



■ Artículo original

Disminución de la estancia hospitalaria con el uso de L-ornitina L-aspartato (LOLA) en pacientes con encefalopatía hepática

Abdo-Francis JM,¹ Pérez-Hernández JL,¹ Hinojosa-Ruiz A,¹ Hernández-Vásquez JR.²

1 Servicio de Gastroenterología. Hospital General de México, O. D. SSA.

2 Departamento de Medicina Interna. Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS.

■ Resumen

Introducción: La encefalopatía hepática (EH) es una causa constante de ingresos hospitalarios, que implican un elevado costo de atención.

Objetivo: Evaluar el efecto de la L-ornitina L-aspartato (LOLA) en comparación con lactulosa en la reducción del tiempo de hospitalización y en la reversión de la encefalopatía hepática.

Material y métodos: En forma retrospectiva, se estudiaron pacientes con encefalopatía hepática admitidos en el Hospital General de México en un periodo de tres años, divididos en dos grupos: aquellos que recibieron LOLA y los tratados con lactulosa. Se comparó el tiempo de hospitalización, el tiempo en lograr remisión de la encefalopatía y los costos por día cama.

Resultados: Se incluyeron 80 pacientes. Los 40 enfermos que recibieron lactulosa permanecieron hospitalizados 443 días acumulados, mientras que los 40 pacientes que recibieron LOLA

Palabras clave: encefalopatía hepática, cirrosis, tratamiento, L-ornitina-L-aspartato, lactulosa, México.

■ Abstract

Background: *Hepatic encephalopathy (HE) is a common cause of hospital admission in patients with cirrhosis involving high costs of care.*

Aim: *To evaluate the use of L-ornithine L-aspartate (LOLA) vs. lactulose is able to reduce the length of hospital stay and the timing of improvement of hepatic encephalopathy.*

Methods: *Retrospective and comparative study of patients with HE admitted to the Medical Gastroenterology Unit of a tertiary referral center in Mexico City (Hospital General de México) in a period of three years. Patients were divided in two treatment groups: LOLA vs. oral lactulose. We compared time to remission of encephalopathy, days of hospital stay and costs of hospital care.*

Results: *We included 80 patients: 40 patients who received treatment with lactulose had accumulative hospital stay of 443 days vs. 264 days for those who received LOLA (40% reduction in*

Key words: hepatic encephalopathy, cirrhosis, treatment, L-ornithine-L-aspartate, lactulose, Mexico.

permanecieron hospitalizados 264 días acumulados, lo que significó una disminución global de 40% en los días de internamiento. En el grupo tratado con lactulosa, la estancia hospitalaria promedio fue de 11.07 días vs. 6.47 días del grupo tratado con LOLA. Así, un número significativamente mayor de los pacientes tratados con LOLA permanecieron internados una semana menos en comparación con los tratados con lactulosa (65% vs. 20%, respectivamente; RM 4.33, IC 95% 1.67-11.23, $p = 0.004$). El tiempo promedio de recuperación de la encefalopatía fue menor con LOLA (4.32 vs. 10.15 días).

Conclusiones: La utilización de LOLA para el tratamiento de encefalopatía hepática, disminuye significativamente la estancia intrahospitalaria y la revierte más rápidamente.

hospital stay). In the group treated with lactulose, mean hospital stay was 11.07 days vs. 6.47 days in the group treated with LOLA. Thus, a significantly greater number of patients treated with LOLA remained hospitalized less than a week compared with those treated with lactulose (65% vs. 20% respectively. OR 4.33, 95% CI 1.67-11.23, $p = 0.004$). The mean recovery time of encephalopathy was less with LOLA treatment (4.32 vs. 10.15 days).

Conclusion: Treatment with LOLA was more effective in improving HE and reducing the duration of hospital stay.

