



BUAP



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Medicina

Hospital General de la Zona Norte “Bicentenario de la Independencia”

Instituto Mexicano del Seguro Social para el Bienestar (IMSS-BIENESTAR)

Nombre de la Tesis

“Factores precipitantes más frecuentes de encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepática crónica en medicina interna del HGZNP”

Tesis para obtener el Diploma de Especialidad:

Medicina Interna

Presenta

Dra. Carla Brenda Chávez García

Asesor Metodológico

Dra. Luna Ruiz María Elena

Asesor Experto

Dr. Guzmán Torres Erasmo

H. Puebla de Z. Enero 2025



ÍNDICE	<i>Pág.</i>
RESUMEN.	2
ABSTRACT.	3
ANTECEDENTES GENERALES.	4
ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.	9
JUSTIFICACIÓN.	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	11
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.	12
OBJETIVO GENERAL.	12
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.	13
MATERIAL Y MÉTODOS.	13
DISEÑO DEL ESTUDIO.	13
TAMAÑO DE LA MUESTA.	13
CRITERIOS DE SELECCIÓN.	12
PLAN DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.	13
TÉCNICAS DE PROCEDIMIENTOS.	13
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	13
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.	16
HIPÓTESIS.	18
PROCEDIMIENTO.	18
CRONOGRAMA.	20
ASPECTOS ÉTICOS.	20
RECURSOS DISPONIBLES.	28
RESULTADOS.	29
DISCUSIÓN.	34
CONCLUSIONES.	36
ANEXOS	37
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	39

RESUMEN

Título: Factores precipitantes más frecuentes de encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepática crónica en medicina interna del HGZNP.

Antecedentes: En México existe una prevalencia de cirrosis de 1.39 casos por cada 100,000 habitantes, desde un punto de vista epidemiológico la encefalopatía hepática corresponde con la complicación más frecuente de la cirrosis, según la población, puede aparecer entre el 20 al 80% del total de casos, un 10 a 14% de pacientes con cirrosis debutan con dicha complicación.

Objetivo: Establecer factores precipitantes más frecuentes de encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepática crónica en medicina interna del HGZNP.

Material y métodos: Se realizó una investigación de tipo transversal, descriptiva y retrospectiva, en el Hospital General de Zona Norte, Puebla con la finalidad de identificar los factores precipitantes más frecuentes de la encefalopatía hepática; se integraron a pacientes con diagnóstico de cirrosis y que además presentaran encefalopatía durante 07-2023 al 07-2024; el análisis se realizó con el programa SPSS Ver. 25, se aplicaron frecuencias, proporciones y porcentajes a las variables categóricas, así mismo, se comprobaron las distribuciones y se establecieron posibles relaciones a través de una prueba de X².

Resultados: Se evaluaron un total de 51 casos de los cuales el 76.5% correspondieron al sexo masculino y el 23.5% al sexo femenino, así mismo, el 90.2% tenían 40 años o más, la principal etiología de la cirrosis hepática fue alcohólica en el 74.5%, siendo las principales causas precipitantes de la encefalopatía el sangrado en 39.2%, ascitis en 29.4% y DHE en el 25.5%, así mismo de acuerdo con la clasificación West Haven el 78.4% se clasificaron como grado II, el 13.7% como grado III y el 7.85% como grado IV.

Conclusiones: En cuanto al sexo y la edad, el patrón es similar a lo descrito en la literatura, tres cuartos de los pacientes son del sexo masculino y hasta el 90% son mayores de 40 años, así mismo, las distribuciones que nos permiten estimar una relación con la severidad de la encefalopatía fueron ascitis y deshidratación ($p < 0.05$), teniendo en ambos casos una mayor frecuencia de pacientes en clasificación grado II.

Palabras clave: Cirrosis hepática, Encefalopatía, Factores precipitantes.

ABSTRACT

Title: Most frequent precipitating factors of hepatic encephalopathy in patients with chronic liver failure in internal medicine at HGZNP.

Background: In Mexico there is a prevalence of cirrhosis of 1.39 cases per 100,000 inhabitants, from an epidemiological point of view hepatic encephalopathy corresponds to the most frequent complication of cirrhosis, depending on the population, it can appear between 20 to 80% of the total cases, 10 to 14% of patients with cirrhosis debut with this complication.

Objective: To establish the most frequent precipitating factors of hepatic encephalopathy in patients with chronic liver failure in internal medicine at HGZNP.

Material and methods: A cross-sectional, descriptive and retrospective investigation was carried out at the General Hospital of Zona Norte, Puebla with the purpose of identifying the most frequent precipitating factors of hepatic encephalopathy; Patients diagnosed with cirrhosis and who also presented encephalopathy during 07-2023 to 07-2024 were included; the analysis was performed with the SPSS Ver. 25 program, frequencies, proportions and percentages were applied to the categorical variables, likewise, the distributions were checked and possible relationships were established through an X2 test.

Results: A total of 51 cases were evaluated, of which 76.5% were male and 23.5% were female. In addition, 90.2% were 40 years of age or older. The main etiology of liver cirrhosis was alcohol in 74.5%, and the main precipitating causes of encephalopathy were bleeding in 39.2%, ascites in 29.4% and DHE in 25.5%. According to the West Haven classification, 78.4% were classified as grade II, 13.7% as grade III and 7.85% as grade IV.

Conclusions: Regarding sex and age, the pattern is similar to what is described in the literature, three quarters of the patients are male and up to 90% are over 40 years old. Likewise, the distributions that allow us to estimate a relationship with the severity of encephalopathy were ascites and dehydration ($p < 0.05$), with a higher frequency of patients in grade II classification in both cases. Keywords: Liver cirrhosis, Encephalopathy, Precipitating factors.

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES GENERALES

Se ha detectado como una de las principales causas a nivel mundial de mortalidad y morbilidad a la enfermedad hepática crónica (EHC) y la cirrosis. Por lo tanto, la encefalopatía hepática (EH) es una de las complicaciones más debilitantes de la EHC que afecta la calidad de vida de los que la portan y la de sus familias. ¹

Como etapa final de la enfermedad hepática crónica (EHC), la cirrosis puede tener como etiología, el consumo de alcohol, enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica (MASLD) anteriormente denominada enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), los virus de la hepatitis y con menos prevalencia las enfermedades autoinmunes, entre otras. ^{2,3}

La hipertensión portal (HP) es la condición secundaria a la cirrosis hepática, con una medida de gradiente de presión venosa hepática (GPVH) arriba de 10 la característica de la fase descompensada en la historia natural de la cirrosis y la responsable de sus complicaciones más graves, incluyendo ascitis, sangrado por varices gastroesofágicas y lo que se abordará en este estudio, la encefalopatía hepática. ^{4,5}

La encefalopatía hepática (EH) es un trastorno complejo, se manifiesta con datos neurológicos, neuropsiquiátricos, musculoesqueléticos y que son de gravedad variable, se diagnostican a través de la exploración física o a través de pruebas psicométricas y/o neurofisiológicas. ⁶

- **Epidemiología**

El estudio de Global Burden Disease de 2017, reporta a 112 millones de personas con cirrosis compensada en todo el mundo, dando una prevalencia mundial estandarizada por edad de cirrosis compensada de 1395 casos por cada 100 000 habitantes. ⁷

Consultando diversas bibliografías de manera global las principales etiologías de la cirrosis son la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), la enfermedad hepática asociada al alcohol y a MASLD. Se espera que gracias a la cobertura de vacunación contra el VHB y la mejor disponibilidad de antivirales

eficaces contra el VHB sigan contribuyendo a la reducción de las tasas de mortalidad mundiales para la cirrosis asociada al VHB. ⁷

En México en un estudio realizado en 2023 con información del Instituto para la Medición y Evaluación de la Salud de la Universidad de Washington y del Instituto Nacional de Geografía y Estadística de México (INEGI) se determinó que en 2021, la mortalidad por cirrosis hepática en México ocupó el sexto lugar (3.6 %) y también se determinó que fue la octava causa de años de vida saludable perdidos (2.8 %). Desafortunadamente entre los años de 1990 a 2021, la tasa de mortalidad se incrementó de 26.7 a 34.2 por 100 000 habitantes. ⁸

La encefalopatía hepática es la complicación más frecuente de la cirrosis, se puede presentar hasta en el 40% de los pacientes con 5 años de diagnóstico, un 10 a 14% de pacientes con cirrosis debutan con EH, la incidencia alcanza hasta el 21% en cirróticos descompensados, pero de forma general del total de pacientes cirróticos, según la población, la EH puede aparecer entre el 20 al 80% del total de casos. ⁹

Aquellos pacientes que han presentado EH tienen riesgo de recurrencia del 42% al primer año y un 46% a los seis meses, así mismo, aumenta la mortalidad hasta 2 veces más ($p < 0.05$) en comparación con aquellos pacientes que no la han presentado, disminuyendo la supervivencia a un 35-45% a un año del evento, se estima que el costo anual por la atención a EH puede acercarse a los 11,900 millones de dólares. ^{10, 11}

- **Fisiopatología**

La encefalopatía hepática es una complicación neurocognitiva de la EHC que puede ser reversible. Se manifiesta con cambios clínicos que van desde un deterioro cognitivo leve hasta desorientación evidente, confusión y coma. Identificándose al amoníaco como el responsable del desarrollo de la EH, por lo tanto, todos los tratamientos aprobados actualmente actúan principalmente sobre esta toxina para ayudar a su resolución. ¹²

Si bien la fisiopatología de la EH aún presenta múltiples huecos científicos. La hiperamonemia tiene dos orígenes, en primera instancia por el aumento de la producción intestinal a nivel de los enterocitos secundario a disbiosis de la microbiota intestinal y en segundo plano por disminución en el funcionamiento del ciclo de la urea, dado el estado inflamatorio no es posible que el cuerpo genere mecanismos compensatorios, propiciando su llegada por vía sanguínea al cerebro, desencadenando así edema, neuro

inflamación y activación microglial, aumentando secundariamente los niveles glutamatérgicos y GABAérgicos explicándose así las manifestaciones neurológicas.¹³

- **Clasificación**

Actualmente la clasificación se basa en cuanto a la etiología se puede diferenciar en tres tipos: tipo A en insuficiencia hepática aguda, tipo B en ausencia de disfunción hepática, tipo C en insuficiencia hepática crónica o cirrosis.

