BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA

FACULTAD DE MEDICINA

POLIETILENGLICOL VS. LACTULOSA EN EL MANEJO DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. HORACIO DOMÍNGUEZ VERA

RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE MEDICINA INTERNA

ASESOR EXPERTO:

DR. SERGIO CASCO JUÁREZ

ASESOR METODOLÓGICO:

DR. CUAUHTÉMOC ROMERO LÓPEZ

NÚMERO DE REGISTRO DE PROTOCOLO: CEIHUP/2018/031

PUEBLA, PUEBLA. **NOVIEMBRE 2019**

ÍNDICE

1. RESUMEN ---------- 03

2. INTRODUCCIÓN ---------- 05

3. ANTECEDENTES GENERALES ---------- 06

4. ANTECEDENTES ESPECIFICOS ---------- 16

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA ---------- 26

6. OBJETIVOS ---------- 30

7. MATERIAL Y MÉTODOS ---------- 31

8. RESULTADOS ---------- 41

9. DISCUSIÓN ---------- 49

10. CONCLUSIÓN ---------- 51

11. BIBLIOGRAFIA ---------- 51

12. ANEXOS ---------- 56

1. RESUMEN.

a) Introducción.

La encefalopatía hepática es una de las manifestaciones más comunes de descompensación en las personas que padecen insuficiencia hepática crónica. Esta patología incluye múltiples mecanismos fisiopatológicos de alteración bioquímica cerebral secundaria a la sobreproducción de amoniaco.

Objetivo.

Comparar la eficacia y seguridad de tres días de tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática crónica y encefalopatía hepática aguda, un grupo con polietilenglicol y otro con lactulosa.

b) Material y métodos

- Estudio: Cuasiexperimental, comparativo, prospectivo y longitudinal.
- Tamaño de muestra no probabilística. Asignados por aleatorización simple.
- Criterios de inclusión:
    - Diagnóstico de insuficiencia hepática crónica.
    - Diagnóstico de encefalopatía hepática aguda.
    - Entre 25 a 80 años.
    - Ambos sexos.
- Criterios de exclusión:
    - Pacientes con causa alterna de encefalopatía (delirium, uremia, hipercapnia, etc.).
    - Choque.
    - Embarazadas.
    - Contraindicación para la vía oral (p. ej., sangrado de tubo digestivo y encefalopatía grado IV).
    - Historia de alergia a la lactulosa o polietilenglicol.

- Sujetos de otra investigación.
- No otorguen consentimiento.

- Variables de eficacia: respuesta total, parcial o nula.
- Variables de seguridad: reacciones alérgicas y efectos secundarios graves de los fármacos utilizados, no atribuibles a otras causas.

c) Resultados: se incluyeron 30 pacientes. Grupo 1 con 15 contra 15 del grupo 2. Se observó respuesta total 26.6% vs. 40%, parcial 60% vs. 40%, nula 13.3% vs. 20%. Sin significancia estadística. Los efectos adversos estuvieron presentes en ambos grupos. Sin embargo, fueron leves sin significancia estadística y obedecen a otros factores independientes de los fármacos utilizados.

d) Conclusiones: En pacientes con encelopatía hepática aguda y enfermedad hepática crónica, el tratamiento laxante con polietilenglicol resulta en una opción segura y eficaz, en comparación con la lactulosa. Se requieren estudios más amplios para demostar estos resultados.

2. INTRODUCCIÓN.

La encefalopatía hepática incluye un espectro de anormalidades neuropsiquiátricas reversibles que ocurren en pacientes con cirrosis que exhiben signos y síntomas de disfunción cognitiva leve o severa como alteraciones del patrón de sueño, cambios súbitos en el comportamiento o coma. Los mecanismos causantes de la disfunción cerebral en la encefalopatía hepática son multifactoriales e incluyen abundantes mecanismos inflamatorios y bioquímicos en el cerebro.

Además de los cambios del estado mental detectados por escalas clínicas como la de *West Haven*, existen alteraciones neurocognitivas significativas en aquellos con estado mental normal, caracterizado por disfunción motora perciptiva y neuropsicológica. (1)

Algunos factores precipitantes están directamente relacionados con la falla hepática, como la disminución del metabolismo del amoniaco, la cual es la neurotoxina más característica de la encefalopatía hepática. El tracto gastrointestinal es la fuente primaria de producción de amoniaco, que entra a la circulación por la vena porta. Esta sustancia es producida por enterocitos a partir de glutamina (que también produce glutamato) y por catabolismo de fuentes de nitrógeno por la flora intestinal (como proteína ingerida y urea excretada).

Los efectos neurotóxicos del amoniaco se producen al interferir con la función mitocondrial de los astrocitos. La pérdida muscular, común en estos pacientes, también contribuye ya que el músculo es un sitio importante de eliminación de amoniaco.

Otros trastornos acompañantes pueden contribuir al desarrollo de encefalopatía hepática, como la disminución del transporte de oxígeno secundario a sangrado gastrointestinal, sepsis, efectos de citosinas inflamatorias liberadas por un hígado

necrótico. Igualmente contribuyen los cambios cerebrales atribuídos a otras causas como el trastorno por uso de alcohol y el uso de drogas intravenosas.

Los trastornos hidroelectrolíticos como la hiponatremia e hipokalemia son hallazgos frecuentes en los pacientes con encefalopatía hepática y pueden actuar como precipitantes. El efecto de la hipokalemia se cree mediado por movimiento del potasio fuera de la célula para repletar reservar extracelulares, con la electroneutralidad siendo mantenida por el movimiento de hidrógeno dentro de las células; con la subsecuente producción tubular de amoniaco debido a la acidosis intracelular provocada. La alcalosis metabólica frecuente contribuye al promover la conversión de amonio (NH_4^+), una particula cargada que no cruza la barrera hematoencefálica, a amoniaco (NH_3) que puede entrar al cerebro. (2)

3. ANTECEDENTES GENERALES.

La encefalopatía hepática es un estado de disfunción cerebral causado por insuficiencia hepática o shunts porto-sistémicos; se manifiesta como un amplio espectro de anormalidades neuropsiquiátricas que van desde alteraciones subclínicas al coma. La encefalopatía hepática debería clasificarse de acuerdo a 4 factores. Según la enfermedad de fondo, la encefalopatía hepática se subdivide en:

- Tipo A secundaria a falla hepática aguda.
- Tipo B secundaria a shunts porto-sistémicos.
- Tipo C secundaria a cirrosis.

Las manifestaciones clínicas en las tipo B y C son similares, mientras que la tipo A se asocia a aumento de la presión intracraneal y riesgo de herniación cerebral. (3, 4)

De acuerdo con la severidad de las manifestaciones, existen clasificaciones clínicas como la de *West Haven* y HESA; ambas clasifican 4 grados de severidad de la encefalopatía hepática. La clasificación de *West Haven* incluye un grado “mínimo” inferior

al grado I. Los grados mínimo y I describen la encefalopatía hepática como “encubierta” mientras que los grados II a IV la consideran “manifiesta”.

- Grado mínimo: Alteraciones en pruebas psicométricas o neuropsicológicas en pruebas que exploren la velocidad psicomotoras y funciones ejecutivas sin evidencia clínica de cambios del estado mental.
- Grado I: Indiferencia al medio, ansiedad o euforia, poca capacidad de atención, discalculia y alteraciones del ciclo de sueño. A pesar de encontrarse orientados en tiempo y espacio, parecen tener cierto decaimiento cognitivo/de comportamiento respecto a su examen clínico o su estado basal según los cuidadores.
- Grado II: Letargo o apatía, desorientación en tiempo (al menos 3 de la siguientes preguntas están mal: día del mes, día de la semana, mes, estación, o año), cambios obvios en la personalidad, comportamiento inadecuado, dispraxia, asterixis.
- Grado III: Somnolencia o semiestupor, responde a estímulos, desorientación notable incluyéndose espacio (al menos 3 de las siguientes preguntas están mal: país, estado, ciudad, o lugar actual).
- Grado IV: Coma. El paciente no responde incluso a los estímulos dolorosos. (3,4)

EPIDEMIOLOGÍA: La encefalopatía hepática ocurre como una complicación de la enfermedad hepática avanzada (30-45% de los pacientes con cirrosis, 10-50% de los pacientes con shunts porto-sistémicos) pudiendo ser de origen agudo o crónico. En el caso de enfermedad hepática crónica, tiende a ser insidiosa, con pacientes buscando tratamiento hasta en una etapa tardía de la enfermedad. Hay aproximadamente 7-11 millones de casos en EUA. De los recién diagnosticados, aproximadamente 20% se presentan con cirrosis, y cerca de 60% ocurren en la presencia de hepatitis C crónica por si sola o en combinación con enfermedad hepática alcohólica. (5)

FISIOPATOLOGÍA: Las manifestaciones de la encefalopatía hepática son generalmente secundarias a la neurotoxicidad secundaria a amoniaco. Las concentraciones arteriales de esta sustancia están incrementadas en cerca de 90% de los pacientes con encefalopatía hepática. La prueba de su rol en la patogénesis de este trastorno viene de la eficacia de terapias dirigidas a la disminución del amoniaco plasmático, mostrando mejoría. Sin embargo, estudios utilizando tomografía por emisión de positrones han demostrado que el metabolismo cerebral del amoniaco no es la única causa asociada al desarrollo de encefalopatía hepática. Múltiples precipitantes se encuentran en la práctiva clínica como los procesos infecciosos, trastornos hidroelectrolíticos, fármacos, etc. (5,6,12)

ALTERACIÓN DEL TRANSPORTE DE AMINOÁCIDOS DEL PLASMA AL CEREBRO: La hiperamonemia puede incrementar e consumo de aminoácidos neutrales al aumentar la actividad de su transportador en la barrera hemato-encefálica. Este efecto puede ser consecuencia del transporte de glutamina que se forma excesiva para la desintoxicación de amoniaco. La consecuente elevación de concentraciones cerebrales de aminoácidos como tirosina, fenilalanina y triptófano, afectan la síntesis de neurotransmisores como dopamina, norepinefrina y serotonina. (6).

SISTEMA NEUROTRANSMISOR GABA-BENZODIAZEPINA: Se ha propuesto un rol para el incremento de la actividad del sistema inhibitorio GABA en el desarrollo de la encefalopatía hepática. Como ejemplo, los potenciales evocados visuales en conejos con encefalopatía hepática son similares a los inducidos en otros animales por fármacos que actúan en el complejo de recpectores GABA-Benzodiazepina.

Los animales con insuficiencia hepática son más sensibles a los efectos sedantes de las benzodiacepinas que los controles sanos. Además, la administración de antagonistas del complejo de receptores GABA-benzodiazepinas llevó a una mejoría clínica transitoria asociada con la normalización de potenciales evocados visuales previamente anormales.

Los antagonistas con propiedades agonistas parciales inversas mostraron ser las más efectivas para la mejoría de la encefalopatía hepática. Sin embargo, los efectos benéficos de estos agonistas no necesariamente implicar sobreactividad del sistema GABA-benzodiazepina. Una explicación alternativa es un desbalance de la neurotransmisión inhibidora. (6,7)

ALTERACIÓN DE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA: El consumo cerebral de varias sustanciasestá aumentado en múltiples modelos animales de falla hepática aguda. Sin conocerse una causa aparente, esta alteración expone al cerebro a una variedad de sustancias neurotóxicas que puedes llegar a provocar incluso edema cerebral. (5,6,7)

RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA y NEUROINFLAMACIÓN: Las infecciones son un precipitante común de la encefalopatía hepática, pero los mecanismos no son completamente comprendidos. Los pacientes con cirrosis tienen inmunosupresión funcional y están predispuestos a padecer infecciones. El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) resulta de la liberación y circulación de citosinas y mediadores proinflamatorias. La encefalopatía asociada a sepsis se caracteriza por cambios en el estado mental y actividad motora, desde el delirium hasta el coma. Todos estos procesos ocurren sin infección directa del tejido cerebral.

