

**DEPARTAMENT DE MEDICINA INTERNA.
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE
BARCELONA.**

**Treball d'investigació. Convocatòria Setembre
2011.**

- **Autor:** Meritxell Ventura Cots.
- **Títol:** Estudi descriptiu de factors associats a l'encefalopatia hepàtica en pacients en llista de trasplantament hepàtic.
- **Director:** Joan Córdoba Cardona.

CERTIFICAT DEL DIRECTOR O CO-DIRECTOR DEL TREBALL D'INVESTIGACIÓ.

Joan Córdoba Cardona, professor del departament de medicina de la universitat autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR,

Que el treball titulat “Estudi descriptiu de factors associats a l’encefalopatia hepàtica en pacients en llista de trasplantament hepàtic” ha estat realitzat sota la meva direcció per la llicenciada Meritxell Ventura Cots, trobant-se en condicions de ser presentat com un treball d’investigació de 12 crèdits, dins del programa de Doctorat de Medicina Interna (Curs 2010-2011) a la convocatòria de setembre.

Barcelona a 31 d’agost de 2011.

A square box containing a handwritten signature in black ink. The signature is stylized and appears to be the name 'Joan Córdoba Cardona'.

1.-RESUM.

2.-INTRODUCCIÓ.

3.-OBJECTIUS.

4.-MATERIAL I MÈTODES.

4.1 Variables.

4.2 Definicions.

4.3 Anàlisis estadístic.

5.-RESULTATS.

5.1 Característiques generals

5.2 Comorbilitats.

5.3 Etiologia de la cirrosi i grau de disfunció hepàtica.

5.4 Descompensacions

5.5 Infeccions

5.6 Tractament farmacològic

5.7 Paràmetres analítics.

6.-DISCUSIÓ.

7.-CONCLUSIONS.

8.-BIBLIOGRAFIA.

1.-RESUM:

L'encefalopatia hepàtica (EH) és una complicació greu i freqüent de la cirrosi hepàtica, l'associació entre EH i la presència de nivells elevats d'amoni en sang ha estat àmpliament descrita. L'amoni es genera a nivell intestinal a través de diferents mecanismes; una part és aportat a través de la dieta, una altra part prové de la deaminació de la glutamina i finalment a través de la metabolització de la urea per les ureases presents a la flora intestinal, S'han descrit múltiples factors precipitants de l'EH.

No obstant no en tots els pacients amb EH hi ha un factor precipitant identificable i no tots els que presenten un d'aquests factors desenvolupen un episodi d'EH; això es pot explicar per l'existència de factors predisposants. Un d'aquests factors predisposants pot ser la glutaminasa i en concret la variabilitat genètica que pugui presentar aquest enzim ja que això implicarà un canvi en la predisponibilitat individual a patir EH sota els mateixos factors precipitants. En l'estudi que es presenta s'estudia la presència de factors que puguin associar-se amb major freqüència a l'EH i que podrien suposar un factor de confusió en realitzar posteriorment l'anàlisi de factors de predisposants genètics.

Existeixen diferències entre els pacients que presenten EH i els que no en quant a gravetat de la disfunció hepàtica (MELD 19 vs 14 $p < 0,01$); associació de l'EH amb la presència d'infeccions (PBE, bacterièmia espontània i ITU's $p = 0,03$ $0,01$ i $< 0,01$ respectivament); nombre de descompensacions no infeccioses ($p < 0,01$), tractament farmacològics (norfloxacina i betabloquejants $p = 0,01$ i $0,02$) i paràmetres analítics (INR, bilirrubina $p = 0,04$ i $0,02$).

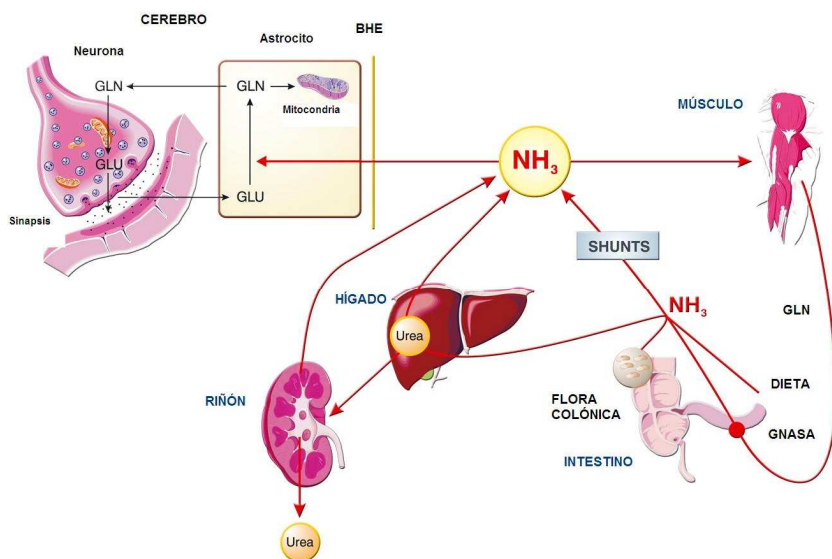
Conclusió: Existeixen diferències entre els pacients que presenten EH i els que no. Cal estratificar els pacients en grups amb similars característiques per portar a terme un estudi sobre la predisposició genètica a patir EH.

2.-INTRODUCCIÓ:

L'encefalopatia hepàtica (EH) és una complicació greu i freqüent de la cirrosi hepàtica. Inclou un ampli espectre d'alteracions neuropsiquiàtriques; desde una disàrtria fins al coma hepàtic. L'EH es presenta en pacients amb disfunció hepàtica ja sigui aguda (insuficiència hepàtica aguda) o crònica (cirrosi hepàtica- CH) o bé en relació a la presència de shunts porto-sistèmics en pacients sense afectació hepàtica. (1)

Els pacients amb cirrosi hepàtica evolucionada la freqüència d'EH es situa entre el 30-45% la supervivència a l'any d'aquests es situa al voltant del 50%. (2).

L'associació entre l'encefalopatia i la presència de nivells elevats d'amoni en sang ha estat àmpliament descrita. L'amoni es genera a nivell intestinal a través de diferents mecanismes; una part és aportat a través de la dieta, una altre part prové de la deaminació de la glutamina i finalment a través de la metabolització de la urea per les ureases presents a la flora intestinal. La Glutaminasa és l'enzim que metabolitza la deaminació de la glutamina i que juga un paper important en el desenvolupament de l'EH (3).



S'han descrit múltiples factors precipitants de l' EH, entre ells processos infecciosos, alteracions hidroelectrolítiques, farmacològics (diürètics), l'hemorràgia digestiva, l'insuficiència renal i l'estrenyiment; aquest tenen una associació temporal amb el desenvolupament de l'episodi d' EH i la seva correcció sol implicar també la resolució de l'episodi. No obstant no en tots els pacients amb EH hi ha un factor precipitant identificable i a més a més no tots els que presenten un d'aquests factors precipitants desenvolupen un episodi d' EH; això es pot explicar per l'existència de factors predisposants que són aquells que causen alteracions a nivell hepàtic o a nivell de la circulació porto-sistèmica que facilita el desenvolupament de l' EH (4). Un d'aquests factors predisposants pot ser la glutaminassa i en concret la variabilitat genètica que pugui presentar aquest enzim ja que això implicarà un canvi en la predisponibilitat individual a patir EH sota els mateixos factors precipitants. Aquest fet dona suport a la hipòtesis que existeix una predisposició genètica a desenvolupar amb més freqüència i intensitat hiperammonèmia i per tant patir amb major freqüència EH. Ja s'ha comprovat en altres estudis l'existència de variacions en la regió promotora del gen de la glutaminassa que afavoreixen l'aparició EH. (5).

Identificar els pacients portadors d'aquests gens ens pot fer establir una vigilància més estricta sobre ells, intentant evitar el desenvolupament d'episodis EH o les seves recurrències, creiem que es poden beneficiar especialment aquells pacients que es troben en llista d'espera per a rebre un trasplantament hepàtic.