■ Introducción

La encefalopatía hepática (EH) es una complicación muy frecuente de pacientes con cirrosis y un motivo constante de ingresos hospitalarios. En nuestro país la cirrosis es la sexta causa de mortalidad general, la tercera causa de muerte en hombres entre 15 a 64 años y se encuentra entre las 10 primeras causas de hospitalización en los institutos de salud, con una tasa de mortalidad de 20.3/100 000 habitantes.¹ La frecuencia de la EH en pacientes con cirrosis es alta (50% a 70% de los casos) y aunque es potencialmente reversible, su aparición traduce una menor reserva funcional hepática.

Entre los factores involucrados en su génesis, se incluyen: alteraciones en la depuración hepática de neurotoxinas, aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica a estas neurotoxinas, así como alteraciones secundarias en neurotransmisores y sus receptores. Todo ello desencadenado por la disfunción hepatocelular y las alteraciones en el flujo sanguíneo sistémico y esplácnico que reducen el flujo hepático efectivo con fugas a través de la circulación colateral. El elemento más relevante es la hiperamonemia cuyo desarrollo es multifactorial y se explica principalmente por cortocircuitos entre la vena porta y la circulación

general y la disminución en la actividad de las enzimas del ciclo de la urea.²⁻⁵

El espectro clínico de la encefalopatía hepática es muy amplio y los factores precipitantes de la encefalopatía hepática son diversos y bien conocidos, pudiendo clasificarse como factores generadores de amonio y factores no asociados a aumento de amonio.⁶⁻⁷ La investigación de los factores desencadenantes de la EH resulta esencial para el tratamiento agudo y la prevención. Se requiere de un adecuado manejo dietético y la inhibición de la producción de amonio. El empleo de L-ornitina-L-aspartato (LOLA) ofrece sustancias precursoras para la síntesis de glutamina a las células perivenosas, aportando aspartato que luego se transforma en dicarboxilato. De esta manera se puede acelerar la detoxificación del amonio con la formación de glutamina a través de la glutamina sintetasa. La LOLA también acelera la detoxificación reversible (provisional) del amonio a través de la síntesis de glutamina en el hígado, en el encéfalo y en el tejido muscular.⁸⁻¹²

El objetivo de este trabajo es evaluar el uso de LOLA en comparación con lactulosa en la reducción del tiempo de hospitalización mediante la reversión de la EH. El objetivo secundario es analizar la reducción de costos en hospitalización.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y comparativo, en el que se analizaron los expedientes de pacientes admitidos en el servicio de Gastroenterología del Hospital General de México, con diagnóstico de EH grado II a IV, en un periodo que comprendió del año 2003 al 2006.

Se incluyeron: a) pacientes con cirrosis hepática de cualquier etiología, b) con EH grado II a IV de acuerdo con los criterios de West y Haven (**Tabla 1**), cuyo diagnóstico fue realizado por médico adscrito a Gastroenterología o el médico residente de la especialidad de Gastroenterología, c) que hubieran egresado del servicio por mejoría clínica, d) que hubieran recibido tratamiento con LOLA o con lactulosa a las dosis indicadas.

Se excluyó del análisis a los enfermos con: a) encefalopatía metabólica de causa no hepática, b) insuficiencia renal crónica terminal, c) insuficiencia renal aguda con creatinina por arriba de 3 mg/dL, d) oclusión intestinal, e) contraindicación para recibir medicamento por vía oral, f) expedientes con datos incompletos, g) tratados con otras alternativas terapéuticas, y; h) pacientes que fallecieron.