En los pacientes con cirrosis, el SRIS puede exacerbar los síntomas de encefalopatía hepática tanto en pacientes con enfermedad mínima/encubierta como en los que tienen enfermedad manifiesta. La presencia y severidad de la encefalopatía hepática mínima en pacientes con cirrosis es independiente de la severidad de la enfermedad hepática y la concentración plasmática de amoniaco, pero los marcadores de inflamación sistémica son significativamente más altos que en los controles sin encefalopatía.

Otro factor importante que provoca una respuesta inflamatoria es la traslocación de microorganismos intestinales, que a su vez resulta en endotoxemia crónica. La traslocación bacteriana activa citocinas/quimiocinas y neutrófilos. Existe evidencia

experimental que apunta a una relación sinérgica entre la inflamación/infección y el amoniaco, ambos a nivel cerebral y de neutrófilos. El amoniaco altera la quimiotaxis de neutrófilos, fagocitosis, degranulación y estimula el estrés oxidativo. La alteración en la fagocitosis a su vez merma aún más la respuesta inmune a los antígenos bacterianos, y esta también se observa en presencia de hiponatremia. Todos estos factores son aditivos. (3,4,8)

SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO: El sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado se ha hipotetizado como un factor que contribuye a la encefalopatía hepática mínima. La microbiota intestinal en los pacientes con cirrosis ha mostrado tener un contenido más patógeno y menos autóctono que los controles sanos. Generalmente se encuentran mayores cantidades de *Enterobacteriaceae, Alcaligenaceae* y *Fusobacteriaceae,* y menos *Ruminococcaceae* y *Lachnospiraceae* que los controles sanos. Estos microorganismos en general se asocian con deterioro cognitivo y se asocian a marcadores de inflamación.

Estas alteraciones de la microbiota que consisten en menor variedad autóctona o comensal, han sido encontradas en heces y mucosa colónica de pacientes con cirrosis, que a su vez se asocia con severidad de la enfermedad e inflamación sistémica. La disbiosis igualmente se presenta en la saliva de estos pacientes. (8,9).

MONITOREO Y CLASIFICACIÓN: Además de la clasificación etiológica inicial (Tipos A, B y C) previamente mencionada y la clasificación clínica de West-Haven, la encefalopatía hepática idealmente debe describirse en 2 aspectos más para llegar a un total de 4 aspectos diagnósticos. De acuerdo al tiempo transcurrido, la encefalopatía hepática se subdivide en:

- Episódica
- Recurrente: La cual describe episodios de encefalopatía hepática que ocurren en un intervalo de 6 meses o menos.

- Persistente: Describe un patrón de alteraciones del comportamiento que están siempre presentes y alternadas con recidivas de encefalopatía hepática manifiesta.

Finalmente, se clasifica de acuerdo a la existencia de factores precipitantes, subdividiéndose en:

- No precipitada.
- Precipitada: Donde los factores pueden ser identificados en casi todos los casos de encefalopatía hepática tipo C y tratados al ser encontrados (Infecciones, trastornos hidroelectrolíticos, sangrado de tubo digestivo, sobredosis de diuréticos, estreñimiento). (1,3,4).

El HESA (Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm) es una adaptación de la clasificación de West-Haven que utiliza indicadores objetivos y subjetivos para evaluar los síntomas neuropsiquiátricos asociados con la encefalopatía hepática. El primer paso en el desarrollo del HESA fue determinar que características neuropsiquiátricas eran más características de cada grado de la enfermedad. A continuación, los síntomas considerados altamente característicos, distintos, y capaces de ser registrados, fueron aceptados y, cuando fuera posible, ciertas mediciones neuropsicológicas fueron aplicadas para medir de manera objetiva los diferentes signos de cambios del estado mental.

Un abordaje por grados fue utilizado para que en los grados más severos de encefalopatía hepática se requiriera menor evaluación neuropsicológica y los grados menos severos requirieran más. La determinación sobre que tanta evaluación se utilizaría y que grado de encefalopatía hepática finalmente presentaba el paciente está basada en la sintomatología. La realización de dicho algortimo varía entre operadores pero usualmente no excede 15 minutos.

En la encefalopatía hepática grado IV, tres indicadores clínicos – apertura ocular ausente, verbalización ausente, ausencia de respuesta a órdenes simples – fueron utilizados como marcadores ya que la presencia de estos datos son representativos de coma. Estos tres indicadores deben considerarse presentes por el médico tratante para clasificar al paciente en grado IV; incluso si uno de estos es dudoso, el grado IV no se otorga. En el grado III, se consideran cinco indicadores clínicos: somnolencia, confusión, desorientación en lugar, comportamiento inaceduado/agresividad, y anormalidades motoras que incluyen clonus, rigidez, nistagmus y/o signo de Babinski positivo. Si tres o más están presentes, incluyendo un indicador objetivo de confusión, se condidera que el paciente está en un grado III.

También se consideran cinco indicadores clínicos en la encefalopatía hepática grado II: letargo, comportamiento inapropiado, desorientación en tiempo, disartria, e hiperreflexia. Un paciente se clasifica como grado II si dos o más de estos datos se encuentran presentes además de tres o más marcadores neuropsicológicos. En el grado I, solo dos indicadores se evalúan – trastornos del sueño y temblor – pero ninguno es obligatorio para clasificar al paciente en este grado si existen alteraciones neuropsicológicas.

Finalmente, la evaluación de las alteraciones neuropsicológicas. Los criterios principales para elegir pruebas para evaluar estas áreas, consideraban que debías ser breves, fáciles de ejecutar, y bien validadas y estandarizadas. Se incluyen 7 pruebas. (10,11).

En primer lugar se incluye un cuestionario sobre orientación temporo-espacial. En segundo lugar un test de “control mental” que es una variación del “Wechsler Memory Scale” que incluye tres aspectos: Conteo regresivo de 20 a 1, recitar el alfabeto, y conteo en múltiplos de 3 empezando desde 1 (Ej. 1, 4, 7, etc.). En tercer lugar se utiliza el “Hopkins Verbal Learning Test” (HVLT) que incluye mediciones de aprendizaje y memoria a corto pazo de manera verbal y no verbal. En cuarto lugar se evalúan rangos de ansiedad y depresión. En este aspecto se utiliza una escala Likert por su facilidad de administración y brevedad. En quinto lugar se evalúa el cálculo mediante el “Wide Range Achievement

Test” que es ampliamente utilizado para evaluación de operaciones aritméticas “complejas” (Multiplicaciones y divisiones), y “simples” (adición y substracción). En sexto lugar se usa el “Letter-Number Sequencing/Digit Span” que consiste en el conocido método de memorizar un número de dígitos para determinar la capacidad de atención, pidiéndose que se reciten de vuelta al proveedor de la prueba en distintos órdenes. Finalmente en séptimo lugar, se usa el “Brief Visuospatial Memory Test” como una medida de habilidad de “construcción”. En esta prueba se solicita dibujar o identificar ciertos diseños predeterminados. (10,11).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y BIOQUIMICAS: La encefalopatía hepática se caracteriza por déficits cognitivos y función neuromuscular alterada. Los pacientes con encefalopatía hepática mínima tienen cambios cognitivos sutiles, usualmente parecen asintomáticos, y podrían solamente ser detectados con pruebas psicomotoras y electrofisiológicas. Quienes tienen encefalopatía hepática manifiesta, tienen signos y síntomas detectables clínicamente, sin el uso de pruebas psicomotoras (aunque puede ayudar en la evaluación de pacientes con cuadros mínimos).

Los hallazgos cognitivos en pacientes con encefalopatía hepática varían entre déficits detectables en pruebas especiales (encefalopatía mínima), a hallazgos más manifiestos, con alteraciones en la atención, tiempo de reacción y memoria. Los cuadros severos llegan hasta el coma.
Las alteraciones en el patrón de sueño diurno (insomnio e hipersomnia) son manifestaciones iniciales comúnes y típicamente preceden otros cambios del estado mental o síntomas neuromusculares. Ha medida que el cuadro progresa, los pacientes pueden desarrollar alteraciones del humor (euforia o depresión), desorientación, comportamiento inapropiado, somnolencia, confusión e inconciencia.

Las alteraciones neuromusculares en pacientes con encefalopatía hepática manifiesta incluyen bradicinesia, asterixis (movimientos aleteantes en manos estiradas y en dorsiflexión), disartria, ataxia, hiperrreflexia, y nistagmus. De manera menos frecuente, los pacientes presentan hipo o arreflexia, posición de descerebración transitoria, y coma.

Los pacientes con encefalopatía hepática usualmente tienen enfermedad hepática crónica y por lo mismo tienen varios de los hallazgos físicos asociados con disfunción hepática severa. Estos hallazgos incluyen pérdida muscular, ictericia, ascitis, eritema palmar, edema, tealngiectasias, y fetor hepáticos. Algunas de estas manifestaciones usualmente están ausentes en pacientes previamente sanos que desarrollaron insuficiencia hepática. (1,3,4)

PROTOCOLO DIAGNÓSTICO: El abordaje diagnóstico de la encefalopatía hepática incluye una historia clínica y examen físico completo para detectar las alteraciones cognitivas y neuromusculares que caracterizan la enfermedad, la exclusión de causas alternativas de cambios del estado mental y estudios de laboratorio para descartar anormalidades metabólicas.
Estudios de imagen como la tomografía computarizada de cráneo pueden solicitarse si los hallazgos clínicos sugieren una causa alternativa para los mismos (Como un hematoma subdural); una tomografía computarizada puede detectar edema cerebral (encontrado en el 80% de los pacientes con encefalopatía hepática aguda).

Mientras que los niveles arteriales y venosos de amoniaco usualmente se encuentran elevados en los pacientes con encefalopatía hepática, estos hallazgos no son requeridos para hacer un diagnóstico. Adicionalmente, los niveles elevados de amoniaco pueden presentarse en pacientes sin encefalopatía hepática. Para los pacientes con grados leves de encefalopatía (mínima o grado I) en quienes el diagnóstico es incierto, pueden utilizarse pruebas psicométricas y electrofisiológicas. Por ejemplo en MMSE (Mini-mental state examination) puede utilizarse pero es poco sensible en esta población Para los

pacientes con enfermedad severa (grados III y IV) puede utilizarse la escala de coma de Glasgow para estratificar la severidad del daño neurológico.

La evaluación clínica debe dirigirse a la búsqueda de alteraciones del estado mental. Se debe interrogar al paciente o al cuidador responsable sobre cambios en el patrón de sueño y capacidad cognitiva (falta de atención o alteración de la memoria a corto plazo) que se traduce en dificultades para llevar a cabo actividades de la vida diaria. Igualmente debe interrogarse sobre cambios en la ejecución de su trabajo usual o accidentes automovilísticos recientes.

Nuevamente, la importancia del amoniaco en la fisiopatología de la encefalopatía hepática no se correlaciona usualmente con algunos hallazgos clínicos. Los niveles séricos cambian incluso con factores como la técnica de obtención de muestra y su manipulación. La medición de amoniaco sérico no debería utilizarse para detectar encefalopatía hepática en pacientes asintomáticos o con cambios del estado mental en ausencia de enfermedad hepática o shunt porto-sistémico. (4, 10, 11, 12)

4. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Años de experiencia e investigación han sugerido que un incremento en la concentración de amoniaco está implicado y que hay un rol de la neurotransmisión inhibidora a través de receptores GABA en el sistema nervioso central, y cambios en neurotransmisores centrales y aminoácidos circulantes. Los tratamiento actuales están basados en estas hipótesis.

Los pacientes con encefalopatía hepática manifiesta tienen alteraciones clínicamente aparentes en su cognición y función neuromuscular. El tratamiento incluye determinar el lugar adecuado para los cuidados generales, corrección de condiciones precipitantes, y disminución de los niveles de amoniaco con medicamentos como lactulosa, lactitol, rifaximina. La restricción protéica no está recomendada en la mayoría de los pacientes.