La prioritat en rebre el trasplantament hepàtic s'estableix a partir del MELD, un sistema de puntuació de la gravetat de la cirrosi hepàtica i predictor de mortalitat que té en compte paràmetres analítics: bilirrubina, temps de protrombina i la creatinina, per tant els pacients no reben prioritització ni es té en compte el fet de que hagin presentat EH, no obstant aquesta és predictora de mortalitat en pacients amb malaltia hepàtica avançada (6) i prediu també un pitjor evolució després del trasplantament (7).

Ja que en els darrers anys el temps d'espera en llista s'ha incrementat i tenint en compte els fets exposats prèviament cal establir mecanismes més efectius per intentar evitar la morbi-mortalitat i les complicacions que l'EH comporta a en els pacients en llista d'espera per a TH.

L'estudi que es presenta té com a objectiu descriure i analitzar la presència de factors que puguin associar-se amb major freqüència a l'EH i que podrien suposar un factor de confusió en realitzar posteriorment l'anàlisi de possibles factors de predisposants genètics.

Es descriuen les característiques epidemiològiques d'aquest subgrup de pacients tot i comparant-los amb aquells altres que amb un mateix grau de disfunció hepàtica no han presentat EH de cara a poder estratificar correctament els grups per poder fer l'estudi genètic amb posterioritat . Per tal de realitzar aquest estudi s'han obtingut les dades dels pacients que es troben en llista de trasplantament hepàtic ja que la variabilitat en la funció hepàtica que presenten aquests pacients ens farà possible tenir una ample representació de tots els nivells de disfunció hepàtica, així com disposar d'una representació de totes les etiologies de CH, obtenir informació sobre les altres descompensacions (ascites, hemorràgia digestiva alta, síndrome hepatorenal) que desenvolupen aquests pacients i mirar si existeix associació entre aquestes i l' EH; també s'analitzarà la freqüència d'aparició d'infeccions (peritonitis bacteriana espontània- PBE, cel·lulitis, pneumònia, bacterièmia espontània del cirròtic i infeccions del tracte urinari- ITU) i la seva relació amb l'EH. Per altre banda s'ha escollit aquest grup de pacients ja que la obtenció de teixit hepàtic és accessible i incruenta pels pacients donat que es disposa dels explants hepàtics. Cal recordar que hi ha una limitació en quant a l'edat respecte als pacients que s'inclouen en llista de trasplantament hepàtic que és situa en 68 anys.

En una segona part que es troba en desenvolupament es tractarà d'intentar reproduir les troballes realitzades per al grup de Romero-Gomez (5) en quan a descriure si hi ha associació amb variacions en la regió promotora del gen de la glutaminassa o en altres gens. I també s'intentarà establir la relació entre les infeccions bacterianes i la presència de variacions a nivell genètic que puguin afavorir en igualtat de condicions l' aparició d'aquestes.

3.-OBJECTIUS:

Descriure les característiques epidemiològiques dels pacients cirròtics que han presentat EH independentment de l'etiologia d'aquesta, prenent com a referència el subgrup de pacients que es troben en llista de trasplantament hepàtic tot i comparant-los amb aquells altres que amb un mateix grau de disfunció hepàtica no han presentat EH. Per altre banda també descriure la freqüència d'aparició de les altres descompensacions i infeccions i la relació d'aquestes amb la presència o absència d' EH.

4.-MATERIAL I MÈTODES:

S'han analitzat 205 casos de pacients inclosos en llista de trasplantament hepàtic i trasplantats durant el període comprès entre el 25 de juny del 2006 i l'11 de maig del 2010 al servei de Medicina Interna-Hepatologia i Cirurgia Hepatobiliar de l'Hospital Vall d'Hebron.

4.1 Variables: De cada pacient s'han recollit les següents variables segons un protocol preestablert (annex 1):

- Variables epidemiològiques: sexe, edat, transfusions sanguines, antecedents d'addicció a drogues per via parenteral, hàbit tabàquic.
- Variables relatives als antecedents patològics del pacient. Factors de risc cardiovascular: diabetis mellitus (DM), insuficiència renal crònica (IRC), hipertensió arterial sistèmica (HTA) , presència de coinfecció per el virus de la immunodeficiència humana (VIH).
- Variables relatives a la etiologia i al desenvolupament de complicacions de la cirrosi hepàtica. En quant a la etiologia : origen viral per virus de la hepatitis B (VHB), per virus de la hepatitis C (VHC), alcohol (OH), cirrosi biliar primari (CBP), colangitis esclerosant (CE), hepatitis autoimmune, malaltia de Wilson, Hemocromatosis o criptogenètica. Respecta a les complicacions s'ha recollit els episodis d'hemorràgia digestiva, síndrome hepatorenal, ascites, hepatitis alcohòlica aguda , hepatocarcinoma (HCC), encefalopatia hepàtica episòdica (EHE), encefalopatia hepàtica crònica (EHC) i s'ha fet també especial èmfasis en els events infecciosos recollint els episodis de PBE, Bacterièmia espontània

del cirròtic, ITU, pneumònies i cel·lulitis; de totes elles s'han recollit també els gèrmens patògens; en els casos en que es van poder identificar.

-Variables relatives a la funció hepàtica i a la prioritització dins la llista de trasplantament, tant analítics com índex pronòstics : Child-Pugh , Model End-stage Liver Disease (MELD), creatinina, temps de protrombina, bilirubina, albúmina.

-Variables relatives al tractament farmacològic rebut durant l'estància en llista de trasplantament.

4.2 Definicions:

S'ha definit Encefalopatia hepàtica episòdica com les alteracions neuropsiquiàtriques presentades pels pacients i que es caracteritzaven per la presència de factors precipitants i per la seva reversibilitat un cop instaurat el tractament tant per l'encefalopatia com per aquest factors precipitants; per altre banda si aquest tipus d'encefalopatia es presenta en més de dues ocasions s'ha definit com a encefalopatia recurrent .

L' Encefalopatia hepàtica crònica implica la persistència de les alteracions tant a nivell cognitiu com a nivell motor que provoquen un impacte negatiu a nivell social i funcional en el pacient.

En quant a les infeccions definim la peritonitis bacteriana espontània com la infecció del líquid ascític en absència d'una causa quirúrgica intrabdominal tractable i el seu diagnòstic s'estableix per la presència de més de 250 leucòcits polimorfonuclears en el recompte del líquid ascític. La bacterièmia espontània s'ha definit com a la presència de hemocultius positius amb signes d'infecció sistèmica bacteriana en absència d'una focalitat.

L' hepatocarcinoma és un tumor primari del fetge que habitualment es desenvolupa sobre un fetge cirròtic, en aquest estudi i donat que s'ha realitzat sobre els pacients que es troben en llista de trasplantament hepàtic cal especificar que únicament hi ha representats els pacients amb hepatocarcinoma que es troben dins dels criteris de Milà per trasplantament (una única lesió menor o igual de 5 cm o fins a 3 lesions que cap

d'elles superi els 3 cm, sense presència d'invasió vascular sense adenopaties patològiques ni lesions metastàsiques).

En quant a índex de gravetat i disfunció hepàtica s'ha utilitzat el MELD i el CHILD; el primer Model End- stage Liver Disease és un sistema de puntuació de la gravetat de la cirrosi hepàtica i predictor de mortalitat, elaborat de forma prospectiva i amb una gran validació, que utilitza paràmetres analítics: bilirubina total, creatinina, i el temps de protrombina normalitzat segons l'estàndard internacional. Per tal d'obtenir únicament una mesura del grau de disfunció hepàtica no s'ha tingut en compte l'augment de puntuació que confereix el fet d'estar afecta d'un HCC de més de 3 cm de diàmetre.

L'índex de Child-Pugh és una escala d'estadiatge per avaluar el pronòstic d'una patologia hepàtica.

S'han definit els factors precipitants d'EH com aquells que tenen una associació temporal amb el desenvolupament de l'episodi d' EH i la seva correcció sol implicar també la resolució de l'episodi. Pel que fa als factors predisposants d' EH són aquells que comporten una alteració a nivell de la funció hepàtica o a nivell de la circulació porto-sistèmica que facilita el desenvolupament dels episodis d' EH; aquests factors no tenen una clara relació temporal amb l'episodi d' EH, solen persistir un cop resolt i són difícilment relacionables amb aquesta.