En cuanto a la gravedad se clasifica como encubierta o manifiesta, la primera incluyendo la mínima (EHM) y grado I de acuerdo con la clasificación de West Haven, se caracteriza por la incapacidad de detectar clínicamente alteraciones neurológicas requiriendo realizar pruebas neuropsicológicas y/o neurofisiológicas para su detección y la segunda se caracteriza por un grado II o más de West Haven la cual da un grado mayor de acuerdo con la severidad de la sintomatología, llegando hasta al coma.¹⁴

La clasificación en su evolución temporal, la EH manifiesta divide en episódica, con la aparición de un episodio en 6 meses, recurrente presentar más de un episodio en un período de 6 meses y persistente cuando no hay retorno neuropsiquiátrico al de base entre episodios.

Por último, de acuerdo a si existe un factor que lo precipitó se clasifica en espontánea cuando no se identifica dicho factor y precipitada cuando se detecta el factor que desencadenó el episodio (sangrado, estreñimiento, diuréticos, infecciones, entre otros).

- **Diagnóstico**

Para su diagnóstico, independientemente de si es manifiesta o no, se requiere de habilidades clínicas ya que ni los síntomas, ni los resultados de las pruebas neurofisiológicas y neuropsicológicas son específicos de la EH. Debiéndose excluir otras posibles causas de deterioro neurológico para realizar el diagnóstico de EH. Se menciona que una adecuada respuesta con el tratamiento específico de la patología podría ser la mejor opción para poder confirmar este diagnóstico.¹⁵

Las pruebas neuropsicológicas y/o neurofisiológicas utilizadas para diagnosticar la EHM incluyen las pruebas de conexión numérica (NCT) A y B, la prueba de símbolos de dígitos, la prueba de diseño de bloques, escala psicométrica de encefalopatía hepática (PHES), la prueba de control inhibitorio (ICT), la prueba de Stroop, frecuencia crítica de

parpadeo, prueba SCAN, la prueba de tiempo de reacción continua, las cuales evalúan los dominios cognitivos afectados como la atención, las habilidades visoconstructivas, la velocidad y precisión psicomotora.^{12,15}

La observación cuidadosa y el examen clínico son las únicas herramientas disponibles para diagnosticar la EH de grado I.

Clínicamente la EH se califica como manifiesta cuando se detecta al menos desorientación temporal y/o asterixis. Otras alteraciones en el comportamiento, enlentecimiento psicomotor, letargo, síndrome extrapiramidal, convulsiones y en última instancia el coma, sin embargo, el diagnóstico se puede complementar mediante la medición de amoníaco en sangre $>100\text{mmol/L}$ siendo debatible ya que los niveles de amoníaco pueden estar elevados sin ningún síntoma de EH y a veces permanecen estables y elevados durante el seguimiento, incluso en pacientes que ya no presentaban EH manifiesta.^{16,17}

Factores precipitantes

Los pacientes con puntuaciones más altas de Child-Pugh y MELD y con ascitis o sangrado gastrointestinal son más susceptibles a las infecciones.

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) representa la infección más común en estos pacientes, seguida de las infecciones del tracto urinario, neumonía, infecciones del torrente sanguíneo e infecciones de la piel y los tejidos blandos. Los productos bacterianos causan una respuesta proinflamatoria excesiva y la producción de moléculas proinflamatorias, lo que conduce a un daño tisular inmunopatológico. La necrosis celular inducida por infecciones conduce a la liberación en el torrente sanguíneo de DAMP que estimulan el sistema inmunológico innato y las respuestas proinflamatorias. Con respecto al daño cerebral, la respuesta inmunológica a las infecciones puede resultar en edema cerebral en pacientes con cirrosis, que es un sustrato del desarrollo de EH.¹⁸

El sangrado gastrointestinal (hemorragia varicosa o no varicosa) es uno de los precipitantes más comunes de la EH. Hoy en día, la relación entre el sangrado gastrointestinal y la EH es bien conocida. El sangrado gastrointestinal conduce a un aumento del amoníaco en sangre.¹⁸

La deshidratación es otro precipitante de la EH en pacientes con enfermedad hepática avanzada. Existen múltiples causas de deshidratación en pacientes con cirrosis, como el uso excesivo de diuréticos, paracentesis de gran volumen y diarrea relacionada con lactulosa en pacientes tratados para profilaxis de la EH. ¹⁸

Los niveles séricos de sodio < 135 mmol/L se asocian con altas tasas de complicaciones en la cirrosis hepática, como ascitis, insuficiencia renal, sepsis, EH y mortalidad. La hiponatremia se debe a una combinación de vasodilatación esplácnica y aumento de la secreción de hormona antidiurética (ADH). Watson et al. sugirieron que existe una interdependencia entre la insuficiencia hepática y la hiponatremia, y que la mejora de la hiponatremia en pacientes con cirrosis conduce a un aumento en la velocidad del procesamiento de información compleja analizada con la prueba de trazado (TMT). Bossen et al. demostraron una asociación entre el sodio sérico y la incidencia de EH; la tasa de riesgo de desarrollo de EH aumenta en un 8% por cada mmol/L de disminución del sodio sérico. ^{19,20}

El estreñimiento conduce a un aumento del tiempo de tránsito gastrointestinal, una mayor reabsorción de metabolitos tóxicos del intestino y un mayor nivel de amoníaco en sangre. Un tiempo de tránsito gastrointestinal más prolongado se asocia con un mayor riesgo de desarrollar EH. ¹⁸

Tratamiento

El conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos ofrece la oportunidad de enfoques terapéuticos y medidas destinadas a prevenir la aparición o progresión de esta descompensación. ²²

El tratamiento se aborda de una forma sencilla en cuatro principales puntos: 1) Inicio oportuno de la atención en los pacientes hospitalizados con estado mental alterado; 2) Identificación y tratamiento de las entidades coexistentes; 3) Identificación y corrección de los factores precipitantes; 4) Inicio de un tratamiento empírico para reducción del amoníaco. ²³

La lactulosa es un disacárido sintético compuesto por 1 molécula de galactosa y 1 molécula de fructosa. Solo el 0,3% de la lactulosa es absorbida por el tracto

gastrointestinal. El efecto clínico de la lactulosa parece derivarse de su impacto en los microbios intestinales reduciendo el amoníaco a través de su efecto en la reducción del pH, la mejora de la función de la barrera intestinal.²⁴

Se recomienda el uso de lactulosa o lactitol para prevenir la recurrencia de la encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis. Dosis de 15-30 ml, un objetivo de 2-4 deposiciones blandas al día o por vía rectal (300 ml en 700 ml de solución salina) y es la vía preferida para pacientes para quienes la administración oral es difícil.²⁵

La rifaximina es un antibiótico oral no sistémico con mínima absorción gastrointestinal y actividad antibacteriana de amplio espectro.²⁶ Se indica adicionar la rifaximina a la lactulosa solo cuando hay falla al tratamiento con disacárido.²⁷

Buscando la manera de prevenir la EH, se han diseñado múltiples ensayos clínicos en los que toman el microbiota intestinal como el punto clave para la prevención de dicha complicación, una de las formas estudiadas al momento es el trasplante de microbiota o trasplante de heces con la finalidad de disminuir la resistencia bacteriana hacia la rifaximina, sin embargo, aunque en primera instancia pareciese funcionar, con el paso del tiempo produce resistencia a otros antibióticos, por lo que su eficacia y seguridad son cuestionables.²⁸

Otra de las formas en que se ha investigado es a través de la administración de probióticos, sin embargo, no han demostrado ser mejores que el efecto placebo para prevenir la EH.²⁹

En los casos de enfermedad hepática en etapa terminal y EH recurrente o persistente que no respondan a otras medidas se evaluar para determinar si son candidatos para un trasplante hepático.³⁰

ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Matharel y colaboradores en un estudio unicéntrico, retrospectivo (2023) en donde se estudiaron a pacientes con cirrosis y EH (West Haven ≥ 2) ingresados a la UCI en donde los principales factores precipitantes fueron: infección (64%), Insuficiencia renal (63%), fármacos precipitantes de EH (42%), sangrado (36%), hiponatremia (22%), TIPS (12%), estreñimiento (1%). Se demostró que la presencia de 1, 2, 3, 4 o 5 FP se encontró en

20/29/31/8/2% respectivamente. Además de observarse que el tener 5 factores precipitantes o una infección se asoció con el aumento en la rehospitalización.²¹

En estudios realizados por Ganesha Pantham (2017) de tipo retrospectivo (145 pacientes) en el centro médico MetroHealth y prospectivo (45 pacientes) en el centro médico del Hospital Universitario de Cleveland se demostró que la deshidratación (46-76%), la lesión renal aguda (32-76%), la falta de administración de lactulosa (50%), el estreñimiento (40%) y las infecciones (20-42%) fueron los precipitantes identificados con mayor frecuencia en ambos grupos.³¹

En un estudio transversal de Huidrom Manimohon Singh con 226 pacientes realizado de septiembre de 2017 a agosto de 2019, en el Departamento de Medicina, Hospital del Instituto Regional de Ciencias Médicas (RIMS), Imphal, en donde los factores precipitantes más frecuentes de la EH fueron: Melena 149 (65.9%), hematemesis 86 (38.1%), infección (TLC>11,000) 57 (25.2%), constipación 74 (32.7%), diuréticos 85(37.6%), hiponatremia 98 (43.4%), hipokalemia 84 (37.2%), paracentesis 21 (9.3%). Además de determinar el número de factores presentes, 226 pacientes, el máximo de pacientes (39,8%) tenía uno factor precipitante, el 27,9% tuvo dos precipitantes factores y el 27% tuvo más de 2 factores precipitantes.³²