Los pacientes fueron asignados en forma no aleatoria a recibir tratamiento con LOLA (por vía oral a dosis de 3 g cada ocho horas o parenteral a dosis 10 g cada ocho horas) o lactulosa (por vía oral o por sonda nasogástrica a dosis de 20 g cada ocho horas). El objetivo primario fue evaluar y comparar el tiempo de hospitalización requerido para cada grupo de pacientes de acuerdo al tratamiento recibido, en relación con la remisión de la EH que fue evaluada por el médico gastroenterólogo adscrito o el médico residente de gastroenterología utilizando los criterios de West y Haven. El objetivo secundario fue comparar los costos entre los dos tratamientos en relación al tiempo de hospitalización tomando en cuenta que el costo por hospitalización por día/cama por paciente durante el periodo de estudio fue el equivalente en moneda nacional a 300 dólares americanos, según el área de contabilidad del Hospital General de México. Este costo incluye el día/cama y elementos básicos de atención como soluciones parenterales, material de curación, medicamentos. El costo señalado no incluyó el costo de los medicamentos los cuales fueron aportados por la institución en el caso de la lactulosa y por donación del Laboratorio Merz Pharma a través del Patronato del Hospital General

■ **Tabla 1.** Criterios de West y Haven para la estadificación del estado mental en presencia de encefalopatía hepática.

Grado 0	Sin anormalidad detectada
Grado 1	Leve falta de atención e incapacidad para mantenerla, euforia, ansiedad, dificultad para realizar suma o sustracción de números sencillos
Grado 2	Letargo, apatía, desorientación en tiempo y espacio. Cambios obvios de la personalidad. Conducta inapropiada
Grado 3	Somnolencia a semiestupor, pero con respuesta a estímulos. Confusión., desorientación importante
Grado 4	Coma sin posibilidad de realizar pruebas de función mental

*Modificado de referencia. ⁷

de México en el caso de LOLA. No se estableció relación comercial o laboral alguna entre los investigadores y la empresa farmacéutica.

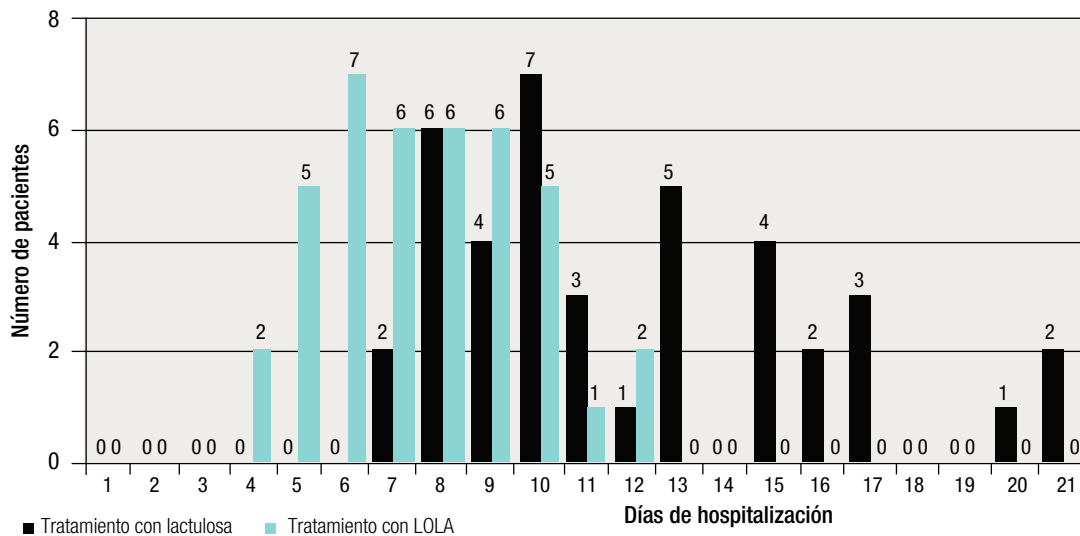
Se analizó el expediente en forma intencionada en búsqueda de informes de efectos secundarios de los medicamentos como distensión flatulencia, diarrea, cefalea o cualquier otro que condicionaran la suspensión del medicamento.

