



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON RIFAXIMINA
Y/O LACTULOSA, DIRIGIDO A LA REDUCCIÓN DE
RECURRENCIA, MORTALIDAD Y HOSPITALIZACIONES
EN PACIENTES CON ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICA**

AUTOR: KELLY JACQUELINE CAJAMARCA NAULA

DIRECTOR: DR. LUIS GABRIEL TIGSI MENDOZA

CUENCA - ECUADOR

2020

*Yo me gradué en
los 50 años de La Cato!
... y sostuve la Universidad*



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON RIFAXIMINA Y/O
LACTULOSA, DIRIGIDO A LA REDUCCIÓN DE RECURRENCIA,
MORTALIDAD Y HOSPITALIZACIONES EN PACIENTES CON
ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICA

AUTOR: KELLY JACQUELINE CAJAMARCA NAULA

DIRECTOR: DR. LUIS GABRIEL TISGI MENDOZA

CUENCA – ECUADOR

2020

*Yo me gradué en
los 50 años de La Cato!
... y sostuve la Universidad*

DECLARACIÓN



Universidad Católica de Cuenca
Unidad Académica de Salud y Bienestar
Facultad de Medicina

Cuenca, 29 de septiembre del 2020

Yo, **KELLY JACQUELINE CAJAMARCA NAULA**, con C.I. **0104588637**, alumna de la Carrera de Medicina de la Universidad Católica de Cuenca, en calidad de investigadora principal y única, declaro la no existencia de conflictos de interés en relación al estudio de investigación **“EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON RIFAXIMINA Y/O LACTULOSA, DIRIGIDO A LA REDUCCIÓN DE RECURRENCIA, MORTALIDAD Y HOSPITALIZACIONES EN PACIENTES CON ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA”** a ser desarrollado bajo la modalidad de revisión bibliográfica; asimismo, declaro que los procedimientos de recolección de información se llevarán a cabo según lo establecido en la Declaración de Helsinki.

Atentamente,

A handwritten signature in blue ink, reading "Kelllyn C." with a stylized flourish.

KELLY JACQUELINE CAJAMARCA NAULA

C.I. 0104588637

CERTIFICACIÓN



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN DE SERES HUMANOS (CEISH) UNIVERISDAD CATÓLICA DE CUENCA

Cuenca, 06 de octubre de 2020

CERTIFICA

Informa que ha conocido, revisado y aprobado los aspectos éticos de la revisión bibliográfica, cuyo tema es: "EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON RIFAXIMINA Y/O LACTULOSA, DIRIGIDO A LA REDUCCIÓN DE RECURRENCIA, MORTALIDAD Y HOSPITALIZACIONES EN PACIENTES CON ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA" de la Srta. Estudiante: KELLY JACQUELINE CAJAMARCA NAULA C.I. 0104588637.



Dr. Carlos Flores Montesinos

CC # 0102107018

Docente de la Carrera de Medicina

Presidente del CEISH

Universidad Católica de Cuenca

www.ucacue.edu.ec

Tabla de contenido

DEDICATORIA.....	2
AGRADECIMIENTOS	3
RESUMEN	4
ABSTRACT	5
CAPÍTULO I	6
1.1 INTRODUCCIÓN	6
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y FORMULACION DEL PROBLEMA	10
1.3 JUSTIFICACIÓN	11
CAPÍTULO II	12
2. OBJETIVOS.....	12
2.1. OBJETIVO GENERAL	12
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	12
CAPÍTULO III	13
3. MATERIALES Y MÉTODOS	13
3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	13
3.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	13
CAPÍTULO IV	15
4. FUNDAMENTO TEÓRICO	15
4.1. CIRROSIS HEPÁTICA:.....	15
4.1.1 Definición	15
4.1.2. Etiología.....	15
4.1.3 Complicaciones de la cirrosis hepática	16
4.2. ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA	16
4.2.1. Definición	16
4.2.2. Clasificación.....	17
4.2.3. Fisiopatología	19
4.2.4. Diagnóstico	23
4.2.5. Tratamiento.....	23
CAPÍTULO V	28
5. RESULTADOS	28
CAPÍTULO VI	33
6. DISCUSIÓN.....	33
CAPÍTULO VII	38
7. CONCLUSIONES.....	38
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
GLOSARIO	45
ANEXOS	46
DIAGRAMA DE FLUJOS EN LA SELECCIÓN DE ARTÍCULOS.....	46
RESULTADOS.....	47

DEDICATORIA

Este trabajo hice en honor a mi tío Wilson René, que presentaba esta enfermedad, pero me ganó el tiempo, el partió antes de que yo terminara mi trabajo, pues me quedé con la satisfacción de que lo hice con mucho amor.

En memoria de mi tío Wilson René †

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por ser la luz en mi vida.

Agradezco especialmente a mi madre que siempre me apoyó

A mis hermanos Susana y Juan Diego que han estado pendientes de mí

A mis profesores que con sus enseñanzas marcaron mi futuro.

RESUMEN

Antecedentes: La Encefalopatía Hepática es considerada como un síndrome clínico neuro-psiquiátrico reversible y transitorio, caracterizado por alteraciones de la personalidad, conciencia, cognición y de la función motora, presentado en el 50-70% de pacientes con cirrosis hepática, la tasa de supervivencia al año es del 42% y a los 3 años del 23% sin trasplante hepático.

Objetivo: Identificar la efectividad del tratamiento con Rifaximina y/o lactulosa, dirigido a la reducción de recurrencia, mortalidad y hospitalizaciones en pacientes con encefalopatía hepática.

Fuente de los datos: publicaciones científicas indexadas de los últimos 3 años, en idiomas de inglés y español en PubMed, ScienceDirect, Scielo, Wolters Kluwer, Google Académico.

Criterios de elegibilidad: Publicaciones de revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos afines a la determinación de la efectividad el tratamiento con Rifaximina y/o Lactulosa. Metodología: Descriptiva, de tipo bibliográfico.

Resultados: la efectividad del esquema combinado Rifaximina y Lactulosa vs Monoterapia de Lactulosa es significativamente superior en términos de eficacia, reversión de la EH, disminución de hospitalización y de mortalidad. Realizados en base al método PRISMA.

Limitaciones: escasas publicaciones nacionales que revelen la realidad de la población, insuficiente bibliografía de datos específicos en cuanto a prevalencia de mortalidad y supervivencia.

Conclusiones: Si existe más beneficios clínicos a corto y largo plazo en pacientes que reciben el tratamiento combinado (Rifaximina/Lactulosa). Se recomienda a la Lactulosa como la terapia esencial del manejo y a la Rifaximina como el medicamento profiláctico más efectivo en pacientes con Encefalopatía Hepática.

Implicaciones de los hallazgos principales: El esquema combinado (RFX+Lactulosa) presenta mayor efectividad en el descenso de eventos recurrentes de EH y de hospitalización en contraste con la lactulosa en monoterapia.

Palabras claves controladas: ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA, TRATAMIENTO, RIFAXIMINA, LACTULOSA.

ABSTRACT

Background: Hepatic Encephalopathy is considered a reversible and transitory neuro-psychiatric clinical syndrome, characterized by alterations in personality, consciousness, cognition and motor function, presented in 50-70% of patients with liver cirrhosis, the rate survival at one year is 42% and at 3 years 23% without liver transplantation.

Objective: To identify the effectiveness of treatment with Rifaximin and / or lactulose, aimed at reducing recurrence, mortality and hospitalizations in patients with hepatic encephalopathy.

Data source: indexed scientific publications of the last 3 years, in English and Spanish languages in PubMed, ScienceDirect, Scielo, Wolters Kluwer, Google Scholar.

Eligibility criteria: Publications of systematic reviews, meta-analyzes, clinical trials related to determining the effectiveness of treatment with Rifaximin and / or Lactulose. Methodology: Descriptive, bibliographic type.

Results: the effectiveness of the combined scheme Rifaximin and Lactulose vs Lactulose Monotherapy is significantly higher in terms of efficacy, reversal of HE, decrease in hospitalization and mortality. Made based on the PRISMA method.

Limitations: few national publications that reveal the reality of the population, insufficient bibliography of specific data regarding prevalence of mortality and survival.

Conclusions: If there are more short and long-term clinical benefits in patients receiving the combined treatment (Rifaximin / Lactulose). Lactulose is recommended as the essential management therapy and Rifaximin as the most effective prophylactic drug in patients with Hepatic Encephalopathy.

Implications of the main findings: The combined scheme (RFX + Lactulose) is more effective in reducing recurrent HE events and hospitalization in contrast to lactulose alone.

Controlled key words: *HEPATIC ENCEPHALOPATHY, TREATMENT, RIFAXIMIN, LACTULOSE.*

CAPÍTULO I

1.1 INTRODUCCIÓN

Antecedentes

A nivel mundial, se considera a la Cirrosis Hepática (CH) como una de las principales patologías de mayor trascendencia, ligada a diversas complicaciones y a una elevada tasa de fallecimientos, por lo que constituye un reto gigantesco en el tratamiento, generado como consecuencia al aumento frecuente de enfermedades crónicas hepáticas y produciendo como resultado una de sus distintas complicaciones más habituales, la Encefalopatía Hepática (1).

La CH es una patología de curso progresivo, consecuencia de lesiones crónicas en el hígado, establecida por una sucesión de procesos difusos determinados por modificaciones en la arquitectura del parénquima hepático, es decir, se generan una afección de tipo no reversible, la cual es suplida por tejido fibrótico y por nódulos regenerativos, los cuales, a su vez, pueden ser macro-nódulos, micro-nódulos o mixtos. Además, la CH origina alteraciones en la función hepática (2-4).

La prevalencia mundial de la Cirrosis Hepática no se conoce con exactitud, sin embargo, la CH es la décima segunda causa principal de fallecimiento debido a sus complicaciones en Estados Unidos, se estima que su prevalencia es de 01-0.27%. Las causas más usuales son: la hepatitis alcohólica, hepatitis de origen viral y la esteatohepatitis no alcohólica (3,5).

En Europa, España, según datos de la OMS, la CH, es la patología resultante de mayor prevalencia a causa de la enfermedad hepática derivada del consumo del alcohol, asociada a cirrosis, el 73.8% se presentan en el sexo masculino y el 56.3% en el sexo femenino (6).

En Estados Unidos alrededor de 400.000 pacientes son afectados anualmente por CH. En México, constituye una de las tres primeras causas de fallecimientos, con mayor frecuencia en varones, en edades comprendidas entre 15 a 64 años, representando el 5.4% de fallecimientos. Igualmente, en México, se conjetura que más de la mitad de los casos de cirrosis hepática son producto del alcoholismo crónico. En Cuba, la CH está entre las primeras diez causas de muerte (7,8).

En el Ecuador, Quito, los datos en cuanto a incidencia y prevalencia son insuficientes, sin embargo, un estudio realizado en el Hospital Eugenio Espejo en el año 2018, por la Universidad Pontificia del Ecuador, el mismo que caracterizó las etiologías frecuentes de la EH: Esteatohepatitis no alcohólica, Esteatohepatitis alcohólica, e infecciones virales. El rango de edad predominante fue de 35-64 años equivalente al 57% equivalente, cuya complicación más frecuente fue la ascitis (9).

