

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

The seal of the Universidad de San Carlos de Guatemala is a large, circular emblem in the background. It features a central figure of a seated woman, likely the Virgin Mary, with a crown above her head. To her left is a lion rampant, and to her right is a castle. Below the central figure is a knight on horseback, holding a lance. The seal is surrounded by the Latin text "LETTERAS ORBIS CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACATEMATELANSIS INTER PLUS ULTRA".

**TEST DE ¹³C METACETINA
ESTIMACION DE LA RESERVA DE FUNCION
HEPATICA EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPATICA**

GABRIELA DEL CARMEN RIVERA PELAEZ

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Medicina Interna
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias en Medicina Interna**

Febrero 2013



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

La Doctora: Gabriela del Carmen Rivera Pelaez

Carné Universitario No.: 100018168

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestra en Medicina Interna, el trabajo de tesis **"Test de 13c metacetina estimación de la reserva de función hepática en pacientes con cirrosis hepática"**.

Que fue asesorado: Dr. Manuel Antonio Gatica Figueroa

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 2013.

Guatemala, 15 de febrero de 2013



Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.

Director

Escuela de Estudios de Postgrado



Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.

Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades

/Name

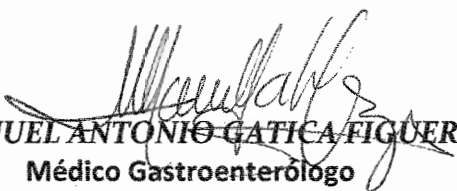
Guatemala 21 Enero 2013

Doctor:
Jorge Alexander Walter García
Docente Responsable
Maestría en Medicina Interna
Hospital General Enfermedades IGSS

Por este medio le envío el Informe Final de Tesis "Test ¹³C Metacetina estimación de la reserva de función hepática en pacientes con cirrosis hepática" perteneciente la **Dra. GABRIELA del CARMEN RIVERA PELÁEZ**, el cual ha sido revisado y APROBADO.

Sin otro particular, de usted deferentemente

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"


Dr. MANUEL ANTONIO GATICA FIGUEROA
Médico Gastroenterólogo
Asesor del Trabajo de Tesis
Maestría en Medicina Interna
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Dr. Manuel Antonio Gatica Figueroa
MEDICO Y CIRUJANO
COL. 7,352

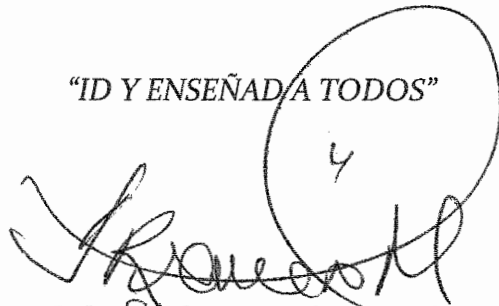
Guatemala 21 Enero 2013

Doctor:
Jorge Alexander Walter García
Docente Responsable
Maestría en Medicina Interna
Hospital General Enfermedades IGSS

Por este medio le envío el Informe Final de Tesis "Test ¹³C Metacetina estimación de la reserva de función hepática en pacientes con cirrosis hepática" perteneciente a la Dra. **GABRIELA del CARMEN RIVERA PELÁEZ**, el cual ha sido revisado y APROBADO.

Sin otro particular, de usted deferentemente

"ID Y ENSEÑAR A TODOS"

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Jorge Luis Ranero Meneeses'. The signature is written over a circular stamp that contains the number '4'.

DR. JORGE LUIS RANERO MENESES. MSc
Medicina Interna - Terapia Intensiva
Docente Investigación - Revisor del Trabajo de Tesis
Maestría en Medicina Interna
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

INDICE DE CONTENIDOS

Indice de Gráficas

Indice de Tablas

Resumen

I. Introducción	1
II. Antecedentes	2
III. Objetivos.....	8
IV. Material y Métodos.....	9
Tipo de Estudio	9
Población	9
Muestra.....	9
Unidad de Análisis	9
Criterios de Inclusión y Exclusión	9
Variables	10
Procedimiento para la recolección de información	11
Procedimiento de análisis de la Información	12
V. Resultados	13
VI. Discusión y Análisis	17
6.1 Conclusiones	19
6.2 Recomendaciones	20
VII. Referencias Bibliográficas	21
VIII. Anexos.....	23
8.1 Anexo No. 1	23

INDICE DE TABLAS

Tabla 1 Clasificación de Child Turcotte Pugh	4
Tabla 2 Características basales de la población en estudio	13
Tabla 3 Análisis Post HOC.	14
Tabla 4 Resultados test de ¹³C Metacetina	15
Tabla 5 Comparación del Test de ¹³C Metacetina entre pacientes Sanos y con Hepatopatía	15

INDICE DE GRAFICAS

Gráfica 1	
Fisiopatología de la Cirrosis.	3
Gráfica 2	
Resultados test de ¹³C Metacetina.	16

AGRADECIMIENTOS

**A mi familia
A Dios**

EVALUACIÓN DEL TEST DE ¹³C METACETINA EN ALIENTO EN PACIENTES CON HEPATOPATÍA CRÓNICA

OBJETIVO: Estudiar la reserva funcional hepática mediante el test de ¹³C-metacetina en aliento de pacientes con hepatopatía crónica.

METODOLOGIA: Se tomaron dos muestras de aire exhalado basal en bolsas especiales, posteriormente se administró vía oral metacetina marcada con carbono 13, y se tomó una muestra de aliento cada 10 minutos durante una hora, en el período comprendido del mes de enero 2009 a octubre 2011 en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Hospital General de Enfermedades. Dichas muestras se procesaron en un cromatógrafo de emisión infraroja Siemens®. Los criterios de inclusión del estudio fueron pacientes con diagnóstico de hepatopatía crónica, mayores de 18 años y que fueran afiliados al Seguro Social. Los criterios de exclusión fueron pacientes con encefalopatía amoniaca, hematemesis, hepatocarcinoma y uso de medicamentos que afectarán el sistema oxidativo mitocondrial del hepatocito.