4.3 Anàlisis estadístiques:

Les variables quantitatives s'han descrit a través de la mitjana i la desviació estàndard, mentre que per les variables binàries s'han utilitzat proporcions i els intervals de confiança calculats per poblacions infinites. (IC 95%).

Les comparacions entre variables categòriques s'ha realitzat a través del test de khi quadrat de Pearson o el test exacte de Fisher si la proporció d' alguna de les variables esperades era inferior al 5%. Els mateixos testos s'han utilitzat per comparar les variables binàries i les categòriques amb més de 2 categories. Per comparar variables quantitatives amb binàries s'ha utilitzat la T-student sempre que la distribució mostral de la diferència entre les dues mitges segueixi la llei normal; si no és compleix aquesta condició s'han utilitzat proves no paramètriques, U de Mann-Whitney.

5.-RESULTATS:

5.1. Característiques generals:

La base de dades està formada per 205 pacients que han rebut un trasplantament hepàtic entre el 25 de juny de 2006 i l'11 de maig de 2010 al servei de Medicina Interna-Hepatologia i Cirurgia Hepatobiliar de l'Hospital Vall d'Hebron.

En primera instància s'ha analitzat l'edat mitjana dels trasplantats, sent de 54,79 (SD 10,01) en el total de la mostra, s'ha analitzat posteriorment l'edat en funció del sexe i de la presència d'EH (taula1), sense observar diferències significatives en les estratificacions. ($p = 0.67$ i $p = 0.06$ respectivament)

La mostra esta formada en major proporció per homes 71,7 % vs 28,3 % de dones; donat que en estudis anteriors s'ha relacionat el sexe masculí amb una pitjor evolució en aquells pacients que presenten EH (11), i tot i que en la nostra mostra no s'ha recollit la gravetat dels episodis, s'ha volgut mirar si hi ha major proporció d'homes entre els qui desenvolupen EH però no s'ha demostrat associació ($p = 0.96$).

Taula1

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Edat global	205	20	70	54,79	10,068
Homes	147	20	70	54,60	10,261
Dones	58	27	69	55,28	9,632
Encefalopatia	109	20	68	53,53	10,35
Sense Encefalop.	96	23	70	56,22	9,6

*Edat en anys complerts.

5.2. Comorbilitats:

S'han recollit dades sobre factors de risc cardiovascular així com sobre la presència d'insuficiència renal; en les següents taules es mostren els percentatges de pacients amb i sense els esmentats FRCV (taula2)

Posteriorment s'han realitzat probes estadístiques per estudiar la relació entre aquests i la seva possible associació amb l'encefalopatia hepàtica a través d'un prova de

khi quadrat ;respecta a la diabetis mellitus s'observa una relació significativa entre aquesta i el fet de presentar encefalopatia hepàtica ($p = 0,048$) observada també en altres estudis (14); per altre banda no s'observa relació entre la HTA i l' encefalopatia ($p=0.184$) així com tampoc amb l'hàbit tabàquic ($p=0.734$) ni amb la insuficiència renal crònica ($p=0,323$).

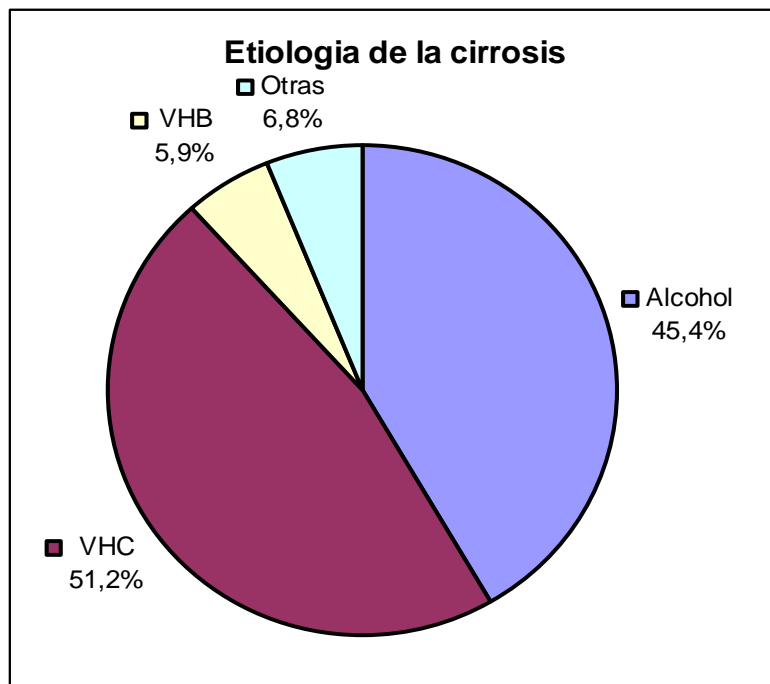
Taula2

Comorbilitat	Present n, % , [IC 95%]	Ausent n, % , [IC 5%]
Insuficièn. Renal	23 11,22% [7,59% to 16,27%]	182 88,8 % [83,73% to 92,41%]
HTA	45 21,95% [16,83% to 28,10%]	160 78% [71,9% to 83,17%]
Diabetis	53 25,85% [20,34% to 32,25%]	152 74,1% [67,75% to 79,66%]
Fumador	85 41,46% [34,94 to 48,3%]	120 58,54% [51,7 % to 65,06%]

5.3 Etiologia de la cirrosi i grau de disfunció hepàtica:

Respecte a l'etiologia de la cirrosi, la major part dels pacients un 51,2% estaven afectes de cirrosi secundària a infecció per VHC, seguit dels pacients amb patologia hepàtica secundària a l'alcohol 45,4% i com a tercera causa global més freqüent ens trobem la infecció per VHB . Tot i que les causes computades com a grup "altres" són la tercera més freqüent com a causes individuals són les menys freqüents, entre elles ens trobem: hepatitis autoimmunes (5 casos), CBP (6 casos), CE (2 casos), Hemocromatosis (1 cas primària i un altre cas associat a alcohol), Wilson (1 cas), colangitis de repetició (2 casos), Fibrosi congènita (1 cas), malaltia de caroli (3 casos), hepatitis fulminants (2 casos idiopàtics i 2 casos per VHB inclosos en els VHB). (Figura1)

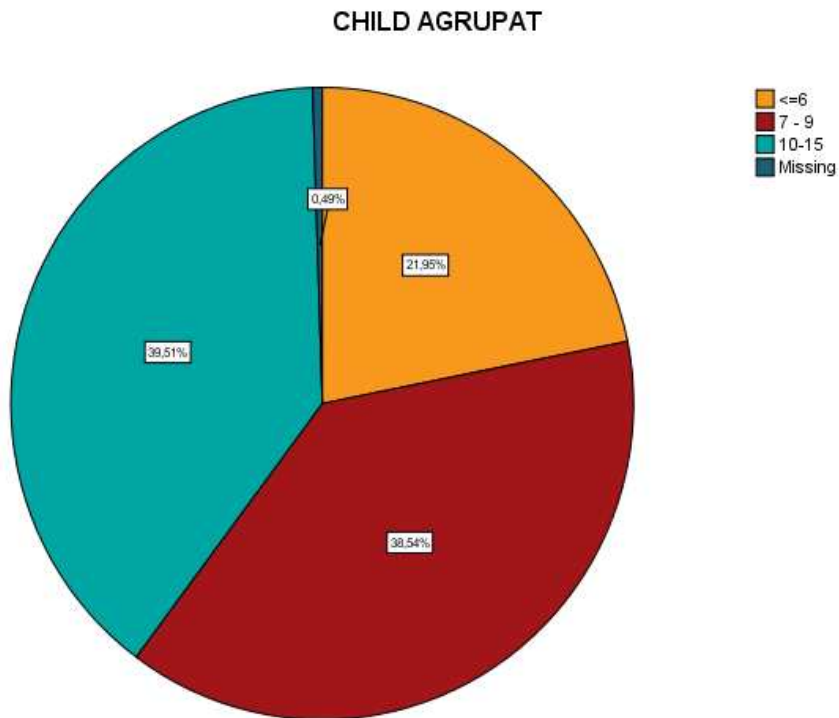
Figural



Respecta a la funció hepàtica s'han utilitzat les escales de Child-Pugh (figura2) i de MELD aquesta última sense tenir en compte l'increment en la puntuació dels pacients amb HCC de més de 3 cm per tal de poder mesurar únicament el grau de disfunció hepàtica.