De acuerdo a datos del INEC, Ecuador, publicados en el año 2014, la Cirrosis ocupa la séptima posición de los motivos más comunes de fallecimientos (10). En países en vías de desarrollo, incluido el Ecuador las causas más habituales son: Hepatitis Alcohólica, Esteatosis hepática no alcohólica, Hepatitis B. En contraste, en países industrializados las causas más frecuentes son la Esteatosis hepática de origen no alcohólico y la Hepatitis C, (3,7).

La Hepatitis alcohólica aguda, frecuentemente se presenta en sujetos a partir de la quinta década de vida, la edad es también un factor influyente en la supervivencia (2,11). La CH descompensada puede presentar diversas complicaciones que son consecuencia de la hipertensión portal y de insuficiencia hepática avanzada, las complicaciones se mencionan a continuación: Ascitis (en aproximadamente el 82% de los casos), hemorragia digestiva secundaria a hipertensión portal, Peritonitis bacteriana espontánea y Encefalopatía hepática (EH). Cabe destacar que las tres últimas complicaciones son consideradas como urgencias médicas debido a su potencial riesgo de mortalidad (12).

La CH se establece según diversos estadios, y cada uno de ellos presenta manifestaciones clínicas, hemodinámicas, histopatológicas y pronósticas específicas. Uno de los sucesos fisiopatológicos de mayor relevancia es el desencadenamiento de la hipertensión portal (2).

La Encefalopatía Hepática (EH), es la segunda complicación, posterior a la ascitis, que surge con mayor frecuencia ante un caso de CH descompensada. La EH, se presenta como conjunto de diversas alteraciones neuro psiquiátricas, y de trastornos motores, los cuales incluyen, desde el deterioro cognitivo, hasta el coma e incluso muerte. La EH está puntualizada por sus manifestaciones clínicas mediante los criterios de West Haven, los cuales estadifican la gravedad de la patología. Además,

en estos casos los niveles séricos de Amonio suelen estar elevados, no obstante, no constituye como un signo de fiabilidad para su diagnóstico (13–15).

La Encefalopatía hepática (EH) se presenta en alrededor del 30% al 70% de casos de Cirrosis hepática, su presencia constituye un indicador de mal pronóstico, alcanzando una tasa de supervivencia al año del 42% y a los 3 años del 23%. La instauración de EH, eleva la probabilidad de mortalidad a corto plazo, debido a que constituye una situación crítica del Cirrosis Hepática. A nivel mundial, los casos de EH manifiesta (EHH), sucede en aproximadamente 30-40% de los pacientes cirróticos y la EH mínima (EHM) ocurre en alrededor del 20-80% de los casos (14,16–18).

La prevalencia de EH manifiesta en la población estadounidense varía desde el 30-40% en pacientes con cirrosis hepática (19).

En Perú, un estudio retrospectivo ejecutado en un periodo de 2 años, en una población, de edad promedio 60 años, de los cuales el 62.9% eran hombres, con diagnóstico de CH de etiología alcohólica, las complicaciones más frecuentes en orden descendente fueron: la ascitis (56%), encefalopatía hepática (47%), y finalmente el síndrome hepatorenal (8%) (20).

En Ecuador, Guayaquil, una investigación publicada en el año 2019, realizada en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo en el periodo 2014-2015. En pacientes cirróticos, de los cuales la etiología de notable predominio (90%) fue la alcohólica, se ha determinado que las complicaciones más frecuentes han sido: Ascitis (39.7%), Hemorragia digestiva alta (21.8%), Encefalopatía Hepática (12%) (10).

Los estudios a nivel internacional y nacional relacionados específicamente a la Encefalopatía Hepática son escasos. Sin embargo, la Encefalopatía hepática, es definida como la complicación neuro-psiquiátrica reversible, que puede estar asociada en alrededor de la mitad de los casos de pacientes con CH (13,21).

En la actualidad, las pautas principales del tratamiento de EH son, inicialmente identificar y lograr revertir a aquellos factores precipitantes subyacentes, tales como: Sepsis, estreñimiento, hemorragia gastrointestinal, medicamentos (opiáceos, antihistamínicos, benzodiazepinas, etc.) trastornos ácido base, infarto agudo de miocardio, insuficiencia renal, etc (11,13).

La Lactulosa ha sido catalogada como el pilar fundamental en el tratamiento de la Encefalopatía hepática, dicho disacárido no absorbible es metabolizado por bacterias colónicas que a su vez originan sub productos que le confieren su efecto laxante y reductor del pH intestinal, y por consiguiente impide la absorción de amoniaco. Conjuntamente, se ha propuesto el uso de antibióticos orales como la Rifaximina (RFX), con el propósito de modificar la flora intestinal y disminuir el pH de las heces fecales, obteniendo un aumento en la excreción del amónico (14).

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y FORMULACION DEL PROBLEMA

El problema busca identificar la efectividad del tratamiento con Rifaximina y/o lactulosa, dirigido a la reducción de recurrencia, mortalidad y hospitalizaciones en pacientes con encefalopatía hepática mediante revisión de la literatura. A pesar de que existen publicaciones en cuanto a eficacia de cada uno de los tratamientos mencionados, existen pocos estudios que comparan la eficacia de la RFX y/o lactulosa, por lo que el análisis de la investigación es de gran importancia para establecer óptimos esquemas terapéuticos individualizados a pacientes con Encefalopatía hepática

El pronóstico de un paciente cirrótico depende de si la patología hepática se encuentra o no compensada, es decir, en casos de Cirrosis Hepática compensada el tiempo de supervivencia estimado es de 12 años, de forma opuesta, en pacientes con Cirrosis Hepática descompensada, ya sea por presentar encefalopatía hepática, ascitis, ictericia y hemorragias varicosas, el tiempo de supervivencia es relativamente menor, acortándose a un periodo de vida de hasta dos años (2,13).

Generalmente, su diagnóstico es clínico en el que se investiga el factor desencadenante, y el manejo farmacológico tiene como finalidad reducir los niveles de amoníaco plasmático. Tal es el caso del disacárido no absorbible lactulosa, que reduce: el pH del colon y el amoníaco plasmático. Hoy en día, existen nuevos fármacos semi sintéticos como la Rifaximina que gracias a su mecanismo de acción influye directamente en el tratamiento de EH (13,14).

Según Bohra A, et al. (13), 2020, en relación a estudios realizados antes de la síntesis de la Rifaximina, han referido que el tiempo de supervivencia de sujetos con CH descompensada con EH que no lograron un trasplante de hígado era excesivamente bajo, alcanzando una supervivencia al 1 año del 42%, y del 23% a los 3 años de vida ulterior a un evento de EH. En contraste, posterior a la síntesis de la Rifaximina, constan pocos estudios en la literatura médica que indaguen específicamente la supervivencia de pacientes con CH en fase descompensada (13).

Formulación de problema

La insuficiencia de estudios que cotejen la efectividad de RFX y/o Lactulosa, motiva a conocer los beneficios de sus efectos clínicos, es por eso que la investigación busca responder:

¿Cuál es la efectividad del tratamiento con Rifaximina y/o lactulosa, dirigido a la reducción de recurrencia, mortalidad y hospitalizaciones en pacientes con encefalopatía hepática?

1.3 JUSTIFICACIÓN

Debido al corto periodo de supervivencia que poseen los pacientes con Encefalopatía Hepática secundaria a Cirrosis hepática de etiología alcohólica y a las complicaciones que la patología trae consigo es de gran importancia dar a conocer algunos de los tratamientos que tienen mayor efectividad en el manejo de aquellos pacientes, de tal forma que con un manejo clínico adecuadamente individualizado se consiga una menor incidencia de descompensaciones de Encefalopatía Hepática, de recurrencia hospitalaria y de mortalidad

La EH por precisar de un diagnóstico que es clínico y de un tratamiento específico y precoz, es necesario adquirir conocimientos relacionados a la efectividad del tratamiento con Rifaximina y/o lactulosa, como arsenal terapéutico dirigido a la reducción de recurrencia de episodios de EH y de hospitalizaciones por esta causa, además, de conocer los efectos que logran cada uno de estos fármacos y/o su combinación.

Otro de las atribuciones para el presente estudio, es que se identificará la eficacia clínica en términos de reversión de las manifestaciones clínicas de la EH, la mortalidad o aumento de supervivencia, en pacientes con Encefalopatía hepática que han requerido de hospitalización y han iniciado terapia farmacológica con Rifaximina

CAPÍTULO II

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL

Identificar la efectividad del tratamiento con Rifaximina y/o lactulosa, dirigido a la reducción de recurrencia, mortalidad y hospitalizaciones en pacientes con encefalopatía hepática

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Establecer la efectividad o reversión del cuadro neuro-psiquiátrico con la administración de los tratamientos con rifaximina y/o lactulosa vs placebo empleados en pacientes con encefalopatía hepática secundaria a cirrosis hepática
2. Identificar si la administración de Rifaximina/lactulosa reduce el número de hospitalizaciones por Encefalopatía hepática
3. Determinar si la administración de Rifaximina/lactulosa influye en la disminución de la recurrencia y mortalidad en pacientes con encefalopatía hepática

CAPÍTULO III

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión

- Publicaciones actuales de revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos relacionados a la efectividad del tratamiento Rifaximina y/o lactulosa en pacientes con Encefalopatía hepática secundaria a Cirrosis hepática
- Publicaciones afines a la determinación si el tratamiento con Rifaximina y/o Lactulosa es efectivo en la reversión del cuadro clínico, recurrencia, hospitalizaciones y mortalidad
- Publicaciones de metaanálisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos con índice de confianza aceptado, nacionales e internacionales.

Criterios de exclusión

- Publicaciones que no sean referentes a Encefalopatía hepática con etiología secundaria a Cirrosis hepática
- Artículos en relación a la Encefalopatía hepática que no incluyan el tratamiento con Rifaximina y/o lactulosa
- Publicaciones no actualizadas y que no sean afines a la investigación

3.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

- **Base de datos:** Para la ejecución de la presente revisión bibliográfica se ha realizado búsquedas de artículos científicos indexados en motores de búsqueda: PubMed, ScienceDirect, Scielo, Wolters Kluwer y Google Académico. Del total de artículos revisados (n=42), el motor de búsqueda de libre acceso de datos mayormente utilizado fue PubMed, que permitió el acceso al 44% de la información equivalente a 18 artículos
- **Términos de la búsqueda:** se ha utilizado las siguientes palabras claves de texto controlado según el tesoro descriptores de la Salud DeCS/MeSH: Encefalopatía hepática, Tratamiento, Rifaximina, Lactulosa, en diversas combinaciones con los conectores Y, Y/O.
- **Idioma:** publicaciones en español e inglés

- **Periodo de tiempo:** se seleccionaron manualmente los artículos de mayor relevancia, de los últimos 3 años (2018, 2019, 2020).
- **Tipo de diseño:** La metodología de la presente investigación es descriptiva, determinada a especificar “lo que ya se conoce” y a puntualizar lo que se agrega en el estudio. De acuerdo a la técnica de la investigación se trata de un estudio de tipo bibliográfico, debido a se realizó búsquedas de artículo científicos indexados
- **Tipo de publicación:** Los contenidos de los artículos han sido recopilados de publicaciones de revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos que fueron evaluados estrictamente con el afán de conocer los datos clínicos primarios
- **Síntesis y presentación de los resultados:** de acuerdo al método PRISMA. Se evaluaron cada una de las publicaciones para identificar los aspectos específicos en cuanto a la efectividad del tratamiento con Rifaximina y/o lactulosa, relacionados a la reducción de recurrencia, mortalidad y hospitalizaciones en pacientes con encefalopatía hepática y se presentan en tablas de acuerdo al método PRISMA. Se detalla en el mapa mental (Anexo 1).