EVALUACIÓN INICIAL Y MEDIDAS GENERALES: Los pacientes con encefalopatía hepática mínima (Grado I) pueden ser manejados de manera ambulatoria, dado que los cuidadores responsables estén disponibles para detectar datos de empeoramiento y traer al paciente para una nueva evaluación. La decisión de hospitalizar a un paciente con encefalopatía grado II depende del grado de letargo y confusión. Si existe preocupación sobre si el paciente no tendrá buen apego al tratamiento o no hay cuidadores disponibles para monitorizar algún cambio, el paciente debería ser hospitalizado. Los grados III y IV debería hospitalizarse siempre, incluso en unidades de cuidados intensivos o con manejo avanzado de la vía aérea según el contexto.
El apoyo general incluye adecuado aporte nutricional, evitar la deshidratación o sobrecarga hídrica, desequilibrios electrolíticos, y otorgar un ambiente seguro. Deben tomarse precauciones para evitar caídas en pacientes con desorientación.

APORTE PROTEICO Y SOPORTE NUTRICIONAL: El soporte nutricional incluye mantener una adecuada ingesta de energía entre 35-40 kcal/kg/día, con una ingesta proteica de 1.2 a 1.5 gr/kg/día. Los pacientes con cirrosis usualmente se encuentran desnutridos y las restricciones de proteínas se asocian con aumento de la mortalidad, así

que los pacientes con encefalopatía hepática deben recibir un adecuado aporte. Los pacientes con encefalopatía hepática mínima a moderada generalmente pueden recibir nutrición enteral por vía oral, mientras que en grados más severos se debería esperar a una mejoría inicial con otras medidas para iniciar la dieta. Un plan sugerido consiste en múltiples comidas pequeñas a lo largo del día con una colación nocturna, ya que el ayuno resulta en gluconeogénesis a partir de aminoácidos que asu vez resulta en producción de amoniaco.

En los pacientes cuyos síntomas empeoran con la ingesta proteica, la sustitución con proteínas de origen vegetal puede mejorar el balance nitrogenado y el estado mental. Otra alternativa para los pacientes que no toleran las proteínas es la suplementación con aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) con una dieja baja en proteínas. Como regla general, solo los pacientes que fueron sometidos a un shunt porto-sistémico o tienen episodios frecuentes de encefalopatía hepática ameritan estas medidas. (4,14,15,16)

TRATAMIENTO AGUDO: El manejo inicial de la encefalopatía hepática aguda en pacientes con enfermedad hepática crónica incluye 2 pasos: La identificación y corrección de causas precipitantes y las medidas para disminuir las concentraciones séricas de amoniaco. Las causas más comunes incluyen: Sangrado de tubo digestivo, infecciones, hipokalemia o alcalosis metabólica, lesión renal, hipovolemia, hipoxia, uso de fármacos con efectos sedantes o hipnóticos, hipoglucemia, estreñimiento, oclusión vascular (trombosis de vena porta).

El segundo paso en el tratamiento de la encefalopatía hepática es el inició de medidas para disminuir el amoniaco sérico (Sin importar si los valores están o no están francamente elevados) con medicamentos como lactulosa, lactitol, rifaximina. El polietilenglicos también se ha estudiado para el tratamiento de la encefalopatía hepática aguda con buenos resultados. Se incluye la corrección de la hipokalemia ya que esta incremente la producción renal de amoniaco. Se debe recordar que los niveles elevados

de amoniaco en ausencia de datos clínicos de encefalopatía, no es una indicación para iniciar tratamiento.

Se sugiere que el manejo inicial para la encefalopatía hepática aguda sea con lactulosa o lactitol. La degradación bacteriana de estos fármacos resulta en un pH ácido que inhibe la difusión de NH3 (Amoniaco) en sangre al agregar un ion de hidrógeno y covertirlo en NH4+ (Amonio), y a su vez aumenta la difusión de amoniaco sérico al colon para convertirse en amonio no absorbible. Su efecto osmótico agregado promueve la peristalsis y produce distensión abdominal. Otros catárticos como el polietilenglicol han mostrado eficacia en estudios recientes.

Las dosis iniciales sugeridas van de 30 a 45 ml de 2 a 4 veces al día y deben ajustarse para lograr un total de 2 a 3 evacuaciones diarias. Dicha sustancia puede administrarse por vía rectal si el paciente se encuentra en un grado avanzado de encefalopatía (III y/o IV) y no cuenta con una sonda nasogástrica. La L-ornitina y L-aspartato pueden utilizarse ya que estimulan el metabolismo del amoniaco, sin embargo no se ha demostrado eficacia con su uso por vía enteral y en México no se cuenta con presentación intravenosa, que es la que ha mostrado beneficios.

Como parte del manejo, idealmente debe adjuntarse rifaximina (Que ha mostrado mayor beneficio en combinación con lactulosa, que por si sola). La dosis es de 400 mg por vía enteral 3 veces por día o 550 mg por vía enteral 2 veces al día. Los antibióticos en general son coadyuvantes y no sustitutos del manejo catártico.

La neomicina es otro antibiótico utilizado como segunda línea y de uso frecuente en el medio público. Su eficacia franca no ha sido demostrada en estudios aleatorizados y se asocia como ototoxicidad y nefrotoxicidad como otros aminoglucósidos. Este medicamento se utiliza en pacientes que no cuentan con acceso a rifaximina o tienen una contraindicación especifica. Entre otros antibióticos se incluyen la vancomicina y el metronidazol.

TRATAMIENTO CRÓNICO: En los pacientes con encefalopatía recurrente o con factores de riesgo para desarrollarla, se sugiere el tratamiento contínuo catártico. La dosis de lactulosa varía para conseguir al menos 2 a 3 evacuaciones suaves al día. Si a pesar de estas medidas no hay un control adecuado o continúan las recurrencias, se puede agregar rifaximina crónica. Así como en los cuadros agudos, no se sugiere limitar de manera importante la ingesta de proteínas. Aunque es poco común, si los factores precipitantes de un paciente con encefalopatía hepática recurrente llegan a controlarse y mejora el estado nutricional, puede llegar a suspenderse el manejo profiláctico crónico. (4,9,12,17)

COMPARACIÓN DE TRATAMIENTOS CATÁRTICOS Y OTRAS TERAPIAS: Si bien la lactulosa es el tratamiento de primera línea por sus efectos en la flora intestinal y en el metabolismo del amoniaco, otras terapias están siendo estudiadas para tener más alternativas. El Polietilenglicol es un catártico comúnmente utilizado para preparaciones intestinales y estreñimiento crónico, sin embargo en un estudio se le comparó con lactulosa en un escenario donde pacientes con cirrosis fueron ingresado a un hospital con diagnóstico de encefalopatía hepática. Los pacientes tratados con polietilenglicol tuvieron mayor mejoría en sus escalas West-Haven y HESA comparados con el grupo de lactulosa, además de que la resolución del cuadro fue más rápida. Igualmente estudios que administraron polietilenglicol y lactulosa contra lactulosa sola, demostraron resolución más rápida con el tratamiento combinado por el incremento del efecto catártico. (18)

En cuanto al tratamiento con antibióticos orales, los no absorbibles han sido utilizados de manera exitosa en la práctica clínica. Un meta análisis de 5 ensayos sobre la rifaximina en el manejo de la encefalopatía hepática, mostró que tenía una eficacia similar a la de los disacáridos no absorbibles en pacientes con encefalopatía aguda y crónica, sin embargo con mejor tolerancia.

Un ensayo aleatorizado publicado después de dicho meta-análisis, encontró que en los 6 meses de seguimiento la rifaximina fue más efectiva que el placebo en prevenir episodios recurrentes de encefalopatía hepática en paciente con cirrosis que se encontraban en remisión al inicio. Otros estudios han demostrado que la rifaximina mejora la calidad de vida y la ejecución en pruebas de manejo simuladas en pacientes con encefalopatía hepática mínima o “cubierta”. (19,20,21,22, 23)

Otro estudio aleatorizado comparó la combinación de rifaximina y lactulosa contra lactulosa por si sola en 120 pacientes hospitalizados con encefalopatía hepática manifiesta. Los pacientes fueron monitorizados hasta su egreso o defunción. Los que recibieron rifaximina y lactulosa tuvieron una resolución completa con mayor frecuencia que los que recibieron solo lactulosa (76% contra 44%) y una menor mortalidad (24% contra 49%). (24,25)

Por largo tiempo se ha utilizado la neomicina para el tratamiento de la encefalopatía hepática, sin embargo los estudios han tenido resultados variables en cuanto a su eficacia, con cierta preocupación por su asociación con ototoxicidad y nefrotoxicidad con su uso a largo plazo. Otro estudio encontró que la neomicina fue tan efectiva como la lactulosa en 33 pacientes, y un ensayo aleatorizado subsecuente que la comparó con rifaximina en 49 pacientes con cirrosis demostró que ambos tratamientos fueron similarmente efecticos en reducir los signos neuropsiduiátricos de la encefalopatía y los niveles séricos de amniaco. Por otro lado, otro estudio de 39 pacientes que comparó neomicina hasta 6 gr por día contra placebo, no reportó diferencias en los desenlaces entre los 2 grupos de tratamiento. (26,27,28)

Otros antibióticos como el metronidazol y la vancomicina fueron efectivos en el tratamiento de la encefalopatía hepática en ensayos clínicos limitados sin las toxicidades reportadas con neomicina. Sin embargo, el metronidazol está asociado a neurotoxicidad periférica y existen preocupaciones sobre la resistencia bacteriana que pudiera surgir tras recibir vancomicina. (29,30)

L-ORNITINA L-ASPARTATO (LOLA): Este fármaco es parte de muchos esquemas de tratamiento para encefalopatía hepática y en algunos estudios ha mostrado superioridad en contra del placebo, mejorando la calidad de vida y siendo adecuadamente tolerada. En un meta-análisis de 4 ensayos, los pacientes con encefalopatía hepática manifiesta que recibieron este fármaco tuvieron mejoría clínica contra los que recibieron placebo. En otro estudio de 40 pacientes a quienes se se sometieron a shunt porto-sistémico, el uso profiláctico de infusión intravenosa de LOLA fue seguro y efectivo en reducir los incrementos post-prandiales de las concentraciones venosas de amoniaco.

Su uso en la encefalopatía hepática secundaria a insuficiencia hepática aguda no ha mostrado efectividad. LOLA disminuye los niveles séricos de amoniaco al aumentar el metabolismo del amoniaco a glutamina. El amoniaco se elimina del cuerpo por la formación de urea en los hepatocitos perivenosos y por la síntesis de glutamina a partir de glutamato en estos mismos hepatocitos. En los pacientes con cirrosis, las actividades de cabarmil-fosfato-sintetasa y glutamina-sintetasa, están disminuidad y el flujo de glutaminasa está aumentado de manera compensatoria y causando hiperamonemia. La ornitina sirve como un activador de enzimas en los hepatocitos perivenosos y como sustrato para la ureagénesis. Tanto la ornitina como el aspartato incrementan la eliminación de amoniaco al estimular la síntesis de glutamina. (31,32,33,34,35)

AMINOÁCIDOS DE CADENA RAMIFICADA: Se ha sugerido que los incrementos en la relación de aminoácidos aromáticos a aminoácidos de cadena ramificada (BCAA), que ocurren como consecuencia de la insuficiencia hepática, pudiera contribuir a la encefalopatía. Esta alteración de la relación puede incrementar los niveles cerebrales de aminoácidos aromáticos para neurotransmisores que contribuyen a excitotoxicidad. Como resultado, se han realizado algunos estudios evaluando los efectos de la suplementación de BCAA por vía oral o intravenosa.