Pràcticament hi ha un terç de pacients amb Child A, un terç amb Child B i un terç amb Child C per tant la mostra presenta una correcta representació de tot el ventall de disfunció hepàtica.

Figura2

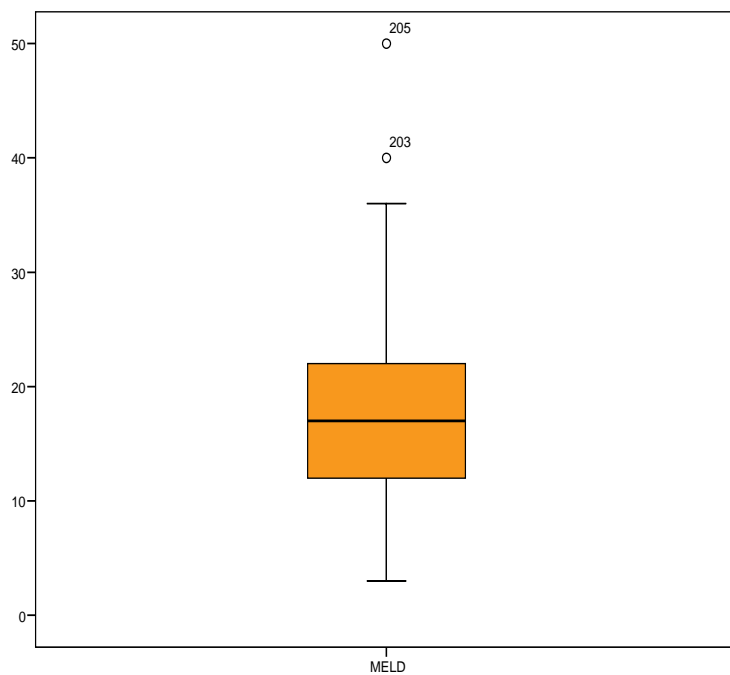


Tal com s'observa en el quadre inferior (taula3) i en la gràfica (figura 3) la mitjana de MELD es situa en 17 mentre que la mitja es situa en 17,15 punts això és atribuïble a la desviació a la dreta de la distribució així com la presència de dos valors llunyans que segueixen la mateixa tendència. En la figura 4 s'observa que la puntuació de MELD i per tant el grau de disfunció hepàtica és menor en els pacients que no han patit EH, (taula 4); aquesta associació és estadísticament significativa $p < 0.00$ (Mann-Whitney U).

Taula3:

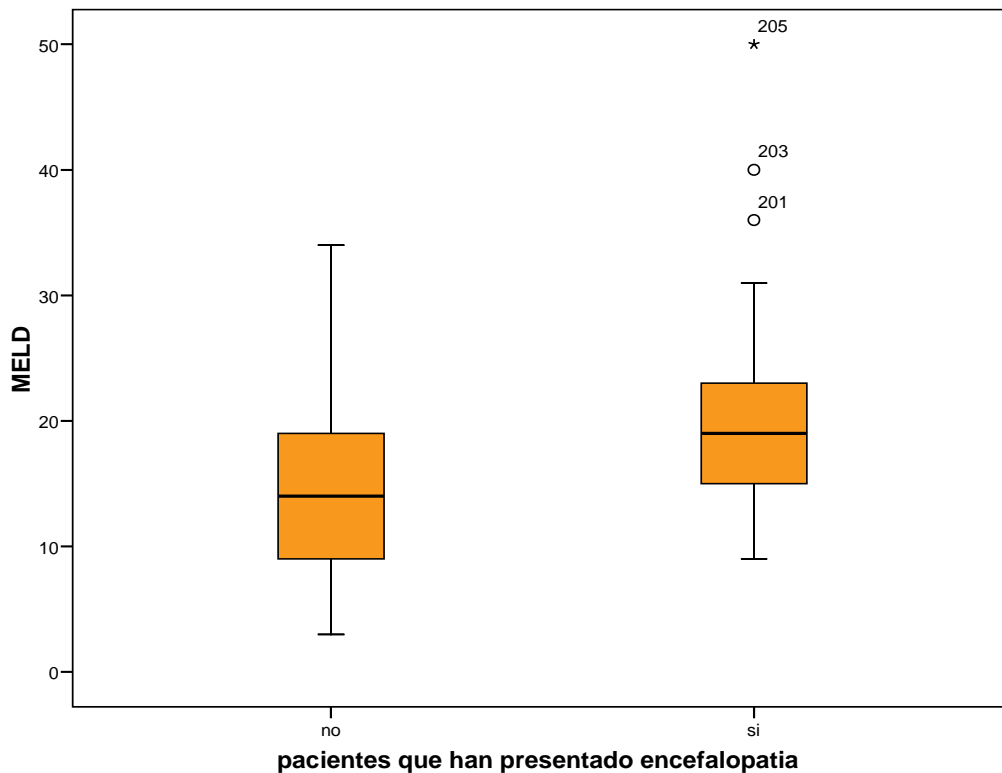
	N	Minim	Maxim	Mean	Std. Deviation	Median	95% Confidence Interval for Mean
MELD	204	3	50	17,15	7,22	17	16,16 to 18,15

Figura3



Taula i Figura 4:

	N	Minim	Maxim	Mean	Std. Deviation	Median	95% Confidence Interval for Mean
MELD no EH	96	3	34	14,93	6,94	14	13,61 to 16,24
MELD EH	96	9	50	19,68	6,72	19	18,32 to 21,04



5.4. Descompensacions:

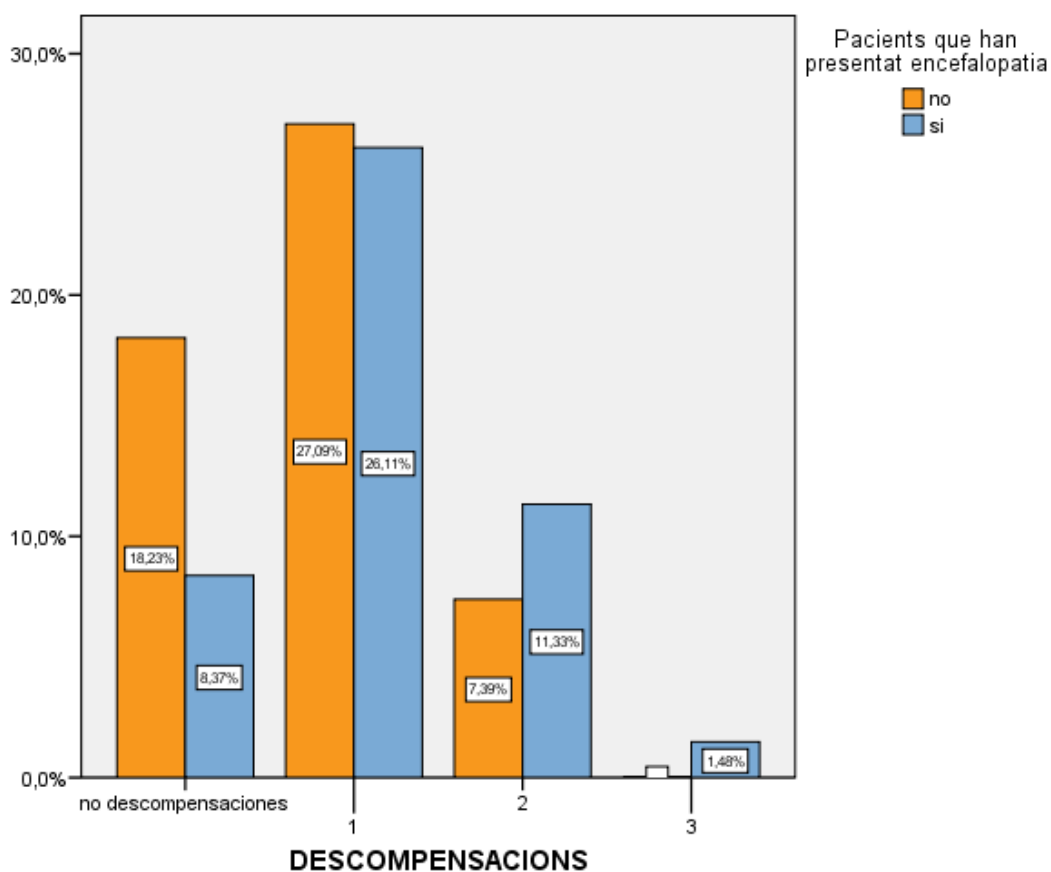
Els pacients que es troben en llista de trasplantament hepàtic han patit com a mínim una descompensació, excepte aquells que s'han posat en llista de trasplantament únicament pel fet de tenir un hepatocarcinoma sense haver patit prèviament cap descompensació (destaquem que en aquest estudi s'ha interpretat el desenvolupament d'hepatocarcinoma com a complicació d'una hepatopatia de base tot i que hi ha un petit percentatge de pacients que desenvolupen HCC sense tenir hepatopatia de base).