Para el análisis estadístico se utilizó prueba de *t* para variables continuas de dos muestras independientes, y *Ji cuadrada* para variables categóricas. Se utilizó el punto de corte de 10 días (promedio de días de tratamiento con LOLA más dos desviaciones estándar) y se establecieron como casos todos aquellos pacientes que requirieron de ≤ 7 días o menos de hospitalización y como controles, a los que requirieron ≥ 8 días para establecer la razón de momios (RM) de que un paciente tratado con LOLA permaneciera menos tiempo hospitalizado, comparados con aquellos que recibieron lactulosa.

Resultados

El número total de pacientes admitidos a la Unidad de Gastroenterología Médica del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México durante el periodo de estudio, fue de 1457, de los cuales 116 (8%) ingresaron con diagnóstico de encefalopatía. De estos se incluyeron 80 pacientes con cirrosis hepática y encefalopatía grado II a IV cuyos expedientes cumplían con los criterios

■ Figura 1. Relación días de hospitalización/número de pacientes.



y habían egresado del Servicio por remisión de la encefalopatía.

En el grupo tratado con lactulosa se incluyeron 40 pacientes que recibieron 20 g cada ocho horas: 15 mujeres y 25 hombres, con edad promedio de 54.9 años (rango: 36 a 73 años). La causa de la cirrosis en este grupo fue: el consumo de alcohol en 30, hepatitis crónica por virus C en seis e idiopática en cuatro casos. De acuerdo con la clasificación Child Pugh, 12 pacientes se encontraban en grado B y 28 en grado C. El grado de encefalopatía a su ingreso fue II en 25, grado III en 13 y grado IV en dos. La causa desencadenante de la encefalopatía fue desequilibrio hidroelectrolítico en 18, urosepsis en siete, peritonitis bacteriana espontánea asociada con hemorragia gastrointestinal en 13 y trasgresión dietética en tres enfermos. La estancia hospitalaria promedio fue de 11.07 días (rango de seis a 20 días). La estancia acumulada por el grupo fue de 443 entre los 40 enfermos. Ocho pacientes permanecieron hospitalizados menos de siete días, 24 pacientes estuvieron internados por ocho a 14 días y 12 pacientes por más de 15 días. El tiempo promedio de recuperación de la encefalopatía fue de 10.15 días (rango 5-20 días).

En el grupo tratado con LOLA se incluyeron 40 pacientes que recibieron el fármaco a dosis de 3 o 10 g cada ocho horas por vía oral o parenteral

respectivamente. 23 mujeres y 17 hombres, con edad promedio de 55.42 años (rango de 38 a 75 años). La causa de la cirrosis fue el consumo de alcohol en 28, hepatitis crónica por virus C en dos, idiopática en siete, infección crónica por virus B en dos y cirrosis biliar primaria en un caso. De acuerdo con la clasificación de Child Pugh, 11 pacientes se encontraban en grado B y 29 en grado C. El grado de encefalopatía a su ingreso fue II en 27 pacientes, grado III en 11 y grado IV en dos. La causa desencadenantes de la encefalopatía fue desequilibrio hidroelectrolítico en 21, urosepsis en tres, peritonitis bacterianas espontánea asociada con hemorragia gastrointestinal en 11 y trasgresión dietética en cinco. La estancia promedio fue de 6.47 días (rango: tres a 12 días). La estancia acumulada por el grupo fue 264 entre los 40 enfermos. Veintiséis pacientes permanecieron hospitalizados menos de siete días, 24 pacientes estuvieron internados por ocho a 14 días y ningún paciente por más de 15 días. El tiempo promedio de recuperación de la encefalopatía fue de 4.32 días (rango dos a ocho días).

La comparación de los días de estancia hospitalaria entre los grupos, se muestra en la **Figura 1**. Las diferencias de promedios y desviaciones estándar de los días de hospitalización por paciente y días acumulados por grupo se observan en la **Tabla**

■ **Tabla 2.** Diferencias en hospitalización con los dos esquemas de tratamiento.