Raphael KC y colaboradores en un estudio descriptivo, transversal, prospectivo y unicéntrico realizado en 200 pacientes, se llevó a cabo en las unidades médicas de Khyber Hospital Universitario de Peshawar de enero hasta septiembre de 2006, en donde 106 (53%) de los pacientes eran hombres y 94 (47%) mujeres se determinó que los factores precipitantes más frecuentes de la EH fueron: 30% tenía estreñimiento, el 29% STD, 8% PBE, 19.5% ITU, 4.5% hipokalemia, el 3% tuvo diarrea, 2,5% infección del tracto respiratorio inferior, 1.5% hiponatremia, ingesta de bromazepam en un 1%, dieta hiperproteica en un 0,5% y el 0,5% daño hepático por tratamiento antituberculoso.³³

En un estudio de Khadka, de tipo transversal en 150 pacientes, realizado en el Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de Nepalgunj, Kohalpur, de septiembre de 2018 a mayo de 2019. Los factores precipitantes comunes de encefalopatía hepática identificados fueron: estreñimiento (25,3%), STDA (9,3%), PBE (8%) y en el 6,7% de los casos no se observó ningún factor identificable.³⁴

Qazi Fakhar y colaboradores en un estudio transversal, descriptivo, en el Centro Médico de Postgrado Jinnah, Karachi de Julio a diciembre 201, se incluyeron a 150 pacientes con 96 (64%) mujeres y 54 (36%) pacientes masculinos, donde los factores precipitantes más frecuentes de la EH fueron: estreñimiento en 80 (53,33%) pacientes, la infección se encontró en 55 (36,66%) casos, STDA presente en 51 (34%) pacientes. DHE moderado a grave en 44 (29,33%). Se encontró que más de un factor presente en 56% de los pacientes, y en el 6.6% de los casos no se encontraron factores precipitantes. ³⁵

Khalid Amad y colaboradores en un estudio descriptivo, observacional, transversal en el Hospital Chaudhry, centro de hígado e intestino de Gujranwala, Pakistán, en un periodo de agosto a diciembre 2016 se estudiaron a 145 pacientes con EHC hospitalizados. El principal factor desencadenante de la encefalopatía hepática fue la infección subyacente 57% (n=52) y STDA 29% (n=27). ³⁶

JUSTIFICACIÓN

Como se menciona previamente en los antecedentes dentro de la perspectiva epidemiológica, se ha dado a conocer que la EH es la complicación más frecuente de la cirrosis, que conduce a hospitalizaciones y reingresos repetidos.

Dado el mal pronóstico que implica la presencia de encefalopatía hepática, múltiples estudios se han dado a la tarea de identificar los factores de riesgo y con ello tratar de incidir en la prevención de la encefalopatía.

Siendo crucial identificar y manejar correctamente los precipitantes lo antes posible para revertir y en otras ocasiones mejorar los síntomas neurológicos ya que cada episodio de EH manifiesta se asocia con un mayor riesgo de futuros episodios y una mayor mortalidad a 1 año.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Mundialmente existe una prevalencia de cirrosis de 1.39 casos por cada 100,000 habitantes, oscilando entre el 0.3% al 0.8% de acuerdo con la población, en México la incidencia prevalencia es de aproximadamente el 0.2% de la población, la etiología en Centroamérica, Suramérica, incluyendo a México, con un notable aumento actual de las etiologías virales. ^{7, 8}

Desde un punto de vista epidemiológico la encefalopatía hepática corresponde con la complicación más frecuente de la cirrosis, según la población, puede aparecer entre el 20 al 80% del total de casos, un 10 a 14% de pacientes con cirrosis debutan con dicha complicación.¹⁹

Si bien existe cierta información respecto a los factores de riesgo que aumentan las probabilidades de encefalopatía hepática, mucha de la investigación se encuentra basada en poblaciones norteamericanas, europeas y asiáticas, donde incluso la etiología de la enfermedad hepática puede ser variable.²²⁻²⁷

De acuerdo con instancias de salud mexicanas la enfermedad hepática y sus complicaciones van en aumento, incrementando secundariamente la morbimortalidad de los pacientes, siendo la principal complicación y marcador de severidad de la enfermedad la encefalopatía hepática, motivo por el cual es importante conocer los factores que pueden aumentar las probabilidades de padecer encefalopatía hepática, con la intención final de poder incidir en dichos factores.

Por tanto, con la realización de esta investigación se pretende conocer los principales factores asociados a la presencia de encefalopatía hepática, así como conocer los patrones sociodemográficos de la enfermedad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

De acuerdo con lo descrito anteriormente, se propone la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los factores precipitantes más frecuentes de encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepática crónica en medicina interna del HGZNP?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Establecer factores precipitantes más frecuentes de encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepática crónica en medicina interna del HGZNP.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar relación entre los factores precipitantes con el grado de severidad de la encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepática crónica en medicina interna del HGZNP.
- Contrastar sexo y edad, respecto a la encefalopatía hepática con lo descrito en la literatura.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

- Finalidad del estudio: Descriptivo.
- Secuencia temporal: Transversal.
- Inicio del estudio en relación a la cronología de los hechos: Retrospectivo.

Ubicación espacio temporal:

Esta investigación se realizó en el Hospital General Zona Norte de Puebla ubicado en Estación Nueva, Heroica Puebla de Zaragoza, Puebla, durante 01-07-2023 al 01-07-2024.

Se integraron pacientes con antecedente de insuficiencia hepática crónica que fueron hospitalizados en el servicio de medicina interna del HGZNP durante el periodo 01-07-2023 al 01-07-2024. y que hayan ingresado o bien desarrollado encefalopatía hepática durante su estancia hospitalaria, de acuerdo con el cálculo de tamaño muestral que fue calculado para una población infinita y por método no probabilístico, se espera evaluar a 126 pacientes.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

De acuerdo con el tipo de estudio a realizar y tomando en cuenta que en los hospitales las poblaciones son dinámicas, se realizara un cálculo de tamaño muestral para una población infinita con un nivel de significancia del 95% y un error admitido del 5%. De forma general, mundialmente existe una prevalencia de cirrosis de 1.39 casos por cada 100,000 habitantes, oscilando entre el 0.3% al 0.8% de acuerdo con la población, la etiología en Centroamérica, Suramérica, incluyendo a México, Europa y Asia

corresponde al etilismo, mientras que en Norteamérica es debida a la infección por VHC, finalmente en países del oriente medio la principal causa es la infección por VHB. ⁷

Por lo que se espera que de la población que atiende el Hospital General de Zona Norte Puebla, hasta el 0.8% pueda presentar cirrosis, al sustituir en la formula:

Si la población que deseamos estudiar es INFINITA , y deseamos saber cuántos individuos del total tendremos que estudiar, la respuesta sería:			
Seguridad:	95%		
Precisión:	5%		
Proporción esperada al 0.8%:	0.08	Si no tuviéramos ninguna idea de dicha proporción utilizaríamos el valor de p=0.5 (50%), que maximiza el tamaño muestral.	
Formula:	$\frac{Z \alpha^2 * p * q}{d^2}$		
Donde:			
Z α² =	1.96²	(Ya que la seguridad es del 95%)	
p =	0.047	Proporción esperada, en este caso será:	4.7%
q=	0.953	En este caso sería 1-p	
d=	0.05	Precisión (en este caso deseamos un)	5%
n=	$\frac{1.96^2 * 0.08 * 0.92}{(0.05)^2}$		= ?
n=	$\frac{3.84 * 0.08 * 0.92}{0.0025}$		= ?
n=	$\frac{0.2826}{0.0025}$		= 113.04

El tamaño muestral ajustado a las pérdidas:

En este estudio es preciso estimar las posibles pérdidas de pacientes por razones diversas (pérdida de información, resultados no concluyentes, etc.) por lo que se debe incrementar el tamaño muestral respecto a dichas pérdidas.

El tamaño muestral ajustado a las pérdidas se puede calcular de la siguiente forma:

Muestra ajustada a las pérdidas = $n (1 / 1-R)$

- n = número de sujetos sin pérdidas (113.04)
- R = proporción esperada de pérdidas (10%)

Así por ejemplo si en el estudio esperamos tener un 10% de pérdidas, el tamaño muestral necesario sería: $113.04 (1 / 1-0.1) = 125.61$

Se requieren 126 pacientes con antecedente de cirrosis.

Tipo de muestreo

No probabilístico.- La probabilidad de selección de cada unidad de la población no es conocida. La muestra es escogida por medio de un proceso arbitrario. Se utiliza con frecuencia cuando no se conoce el marco muestral.

Por casos consecutivos.- Consiste en elegir a cada unidad que cumpla con los criterios de selección dentro de un intervalo de tiempo específico o hasta alcanzar un número definido de pacientes.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Inclusión:

- Pacientes atendidos durante el periodo 01-07-2023 al 01-07-2024 en el HGZNP.
- Pacientes con antecedente de insuficiencia hepática crónica.
- Pacientes que a su ingreso o durante su estancia hospitalaria presenten alteraciones mentales.

Exclusión:

- Pacientes con diagnóstico previo de enfermedades mentales.
- Pacientes con diagnóstico previo de tumoraciones cerebrales.
- Pacientes que hayan ingresado por encefalopatías agudas no hepáticas (Ej: EVC, traumatismos, etcétera).

PLAN DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Instrumento de recolección de información: Se utilizó una herramienta autogestionada en la cual se incluyen las variables de importancia para este protocolo acorde a los criterios de inclusión y exclusión.

Una vez aplicados los criterios de selección, se recolectó la información de acuerdo a las variables de estudio y se registró en Excel.

TÉCNICAS DE PROCEDIMIENTOS

Para la obtención de la información (variables) se tuvieron tres fuentes de información:

- 1) Antecedentes de los pacientes fueron extraídos del expediente clínico en cuestión.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizó el Software. SPSS en su versión 25 para Microsoft, procediendo de la siguiente forma:

Se realizó un análisis univariado de acuerdo con el objetivo del estudio.

