALA WEST HAVEN EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA.

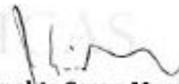
Que fue asesorado por: Dr. Ricxi Augusto Ramírez Falla, MSc.

Y revisado por: Dr. Jorge Luis Ranero Meneses, MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para febrero 2021

Guatemala, 03 de noviembre de 2020.


2020
Dr. Rigoberto Velásquez Paz, MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. José Arnoldo Saenz Morales, MA. *
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/rdjgs

Ciudad de Guatemala, 16 de marzo de 2020

Doctor

Jorge Alexander Walter García

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad Medicina Interna

Hospital General de Enfermedades

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Presente.

Respetable Doctor Walter García:

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta el **Doctor Juan Francisco Barrios Ruiz, carné 201010321**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el cual se titula:

“Nivel de Amonio Medio para el Desarrollo de Encefalopatía Hepática Evidente según la Escala West Haven en Pacientes con Cirrosis Hepática”

Luego de la asesoría, hago constar que el **Doctor Barrios Ruiz**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito dictamen **positivo** sobre dicho trabajo y confirmo que está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

Dr. Ricxi A. Ramírez Falla
MEDICINA INTERNA
ONCOLOGÍA MÉDICA
C.O.P. 18999

Dr. Ricxi Augusto Ramírez Falla, MSc.
Asesor de Tesis

Ciudad de Guatemala, 17 de marzo de 2020

Doctor
Jorge Alexander Walter García
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna
Hospital General de Enfermedades
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Presente

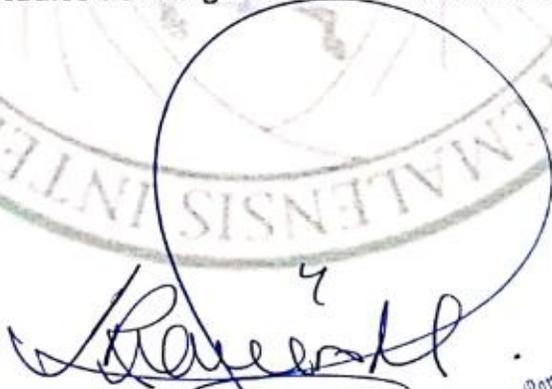
Respetable Doctor Walter García:

Por este medio informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta el **Doctor Juan Francisco Barrios Ruiz, carné 201010321**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el cual se titula:

“Nivel de Amonio Medio para el Desarrollo de Encefalopatía Hepática Evidente según la Escala West Haven en Pacientes con Cirrosis Hepática”

Luego de la revisión, hago constar que el **Doctor Barrios Ruiz**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior, emito dictamen **positivo** sobre dicho trabajo y confirmo que está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,


Dr. Jorge Luis Ranero-Meneses, MSc

Revisor de Tesis


Dr. Jorge Luis Ranero MSc.
COL. 8,252
JEFE DE SERVICIO MEDICO
UNIDAD DE MEDICINA CRITICA HCE



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

DICTAMEN.UIT.EEP.090-2020

15 de mayo 2020

Doctor

Jorge Alexander Walter García, MSc.

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Doctor Walter García:

Para su conocimiento y efecto correspondiente le informo que se revisó el Informe final del médico residente:

Juan Francisco Barrios Ruiz

De la Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, registro académico 201010321. Por lo cual se determina Autorizar solicitud de examen privado, con el tema de Investigación:

"Nivel de Amonio medio para el desarrollo de Encefalopatía Hepática evidente según la escala West Haven en pacientes con Cirrosis Hepática."

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz, MSc.

Unidad de Investigación de Tesis

Escuela de Estudios de Postgrado

cc. Archivo
IARC/krin

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: uit.eep14@gmail.com

AGRADECIMIENTOS

A DIOS: Padre que me concediste el don de la vida, me cuidaste en todo momento, me diste las herramientas y la vocación para ponerla al servicio del prójimo.

A MIS PADRES: A mi padre Juan Francisco Barrios que no escatimó ningún esfuerzo ni sacrificio para brindarme su apoyo con su trabajo y valioso ejemplo de lucha y superación en todo momento. A mi madre Adriana de Barrios por sus cuidados y consejos que me acompañaron principalmente cuando faltaba una palabra para poder seguir.

A MIS HERMANAS: Fernanda y Sofía por su apoyo incondicional, significó mucho tenerlas a mi lado con su cariño, alegría y entusiasmo.

A MIS ABUELITA: Mamita Lita por su cariño, su compañía y confianza depositada en mi capacidad.

A MI NOVIA: Christa Menéndez, quien durante los últimos años de residencia fue mi apoyo incondicional y mi compañía durante los momentos difíciles de la especialidad; siempre confió en mi capacidad de poder lograr más, no cabe duda que Dios junto nuestros caminos en el momento perfecto. ¡Te Amo!

A MIS AMIGOS: Porque cada uno de ellos es parte de esta meta. Por todos esos momentos compartidos a lo largo de la carrera porque cada uno nos apoyamos y ayudaron a que esta carrera fuera mejor.

A MIS MAESTROS: Quienes, gracias a sus enseñanzas, paciencia y ejemplo, me formaron en esta noble especialidad.

Al IGSS: Que ha sido una segunda casa para mí, me brindó la oportunidad de formarme como médico general y especialista.

A LA UNIVERSIDAD: Por ser mi Alma Mater y permitirme alcanzar los títulos de pregrado y postgrado.

ÍNDICE

ÍNDICE	i
ÍNDICE DE TABLAS	iii
ÍNDICE DE GRÁFICAS	iv
RESUMEN.....	v
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. ANTECEDENTES.....	3
2.1 ENCEFALOPATIA EN CIRROSIS.....	3
2.2 PRESENTACIÓN CLÍNICA	4
2.3 CLASIFICACION.....	4
2.4 FISIOPATOLOGIA Y ROL DEL AMONIO.....	6
2.5 DIAGNOSTICO	7
2.6 RELACION AMONIO Y ENCEFALOPATIA HEPATICA	7
2.7 DIABETES MELLITUS Y ENCEFALOPATIA.....	9
III. OBJETIVOS.....	10
3.1 General	10
3.2 Específicos.....	10
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	11
4.1 Tipo de estudio.....	11
4.2 Población	11
4.3 Unidad de análisis	11
4.4 Selección y tamaño de la muestra.....	11
4.5 Criterios de inclusión y exclusión.....	12
4.6 Técnicas, procesos e instrumentos para la recolección de datos	14
4.7 Procesamiento para la recolección de la información	14
4.8 Procedimiento de análisis de información.....	15
4.9 Limites de la investigación.....	15
4.10 Aspectos éticos de la investigación	15
V. RESULTADOS	16
VI. DISCUSION Y ANÁLISIS	19
6.1 Conclusiones	21
6.2 Recomendaciones.....	22
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	23
IX. ANEXOS	27
Anexo I Clasificación Child Pugh.....	27

Anexo II Clasificación West Haven.....	28
Anexo III Boleta de recolección de datos.....	29

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Escala West Haven para encefalopatía hepática	5
Tabla 2: Variables estudiadas y operacionalización de las mismas	13
Tabla 3: Variables.....	16

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfico 1: Niveles medios de amonio según West Haven.....	17
Gráfico 2: Niveles de amonio según escala Child Pugh	18