La eficacia de los BCAA se evaluó en un meta-análisis de 16 ensayos clínicos con 827 pacientes con diagnóstico de encefalopatía hepática. Los pacientes en los grupos de

control recibieron placebo, intervenciones dietéticas, lactulosa o neomicina. El manejo con BCAA no demostró beneficios en cuanto a mortalidad, pero tuvo beneficios en los datos clínicos de encefalopatía. (36)

INFUSIONES DE BCAA: Múltiples estudios aleatorizados han evaluado el uso de nutrición parenteral con soluciones modificadas de aminopacidos con alto contenido de BCAA y bajo de aminoácidos arompaticos. Un meta-análisis sugirió que la recuperación del estado mental era más rápida en los que recibieron BCAA, mientras que otros 2 sugirieron que aumentada la mortalidad. Los estudios incluídos diferían en cuanto a las soluciones de aminoácidos utilizadas, protocolo y duración del tratamiento. No se considera completamente que los BCAA puedan ser incluídos como un manejo estándar de la encefalopatía hepática, además de su escasez en nuestro medio.

SUPLEMENTOS ORALES DE BCAA: Se ha descrito mejoría importante en algunos estudios de pacientes con encefalopatía hepática crónica sin embargo los beneficios no son del todo claros. Un estudio aleatorizado con 64 pacientes encontró que una dieta baja en proteínas adicionada con BCAA orales tuvo mayor probabilidad de mejorar las facultades mentales después de 3 meses comparado con caseína (80% vs 35%). Además algunos pacientes que no mejoraron con caseína mejoraron rápidamente al cambiarse a BCAA. Otro estudio evaluó a 37 pacientes con cirrosis con intolerancia a las proteínas. La suplementación de BCAA a la dieta establecida logró un incremento de proteínas diarias de hasta 80 gr sin empeoramiento en la función cerebral, en comparación, muchos pacientes del grupo control empeoraron al aumentar el consumo de otro tipo de proteínas. No se observaron beneficios de esta suplementación en pacientes que si toleraban adecuadamente las proteínas de su dieta establecida. Un estudio subsecuente de 116 pacientes con al menos un episodio previo de encefalopatía hepática no encontró beneficios de los BCAA en encefalopatía recurrente pero si en cuanto a masa muscular y encefalopatía hepática mínima. Por estos resultados se considera pertinente la suplementación en pacientes sarcopénicos con intolerancia a las proteínas. (37,38,39)

MODIFICACIONES DE LA FLORA BACTERIANA: Los probióticos son concentrados de microorganismos que tienen efectos benéficos para el huésped, mientras que los prebióticos son sustancias que promueven el crecimiento de dichos organismos. La terapia prebiótica y probiótica disminuye las concentraciones séricas de amoniaco, posiblemente al favorecer la colonización con bacterias no productoras de ureasa y ácido-resistentes. En este sentido puede considerarse a la lactulosa como el prebiótico más utilizado, aunque también incrementa la excreción fecal de nitrógeno, altera el pH local y tiene su efecto catártico.

Múltiples productos ampliamente comercializados derivan de fuentes alimenticias, en especial cultivados en lácteos. Estos incluyen microorganismos como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, y variantes no patogénicas de *Escherichia Coli, Clostridium butyricum, Streptococcus Salivarium* y *Saccharomyces boulardii*. Los primeros 2 parecen ser los más efectivos para la encefalopatía hepática.

La alteración de la flora intestinal ha sido asociada con mejoría de la encefalopatía hepática. Un meta-análisis de 21 estudios que incluyó 1420 pacientes, mostró mejoría en cuanto a la recuperación en comparación con placebo pero no mostró beneficios en resultados clínicamente significativos cuando los probióticos eran comparados con lactulosa. Sin embargo, los grupos tratados con probióticos tuvieron disminución del amoniaco sérico compatados con los grupos placebo o sin intervención, más no fueron superiores a los de lactulosa. Aún falta más investigación para recomendar los probióticos de manera rutinaria para la prevención y tratamiento de la encefalopatía hepática.

Los probióticos pudieran prevenir la encefalopatía hepática recurrente. Esto fue investigado en un estudio aleatorizado no ciego. 235 pacientes que se habían recuperado de un episodio de encefalopatía hepática fueron asignados a recibir lactulosa, un concentrado de lactobacilos y bifidobacterias, o ninguna terapia. Menos eventos nuevos de encefalopatía hepática ocurrieron en los que recibieron lactulosa o probióticos, comparados con los que no recibieron tratamiento (27% y 34%, respectivamente, contra

57%). La diferencia en las tasas de recurrencia entre los que recibieron lactulosa o probióticos no fueron estadísticamente significativas. (40,41)

SEGUIMIENTO TRAS LA RECUPERACIÓN Y PRONÓSTICO: Previo al egreso se debe confirmar el estado neurológico del paciente y valorar hasta que grado los déficits encontrados puedan ser atribuibles a encefalopatía hepática, o a otras comorbilidades que producen alteraciones neurológicas para formar un plan apropiado. Se debe informar a los cuidadores responsables que el estado mental puede cambiar al establecerse alguna enfermedad aguda y que los requerimientos de ciertos fármacos pueden cambiar en cualquier momento. Deben reconocerse factores precipitantes y de riesgo para el desarrollo de encefalopatía hepática, y debe planearse manejo clínicos según el potencial para mejorar la función hepática (Ej. Hepatitis alcohólica aguda, hepatitis autoinmune o hepatitis de origen viral), y características de los factores de riesgo individuales.

Las valoraciones por consulta externa tras el egreso deberían ser dirigidas a planear ajustes al tratamiento y prevenir la reaparición de factores desencadenantes. Se debe tener adecuada comunicación con los familiares, cidadores responsables y otros médicos involucrados para tener por enterados las condiciones específicas del paciente y como tratarlo en caso de ocurrir algún evento recurrente y prevenir más hospitalizaciones.

El manejo preventivo posterior al egreso incluye la educación del paciente y su red de apoyo en cuando a los efectos de medicamentos (Lactulosa, rifaximina, etc.), efectos secundarios, la importancia del apego, datos tempranos y de alarma de encefalopatía hepática, así como que haces en caso de detectarlas. En cuanto a la prevención de recurrencias, la patología hepática de base puede mejorar con el tiempo, nutrición adecuada o medidas específicas (tratamiento antiviral en hepatitis B y/o C), pero lo más común es que los pacientes que desarrollan encefalopatía hepática manifiesta tengan falla hepática avanzada sin mucha oportunidad para lograr una mejoría funcional y comúnmente con criterios para trasplante hepático.El tratamiento de otras

complicaciones como peritonitis bacteriana espontánea y sangrado gastrointestinal debe realizarse según las guías y protocolos establecidos.

El monitoreo de las manifestaciones neurológicas es necesario en pacientes con encefalopatía hepática persistente para ajustar el tratamiento, y en pacientes con episodios previos para investigar la presencia y grado de encefalopatía hepática mínima o datos de recurrencia. La evaluación cognitiva depende de los datos y recursos locales disponibles. La evaluación motora debería incluir exploración de la marcha y valorar el riesgo de caídas.

Las implicaciones socioeconómicas de la encefalopatía hepática pueden ser muy importantes. Incluyen una disminución de la actividad en el trabajo, deterioro de la calidad de vida e incremento del riesgo de accidentes. Estos pacientes comúnmente requieren de apoyo económico y cuidados extensos por sistemas de trabajo social, incluyendo a sus familiares cercanos. La finalidad del tratamiento depende del monitoreo otorgado y los recursos de la clínica, pero se deben cubrir al menos 2 aspectos: Ejecución cognitiva (mejoría en una prueba neuropsiquiátrica) y autonomía en la vida diaria (actividades básicas e instrumentadas).

En cuanto a los aspectos nutricionales, la pérdida de peso y sarcopenia asociada pueden empeoran la encefalopatía hepática y, respectivamente, la prioridad nutricional consiste en proveer suficiente proteína y energía para lograr un balance nitrogenado positivo con incremento de la masa muscular.

Los pacientes con encefalopatía hepática manifiesta pudieran presentar déficits neurológicos persistentes y acumulativos a pesar de una aparente normalización del estado mental después de recibir tratamiento. En un estudio que englobó los resultados de dos cohortes en pacientes con cirrosis, la encefalopatía hepática manifiesta fue asociada con déficits persistentes en la memoria, inhibición de respuestas y aprendizaje al ser evaluadas con pruebas psicométricas. El número de episodios totales se correlacionó con la severidad del deterioro residual. (4,42,43)

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

MAGNITUD DEL PROBLEMA: Se espera que la carga económica de la encefalopatía hepática para el sistema de salud de Estados Unidos aumente, debido a que el número de hospitalizaciones asociadas a encefalopatía hepática incrementó de manera anual desde 1993 a 2014, excepto en 1994 y 2008. Los pacientes con cirrosis que se presentan al servicio de urgencias tiene un riesgo significativamente alto de hospitalización si cuentan con diagnóstico de encefalopatía hepática. Adempas, esta entidad afecta de manera negativa la calidad de vida del paciente y la carga para los cuidadores principales. El porcentaje de pacientes con cirrosis y hepatitis C reportando síntomas de depresión aumentó con la severidad de síntomas de encefalopatía hepática en un estudio. En cuanto a los cuidadores, generalmente reportaron sentimientos de “sentirse atrapados”, al asumir la responsabilidad tanto de actividades de la vida diaria como del cuidado del paciente. (44)

TRASCENDENCIA: La encefalopatía hepática es una complicación frecuente y de las manifestaciones más debilitantes de la enfermedad hepática, afectando severamente las vidas de los pacientes y sus cuidadores. Además, el deterioro cognitivo asociado con la cirrosis resulta en el uso de más recursos del sistema de salud comparado con otras manifestaciones de la enfermedad hepática. Los avances en el área no ha sido fáciles debido a la patogénesis compleja que no ha sido comprendida del todo. Aparte de estos factores biológicos, permanecen los obstáculos resultantes al no contar con estándares universales aceptados para la definición, clasificación y tratamiento. (4)

VULNERABILIDAD: Como se ha mencionado, la encefalopatía hepática es un problema clínico muy común en pacientes con enfermedad hepática, que hace presagiar un aumento considerable de la morbilidad, mortalidad y uso de recursos de salud. Por lo que se debe tener mayor vigilancia en quienes tengan factores de riesgo como lo son: pacientes con infecciones recurrentes, diabetes mellitus descontrolada, estreñimiento crónico, uso de ciertos fármacos (Ej. Diuréticos e hipnóticos).

Se debe indagar la causa que precipitó el cuadro de encefalopatía hepática aguda, para tratar de raíz el exacerbante en lo que se da manejo estandarizado a la enfermedad. Son de máxima importancia factores como la optimización de la nutrición, corrección de desequilibrios hidroelectrolíticos, interrupción de fármacos precipitantes y vigilancia del patrón de evacuaciones.

FACTIBILIDAD: En el hospital universitario se cuenta con recursos materiales que permiten la atención y el tratamiento de este problema, como son: Catárticos (lactulosa y polietilenglicol), soluciones hídricas, electrolitos concentrados, y antibióticos de amplio espectro, que nos permiten un manejo adecuado según guías establecidas. Personal capacitado para la preparación y administración de dichos medicamentos y soluciones. Así como si se llegara a tener alguna otra complicación importante de la enfermedad hepática, se cuenta con albúmina humana, octreotide, terlipresina, equipo de endoscopía, banco de sangre, materiales de curación y para realización de paracentesis, además del equipo multidisciplinario de especialistas. En caso de que se presentara algún dato de inestabilidad hemodinámica con falla orgánica grave asociada y estado crítico, se cuenta con unidad de cuidados intensivos.