CAPÍTULO IV

4. FUNDAMENTO TEÓRICO

4.1. CIRROSIS HEPÁTICA:

4.1.1 Definición

La Cirrosis hepática es una patología crónica, no reversible, en la cual el parénquima es sustituido por tejido fibrótico y por nódulos regenerativos (micronódulos, macronódulos, mixtos), que producen alteraciones en la organización lobulillar. Diversas son las lesiones que pueden provocar daños hepáticos, como por ejemplo toxinas, infecciones virales, trastornos autoinmunes o hereditarios. A partir del año 1977, la OMS, refiere que la CH provoca daños degenerativos: vasculares, en la regeneración de nódulos, y de fibrosis difusa, al principio no existe pérdida de función, sin embargo, posterior a una lesión de larga data, la fibrosis conlleva a la disminución de las funciones hepáticas que originan la Cirrosis (2–4).

4.1.2. Etiología

La CH es una patología heterogénea y multifactorial, asociada continuamente el alcoholismo crónico, infecciones (causadas por los virus B, C). Cabe destacar que últimamente se ha asociado a la Enfermedad Hepática Grasa no alcohólica (EHGNA), y con menor incidencia las enfermedades hereditarias o autoinmunes, y colestasis. Sin embargo, en alrededor del 10% de los diagnósticos no es factible especificar su etiología, considerándole como Criptogénica. Generalmente, es diagnosticada alrededor de la quinta, sexta y séptima década de vida, afectando especialmente al sexo masculino (1,3,22).

Enfermedad hepática alcohólica

La ingesta de alcohol es un factor significativo en la morbilidad y mortalidad relacionado a la Enfermedad Hepática Alcohólica (EHA). Se estima que provoca alrededor de 3.3 millones de fallecimientos anuales, que representa el 5.9% de todas las muertes. La Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE - 10) incluye a las Enfermedades inducidas por alcohol desde la esteatohepatitis alcohólica, hepatitis alcohólica, fibrosis alcohólica y finalmente la cirrosis hepática alcohólica y carcinoma hepatocelular alcohólico (23–25).

Existen 3 etapas de Hepatopatía alcohólica determinadas histológicamente (6,26):

- Esteatosis hepática alcohólica: la grasa es acumulada a nivel del parénquima hepático
- Hepatitis alcohólica: inflamación de las células hepáticas. El tratamiento precoz se realiza con corticoides (prednisolona) asociado a la abstinencia alcohólica, soporte nutricional
- Cirrosis hepática alcohólica: etapa irreversible, que conduce a complicaciones (6,26).

La hepatitis alcohólica grave se especifica por la puntuación de la escala de Maddrey ≥ 32 , puntaje de MELD ≥ 21 . En la actualidad no existen biomarcadores específicos para su diagnóstico. No obstante, la presencia de leucocitosis con neutrofilia, hiperbilirrubinemia (mayor a 3mg/dl), AST mayor a 50U/l (menor a 400U/l), relación AST/ALT mayor a 1.5-2 orientan su diagnóstico (8).

4.1.3 Complicaciones de la cirrosis hepática

La CH puede originar diversas complicaciones, tales como: la Ascitis, que es la complicación más frecuente, alcanzando una incidencia de 80% en casos de cirrosis descompensada, seguida de la encefalopatía hepática, la hemorragia digestiva (secundaria a hipertensión portal) y peritonitis bacteriana espontánea (patologías habitualmente fatales) (12).

4.2. ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

4.2.1. Definición

La Encefalopatía Hepática (EH), es considerada como un síndrome clínico neuro-psiquiátrico reversible y transitorio caracterizado por una disfunción cerebral secundario a insuficiencia hepática y/o hipertensión portal. Se manifiesta como alteraciones psiquiátricas, neurológicas, es decir, se presenta mediante alteraciones de la personalidad, de la conciencia, de la cognición y de la función motora (14,15).

La EH al ser una patología metabólica cerebral, la sintomatología varía entre síntomas neurológicos, que dependen directamente de la Insuficiencia hepática y de la hipertensión portal. El conjunto de manifestaciones clínicas implica: somnolencia,

alteraciones psicomotoras y/o sensitivas, de la memoria, aumento en el tiempo de reacción, desorientación y en casos graves coma (14).

4.2.2. Clasificación

La EH se clasifica según 4 aspectos: enfermedad subyacente, gravedad de los signos o síntomas, evolución temporal, factores que desencadenan (17,21).

A. Enfermedad subyacente

Generalmente, se distinguen 3 tipos de EH de acuerdo a factores subyacentes o enfermedad de base (17,21):

- **Tipo A:** En casos asociados a Insuficiencia hepática aguda
- **Tipo B:** En casos asociados a shunts porto-sistémicos en ausencia de disfunción hepática
- **Tipo C:** En casos asociados a Cirrosis hepática y porto-bypass sistémico
- **Tipo D:** Actualmente en cuestión, puesto que hace referencia a pacientes con Insuficiencia hepática aguda sobre la crónica (17,21).

A continuación, se especifica el Tipo C, asociado específicamente a Cirrosis hepática

Tipo C: Se desencadena como respuesta a factores desencadenantes, tales como: Fármacos (benzodiazepinas), Narcóticos Alcohol, incremento en la producción, absorción o en la entrada de amoníaco a nivel cerebral (ingesta dietética proteica excesiva), infecciones, Hemorragias gastrointestinales, sobredosis de diuréticos, trastornos electrolíticos, estreñimiento (16,21):

B. Manifestaciones clínicas de la EH: Escala de severidad

La Encefalopatía Hepática secundaria a CH se clasifica de acuerdo a los criterios de West Haven (WHC) (21,27,28):

- **Grado I:** los pacientes muestran cambios cognitivos leves, déficit de atención y cambios ligeros de personalidad que resultan obvios para familiares, no presentan asterixis. Hace referencia a la Encefalopatía Mínima (EHM) se distingue por alteraciones cognitivas leves detectadas solamente mediante pruebas psicométricas

- **Grado II:** se asocia a desorientación en tiempo, combinada con comportamientos inadecuados, letargia y asterixis.
- **Grado III:** se asocia a desorientación en espacio y persona, incoherencia a las respuestas. los pacientes se muestran estuporosos, sin embargo, responden a estímulos, y presentan comportamientos extraños
- **Grado IV:** Coma (21,27,28).

Cada episodio de EH manifiesta se asocia a un mayor riesgo de eventos adicionales de EH, y también al incremento de la mortalidad anual. Conjuntamente a las alteraciones de conciencia y disfunciones cognitivas, se presentan síntomas motores, tales como: signos extra piramidales y signos cerebelosos, como: hipomimia, bradicinesia, temblores, rigidez, disartria, ataxia, temblor de aleteo (asterixis), que es factiblemente el síntoma motor más mencionado en la EH. La Asterixis puede manifestarse en ausencia de alteraciones cognitivas o de la conciencia. Por lo que la EH debe clasificarse en relación a la conciencia (21).

C. Escala de gravedad. Basado de acuerdo a la sociedad internacional de EH y metabolismo del Nitrógeno (ISHEN) (21,29,30):

- **Encubierto:** hace referencia a la combinación de MHE y Grado 1. Se presenta en alrededor del 20- 80% de casos de cirrosis y puede ser diagnosticado por medio de pruebas psicométricas. Es por tal motivo que, algunos autores combinen la EH mínima y la EH grado I y se clasifiquen como Encefalopatía Hepática Encubierta.
- **Manifiesta, Abierta:** hace referencia a los demás grados clínicos de la EH Manifiesta de la clasificación de West Haven. La EH manifiesta se presenta aproximadamente en el 30% al 40% de sujetos con CH en algún instante de su vida (21,29,30).

D. Evolución temporal

- **Episódico:** 1 episodio en 6 meses
- **Recurrente:** ≥ 2 episodios en un tiempo igual o menor de 6 meses)
- **Persistente:** constante, es decir, cuando sigue un patrón que no desaparece, es decir no hay periodos de normalidad) (17,27).

E. Precipitantes

Los episodios pueden ser o no precipitados en correspondencia a diversos factores desencadenantes (17,27).

- Espontáneo
- Precipitado (17,27).

4.2.3. Fisiopatología

La fisiopatología de la EH condiciona a la orientación sobre modernas elecciones de tratamiento. Hasta la actualidad no hay un consenso definido sobre la fisiopatología. El principal mecanismo de la EH está constituido por la elevación de los niveles de neurotoxinas (Amoniac), que ingresan al cerebro debido a la falta de capacidad del hígado cirrótico de eliminarlos de la circulación, procedentes del intestino (16).

La presencia de niveles elevados de toxinas a nivel del parénquima cerebral ha sido relacionada a la fisiopatología de la Encefalopatía hepática, resultando el amoniaco (NH₃) como la principal neurotoxina que contribuye a la aparición de EH. El NH₃ se produce fundamentalmente a nivel del colon, en el cual las bacterias realizan el metabolismo de proteínas y de otros productos nitrogenados para formar amoniaco (14,17).

Mecanismos pro inflamatorios

La inflamación sistémica provocada por infecciones o por daño hepatocelular, que conducen a SRIS (respuesta inflamatoria sistémica) es un indicador que predice la EH. El SRIS se produce por liberación de citocinas proinflamatorias (TNF α) e interleucinas IL-1 β e IL-6 a la circulación. Los niveles séricos de TNF α se amplifican frecuentemente en la cirrosis, y su elevación se relaciona directamente con el grado de EHH (30).

Áreas de desintoxicación

La fisiopatología de la EH abarca a la integridad de las estructuras naturales para la desintoxicación, entre ellos: a nivel hepático, intestino, músculos, riñones, astrocitos y la circulación colateral (17).

- **Hígado**

El sistema de clasificación de Child-Pugh evalúa la función y las complicaciones de la hepatopatía. En los estadios B o C ya existe acumulación de NH_3 (neurotoxina endógena), no obstante, en el estadio A existe un porcentaje relativamente menor que podría ser causante de EHM. El NH_3 a nivel hepático es eliminado por medio del ciclo que cumple la urea (producto de degradación de las proteínas) (3,17).

El zinc (Zn), cofactor sustancial en las reacciones enzimáticas producidas a nivel hepático y muscular. A nivel molecular, su carencia (Zn) reduce los efectos de la Ornitina Transcarbamilasa (enzima del ciclo que cumple la urea), y de la Glutamina sintetasa (GS) enzima fundamental en la metabolización del Nitrógeno. Por lo que se concluye que la Ornitina Transcarbamilasa se ocupa de la eliminación del NH_3 hepático y la GS de la eliminación a nivel muscular (14)

- **Intestino**

A nivel intestinal la excesiva producción de NH_3 ejerce un papel esencial en el desarrollo de EH. Según la literatura médica, desde la antigüedad se han fijado en que la EH tenía estrecha relación con la absorción de sustancias nitrogenadas derivadas del intestino. También se ha reconocido que la metionina como agente tóxico, y la exuberancia de bacterias coliformes residentes en el intestino delgado en pacientes cirróticos (17).