- En el caso de las variables cualitativas, se hizo uso de frecuencias y proporciones, expresadas en porcentajes y valores totales.
- Para las variables cuantitativas se hizo uso de medidas de tendencia central, media, rango y desviación estándar.
- En todos los casos para representar la información se hizo uso de gráficas o tablas de fácil lectura.

Para el análisis bivariado:

- Para establecer relación entre variables categóricas se utilizará la prueba chi cuadrada o prueba exacta de Fisher.
- Contemplando una $p < 0.05$ como significancia estadística.

VARIABLES (OPERACIONALIZACIÓN)

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medida
Sexo	Atributos biológicos que permiten la identificación sexual.	Esta variable se obtendrá a partir de la revisión del expediente.	Nominal	Dicotómica	1. Hombre 2. Mujer
Edad	Años transcurridos desde el nacimiento al momento de la evaluación.	Esta variable se obtendrá a partir de la revisión del expediente.	Numérica	Discreta	1. Años cumplidos
Etiología cirrosis	Refiere a la etiología más probable de la	Esta variable se obtendrá a partir de la	Nominal.	Politómica.	1. Alcohólica 2. Viral 3. Fármacos

	insuficiencia hepática crónica	revisión del expediente.			4. MASLD 5. Autoinmune 6. Herbolaria 7. Sin etiología
Encefalopatía hepática	Presencia de alteraciones mentales, sensitivas o motoras secundarias a la insuficiencia hepática	Esta variable se obtendrá a partir de la revisión del expediente.	Nominal	Dicotómica	1. Si 2. No
Severidad encefalopatía hepática	Gravedad de la encefalopatía	Esta variable se obtendrá con la clasificación de West Haven	Nominal.	Ordinal. Politómica.	1. G0 2. G1 3. G2 4. G3 5. G4
Child-Pugh	Puntuación de riesgo de morbi-mortalidad	Esta variable se obtendrá a partir de la aplicación de la escala child-pug	Numérica	Discreta	1. Puntaje
Desequilibrio electrolítico	Refiere a la alteración de electrolitos plasmáticos	Esta variable se obtendrá a partir de la revisión del expediente.	Nominal	Dicotómica	1. Si 2. No
Sangrados	Presencia de sangrado del tubo digestivo, a cualquier nivel.	Esta variable se obtendrá a partir de la revisión del expediente.	Nominal	Dicotómica	1. Si 2. No
Uso de diuréticos	Uso de fármacos diuréticos	Esta variable se obtendrá a partir de la revisión del expediente.	Nominal	Dicotómica	1. Si 2. No
Constipación	Incapacidad de excretar heces	Esta variable se obtendrá a partir de la revisión del expediente.	Nominal	Dicotómica	1. Si 2. No
Ascitis	Acumulación patológica de líquido en la cavidad peritoneo-abdominal.	Esta variable se obtendrá a partir de la revisión del expediente.	Nominal	Dicotómica	1. Si 2. No
Peritonitis bacteriana espontánea	Infección del líquido ascítico con un recuento absoluto de neutrófilos superior a 250/mm ³	Esta variable se obtendrá a partir de la revisión del expediente.	Nominal	Dicotómica	1. Si 2. No

Neumonía	Infección del pulmón que ocasiona inflamación y daño del tejido pulmonar.	Esta variable se obtendrá a partir de la revisión del expediente.	Nominal	Dicotómica	1. Si 2. No
Infección del tracto urinario	Invasión de microorganismos en tracto urinario	Esta variable se obtendrá a partir de la revisión del expediente.	Nominal	Dicotómica	1. Si 2. No
Otras Infecciones	Refiere al antecedente de alguna infección en cualquier sistema u órgano	Esta variable se obtendrá a partir de la revisión del expediente.	Nominal	Dicotómica	1. Si 2. No
Deshidratación	Pérdida de líquido en el cuerpo	Esta variable se obtendrá a partir de la revisión del expediente.	Nominal	Dicotómica	1. Si 2. No

HIPÓTESIS

Al tratarse de un estudio de corte transversal, no es requerida la formulación de hipótesis, sin embargo, se realiza como un procedimiento académico:

Hipótesis de trabajo:

- La presencia y severidad de la encefalopatía hepática en el servicio de medicina interna del HGZNP tienen factores precipitantes similares a los descritos en la literatura.

Hipótesis nula:

- La presencia y severidad de la encefalopatía hepática en el servicio de medicina interna del HGZNP tienen factores precipitantes distintos a los descritos en la literatura.

PROCEDIMIENTO

El presente protocolo se presentó al comité de investigación del Hospital General de Zona Norte Puebla “Bicentenario de la Independencia”, una vez obtenida la autorización se procedió de la siguiente manera:

- El investigador previa autorización por parte del comité de investigación y de las autoridades del hospital correspondiente, acudió al departamento de archivo con la finalidad de identificar los expedientes de pacientes con insuficiencia hepática crónica y presencia de alteraciones mentales hospitalizados durante el periodo 01-01-2024 al 31-12-2024 en el servicio de medicina interna del HGZNP.
- O bien en su defecto con base en los expedientes de los pacientes identificados en el momento de su hospitalización, el investigador obtuvo las variables de interés descritas en la operacionalización de variables.
- La información obtenida de los expedientes se vació en la herramienta de recolección de información prediseñada.
- Posteriormente la información fue traspasada a una hoja de datos de Excel para la generación de una base de datos.
- La base de datos realizada en Excel fue tratada con el paquete estadístico SPSS en su versión 25 para Windows, con la finalidad de cumplir los objetivos de la investigación.
- Respecto a los tiempos, el investigador planea incluir a todos los pacientes que ingresen por Encefalopatía hepática durante el periodo 01-07-2023 al 01-07-2024, realizando el análisis de datos y su presentación final durante los meses de enero y febrero del 2025 respectivamente.
- El investigador se compromete a presentar los avances y resultados en cada ocasión que sean solicitados, esto, hasta la aprobación y terminación del proyecto de investigación o bien hasta su cancelación.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

“FACTORES PRECIPITANTES MÁS FRECUENTES DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA CRÓNICA EN MEDICINA INTERNA DEL HGZNP”								
FECHA 2024-25 // ACTIVIDAD	Marzo - Abril	Mayo-Junio	Julio - Agosto	Septiembre - Octubre	Noviembre -Diciembre	Enero 2025	Febrero 2025	
Elaboración del protocolo	R							
Registro del proyecto	R							
Aplicación del instrumento			R					
Elaboración de base de datos	R	R	R					
Captura de información	R	R	R					
Análisis Estadísticos				R				
Presentación de Resultados							R	
P: Programado R: Realizado								

ASPECTOS ÉTICOS

La investigación se apega a las consideraciones emitidas en el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki, promulgada en 1964 y sus diversas modificaciones incluyendo la actualización de Fortaleza, Brasil 2013, así como las pautas internacionales para la investigación médica con seres humanos, adoptadas por la OMS y el Consejo de Organizaciones Internacionales para Investigación con Seres Humanos; en México, cumple con lo establecido por la Ley General de Salud y el INAI, en Materia de Investigación para la Salud y Protección de Datos Personales.

Debido a que la investigación se basara en una base de datos de una investigación previa, de acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, la investigación se clasifica como:

“Investigación sin riesgo”

Ya que son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Se respetarán en todo momento los acuerdos y las normas éticas referentes a investigación en seres humanos de acuerdo con lo descrito en la Ley General de Salud, la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica.

Estará apegado el trabajo de acuerdo al código de Nuremberg que refiere: Es absolutamente esencial el consentimiento voluntario del sujeto humano; El experimento debe ser útil para el bien de la sociedad, irremplazable por otros medios de estudio y de la naturaleza que excluya el azar; El experimento debe ser diseñado de tal manera que los resultados esperados justifiquen su desarrollo; El experimento debe ser ejecutado de tal manera que evite todo sufrimiento físico, mental y daño innecesario; Deben hacerse preparaciones cuidadosas y establecer adecuadas condiciones para proteger al sujeto experimental contra cualquier remota posibilidad de daño, incapacidad y muerte; El experimento debe ser conducido solamente por personas científicamente calificadas; Durante el curso del experimento, el sujeto humano debe tener libertad para poner fin al experimento si ha alcanzado el estado físico y mental en el cual parece imposible continuarlo.

De igual manera se encontrará la investigación bajo la tutoría de la Declaración de Helsinki que menciona que: La investigación biomédica que implica a personas debe concordar con los principios científicos aceptados universalmente y en un conocimiento minucioso de la literatura científica; El diseño y la realización de cualquier procedimiento experimental que implique a personas debe formularse claramente en un protocolo

experimental que debe presentarse a la consideración, comentario y guía de un comité de ética.

La investigación biomédica que implica a seres humanos debe ser realizada clínicamente por personas científicamente cualificadas y bajo la supervisión de un facultativo clínicamente competente; La investigación biomédica que implica a personas no puede llevarse a cabo lícitamente a menos que la importancia del objetivo guarde proporción con el riesgo inherente para las personas; Todo proyecto de investigación que implique a personas debe basarse en una evaluación minuciosa de los riesgos y beneficios previsibles tanto para las personas como para terceros. La salvaguardia de los intereses de las personas deberá prevalecer siempre sobre los intereses de la ciencia y la sociedad; Debe respetarse siempre el derecho de las personas a salvaguardar su integridad.

Deben adoptarse todas las precauciones necesarias para respetar la intimidad de las personas y reducir a la mínima el impacto del estudio sobre su integridad física y mental y su personalidad; En la publicación de los resultados de su investigación, el médico está obligado a preservar la exactitud de los resultados obtenidos. Los informes sobre experimentos que no estén en consonancia con los principios expuestos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

En toda investigación en personas, cada posible participante debe ser informado suficientemente de los objetivos, métodos, beneficios y posibles riesgos previstos y las molestias que el estudio podría acarrear. Las personas deben ser informadas de que son libres de no participar en el estudio y de revocar en todo momento su consentimiento a la participación.