VIABILIDAD: El estudio realizado tiene como objetivo final, ofrecer un nuevo tratamiento, eficaz y seguro, en pacientes con enfermedad hepática crónica con encefalopatía hepática. El Hospital Universitario de Puebla ha destinado recursos para las diferentes complicaciones de la enfermedad hepática. Respecto a estos paciente se destinan recursos de laboratorio y farmacia para controles bioquímicos, medicamentos y diversas soluciones para lograr una reversión del estado agudo de encefalopatía y lograr en sus derechohabientes y no derechohabientes una mejor calidad de vida, evitando o disminuyendo los daños residuales asociados, que ocasionan gastos elevados para su control.

TRATAMIENTO DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA: Como se ha descrito anteriormente, los cambios clínicos característicos de la encefalopatía hepática son

secundarios a la acumulación sérica de amoniaco con alteraciones de la neurotransmisión cerebral. Los factores precipitantes de estas alteraciones son múltiples he incluyen infecciones, sangrados gastrointestinales, traumatismos, trastornos hidroelectrolíticos, alteraciones de la motilidad intestinal y múltiples fármacos. Por lo que se debe tener una adecuada vigilancia del estado de conciencia y combatir las causas precipitantes mientras se otorga manejo dirigido a disminuir los niveles de amoniaco en sangre.

Las principales medidas de soporte incluyen una adecuada nutrición y aporte calórico con suplementación de proteínas, de preferencia, aminoácidos de cadenas ramificadas, que son más toleradas y se asocian con una adecuada mejoría clínica y recuperación de la masa muscular a largo plazo.

El tratamiento más adecuado por su eficacia, seguridad, costo y disponibilidad en cualquier centro médico, es el manejo catártico, con lactulosa u otros medicamentos, con el objetivo de disminuir los niveles séricos de amoniaco para restaurar el estado mental del paciente a su nivel basal. En grados avanzados, teniendo que utilizarse la administración de estos medicamentos por medio de sondas nasogástricas o administrándolos por vía rectal en forma de enemas, a veces agregando lactosa. El inconveniente principal radica en que muchas veces los pacientes tratados con lactulosa presentan distensión abdominal importante que es incómoda para el paciente, haciendo que incluso en ocasiones ellos (en grados leves de encefalopatía) o sus cuidadores, se nieguen a recibirlo.

La literatura es escasa sin embargo en ensayos clínicos donde se utilizan otros catárticos como el polietilenglicol, o donde este es adicionado al manejo tradicional con lactulosa, los pacientes presentan una resolución más rápida de los síntomas de encefalopatía hepática al tener un efecto laxante más amplio. Se refiere menor distensión abdominal, y

una preferencia por el sabor salado de la preparación contra el sabor dulce de la lactulosa.

Podemos concluir de estos datos, traspolando algunos manejos preventivos a terapeúticos y algunas otras medidas ya probada su eficacia, que un posible tratamiento con polietilenglicol pudiera ser más efectivo sobre la lactulosa. Es importante considerar que dentro de la prevención del desarrollo de encefalopatía hepática aguda, el mantener un adecuado número de evacuaciones es una de las medidas ampliamente recomendadas en múltiples fuentes de literatura médica.

Se plantea la siguiente pregunta:

a) ¿Es el polietilenglicol una alternativa eficaz y segura, comparada con la lactulosa, para el tratamiento de pacientes con encefalopatía hepática?

6. OBJETIVOS:

6.1 OBJETIVO GENERAL.

Comparar la eficacia y seguridad a 3 días de tratamiento con polietilenglicol contra lactulosa, en la terapéutica de encefalopatía hepática aguda en pacientes con enfermedad hepática crónica.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

-Comparar la frecuencia de pacientes, que remiten el cuadro de manera completa de encefalopatía hepática, a 3 días de tratamiento catártico con polietilenglicol contra lactulosa, utilizando el puntaje del cuestionario HESA.

-Comparar la frecuencia de pacientes, que remiten el cuadro de manera parcial de encefalopatía hepática, a 3 días de tratamiento catártico con polietilenglicol contra lactulosa, utilizando el puntaje del cuestionario HESA.

-Comparar la frecuencia de pacientes, que presentaron respuesta nula a 3 días de tratamiento catártico con polietilenglicol contra lactulosa, utilizando el puntaje del cuestionario HESA.

-Determinar la frecuencia de efectos adversos como distensión abdominal, deshidratación con incremento de azoados e hipotensión acompañantes, y trastornos hidroelectrolíticos con el uso de polietilenglicol o lactulosa, en pacientes con encefalopatía hepática aguda e insuficiencia hepática crónica.

7 MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.

TIPO DE INVESTIGACIÓN: Cuasiexperimental.

TIPO DE ESTUDIO: Cuasiexperimental, comparativo, prospectivo y longitudinal.

7.1 UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL.

ESPACIO. Fue realizado en el Hospital Universitario de Puebla, en el servicio de Medicina Interna.

TIEMPO. El periodo comprendió a partir del 1 de Octubre de 2018 al 1 de Octubre de 2019.

7.3 MUESTREO.

7.3.1 DEFINICIÓN DE LA UNIDAD DE POBLACIÓN.

7.3.1.1 POBLACIÓN FUENTE. Pacientes con enfermedad hepática crónica que ingresaron al Hospital Universitario de Puebla y se hospitalizaron en el servicio de Medicina Interna, durante el periodo de estudio.

7.3.1.2. POBLACIÓN ELEGIBLE. Pacientes con enfermedad hepática crónica y encefalopatía hepática aguda que ingresaron al Hospital Universitario de Puebla y se hospitalizaron en el servicio de Medicina Interna, durante el período de estudio.

7.3.1.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO. Pacientes con enfermedad hepática crónica y encefalopatía hepática aguda que ingresaron al servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Puebla durante el periodo de estudio, sin criterios de exclusión.

7.3.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA UNIDAD DE MUESTREO.

7.3.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes con diagnóstico de encefalopatía hepática aguda.
- Pacientes con diagnóstico de insuficiencia hepática crónica, respaldado por hallazgos clínicos, bioquímicos y/o de imagen.
- Pacientes entre 25 y 80 años de edad.

7.3.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes con etiologías alternas no asociadas con encefalopatía hepática como delirium, uremia, hipercapnia, hipoglucemia, entre otras.
- Pacientes en estado de choque.
- Pacientes con contraindicación para la vía oral como sangrado de tubo digestivo, oclusión intestinal, encefalopatía grado IV, insuficiencia respiratoria grave o patologías que requirieran manejo quirúrgico.
- Pacientes con historia de alergia a la lactulosa o al polietilenglicol.
- Pacientes que sean sujetos de otro protocolo de investigación.
- Pacientes que no otorguen su consentimiento.

7.3.2.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

A) Pacientes que decidan no continuar en el protocolo de estudio.
B) Pacientes dados de alta de manera voluntaria o que sean trasladados a otra unidad antes de completar el protocolo de atención.

7.3.3 DISEÑOS Y TIPO DE MUESTREO.

ASIGNACIÓN ALEATORIA SIMPLE.

Para lograr un mayor grado de aleatorización y evitar sesgos, se utilizó una tabla numérica de aleatorización, por medio del programa Excel. Se utilizó la herramienta de aleatorización, en el programa Excel, con la función de “aleatorio.entre(1,2)”, acada paciente que ingresó al estudio. La cual nos da como resultado 1 ó 2. Reconociendo al número 1 para la lactulosa, y al número 2 para polietilenglicol. Posteriormente se realizó una tabla de dos columnas, la primera corresponde al número de pacientes, y en la segunda columna, se colocó el número arrojado por el programa Excel, se ilustra a continuación la forma resultante.

TABLA 1. TABLA NUMÉRICA DE ALEATORIZACIÓN.

NÚMERO DEL PACIENTE	NÚMERO ALEATORIO	NÚMERO DEL PACIENTE	NÚMERO ALEATORIO
1	1	16	2
2	2	17	1
3	2	18	2
4	1	19	1
5	1	20	2
6	1	21	1

7	2	22	1
8	2	23	2
9	2	24	1
10	1	25	1
11	2	26	1
12	1	27	1
13	2	28	2
14	1	29	2
15	2	30	2

El estudio no tuvo ceguedad ya que tanto el personal como el paciente, en todo momento pudieron identificar el medicamento que se administró debido a las características físicas de los mismos (Polvo de sabor salado diluido en agua y solución de sabor dulce), si bien esto disminuye la fidelidad del estudio se da cumplimiento a los efectos de identificación de acuerdo a las metas internacionales de seguridad.

7.3.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA.

El tamaño de la muestra de este estudio fue, NO PROBABILISTICO, abarcando el número de ingresos de pacientes que ingresaron al Hospital Universitario de Puebla al servicio de medicina interna con encefalopatía hepática aguda y enfermedad hepática crónica, durante el período de estudio.

7.4. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALA DE MEDICIÓN.

Las características que se evaluaron en los pacientes con encefalopatía hepática aguda e insuficiencia hepática crónica fueron:

- Edad
- Sexo
- Urea
- Creatinina
- Sodio
- Potasio
- Puntaje de cuestionario HESA.
- Respuesta parcial.
- Respuesta total.
- Respuesta nula.
- Efectos adversos

7.4.1 DEFINICIÓN CONCEPTUAL DE LAS VARIABLES.

1. EDAD. Tiempo de vida de una persona, representado por número de años, meses y días cumplidos al momento del ingreso.
2. SEXO. Características anatómicas y fisiológicas que diferencian al hombre y mujer.
3. CREATININA. Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina, sirve para estimar la función renal, considerándose normal de 0.5 a 1.1 mg/dl (de acuerdo a los rangos de referencia de nuestro laboratorio).
4. UREA. Sustancia secretada por el hígado, que es el principal producto terminal metabolismo de proteínas, y se utiliza como índice de la filtración glomerular, considerándose normal de 19 a 49 mg/dl (de acuerdo a los rangos de referencia de nuestro laboratorio).

5. SODIO. Ión positivo que se encuentra principalmente, en el líquido extracelular del cuerpo humano. Tiene una función muy determinante en la osmolaridad. Cifra normal oscila entre 132 a 146mEq/L (de acuerdo a los rangos de referencia de nuestro laboratorio).
6. POTASIO. Ión positivo que se encuentra principalmente dentro de las células del cuerpo humano, y sirve para mantener la carga eléctrica de la membrana celular. Cifra considera normal de 3.5 a 5.5 mEq/L (de acuerdo a los rangos de referencia de nuestro laboratorio).
7. PUNTAJE DE CUESTIONARIO HESA. Cuestionario producto de la modificación de la escala de West-Haven que provee evaluaciones objetivas de ciertos parámetros como estado de conciencia, función intelectual, cambios del comportamiento y alteraciones neuromusculares.
8. RESPUESTA PARCIAL. Disminución en el puntaje HESA en al menos un grado respecto al diagnosticado en el ingreso, pero que no alcanza a ser grado mínimo/encubierto o nulo.
9. RESPUESTA TOTAL. Disminución en el puntaje HESA a grado mínimo/encubierto o nulo.
10. RESPUESTA NULA. Mantenimiento o aumento del puntaje HESA respecto al diagnosticado en el ingreso.
11. EFECTOS ADVERSOS. La aparición o incremento de hipokalemia, hiponatremia respecto al ingreso y/o distensión abdominal que no sea tolerable por el paciente.