RESULTADOS: Se incluyeron en el estudio un total de 72 pacientes, los cuales se dividieron en tres grupos que correspondían a pacientes con cirrosis hepática, hepatitis crónica y control sano. La media de edad fue de 53 años (+/-19), 57 años (+/-15) y 51 años (+/-15) respectivamente. El resultado del test de ¹³C Metacetina en los grupos de pacientes control sano, cirrosis y hepatitis fue a los 10 minutos 6.5, 1.73 y 1.43 (p 0.0001). A los 20 minutos 103.3, 6.42 y 1.72 (p 0.0001). A los 30 minutos 12.33, 4.94 y 3.15 (p 0.0001). A los 40 minutos 8.7, 14.19 y 5.62 (p 0.346). A los 50 minutos 101.99, 4.78 y 4.81 (0.0001). Finalmente a los 60 minutos 8.82, 3.45 y 3.93 (p 0.035) respectivamente.

CONCLUSIONES: La reserva funcional en pacientes cirróticos y hepatópatas crónicos mediante el test de ¹³C metacetina es baja frente a los controles sanos. Los pacientes con resultado del Test de ¹³C metacetina inferior a 15, tienen mayor riesgo de tener hepatopatía.

I. INTRODUCCION

La clasificación de Child-Turcotte-Pugh que evalúa manifestaciones clínicas como ascitis y encefalopatía, además de niveles séricos de albúmina, bilirrubina y tiempo de protrombina, junto con el Modelo para la Enfermedad del Hígado en Estadio Final (conocido como MELD por sus siglas en inglés) en el cual se evalúan los niveles séricos de bilirrubina, creatinina y tiempo de protrombina; son los modelos más comúnmente utilizados para pronóstico y supervivencia en pacientes cirróticos. Sin embargo los parámetros clínicos y bioquímicos que utilizan estas escalas no proveen una evaluación satisfactoria de la reserva hepática funcional, pues únicamente determinan el grado de lesión hepática y no evalúan la capacidad funcional del remanente de masa hepática sin lesión.

Como alternativa para medir la capacidad funcional hepática existen otros métodos, dentro de los cuales las pruebas de aliento tienen un papel importante. Las pruebas en aliento se han utilizado desde hace varias décadas en el área de gastroenterología, tanto en pacientes con patologías agudas como crónicas. Se basan en la ingesta de substratos marcados y en la medición de metabolitos exhalados.

El test de ^{13}C -Metacetina, aplica este principio en el cual la metacetina es ingerida y metabolizada por el hígado, y en aliento se mide su metabolito. Este es un test fácil de realizar y presenta como ventajas que no es invasivo, es simple, seguro y preciso para identificar la reserva funcional hepática. Es importante determinar esta reserva, ya que nos permitirá establecer el pronóstico a largo plazo del paciente en base al hígado funcional y a la vez nos permitirá monitorizar la progresión de la enfermedad y dar seguimiento de los efectos del régimen terapéutico utilizado.

II. ANTECEDENTES

2.1 Hepatopatías

La enfermedad hepática crónica es en la mayoría de los casos la vía final común de muchas enfermedades, dentro de estas las principales son la cirrosis hepática alcohólica, la hepatitis B y C. El impacto que tienen estas enfermedades a pesar de no ser patologías de tipo maligno, es importante debido a que representan un gasto importante para el sistema de salud durante largos períodos de tiempo. Cada una de estas patologías tiene un seguimiento y tratamiento diferente, como es el caso de las hepatitis B y C, con mediciones de carga viral, sin embargo el monitoreo en el paciente hepatópata crónico consiste en la evaluación periódica de los niveles de transaminasas, bilirrubinas, y síntesis protéica, pero no se cuenta con una prueba que pueda evaluar la funcionalidad hepática, por lo tanto es importante estandarizar una prueba para poder evaluar y dar seguimiento de forma objetiva a los pacientes con hepatopatía crónica, independientemente de la causa que llevó al paciente a dicho cuadro. Además es importante mencionar que el valor de la prueba puede tener un lugar en la evaluación del tratamiento individual en cada patología, como en el caso de los pacientes con infección de virus con hepatitis C previo a recibir tratamiento y al concluirlo.⁶

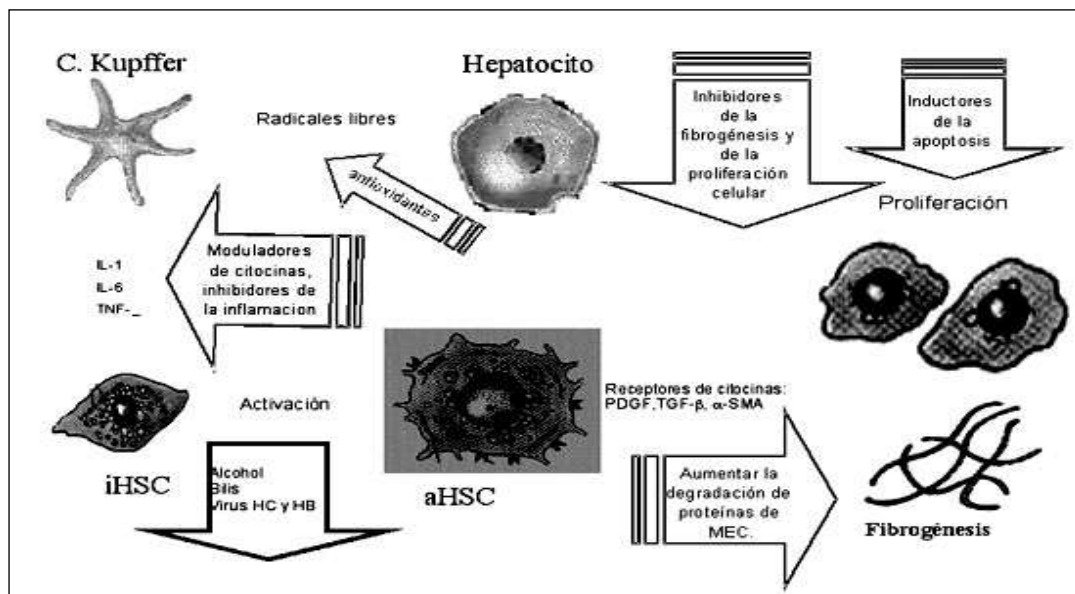
2.2 Impacto Socioeconómico de la enfermedad hepática crónica