RESUMEN

La encefalopatía hepática es definida como disfunción cerebral causada por insuficiencia hepática o por cortocircuitos portosistémicos. Es una complicación frecuente en pacientes con cirrosis hepática, afectando la vida de pacientes y sus cuidadores. Publicaciones favorecen la asociación del nivel de amonio con el desarrollo de encefalopatía hepática, mientras que otras la contradicen. **OBJETIVO:** Determinar niveles medios de amonio según grados de encefalopatía (West Haven II, III, IV) para el desarrollo de encefalopatía hepática evidente en pacientes con cirrosis hepática que acuden a la emergencia y encamamientos. **METODOLOGIA:** Las variables cuantitativas se presentaron utilizando medidas de tendencia central y desviación estándar, las categóricas en porcentaje y frecuencias. Se utilizó para categóricas Chi² de homogeneidad; se ejecutó análisis de la varianza (ANOVA) para demostrar diferencias entre las medias de amonio de más de dos grupos. **RESULTADOS:** Los resultados demuestran diferencias en los valores medios de amonio entre los diferentes grados de encefalopatía hepática medido por west haven, al igual que los resultados se pudo confirmar diferencias entre los niveles medios de amonio con la severidad de cirrosis. **CONCLUSIONES:** Existe diferencia estadísticamente significativa entre las medias de amonio con los grados de encefalopatía hepática, a mayor grado de encefalopatía mayor media de amonio, al igual que existe diferencia estadística entre las medias de amonio con la severidad de cirrosis medida por child pugh a mayor severidad mayores niveles medios de amonio.

Palabras Clave: Amonio, Cirrosis, West Haven, Child Pugh

I. INTRODUCCIÓN

La encefalopatía hepática, es consecuencia de cirrosis hepática descompensada, sin importar la etiología, definida como disfunción cerebral causada por insuficiencia hepática o por cortocircuitos portosistémicos. Los pacientes pueden presentar desorientación progresiva, conducta inapropiada, estado confusional agudo, desde la agitación, pasando por somnolencia, estupor y finalmente coma.

Dentro del amplio rango de manifestaciones motoras presentes en la encefalopatía hepática se incluye asterixis, hipertonía, hiperreflexia y disfunción extrapiramidal.

La prevalencia de la encefalopatía hepática al momento del diagnóstico de cirrosis es del 10-14% en general, 16-21% en pacientes con cirrosis descompensada, el riesgo acumulado de padecer encefalopatía hepática en aquellos pacientes con cirrosis es del 30-40% en el curso de la enfermedad.

Por este motivo este padecimiento es un importante problema de salud el cual representa hospitalizaciones más seguidas al igual que el aumento de los cuidados del paciente por parte de la familia y la red de salud.

La fisiopatología de la encefalopatía hepática es multifactorial sin embargo el amonio se considera como factor central de la patogénesis de la misma. El amonio es formado principalmente de los productos nitrogenados de la dieta, metabolismo bacteriano de la urea, proteínas en el colon y la desaminación de la glutamina en el intestino delgado por la glutaminasa. Desde el intestino el amonio es transportado a la circulación portal y es transformado en urea por el hígado, el cual es posteriormente excretado por los riñones.

Existe controversia entre el papel del amonio para el diagnóstico de la encefalopatía hepática, existen estudios en los cuales existe adecuada correlación mientras que otros autores y estudios demuestran baja correlación, sin embargo, por lo explicado anteriormente el amonio juega un rol principal en la fisiopatología de este padecimiento.

Se realizó un estudio, transversal y analítico, con el objetivo de determinar los niveles medios de amonio para el desarrollo de encefalopatía hepática evidente, por medio de la escala de West Haven para demostrar si existe diferencia en los mismos y evidenciar si el amonio ocupa un rol central en el diagnóstico de la encefalopatía. Al igual que comparar los niveles medios de amonio con los grados de severidad de hepatopatía evaluada mediante la escala de Child Pugh, evidenciando que existe diferencia estadísticamente significativa entre

los niveles medios de amonio y la severidad de la encefalopatía hepática; al igual se evidencia que a mayor severidad de hepatopatía crónica se observan mayores niveles medios de amonio, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

II. ANTECEDENTES

La encefalopatía hepática es definida como disfunción cerebral causada por insuficiencia hepática o por cortocircuitos portosistémicos, es de las complicaciones más frecuentes en pacientes con cirrosis hepática, afectando la vida de los pacientes y sus cuidadores, además del déficit cognitivo causado por la enfermedad, las hospitalizaciones aumentan significativamente comparado con adultos sin cirrosis. ¹

Los pacientes pueden presentar desorientación progresiva, conducta inapropiada, estado confusional agudo, desde la agitación, pasando por somnolencia, estupor y finalmente coma. Dentro del amplio rango de manifestaciones motoras presentes en la encefalopatía hepática se incluye asterixis, hipertoniá, hiperreflexia y disfunción extrapiramidal. ²⁻³

2.1 ENCEFALOPATIA EN CIRROSIS

La prevalencia de la encefalopatía hepática al momento del diagnóstico de cirrosis es del 10-14% en general, 16-21% en pacientes con cirrosis descompensada, el riesgo acumulado de padecer encefalopatía hepática en aquellos pacientes con cirrosis es del 30-40% en el curso de la enfermedad. ⁴

El riesgo de padecer encefalopatía hepática por primera vez en los primeros 5 años posteriores al diagnóstico de cirrosis, depende de la presencia de factores de riesgo al igual que otras complicaciones debidas a cirrosis (infecciones, VHB, ascitis, diabetes mellitus, hipokalemia). ⁵⁻⁶

Aquellos pacientes con episodio previo de encefalopatía hepática, presentan aproximadamente 40% de riesgo acumulado de recurrencia en 1 año, y aquellos sujetos con encefalopatía hepática recurrente presentan 40% de presentar otro episodio en 6 meses a pesar del tratamiento adecuado con lactulosa. ^{5,7}

2.2 PRESENTACIÓN CLÍNICA

La encefalopatía hepática produce un amplio espectro no específico de manifestaciones neurológicas y psiquiátricas. En su mínima expresión, la encefalopatía solo afecta test psicométricos enfocados a la atención y la memoria de trabajo, habilidad visuoespacial. Conforme progresa la encefalopatía se observan cambios de la personalidad como apatía, irritabilidad y desinhibición, además de alteraciones obvias en la conciencia y función motora. Las alteraciones en el ciclo del sueño con excesiva somnolencia durante el día también son reportadas. Los pacientes pueden desarrollar desorientación progresiva en tiempo y espacio, conducta inapropiada y estado confusional agudo con agitación, somnolencia, estupor y finalmente coma. La sociedad internacional para la encefalopatía hepática y metabolismo de nitrógeno utiliza el inicio de la desorientación o asterixis como principio de encefalopatía hepática.⁷

En pacientes con alteración del estado de conciencia, pero no comatosos, los signos motores que pueden presentarse son hipertonía, hiperreflexia y Babinski positivo. En pacientes comatosos los reflejos osteotendinosos profundos pueden estar disminuidos o abolidos, además de presentar signos piramidales.⁷⁻⁸

La disfunción extrapiramidal como hiponimia, rigidez muscular, hipocinesia, monotonía, bradilalia, tremor parkinsoniano, discinesia y disminución de movimientos voluntarios son hallazgos comunes. Teniendo en cuenta que la presencia de movimientos coreiformes es fuera de lo común.⁸⁻⁹

La presencia de asterixis se encuentra en etapas tempranas e intermedias de encefalopatía, las cuales preceden al coma, consiste en mioclonía negativa secundaria a pérdida del tono postural.⁹⁻¹¹