L' ascites es la descompensació que amb major proporció s'ha observat en els pacients en llista de TH amb un 67,16%, percentatge que coincideix amb altres sèries recollides (8), seguit de la presència d'encefalopatia 46,82% (tant si és crònica 6,83% com episòdica 45,83%) coincidint aquestes dades amb la freqüència estimada d'EH global proporcionada en altres estudis (30-45%) (1,2) [taula 5]

Taula 5:

Descompensació	Present n, % [IC 95%]	Ausent n, % [IC 95%]
Ascites	137 67,16% [60,45 to 73,23%]	67 32,84% [26,77 to 39,55%]
Encefalopatia	96 46,83% [40,12 to 53,66%]	109 53,17% [46,34 to 59,88%]
EHM	14 6,83% [4,11 to 11,14%]	197 93,17% [88,86 to 95,89%]
EHE	94 45,85% [39,17 to 52,69%]	111 54,15% [47,11 to 60,83%]
HCC	69 33,66% [27,54 to 40,38%]	136 66,34% [59,63 to 72, 46%]
SHR	7 3,41% [1,66 to 6,88%]	198 96,59% [93,12 to 98,34%]
HDA	50 24,51% [19,11 to 30,85%]	154 75,49 [69,15 to 80,89%]

Posteriorment, i donat que anteriorment ja s'ha observat que els pacients amb pitjor funció hepàtica presenten major proporció d'encefalopatia (figura 5), s'ha analitzat si el fet d'haver presentat encefalopatia hepàtica es relacionava amb el nombre de presentació d'altres complicacions no infeccioses (SHR, ascites i HDA) a través d'un test exacte de Fisher obtenint una significació $p < 0.01$. Tot i que com ja s'ha remarcat anteriorment aquest és un estudi retrospectiu i per tant no es poden establir relacions de causalitat sembla que hi podria haver una relació lineal $p < 0.01$; caldria confirmació a través d'un estudi prospectiu.



Com a anàlisis individuals de les descompensacions s'ha observat que hi ha una associació estadísticament significativa entre l'aparició d'ascites i la presentació d'encefalopatia hepàtica ($p < 0.01$); que no existeix amb aquells que han presentat uns SHR o bé una HDA.

Especial èmfasis s'ha fet en estudiar l' EH, observant en la mostra un total de 96 pacients que han presentat EH ja sigui encefalopatia episòdica (EHE) o bé crònica (EHC), aquest nombre representa un 46,83% de la mostra amb un IC 95% [40,12 a 53,66%] ; si desglossem aquestes dades entre EH episòdica i EH crònica obtenim els percentatges exposats a la (taula 6). Alguns pacients estan inclosos dins dels dos grups.

(Taula 6):

EH	Present n, % , [IC 95%]	Ausent n, % , [IC 5%]
Episòdica	94 45,85% [39,17% to 52,69%]	111 54,15 % [47,31% to 60,83%]
Crònica	14 6,83% [4,11% to 11,13%]	191 93,17% [88,86% to 95,89%]

Per altre banda destacar que d'entre els 94 pacients que pateixen EHE un 66,67% presenten encefalopatia hepàtica recurrent (taula7).

Taula7:

	número de episodios d' encefalopatia hepàtica						
	1	2	3	4	5	6	7
EH	52	14	16	4	2	5	1

5.5 Infeccions

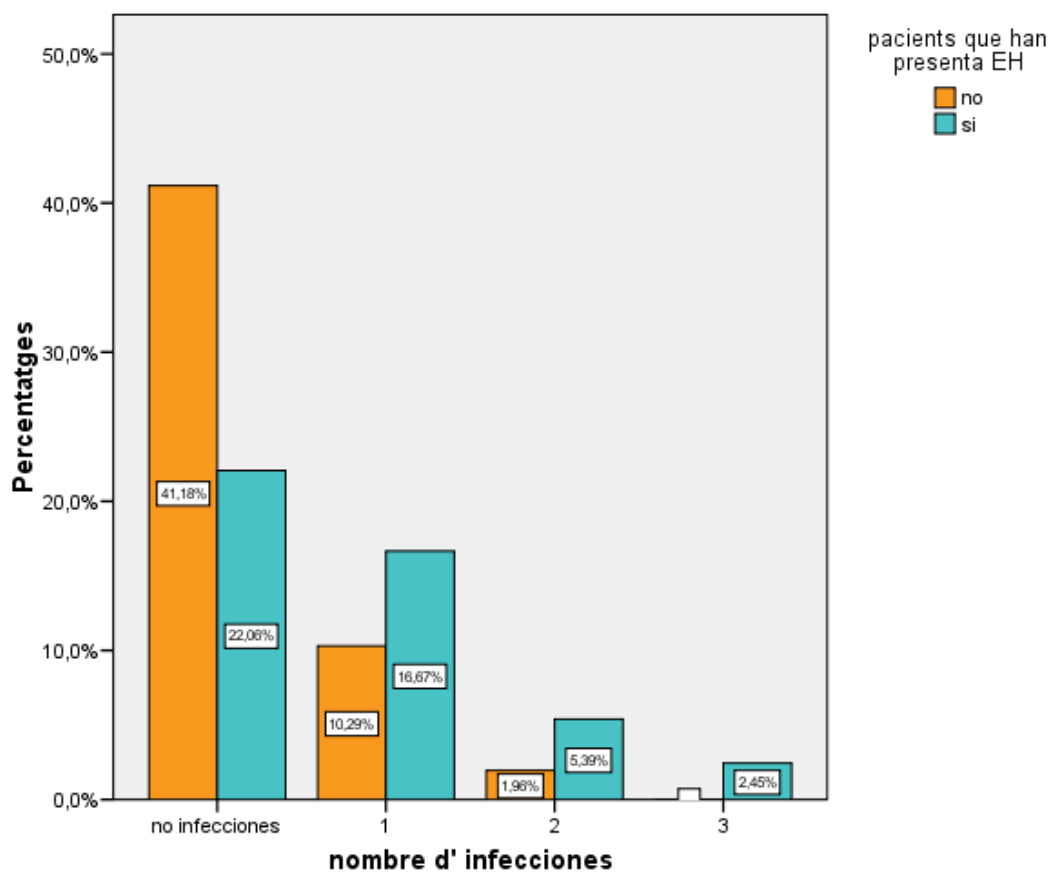
Els pacients amb cirrosi hepàtica especialment aquells amb mala funció hepàtica i els que pateixen una HDA tenen un elevat risc de desenvolupar una infecció bacteriana aguda [15-42% segons les sèries (9)]. La infecció més freqüent en aquest tipus de pacients és la PBE i la bacterièmia espontània seguides de les ITU's i les pneumònies.