	Tratamiento con Lactulosa	Tratamiento con LOLA
Promedio días por paciente	11.07	6.47*
Rango días por paciente	6 - 20	3 - 12
IC 95%	9.83 - 12.32	5.93 - 7.27
DE días por paciente	3.87	2.09
T recuperación de la encefalopatía	10.15 (5-20)	4.35 (2-8)*
Días acumulados	443	264*

IC: intervalo de confianza; DE: desviaciones estándar; * valor de $p < 0.01$

2. De tal forma, que un número significativamente mayor de los pacientes tratados con LOLA tuvieron estancias hospitalarias menores a una semana en comparación con los tratados con lactulosa (65% vs. 20%, respectivamente; RM 4.33, IC 95% 1.67-11.23, $p = 0.004$).

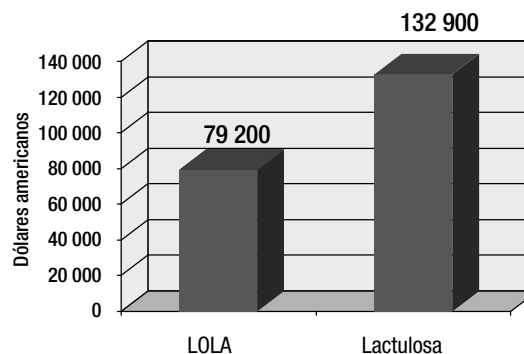
Todos los pacientes evaluados tuvieron remisión completa de la EH y fueron egresados del servicio, con tratamiento individualizado para cada caso en función de su mecanismo desencadenante. El costo promedio de tratamiento con lactulosa por paciente fue estimado en 3322 dólares y para LOLA 1980 dólares. El gasto de hospitalización acumulado por el grupo de pacientes que recibieron lactulosa fue de 132 900 dólares (443 días acumulados por 300 dólares), mientras que el gasto acumulado por los pacientes que recibieron LOLA fue de 79 200 dólares (264 días acumulados por 300 dólares) lo que implicó una reducción de costos globales de 40% (**Figura 2**).

No se documentaron efectos adversos relevantes con el uso de ambos medicamentos. Sin embargo, hubo una mayor frecuencia de diarrea o heces de consistencia disminuida en pacientes que recibieron lactulosa.

■ Discusión

La cirrosis en México tiene una importancia preponderante ya que es una de las primeras causas de morbi-mortalidad.¹ El paciente cirrótico está expuesto a diferentes complicaciones entre las que destaca la EH que es más frecuente en aquellos

■ **Figura 2.** Gastos generados por hospitalización en los dos grupos de pacientes (expresados en dólares americanos).



■ **Tabla 3.** Factores precipitantes de encefalopatía hepática.

Factores asociados con producción de amonio	Otros mecanismos
Hemorragia de tracto digestivo	Hipotensión
Exceso de proteínas en la dieta	Hipoxemia
Azoemia	Anemia
Hipocaliemia	Uso de benzodiazepinas
Deshidratación	Derivaciones porto sistémicas
Alcalosis metabólica	Progresión del daño hepático
Estreñimiento	Carcinoma hepatocelular
Infección	

pacientes con menor reserva hepática y puede desarrollarse por diversas condiciones asociadas (**Tabla 3**).⁸⁻⁹ La hospitalización por esta causa es frecuente y la estancia intrahospitalaria puede prolongarse por diferentes factores asociados. En la Unidad de Gastroenterología Médica del Hospital General de México, la cirrosis hepática es la principal causa de internamiento y las complicaciones asociadas a la insuficiencia hepática crónica constituyen la primera causa de muerte (71%) de acuerdo al anuario estadístico de morbilidad y mortalidad de nuestro Hospital. La EH representa la segunda causa de internamiento en nuestra institución (15% en mujeres y 14% en hombres) siendo superada sólo por la hemorragia de tubo digestivo. Durante varios años se han instituido diferentes