Posteriormente, se ha reconocido diversos cambios producidos en la microbiota intestinal en sujetos cirróticos y se ha podido determinar que existe mayor disbiosis en aquellos casos de cirrosis descompensada. De tal forma se ha concretado el cociente Cirrosis-Disbiosis, en el cual, un menor cociente se relaciona a una mayor morbimortalidad. Es decir, existe una reducción de la diversidad de bacterias que son reemplazadas por microorganismos patógenos, por lo que se produce mayor permeabilidad en el intestino delgado y mayor sobre crecimiento bacteriano que culmina en translocación bacteriana, endotoxemia y desregulación de la actividad inmunitaria (17,30,31).

El esquema terapéutico antibiótico a base de Rifaximina (RFX) se utiliza actualmente con el afán de disminuir el amoniaco a nivel intestinal, el cual es producido por bacterias productoras de ureasa. Según diversos autores, en distintos ensayos clínicos se ha evidenciado que la Rifaximina presenta gran eficacia al administrarse en dosis de 1200mg – 2400mg al día. Además se ha analizado que la combinación

RFX/Disacáridos no absorbibles disminuyen el amoniaco sérica y revierten la sintomatología, no obstante la RFX ha demostrado una reversión más temprana asociada a menos efectos secundarios (3,17).

- **Amoniaco**

En condiciones patológicas, el tracto gastrointestinal es la fuente principal de NH₃, el mismo que se integra a la circulación sanguínea por medio de la vena porta en casos de cirrosis. El NH₃ es producido por los enterocitos a partir de la Glutamina y por catabolismo bacteriano a nivel de colon de fuentes nitrogenadas (ingesta de proteínas, secreción de urea, sangre posterior a una hemorragia gastrointestinal). Además, otra fuente de NH₃ podría ser la Urea que es digerida por el *Helicobacter pylori* a nivel gástrico (14,31).

En condiciones normales, el hígado es capaz de eliminar el exceso de amoniaco, especialmente, por la conversión en Urea (por medio de la conversión del ciclo de la Urea localizados en los hepatocitos periportales), además de la formación de Glutamina (por medio de la enzima Glutamina Sintetasa, a nivel de los hepatocitos peri venosos), y evita el ingreso a la circulación sistémica (14,32).

- **Músculo**

La musculatura esquelética constituye el segundo amortiguador en la desintoxicación de amoniaco. Los miocitos suministran un lugar para el metabolismo del amoniaco, agregándole a la Glutamina por medio de GS. La desnutrición, atrofia muscular contribuye al desarrollo de EH, debido a que el musculo constituye un sitio de eliminación de NH₃ extrahepático. Igualmente, el catabolismo provoca el exceso de Glutamina en la circulación, conllevando a la sobreproducción intestinal y renal de NH₃ (17,32).

La eliminación del amoniaco y la producción de la Glutamina en cierta parte pueden compensar el déficit de metabolismo hepático, sin embargo, no se compensa la hiperamonemia debido a la excesiva producción de amoniaco en otras áreas. Existe un incremento de la expresión de la miostatina o también denominado factor de diferenciación del crecimiento 8 (GDF - 8), posee funciones de inhibición, tanto en la producción como en el crecimiento de la musculatura (17).

- **Riñón**

Habitualmente, las células renales generan NH_3 , y pueden seguir dos vías: la primera, pueden eliminarse por medio de la excreción de orina o la segunda vía: pueden llegar a la circulación sanguínea por medio de la vena renal. La eliminación por la vena renal puede variar dependiendo del estado ácido- básico, concentración de Potasio y de la función renal

La glutamina, glutamato, glicina y la prolina son los aminoácidos que también están implicados en la producción del Amoniaco, de los cuales la Glutamina es el aminoácido principal (30).

- **Cerebro**

La Barrera hematoencefálica cuando es expuesta a ambientes proinflamatorios pierde su capacidad de permeabilidad o defensa y por lo tanto permite el ingreso de toxinas hacia el cerebro, su aumento de permeabilidad incrementa la captación y extracción del NH_3 por parte del cerebelo y de los ganglios basales (14,17,31).

La agresión neurológica está mediada por la activación de microglía y la síntesis de citocinas proinflamatorias como: TNF, IL-1 β , IL-6. Las moléculas proinflamatorias y la hiperamonemia conlleva a la acumulación de glutamina dentro de los astrocitos, en el cual por medio de osmosis produce la absorción de agua y por lo tanto conduce al edema cerebral citotóxico (14,19,30).

Factores subyacentes como hemorragia digestiva, insuficiencia renal, hiponatremia, sepsis condicionan la producción exógena de TNF, agravando la EH

Las células de microglía son las defensoras del SNC, que poseen la capacidad de detectar cambios en la homeostasis. Posterior a ser activadas generan la cascada de citocinas y quimiocinas con propiedades proinflamatorias e inflamatorias (3,19,31).

El lactato igualmente posee efectos en la neuroinflamación y se relaciona con la concentración aumentada de amoniaco a nivel cerebral. El Manganeseo acumulado a nivel de los ganglios basales está favorecido por dos vías: la excreción biliar (concentración sérica aumentada), y la hipertensión portal (desarrollo de circulación colateral) (17).

La concentración de amoniaco sérico y en el cerebro se eleva constantemente en pacientes cirrosis, tal es el caso, que en estudios de Tomografía por emisión de

positrones (PET) con Amoniacó exponen incrementos del metabolismo cerebral del NH₃ (30).

Neuronas

La muerte neuronal también ocurre en casos de EH posterior a varios episodios de coma. En un 30% de casos de cirrosis hepática alcohólica se presentan lesiones hemorrágicas de tipo Wernicke a nivel de los núcleos talámicos como consecuencia del déficit de tiamina, lo cual se relaciona con la capacidad del hígado que tiene para la síntesis y el almacenamiento de tiamina (30).

La concentración arterial de NH₃ se incrementa en alrededor del 90% en casos de EH, la evidencia patogénica procede de la efectividad de los tratamientos predestinados a la disminución del NH₃ plasmático y por ende en la mejoría de la Encefalopatía hepática (31).

4.2.4. Diagnóstico

El diagnóstico de la EH, se basa primordialmente en el cuadro clínico, es decir, en datos recopilados de la historia clínica, examen físico, realizados con el afán de descubrir alteraciones cognitivas y neuromusculares que determinan la EH. No existen pruebas de laboratorio específicas para su diagnóstico, sin embargo, se realiza la medición de la concentración de amonio en sangre, cabe recalcar que su valor no es sensible ni específico para el diagnóstico (14).

La Encefalopatía hepática Mínima comprende un conjunto de déficits a nivel cognitivo, implicando a la falta de respuesta, vigilia y atención, por lo que existen pruebas psicométricas específicas para EH que constituyen el Gold Estándar para su diagnóstico, además, la Prueba de Control Inhibitorio (ICT), la cual está dirigida a valorar el déficit de atención y de la respuesta (33).

4.2.5. Tratamiento

Los objetivos principales del manejo de la EH están dirigidos hacia la eliminación y/o control de factores causantes o subyacentes (infecciones, hemorragia digestiva, medicamentos, etc.), descenso del amoniaco sanguíneo y mitigar los efectos neurotóxicos del amoniaco a nivel del SNC y modificación de la flora intestinal. Existen

dos contextos en el tratamiento: dirigido a un episodio agudo y el tratamiento dirigido a evitar recurrencias (15,19,27).

Cuidados principales:

- Soporte nutricional
- Evitar la deshidratación y alteraciones electrolíticas (14).

Tratamiento de Episodio agudo

La finalidad es revertir la sintomatología que afecta el estado mental, cumpliendo los siguientes aspectos (15):

- Revertir los factores desencadenantes
- Reducir en lo posible la síntesis y absorción del amonio y amoniaco
- Evaluación para trasplante hepático (15).

Soporte nutricional

Constituye un factor primordial en la prevención de Encefalopatía. Varios autores recomiendan una dieta rica en proteínas podría reducir el riesgo de desarrollar EH mínima o manifiesta. Se debe recomendar una ingesta proteica de 1,2 a 1,5 gramos por kilogramos de peso al día y una ingesta calórica de 35-40 kcal por kilogramo/día (15,17).

A. Tratamiento farmacológico destinado a modificar el medio intestinal

Finalidad: Disminuir la producción e incrementar la excreción de nitrógeno luminal, debido a que el amoniaco es producto del metabolismo del N^+ (34).

1. Disacárido no absorbible (NaD) – Laxante: Lactulosa

a) Lactulosa

Es un disacárido sintético simple desarrollado a partir de la fructuosa y de la galactosa, no es absorbible a nivel del intestino delgado, de tal manera que es descompuesto en ácido láctico en el colon, es metabolizado y produce (15,19,34):

- Inhibición de la síntesis del amonio (inhibe la glutaminasa intestinal)
- Produce incremento de los gérmenes que metabolizan amonio
- Incrementa la producción de ácidos grasos de cadena corta, de tal forma que amplían la osmolaridad del colon y producen diarrea

- Disminuyen el pH intraluminal (debido a la producción de ácido acético y ácido láctico), transformando el amoníaco en amonio, haciéndole menos absorbible y posteriormente por efectos osmóticos y laxantes en el intestino es eliminado con las heces.
- El crecimiento de los lactobacilos disminuye la hiperamonemia (al ser incapaces de descomponer la urea en amoníaco).
- Reduce el tiempo del tránsito intestinal, promoviendo un incremento en la excreción de productos nitrogenados (15,19,34).

Es considerado como régimen de primera elección, en el manejo de la EH mínima y manifiesta ya sea, en los eventos agudos o como medida profiláctica de recurrencias, conjuntamente, reduce la mortalidad, reduce la posibilidad de hemorragia varicosa, del síndrome hepatorenal y de peritonitis bacteriana espontánea (15).

La dosis de la Lactulosa consiste en 15-30cc 2-4 veces/día, para que el paciente pueda realizar de 3-5 deposiciones al día. Su administración puede ser oral o rectal en caso de que la ingesta no pueda ser eficaz. Se considera a la Lactulosa como esquema de primera línea en el tratamiento de EH mínima y manifiesta y como profilaxis secundaria en pacientes cirróticos (17).

2. Antibiótico: Rifaximina

a) Rifaximina

Es un compuesto oral, antibiótico intraluminal, con escasa absorción sistémica (<0.4%), es un medicamento seguro, semi sintético derivado de la rifamicina, con acción frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas, aerobios y anaerobios. Goza de efectividad en el tratamiento de la Encefalopatía mínima, eventos agudos y en la profilaxis de eventos recurrentes (15).