Seguidamente, el médico debe obtener el consentimiento informado otorgado libremente por las personas, preferiblemente por escrito; En el caso de incompetencia legal, el consentimiento informado debe ser otorgado por el tutor legal en conformidad con la legislación nacional. Si una incapacidad física o mental imposibilita obtener el consentimiento informado, o si la persona es menor de edad, en conformidad con la legislación nacional la autorización del pariente responsable sustituye a la de la persona. Siempre y cuando el niño menor de edad pueda de hecho otorgar un consentimiento, debe obtenerse el consentimiento del menor además del consentimiento de su tutor legal; El protocolo experimental debe incluir siempre una declaración de las

consideraciones éticas implicadas y debe indicar que se cumplen los principios enunciados en la presente Declaración.

El Informe Belmont identifica tres principios éticos básicos: respeto por las personas o autonomía, beneficencia y justicia.

Justicia: Este principio supone reconocer que todos los seres humanos son iguales y deben tratarse con la misma consideración y respeto, sin establecer otras diferencias entre ellos que las que redunden en beneficio de todos, y en especial de los menos favorecidos. Para ello es necesario distribuir los beneficios y las cargas de la investigación de forma equitativa.

No Maleficencia: El principio de no maleficencia obliga a no infligir daño a los participantes en el estudio, ya que su protección es más importante que la búsqueda de nuevo conocimiento o el interés personal o profesional en el estudio. Por lo tanto, deben asegurarse la protección, seguridad y bienestar de los participantes, lo que implica, entre otras cosas, que los investigadores deben tener la calidad y experiencia suficientes y que los centros donde se realiza el estudio deben ser adecuados.

Beneficencia: Este principio supone procurar favorecer a los sujetos de la investigación, no exponiéndolos a daños y asegurando su bienestar. Los riesgos e incomodidades para las personas participantes deben compararse con los posibles beneficios y la importancia del conocimiento que se espera obtener, de manera que la relación sea favorable.

Autonomía: El principio de respeto por las personas o de autonomía se relaciona con la capacidad de una persona para decidir por ella misma. Dado que esta capacidad puede estar disminuida por diferentes motivos, como en los casos de ignorancia, inmadurez o incapacidad psíquica, cualquiera que sea su causa, o por restricciones a la libertad (como el caso de las prisiones), estos grupos vulnerables deben ser especialmente protegidos.

Se tomaron en cuenta las disposiciones del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, en el Título Segundo, Capítulo primero en sus artículos: 13, 14 incisos I al VIII, 15,16,17 en su inciso II, 18,19,20,21 incisos I al XI y 22 incisos I al V. Así como también, los principios bioéticos de acuerdo con la declaración de Helsinki con su modificación en Hong Kong basados primordialmente en la beneficencia (que permitirá que exista un aporte en futuros pacientes gracias a la investigación, sin la necesidad de que sufran riesgos la población que fue estudiada),

autonomía (que, de acuerdo con el interés del paciente, guste o no participar en la investigación sea absolutamente solo su decisión).

El artículo 13 refiere que por el respeto que se tendrá por hacer prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar, al salvaguardar la información obtenida de los expedientes.

Del artículo 14, en el inciso I, ya que apegado a los requerimientos de la institución y del comité local de investigación, se ajustará a los principios éticos y científicos justificados en cada uno de los apartados del protocolo.

Sobre el artículo 15 que cuando el diseño experimental de una investigación que se realice en seres humanos incluya varios grupos, se usarán métodos aleatorios de selección para obtener una asignación imparcial de los participantes en cada grupo y deberán tomarse las medidas pertinentes para evitar cualquier riesgo o daño a los sujetos de investigación.

Hablando del artículo 16 en donde en las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

Referente al artículo 17 del apartado I de la Ley General de Salud esta investigación se clasifica como de riesgo bajo, ya que solo es un estudio emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y que no realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el mismo, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

En el artículo 20 que refiere que por consentimiento informado se entiende al acuerdo por escrito, mediante el cual el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal autoriza su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos y riesgos a los que se someterá, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna.

Artículo 21 que menciona que para que el consentimiento informado se considere existente, el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal deberá recibir una explicación clara y completa, de tal forma que pueda comprenderla, por lo menos,

sobre los siguientes aspectos: I. La justificación y los objetivos de la investigación; II. Los procedimientos que vayan a usarse y su propósito, incluyendo la identificación de los procedimientos que son experimentales.

Artículo 22 en donde el consentimiento informado deberá formularse por escrito y deberá formularse por escrito y deberá reunir los siguientes requisitos: I. Será elaborado por el investigador principal, indicando la información señalada en el artículo anterior y de acuerdo con la norma técnica que emita la Secretaría; II.- Será revisado y, en su caso, aprobado por la Comisión de Ética de la institución de atención a la salud.

Artículo 24 que si existiera algún tipo de dependencia, ascendencia o subordinación del sujeto de investigación hacia el investigador, que le impida otorgar libremente su consentimiento, éste debe ser obtenido por otro miembro del equipo de investigación, completamente independiente de la relación investigador-sujeto.

Artículo 27 que refiere que cuando un enfermo psiquiátrico este internado en una institución por ser sujeto de interdicción, además de cumplir con lo señalado en los artículos anteriores será necesario obtener la aprobación previa de la autoridad que conozca del caso.

De igual manera se encontrará bajo la conducta que menciona NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Con base en sus apartados: 6. De la presentación y autorización de los proyectos o protocolos de investigación; 7. Del seguimiento de la investigación y de los informes técnico-descriptivos; 8. De las instituciones o establecimientos donde se realiza una investigación; 10. Del Investigador principal; 11. De la seguridad física y jurídica del sujeto de investigación; 12. De la información implicada en investigaciones; 77. De la seguridad física y jurídica del sujeto de investigación La seguridad del sujeto de investigación respecto del desarrollo de la maniobra experimental es responsabilidad de la institución o establecimiento, del investigador principal y del patrocinador.

El sujeto de investigación, sus familiares, tutor o representante legal, tienen el derecho de retirar en cualquier tiempo, su consentimiento para dejar de participar en la investigación de que se trate, en el momento que así se solicite. Cuando esto suceda, el investigador principal debe asegurar que el sujeto de investigación continúe recibiendo

el cuidado y tratamiento sin costo alguno, hasta que se tenga la certeza de que no hubo danos directamente relacionados con la investigación. La carta de consentimiento informado es requisito indispensable para solicitar la autorización de un proyecto o protocolo de investigación, por lo que deberá cumplir con las especificaciones que se establecen en los artículos 20, 21 y 22 del Reglamento.

En la investigación, queda prohibido cobrar cuotas de recuperación a los sujetos de investigación, sus familiares o representante legal, por participar en ella. Y Apartado 12. De la información implicada en investigaciones. El investigador principal y los Comités en materia de investigación para la salud de la institución o establecimiento deben proteger la identidad y los datos personales de los sujetos de investigación, ya sea durante el desarrollo de una investigación, como en las fases de publicación o divulgación de los resultados de esta, apegándose a la legislación aplicable específica en la materia.

Con respecto a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, publicada el 5 de julio del año 2010 en el Diario Oficial de la Federación, de acuerdo con el capítulo II de los Principios de Protección de Datos Personales se tomaron en cuenta las disposiciones generales de los artículos:

Artículo 7.- Los datos personales deberán recabarse y tratarse de manera lícita conforme a las disposiciones establecidas por esta Ley y demás normatividad aplicable.

Artículo 8.- Todo tratamiento de datos personales estará sujeto al consentimiento de su titular, salvo las excepciones previstas por la presente Ley.

Artículo 9.- Tratándose de datos personales sensibles, el responsable deberá obtener el consentimiento expreso y por escrito del titular para su tratamiento, a través de su firma autógrafa, firma electrónica, o cualquier mecanismo de autenticación que al efecto se establezca.

Artículo 10.- No será necesario el consentimiento para el tratamiento de los datos personales cuando: I. Esté previsto en una Ley; II. Los datos figuren en fuentes de acceso público; III. Los datos personales se sometan a un procedimiento previo de disociación; IV. Tenga el propósito de cumplir obligaciones derivadas de una relación jurídica entre el titular y el responsable.

Artículo 11.- El responsable procurará que los datos personales contenidos en las bases de datos sean pertinentes, correctos y actualizados para los fines para los cuales fueron recabados.

Artículo 12.- El tratamiento de datos personales deberá limitarse al cumplimiento de las finalidades previstas en el aviso de privacidad. Si el responsable pretende tratar los datos para un fin distinto que no resulte compatible o análogo a los fines establecidos en aviso de privacidad, se requerirá obtener nuevamente el consentimiento del titular.

Artículo 13.- El tratamiento de datos personales será el que resulte necesario, adecuado y relevante en relación con las finalidades previstas en el aviso de privacidad. En particular para datos personales sensibles, el responsable deberá realizar esfuerzos razonables para limitar el periodo de tratamiento de estos a efecto de que sea el mínimo indispensable.

Artículo 14.- El responsable velará por el cumplimiento de los principios de protección de datos personales establecidos por esta Ley, debiendo adoptar las medidas necesarias para su aplicación. Lo anterior aplicara aun y cuando estos datos fueren tratados por un tercero a solicitud del responsable. El responsable deberá tomar las medidas necesarias y suficientes para garantizar que el aviso de privacidad dado a conocer al titular sea respetado en todo momento por el o por terceros con los que guarde alguna relación jurídica.

Por lo que la información obtenida será conservada de forma confidencial en una base de datos codificada y encriptada en un equipo del servicio dentro de las instalaciones del hospital, en donde en ningún momento será manipulada por terceras personas y se encontrará completamente bajo la supervisión de los investigadores asociados, pudiendo solo acceder a estos por medio de una contraseña, evitando reconocer los nombres de los pacientes, y será utilizada estrictamente para fines de investigación y divulgación científica.

El investigador se rige bajo un importante código de ética y discreción, por lo tanto, no existe la posibilidad de que la información recabada del expediente clínico con respecto a los pacientes se filtre de manera total o parcial y atente contra la vida e integridad del mismo.