medidas farmacológicas para revertir lo más pronto posible la EH, aunque casi todos con efectos secundarios importantes y con tiempos prolongados de estancia hospitalaria, que le confieren al enfermo mayor riesgo de adquirir infecciones nosocomiales, así como un mayor consumo de recursos. Con el advenimiento de los cetanoálogos (L-ornitina L-aspartato), se han podido disminuir considerablemente los tiempos de estancia dentro de un hospital, además de que su administración parenteral, es mucho más fácil, cómoda y segura para los pacientes y el personal paramédico. El amonio es convertido a urea a través del ciclo de la urea. La combinación del amonio con glutamato produce glutamina. La L-ornitina L-aspartato (LOLA) activa la degradación de amonio estimulando la síntesis de urea y glutamina en el hígado. La síntesis de urea es un proceso irreversible y específico del hígado que ocurre principalmente en los hepatocitos periportales. L-ornitina activa la enzima carbamoil-fosfato sintetasa necesaria para este proceso. Dado que L-ornitina es también un precursor de urea, esto activa el ciclo de la urea por diferentes vías y contribuye a una detoxificación permanente de amonio. La administración terapéutica de LOLA incrementa la detoxificación de amonio en el cerebro y los músculos mediante el incremento de la producción de glutamina. Este mecanismo es muy importante, sobre todo si nos encontramos en presencia de una extensa red venosa colateral que reduce aún más la posibilidad de detoxificación de amonio por un hígado dañado. Su administración puede ser oral o intravenosa. Para los grados de encefalopatía II a IV, se recomienda 10 a 30 g cada ocho horas; y para el caso de la vía parenteral de 10 a 40 g cada ocho horas.¹⁰⁻¹⁴

En nuestro estudio pudimos observar que la administración de LOLA revirtió más pronto la encefalopatía y redujo la estancia hospitalaria de los enfermos, en comparación con aquellos tratados con lactulosa. Esto se reflejó en una disminución importante en la erogación financiera para la atención por paciente; al momento del estudio, el costo en farmacia de 500 mL (333 g) de lactulosa, fue de aproximadamente 20 dólares y se requirió de 60 g/día en promedio para revertir la encefalopatía, con un costo de 4.2 dólares diarios. En contraparte, la presentación en ampulas de LOLA, tuvo un costo promedio de 27 dólares por lo que se requirió de 33 dólares promedio para revertir la encefalopatía. A pesar del mayor costo de LOLA,

el gasto total de atención se redujo en este grupo en forma significativa debido a que los enfermos que recibieron este fármaco revirtieron la encefalopatía en un tiempo menor, con la consecuente reducción en el tiempo de hospitalización. El uso de LOLA implicó al Hospital un gasto de 79 200 dólares: 40% menos que el grupo tratado lactulosa cuyo gasto generado fue de 132 900 dólares.

El estudio de Stauch y colaboradores,¹⁵ demostró ventajas claras al uso de LOLA en comparación con placebo al lograr la mejoría de la encefalopatía asociada a daño hepático crónico. Este estudio se considera pionero, dado que no existen estudios sobre costo-efectividad comparando estos esquemas de tratamiento. Poo y colaboradores,¹⁶ publicaron un estudio comparativo para evaluar la respuesta terapéutica con lactulosa y LOLA asignando 10 pacientes a cada grupo. Los autores demostraron que ambos medicamentos son útiles en el manejo de la encefalopatía por incremento de amonio, sin embargo, la respuesta en los parámetros del estado mental, en las pruebas de conexión numérica, en el score de asterixis y en la actividad electroencefalográfica, fue mejor en el grupo tratado con LOLA.