En Latinoamérica las hepatopatías crónicas, constituyen la séptima causa de mortalidad, calculándose una tasa acumulativa de 22.3/100,000 muertes.¹

2.3 Fisiopatología del daño hepático crónico

El daño hepático crónico inicia con la formación de fibrosis, que se caracteriza por acumulación de forma excesiva de proteínas de la matriz extracelular con degradación escasa; la fibrosis culmina en una lesión irreversible del parénquima, produciéndose cirrosis, la cual es extensa, además se asocia la formación de nódulos. Todo esto destruye la arquitectura normal del hígado. Inicialmente se activan las células hepáticas estrelladas, a través de factores que liberan los hepatocitos y las células de Kupffer. En condiciones normales, las células estrelladas corresponden al 15% del total de células en el hígado. Su función es almacenar la vitamina A, así como su homeostasis. Dicho almacenamiento se produce en forma de gotas de lípidos y ésteres de retinilo.⁵ Posteriormente las células estrelladas toman la forma de un miofibroblasto. Se liberan citocinas, entre las cuales la más importante es el factor transformador del crecimiento beta (TGF- β), ya que produce colágeno tipo I.^{5, 9, 18}

Gráfica No. 1 Fisiopatología de la Cirrosis



Garcia Leonel

2.4 Diagnóstico de Cirrosis

Para realizar el diagnóstico de cirrosis debe de realizarse un examen físico dirigido al área hepática o gastrointestinal. La mayoría de los pacientes tienen suficientes estigmas al examen físico. Los hallazgos más frecuentes son ascitis en los flancos con onda ascítica positiva, la cual se detecta cuando hay presente 1500 ml de fluido. Otros estigmas son telangiectasias, que usualmente se encuentran en el tronco, cara y extremidades superiores, hepatomegalia, esplenomegalia, atrofia testicular, feto hepático, anillos de Kayser-Fleischer por depósito de cobre alrededor de la córnea, síntomas constitucionales como anorexia, fatiga, pérdida de peso y debilidad.

Ningún test serológico puede diagnosticar de forma precisa la cirrosis. La mayoría de los test estándar no reflejan la función hepática, sino que deben de correlacionarse las anormalidades bioquímicas con el cuadro clínico.⁶

Los análisis que deben realizarse son hematología, conteo de plaquetas, aspartato amino transferasa, alanino amino transferasa, fosfatasa alcalina, gama glutamil transferasa, bilirrubina total, directa e indirecta tiempo de protrombina. Varios estudios radiológicos sugieren la presencia de cirrosis, pero ninguno se considera como estándar. El gold estándar para diagnóstico de cirrosis es la realización de una biopsia hepática, la cual puede realizarse vía percutánea, transyugular, laparoscópica, abierta y guiada por ultrasonido o tomografía.^{4,6}

2.5 Clasificación de Child Turcotte Pugh

La clasificación de Child-Turcotte-Pugh originalmente fue creada para estratificar el riesgo de los pacientes a quienes se les realizaría cirugía para descompresión portal. Es un sistema útil para determinar la severidad en pacientes con cirrosis establecida y determina el pronóstico de estos pacientes.⁷

Tabla No. 1
Clasificación de Child Turcotte Pugh

Variable Clínica	1 punto	2 puntos	3 puntos
Encefalopatía	No	Grado 1 – 2	Grado 3 – 4
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada o severa
Bilirrubina (mg/dL)	< 2	2 - 3	> 3
Albúmina	> 3.5	2.8 – 3.5	< 2.8
Tiempo de Protrombina o INR	< 4 o INR < 1.7	4 – 6 o INR 1.7 – 2.3	> 6 o INR > 2.3

Heidelbaugh J. and Maryann Sherbondy

2.6 Medición de la capacidad funcional hepática

La capacidad funcional hepática se conoce también como la masa celular hepática funcionante, y refleja la capacidad o eficiencia que en algún momento dado presenta el hígado. La medición de la capacidad funcional se realiza a través de pruebas en aliento con ingestión de sustratos marcados, y midiendo la cantidad del metabolito exhalado, estas pruebas son útiles en el seguimiento de pacientes hepatópatas crónicos, especialmente en su etapa inicial donde pueden tomarse medidas encaminadas a reducir o detener su evolución.

2.7 Pruebas en aliento

Las pruebas de aliento se han utilizado durante varias décadas en pacientes con desordenes hepáticos, tanto agudos como crónicos. Estas pruebas se basan en la medición de metabolitos exhalados de sustratos previamente marcados, que son ingeridos y han sido metabolizados por el hígado. La cantidad del metabolito que aparece en el aire exhalado representa la actividad enzimática del hígado y una disminución del metabolito sirve para medir el daño hepático. El sustrato ideal es el que se metaboliza únicamente por el hígado y por lo tanto refleja selectivamente la función metabólica hepática.¹³

2.7.1 Test en aliento con carbono 13 (^{13}C)

Los test con carbono 13 en aliento han sido utilizados en la investigación gastrointestinal durante muchos años, como un método seguro, simple y no invasivo de monitorizar la función orgánica y nutricional. Han sido explotados en el estudio del vaciamiento gástrico, función hepática, función de la citocromo P450 y del crecimiento bacteriano.⁸

Los test en aliento con carbono 13 implican la ingestión de un sustrato, comúnmente los sustratos utilizados han sido acetato, cafeína, eritromicina, urea y xilosa; los cuales son marcados en uno o más grupos funcionales con carbono 13. Estos grupos funcionales marcados con ^{13}C son escindidos del resto de la molécula del sustrato por acción de enzimas específicas. Los grupos funcionales finalmente se oxidan a ^{13}C enriquecido con CO_2 y se excreta en el aliento. En la muestra de aliento obtenida se realiza el radio ^{13}C : ^{12}C y se mide por espectrometría de masa del isótopo.^{8, 10, 12}

Los test en aliento distinguen entre dos grupos o dos poblaciones en base a la diferencia en la recuperación de CO_2 marcado. Para que un test en aliento tenga utilidad, debe ser comparado con un método diagnóstico ya establecido.¹⁰