Se considera a la Rifaximina como el antibiótico de elección, su mecanismo de acción se basa en inhibir la síntesis del ARN bacteriano. Conjuntamente, provoca la reducción de amonio al eliminar algunos microorganismos productores de amonio o también denominados amoniogénicos. por lo que posee beneficios en episodios agudos y en cuanto a la reversión de la encefalopatía mínima. Otros de los efectos son: modificaciones la microbiota intestinal, disminución de endotoxemia (15,27).

Dosis: puede ser administrado en los siguientes esquemas vía oral: 400mg 3 veces/día o 550mg 2 veces/día, por un lapso de 7-14 días, de acuerdo a la respuesta clínica del paciente. Los efectos adversos son dolor abdominal difuso, constipación, flatulencia, náusea y/o vómito (15,27).

b) Otros Antibióticos para OHE, no recomendados actualmente

- **Neomicina:** causante de nefrotoxicidad y ototoxicidad
- **Metronidazol:** no de uso rutinario
- **Vancomicina:** en casos de fracaso del tratamiento con lactulosa (15,27).

3. Laxantes diversos

a) Polietilenglicol (PGE)

Según Acharya y Bajaj, es un laxante osmótico que no posee aprobación por la FDA para el tratamiento de la EH, no se recomienda su uso de forma rutinaria. Su mecanismo de acción radica en la eliminación del amoníaco (15).

4. Probióticos

Según Acharya y Bajaj, en la actualidad, no existe evidencia de su utilidad en EHH aguda. Son mezclas de bacterias no patógenas, que modifican el microbioma intestinal, de tal forma que, reduce la inflamación sistémica pero no específicamente reduce el amonio. Puede ser útil como profilaxis secundaria (14,27).

B. Terapia farmacológica dirigida a modificar el balance de nitrógeno

Ninguno de los fármacos citados a continuación, están aceptados como esquemas de primera elección en la profilaxis de EH manifiesta o recurrente (27,33).

- L - Ornitina L - Aspartato (LOLA)

Según Morcillo-Muñoz, et al (15) en la revista ecuatoriana de Neurología, publicada en el año 2020, refieren que LOLA es un suplemento que participa en el ciclo que interviene la urea, incrementa la síntesis de glutamina disminuyendo la toxicidad del amonio, reduciendo tanto sus niveles como su actividad (15).

Según el consenso ecuatoriano de diagnóstico y tratamiento de EH, 2018, la administración de LOLA en casos de EH grado II-IV puede revertir la sintomatología

en menor tiempo, además, reduce la estancia hospitalaria y por ende el costo de la misma (42).

Según la literatura médica, varios estudios han evaluado la eficacia de L-ornitina L-aspartato (LOLA) en EH, reportando resultados favorables en eventos agudos, profilaxis secundaria, reduce la progresión de Encefalopatía mínima a Encefalopatía manifiesta. LOLA puede ser administrada como coadyuvante cuando la terapia de primera línea de Rifaximina y Lactulosa ha fracasado (35).

Profilaxis

- Profilaxis primaria

Recomendada solamente en casos de CH Descompensada (hemorragia digestiva), o cuando presente factores de riesgo (esplenomegalia, ascitis, várices esofágicas, trombocitopenia) en estos casos el paciente puede desarrollar EH de alto grado (42).

- Profilaxis secundaria para Encefalopatía Hepática Manifiesta

La profilaxis de recurrencia de encefalopatía manifiesta posterior a un episodio previo se sugiere realizarla con un esquema combinado de Rifaximina y lactulosa. Actualmente, varios autores refieren que el disacárido (lactulosa) posee mayor efectividad en evadir eventos de EH manifiesta y en la reversión del cuadro de EH mínima, por otra parte, la Rifaximina, LOLA, probióticos poseen efectos positivos en la mejoría de la EH mínima (27).

CAPÍTULO V

5. RESULTADOS

Dando cumplimiento al primer objetivo planteado en relación a establecer la efectividad o reversión del cuadro neuro-psiquiátrico con la administración de los tratamientos con rifaximina y/o lactulosa vs placebo empleados en pacientes con encefalopatía hepática secundaria a cirrosis hepática. De acuerdo a 3 estudios controlados aleatorizados, 3 metaanálisis, 2 revisiones sistemáticas 1 ensayo controlado han evidenciado la valiosa efectividad con en el esquema combinado de que la RFX+Lactulosa en relación a le reversión del cuadro.

- Pawar et al., (33) (2018), en Mumbai, India, durante el periodo de estudio (3 meses), con una muestra de 108 pacientes, determinaron la eficacia de los tratamientos con Rifaximina (550cc 2veces/ día), Lactulosa (30-60cc/día), Placebo. Demostrando que las terapias administradas a los grupos de control con Rifaximina y Lactulosa conservaban porcentajes altamente similares (71.4%, 70.2% respectivamente) y superiores que el Placebo (11.1%), (IC del 95%: 0,653–0,788), en la Encefalopatía hepática Mínima, dicha reversión fue cuantificada mediante pruebas psicométricas específicas, manifestando efectividad en los tratamientos propuestos (33).
- Según Butt et al (39) (2018), en su estudio realizado en el Hospital de Jinnah, Lahore, Pakistán, con una muestra de 130 pacientes, cotejaron la eficacia de la terapia Lactulosa vs Lactulosa + RFX en pacientes con EH grado II-IV en la clasificación de West Haven en un periodo de 10 días. La Lactulosa en monoterapia (3veces/día) presentó una eficacia del 58.4%, en contraste con el esquema combinado de Lactulosa + RFX que presentó una mayor eficacia (67.6%), ($p=0.276$). De tal manera se evidencia mayor eficacia de la combinación (Lactulosa + RFX) vs la monoterapia de la Lactulosa.
- Wang et al. (18), (2019), en un estudio multicéntrico de 2 meses de duración, con una muestra de 98 pacientes, que determinó la efectividad de la lactulosa en la EH. El tratamiento para revertir la MHE con Lactulosa (30-60ml 2 veces/día) fue de notable efectividad (64.1%) ($P=0,0002$). (IC 95%: 0,32-0,67), comparado a no recibir ninguna terapia farmacológica, mejorando significativamente en cuanto a sintomatología, actividad física y

psicológicamente, mejorando su calidad de vida, reduciendo la probabilidad de que progrese a OHE debido a que ninguno de los pacientes participantes desarrolló EHH durante los 2 meses de estudio.

- Según la revisión sistemática de Jesudian et al (38), 2020, se afirmó que el esquema combinado tuvo el doble de eficacia en comparación con la monoterapia en términos de calidad de año de vida, por lo que los paciente tuvieron mayor posibilidad de acceder a las fases de candidatura a trasplante hepático (20 pacientes), en contraste con la monoterapia solo 9 pacientes accedieron al trasplante.
- Además, la eficacia o reversión de la EH se encuentra demostrada según las publicaciones de Hudson M, et al, Berni E, et al, Wang Z, Chu P, et al, Higuera, et al (8, 16, 36,37).
- Solamente una publicación no demostró los efectos beneficiosos y superiores de la combinación RFX+Lactulosa sobre la monoterapia de lactulosa. Hasan et al (40), en su ensayo controlado aleatorizado, 2018, sus resultados fueron: el grupo administrado Lactulosa + RFX, mostró una reversión de la EH: 68%, mientras que el grupo administrado Lactulosa + Placebo mostró una reversión de la EH: 72.2%.

Dando cumplimiento al segundo objetivo planteado en relación a Identificar si la administración de Rifaximina/lactulosa reduce el número de hospitalizaciones por Encefalopatía hepática. De acuerdo a 3 metaanálisis, 1 revisión sistemática y 1 ensayo controlado, que han evaluado la frecuencia de hospitalización se evidencia que el esquema combinado de RFX y/o Lactulosa disminuye el número de hospitalización y el número de días de estancia hospitalaria

- Según Coronel et al (28)., (2020), en su metaanálisis a lo largo del tiempo en el que evalúa ensayos clínicos por Jiang et al, Eltawil et al, Wu et al, Zhu et al, Thumburu et al., deducen que el esquema combinado de Lactulosa+Rifaximina vs la monoterapia de Lactulosa tiene mayores efectos sobre: la reducción de la mortalidad (23% esquema combinado vs 49,1% monoterapia), Tiempo de hospitalización (5.8 días combinación) vs Lactulosa en monoterapia (8,2 días) IC: 95%. Además, manifiesta que el antibiótico Rifaximina si es esencial en la reducción del tiempo hospitalario, y otros parámetros citados posteriormente.

- Según la publicación de metaanálisis de Hudson (16), 2019, de ensayos controlados aleatorios de etiqueta abierta y su comparación del tratamiento combinado (RFX+Lactulosa) vs Lactulosa en monoterapia se ha podido evidenciar que la combinación es considerablemente eficaz en cuanto a la disminución de la tasa de reingreso hospitalario, y de los días de hospitalización. Se destaca un estudio de 6 meses de duración con una muestra de 299 pacientes, cuyos pacientes han presentado mínimo 2 eventos de EHH en los últimos 6 meses y se ha evidenciado que la administración de RFX posee una tasa de nuevo ingreso hospitalario por EH: 13.6% (95% CI: 0.29–0.87; $P=0.01$) vs el placebo (22.6%).
Además, se ha analizado que la dosis de Rifaximina ya sea 550mg 1vez/día vs 2veces/día o en casos de administración Rifaximina 550 mg 2veces/día vs Rifaximina 400mg 3veces/día, no existen discrepancias significativas, no obstante, cabe destacar que la administración de RFX 550 mg 2veces/día resulta más beneficiosos en cuanto a costos en comparación que el esquema de 3veces/día (16).
- El metaanálisis de Berni et al (37) (2018), en el que evalúa la combinación de RFX+Lactulosa vs Lactulosa, se evidencia que los pacientes que han sido administrados la combinación con RFX presentan menos eventos de EH, menor número y días de hospitalización. Destaca un estudio de mantenimiento que posee una muestra de 1000 pacientes en remisión de eventos recurrentes (al menos 2) a los cuales se les dividió en 2 grupos, se administró RFX 550mg 2veces/día + lactulosa vs Lactulosa + placebo. Se evidenció que las hospitalizaciones posteriores al tiempo de estudio se redujeron al 44%, en relación a días de cama se redujo al 66%, cuantificados de forma anual, por lo que se manifiesta que la RFX reduce la frecuencia del ingreso hospitalario y de los días de hospitalización. IC del 95% (9,1-35,3).
- Wang et al (36), (2020), en su revisión sistemática manifestaron que la combinación de la RFX/Lactulosa si posee efectividad en el descenso de la estancia hospitalaria. 3 publicaciones manifestaron que la terapia combinada (RFX 1100 mg + Lactulosa 60-180 cc/día) reduce significativamente la estancia hospitalaria. (DM -2,89; IC del 95%: -3,52 a -2,25; $p < 0,00001$), además favorece en otros aspectos que se citan posteriormente.

- Higuera et al (8), en su ensayo controlado, 2018, en el que se buscaba evaluar la eficacia y la frecuencia de hospitalización mediante la administración de RFX (400 mg cada 8 horas), Lactulosa, LOLA, Placebo. Se evidenció que tiempo desde la admisión-desarrollo de EHH, era de 2.5 días con Lactulosa (West-Haven: grado 2), IC de 95%: 0.07-0.9; P = 0.04. RFX: 3 días. West-Haven: 2. Placebo: 2 días. West-Haven: grado 3. IC de 95%: 0.09-1.0; P = 0.06. Lactulosa y RFX constituyen como estrategias efectivas en la reducción de casos de encefalopatía, de frecuencia de hospitalización y de grado de EH.