7.3.2 TABLA 2. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.

VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	TIPO DE ESCALA	ESCALA DE MEDICIÓN
EDAD.	Número de años cumplidos de vida al momento del ingreso.	Cuantitativa	Continua	Años
SEXO.	Características anatómicas que corresponden cada paciente: hombre ó mujer.	Cualitativa	Nominal	Hombre / Mujer
CREATININA	Rango de laboratorio considerado normal: 0.5 a 1.1mg/dl.	Cuantitativa	Continua	mg/dl
UREA	Rango de laboratorio	Cuantitativa	Continua	mg/dl

	considerado normal: 19.26 a 49mg/dl.			
SODIO	Rango de laboratorio considerado normal: 132 a 146mEq/L.	Cuantitativa	Continua	mEq/L
POTASIO	Rango de laboratorio considerado normal: 3.5 a 5.5mEq/L.	Cuantitativa	Continua	mEq/L
PUNTAJE DE CUESTIONARIO HESA	Puntaje considerado normal: 0 a 3 puntos.	Cuantitativa	Continua	Puntos.
RESPUESTA PARCIAL	Regresión del puntaje HESA 1 grado menor al ingreso, sin ser grado mínimo o nulo.	Dicotómica	Nominal	Si / No
RESPUESTA TOTAL	Regresión del puntaje HESA	Dicotómica	Nominal	Si / No

	del ingreso a grado mínimo o nulo.			
RESPUESTA NULA	Mantenimiento o aumento del puntaje HESA respecto al grado de ingreso.	Dicotómica	Nominal	Si /No
EFECTOS ADVERSOS	Aparición o incremento de hipokalemia (K <3.5 mEq/L) o hiponatremia (<135 mEq/L) respecto al ingreso y/o distensión abdominal no tolerable por el paciente	Dicotómica	Nominal	Si/No

7.5 MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

7.5.1 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS.

A todo paciente que ingresó al estudio se le realizó una historia clínica que incluyó una anamnesis de su historial médico, su sintomatología principal, y se hizo una exploración física completa, para descartar a los que cumplieran criterios de choque,

contraindicaciones para la vía oral como sangrados de tubo digestivo y patologías abdominales que requirieran manejo quirúrgico, así como encefalopatía producto de causas no asociadas a las comúnmente descritas como precipitantes de encefalopatía hepática aguda. Posteriormente se complementó con estudios de laboratorio, que incluyeron: Citometría hemática y química sanguínea completa, donde se corroboró la cantidad de hemoglobina, leucocitos y plaquetas, cantidad de glucosa, aumento de creatinina, urea; así como medición de electrolitos séricos, donde se determinó si existió desequilibrio que contribuyera como precipitante a la encefalopatía, característico de los pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada, daño renal secundario y/o uso de diuréticos por ascitis, edema y/o derrame pleural. Finalmente se tomaron pruebas de funcionamiento hepático y pruebas de tendencia hemorrágica para determinar la cantidad de albúmina y bilirrubina total así como el INR, que son datos necesarios para la clasificación de Child-Pugh y puntaje MELD-Na en pacientes con enfermedad hepática crónica.

Una vez que el paciente cumplió criterios de inclusión y exclusión, y firmó consentimiento informado de aceptación, se procedio con el tratamiento. Realizándose monitorización estrecha del estado neurológico de manera contínua.

Se procedió a la asignación aleatoria de la terapia laxante, ya sea con lactulosa o con polietilenglicol, y se mantuvo en el servicio de Medicina Interna para continuar por lo menos hasta 3 días propuestos de dichos tratamientos.

La dosis manejada en el grupo de la lactulosa varió entre 20 a 60 ml al día, y en el grupo del polietilenglicol se utilizó la preparación en polvo de 17.7 gramos diluidos en 1 litro de agua simple, para un total de hasta 2 litros diarios. Ambos medicamentos fueron administrados por vía oral o por sonda nasogástrica según el caso. Todo esto con el objetivo de obtener las 2 a 3 evacuaciones diarias recomendadas en múltiples fuentes bibliográficas para la prevención y tratamiento de la encefalopatía hepática. Dichas dosis se fueron revalorando de manera diaria, por medio de monitorización constante de uresis,

balance de líquidos, datos clínicos que contraindicaran la vía oral, número de evacuaciones y control diario de química sanguínea y electrolitos séricos.

Al final del tercer día se realizó una evaluación global del estado clínico y bioquímico del paciente, en busca de definiciones operacionales de respuesta completa, respuesta parcial, respuesta nula o efectos adversos secundarios a los laxantes administrados.

7.6 ANALISIS DE DATOS.

Se describió textualmente los datos generales, haciéndolos más representativos por medio de tablas. Éstas mismas se usaron para la representación de datos numéricos.

La captura de los datos, se realizó en el programa Excel. Se implementó estadística descriptiva e inferencial, con estimación de medidas de tendencia central y dispersión, entre ellas media aritmética, varianzas, rangos para dispersión e incluyendo porcentajes. Posteriormente se realizó el cálculo de P de las variables nominales, mediante los programas de Excel y STATCAL 2019, basándose en Chi cuadrada.

8. RESULTADOS

Durante el periodo del estudio, se enrolaron un total de 30 pacientes, con un tiempo de seguimiento de 3 días consecutivos a partir del momento en que se hizo el diagnóstico de encefalopatía hepática aguda. Se distribuyeron en 2 grupos por aleatorización simple. Al grupo 1 le fue administrado lactulosa con 15 pacientes, y al grupo 2 se le administró polietilenglicol en el cual fueron asignados 15 pacientes.

En las tablas 3 y 4, se muestra un promedio y porcentaje de las características abarcadas en cada grupo de estudio, se observa cierta similitud en los diferentes rubros incluídos.

TABLA 3. PORCENTAJE DE LAS CARACTERISTICAS EVALUADAS DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO.				
VARIABLES	FRECUENCIA LACTULOSA	PORCENTAJE	FRECUENCIA POLIETILENGLICOL	PORCENTAJE
Sexo (Hombre)	7	46.6%	8	53.3%
Sexo (Mujer)	8	53.3%	7	46.6%
Diabetes	5	33.3%	6	40%
Concomitantes	2	13.3%	3	20%
Enfermedad renal crónica conocida	3	20%	3	20%

TABLA 4. PROMEDIO DE EDAD Y SEVERIDAD DE ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS.		
VARIABLES	PROMEDIO EN LACTULOSA	PROMEDIO EN POLIETILENGLICOL
Edad	67.3	67
Puntaje Child-Pugh	8.2 (B)	8.2 (B)
Puntaje MELD-Na	25.26	25.2

El total de los pacientes eran portadores de enfermedad hepática crónica sin diagnóstico de encefalopatía de otra índole no asociada con los precipitantes descritos en la literatura. En las tablas previas, se puede observar el promedio de edad y distribución del sexo de ambos grupos. Las diferencias entre ellos fue mínima.

La diabetes fue una condición común en los pacientes. Estuvo presente en el 33.3% de los enfermos del grupo 1 y en 40% de los del grupo 2.

En ambos grupos se incluyeron pacientes que tenían más comorbilidades, de las que incluían: Fibrilación auricular, hipotiroidismo, artritis reumatoide e insuficiencia venosa periférica. Las diferencia en cuanto a distribución de las mismas fueron similares

Ya que el estudio fue llevado a cabo en pacientes con enfermedad hepática crónica, se verificó su severidad, siendo evaluada por cuantificación de las escalas de Child-Pugh-Turcotte y MELD-Na. Se observó que en ambos grupos, la media aritmética obtenida se encontraba en 8.2 (B) y 25.2 respectivamente en ambos grupos, siendo características muy uniformes en cada grupo. Si bien es cierto que el grado de severidad se asocia con episodios más severos y frecuentes de encefalopatía hepática aguda, no se le puede atribuir como una causa aislada ya que faltan los múltiples precipitantes ya descritos con anterioridad.

TABLA 5. PRECIPITANTES DE INGRESO				
DIAGNÓSTICO	NÚMERO LACTULOSA	PORCENTAJE	NÚMERO POLIETILENGLICOL	PORCENTAJE
IVU	6	40%	7	46.6.6%
Celulitis	2	13.33%	1	6.66%
Estreñimiento	2	13.33%	4	26.6%
Diuréticos	3	20%	2	13.33%
Alcohol	1	6.66%	0	0%

Neumonia	1	6.66%	0	0%
PBE	0	0%	1	6.66%

En la tabla 5 se encuentran registradas por número de frecuencia y porcentaje de ambos grupos, las causas precipitantes de la encefalopatía hepática aguda. En los dos grupos predominó como causa de ingreso la infección de vías urinarias, 40% en lactulosa y 46.66% en polietilenglicol, le siguen los diuréticos y el estreñimiento. Las circunstancias con menor porcentaje de incidencia fueron, el uso de alcohol y neumonía (6.66% VS 0%), y peritonitis bacteriana espontánea (0% VS 6.66%).

TABLA 6. CORRELACIÓN DE VALORES NUMÉRICOS INICIALES.			
VARIABLE	VALORES INICIALES		
	LACTULOSA	POLIETILENGLICOL	VALOR DE P
CREATININA	1.34	1.42	0.45
UREA	60.76	70.45	0.65
SODIO	133.47	133.27	0.55
POTASIO	3.97	4.03	0.81
HESA	1.86	2	0.14

TABLA 7. CORRELACIÓN DE VALORES NUMÉRICOS FINALES.			
VARIABLE	VALORES FINALES		
	LACTULOSA	POLIETILENGLICOL	VALOR DE P
CREATININA	1.03	0.97	0.36
UREA	47.7	56.5	0.57
SODIO	134.8	132.6	0.6
POTASIO	3.95	3.77	0.59
HESA	0.73	0.6	0.73
EFECTOS ADVERSOS	5	4	0.49

En la tabla 6, se plasman los promedios de los valores iniciales, en el que se observa que en el grupo de polietilenglicol ingresaron con una cifra promedio de urea mayor que en el grupo de lactulosa, sin embargo no se presentó significancia estadística (p = 0.65). En la medición inicial de HESA el grupo de polietilenglicol fue discretamente superior con un grado 2 comparado con 1.86 del grupo lactulosa, llegando a ser la variable más cercana a tener significancia estadística inicial (p= 0.14). Las cifras iniciales se traducen en que la población al inicio tenía características homogéneas.

En la tabla 7, se registraran los valores finales de los datos analizados. En donde si bien es cierto, las diferencia entre los dos grupos no son de significancia estadística, en cuanto a grado de encefalopatía hepática, se debe hacer notar que el polietilenglicol fue capaz de disminuir el grado de encefalopatía con mayor efectividad que la lactulosa, la cual tuvo incluso un grado promedio inicial mayor.

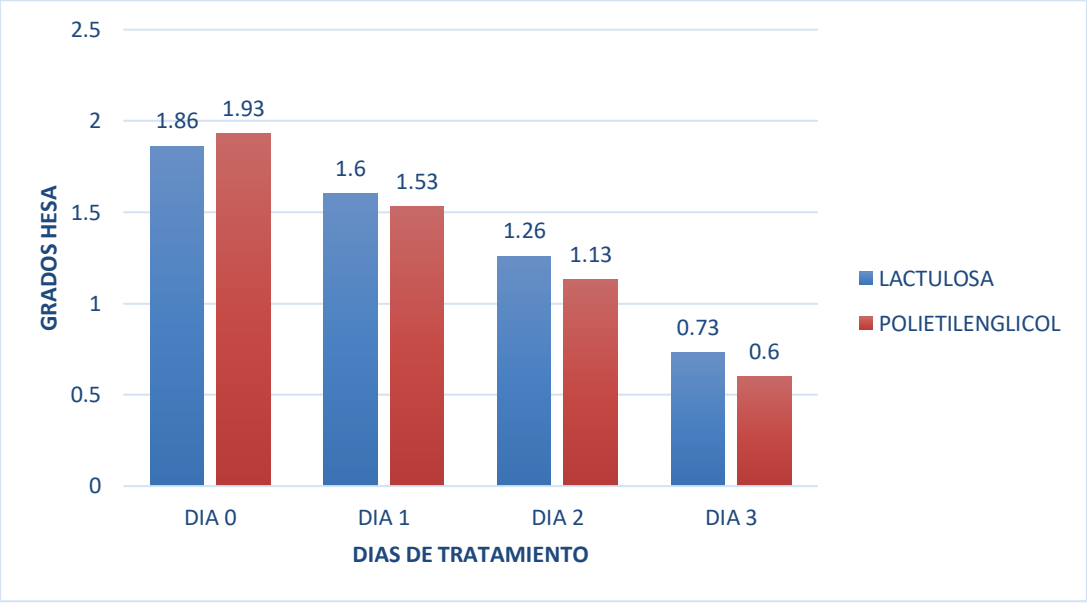
En cuanto a los marcadores de función renal, se observó una discreta ventaja en el grupo de polietilenglicol en cuanto a su mejoría, comparando valores iniciales y finales, aunque el manejo hídrico de base otorgado durante el período de estudio varió según las características clínicas de los pacientes.