2.3 CLASIFICACION

De acuerdo a la guía de encefalopatía hepática en enfermedad crónica hepática por la Asociación europea para el estudio del hígado y la asociación americana para el estudio de las enfermedades hepáticas, se recomienda clasificar la encefalopatía hepática de acuerdo a los siguientes 4 factores:^{7,12}

1. Según la enfermedad subyacente se puede dividir en:
 - a. Tipo A: falla hepática aguda
 - b. Tipo B: secundaria a bypass o cortocircuito portosistémico
 - c. Tipo C: secundaria a cirrosis

2. De acuerdo a la severidad de las manifestaciones:

Tabla 1: Escala West Haven para encefalopatía hepática

Intacto		No evidencia de EH, no historia de HE	Evaluado y resultado normal			
Mínima	Encubierta	Alteraciones en pruebas psicométricas o neuropsicológicas, sin evidencia clínica de cambios mentales	Resultados anormales y pruebas psicométricas estandarizadas sin manifestaciones clínicas	Sin criterio universal para diagnóstico		
Grado I				<ul style="list-style-type: none"> • Falta de atención • Euforia o ansiedad • Discapacidad para sumar o restar • Ciclo de sueño alterado 	A pesar de estar orientado en tiempo y espacio, demuestra deterioro cognitivo/comportamiento en el examen clínico	Hallazgos clínicos usualmente no reproducibles
Grado II	Evidente	<ul style="list-style-type: none"> • Letargia o apatía • Desorientación en tiempo • Cambios obvios de personalidad • Conducta inapropiada • Dispraxia • Asterixis 	Desorientado en tiempo	Hallazgos clínicos variables, pero reproducibles		
Grado III				<ul style="list-style-type: none"> • Somnolencia o estupor • Respuesta a estímulo • Franca desorientación • Comportamiento bizarro 	Desorientado en tiempo y espacio	Hallazgos clínicos reproducibles
Grado IV				Coma	Sin respuesta a estímulos dolorosos	Estado comatoso reproducible

3. De acuerdo al tiempo:

- a. Episódica
- b. Recurrente: episodios de encefalopatía por intervalos menores o igual a 6 meses

- c. Persistente: Patrones de alteraciones conductuales siempre presentes con recaídas con encefalopatía evidente ¹³⁻¹⁵

4. De acuerdo a la presencia de factores precipitantes: ¹⁶

- a. No precipitantes
- b. Precipitantes:
 - Episódica: Infecciones, hemorragia gastrointestinal, abuso de diuréticos, trastornos electrolíticos y constipación
 - Recurrente: Trastornos electrolíticos, infecciones, sin causa identificable, constipación y abuso de diuréticos

2.4 FISIOPATOLOGIA Y ROL DEL AMONIO

La fisiopatología de la encefalopatía hepática es multifactorial sin embargo el amonio se considera como factor central de la patogénesis de la misma. Amonio es formado principalmente de los productos nitrogenados de la dieta, metabolismo bacteriano de la urea, proteínas en el colon y la desaminación de la glutamina en el intestino delgado por la glutaminasa. Desde el intestino el amonio es transportado a la circulación portal y es transformado en urea por el hígado, el cual es posteriormente excretado por los riñones. ^{8,10,16-}

¹⁷

La elevación del amonio es principalmente debido a la inhabilidad del hígado para convertir amonio en urea a través del ciclo de la urea en los hepatocitos peri portales, disminución en la síntesis de glutamina en los hepatocitos centro lobulillares y debido a cortocircuito porto sistémico. La contribución de cada mecanismo depende la causa subyacente, las cuales pueden ser falla hepática aguda, cirrosis o bypass hepático. Ambas anormalidades vasculares resultan en bypass del flujo sanguíneo hepático y la presencia de constipación puede aumentar la absorción de amonio en el flujo mesentérico, sobrepasando las vías excretoras del hígado causando hiperamonemia. ¹⁸⁻²⁰

A nivel muscular y renal se compensa los niveles elevados de amonio con aumento de la actividad de la glutamina sintetasa, sin embargo, los astrocitos a nivel cerebral no son aptos para aumentar la actividad de dicha enzima, por lo que el amonio atraviesa la barrera hemato encefálica y deprime directamente el sistema nervioso central inhibiendo los potenciales postsinápticos. El aumento de los niveles de amonio reduce los niveles de ATP dando como resultado metabolismo cerebral disminuido, adicionalmente, el metabolismo de amonio a glutamina en el cerebro aumenta la osmolaridad intracelular de los astrocitos causando edema

y vasodilatación. Aunado a esto el amonio puede alterar tanto la neurotransmisión excitatoria como inhibitoria, afectando los sistemas GABA y dopaminérgicos. ^{8,16,20-23}

2.5 DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la encefalopatía clínica evidente está basado en la exploración clínica, las escalas son utilizadas para analizar la severidad de la misma siendo el Gold standard la escala de West Haven previamente descrita, el diagnóstico requiere en la detección de signos sugestivos de encefalopatía hepática en pacientes con disfunción hepática severa que no tienen otra causa obvia de alteración o disfunción cerebral, el reconocimiento de factores precipitantes apoya el diagnóstico. Los niveles elevados de amonio aislados no hacen diagnóstico, sin embargo, en aquellos pacientes que presenten alteración neurológica con niveles de amonio dentro de rangos normales, el diagnóstico de encefalopatía hepática entra en cuestionamiento. Cuando se utiliza medicamentos que disminuyen los niveles de amonio, los análisis del mismo seriado pueden ser de ayuda para demostrar su eficacia ⁷

2.6 RELACION AMONIO Y ENCEFALOPATIA HEPATICA

Como ha sido explicado anteriormente el diagnóstico de encefalopatía hepática es netamente clínico, por lo que el uso de amonio para el mismo ha sido controversial ya que estudios muestran adecuada correlación mientras que estudios más pequeños demuestran menor correlación a pesar de esto existen precedentes sobre la importancia del amonio y la encefalopatía. ²⁴

En un estudio realizado con 121 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática se correlaciono el nivel de amonio medido arterialmente, venoso y la presión venosa parcial del mismo, encontrándose 25% sin evidencia de encefalopatía, 27% con encefalopatía grado I, 19% grado II, 28% grado III y 11% grado IV, con un coeficiente de correlación de (r_s de 0.61). ²⁵

Posteriormente se realiza estudios en pacientes cirróticos en los que incluyeron 261, evidencio 7.8% encefalopatía grado I, 41.2% grado II, 18% grado III y 15.7% grado IV sin embargo la correlación con el nivel de amonio con coeficiente de Spearman (r_s de 0.144). ²⁶

Previamente mencionado, se sabe que el desarrollo de encefalopatía es desencadenado por una causa subyacente, estos pacientes crónicamente enfermos

propensos a infecciones bacterianas, además de hemorragia digestiva alta secundaria a hipertensión portal, pueden ser clasificados en dos grupos, enfermedad crónica estable y agudización en falla hepática, definida en el estudio Canonic como descompensación aguda de cirrosis (ascitis, hemorragia gastrointestinal, infecciones bacterianas o cualquier combinación), falla de al menos 1 órgano, mortalidad a corto plazo (28 días) mayor al 15%.²⁷

En estudio español que tomo como base el estudio Canonic se evidencio que la presencia de encefalopatía aumenta la probabilidad de mortalidad estadísticamente significativa comparado a pacientes que no presentan la misma y esta aumenta según los grados de severidad de la misma, siendo mortalidad acumulada del 0.6 a los 400 días en grados III-IV comparada con 0.3 en grados I-II, así mismo la probabilidad de mortalidad fue estadísticamente significativa en aquellos pacientes con agudización de falla hepática comparado con enfermedad crónica estable, independientemente la presencia o ausencia de encefalopatía.^{14,28}