2.7.2 Test de función hepática en aliento

Históricamente los exámenes sanguíneos se han empleado para identificar y monitorizar a pacientes con hepatopatías. Estos test reflejan el daño hepatocelular pero no cuantifican la reserva funcional hepática. Así, mientras que se puede diagnosticar confiablemente la enfermedad hepática avanzada, la reserva hepática es pobremente definida. Test sobre la función hepática se han desarrollado para explorar la funcionabilidad citosólica, microsomal y de sistemas de enzimas mitocondriales. Estos test proveen información acerca de predicción sobre el pronóstico a largo plazo, monitorización de la progresión de la enfermedad hepática, seguimiento de los efectos de un régimen terapéutico y sobre la decisión del tiempo óptimo para el transplante.⁸

2.7.3 Metacetina

La metacetina es un derivado de la fenacetina, se metaboliza rápidamente por el citocromo P450 y carece de toxicidad en pequeñas dosis, sin embargo es un buen sustrato para evaluar la actividad enzimática del citocromo P450. En células hepáticas sanas la ^{13}C -metacetina se absorbe rápidamente y con un único paso de O-dealquilación en la citocromo P450 1A2 se convierte en CO_2 y acetaminofén. Como la fenacetina, la metacetina sufre un extenso primer paso de aclaramiento y cualquier metabolito o metacetina marcada remanente son excretados a través de la orina. En pacientes con enfermedad hepática crónica demostrada histológicamente, la tasa de O-dealquilación de metacetina, evaluada por el test de metacetina en aliento, refleja con precisión el grado de

daño hepático. En pacientes con hepatitis crónica o cirrosis hepática se reduce significativamente el nivel de metacetina. El test de metacetina en aliento confiablemente distingue entre cirrosis temprana (Child A) y pacientes no cirróticos con una sensibilidad de 95% y una especificidad del 97%; a pesar de esto no se ha integrado el test de metacetina a la práctica clínica diaria.¹³

2.7.4 Prueba de aliento con ¹³C Metacetina

La prueba consiste en administrar una carga oral de ¹³C-metacetina a una dosis de dos miligramos por kilogramo de masa corporal en sujetos que tengan ocho horas de ayuno. La metacetina se disuelve en 50 mililitros de agua o en 100 mililitros de te. La metacetina pasa por el estómago sin ser modificada y al llegar al duodeno se absorbe y se transporta por la sangre al hígado. En el hepatocito se oxida en el sistema mitocondrial liberando el ¹³C, el ¹³C es transportado en la sangre hacia los pulmones donde se exhalará como ¹³CO₂. Se obtiene una muestra de aliento inmediatamente antes de tomar el substrato y luego a los 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120, 150 y 180 minutos tras la ingestión. Dichas muestras se guardan en bolsas de mylar (plástico aluminizado impermeable a gases). Se le solicita a los sujetos que eviten cualquier actividad durante este periodo. El software despliega el porcentaje de la recuperación de la dosis de ¹³C por hora (PDR) y el porcentaje acumulativo de 2 horas de la recuperación de la dosis de ¹³C (CPDR).^{17, 19}

En el test de ¹³C-metacetina en aliento, la molécula que se marca es la metacetina con átomos de carbono enriquecidos con el isótopo estable de masa 13 (¹³C), el cual es un isótopo natural y su ventaja es que es un isótopo estable no radioactivo.³

La metacetina es una droga con un radio de extracción hepático alto, más de 0.8 y por esta razón, es dependiente del flujo sanguíneo del hígado. Los pacientes con cirrosis hepática avanzada generalmente tienen un flujo sanguíneo bajo debido a la hipertensión portal y a los cortocircuitos portosistémicos; en adición al funcionamiento hepático afectado, un nivel bajo de ¹³C metacetina medido en aliento tras la ingestión de ¹³C metacetina podría reflejar la presencia de los cortocircuitos.¹

2.7.5 Interpretación de la prueba

Al realizar el test de metacetina marcada con carbono 13, si el resultado obtenido del porcentaje acumulativo de la recuperación de la dosis (CPRD) es menor a quince puntos, se interpreta como un mal funcionamiento hepático.^{17,19}

2.7.6 Indicación y relevancia en el diagnóstico e investigación médica

El test de ¹³C-metacetina en aliento es útil para la investigación de la biotransformación hepática microsomal, para cuantificar la funcionalidad del

citocromo P450 y para realizar diagnóstico de enfermedades hepáticas y monitorizar manejo de dietas hipocalóricas.¹⁹

2.7.7 Utilidad en la práctica clínica

Petrolati y colaboradores estudiaron el test de ¹³C metacetina para el monitoreo de la función hepática en pacientes antes y después del trasplante hepático y determinaron que este test es una herramienta simple y potencialmente útil para el seguimiento de la función hepática¹⁶

Lalazar y colaboradores determinaron que el test de metacetina en aliento es una herramienta útil para identificar la fibrosis hepática y que su uso puede evitar la necesidad de realizar biopsias hepáticas ya que es una alternativa no invasiva.¹¹

En un estudio realizado por Ciccocioppo sobre la función hepática en sujetos de edad avanzada mediante el uso del test de ¹³C-metacetina en aliento, se concluyó que una desventaja del uso del isótopo 13 de carbono, es que se sobreestima la producción endógena de CO₂ la cual difiere con la edad.²

Festi y colaboradores realizaron un estudio sobre la medida de la masa hepática funcional a través del test de ¹³C-metacetina y ¹³C-fenilalanina en aliento y los compararon con la escala de Child Pugh, determinaron que el test de metacetina en aliento representa un método diagnóstico seguro y preciso para evaluar la masa hepática funcional.³

Oliveira y colaboradores evaluaron el test de metacetina en pacientes con hepatitis C crónica, encontraron que los parámetros del test se correlacionan con el estado necroinflamatorio hepático y que el test es sensible para identificar la presencia de cirrosis.¹⁴

Los estudios que hasta el momento se han realizado sobre el test de ¹³C-metacetina en aliento concluyen que este test es un método no invasivo, fácil de realizar, preciso y seguro para determinar la función hepática, y que podría integrarse a los estudios que día a día se realizan en la práctica clínica.^{2, 3, 11, 12, 13, 16}