Dando cumplimiento al tercer objetivo planteado en relación a determinar si la administración de Rifaximina/lactulosa influye en la disminución de la recurrencia y mortalidad en pacientes con encefalopatía hepática, de acuerdo a 3 metaanálisis, 1 revisión sistemática, 1 ensayo controlado han evaluado que el esquema combinado disminuye la recurrencia y mortalidad asociada EH

- Según Coronel et al (28) ., (2020), en su metaanálisis evidenciaron que el esquema combinado de Lactulosa+Rifaximina vs la monoterapia de Lactulosa tiene mayores efectos sobre la profilaxis secundaria, con Lactulosa se previene recurrencias de EH manifiesta por un lapso de hasta 14 meses, mientras que con RFX se evitan eventos recurrentes de EH por un lapso de 6 meses. En cuanto a la mortalidad, el esquema combinado tiene mayores efectos sobre la reducción de la mortalidad (23% esquema combinado vs 49,1% monoterapia), por lo que se determina que la RFX/Lactulosa si posee efectos reductores de recurrencia y mortalidad.
- Según el metaanálisis de Hudson (16), 2019, se ha demostrado que la combinación si reduce la recurrencia y mortalidad por EH. Se enfatiza un estudio retrospectivo de 421 pacientes divididos en 2 poblaciones con CHC (duración del estudio: 4 meses), sin CHC (18 meses) los pacientes con CHC que recibieron el esquema combinado RFX (600mg 2veces/día) + Lactulosa presentaron una tasa de recurrencia de EH: 19.1% (P=0,03), vs los que recibieron lactulosa 29.2% (P=0,03). Tasa de mortalidad: esquema combinado 75.1%% vs Lactulosa 82.8 % (P=no significativo). En contraste los pacientes sin CHC que recibieron el esquema combinado presentaron una tasa de

recurrencia de EH: 15.9% ($P < 0,001$) vs lactulosa 33.3% ($P < 0,001$). Tasa de mortalidad del esquema combinado 36.6% ($P = 0,02$) vs lactulosa 56.9% ($P = 0,02$).

- El metaanálisis de Berni et al (37) (2018), determina que a aquellos sujetos a quienes fueron administrados el tratamiento RFX+Lactulosa presentan menor riesgo de EH grado II, menos riesgo de presentar eventos recurrentes de EH. Se enfatiza un estudio en el que pacientes que fueron administrados Lactulosa, el 79.4% han presentado un episodio de EHH, y del total de participantes, el 41.7% ha fallecido durante los 3 años de estudio. En contraste con RFX + Lactulosa, el 60.4% han presentado un evento de EHH y del total de participantes, el 34% ha fallecido. IC del 95% (9,1-35,3).
- Wang et al (36), (2020), mediante su revisión sistemática se evidencia que, en 7 publicaciones, demuestran el descenso de la mortalidad en EH asociado al esquema combinado, tasa de mortalidad: 35.8%. (DR $-0,16$, IC del 95% $-0,20-0,11$, NNT 9).

CAPÍTULO VI

6. DISCUSIÓN

La presente revisión bibliográfica en conformidad con revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos controlados demuestran la evidencia existente para la administración de Rifaximina y Lactulosa y de Lactulosa en monoterapia en el tratamiento de Encefalopatía hepática.

Bajaj et al (8), refiere que, debido a la absorción de sustancias nitrogenadas y a la modificación de la flora microbiana a nivel intestinal (disbiosis) relacionada proporcionalmente con fases descompensadas de cirrosis, se ha usado antibioticoterapia de mala absorción (Rifaximina), de tal forma que se logre disminuir la producción de amonio por parte de la flora productora de ureasa. Por otra parte, los disacáridos no absorbibles (Lactulosa) por medio de su mecanismo de acción al igual que la RFS disminuyen el amonio sérico y revierten la sintomatología, no obstante la RFX ha presentado una reversión más precoz y se ha reconocido como terapia de profilaxis secundaria.

En términos de efectividad del tratamiento, 3 ensayos clínicos expuestos, han demostrado la eficacia en la reversión de EH, en el esquema combinado de RFX+Lactulosa

- El estudio clínico realizado por Pawar et al (33), (2018), en el cual evaluó la eficacia de los tratamientos con Rifaximina, Lactulosa, Placebo, la prevalencia de EH mínima fue de 60%. El estudio reflejó que la terapia Lactulosa y con Rifaximina era superior que el Placebo, con gran eficacia en cuanto a la reversión de la MHE, es primordial destacar que durante el periodo de estudio (3 meses) ninguno de los pacientes desarrolló EH manifiesta.
- Según Butt et al (39) (2018) en su ensayo controlado realizado en el Hospital de Jinnah, Lahore, Pakistán, que cotejan la eficacia de la terapia Lactulosa vs Lactulosa + RFX, posterior al análisis de los resultados se puede evidenciar que si existe eficacia en comparación a la monoterapia.
- La efectividad del disacárido (lactulosa) en la EH, se corrobora según el estudio multi-céntrico controlado realizado por Wang et al. (18), (2019), que reporta que aquellos participantes con MHE que tomaron 2 dosis al día de lactulosa vs

los participantes que no recibieron ninguna terapia, la Lactulosa tuvo una relevante efectividad en la reversión del evento y en la convalecencia de sus condiciones de vida.

Además, Said VJ et al, 2019 manifiestan que la lactulosa es un disacárido de gran eficacia, de buena tolerancia y de relativamente seguro, sin embargo, en algunos pacientes pueden manifestarse algunos efectos adversos (nausea, dolor abdominal), que pueden conducir a una falta de adherencia al tratamiento, pero pese a estos inconvenientes y según el metaanálisis de Gluud et al(19). 2016, se ha evidenciado que la lactulosa en contraste con el placebo o con ninguna sustancia administrada es efectiva en la reversión de eventos de EH.

En India, un estudio controlado aleatorizado, realizado por Sharma et al (39), (2012). El estudio estuvo constituido por 120 participantes, se logró demostrar la notable eficacia de reversión del evento de EH de la combinación (Lactulosa + RFX) en el 76%, mientras que solamente el 50% logró revertir el cuadro de EH únicamente con Lactulosa.

Pese a los escasos metaanálisis actuales que estudian la combinación de Rifaximina y Lactulosa, en las publicaciones en las que se cotejan la mencionada combinación en comparación a rifaximina o la lactulosa en tratamiento de monoterapia, la combinación posee mayor efectividad (28).

Un metaanálisis que comprende 9 estudios relacionados a los beneficios de la Lactulosa en la EH, concluyeron que dicho medicamento reduce la probabilidad de progresión de EH mínima a EH manifiesta, llegando a resultados similares con el estudio realizado por Wang y colaboradores, en el que durante su periodo de estudio ninguno de los pacientes desarrolló EH manifiesta (18).

De acuerdo a varios ensayos clínicos, la lactulosa ha sido destacada por su efectividad en el manejo de la MHE. Prasad et al. (18), en un estudio determinó que la lactulosa producía efectos favorables en pruebas psicológicas. Por otra parte, varios metaanálisis afirman que la lactulosa es capaz de reducir la concentración de amoníaco en sangre.

Como es de conocimiento que la Encefalopatía es la causante de frecuentes hospitalizaciones y de gran morbimortalidad. En términos de descenso de tiempo

hospitalario, mortalidad y recurrencia de EH, 3 metaanálisis, 2 revisiones sistemáticas y 2 estudios de ensayos controlados expuestos, han demostrado la efectividad en la reversión de eventos de EH, en el esquema combinado de RFX+Lactulosa

- Según Coronel, et al (28), (2020), en su metaanálisis manifiestan que alrededor del 70% de cirróticos pueden cursar con alguno de los grados de la clasificación West-Haven, para los cuales se ha reconocido que la terapia de primera elección está constituida por lactulosa, la cual es útil en la profilaxis de eventos recurrentes, por otra parte, el antibiótico Rifaximina de igual efectividad, es esencial en varios aspectos, tales como: **D**escenso de tiempo hospitalario, descenso de la mortalidad, profilaxis secundaria, mayor tolerancia, mayor eficacia en la reversión de la EH, mayor puntaje en pruebas psicométricas.
- Según la publicación de metaanálisis de Hudson (16) 2019, y su comparación del tratamiento combinado (RFX+Lactulosa) vs Lactulosa en monoterapia se ha podido evidenciar que la combinación es considerablemente más eficaz en cuanto a la reducción de la mortalidad, tasa de reingreso hospitalario, reversión del cuadro y por ende de los días de hospitalización. Además, se ha analizado que la dosis de Rifaximina ya sea 550mg 1vez/día vs 2veces/día o en casos de administración Rifaximina 550 mg 2veces/día vs Rifaximina 400mg 3veces/día, no existen discrepancias significativas, no obstante, cabe destacar que la administración de RFX 550 mg 2veces/día resulta más beneficiosos en cuanto a costos en comparación que el esquema de 3veces/día.
- Según la revisión sistemática, Jesudian et al (38), publicada en el año 2020, en relación a la efectividad del esquema combinado, manifiestan que existen más ventajas clínicas en comparación a la monoterapia para evitar episodio de Encefalopatía Hepática recurrente en relación a la supervivencia y que permite mayores opciones a trasplantes hepáticos.
- En su publicación de revisión sistemática ensayo clínico Wang et al (36) (2020), manifiestan que la combinación de RFX/Lactulosa posee amplios efectos favorables en la Encefalopatía Hepática en contraste con la monoterapia de lactulosa en cuanto a la reversión clínica del síndrome neurológico (eficacia), disminución del tiempo hospitalario y en la disminución de la mortalidad.

- Higuera y colaboradores en su publicación 2018, en el que se buscaba evaluar la eficacia de RFX, Lactulosa, LOLA, Placebo, exponen que aquellos pacientes a quienes se les administró la terapia a base de Lactulosa y LOLA, es decir fármacos antiamoníaco iniciados de forma precoz, constituye una estrategia eficaz para evitar el desarrollo de la encefalopatía y disminuir su incidencia. En cuando al desarrollo de OHE, y como se corrobora con otros autores, el placebo no tuvo beneficios significativos, tal es el caso, de aquellos pacientes que no recibieron tratamiento se evidenció grados más avanzados de EH (8).
- Una excepción a la evidencia del beneficio de la combinación (RFX+Lactulosa), es el ensayo controlado aleatorizado por Hasan (40), 2018, que compara la eficacia de una combinación de RFX+Lactulosa con Lactulosa sola en el Tratamiento de encefalopatía hepática manifiesta, ha concluido que la combinada aporta menor beneficio respecto a la terapia combinada, estos datos discrepan con varias publicaciones anteriores y de diferentes poblaciones. Sin embargo, al discutir algunas de las posibles limitaciones se debe tomar en cuenta que el estudio posee una muestra pequeña de participantes, datos geográficos y hábitos nutricionales. Y en relación a otras publicaciones coincide que la etiología más frecuente es la ingesta de alcohol.
- El metaanálisis de Berni et al (37) (2018), en el que evalúa la combinación de RFX+Lactulosa vs Lactulosa, se evidencia que los pacientes que han sido administrados la combinación con RFX presentan mayor eficacia y menos episodios recurrentes de EH, menor número de hospitalizaciones, menor número de días en casos de hospitalización.