No solo la presencia de encefalopatía está demostrada que aumenta la mortalidad de los pacientes, sino que la presencia de hiperamonemia aumenta el riesgo de hipertensión intracraneana, queda evidenciado en un estudio realizado con 257 pacientes en los que se detectó nivel de amonio >100umol/l predice la aparición de encefalopatía hepática grado III-IV con 70% de precisión, este aumenta al asociarse con el puntaje de MELD, con niveles de amonio mayores a 200umol/l se produjo hipertensión intracraneana hasta en el 55% de pacientes.²⁷⁻²⁹

Queda evidenciado que es importante la determinación y la implicación de los niveles de amonio en encefalopatía en pacientes cirróticos no importando la etiología de la misma, sin embargo no solo participa en los cuadros descritos, sino que también tiene implicaciones en el grado de daño hepático él cual fue el propósito de estudio en 171 pacientes con cirrosis clasificados según child pugh, demostrando que a mayor nivel de amonio mayor grado de clasificación child pugh, 46.1% de pacientes Child Pugh C presento hiperamonemia, mientras que 50% de pacientes clasificación Child Pugh A no presento hiperamonemia, siendo entre estos estadios estadísticamente significativo con $P < 0.001$.²⁸⁻²⁹

2.7 DIABETES MELLITUS Y ENCEFALOPATIA

La presencia de diabetes es muy común en pacientes cirróticos, debido a la etiología compartida tales como obesidad, infección por VHC crónica, sobrecarga de hierro y consumo crónico de alcohol, al igual que la resistencia a la insulina asociado a cirrosis. Se ha enfatizado la importancia de la esteatohepatitis la cual comúnmente se asocia a diabetes mellitus en la patogenia de múltiples casos de cirrosis criptogénica y la progresión de VHC. ³⁰

Gastroparesia y disfunción de la motilidad intestinal causada por contractilidad alterada del musculo liso y el daño al sistema nervioso autonómico son hallazgos comunes en pacientes con cirrosis hepática. ³¹⁻³²

El retraso en el vaciamiento gástrico está presente hasta en el 50% de diabéticos, la dismotilidad asintomática del intestino delgado se encuentra hasta en el 20%, aunado a esto la prolongación del tránsito duodeno cecal puede estar asociada a sobrecrecimiento bacteriano. Debido a los hallazgos previos descritos y siendo factor precipitante la constipación en el desarrollo de encefalopatía hepática, fue realizado un estudio en el que se incluyeron 65 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática de etiología viral por hepatitis C, evaluándose el grado de encefalopatía hepática mediante los criterios de west haven y su asociación con diabetes mellitus, encontrándose mayor severidad en pacientes diabéticos (35% encefalopatía leve, 60% severa) comparado con pacientes no diabéticos (58% encefalopatía leve, 20%) con resultados estadísticamente significativos en grados III-IV de la escala West Haven. ³⁰⁻³²

III. OBJETIVOS

3.1 General

Determinar los niveles medios de amonio según grados de encefalopatía (West Haven II, III, IV) para el desarrollo de encefalopatía hepática evidente en pacientes con cirrosis hepática que acuden a la emergencia y encamamientos

3.2 Específicos

- 3.2.1 Describir niveles medios de amonio según la severidad de cirrosis hepática según escala Child Pugh.
- 3.2.2 Describir las alteraciones concomitantes que presentan los pacientes con encefalopatía hepática.
- 3.2.3 Comparar la presencia de diabetes con la severidad encefalopatía hepática según los criterios de West Haven.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Tipo de estudio

- Transversal y analítico

Se pretende determinar el nivel de amonio medio en los pacientes que presenten encefalopatía hepática evidente la cual abarca los grados II, III y IV según los criterios de West Haven.

4.2 Población

Pacientes adultos mayores de 18 años de sexo masculino y femenino con diagnóstico de cirrosis hepática que asisten a la emergencia y se encuentran en encamamientos del Hospital General de Enfermedades, durante el periodo comprendido julio 2017 a diciembre 2018

4.3 Unidad de análisis

Unidad de información: Pacientes de sexo masculino y femenino que acuden a la emergencia y se encuentren internados en alguno de los servicios de medicina del Hospital General de Enfermedades

4.4 Selección y tamaño de la muestra

Se calculo un tamaño de 110 pacientes de acuerdo a la siguiente formula

$$n = \frac{k^2 * p * q * N}{(e^2 * (N-1)) + k^2 * p * q}$$

N: tamaño de la población siendo 154 pacientes

K: constante que depende del nivel de confianza, en este caso 95% con 5% de posibilidad de equivocación

e: es el error muestral deseado de 5%

p: es la proporción de individuos que poseen en la población la característica de estudio. Este dato es generalmente desconocido y se suele suponer que $p=q=0.5$ que es la opción más segura.

Q: es la proporción de individuos que no poseen esa característica, es decir, es $1-p$.

n: es el tamaño de la muestra

4.5 Criterios de inclusión y exclusión

- Criterios de inclusión:
 - Pacientes de sexo masculino y femenino
 - mayores de 18 años que acuden a la emergencia y pacientes internados en los servicios de medicina interna del Hospital general de enfermedades
 - Pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática sin importar la etiología de la misma

- Criterios de exclusión
 - Pacientes cirróticos con diagnóstico de encefalopatía hepática que presenten patologías terminales (ej.: renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia cardiaca congestiva).
 - Pacientes que presenten encefalopatía de distinta etiología

4.5 Tabla 2 Variables estudiadas y operacionalización de las mismas

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Tiempo cronológico de vida en años desde el nacimiento hasta la toma de datos	Edad reportada en sistema Mediigss al momento de la toma de datos	Numérica	Razón
Sexo	Condición orgánica que distingue entre masculino y femenino	Sexo documentado al momento de la toma de datos	Categórica	Nominal
Nivel de amonio	Producto del metabolismo del nitrógeno en sangre	Presencia de amonio medido en sangre reportado por laboratorio en umol/L	Numérica	Razón
Alteración concomitante	Alteración aguda hemorrágica, gastrointestinal, electrolítica, infecciosa, renal, metabólica, que esté presente durante el diagnóstico de encefalopatía hepática	Alteración aguda, hemorrágica, gastrointestinal, electrolítica, infecciosa, renal, metabólica documentada en la toma de datos	Categórica	Nominal
Child Pugh	Escala utilizada para evaluar pronóstico de cirrosis	Escala tomada de Mediigss calificada en A, B y C sobre el pronóstico de cirrosis (Ver anexo I)	Categórica	Ordinal
West Haven	Escala clínica para el diagnóstico y severidad de encefalopatía hepática	Grado de encefalopatía diagnosticada al momento de la toma de datos clasificada según severidad (I-IV) (Ver Anexo II)	Categórica	Ordinal
Diabetes mellitus 2	Enfermedad causada por elevación de glucosa sérica secundaria a resistencia a insulina	Enfermedad diagnosticada por médico y documentada en mediigss al momento de la toma de datos	Categórica	Nominal

Hipertensión arterial	Enfermedad crónica caracterizada por aumento de cifras de presión arterial	Enfermedad diagnosticada por médico y documentada en mediigss al momento de la toma de datos	Categoría	Nominal
------------------------------	--	--	-----------	---------

4.6 Técnicas, procesos e instrumentos para la recolección de datos

- Técnicas de recolección de datos:

Se utilizó la boleta de recolección de datos, además de consultar vía electrónica en el sistema de datos Mediigss sobre los antecedentes de los sujetos de estudio, los cuales debían de estar debidamente documentados y descritos por personal médico. Adicional a esto se documenta los hallazgos de laboratorio los cuales debían (amonio sérico, K, creatinina,) ser reportados por el laboratorio del Hospital General de enfermedades.