III. OBJETIVOS

3.1 General:

Estudiar la reserva funcional hepática mediante el test de ^{13}C -metacetina en aliento de pacientes con hepatopatía crónica del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

3.2 Específicos

- 3.2.1 Evaluar la reserva funcional hepática en pacientes con cirrosis hepática
- 3.2.2 Determinar la reserva funcional hepática en pacientes con hepatitis crónica
- 3.2.3 Establecer diferencias entre los valores de reserva funcional hepática de pacientes con hepatopatía crónica con controles sanos

IV. MATERIAL Y METODOS

4.1 Tipo de estudio

Casos y Controles

4.2 Población

Pacientes ingresados o de consulta externa con diagnóstico de hepatopatía crónica del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, en los meses de Junio del 2009 – Septiembre 2011. Además se evaluó un grupo de control sano, sin enfermedad hepática o uso de medicamentos que afecten la función hepática, de la misma unidad hospitalaria.

4.3 Muestra

Se seleccionaron 26 pacientes con hepatitis crónica, 24 pacientes con cirrosis hepática y 22 pacientes con pruebas hepáticas normales y que se encontraban hospitalizados por otras patologías.

4.4 Unidad de Análisis

Pacientes ingresados o de consulta externa del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social con diagnóstico de hepatopatía crónica. Grupo de control sano

4.5 Criterios de Inclusión y Exclusión

Inclusión

- Paciente con diagnóstico de hepatopatía crónica
- Mayores de 18 años
- Afiliados al Seguro Social
- Ambos sexos

Exclusión

- Pacientes con encefalopatía amoniaca
- Pacientes con hematemesis
- Presencia de hepatocarcinoma

- Uso de medicamentos que afecten el sistema oxidativo mitocondrial del hepatocito

4.6 Variables Estudiadas

Variable	Definición de Variable	Tipo de Variable	Escala de Medición	Unidad de Medición
Sexo	Condición orgánica masculina o femenina de los seres vivos.	Categórica	Nominal Dicotómica	Femenino Masculino
Edad	Cada uno de los períodos en que se considera dividida la vida humana	Numérica	Razón Discreta	Años
Test de ¹³C Metacetina	Test que evalúa la reserva funcional hepática mediante la ingestión de metacetina marcada con carbono 13 con recolección posterior de muestras de aliento	Numérica	Razón Continua	Porcentaje
Clasificación de Child Pugh	Sistema de graduación en el que se asigna un riesgo numérico con base en los resultados de albúmina, bilirrubina, tiempo de protrombina, presencia de ascitis y encefalopatía	Categórica	Ordinal	Grado A Grado B Grado C
Pruebas de función hepática	Pruebas o exámenes de laboratorio que se utilizan para evaluar el funcionamiento del hígado	Numérica	Razón Continua	Aspartato Amino Transferasa Alanino Amino Transferasa Bilirrubinas Gamaglutamil Transferasa Globulina Albúmina Amonio

4.7 Instrumento de recolección de datos

Ver anexo No.1

4.8 Procedimientos para la recolección de información

Realización de trabajo de campo

En el tiempo estipulado se realizó el test de ^{13}C -metacetina a los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Previo a esto se obtuvo un consentimiento informado de forma escrita. Posteriormente se llenó el instrumento de recolección de datos.

Para realizar el test de ^{13}C -metacetina, un día antes se indicó al paciente que debía realizar un ayuno de 8 horas como mínimo. El día de la realización del test, se tomaron dos muestras basales, cada muestra se recolectó en bolsas especiales y se le indicó al paciente que debía de inspirar profundo y luego exhalar el aire hacia las bolsas. Se tomó la primera muestra como la hora de inicio y luego cada 10 minutos se realizó el mismo procedimiento durante un período de una hora. Cada muestra se rotuló con el nombre del paciente, su afiliación, la fecha y la hora en que fueron tomadas. Al tener todas las muestras se analizaron en el cromatógrafo de emisión infraroja siemens®, el cual nos dio los resultados.

4.9 Procedimientos para garantizar aspectos éticos de la investigación

Autorización del hospital

Previo a iniciar la investigación, se presentó el tema al Comité Docente del Departamento de Medicina Interna del Hospital General de Enfermedades, para solicitar su autorización.

Aspectos éticos de la Investigación

- Valor social o científico: La información obtenida nos ayudó a establecer si el test de ^{13}C Metacetina determina la reserva funcional hepática en pacientes guatemaltecos del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, recomendando su implementación como test de tamizaje.
- Validez científica: el presente es un estudio prospectivo, el cual cumple con los principios y métodos científicos aceptados.
- Selección equitativa de los sujetos: la selección de los participantes se basó en la aparición de los casos según consultaron al hospital tanto en el área de consulta externa como encamamiento en el Hospital General de Enfermedades, con diagnóstico de hepatopatía crónica y un grupo control sin afección hepática, sin importar status social, etnia ni sexo.

- Razón de riesgo/beneficio: los riesgos en la realización de esta investigación para los participantes no existieron. Los beneficios que se obtuvieron de la investigación se reflejaron en la realización de una evaluación de la reserva funcional hepática por un método no invasivo.
- Evaluación independiente: el investigador de este trabajo declaró no tener ningún conflicto de interés en la realización del mismo, ya sea económica, intelectual o de otra índole.

Alcances y Limitaciones de la investigación

Se obtuvo la información por medio de un instrumento de recolección de datos del cual el investigador llenó y extrajo información del expediente clínico, así como de los resultados obtenidos de la realización del test de ¹³C-Metacetina en aliento, previa autorización del consentimiento informado.

Las limitaciones de este estudio se relacionaron con la disponibilidad de participación de los sujetos de la investigación así como de sus expedientes clínicos.

4.10 Procedimiento de análisis de la información

Los datos obtenidos en el instrumento de recolección de datos se introdujeron en una hoja de datos de Excel. Luego se procesó esta información con EpiInfo versión 2007 y se obtuvo frecuencias y porcentajes, así se compararon los resultados utilizando test paramétricos y no paramétricos. Para comparar variables se utilizó Chi cuadrado y para variables numéricas se utilizó t de Student. Se realizó análisis multivariado ANOVA y análisis Post Hoc con test de Bonferroni. Se consideró el valor de p estadísticamente significativo < 0.05. Se realizó análisis de sensibilidad y especificidad del test de ¹³C metacetina. La información obtenida se presentó en tablas con medias y desviación estándar y gráficas de barras, las cuales mostraron los resultados de la investigación.