En la nostra sèrie la proporció global d'infeccions és del 36,6% (n=75) que concorda amb les sèries publicades; si bé la PBE al igual que en totes les sèries publicades és la infecció més prevalent, cal dir que en la nostra sèrie les ITU's seguides de les pneumònies són les segones en percentatge d'aparició i els episodis de bacterièmia espontània que en altres estudis apareixen com a segona causa més freqüent d'infecció queden relegades al quart lloc. (Taula8)

Taula 8:

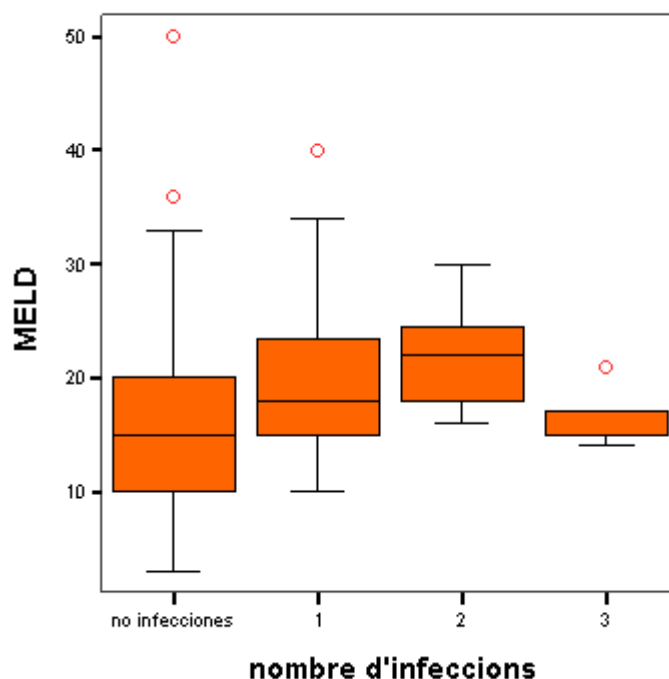
Tipus d'infecció	Present n, % [IC 95%]	Ausent n, % [IC 95%]
PBE	52 25,49% [20 to 31,88%]	152 74,51 % [26,77 to 39,55%]
Bacterièmia	12 5,86% [3,38 to 9,95%]	193 94,15% [90,05 to 96,62%]
ITU	16 7,80% [4,86 to 12,30%]	189 92,19% [87,70 to 95,14%]
Pneumònia	14 6,83% [4,11 to 11,14%]	191 93,17% [88,86 to 95,89%]
Cel.lulitis	6 2,93% [1,34 to 6,23%]	199 97,07% [93,76 to 98,65%]

Figura 6:



Posteriorment i donat que s'ha observat una tendència a l'aparició de major nombre d'infeccions a mesura que empitjora la funció hepàtica (figura 7) i que aquesta tendència presenta una associació significativa $p < 0.01$ (test ANOVA). S'ha volgut estudiar si en aquells pacients amb major nombre d'infeccions és major la proporció d'aparició d'encefalopatia, dades que queden reflectides a la figura 6 ja que aquesta última també s'observa en major proporció al presentar-se un empitjorament de la funció hepàtica.

Figura 7:



Com a anàlisis individuals de les infeccions s'ha observat una associació estadísticament significativa entre la presència de PBE i la presència d'EH ($p < 0.03$), també existeix associació significativa entre la bacterièmia espontània i les ITU's ($p=0.01$ i < 0.01 respectivament), l'associació entre la presència de pneumònia i d'encefalopatia no arriba a ser estadísticament significativa ($p=0.06$), així com tampoc entre amb la cel.lulitis.

En quant a l'etiologia de les infeccions només es va poder identificar el patogen responsable en 18 dels 52 casos de PBE, havent-t'hi 7 casos de PBE per bacil gram negatiu (BGN), 10 casos de cocs gram positius (CGP) i 1 cas d'infecció per bacteries

multiresistents; destaca doncs l'elevat índex de PBE sense diagnosticar i el fet de que d'entre aquelles que s'han diagnosticat només un 38,9% són per BGN mentre que en la bibliografia està d'escripta una incidència de fins un 70%. (10).

5.6-Tractament farmacològic:

S'ha recollit el tractament farmacològic dels pacients, fent èmfasis en el tractament amb diürètics, betabloquejants i norfloxacino; obtenint les següents dades (taula 9).

Taula 9:

Tractament	Present			Ausent		
	n, % [IC 95%]			n, % [IC 95%]		
Diurètics	114	57,29	[50,34 to 63,96]	85	42,71	[36,04 to 49,66]
Betabloquejants	96	47,74	[40,91 to 54,66]	104	52,26	[45,34 to 59,09]
Norfloxacino	57	28,64	[22,81 to 35,28]	142	71,36	[64,72 to 77,79]

Pel que fa referència a l'associació entre aquest la presa d'aquests fàrmacs i el fet de presentar encefalopatia hepàtica, s'ha realitzat un anàlisi estadístic que mostra una associació significativa entre el percentatge de pacients que prenen betabloquejants i el percentatge de pacients que presenten EH ($p=0.02$). També existeix una associació significativa entre el norfloxacino i l' EH ($p= 0.01$).

Destaca però que en la nostra sèrie de pacients no existeix associació entre la proporció de pacients que prenen tractament diürètic i la proporció dels que han presentat EH ($p=0.59$), fet que difereix d'altres estudis.

5.7-Paràmetres analítics:

Diferents paràmetres analítics; augment de la creatinina, temps de protrombina, bilirrubina i disminució de l'albumina; s'han associat a una mala evolució dels episodis d'EH. (8) S'ha volgut estudiar si les alteracions bioquímiques esmentades també apareixen en els nostres pacients.

S'han analitzat els valors de creatinina i si existeixen diferències entre el valor de creatinina del grup de pacients amb EH i el grup sense EH; obtenint les dades mostrades a la taula 9 i la figura 8; s'ha realitzat un Test de Mann-Whitney U ($p=0.74$) que no objectiva diferències entre els dos grups; aquesta dada contrasta amb altres estudis on es relaciona les alteracions cognitives i especialment EH amb la presència

Taula 10:

		N	Mínim	Màxim	Mitja	Std. Deviation
bilirrubina		205	0,3	35	3,93	4,9
	EH	96	0,6	35	4,68	5,58
	No EH	109	0,3	22,9	3,27	4,12
INR		205	0,7	7	1,84	0,80
	EH	96	0,97	7	2,02	0,87
	no EH	109	0,7	5,05	1,67	0,70
creatinina		205	,30	7,00	1,16	0,84
	EH	96	0,3	5,7	1,16	0,79
	no EH	109	0,5	7	1,16	0,89
albumina		205	0,4	5	3,04	0,69
	EH	96	1,5	4,1	2,8	0,59
	no EH	109	0,4	5	3,24	0,69

d'una creatinina més elevada (11,12). El mateix procediment s'ha portat a terme amb la bilirubina i amb l' INR on si que s'ha vist que aquests paràmetres estan augmentats en el grup de pacients amb EH i que aquest increment és significatiu (T student $p=0.04$ i $p=0.02$ respectivament); els resultats coincideixen amb altres estudis realitzats prèviament. (11,12) (figures 9,10). Finalment s'ha estudiat la relació entre l'albuminèmia i la presència d' EH s'ha observat que efectivament el percentatge de pacients que presenten encefalopatia tenen una menor quantitat (mg/d) d'albuminèmia. ($p < 0.01$). (figura 11).