- Instrumentos de medición

El instrumento (ver Anexo III) consta de numero de boleta y 4 partes las cuales se dividen en: datos generales del sujeto a estudio, comorbilidades, hepatopatía y grado de encefalopatía hepática, incluyendo valor numérico de amonio, la ultima parte incluye las alteraciones concomitantes halladas al momento de la toma de datos.

4.7 Procesamiento para la recolección de la información

- Procesos

Se llevó a cabo la creación de la base de datos, con base a lo recopilado con el instrumento de medición en el programa PSPP. La variable sexo se asignó los valores: 0: masculino, 1: femenino, la variable, edad se asignó valor numérico en años sin decimales. Nivel de amonio, se documentó su valor numérico. Alteración concomitante de la siguiente manera: 0: sin causa, 1: hemorragia gastrointestinal, 2: trastornos electrolíticos, 3: alteración metabólica, 4: infección documentada, 5: lesión renal, 6: constipación. La variable Child Pugh se documentó 1: A, 2: B, 3: C. Variable West Haven se asignó según severidad del 1-4. Por ultimo las variables Hipertensión arterial y Diabetes mellitus 2 fueron clasificadas de la siguiente manera: 0: ausencia de la enfermedad, 1: presencia de la enfermedad.

4.8 Procedimiento de análisis de información

- Se calculo la muestra de 110 pacientes de una población de 152 pacientes, logrando así un poder estadístico del 80% para disminuir el error tipo 1.
- Se recopilo e ingreso la información en el software estadístico PSPP
- Las variables cuantitativas se analizaron utilizando medidas de tendencia central y desviación estándar mientras que las variables categóricas se analizaron mediante frecuencias y porcentajes.
- Se realizo prueba de normalidad de las muestras a través de Kolmogorov-Smirnov, luego de esto se realizaron comparaciones para variables categóricas por Chi2 de homogeneidad.
- Se ejecuto Análisis de la Varianza (ANOVA) para demostrar diferencias entre las medias de más de dos grupos. Posterior a esto se realizó análisis Post Hoc con múltiples comparaciones entre los distintos grupos con Tukey-Kramer.

4.9 Limites de la investigación

- Subregistro de pacientes con hepatopatía crónica de cualquier etiología y en estadio inicial en las consultas externas del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
- Los pacientes ya diagnosticados con cirrosis hepática de cualquier etiología no llevan un adecuado control o visitan emergencia hospitalaria.
- El no poder estar presente varias horas al día para la recolección de información en la emergencia y encamamiento por horarios de trabajo y estudio.

4.10 Aspectos éticos de la investigación

- En cuanto a los pacientes, se respetó el principio de beneficencia y no maleficencia, por ser evaluados clínicamente no se solicitó consentimiento informado ya que el motivo de consulta ameritaba dicha información.
- Los pacientes quedaran en anonimato por protección de datos, los cuales podrá acceder la institución.
- Los pacientes quienes cumplieron criterios de inclusión, no fueron discriminados por edad, sexo, raza, religión, idioma o grupo social.

V. RESULTADOS

Se realizaron 110 boletas de recolección de datos incluyendo pacientes en encamamiento y emergencia. De los pacientes registrados, la edad promedio según severidad de cirrosis hepática por Child Pugh, en pacientes Child Pugh A, 66 años (DE=11), Child Pugh B, 64 años (DE=12) por último los pacientes con Child Pugh C 63 años (DE=14). (Tabla 1). El sexo masculino predominó en todas las etapas de Child Pugh, A= 7%, B=58% y C=35%, mientras que las pacientes de sexo femenino se dividió de la siguiente manera A=4%, B=42%, C=54%. La edad con una $p= 0.79$.

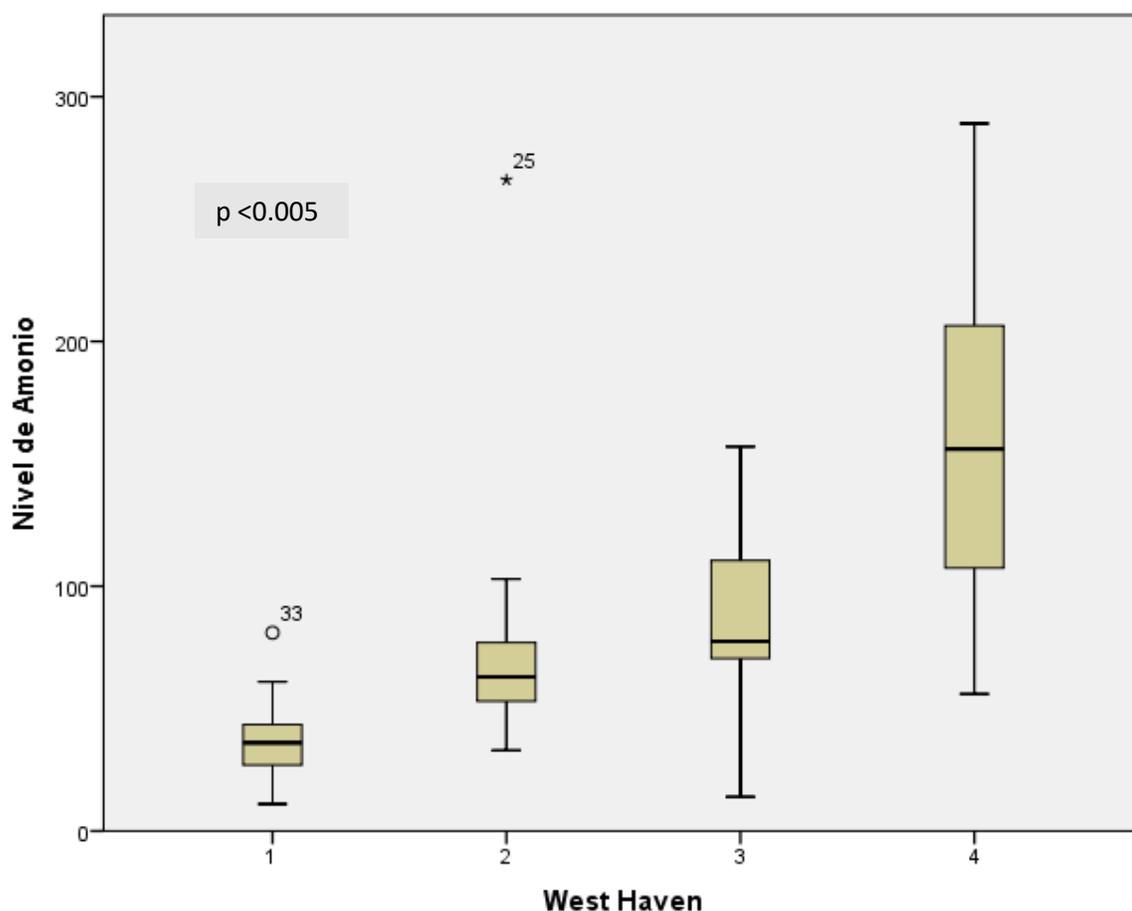
Tabla 3: Variables

Child Pugh	A	B	C	P valor
Edad x (DE)	66 (11)	64 (12)	63 (14)	0.79
Sexo f (%)				0.20
<i>Femenino</i>	1 (4%)	11 (42%)	14 (54%)	
<i>Masculino</i>	6 (7%)	49 (58%)	29 (35%)	
Diabetes f (%)				0.09
<i>Si</i>	1(14%)	19 (32%)	6 (14%)	
<i>No</i>	6 (85%)	41 (68%)	37 (86%)	
Hipertensión f (%)				0.55
<i>Si</i>	1 (14%)	17 (28%)	9 (21%)	
<i>No</i>	6 (86%)	43 (72%)	34 (79%)	
Alteración concomitante				0.16
<i>Hemorragia gastrointestinal</i>	2 (29%)	14 (23%)	14 (33%)	
<i>Trastornos electrolíticos</i>	0	3 (5%)	3 (7%)	
<i>Infección</i>	0	9 (15%)	9 (21%)	
<i>Lesión renal aguda</i>	0	1 (2%)	2 (5%)	
<i>Hipoglicemia</i>	0	0	0	
<i>Constipación</i>	2 (29%)	2 (3%)	2 (5%)	
<i>Sin alteración</i>	3 (43%)	31 (52%)	13 (30%)	