V. RESULTADOS

TABLA 2
CARACTERISTICAS BASALES DE LA POBLACION EN ESTUDIO

	Control Sano x (σ)	Cirrosis x (σ)	Hepatitis x (σ)	Valor de p
Edad	53 (+/-19)	57 (+/-15)	51 (+/-15)	0.417
Peso	140.1 (+/-15.4)	143.9 (+/-19.7)	145.1 (+/-15.4)	0.569
Talla	1.61 (+/-0.6)	1.61 (+/-0.7)	1.62 (+/-0.5)	0.954
Proteínas	6.22 (+/-0.9)	6.03 (+/-1.2)	6.74 (+/-1.1)	0.069
Albúmina	3.36 (+/-3.36)	2.67 (+/-0.82)	3.23 (+/-1.08)	0.012*
Globulina	2.86 (+/-0.49)	3.35 (+/-0.81)	3.41 (+/-0.54)	0.007*
TP	13.45 (+/-1.08)	16.9 (+/-4.5)	16.67 (+/-4.60)	0.005*
INR	1.05 (+/-0.1)	1.38 (+/-0.38)	1.45 (+/-0.53)	0.002*
TGO	28.64 (+/-7.06)	56.83 (+/- 35.38)	227.6 (+/-346.43)	0.003*
TGP	30.55 (+/-10.04)	40.58 (+/- 16.73)	304.19 (+/-626.12)	0.019*
GGT	40.5 (+/-15.3)	233 (+/-291.2)	215.35 (+/-222)	0.006*
Bilirrubina Total	0.43 (+/-0.29)	2.2 (+/-3.6)	3.49 (+/-4.78)	0.016*
Bilirrubina Directa	0.81 (+/-0.1)	0.36 (+/-0.92)	2.46 (+/-4.45)	0.005*
Bilirrubina Indirecta	0.35 (+/-0.24)	1.96 (+/-3.26)	1.05 (+/-0.67)	0.026*
Amonio	10.59 (+/-5.3)	30.91 (+/- 21.06)	18.88 (+/-14.93)	0.0001*
Hemoglobina	11.5(+/-2)	11.4 (+/-1.8)	13.2 (+/-2.9)	0.015*
Hematocrito	34.5 (+/-6.48)	33.82 (+/-4.62)	38.23 (+/-8.9)	0.064
Sedimentación	19.6 (+/-17.1)	17.2 (+/-17.8)	13.19 (+/-14.03)	0.386
PCR	4.13 (+/-5.95)	12.5 (+/-20.9)	6.6 (+/-7.45)	0.092

TP: Tiempo de protrombina, INR: Radio internacional normalizado, TGO: Transaminasa glutámico-oxalacética, TGP: Transaminasa glutámico-pirúvica, GGT: Gama glutamil transpeptidasa, PCR: Proteína C reactiva

*Se aplicó análisis Post Hoc de Bonferroni

TABLA 3
ANALISIS POST HOC

		Cirrosis	Hepatitis	Control Sano
Albúmina	Control Sano	0.028*	0.057	----
	Cirrosis	----	0.032*	0.028*
	Hepatitis	0.032*	----	1
Globulina	Control Sano	0.031*	0.011*	----
	Cirrosis	----	1	0.031*
	Hepatitis	1	----	0.011*
TP	Control Sano	0.0098	0.017*	----
	Cirrosis	----	1	0.009*
	Hepatitis	1	----	0.017*
INR	Control Sano	0.023*	0.003*	----
	Cirrosis	----	1	
	Hepatitis	1	----	0.023*
TGO	Control Sano	1	0.005*	----
	Cirrosis	----	0.016*	1
	Hepatitis	0.16	----	0.005*
TGP	Control Sano	1	0.044*	----
	Cirrosis	----	0.048*	1
	Hepatitis	0.048*	----	0.044*
GGT	Control Sano	0.01*	0.02*	----
	Cirrosis	----	1	0.01*
	Hepatitis	1	----	0.02*
Bilirrubina Total	Control Sano	0.25	0.013*	----
	Cirrosis	----	0.714	0.25
	Hepatitis	0.714	----	0.013*
Bilirrubina Directa	Control Sano	1	0.011*	----
	Cirrosis	----	0.25	1
	Hepatitis	0.25	----	0.11
Bilirrubina Indirecta	Control Sano	0.22	0.648	----
	Cirrosis	----	0.338	0.22
	Hepatitis	0.338	----	0.648
Amonio	Control Sano	0.000*	0.197	----
	Cirrosis	----	0.023*	0.000*
	Hepatitis	0.023*	----	0.197
Hemoglobina	Control Sano	1	0.056	----
	Cirrosis	----	0.028*	1
	Hepatitis	0.028*	----	0.056

*Estadísticamente significativa

TP: Tiempo de protrombina INR: Radio internacional normalizado TGO: transaminasa glutámico-oxalacética TGP: Transaminasa glutámico-piruvica GGT: Gama glutamil transpeptidasa