Figura 8

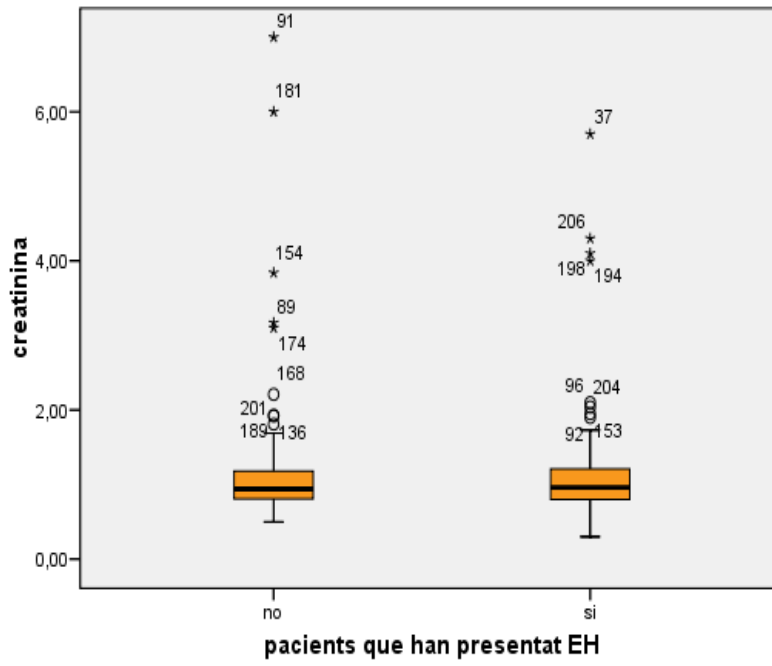


Figura 9:

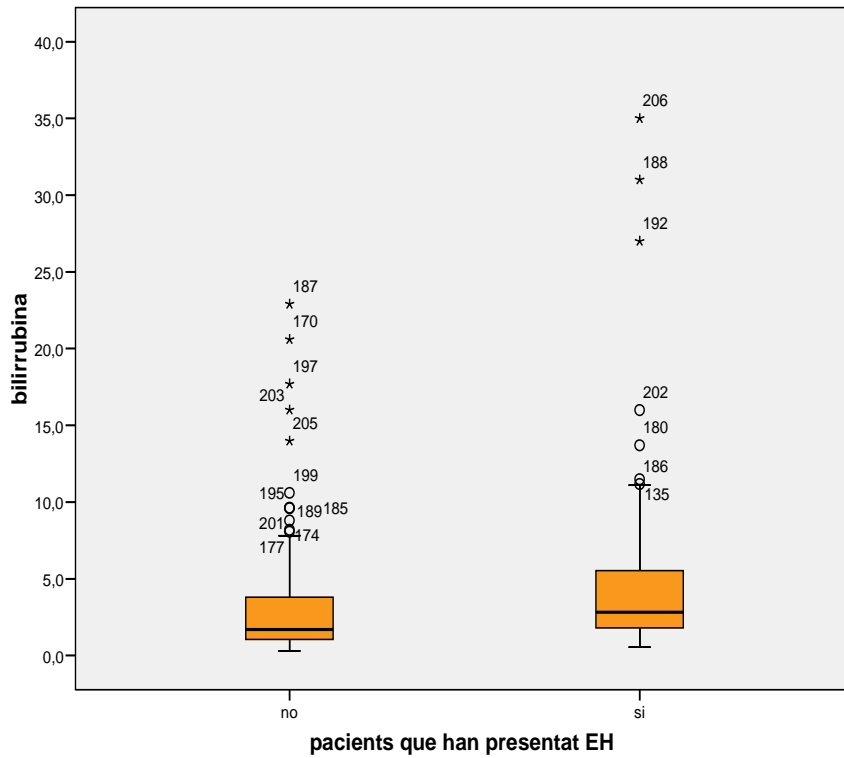


Figura 10:

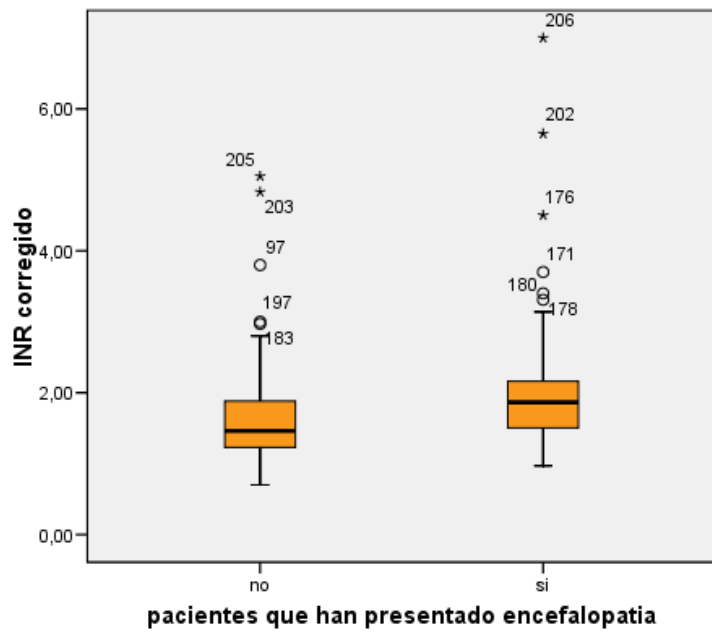
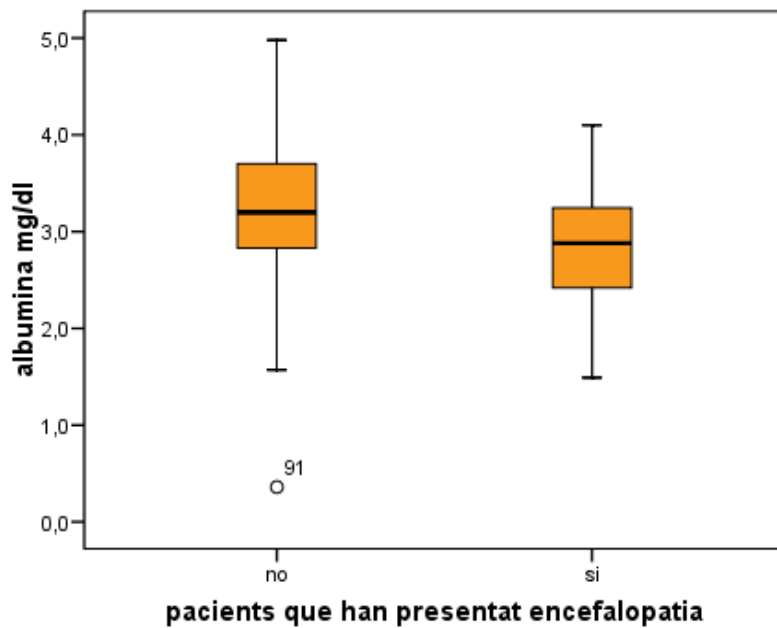


Figura 11:



6.-DISCUSSIÓ:

L'encefalopatia hepàtica és una complicació freqüent i greu que presenten els pacients que es troben en llista de transplantament hepàtic; en la nostra sèrie hi ha fins

un 46,83% [40,12 to 53,66%] de casos; és a dir pràcticament la meitat dels pacients que es troben en llista de transplantament han presentat o presenten durant l'estada dins la mateixa un o varis episodis d' EH, sent la supervivència a l'any després d'aquest del 50% (1). És interessant poder identificar

En la mostra hi ha un total de 96 pacients que han presentat EH ja sigui episòdica (45,85%), o mínima (6,83%), si bé el percentatge de pacients amb EHE concorda amb altres estudis realitzats. Recalcar un cop més que la prioritització en llista de TH s'estableix a partir de l'índex MELD que no té en compte l' EH per tant els pacients amb baix índex de MELD i EHR tenen un temps d'espera en llista més perllongat i cal que rebin un seguiment especialment estricte.

Els pacients amb EHE pateixen en un molt elevat percentatge recurrències de la mateixa (66,67%); coneixem diversos factors precipitants i factors de mal pronòstic (HAD, estrenyiment, deshidratació, alteracions hidroelectrolítiques i infeccions) que ens fan preveure que determinats pacients seran més susceptibles a patir EH i EHR (4) i per tant podem mantenir una vigilància més estricta i un tractament més intensiu sobre ells; no obstant hi ha un percentatge de pacients que no presenten cap factor precipitant ;són aquests pacients els que podrien presentar major susceptibilitat genètica; per tant en primera instància cal estudiar a fons el grup de pacients sobre el qual en un segon temps es portarà a terme l'estudi genètic i que es podrien beneficiar en un futur de rebre un tractament profilàctic.