Es importante considerar que este es un estudio retrospectivo, con defectos metodológicos inherentes al diseño, en el que los pacientes no fueron asignados al grupo de tratamiento en forma aleatoria lo que hace muy probable que puedan existir sesgos que afecten los resultados del mismo. Un dato relevante en las poblaciones de incluidas es que el grupo que recibió manejo con lactulosa estaba compuesto predominantemente por hombres (22 vs. 17 enfermos), con un discreto predominio de la cirrosis por ingesta de alcohol (30 vs. 28 pacientes) y un tiempo promedio de evolución de la encefalopatía más prolongado (3.05 vs. 2.65 días). Sin embargo, no observamos diferencia significativa en peso, talla, tiempo de evolución de la cirrosis, número de episodios de encefalopatía y grado de encefalopatía al ingreso.

En conclusión, el presente estudio demostró que la utilización de LOLA para el tratamiento de EH grado II a IV permite revertir esta condición en menor tiempo, disminuye la estancia intrahospitalaria y con ello, los costos de hospitalización. Se requieren estudios prospectivos y controlados que permitan validar estos resultados.

Referencias

1. Sistema Nacional de información en Salud [página en internet]. México: SINAI; c2008 [actualizada 3 de noviembre del 2008]. Mortalidad información tabular. Disponible en: <http://sinai.salud.gob.mx/mortalidad>.

2. Blei AT, Córdoba J. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1968-1975.
3. Riordan S, Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 1997;337:473-479.
4. Olosmaa M, Guidotti A, Costo E. Endogenous Benzodiazepines in hepatic encephalopathy. *Lancet* 1989;1:491-492.
5. Gerber T, Schomerus L. Hepatic encephalopathy in liver cirrhosis. *Drugs* 2000;60:1252-1370.
6. Butterworth RF. Complications of cirrhosis. Hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2000;32 (suppl 1):171-180.
7. Uribe M, Guevara L. Encefalopatía hepática. En: Berenguer J, editor. *Gastroenterología y Hepatología*. 3ra. edición. Barcelona: Editorial Doyma; 2002: 789-803.
8. Hawkes, GA, Thomas O. Hepatic hyperammonaemia: an important, potentially reversible causa of encephalopathy. *Postgrad Med J* 2001; 77: 717-722.
9. Jenkis DJA, Jenkis A, Wolever TMS, et al. Fiber and starchy foods. Gut function and implications in disease. *Am J Gastroenterol* 1986;81:920-930.
10. Staedt U, Leweling H, Gladisch R, Kortsik C, Hagemuller E, Holm E. Effects of ornithine aspartate on plasma ammonia and plasma amino acids in patients with cirrhosis. A double-blind, randomized study using a fourfold crossover design. *J Hepatol* 1993;19 424-430.
11. Salvatore F, Cimino F, Ayello Caracciolo M, et al. Mechanism of the protection by L-ornithine-L-aspartate mixture and by L-arginine in ammonia intoxication. *Arch Biochem Bio-phys* 1964;107:499-503.
12. Vogels BA, Karlsen OT, Mass MA, et al. L-ornithine vs. L-ornithine-L-aspartate as a treatment for hyperammonemia-induced encephalopathy in rats. *J Hepatol* 1997;26:174-182.
13. Rose C, Michalak A, Rao KV, Quack G, Kircheis G, Butterworth RF. L-ornithine-L-aspartate lowers plasma and cerebrospinal fluid ammonia and prevents brain edema in rats with acute liver failure. *Hepatology* 1999;30:636-40.
14. Kircheis G, Nilius R, Berndt H, et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusion concentrate in patients with liver cirrhosis and hepatic encephalopathy: a placebo-controlled double-blind study. *Hepatology* 1997;25:1351-60.
15. Stauch S, Kircheis G, Adler G et al. L-ornithine-L-aspartate granulate in the treatment of latent and mild chronic hepatic encephalopathy (HE): a placebo-controlled double-blind study. *J Hepatol* 1998;28:856-64.
16. Poo JL, Góngora J, Sánchez-Avila F, Aguilar-Castillo S, et al. Efficacy of oral L-ornithine-L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy. Results of a randomized, lactulose-controlled study. *Ann Hepatol*. 2006;5:281-8.