TABLA 4
RESULTADOS DEL TEST DE ¹³C METACETINA

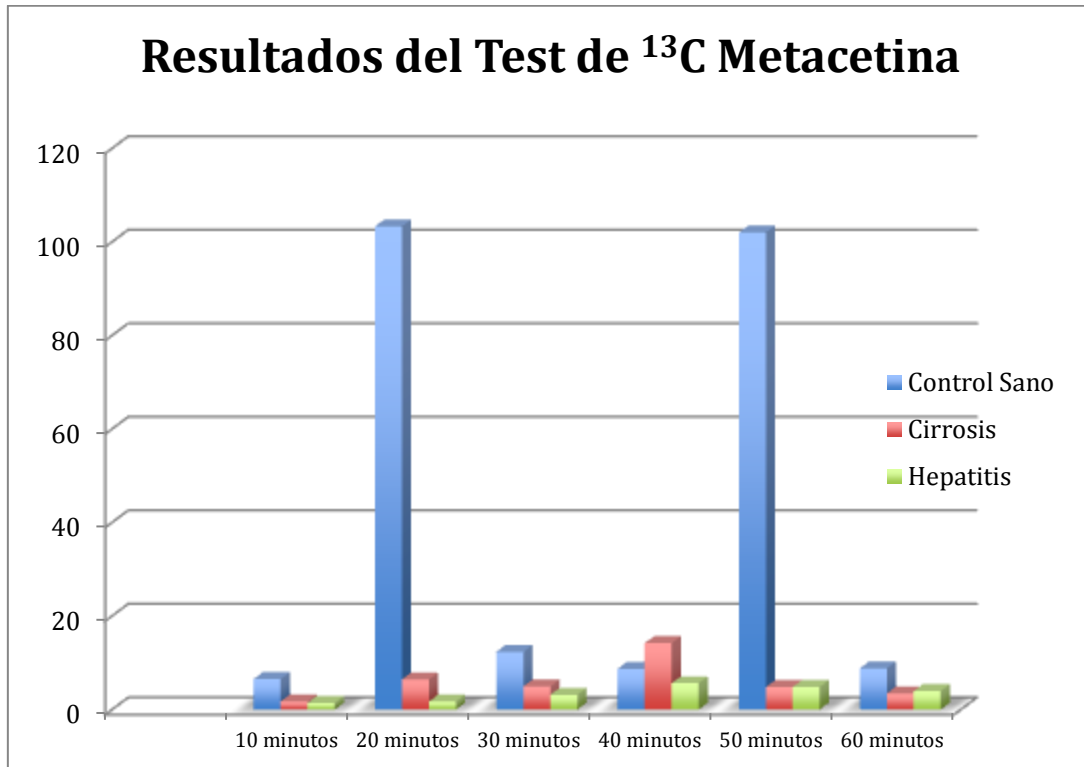
Test de Metacetina	Control Sano x (σ)	Cirrosis x (σ)	Hepatitis x (σ)	Valor de p
10 minutos	6.5 (6.7)	1.73 (2.67)	1.43 (2.74)	0.0001
20 minutos	103.3 (35.8)	6.42 (8.78)	1.72 (2.86)	0.0001
30 minutos	12.33 (10)	4.94 (6.36)	3.15 (5.16)	0.0001
40 minutos	8.7 (10.37)	14.19 (38.1)	5.62 (6.20)	0.346
50 minutos	101.99 (41.18)	4.78 (5.67)	4.81 (5.83)	0.0001
60 minutos	8.82 (11.06)	3.45 (5.04)	3.93 (5.66)	0.035

TABLA 5
COMPARACION DEL TEST DE ¹³C METACETINA ENTRE PACIENTES SANOS Y CON HEPATOPATIA

	RESERVA HEPATICA			Valor p*	OR (IC 95%)
	TOTAL	BAJA f (%)	NORMAL f (%)		
PACIENTES SANOS	22	2 (9)	20 (90.9)	< 0.001	22.7 (6-89)
PACIENTES CON HEPATOPATIA	50	48 (96)	2 (4)		

*X² de Pearson

GRAFICA 2



VI. ANALISIS Y DISCUSION

En la tabla 1 se muestra la distribución de las variables no dependientes y las características demográficas de los pacientes del estudio. En relación a edad, peso y talla se observa que no existe diferencia estadísticamente significativa, lo cual nos indica que los grupos estudiados son homogéneos. En relación a las variables que miden el funcionamiento hepático como los tiempos de coagulación, la albúmina y las transaminasas nos muestran que existió diferencia significativa entre los grupos, particularmente entre el grupo de pacientes con cirrosis frente al grupo control. Las transaminasas elevadas predominaron en el grupo de pacientes con hepatitis, frente a los otros dos grupos, con una media para AST de 227.6(+/-346.43) y para ALT de 304.19 (+/-626.12) en el grupo de hepatitis crónica, lo cual refleja el aspecto inflamatorio de la enfermedad, que es la característica bioquímica principal en este grupo de pacientes. La elevación del valor de amonio sobre los niveles normales, se observó particularmente en los pacientes cirróticos con una media 30.91(+/-21.06), lo cual roza el borde para considerar hiperamonemia, aunque ninguno de los pacientes presentaba encefalopatía clínica; sin embargo no podemos excluir que aquellos pacientes con valores de 51 presentaran encefalopatía subclínica, ya que no se realizó ningún test psicosométrico o numeral. Los valores de hemoglobina presentaron diferencia significativa con valores mas bajos en el grupo control, lo cual se explica por el hecho de incluir pacientes post cirugía en este grupo.

En la tabla 2 se realizó un análisis Post Hoc que permitió realizar contrastes a posteriori para determinar que medias difieren y determinar si el análisis ha salido significativo.

En la tabla 3 se muestra la distribución de los valores de ^{13}C metacetina en el aire espirado en los tres grupos de estudio, en los diferentes periodos de tiempo de medición, según nuestro protocolo inicial (10, 20, 30, 40, 50 y 60 minutos). Todos los valores presentaron diferencias estadísticamente significativas, en los diversos periodos de tiempo, con valores más altos en el control sano frente a los casos de cirrosis y hepatitis. Esto indica que los pacientes sanos tienen mejor reserva funcional hepática, en comparación con los casos de hepatitis y cirrosis. Llama la atención en el periodo de 40 minutos la falta de correlación de esta tendencia, mostrando los pacientes cirróticos un valor mayor frente a los otros grupos, lo cual se puede explicar porque un grupo de 4 pacientes en este periodo de tiempo mostraron valores excepcionalmente altos, lo cual elevó la media. La explicación a este suceso puede darse por una mala medición de la prueba y/o un defecto en la bolsa de recolección de la muestra.