- De acuerdo con el tipo de investigación no se requiere la obtención de un consentimiento informado.
- Los investigadores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

RECURSOS DISPONIBLES

Recursos humanos

- Asesor Experto: Dr. Guzmán Torres Erasmo; participara en la elaboración del protocolo, análisis estadístico e informe final.
- Asesor Metodológico: Dra. Luna Ruiz María Elena; participara en la elaboración del protocolo, análisis estadístico e informe final.
- Investigador principal: Dra. Carla Brenda Chávez García participara en la elaboración del protocolo, análisis de datos e informe final.

Recursos físicos

- Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Zona Norte Puebla.

Recursos materiales y financieros

- Se cuenta con equipo de cómputo.
- Se cuenta con expedientes clínicos de los pacientes.

RECURSOS NECESARIOS

No se requieren más recursos de los estipulados en los recursos disponibles, por tanto, se considera factible dicha investigación, ya que los recursos financieros para este proyecto serán solventados por los investigadores, se cuenta con el apoyo de la unidad para el uso del espacio físico, así como del equipo de cómputo, haciendo posible concluir la investigación en el tiempo estipulado.

RESULTADOS

Previa comparación y justificación de los resultados obtenidos, como un ejercicio académico, es importante mencionar las debilidades y fortalezas de esta investigación; la principal debilidad corresponde al igual que muchas investigaciones de tipo transversal con la carencia del factor tiempo, al evaluar solo un momento al paciente, se desconoce cómo es que este tiempo afecta a la evolución de la enfermedad y sus complicaciones; por otra parte, dentro de las principales fortalezas destaca la confiabilidad de las fuentes de información de donde se obtuvieron los datos, así mismo, en el 100% de los pacientes evaluados se pudieron obtener todas las variables deseadas, por lo que al no tener pérdida de datos, aumenta la validez interna del estudio, generando entonces que estos datos puedan tomarse como referencia dentro del mismo hospital.

Se realizó un protocolo de investigación en el Hospital General de Zona Norte Puebla “Bicentenario de la Independencia”, bajo los lineamientos establecidos por el comité local de investigación, así como con el apoyo del departamento de Medicina Interna, desarrollada con el objetivo de: “Establecer factores precipitantes más frecuentes de encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepática crónica en medicina interna del HGZNP”.

Se evaluaron un total de N=51 casos, de los cuales el 2% (n=1) tenían entre 18 y 30 años, el 7.8% (n=4) entre 31 y 50 años, el 33.3% (n=17) entre 42 y 50 años, el 19.6% (n=10) entre 51 y 60 años, el 27.5% (n=14) entre 61 y 70 años, el 9.8% (n=5) tenían más de 70 años, así mismo, del total de casos estudiados el 76.5% (n=39) correspondieron al sexo masculino y el 23.5% (n=12) al femenino (Tabla 1).

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Tabla 1. Características de la población			
Casos totales		N=51	100%
		n	%
Sexo	Masculino	39	76.5
	Femenino	12	23.5
Edad	18-30	1	2
	31-40	4	7.8
	41-50	17	33.3
	51-60	10	19.6
	61-70	14	27.5
	>70	5	9.8

Realizado por: Dra. Carla Brenda Chávez García, Medicina Interna, HGZNP"BI".

De acuerdo con los antecedentes, las cinco principales causas etiológicas de la enfermedad hepática correspondieron en primer lugar a la de tipo alcohólica en el 74.5% (n=38), seguido de la idiopática en el 11.80% (n=6), MASLD en 5.9% (n=3), así como secundario a fármacos y/o herbolaria en el 3.9% (n=2) (Tabla 2).

TABLA 2. ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

Tabla 2. Etiología de le enfermedad hepática			
Casos totales		N=51	100%
		n	%
Etiología	Alcohólica	38	74.5
	Fármacos	2	3.9
	MASLD	3	5.9
	Herbolaria	2	3.9
	Sin etiología	6	11.8
	Autoinmune	0	0
	Viral	0	0

Realizado por: Dra. Carla Brenda Chávez García, Medicina Interna, HGZNP"BI".

Respecto a los factores precipitantes de la encefalopatía, en orden descendente, se encontraron los siguientes: Sangrado en 39.2% (n=20), Ascitis en 29.4%(n=15), DHE en 25.5% (n=13), Constipación en el 21.6% (n=11), Deshidratación en 11.8% (n=6), ITU en 9.8% (n=5), PBE en 5.9% (n=3), Neumonía, así como Diuréticos y otras infecciones en 3.9% (n=2) para cada caso, (Tabla 3).

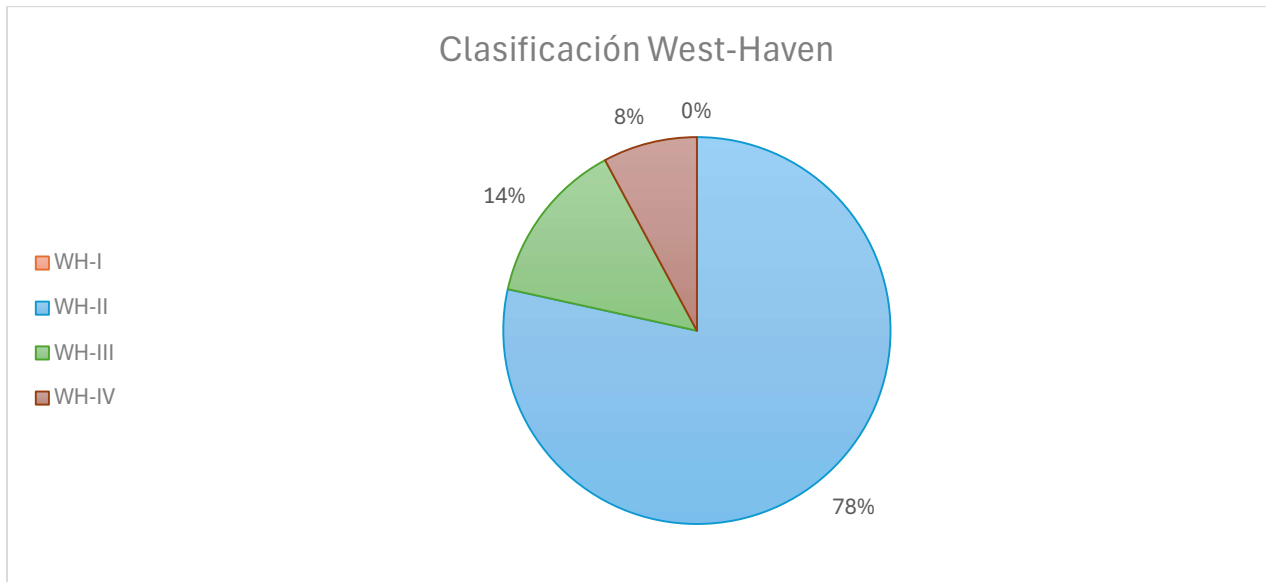
TABLA 3. DESENCADENANTES DE LA ENCEFALOPATÍA

Tabla 3. Desencadenantes de la encefalopatía			
Casos totales		N=51	100%
		n	%
Desencadenante	Sangrado	20	39.2
	Ascitis	15	29.4
	DHE	13	25.5
	Constipación	11	21.6
	Deshidratación	6	11.8
	ITU	5	9.8
	PBE	3	5.9
	No identificado	3	5.9
	Neumonía	2	3.9
	Infecciones	2	3.9
	Diuréticos	2	3.9

Realizado por: Dra. Carla Brenda Chávez García, Medicina Interna, HGZNP"BI".

Así mismo de acuerdo con el grado de encefalopatía y estableciendo la clasificación con la escala West Haven, se determinó que el 78.4% (n=40) se encontraban en clase II, el 13.7% (n=7) en clase III y el 7.8% (n=4) en clase IV, ninguno en clase I (Tabla 4) (Gráfico 5).

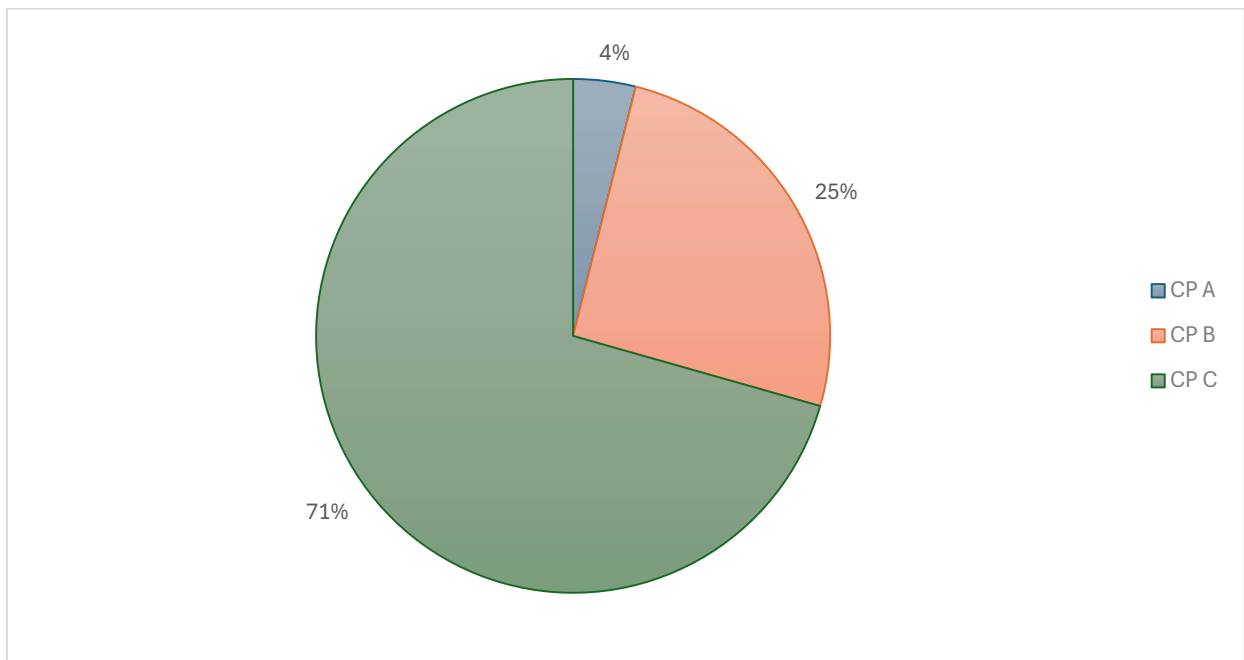
GRÁFICO 5. CLASIFICACIÓN WEST-HAVEN



Realizado por: Dra. Carla Brenda Chávez García, Medicina Interna, HGZNP"BI".