En cuanto a las comorbilidades, la presencia de diabetes fue menor sin importar el grado de severidad de hepatopatía, siendo A=14%, B=32%, C=14%. La presencia de hipertensión en los pacientes fue similar con los datos previos, siendo presente en Child Pugh A de 14%, B de 28% y C de 21%.

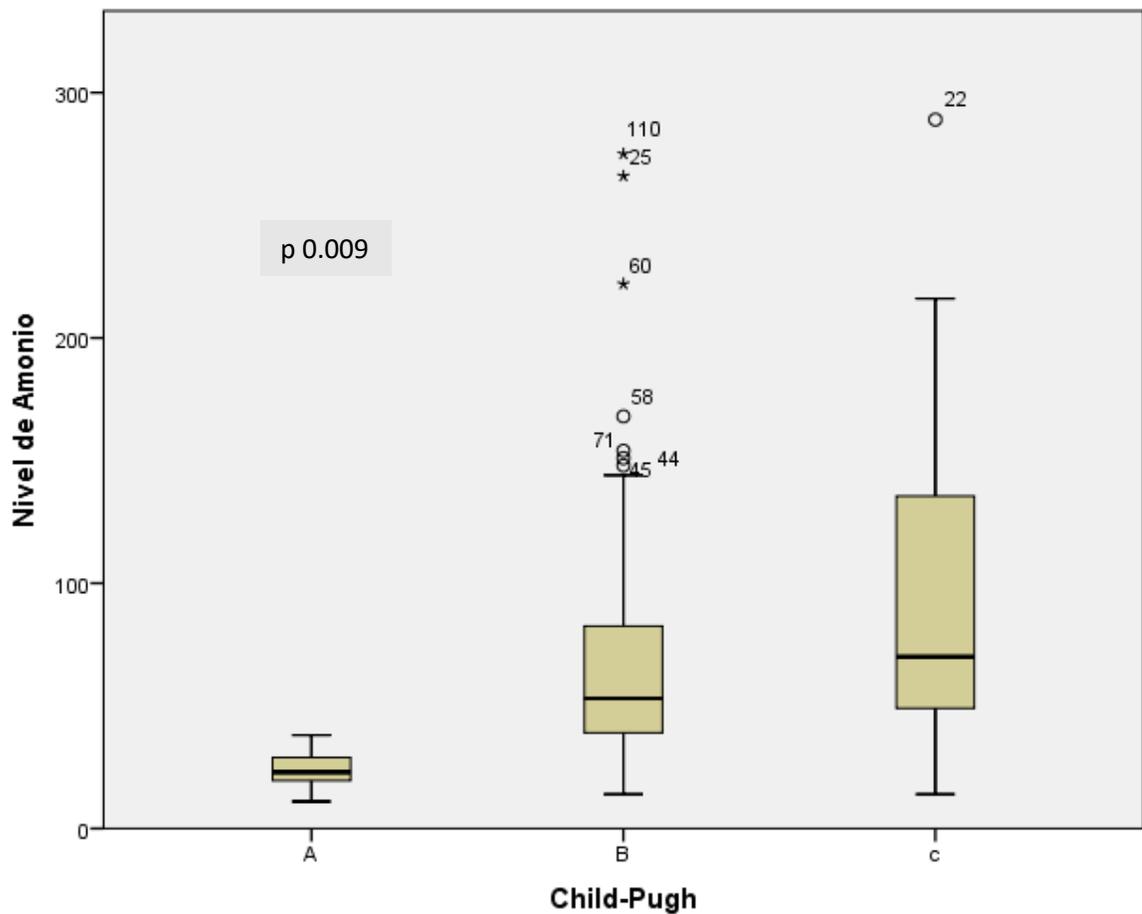
Dentro de las alteraciones concomitantes más comunes presentes en el diagnóstico de encefalopatía hepática fue la presencia de Hemorragia gastrointestinal, sin importar el grado de disfunción hepática, Child Pugh A de 29%, B de 23%, C de 33%, seguido de infecciones siendo más prevalente en grados B y C con 15% y 21% respectivamente, mientras que en A 0%, constipación se detectó en 29% A, 3% B y 5% en C; sin embargo en la mayoría de los pacientes no se detectó causa precipitante A de 43%, B de 52% y C de 30%.

Gráfico 1: Niveles medios de amonio según West Haven



Según la gráfica 1 podemos observar los niveles medios de amonio para el desarrollo de encefalopatía hepática según la severidad por la escala West Haven, siendo para West haven I de 36 umol/L (DE 13.71), para el apareamiento de encefalopatía hepática evidente (WH II-IV), se necesita un nivel medio de amonio de al menos 71 umol/l, desglosándose de la siguiente manera: West Haven II: 71 umol/L (DE 44), para presentar West Haven III: 89 umol/l (DE 38) y por ultimo para West Haven IV: 162 (DE 59), siendo la diferencia entre los 4 grupos estadísticamente significativa con una $p < 0.005$.

Gráfico 2: Niveles de amonio según escala Child Pugh



En el gráfico 2 se puede observar la relación de los niveles de amonio con el grado de severidad de hepatopatía crónica según la clasificación de Child Pugh, se puede concluir que a mayor avanzada la enfermedad hepática los niveles de amonio aumentan, siendo para el estadio inicial A nivel de 24 $\mu\text{mol/l}$ para el estadio B nivel de 72 $\mu\text{mol/l}$ mientras que la enfermedad en etapa terminal C con nivel de amonio de 93 $\mu\text{mol/l}$, existe diferencia entre los tres grados de la enfermedad la misma estadísticamente significativa con valor de $p=0.009$.

Se realizó la prueba de χ^2 de homogeneidad para evaluar si la presencia de diabetes mellitus representa un mayor riesgo para el desarrollo de encefalopatía hepática evidente, sin embargo, con valor de $p=0.60$, no se demostró que la presencia de diabetes se asocie con mayor severidad de encefalopatía hepática evidente.

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

La disfunción cerebral causada por la encefalopatía hepática, tiene como base insuficiencia hepática, cortocircuitos portosistémicos y principalmente secundario a descompensación de hepatopatía crónica (cirrosis) de cualquier etiología, siendo la misma una de las complicaciones más comunes que sufren dichos pacientes.¹

Aparte de esto la recurrencia de la encefalopatía hepática tiene pronóstico en cuanto la sobrevida de los mismos, siendo el primer episodio de encefalopatía con probabilidad de supervivencia de 42% y 23% al año y tres años respectivamente.⁴⁻⁶

En la actualidad existen estudios que sugieren relación entre el nivel de amonio con el grado de encefalopatía, sin embargo, otros refieren que no existe correlación entre ambos.