Un ensayo controlado aleatorizado, desarrollado en Bengala Occidental, en el año 2018, que coteja los efectos de la combinación (RFX/Lactulosa) vs Lactulosa en EH manifiesta, reporta que en una muestra de 96 pacientes que recibieron tratamientos aleatorios, los participantes que obtuvieron una disminución en cuanto a mortalidad y la monoterapia superó los efectos de la terapia combinada en relación la reversión de la enfermedad (EH grado I). Por lo que, cabe destacar que, la administración de lactulosa es la terapia más acertada en la EH Manifiesta (40).

De acuerdo a la eficacia de la RFX a largo plazo y según varias publicaciones de Hudson et al (16), se evidencia que en un estudio con una muestra de 145

participantes, en los que durante 6 meses se administró RFX (400mg 3veces/día) y posteriormente a los 6 meses se añadió la administración de Lactulosa se ha demostrado que la frecuencia en cuanto a número de hospitalizaciones (0.5% vs 1.6% respectivamente), días de hospitalización (2.5% vs 7.3%), semanas del paciente hospitalizado (0.4% vs 1.8% respectivamente), por lo que se determina la gran efectividad del tratamiento combinado.

La tasa de mantenimiento de remisiones de la EH en 1 año de tratamiento con RFX (400mg – 1600mg/día), fue de 81% en pacientes que recibieron el esquema de monoterapia en contraste con el esquema combinado RFX+Lactulosa (67%), en relación al tiempo promedio hasta el desarrollo de un nuevo episodio fue de 210 días para el esquema combinado y 90 días para la monoterapia (16).

CAPÍTULO VII

7. CONCLUSIONES

Posterior al análisis de la literatura médica actual con el afán de identificar la efectividad del tratamiento con Rifaximina y/o lactulosa, dirigido a la reducción de recurrencia, mortalidad y hospitalizaciones en pacientes con encefalopatía hepática, se concluye lo siguiente:

- La Lactulosa posee mayor efectividad en el tratamiento de la Encefalopatía hepática en comparación a la administración de placebo
- La lactulosa posee efectos positivos, es decir, es capaz de reducir la tasa de aparición de episodios EH Manifiesta en más del doble del porcentaje en comparación de pacientes que no reciban ningún esquema terapéutico
- En comparación de la Lactulosa vs Probióticos vs Ningún tratamiento, se evidencia que la lactulosa ofrece menores tasas de recurrencia y de mortalidad relacionadas a la EH
- Al cotejar los beneficios de Rifaximina vs Placebo, se deduce que el tratamiento con RFX disminuye notablemente la tasa de recurrencia de EH mínima y manifiesta, tasa de readmisión a hospitalización, y de remisión a largo plazo (valorada en 6 meses)
- El Disacárido no absorbible Lactulosa tiene eficacia en la prevención de Encefalopatía Hepática a largo plazo y al adicionar la administración del antibiótico Rifaximina disminuye notablemente la probabilidad de recurrencia de Encefalopatía Manifiesta y del número de hospitalizaciones
- Existe evidencia confiable para indicar el tratamiento conjunto de lactulosa y el antibiótico Rifaximina para evitar recurrencias de Encefalopatía manifiesta a largo plazo (mínimo 6 meses)
- Al comparar el esquema combinado (RFX+Lactulosa) vs Lactulosa se determina que si bien los 2 tratamientos brindan grandes beneficios clínicos la terapia combinada es idónea para mantener tasas de recurrencia y mortalidad más bajas y con mayor efecto en pacientes sin antecedentes de Carcinoma Hepatocelular
- Al contrastar el beneficio de la terapia combinada de RFX/Lactulosa vs Lactulosa en monoterapia a largo plazo, se refleja la gran eficacia en cuanto a

la reversión de la Encefalopatía, reducción de número de hospitalizaciones y días de hospitalización por EH, con un número reducido de efectos adversos

- El esquema combinado posee el doble de eficacia en comparación con la monoterapia en términos de calidad de año de vida, motivo por el cual estos pacientes tienen mayores posibilidades para ser candidatos aptos para trasplante hepático.
- La Lactulosa debe ser considerada como tratamiento de primera línea en casos de EHH

Finalmente, al analizar diversas publicaciones actuales y de acuerdo a la evidencia científica y clínica actual, los beneficios que brinda la terapia de mantenimiento con Rifaximina y de la Lactulosa ajustado a un perfil económicamente promedio exhibe las ventajas de la instauración de un tratamiento de mantenimiento que se deben estimar en pacientes con altas probabilidades de desarrollar EH recurrente

Implicaciones para futuras investigaciones: estudios que revelen la realidad de la población a nivel nacional, en cuanto a mortalidad, supervivencia y costos generados por la terapia combinada y monoterapia

Financiamiento: Propio

Conflictos de interés: La autora declara no tener conflictos de interés

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang X, Wu B. Critical issues in the diagnosis and treatment of liver cirrhosis. *Gastroenterol Rep.* agosto de 2019;7(4):227-30.
2. Fortea JI, Carrera IG, Puente A, Crespo J. Cirrosis hepática. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado.* 1 de abril de 2020;13(6):297-307.
3. Sharma B, John S. Hepatic Cirrhosis. En: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado 11 de septiembre de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482419/>*
4. Velázquez Abente S, Giralá Salomón M, Velázquez Abente S, Giralá Salomón M. Etiology, stage and complications of liver cirrhosis in a reference hospital in Paraguay. *Rev Virtual Soc Paraguaya Med Interna.* septiembre de 2018;5(2):53-61.
5. Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 15 de 2019;100(12):759-70.
6. Bataller R, Cabezas J, Aller R, Ventura-Cots M, Abad J, Albillos A, et al. Enfermedad hepática por alcohol. Guías de práctica clínica. Documento de consenso auspiciado por la AEEH. *Gastroenterol Hepatol.* 1 de diciembre de 2019;42(10):657-76.
7. Mendilahaxón E, Medina Y, Suárez J, López V, Moré A, Álvarez L. Relación clínico, endoscópica y sonográfica en pacientes con cirrosis hepática. *Acta Médica Cent.* 2018;12(3):321-31.
8. Velarde-Ruiz Velasco JA, Higuera-de la Tijera MF, Castro-Narro GE, Zamarripa-Dorsey F, Abdo-Francis JM, Aiza Haddad I, et al. Consenso Mexicano de hepatitis alcohólica. *Rev Gastroenterol México.* 1 de julio de 2020;85(3):332-53.
9. Mayorga DA. Characterization of the cirrhotic patients treated at the Eugenio Espejo Hospital during 2018. *Rev Científica Digit INSPILIP.* 2019;2(2):12.
10. Poveda KAF, Arias JEM, Subia DLF, Castro AMM. Cirrosis hepática: perfil epidemiológico y calidad de vida. *Hospital Teodoro Maldonado Carbo.* Período 2014 – 2015. *Cienc Digit.* 4 de octubre de 2019;3(4):82-100.
11. Carrier P, Debette-Gratien M, Jacques J, Loustaud-Ratti V. Cirrhotic patients and older people. *World J Hepatol.* 27 de septiembre de 2019;11(9):663-77.

12. Llerena S, Cuadrado A, de Lope CR, Crespo J. Complicaciones de la cirrosis hepática. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. 1 de abril de 2020;13(6):316-26.
13. Bohra A, Worland T, Hui S, Terbah R, Farrell A, Robertson M. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis treated with current standards of care. *World J Gastroenterol*. 14 de mayo de 2020;26(18):2221-31.
14. Umaña Bermúdez CA, Rodríguez Nájera GF, Camacho Barquero FA. Encefalopatía hepática: una complicación del paciente hepatópata. *Rev Medica Sinerg*. 1 de noviembre de 2019;4(11):e292.
15. Morcillo Muñoz AF, Morcillo Muñoz JA, Rodríguez Pantoja DA, Otero Regino W. Encefalopatía Hepática: Diagnóstico y Tratamiento en 2019. *Rev Ecuat Neurol*. 2020;29(1):104-14.
16. Hudson M, Schuchmann M. Long-term management of hepatic encephalopathy with lactulose and/or rifaximin: a review of the evidence. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. abril de 2019;31(4):434–450.
17. González-Regueiro JA, la Tijera MFH, Moreno-Alcántar R, Torre A. Pathophysiology of hepatic encephalopathy and future treatment options. *Rev Gastroenterol México Engl Ed*. 1 de abril de 2019;84(2):195-203.
18. Wang JY, Bajaj JS, Wang JB, Shang J, Zhou XM, Guo XL, et al. Lactulose improves cognition, quality of life, and gut microbiota in minimal hepatic encephalopathy: A multicenter, randomized controlled trial. *J Dig Dis*. octubre de 2019;20(10):547-56.
19. Said VJ, Garcia-Trujillo E. Beyond Lactulose: Treatment Options for Hepatic Encephalopathy. *Gastroenterol Nurs*. junio de 2019;42(3):277–285.
20. Calderón Gerstein W, Ascanio Paredes M, Yarinsueca Mata PR, Calderón Gerstein W, Ascanio Paredes M, Yarinsueca Mata PR. Características clínicas y complicaciones de la cirrosis hepática en una población de altura (Huancayo, 3250 m s. n. m.). *Horiz Méd Lima [Internet]*. abril de 2020 [citado 11 de septiembre de 2020];20(2). Disponible en:

http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727-558X2020000200008&lng=es&nrm=iso&tlng=es

21. Weissenborn K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs*. 1 de febrero de 2019;79(1):5-9.
22. Roesch-Dietlen F, González-Santes M, Sánchez-Maza YJ, Díaz-Roesch F, Cano-Contreras AD, Amieva-Balmori M, et al. Influencia los factores socioeconómicos y culturales en la etiología de la cirrosis hepática. *Rev Gastroenterol México* [Internet]. 25 de abril de 2020 [citado 11 de septiembre de 2020]; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090620300355>
23. Rehm J, Shield KD. Global Burden of Alcohol Use Disorders and Alcohol Liver Disease. *Biomedicines* [Internet]. 13 de diciembre de 2019 [citado 11 de septiembre de 2020];7(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6966598/>
24. Guillou-Landreat M, Dany A, Le Reste JY, Le Goff D, Benyamina A, Grall-Bronnec M, et al. Impact of alcohol marketing on drinkers with Alcohol use disorders seeking treatment: a mixed-method study protocol. *BMC Public Health* [Internet]. 7 de abril de 2020 [citado 11 de septiembre de 2020];20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7140499/>
25. Teschke R. Alcoholic Liver Disease: Current Mechanistic Aspects with Focus on Their Clinical Relevance. *Biomedicines*. 5 de septiembre de 2019;7(3).
26. Patel R, Gossman W. Alcoholic Liver Disease. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado 11 de septiembre de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546632/>
27. Acharya C, Bajaj JS. Current Management of Hepatic Encephalopathy: *Am J Gastroenterol*. noviembre de 2018;113(11):1600-12.
28. Coronel-Castillo CE, Contreras-Carmona J, Frati-Munari AC, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Eficacia de la rifaximina en los diferentes escenarios clínicos de la encefalopatía hepática. *Rev Gastroenterol México*. 1 de enero de 2020;85(1):56-68.
29. Montagnese S, Rui MD, Angeli P, Amodio P. Neuropsychiatric performance in patients with cirrhosis: Who is “normal”? *J Hepatol*. 1 de abril de 2017;66(4):825-35.