En quant a comorbilitats s'han recollit dades especialment sobre factors de risc cardiovascular (HTA, DM i tabaquisme) i insuficiència renal ; sent els percentatges de 22, 26, 41 i 11% respectivament; destaca però que l'únic FRCV que presenta associació amb EH és la diabetis mellitus; altres estudis han trobat aquesta mateixa associació (13,14) tot i que també s'ha de considerar que la diabetis té un efecte primari nociu sobre el sistema nerviós central i especialment sobre la cognició; això es basa en el dany que provoca en la microvasculatura, la correlació observada en estudis anteriors entre la resistència a la insulina i l'amonièmia suggereixen un paper directe i important amb la patogènia de l'EH; a més a més cal destacar que un alt percentatge de pacients amb DM tenen alteracions en el sistema nerviós parasimpàtic i per a tant un alentiment en transit gastrointestinal. (14)

Hi ha una associació entre el grau de disfunció hepàtica i l' EH; la disfunció hepàtica s'ha calculat amb l'índex MELD (6,8), l'índex MELD es calcula a partir de la bilirubina, de INR i de la creatinina, en quant als dos primers paràmetres s'ha observat una associació amb l' EH fet que coincideix amb altres estudis (11,12) no obstant destaca que la creatinina no s'ha associat amb el percentatge de pacients que presenten EH en contra d'altres estudis, aquest fet podria explicar-se en part pel baix percentatge d'insuficiència renal crònica i de SHR que hi ha a la mostra (11,22 i 3,41% respectivament). L'albumina tot i que no té participació en l'índex MELD si que en té en l'índex de Child-Pugh, també és un marcador de disfunció hepàtica així com un paràmetre per valorar l'estat nutricional, ambdós s'han relacionat amb l'E així doncs és lògic que en aquesta mostra l'albumina presenti també una associació amb l' EH. (7, 14) a més a més l'albumina també s'ha associat amb una mala evolució dels episodis d' EH i amb un factor predictiu d'altres descompensacions (13). Cal afegir que hi ha diversos estudis en marxa (ALFARA, MATCH) que pretenen demostrar el benefici de l'administració d'albumina en la resolució dels episodis d' EH.

Els pacients amb cirrosi hepàtica presenten amb major freqüència episodis infecciosos que poden desembocar en sepsis; les infeccions són un factor precipitant i factor d'empitjorament de l' EH (15) però cal tenir en consideració que les situacions de sepsis per si soles poden provocar fins en un 70% dels casos símptomes neurològics en forma d'encefalopatia no hepàtica que varien desde la letargia fins al coma. Per tant en múltiples ocasions aquests pacients tenen una etiologia mixta en quant a l'origen de l'encefalopatia (16,17).

Pel que fa als anàlisis individuals de les infeccions destacar que la presència de pneumònia tot i que no mostra una associació estadísticament significativa ($p=0.06$) amb l'EH si que és clínicament rellevant; finalment l'associació entre cel·lulitis i EH no és significativa fet que podria explicar-se per l'escàs nombre de casos que hi ha a la mostra (total de 6 casos, 4 associats a EH i 2 no associats). És ben conegut que les infeccions són en molts casos els precipitants d'episodis d'encefalopatia hepàtica i pera això és esperable que hi hagi una associació entre aquestes i el fet de presentar encefalopatia hepàtica.

Pel que fa al tractament farmacològic l'associació entre betabloquejants i EH s'atribueix al fet que com és àmpliament conegut els pacients que presenten una HDA poden presentar com a complicació una EH aquest fet s'explica per l'augment de l'amoni en plasma que segueix a l'HDA. De la mateixa manera que l'HDA la PBE també és un precipitant dels episodis d'EH per tant és lògic que d'entre els pacients sota tractament amb norfloxacino hi hagi una major proporció d'EH.

Destaquem la falta d'associació mostrada entre la presa de diürètics i la proporció de pacients que presenten EH; en diferents estudis anteriors si que s'ha observat associació entre la presa de diürètics i l'aparició d'encefalopatia hepàtica i de fet les guies clíniques els descriuen com a factor precipitant i recomanen la retirada d'aquests quan es desenvolupa un quadre d'encefalopatia.

Hi ha diferències significatives i rellevants tant a nivell estadístic com clínic entre els pacients que presenten EH i aquells que no.

Cal remarcar novament que aquest és un estudi retrospectiu amb totes les limitacions que això comporta.

7-CONCLUSIONS:

- Existeixen diferències significatives en quant a grau de disfunció hepàtica, comorbiditats, paràmetres analítics i incidència d'infeccions entre els pacients que presenten EH i els que no.
- Cal estratificar els pacients en grups amb similars característiques per portar a terme un estudi sobre la predisposició genètica a patir EH.

8-BIBLIOGRAFIA

1. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic Encephalopathy-Definition, Nomenclature, Diagnosis, and Quantification: Final Report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35 (3): 716-21.
2. Amodio P, Del Piccolo F, Petteno E et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2001; 35 (1): 37-45.
3. Cordoba J, Mínguez B. Hepatic Encephalopathy. *Semin Liver Dis.* 2008 Feb;28(1):70-80.
4. Steinman TI, Becker BN, Frost AE, Olthoff KM, Smart FW, Suki WN, Wilkinson AH, Clinical Practice Committee Guidelines for the referral and management of patients eligible for solid organ transplantation. *American Society of Transplantation SO Transplantation.* 2001;71(9):1189.
5. Manuel Romero-Gómez et al. Variations in the promoter region of the glutaminase gene and the development of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Annals of internal medicine,* sep 2010, volum 153 numero 5, pag 281-8.
6. Thornton JG, Mullen KD ,The role of hepatic encephalopathy in the era of MELD. *Liver Transplantation,* oct 2007 Volume 13, Issue 10, pages 1364–1365.
7. Teperman LW, Peyregne VP. Considerations on the impact of hepatic encephalopathy treatments in the pretransplant setting. *Liver Transpl.* 2009 Feb;15(2):121-3.
8. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, Rodés J, Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis *J Hepatol.* 1999 May;30(5):890-5.

9. D.L. Shawcross¹, Y. Sharifi² J.B. Canavan, A.D. Yeoman, R.D. Abeles, N.J. Taylor G. Auzinger W. Bernal¹ J.A. Wendon, .- Infection and systemic inflammation, not ammonia, are associated with Grade 3/4 hepatic encephalopathy, but not mortality in cirrhosis *Journal of Hepatology* 2011 vol. 54 j 640–649.
10. Garcia-Tsao G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 1992 Mar;21(1):257-75.
11. DiMartini A, Chopra K. The importance of hepatic encephalopathy: Pre-transplant and post-transplant DiMartini A, Chopra K. *Liver Transpl.* 2007 Oct;13(10):1364-5.
12. Kalaitzakis E, Björnsson E. Renal function and cognitive impairment in patients with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol.* 2007 Oct;42(10):1238-44.
13. Blendis L. Type and etiology of liver cirrhosis are not related to the presence of hepatic encephalopathy or health-related quality of life: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol.* 2008 Oct 15;8:46.
14. Kalaitzakis E, Olsson R, Henfridsson P, Hugosson I, Bengtsson M, Jalan R, Björnsson E; Malnutrition and diabetes mellitus are related to hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Liver Int.* 2007 Nov;27(9):1194-201.
- 15.-Vaquero J, Polson J, Chung C, Helenowski I, Schiodt FV, Reisch J, et al. Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology* 2003; 125: 755-764
- 16-Andres T. Blei. Infection, inflammation and hepatic encephalopathy, synergism redefined. *Journal of Hepatology* 2004; 40, 327-330.

17-Wilson JX, Young GB. Sepsis-associated encephalopathy: evolving concepts. Can J Neurol Sci 2003; 30, 98-105.