Por tanto en el presente estudio se pretende determinar los valores medios de amonio medido en $\mu\text{mol/l}$ en los distintos niveles de la escala clínica de encefalopatía hepática West Haven, evidenciando que a mayor severidad de encefalopatía hepática la media de amonio aumenta, siendo estas 36 $\mu\text{mol/l}$, 71 $\mu\text{mol/l}$, 89 $\mu\text{mol/l}$ y 162 $\mu\text{mol/l}$ para las categorías de West Haven I, II, III y IV respectivamente, siendo estadísticamente significativo con valor de $p < 0.005$, concluyendo en el presente estudio que a mayor severidad de encefalopatía hepática podemos encontrar niveles medios de amonio más elevados.^{15,24-26,28}

Se utilizan distintos modelos de predicción sobrevida en pacientes cirróticos, siendo el modelo Child Pugh uno de los más ampliamente conocidos, utilizando 5 parámetros y por medio de puntaje categorizándolos del A al C, siendo el A con sobrevida del 100%, B 80% y C 45%, aunado a esto la clase en la que se encuentra el paciente está asociada con el riesgo del desarrollo de complicaciones, sin embargo el presente estudio buscaba comparar los niveles de amonio con los grados de cirrosis por medio de Child Pugh, evidenciando que a mayor severidad de cirrosis se encontraron mayores niveles medios de amonio, siendo estos Child Pugh A 24 $\mu\text{mol/l}$, B 72 $\mu\text{mol/l}$ mientras que el C 93 $\mu\text{mol/l}$ con una $p = 0.009$ siendo estadísticamente significativa la comparación entre las distintas clases, por lo que se puede concluir que a medida que progresa la enfermedad se evidencian mayores niveles de amonio y como vimos anteriormente mayores niveles de amonio se encuentran en pacientes con mayor severidad de encefalopatía.^{24,28}

Diversas alteraciones ya sea electrolíticas, hemorrágicas, infecciosas o gastrointestinales están presentes en el momento del diagnóstico de encefalopatía hepática en pacientes cirróticos. La hemorragia gastrointestinal brinda al tracto gastrointestinal sustrato para aumentar la producción de amonio.^{6,7,12} La hipokalemia, la cual es usualmente consecuencia por el uso excesivo de diuréticos la cual conlleva a alcalosis metabólica, la misma aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y permite el paso de amonio al sistema nervioso central.⁷ La constipación favorece un mayor contacto de los productos nitrogenados con las bacterias con el consiguiente aumento de la producción de amonio, mientras que las infecciones brindan sustrato necesario para el desarrollo de encefalopatía, por todo lo anterior se buscaba evidenciar las alteraciones concomitantes más comunes en los pacientes cirróticos que acuden y se encuentran ingresados en la institución, evidenciando lo siguiente ¹⁶: la hemorragia gastrointestinal superior fue el factor desencadenante más común en dichos pacientes encontrándose 29% en pacientes Child Pugh A, 23% en B y 33% en C, como segunda causa más común las infecciones evidenciándose en el 15% de los pacientes con Child B y 21% en Child C, a pesar de esto en la mayoría de los pacientes no se evidenció alteración concomitante, Child A 43%, Child B 52% y Child C 30%. Es importante el conocimiento de las alteraciones más comunes en nuestros pacientes para poder implementar profilaxis y manejar la hepatopatía tempranamente o instaurar la terapéutica tempranamente.

15,24-26,28

Debido que los pacientes con hepatopatía crónica no están exentos de comorbilidades y siendo la diabetes mellitus un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedad hepática no alcohólica, tomando en cuenta que la diabetes mellitus tiene repercusiones a nivel gastrointestinal tanto a nivel de la motilidad como daño en el sistema nervioso autónomo, produciendo gastroparesia, se planteó la hipótesis de que la presencia de la misma podía contribuir al desarrollo de encefalopatía hepática evidente, por lo que se realizó la comparación mediante chi² de homogeneidad entre pacientes con y sin diabetes mellitus, sin embargo la presencia de diabetes mellitus no influye en la severidad de encefalopatía hepática con $p = 0.60$.³⁰⁻³²

6.1 Conclusiones

- 6.1.1 Existe diferencia estadísticamente significativa entre los niveles medios de amonio, entre los grados de encefalopatía hepática evidente West Haven siendo estos los siguientes: WH I: 36 umol/L, WH II: 71 umol/L WH III: 89 umol/L y WH IV: 162 umol/L, concluyendo que, a mayor nivel medio de amonio, mayor severidad de encefalopatía.
- 6.1.2 Se evidencio diferencia estadísticamente significativa entre los niveles medios de amonio según severidad de hepatopatía medida por Child Pugh (Child Pugh A: 24 umol/L, Child Pugh B: 72 umol/L y Child Pugh C: 93 umol/L), se puede concluir que a mayor daño hepático mayores niveles medios de amonio.
- 6.1.3 Se puede concluir que la causa precipitante más común para el desarrollo de encefalopatía hepática evidente en el presente estudio es la hemorragia gastrointestinal, independientemente de la severidad de la hepatopatía, sin embargo, en la mayoría de pacientes no se encontró causa evidente.
- 6.1.4 La presencia de comorbilidades como la diabetes mellitus no representa mayor severidad de encefalopatía hepática.

6.2 Recomendaciones

- 6.2.1 Realizar el estudio en distintos hospitales del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social para poder mejorar la perspectiva y conocimiento sobre los enfermos con hepatopatía crónica en la institución.
- 6.2.2 Crear políticas de prevención para el desarrollo de hepatopatía crónica para los afiliados a la institución.
- 6.2.3 Establecer en las periféricas y consultas externar clínicas especializadas y multidisciplinarias para la atención del paciente cirrótico.
- 6.2.4 Establecer protocolo de manejo de la encefalopatía hepática en las unidades de emergencia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Encefalopatía hepática | Medicina Integral [Internet]. [cited 2020 Feb 10]. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-encefalopatia-hepatica-11327>
2. Céspedes J. Encefalopatía hepática (EH). 2016;(2):1–9. Available from: <https://www.google.com.ec/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=5&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjYoOzilabRAhXI3SYKHe9tB7sQFggyMAQ&url=http%3A%2F%2Fsff2737a5471a2e93.jimcontent.com%2Fdownload%2Fversion%2F1455943541%2Fmodule%2F8928648565%2Fname%2F6.%2520Encefa>
3. Udompap P, Kim D, Kim WR. Current and Future Burden of Chronic Nonmalignant Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2015;13(12):2031–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2015.08.015>
4. De Oliveira RLB, Cavalcanti AR, Lyra TG, Bittencourt PL. Encefalopatia hepática. *GED - Gastroenterologia Endosc Dig*. 2007;26(2):41–54.
5. Ciećko-Michalska I, Szczepanek M, Słowik A, Mach T. Pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012.
6. Maggi DC, Borgonovo A, Bansho ET, Soares-Silva PE, Silva TE, Colombo BS, et al. Serial assessment of hepatic encephalopathy in patients hospitalised for acute decompensation of cirrhosis. *Ann Hepatol* [Internet]. 2019;18(2):331–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2018.11.002>
7. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol* [Internet]. 2014;61(3):642–59. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042>
8. Wijdicks EFM. Hepatic Encephalopathy. *N Engl J Med*. 2016;375(17):1660–70.
9. Ochoa-Sanchez R, Rose CF. Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2018;8(3):262–71.
10. Jaeger V, DeMorrow S, McMillin M. The Direct Contribution of Astrocytes and Microglia