En estudios similares como el de Petrolati y colaboradores así como el de Kerr y colaboradores, se utilizó como metodología la medición del test ^{13}C metacetina en periodos de tiempo 5, 15 y 45 minutos en el primero, y en el segundo a los minutos 1, 10 y 60. Esto probablemente por el metabolismo de la metacetina, el cual por lo referido en la literatura alcanza su punto máximo entre los 45 y 60 minutos. Siendo no indispensable, por lo tanto el considerar

el resto de mediciones como en nuestro estudio. Si nosotros consideramos los valores obtenidos en la medición a los 10 y 50 minutos, la grafica 2 nos muestra la variabilidad amplia de la medición del test de metacetina en los grupos estudiados (39.8 ± 12.4 , 5.9 ± 6.95 y 3.28 ± 3.74), con una diferencia estadísticamente significativa de $p=0.0001$. Esto nos confirma que el test de metacetina nos permite valorar la reserva funcional hepática de forma no invasiva. Además hay estudios que muestran su utilidad para establecer pronóstico según su reserva funcional y estratificar a los para un posible trasplante hepático.

En la tabla 5 se compara el test de ^{13}C Metacetina en pacientes con hepatopatía crónica con pacientes sanos, presentando un OR en 22.7 (IC 6 - 89%) lo cual indica, que el test de ^{13}C metacetina se puede utilizar para separar un paciente con enfermedad hepática por baja reserva funcional de los pacientes sanos.

6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1 La reserva funcional en pacientes cirróticos y hepatópatas crónicos mediante el test de 13 C metacetina es baja frente a los controles sanos.

- 6.1.2 Los pacientes con resultado del Test de 13 C metacetina inferior a 15, tienen mayor riesgo de tener hepatopatía.

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1 Implementar el test de ^{13}C metacetina para medir la reserva funcional del paciente cirrótico y con hepatopatía crónica.

- 6.2.2 El test de metacetina puede utilizarse para detectar pacientes con sospecha fallo hepático.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Candelli M. et al. **Letter to the Editors** Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2004; 19:243
2. Ciccocioppo R. et al. **Study of liver function in healthy elderly subjects using the 13C-methacetin breath test** Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2003; 17(2): 271-272
3. Festi D. et al. **Measurement of hepatic functional mass by means of 13C-methacetin and 13C-phenylalanine breath test in chronic liver disease: Comparison with Child Pugh score and serum bile acid level** World Journal of Gastroenterology 2005; 11(1): 142-148
4. Ganne-Carri'e N. et al. **Accuracy of Liver Stiffness Measurement for the Diagnosis of Cirrhosis in Patients With Chronic Liver Diseases** Hepatology 2006; 44:1511 - 1517
5. Garcia Leonel et al. **Blancos terapéuticos potenciales para revertir la cirrosis hepática** Revista Medica de Chile 2007; 135:783-791
6. Heidelbaugh J. and Michael Bruderly. **Cirrhosis and Chronic Liver Failure: Part I. Diagnosis and Evaluation** American Family Physician Journal 2006; 74:756-762
7. Heidelbaugh J. and Maryann Sherbondy. **Cirrhosis and Chronic Liver Failure: Part II. Complications and Treatment** American Family Physician Journal 2006; 74:767 - 776
8. Isoanalytical: **Carbon-13 (13CO₂) Breath Testing** [ON-LINE] Disponible en: <http://www.iso-analytical.co.uk/gastrointestinal.html> 29 marzo 2009
9. Kasper et al.: **Harrison: Principios de Medicina Interna**; 16 ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2006. 2t
10. Klein Peter. **13C Breath Tests: Visions and Realities** Journal of Nutrition 2001; 131: 1637 – 1642

11. Klein Richard: **Focus Area 26 Substance Abuse Progress Review** [ON-LINE] Disponible en: http://www.cdc.gov/nchs/about/otheract/hpdata2010/focus_areas/fa26_2_ppt/fa26-sa2_ppt.htm 29 marzo 2009
12. Lalazar G. et al. **A Continuous 13C Methacetin Breath Test for Noninvasive Assessment of Intrahepatic Inflammation and Fibrosis in Patients With Chronic HCV Infection and Normal ALT** Journal of Viral Hepatitis 2008; 15(10):716-728
13. Lalazar G. et al. **Point of care continuous 13C-methacetin breath test improves decision making in acute liver disease: Results of a pilot clinical trial** World Journal of Gastroenterology 2009; 15(8): 966-972
14. Oliveira Ana. et al. **13C-methacetin breath test in hepatitis C chronic liver disease** Arquivos de Gastroenterología 2006; 43(1):41-44
15. Pan American Health Organization, PAHO: **Estadísticas de salud en las Américas Edición 2006** [ON-LINE] Disponible en: <http://www.paho.org/spanish/dd/ais/HSA2006.htm> 29 marzo 2009
16. Preskorn Sheldon et al.: **Cytochrome P450 Enzymes and Psychopharmacology** [ON-LINE] Disponible en: <http://www.acnp.org/G4/GN401000086/CH085.html> 29 marzo 2009
17. Petrolati A. et al. **13C- Metahacetin Breath Test fFor Monitoring Hepatic Function in Cirrhotic Patients Before and After Liver Transplantation** Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2003; 18(8): 785 – 790
18. Vera M. y N. Nieto. **Células estrelladas hepáticas y hepatopatía alcohólica** Revista española de enfermedades digestivas 2006; 98(9): 674-684
19. Wetzel Klaus: **13C-Breath Tests in Medical Research and Clinical Diagnosis** [ON-LINE] Disponible en: <http://www.fan-gmbh.de/docs/13c-breathtests.pdf> 29 marzo 2009
20. Yamada Tadataka.: **Principals of Clinical Gastroenterolgy; USA:** Blackwell Publishing 2008.

VIII. ANEXOS

Anexo No. 1

Instrumento de Recolección de Datos

Nombre: _____

Edad: _____ Afiliación: _____

Sexo: _____

Valores de:

ASAT		TP	
ALAT		TPT	
Bilirrubina Directa		Proteínas Totales	
Bilirrubina Indirecta		Relación A/G	
Albumina		Globulina	
INR		DHL	
GGT		Fosfatasa alcalina	

Clasificación de Child – Pugh: _____

Test de Metacetina:

Test de Metacetina	Valor
10 Minutos	
20 Minutos	
30 Minutos	
40 Minutos	
50 Minutos	
60 Minutos	

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada 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 la reproducción o comercialización total o parcial.