En cuanto al sodio y potasio (incluyendo definición operacional de efectos adversos), se encontraron valores finales discretamente disminuidos en el grupo de polietilenglicol, sin mayores repercusiones en el curso clínico de los pacientes. En ambos grupos se observó hipokalemia leve o moderada que se trató mediante reposiciones intravenosas de dicho electrolito. Las cantidades de sodio en general variaron mucho en los pacientes, cuestión que ocurre por la heterogeneidad de las características de diferentes grados de enfermedad hepática crónica, así como el uso de ciertos fármacos y otras comorbilidades presentes. Se reportaron 2 pacientes con distensión abdominal importante en el grupo de lactulosa, que ameritó reducción de dosis y ajustes dietéticos, contra 1 en el grupo de polietilenglicol.

Afortunadamente, de los efectos adversos reportados, ninguno tuvo repercusión significativa en el curso clínico de los pacientes durante el período de estudio. Se realizaron las reposiciones pertinentes y ajustes de dosis utilizadas de los fármacos. No se reportó significancia estadística en este rubro ($p=0.49$).

El hecho de utilizar polietilenglicol denota la diferencia encontrada en cuanto a nuestra intervención en los grados de encefalopatía, resultando en una mayor disminución al lograr un mayor efecto catártico. La función renal no tuvo gran diferencia en ambos grupos, sin que se presentara mayor deterioro respecto al nivel de ingreso o necesidad de terapia sustitutiva.

FIGURA 1: DISMINUCIÓN PROMEDIO DE GRADOS DE ENCEFALOPATÍA.



En la figura 1, se grafica el comportamiento diario del grado de encefalopatía hepática aguda, durante los 3 días de tratamiento laxante, de ambos medicamentos. Donde podemos observar el descenso continuo en los dos grupos. Resalta que en el grupo de polietilenglicol ingresaron con un promedio mayor de grado de encefalopatía, y al primer día de tratamiento alcanza y supera en disminución la cifra con la que contaba el grupo de lactulosa. Finalizando con una cifra menor de grado de encefalopatía por HESA.

TABLA 8. DESCENLACES FINALES DEL ESTUDIO.

VARIABLES	LACTULOSA (n = 15)		POLIETILENGLICOL (n = 15)		VALOR DE P
	Número/ Totales	PORCENTAJE	Número/ Totales	PORCENTAJE	
RESPUESTA TOTAL	4	26.6%	6	40%	0.47
RESPUESTA PARCIAL	9	60%	6	40%	0.69
RESPUESTA NULA	2	13.3%	3	20%	0.78
EFECTOS ADVERSOS	5	33.3 %	4	26.6%	0.49

Si bien es cierto que en el rubro de respuesta total no se alcanzó una significancia estadística, hubo una mayor cantidad, en cuanto a porcentaje, de pacientes que normalizaron su estado mental o se redujeron a un grado de encefalopatía mínima o encubierta en el grupo de polietilenglicol, en comparación al grupo de lactulosa.

Mayor porcentaje de pacientes, en el grupo de lactulosa presentaron respuesta parcial 60% a comparación del 40% en polietilenglicol, sin alcanzar significancia estadística (p = 0.69); esto quiere decir que, con la lactulosa, si se ve respuesta, pero no la suficiente para regresar a la normalidad o a un grado encubierto, el estado mental.

La respuesta nula no tuvo significancia estadística, en este caso a favor de la lactulosa, ya que hubo un paciente que no respondió a la terapiua laxante con polietilenglicol.

Uno de los rubros más importantes de nuestro estudio fue el de determinar la aparición de efectos secundarios adversos como deshidratación con hiperazoemia

prerrenal y/o lesión renal aguda, así como desequilibrios hidroelectrolíticos o distensión abdominal importante. Se observa que se presentó discreta disminución de sodio y potasio en el grupo de polietilenglicol cumpliendo con las definiciones operacionales.

Sin embargo, como se comentó con anterioridad la presencia de dichas alteraciones no puede atribuirse totalmente a los tratamientos administrados y obedece a las características clínicas propias de cada paciente así como la utilización de otros fármacos para la enfermedad hepática de base y otras comorbilidades. No se reportaron alteraciones graves que comprometieran el bienestar de los pacientes en ninguno de los 2 grupos.

9. DISCUSIÓN.

Los resultados que se obtuvieron en el estudio son parecidos a aquellos obtenidos por el doctor Rahimi RS et al en el estudio HELP. En dicho estudio se comparó a la lactulosa con polietilenglicol. El estudio HELP fue un ensayo clínico aleatorizado donde se encontró significancia estadística a favor del polietilenglicol con mayor reducción del HESA. (45)

El diseño de este estudio tiene como base la respuesta superior que existe con el tratamiento laxante a base polietilenglicol en contra de la lactulosa, en pacientes con encefalopatía hepática aguda y enfermedad hepática crónica. Balanceándose con la finalidad de cuidar las cantidades de electrolitos como sodio y potasio, así como de urea y creatinina, y así disminuir los riesgos que conlleva la alteración de los mismos.

En cuantos a las variables de eficacia, en nuestros pacientes se notó superioridad del polietilenglicol contra la lactulosa en el rubro de respuesta completa.

Se observó un mayor porcentaje de pacientes que revirtieron totalmente el episodio de encefalopatía hepática aguda con polietilenglicol 40% vs 26.6%, sin embargo no existe

diferencia significativa estadístiva. También ocurrió una mayor disminución en marcadores de función renal como urea y creatinina, así como sodio y potasio, en los pacientes del grupo de polietilenglicol.

A comparación del estudio HELP, se reclutaron menos pacientes con muchos más criterios de exclusión que pudieron influir en que se contara con una población aún más homogénea. Se encontró significancia estadística a favor del polietilenglicol. Se tuvieron eventos de mortalidad en ambos grupos sin embargo no fueron considerados como asociados a los tratamientos laxantes administrados, y los efectos adversos fueron leves sin repercusión clínica como en este proyecto.

En el rubro de respuesta parcial hubo más pacientes que, con lactulosa no lograron revertir el episodio de encefalopatía hepática aguda inicial en comparación que con polietilenglicol. 60% vs 40% respectivamente.

Esto nos debe de hacer pensar que, un porcentaje de pacientes no se benefician del todo del tratamiento laxante con lactulosa, y pudiera considerarse el polietilenglicol como una buena alternativa.

En cuanto a la respuesta nula, un paciente más se presentó en el grupo de polietilenglicol. Afortunadamente, este paciente presentó mejoría en otras variables iniciales durante su hospitalización. La heterogeneidad de los estadios de severidad, así como otras comorbilidades y variables clínicas propias de cada persona pudieron tener peso en los pacientes con respuesta nula.

10. CONCLUSIONES

De acuerdo a los datos observados, el tratamiento de encefalopatía hepática con polietilenglicol es una opción eficaz y segura. Hacen falta estudios con mayor número de pacientes para tener resultados más fidedignos, y la amplia variación de las características individuales de las personas con insuficiencia hepática crónica y sus complicaciones, pueden alterar dichos resultados.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: Implications for the assessment of hepatic encephalopathy. Hepatology. 2009 Dec;50(6):2014-21.
2. Liver: the gut is a key target of therapy in hepatic encephalopathy. Sawhney R, Jalan R. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015 Jan;12(1):7-8. Epub 2014 Oct 28.
3. Narayan Dharel and Jasmohan S. Bajaj. Definition and Nomenclature of Hepatic Encephalopathy. J Clin Exp Hepatol. 2015 Mar; 5(Suppl 1): S37–S41.
4. Vilstrup H, Amodio P, et al. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline By AASLD and EASL. Hepatology. 2014 Aug;60(2):715-35.
5. Mandiga P, Foris LA, Kassim G, et al. Hepatic Encephalopathy. [Updated 2019 Jun 14].
6. Zieve L, Doizaki, WM, Zieve J. Synergism between mercaptans and ammonia or fatty acids in the production of coma: a possible role for mercaptans in the pathogenesis of hepatic coma.J Lab Clin Med. 1974;83(1):16.
7. Schafer DF, Jones EA. Hepatic encephalopathy and the gamma-aminobutyric-acid neurotransmitter system. Lancet. 1982;1(8262):18.
8. Papadopoulos MC, Davies DC, Moss RF, Tighe D, Bennett ED. Pathophysiology of septic encephalopathy: a review.Crit Care Med. 2000;28(8):3019

9. Bajaj JS, Ridlon JM, Hylemon PB, Thacker LR, Heuman DM, Smith S, Sikaroodi M, Gillevet PM. Linkage of gut microbiome with cognition in hepatic encephalopathy. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2012 Jan;302(1):G168-75. Epub 2011 Sep 22.
10. Hassanein T, Hilsabeck R, Perry W. Introduction to the Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm (HESA), Dig Dis Sci (2008) 53:529–538,
11. Hassanein T, Hilsabeck R, Perry W. Performance of the Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm in a Clinical Trial of Patients With Cirrhosis and Severe Hepatic Encephalopathy. Am J Gastroenterol 2009; 104:1392 – 140.
12. Ong JP, Aggarwal A, Krieger D, Easley KA, Karafa MT, Van Lente F, Arroliga AC, Mullen KD. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. Am J Med. 2003 Feb;114(3):188-93
13. Prabhakar S, Bhatia R. Management of agitation and convulsions in hepatic encephalopathy. Indian J Gastroenterol. 2003;22 Suppl 2:S54.
14. Córdoba J, López-Hellín J, Planas M, Sabín P, Sanpedro F, Castro F, Esteban R, Guardia J. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. J Hepatol. 2004;41(1):38.
15. Plauth M et al., 2019 ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease, Clinical Nutrition.
16. Morgan TR, Moritz TE, Mendenhall CL, Haas R. Protein consumption and hepatic encephalopathy in alcoholic hepatitis. VA Cooperative Study Group #275. J Am Coll Nutr. 1995;14(2):152.
17. Dhiman RK, Sawhney MS, Chawla YK, et al. Efficacy of lactulose in cirrhotic patients with subclinical hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci*. 2000;45(8):1549-1552
18. Robert S. Rahimi, MD, MS; Amit G. Singal, MD, Lactulose vs Polyethylene Glycol 3350-Electrolyte Solution for Treatment of Overt Hepatic Encephalopathy. The HELP Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174(11):1727-1733.

19. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. N Engl J Med. 2010;362(12):1071
20. Jiang Q, Jiang XH, Zheng MH, Jiang LM, Chen YP, Wang L. Rifaximin versus nonabsorbable disaccharides in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2008;20(11):1064.
21. Bajaj JS, Barrett AC, Bortey E, Paterson C, Forbes WP. Prolonged remission from hepatic encephalopathy with rifaximin: results of a placebo crossover analysis. Aliment Pharmacol Ther. 2015 Jan;41(1):39-45. Epub 2014 Oct 22.
22. Sanyal A, Younossi ZM et al. Randomised clinical trial: rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy - a double-blind placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther. 2011;34(8):853. Epub 2011 Aug 17.
23. Bajaj JS, Heuman DM et al. Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. Gastroenterology. 2011;140(2):478. Epub 2010 Sep 21.
24. Sharma BC, Sharma P et al. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. Am J Gastroenterol. 2013 Sep;108(9):1458-63. Epub 2013 Jul 23.
25. Kimer N, Krag A et al. Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther. 2014 Jul;40(2):123-32. Epub 2014 May 21.
26. Conn HO, Leevy CM et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. Gastroenterology. 1977;72(4 Pt 1):573.
27. Miglio F, Valpiani D et al. Rifaximin, a non-absorbable rifamycin, for the treatment of hepatic encephalopathy. A double-blind, randomised trial. Curr Med Res Opin. 1997;13(10):593.