En complemento, se clasificó a los pacientes de acuerdo a la escala Child-Pug, determinando que el 3.9% (n=2) se encontraban el clase A, el 25.5% (n=13) en clase B y el 70.6% (n=36) en clase C (Tabla 5) (Gráfico 6).

GRÁFICO 6. CLASIFICACIÓN CHILD PUGH



Realizado por: Dra. Carla Brenda Chávez García, Medicina Interna, HGZNP"BI".

Finalmente, realizaron tablas de contingencia, a las cuales se aplicó una Chi Cuadrada con la finalidad de saber si las relaciones entre variables se debían o no al azar; Se encontró significancia estadística en el caso de la ascitis (p 0.031) y la deshidratación (0.041), con lo cual, se puede asegurar que en ambos casos hay una relación, para el caso de la ascitis con la mayor presencia de un West Haven II (12 casos) y en el caso de la deshidratación una proporción similar de West Haven II y IV (3 y 2 casos) (Tabla 6).

TABLA 6. FACTORES PRECIPITANTES Y WEST HAVEN

Variable	Clasificación West Haven			X ² (Sig)*	
	WH II	WH III	WH IV		
Sexo	Masculino	29	6	4	0.348
	Femenino	11	1	0	
ITU	Si	3	2	0	0.177
	No	37	5	4	
Neumonía	Si	2	0	0	0.751
	No	38	7	4	
Ascitis	Si	12	0	3	0.031*
	No	28	7	1	

PBE	Si	3	0	0	0.645
	No	37	7	4	
Constipación	Si	8	2	0	0.513
	No	32	5	4	
Sangrado	Si	15	3	2	0.868
	No	25	4	2	
Deshidratación	Si	3	1	2	0.041*
	No	37	6	2	
DHE	Si	8	2	3	0.054
	No	32	5	1	
Diuréticos	Si	2	0	0	0.751
	No	38	7	4	

*Chi cuadrada de Pearson (p valor/significancia)

Realizado por: Dra. Carla Brenda Chávez García, Medicina Interna, HGZNP"BI".

En la relación de factores precipitantes y Child-Pugh, los factores con significancia estadística y que aseguran la relación no se debe al azar, fueron: Sexo (p 0.007) con mayor tendencia al grado C en el sexo masculino; el antecedente de ITU (p 0.016) con mayor frecuencia al grado B; constipación (p 0.001) con mayor frecuencia a los grados B y C; estas proporciones no se deben al azar y existe una relación entre dichas variables (Tabla 7).

TABLA 7. FACTORES PRECIPITANTES Y CHILD PUGH

Tabla 7. Tabla de contingencia: Factores precipitantes y Child Pugh					
Variable		Clasificación Child Pugh			X ² (Sig)*
		CP A	CP B	CP C	
Sexo	Masculino	0	8	31	0.007*
	Femenino	2	5	5	
ITU	Si	1	3	1	0.016*
	No	1	10	35	
Neumonía	Si	0	0	2	0.648
	No	2	13	34	
	No	2	13	35	
Ascitis	Si	0	1	14	0.069
	No	2	12	22	

PBE	Si	0	0	3	0.515
	No	2	13	33	
Constipación	Si	2	5	3	0.001*
	No	0	8	33	
Sangrado	Si	0	5	15	0.501
	No	2	8	21	
Deshidratación	Si	0	0	6	0.243
	No	2	13	30	
DHE	Si	0	2	11	0.393
	No	2	11	25	
Diuréticos	Si	0	1	1	0.706
	No	2	12	35	

*Chi cuadrada de Pearson (p valor/significancia)

Realizado por: Dra. Carla Brenda Chávez García, Medicina Interna, HGZNP"BI".

Finalmente, al cruzar los datos entre el grado de Child-Pugh y la clasificación West-Haven, no se encontró significancia estadística ($p > 0.05$), por lo que se descarta que al menos en los pacientes de este hospital exista una probable relación entre el grado de Child-Pugh y la clasificación West-Haven (Tabla 8).

TABLA 8. CHILD-PUGH Y WEST HAVEN

Tabla 8. Tabla de contingencia: Child-Pugh y West Haven					
Variable		Clasificación West Haven			X ² (Sig)*
		WH II	WH III	WH IV	
Child-Pug	CP A	2	0	0	0.348
	CP B	10	3	0	
	CP C	28	4	4	

*Chi cuadrada de pearson (p valor/significancia)

Realizado por: Dra. Carla Brenda Chávez García, Medicina Interna, HGZNP"BI".

DISCUSIÓN

De acuerdo con los antecedentes descritos en la literatura actual, se ha observado que la cirrosis hepática ocurre en los años más productivos de las personas, de 40 a 74, teniendo predilección en el sexo masculino; si bien es cierto que la pendiente

pronunciada se da a partir de la segunda década de la vida, se cree que puede estar relacionada con la alta prevalencia de la obesidad y el sobrepeso en grupos más jóvenes y su potencial vínculo con enfermedad hepática esteatósica que lamentablemente se da en edades tempranas.⁷ Al comparar los resultados obtenidos en nuestra investigación con lo descrito por los autores Huang DQ, Terrault NA y Tacke F , se debe recalcar que cuenta con consistencia, lo cual habla de una buena validez de la información ya que, en efecto, el mayor grupo de pacientes comienza a partir de los 40 años, solo un 10% aproximado de los estudiados tenían menos de esa edad, así mismo 3/4 partes de los pacientes correspondieron al sexo masculino.

Continuando con el desglose de los resultados obtenidos, las principales causas de insuficiencia hepática crónica fueron la de tipo alcohólica (74.5%) y la idiopática (11.8%), esta segunda, pudo no ser clasificada por múltiples motivos, sin embargo, de acuerdo con las revistas epidemiológicas nacionales como -Revista nacional de gastroenterología-, las principales etiologías de la cirrosis son la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), la enfermedad hepática asociada al alcohol y a MASLD, México no es la excepción e incluso en nuestro país, se han descrito las causas más frecuentes de mortalidad por cirrosis en uno y otro sexo, siendo el consumo de alcohol y las hepatitis viral,⁶⁻⁷ por lo que llama la atención que en este hospital no se hayan detectado hepatitis virales, no se descarta que su existencia, sin embargo, por su proceso fisiopatológico es probable que estén en mejor control y no hayan requerido hospitalizaciones.

Si bien en nuestro hospital no se cuenta con un censo real de la cantidad de pacientes con insuficiencia hepática crónica, para poder establecer una prevalencia real y con ello poder establecer una incidencia de encefalopatía hepática, de acuerdo con la literatura actual, la encefalopatía hepática es una complicación neurocognitiva de la EHC que puede ser reversible. Se manifiesta con cambios clínicos que van desde un deterioro cognitivo leve hasta desorientación evidente, confusión y coma. Se reporta que al menos el 30% de los pacientes portadores de cirrosis.¹³

En nuestro estudio el principal motivo precipitante de la encefalopatía hepática, destacó en primer lugar la presencia de sangrado (39.2%), al igual que en el estudio de Huidrom Manimohon obteniendo Melena (65.9%), hematemesis (38.1%); seguido de ascitis (29.4%), DHE (25.5%), constipación (21.6%), deshidratación (11.8%), es importante

mencionar que si bien la fisiopatología de la EH aún presenta múltiples huecos científicos, desde hace décadas se tiene bien establecido que el principal implicado es el amonio, pues solo con la sinergia entre hiperamonemia e inflamación sistémica, es que se desarrolla la EH, dicha hiperamonemia tiene dos orígenes, en primera instancia por el aumento de la producción intestinal a nivel de los enterocitos secundario a disbiosis de la microbiota intestinal y en segundo plano por disminución en el funcionamiento del ciclo de la urea (14).

Sin embargo, tal como se menciona en la literatura los autores Watson H, Guevara M, Vilstrup H y Ginès P, algunos factores como la peritonitis bacteriana espontánea (PBE), seguida de las infecciones del tracto urinario, neumonía, infecciones del torrente sanguíneo e infecciones de la piel y los tejidos blandos, son los factores más relacionados con la presencia de encefalopatía hepática (19), aunque en esta investigación se detectó que las principales causas que pueden estar directamente relacionadas con la presencia de encefalopatía son la de origen digestivo como la ascitis (0.031) y la deshidratación (0.041).

CONCLUSIONES

Los precipitantes de encefalopatía encontrados en la población estudiada por orden de frecuencia fueron: Sangrado en 39.2% (n=20), Ascitis en 29.4%(n=15), DHE en 25.5% (n=13), Constipación 21.6% (n=11) para cada caso, Deshidratación en 11.8% (n=6), ITU en 9.8% (n=5), PBE en 5.9% (n=3), Neumonía, así como Diuréticos y otras infecciones en 3.9% (n=2) para cada caso, sin identificarse factor precipitante en el 5.9% (n=3).

Sin embargo, los principales factores precipitantes, que demostraron una significancia estadística, correspondieron a ascitis y deshidratación, en ambos casos con una mayor tendencia hacia presentar encefalopatía West Haven clase II.

En cuanto al sexo y la edad, tres cuartos de los pacientes son del sexo masculino y hasta el 90% son mayores de 40 años.