- to the Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy. *J Clin Transl Hepatol*. 2019;7(X):1–10.
11. Liotta EM, Kimberly WT. Cerebral edema and liver disease: Classic perspectives and contemporary hypotheses on mechanism. *Neurosci Lett* [Internet]. 2020;721:134818. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.134818>
 12. Amodio P. Current Diagnosis and Classification of Hepatic Encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol*. 2018;8(4):432–7.
 13. Butterworth RF. Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Pathology and Pathophysiology. *Drugs* [Internet]. 2019;79(s1):17–21. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1017-0>
 14. Cordoba J, Ventura-Cots M, Simón-Talero M, Amorós À, Pavesi M, Vilstrup H, et al. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Hepatol* [Internet]. 2014;60(2):275–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.10.004>
 15. Mukthinuthalapati VVPK, Akinyeye S, Fricker ZP, Syed M, Orman ES, Nephew L, et al. Early predictors of outcomes of hospitalization for cirrhosis and assessment of the impact of race and ethnicity at safety-net hospitals. *PLoS One*. 2019;14(3):1–15.
 16. Prakash R, Mullen KD. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2010;7(9):515–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2010.116>
 17. Fiati Kenston SS, Song X, Li Z, Zhao J. Mechanistic insight, diagnosis, and treatment of ammonia-induced hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(1):31–9.
 18. González-Regueiro JA, Higuera-de la Tijera MF, Moreno-Alcántar R, Torre A. Pathophysiology of hepatic encephalopathy and future treatment options. *Rev Gastroenterol Mex* [Internet]. 2019;84(2):195–203. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rgmex.2019.02.004>
 19. Jayakumar AR, Norenberg MD. Hyperammonemia in Hepatic Encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol*. 2018;8(3):272–80.
 20. Lee GH. Hepatic encephalopathy in acute-on-chronic liver failure. *Hepatol Int* [Internet]. 2015;9(4):520–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12072-015-9626-0>

21. Kerbert AJ, Engelmann C, Jalan R. Neurocritical Care Management of Hepatic Encephalopathy and Coma in Liver Failure. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39(5):523–37.
22. Montes-Cortes DH, Olivares-Corichi IM, Rosas-Barrientos JV, Manuel-Apolinar L, Martínez-Godinez MDLA, Hernández-López JC, et al. Characterization of Oxidative Stress and Ammonia According to the Different Grades of Hepatic Encephalopathy. *Dig Dis*. 2019;02990.
23. Heidari R, Jamshidzadeh A, Ommati MM, Rashidi E, Khodaei F, Sadeghi A, et al. Ammonia-induced mitochondrial impairment is intensified by manganese co-exposure: Relevance to the management of subclinical hepatic encephalopathy and cirrhosis-associated brain injury. *Clin Exp Hepatol*. 2019;5(2):109–17.
24. Ong JP, Aggarwal A, Krieger D, Easley KA, Karafa MT, Van Lente F, et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am J Med*. 2003;114(3):188–93.
25. Khero S, Alam MT, Aurangzeb M, Rasheed T, Nawaz Z, Jaffery MF, et al. Co-relation of high serum ammonia levels with severity of hepatic encephalopathy in chronic liver disease patients. *Rawal Med J*. 2014;39(2):119–23.
26. Shalimar, Sheikh MF, Mookerjee RP, Agarwal B, Acharya SK, Jalan R. Prognostic Role of Ammonia in Patients With Cirrhosis. *Hepatology*. 2019;70(3):982–94.
27. Kundra A, Jain A, Banga A, Bajaj G, Kar P. Evaluation of plasma ammonia levels in patients with acute liver failure and chronic liver disease and its correlation with the severity of hepatic encephalopathy and clinical features of raised intracranial tension. *Clin Biochem*. 2005;38(8):696–9.
28. Bernal W, Hall C, Karvellas CJ, Auzinger G, Sizer E, Wendon J. Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology*. 2007;46(6):1844–52.
29. Evaluation of Serum Ammonia in Hepatic Encephalopathy Patients and Its Correlation with Clinical Severity | THANGASAMI | *Journal of Gastroenterology and Hepatology Research* [Internet]. [cited 2020 Mar 8]. Available from: <http://www.ghrnet.org/index.php/joghr/article/view/1787/2205>

30. Sigal SH, Stanca CM, Kontorinis N, Bodian C, Ryan E. Diabetes mellitus is associated with hepatic encephalopathy in patients with HCV cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(7):1490–6.
31. Liu TL, Trogdon J, Weinberger M, Fried B, Barritt AS. Diabetes Is Associated with Clinical Decompensation Events in Patients with Cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 2016;61(11):3335–45.
32. Elkrief L, Rautou PE, Sarin S, Valla D, Paradis V, Moreau R. Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management. *Liver Int.* 2016;36(7):936–48.

IX. ANEXOS

Anexo I Clasificación Child Pugh

Parámetros	Puntos Asignados		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina	≤ 2	2-3	>3
Albúmina	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Tiempo de protrombina (INR)	<1.8	1.8-2.3	>2.3
Encefalopatía	No	Grado I-II	Grado III-IV

Grado	Puntos	Sobrevida al año (%)	Sobrevida a 2 años (%)
A: Enfermedad compensada	5-6	100	85
B: Compromiso funcional	7-9	80	60
C: Enfermedad descompensada	10-15	45	35

Anexo II Clasificación West Haven

Intacto		No evidencia de EH, no historia de HE	Evaluado y resultado normal	
Mínima	Encubierta	Alteraciones en pruebas psicométricas o neuropsicológicas, sin evidencia clínica de cambios mentales	Resultados anormales y pruebas psicométricas estandarizadas sin manifestaciones clínicas	Sin criterio universal para diagnóstico
Grado I		<ul style="list-style-type: none"> • Falta de atención • Euforia o ansiedad • Discapacidad para sumar o restar • Ciclo de sueño alterado 	A pesar de estar orientado en tiempo y espacio, demuestra deterioro cognitivo/comportamiento en el examen clínico	Hallazgos clínicos usualmente no reproducibles
Grado II	Evidente	<ul style="list-style-type: none"> • Letargia o apatía • Desorientación en tiempo • Cambios obvios de personalidad • Conducta inapropiada • Dispraxia • Asterixis 	Desorientado en tiempo	Hallazgos clínicos variables, pero reproducibles
Grado III		<ul style="list-style-type: none"> • Somnolencia o estupor • Respuesta a estímulo • Franca desorientación • Comportamiento bizarro 	Desorientado en tiempo y espacio	Hallazgos clínicos reproducibles
Grado IV		Coma	Sin respuesta a estímulos dolorosos	Estado comatoso reproducible

Anexo III Boleta de recolección de datos

No. Boleta _____ Fecha _____

Datos Generales

Afiliación	
Edad	
Sexo	

Comorbilidades

Diabetes Mellitus 2	Si	NO
Hipertensión arterial	Si	NO

Hepatopatía y Encefalopatía

Child Pugh	A		B		C	
West Haven	I	II	III	IV		
Valor Amonio						

Alteración Concomitante

Hemorragia gastrointestinal	Si	No
Trastorno electrolítico	Si	No
Infección	Si	No
Lesión renal aguda	Si	No
Hipoglicemia	Si	No
Constipación	Si	No

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada "Nivel de amonio medio para el desarrollo de encefalopatía hepática evidente según la escala West Haven en pacientes con cirrosis hepática" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.