28. Strauss E, Tramote R et al. Double-blind randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy. Hepatogastroenterology. 1992;39(6):542.
29. Tarao K, Ikeda T et al. Successful use of vancomycin hydrochloride in the treatment of lactulose resistant chronic hepatic encephalopathy. Gut. 1990;31(6):702.
30. Morgan MH, Read AE et al. Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole. Morgan MH, Read AE, Speller DC. Gut. 1982;23(1):1.
31. Khungar V, Poordad F. Hepatic encephalopathy. Clin Liver Dis. 2012;16(2):301.
32. Staedt U, Leweling H et al. Effects of ornithine aspartate on plasma ammonia and plasma amino acids in patients with cirrhosis. A double-blind, randomized study using a four-fold crossover design. J Hepatol. 1993;19(3):424.
33. Zhu GQ, Shi KQ et al. Systematic review with network meta-analysis: the comparative effectiveness and safety of interventions in patients with overt hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther. 2015 Apr;41(7):624-35. Epub 2015 Feb 13.
34. Sidhu SS, Sharma BC et al. L-ornithine L-aspartate in bouts of overt hepatic encephalopathy. Hepatology. 2018;67(2):700. Epub 2017 Dec 27.
35. Acharya SK, Bhatia V et al. Efficacy of L-ornithine L-aspartate in acute liver failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Gastroenterology 2009;136(7):2159.
36. Gluud LL, Dam G et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev. 2017;5:CD001939. Epub 2017 May 18.
37. Naylor CD, O'Rourke K et al. Parenteral nutrition with branched-chain amino acids in hepatic encephalopathy. A meta-analysis. Gastroenterology. 1989;97(4):1033.
38. Marchesini G, Dioguardi FS et al. Long-term oral branched-chain amino acid treatment in chronic hepatic encephalopathy. A randomized double-blind casein-controlled trial. The Italian Multicenter Study Group. J Hepatol. 1990;11(1):92.

39. Les I, Doval E et al. Effects of branched-chain amino acids supplementation in patients with cirrhosis and a previous episode of hepatic encephalopathy: a randomized study. Am J Gastroenterol. 2011;106(6):1081. Epub 2011 Feb 15.
40. Dalal R, McGee RG. Probiotics for people with hepatic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev. 2017;2:CD008716.
41. Agrawal A, Sharma BC et al. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. Am J Gastroenterol. 2012;107(7):1043.
42. Bajaj JS, Schubert CM et al. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. Gastroenterology. 2010;138(7):2332. Epub 2010 Feb 20.
43. Riggio O, Ridola L et al. Evidence of persistent cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9(2):181.
44. Flamm S. Complications of Cirrhosis inPrimary Care: Recognition and Management of Hepatic Encephalopathy. The American Journal Of Medical Sciences. Volume 356 I Number 3 I September 2018.
45. Rahimi RS et al. Lactulose vs Polyethylene Glycol 3350-Electrolyte Solution for Treatment of Overt Hepatic Encephalopathy. JAMA Intern Med. 2014 November ; 174(11): 1727–1733.

11. ANEXOS.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

TITULO: POLIETILENGLICOL VS LACTULOSA EN EL MANEJO DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA.

NOMBRE DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL: HORACIO DOMÍNGUEZ VERA

DIRECCIÓN DEL SITIO DE INVESTIGACIÓN: 13 SUR CON ESQUINA 25 PONIENTE, PUEBLA, PUEBLA.

NÚMERO DE TELÉFONO: 229-55-00. EXTENSIÓN: 6191

INTRODUCCIÓN.

Determinar la eficacia y seguridad de los laxantes en el manejo de la encefalopatía hepática aguda.

A través de este documento queremos hacerle una invitación a participar voluntariamente en un estudio de investigación clínica. Tiene como objetivo encontrar la solución más efectiva para los pacientes con enfermedad hepática crónica y encefalopatía hepática aguda (que es la patología que usted presenta en este momento).

Antes de que usted acepte participar en este estudio, se le presenta este documento de nombre “CONSENTIMIENTO INFORMADO” que tiene como objetivo

comunicarle de los posibles riesgos y beneficios para que usted pueda tomar una decisión informada.

Una vez que tenga conocimiento sobre el estudio y los procedimientos que se llevarán a cabo, se le pedirá que firme esta forma para poder participar es el estudio. Su decisión de que es voluntaria, lo que significa que usted es totalmente libre de ingresar o no a éste estudio. Podrá retirar su consentimiento en cualquier momento y sin tener que explicar las razones, sin que esto signifique una disminución en la calidad de la atención médica que se le provea, ni deteriorará la relación con su médico. Si decide no participar, usted puede platicar con su médico sobre los cuidados médicos regulares. Su médico puede retirarlo o recomendarle no participar en caso de que así lo considere.

Propósito del estudio.

Determinar la eficacia y seguridad del tratamiento laxante en pacientes con enfermedad hepática crónica con encefalopatía hepática aguda. Ya que estas entidades y sus complicaciones son una causa importante de mortalidad y discapacidad a nivel nacional.

Se le ha pedido que participe en este estudio porque usted tiene el antecedente de padecer enfermedad hepática crónica y actualmente se le ha hecho el diagnóstico de: “encefalopatía hepática aguda”.

¿Cuánto durará la participación? 3 días. (Donde se evaluará la continuación o suspensión del medicamento en este tiempo, por el médico internista.

Procedimiento del estudio.

- Se procederá en primer instancia a un interrogatorio detallado y exploración física completa, y de sospechar de encefalopatía hepática aguda, se tomaran muestras de sangre, (química sanguínea y electrolitos séricos, entre otros estudios de rutina).
- De confirmar que existe el diagnóstico de encefalopatía hepática aguda, será necesario iniciar tratamiento con laxantes para lograr la reversión de este problema, mientras se atienden las causas que lo precipitaron (Infecciones, uso de ciertos medicamentos, trastornos electrolíticos, etc.). Se evaluarán algunos resultados de laboratorios solicitados, así como a realizar un interrogatorio, y exploración física minuciosa para descartar alteraciones del estado atribuibles a otras causas no asociadas con encefalopatía hepática.
- La química sanguínea y electrolitos séricos se tomarán al ingreso y cada 24 horas por 3 días, requiriendo una punción venosa. La necesidad de realizar más tomas de muestras dependerá de su evolución y condiciones durante el período de hospitalización.

Responsabilidad del paciente

- Proporcionar información acerca de su salud durante el estudio, especialmente cualquier evento adverso/cambios benéficos y embarazo.
- Reportar todos los síntomas independientemente de que estén relacionados o no con el estudio.
- Reportar cualquier medicamento agregado o cambios a sus medicamentos durante el estudio.
- Seguir las instrucciones del investigador respecto al medicamento y procedimientos del estudio.

Riesgos

- De presentar lesión renal aguda, alcalosis metabólica, hiponatremia, hipokalemia, distensión abdominal y dolor abdominal.

Beneficios

- Lograr un adecuado número de evacuaciones, y así evitar una respuesta parcial, quedando con un deterioro del estado mental respecto al usual.

¿Participar en el estudio es voluntario?

La participación del sujeto en el estudio es voluntaria y que el sujeto puede rehusarse a participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin penalización o pérdida de los beneficios a los que tiene derecho.

Si, participar en éste estudio de investigación es decisión de usted. Usted puede decidir no participar o cambiar de opinión y después retirarse (abandonar). No habrá ninguna penalidad y usted no perderá ningún beneficio que reciba ahora o que tenga derecho a recibir.

Le diremos si tenemos información nueva que pueda hacerlo cambiar de opinión acerca de su participación en éste estudio de investigación. Si usted desea salirse, deberá decirnos. Nos aseguraremos de que usted pueda terminar el estudio de la manera más segura. También le hablaremos sobre la atención de seguimiento, si fuera necesaria.

El médico del estudio o el patrocinador del estudio pueden decidir retirarlo del estudio sin su consentimiento, si:

- Usted no sigue las instrucciones del equipo del estudio.
- El médico del estudio decide que el estudio, no es lo mejor para usted.

- El estudio es interrumpido por el patrocinador del estudio, el Consejo de Revisión Institucional (CRI) o el Comité de Ética Independiente (CEI), un grupo de personas que revisan la investigación para proteger sus derechos, o por una agencia reguladora.

Si usted abandona el estudio por cualquier razón, el médico del estudio puede solicitarle que se realicen algunas pruebas de fin de tratamiento por su seguridad (procedimientos al final del tratamiento/retirada). El médico del estudio también le puede preguntar si quiere participar en la parte de seguimiento del estudio. Si usted acepta continuar con la parte del seguimiento del estudio, la información acerca de su salud continuará siendo recolectada. El médico del estudio discutirá con usted las diferentes opciones para retirarse del estudio.

¿Me pagarán por participar en el estudio?

No, no recibirá ningún pago por participar es éste estudio.

El beneficio del mismo es preservar su salud para ofrecerle una mejor calidad de vida.

Si participo en este estudio de investigación ¿Cómo se protege mi privacidad?

Confidencialidad

Al firmar la forma de consentimiento, usted otorga este acceso para el estudio actual y cualquier investigación posterior que pueda llevarse a cabo utilizando esta información. Sin embargo, el investigador del estudio tomará las medidas necesarias para proteger su información personal, y no incluirá su nombre en ningún formato, publicaciones o divulgación futura. Si se retira del estudio, no obtendremos más información personal acerca de usted, pero podremos necesitar continuar utilizando la información ya recopilada.

Usted no será identificado en ninguno de los reportes o publicaciones que resulte de este estudio.

SUS DERECHOS NO SON AFECTADOS BAJO NINGUNA LEY DE PROTECIÓN DE LA INFORMACIÓN.

¿A quién podré contactar si tengo preguntas o acerca de mis derechos?

Antes de que usted firme este documento, deberá preguntar acerca de cualquier cosa que no haya entendido. El equipo del estudio responderá sus preguntas antes, durante y después del estudio. Si usted piensa que su pregunta no ha sido contestada completamente o si no comprende la respuesta, por favor continúe preguntando hasta que esté satisfecho.

Si tiene alguna preocupación o queja acerca de este estudio o sobre cómo se está realizando, por favor no dude en discutir sus preocupaciones con el DR. HORACIO DOMINGUEZ VERA, están disponibles para contestar sus preguntas en el teléfono 229 55 00, extensión 61 59 ó extensión 61 91.

Marque con una X si se cumplió con lo que se menciona.

___ He sido informado acerca del estudio y tuve mi primer diálogo con el médico del estudio o el personal de la investigación acerca de dicha información el (fecha): _____ a la hora* (si es necesario): _____. (*la hora es necesaria solamente si la información y el consentimiento fueron entregados el mismo día).

___He leído y entendido la información en este documento de consentimiento informado.

___He tenido la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas fueron contestadas a mi satisfacción.

___Consiento voluntariamente participar es este estudio. No renuncio a ninguno de mis derechos legales al firmar este documento de consentimiento.

_____ _____

Nombre del paciente Firma del paciente

_____ _____

Fecha de la firma Hora

_____ _____

Nombre del representante legalmente autorizado Parentesco

_____ _____

Firma del representante legalmente autorizado Fecha y hora de la firma

FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

NOMBRE DEL PACIENTE:_____. EDAD: _____.

EXPEDIENTE CLÍNICO: _____

GÉNERO. HOMBRE: _____MUJER: _____.

TRATAMIENTO CON LACTULOSA: _____.

TRATAMIENTO CON POLIETILENGLICOL: _____.

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS DE IMPORTANCIA: _____

_____

_____.

PUNTAJE DE ESCALAS DE CHILD-PUGH y MELD-Na: _____.