ANEXOS

1. Hoja de recolección de datos.

HOSPITAL GENERAL ZONA NORTE PUEBLA COMITÉ DE INVESTIGACIÓN	
HERRAMIENTA DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	
"FACTORES PRECIPITANTES MÁS FRECUENTES DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA CRÓNICA EN MEDICINA INTERNA DEL HGZNP"	
FOLIO IDENTIFICACION	FECHA
Cedula de recolección de información	
SEXO M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	EDAD: _____ Años
INSUFICIENCIA HEPATICA CRONICA Y ENCEFALOPATIA HEPATICA	
CIRROSIS	ETIOLOGIA
	Alcohol <input type="checkbox"/> Viral <input type="checkbox"/>
	Esteatosis <input type="checkbox"/> Fármacos <input type="checkbox"/>
	Herbolaria <input type="checkbox"/> Autoinmune <input type="checkbox"/>
	Sin etiología <input type="checkbox"/>
CHILD-PUG: _____	
ENCEFALOPATIA	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SEVERIDAD _____ Pts (West-Haven)	
FACTORES DESENCADENANTES	
ITU	<input type="checkbox"/>
ASCITIS	<input type="checkbox"/>
PBE	<input type="checkbox"/>
SANGRADO TD	<input type="checkbox"/>
DIURETICOS	<input type="checkbox"/>
DESHIDRATACIÓN	<input type="checkbox"/>
CONSTIPACION	<input type="checkbox"/>
NEUMONÍA	<input type="checkbox"/>
DESEQUILIBRIOS HIDROELECTROLITICOS	<input type="checkbox"/>
OTROS	_____
Realizado por: Dra Carla Brenda Chávez García // Residente Medicina Interna.	

2. Carta de autorización de impresión de tesis.



COMITÉ DE INVESTIGACIÓN DEL HGZNP "BI"
ASUNTO: AUTORIZACION IMPRESIÓN DE TESIS

DRA. LIS ROSALES BÁEZ
SECRETARIA DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS DE POSGRADO FMBUAP
P R E S E N T E.

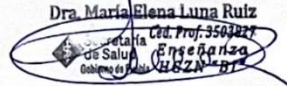
Por Medio del presente, hago de su conocimiento que la C. Carla Brenda Chávez García del cuarto año de la Especialidad de Medicina Interna, realizó su Tesis con título: **"FACTORES PRECIPITANTES MÁS FRECUENTES DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA CRÓNICA EN MEDICINA INTERNA DEL HGZNP"** realizado en el Hospital General Zona Norte de Puebla, "Bicentenario de la Independencia", bajo la dirección de del Dr. Erasmo Guzmán Torres y Dra. Maria Elena Luna Ruiz, ha sido revisada en su contenido y estructura, por lo que se autoriza para su impresión.

Sin más por el momento y agradeciendo su apoyo, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE
H. PUEBLA DE ZARAGOZA A 01 DICIEMBRE DE 2024
"SUFRAGIO EFECTIVO, NO REELECCIÓN"




Dra. Mariana Lee Miguel Sardaneta
Jefatura de Investigación y Estudios
DRA. MARIANA LEE MIGUEL SARDANETA
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HGZNP "BI"


Dra. Maria Elena Luna Ruiz
Ced. Prof. 3503827
Secretaría de Enseñanza y Estudios de Posgrado
Hospital General Zona Norte de Puebla

Vo. Bo.
DRA. MARIA ELENA LUNA RUIZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN DEL HGZNP "BI"


DR. ERASMO GUZMÁN TORRES
ASESOR EXPERTO


Dra. Maria Elena Luna Ruiz
Ced. Prof. 3503827
Secretaría de Enseñanza y Estudios de Posgrado
Hospital General Zona Norte de Puebla
DRA. MARIA ELENA LUNA RUIZ
ASESOR METODOLÓGICO



BIBLIOGRAFÍAS

1. Fallahzadeh, M. A., & Rahimi, R. S. Hepatic encephalopathy: Current and emerging treatment modalities. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 2020 20(8), S9–S19.
2. Liu YB, Chen MK. Epidemiology of liver cirrhosis and associated complications: Current knowledge and future directions. *World Journal of Gastroenterology*, 2022 28(41), 5910–5930.
3. Tacke, Frank et al. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) *Journal of Hepatology*, 2024 81(3), 492–542.
4. Engelmann, C., et al. Pathophysiology of decompensated cirrhosis: Portal hypertension, circulatory dysfunction, inflammation, metabolism and mitochondrial dysfunction. *Journal of Hepatology*, 2021 75, S49–S66.
5. Franchis, R., et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *Journal of Hepatology*, 2022 76(4), 959–974.
6. Higuera-de-la-Tijera, J.A. et al. Current vision on diagnosis and comprehensive care in hepatic encephalopathy. *Revista de Gastroenterología de México (English Edition)*, 2023 88(2), 155–174.
7. Huang, D. Q., et al. Global epidemiology of cirrhosis - aetiology, trends and predictions. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 2023 20(6), 388–398.
8. Flores-García NC, Dirac M, Han H, Kershenobich-Stalnikowitz D. La carga de la enfermedad por cirrosis hepática en México. *Gac Med Mex*. 2023;159(6):509-516.
9. Tapper, EB · Henderson, JB · Parikh, ND. Incidence of and Risk Factors for Hepatic Encephalopathy in a Population-Based Cohort of Americans With Cirrhosis. *Hepatol Commun*. 2019; 3 :1510-1519
10. Sharma, BC et al. Profilaxis secundaria de la encefalopatía hepática: ensayo controlado aleatorio abierto de lactulosa versus placebo *Gastroenterología*. 2009; 137 :885-891 891.e1
11. Hirode, G. et al. Aumento de la carga de encefalopatía hepática entre adultos hospitalizados: un análisis de la muestra nacional de pacientes hospitalizados de 2010 a 2014. *Dig Dis Sci*. 2019; 64 :1448-1457

12. Rose, Christopher F. et al. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *Journal of Hepatology*, 2020 Volume 73, Issue 6, 1526 – 1547
13. Rudler M, Weiss N, Bouzbib C, Thabut D. Diagnosis and Management of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2021 May;25(2):393-417.
14. Kavish R. Patidar and Jasmohan S. Bajaj. Covert and Overt Hepatic Encephalopathy: Diagnosis and Management. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2015;13:2048–2061
15. Weisseborn K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs* 2019 Feb;79(Suppl 1):5-9.
16. Sheikh MF , et al. Función pronóstica del amoníaco en pacientes con cirrosis . *Hepatología (Baltimore , Maryland)* . 2019 ; **70** (3) : 982-994 .
17. Mallet M , Weiss N , Thabut D , Rudler M . ¿Por qué y cuándo medir la amonemia en la cirrosis? *Clin Res Hepatol Gastroenterol* . 2018 ; **42** (6) : 505 - 511 .
18. Bellafante D, et al. Old and New Precipitants in Hepatic Encephalopathy: A New Look at a Field in Continuous Evolution. *J Clin Med*. 2023 Feb 2;12(3):1187.
19. Watson H., Guevara M., Vilstrup H., Ginès P. La mejora de la hiponatremia en la cirrosis se asocia a una mejora del procesamiento de la información compleja. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2019; 34 :1999–2003.
20. Serum sodium as a risk factor for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and ascites. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2019 34(5), 914–920.
21. Matharel, Marie MD; et al. A Precipitating Factor of Hepatic Encephalopathy Is Always Found in Cirrhotic Patients Admitted to Intensive Care Units for Hepatic Encephalopathy. *The American Journal of Gastroenterology* 2023 118(9S):p S30
22. Angeli, P., et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 2018 69(2), 406–460.
23. Ridola L, et al. Hepatic Encephalopathy: Diagnosis and Management. *J Transl Int Med* 2020 Dec 31;8(4):210-219.
24. Bloom, Patricia P.; Tapper, Lactulose in cirrhosis: Current understanding of efficacy, mechanism, and practical considerations. *Hepatol Commun*. 2023 Oct 12;7(11):e0295.
25. Tabuto D, et al. Diagnóstico y tratamiento de la encefalopatía hepática: recomendaciones francesas . *Liver Int* . 2023 ; 43 : 750 – 762.

26. Caraceni, Paolo 1 ; Vargas, Víctor 2 ; Solá, Elsa 3 et al. Uso de rifaximina en pacientes con cirrosis. *Hepatología* 2021 74(3):p 1660-1673.
27. D. Häussinger, RK Dhiman, V. Felipo et al. Encefalopatía hepática. *Nat Rev Dis Primers*, 2022 8, págs. 43
28. Bajaj J, et al. Fecal Microbiota Transplant in Cirrhosis Reduces Gut Microbial Antibiotic Resistance Genes: Analysis of Two Trials. *Hepatol Commun* 2020 Nov 21;5(2):258-271.
29. Horner D, Avery A, Stow R. The Effects of Probiotics and Symbiotics on Risk Factors for Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review. *J Clin Gastroenterol* 2017 Apr;51(4):312-323.
30. Montagnese, S., et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology*, 2022 77(3), 807–824.
31. Pantham G., et al. A new look at precipitants of overt hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Dig. Dis. Sci.* 2017; 62 :2166–2173.
32. Huidrom Manimohon Singh, Laimayum Romesh Sharma, Mayanglambam Bijoy. Precipitating factors and outcome of hepatic encephalopathy- a hospital base cross sectional study *Int J Acad Med Pharm* 2023; 5 (5); 1808-1815
33. Raphael KC, Matuja SS, Shen NT, Liwa AC, Jaka H. Hepatic encephalopathy; prevalence, precipitating factors and challenges of management in a resourcelimited setting. *J Gastrointestinal & Digestive System.* 2016;6:441.
34. Khadka D, Shrestha A, Bassi SD, Bhandari B. Hepatic Encephalopathy in Liver Cirrhosis: Precipitating factor and Outcome. *Journal of Nepalgunj Medical College.* 2019 Aug 22;17(1):2-4
35. Qazi F, Khan SB, Umar A. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: predisposing factors in a developing country. *Asian Journal of Medical Sciences.* 2015;6(2):35.
36. Khalid A, Afsar A, Arshad MM, Ghafoor A, Khalid S, Saleem S. Prevalence of Hepatic Encephalopathy and Its Precipitating Factors in CLD Cirrhotic Patients. *International Neuropsychiatric Disease Journal.* 2017 Sep 9:1-7.