30. Butterworth RF. Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Pathology and Pathophysiology. *Drugs*. 1 de febrero de 2019;79(1):17-21.
31. Ryan JM, Shawcross DL. Hepatic encephalopathy. *Medicine (Baltimore)*. 1 de diciembre de 2019;47(12):833-7.
32. Ferenci P. Hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Rep*. mayo de 2017;5(2):138-47.
33. Pawar VB, Surude RG, Sonthalia N, Zanwar V, Jain S, Contractor Q, et al. Minimal Hepatic Encephalopathy in Indians: Psychometric Hepatic Encephalopathy Score and Inhibitory Control Test for Diagnosis and Rifaximin or Lactulose for Its Reversal. *J Clin Transl Hepatol*. 28 de diciembre de 2019;7(4):304-12.
34. Wijdsicks EFM. Lactulose: A Simple Sugar in a Complex Encephalopathy. *Neurocrit Care*. 2018;28(2):154-6.
35. Goh E, Stokes C, Sidhu S, Vilstrup H, Gluud L, Morgan M. L-ornitina L-aspartato para pacientes con enfermedad hepática crónica y encefalopatía hepática (funcionamiento cerebral deficiente). *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 [citado 11 de septiembre de 2020];5(2). Disponible en: [/es/CD012410/LIVER_l-ornitina-l-aspartato-para-pacientes-con-enfermedad-hepatica-cronica-y-encefalopatia-hepatica](#)
36. Wang Z, Chu P, Wang W. Combination of rifaximin and lactulose improves clinical efficacy and mortality in patients with hepatic encephalopathy. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:1-11.
37. Berni E, Murphy D, Whitehouse J, Conway P, Di Maggio P, Currie CJ, et al. Evaluation of the cost-effectiveness of rifaximin- α for the management of patients with hepatic encephalopathy in the United Kingdom. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(11):2001-8.
38. Jesudian AB, Ahmad M, Bozkaya D, Migliaccio-Walle K. Cost-Effectiveness of Rifaximin Treatment in Patients with Hepatic Encephalopathy. *J Manag Care Spec Pharm*. 28 de mayo de 2020;26(6):750-7.
39. Ismat Butt N, Ismat Butt U, Anser Tufail Khan Kakar A, Malik T, Mahmood Siddiqui A. Is Lactulose Plus Rifaximin Better Than Lactulose Alone In The

Management Of Hepatic Encephalopathy? J Coll Physicians Surg Pak. 2 de febrero de 2018;28(2):115-7.

40. Hasan S, Datta S, Bhattacharjee S, Banik S, Saha S, Bandyopadhyay D. A Randomized Controlled Trial Comparing the Efficacy of a Combination of Rifaximin and Lactulose with Lactulose only in the Treatment of Overt Hepatic Encephalopathy. J Assoc Physicians India. 2018;66(1):32-6.

41. Higuera-de-la-Tijera F, Servín-Caamaño AI, Salas-Gordillo F, Pérez-Hernández JL, Abdo-Francis JM, Camacho-Aguilera J, et al. Primary Prophylaxis to Prevent the Development of Hepatic Encephalopathy in Cirrhotic Patients with Acute Variceal Bleeding. Can J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 10 de julio de 2018 [citado 11 de septiembre de 2020];2018:e3015891. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/cjgh/2018/3015891/>

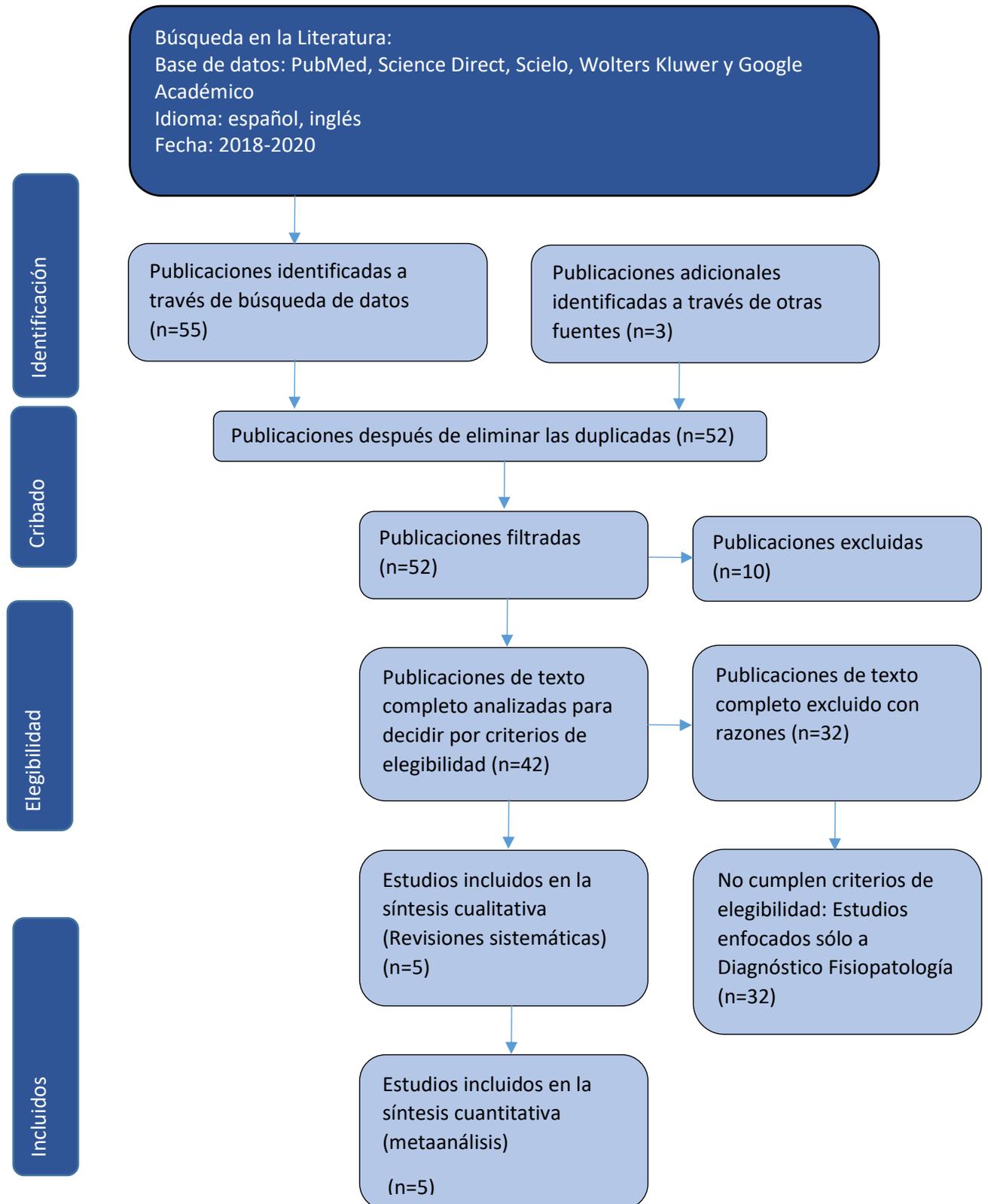
42. Abarca J, Armijos X, Benalcázar G, Calderón R, Carrera E, Chong R, et al. Consenso ecuatoriano de diagnóstico y tratamiento de la encefalopatía hepática en pacientes cirróticos. [Internet]. 2018 [citado 14 de septiembre de 2020]

GLOSARIO

- **CH:** Cirrosis hepática
- **EH:** Encefalopatía hepática
- **EHH, OHE:** Encefalopatía hepática manifiesta
- **EHM:** Encefalopatía hepática mínima
- **RFX:** Rifaximina
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **INEC:** Instituto Nacional de Estadística y Censos

ANEXOS

DIAGRAMA DE FLUJOS EN LA SELECCIÓN DE ARTÍCULOS



RESULTADOS

1. Comparación de metaanálisis, revisiones sistemáticas en relación a la efectividad de RFX/Lactulosa vs Lactulosa

Autor	Hudson M, Schuchmann M.		Año	2019	
Base de datos	PubMed. Eur, J Gastroenterol. & Hepatol.				
Publicación	Long - term management of HE with lactulose and / or rifaximin (16).				
Características del estudio	Metaanálisis con datos recolectados de ensayos clínicos Objetivo: Valorar la eficacia a largo plazo en Encefalopatía Hepática con lactulosa y/o Rifaximina				
Comparación de Metaanálisis	Duración/ Muestra.	Intervención terapéutica	Frecuencia de eventos	Hospitalización	Mortalidad
Ensayo clínico aleatorio.	Duración del estudio: 27 ± 6 meses Muestra: 137 participantes.	Lactulosa 30cc 2veces/día, 2-3 evacuaciones diarias.	Recurrencia de EH posterior a 9±1 meses de tratamiento: 75%, de los cuales, el 28.5% equivalente a 39 pacientes debido al déficit de adhesión del tratamiento (odds ratio 3,26, IC: 95%: 1,2-8,4)	Posterior al primer evento de EH Tasa de reingreso hospitalario: 73%	Tasa de mortalidad: 34%. Tiempo medio de muerte: 19.20 meses
Ensayo controlado aleatorio de etiqueta abierta.	Duración del estudio: 12 meses Muestra: 120 participantes. Lactulosa: 60 participantes Sin tratamiento: 60 participantes	Lactulosa vs Ningún tratamiento	Profilaxis primaria, en pacientes cirróticos sin eventos previos de EHH. Lactulosa: Redujo la tasa de aparición de eventos EHO a un 11% (6 pacientes) Vs Sin tratamiento: 28% presentaron nuevos episodios Sensibilidad y especificidad en la predicción de HE fue 52% y 77% al inicio, y 52% y 82% a los 3 meses del tratamiento.	Lactulosa redujo los días de hospitalización	-

<p>Ensayo controlado aleatorio de etiqueta abierta. Profilaxis secundaria</p>	<p>Duración: 12 meses Pacientes con antecedente de EHH: Muestra: Lactulosa (n:68) Probióticos (n:64) Ningún tratamiento (n:65)</p>	<p>Lactulosa 30-60 ml/día, 2-3 veces/día vs Probióticos vs Ningún tratamiento</p>	<p>Lactulosa Tasa de recurrencia de EHO: 26.5%</p> <p>Probióticos: Tasa de recurrencia de EHO: 34.4%</p> <p>Ningún tratamiento: Tasa de recurrencia de EHO: 56.9% IC del 95% (2,15-6.90)</p>	<p>-</p>	<p>Lactulosa Tasa de mortalidad: 19.1%</p> <p>Probióticos: Tasa de mortalidad: 17.2%</p> <p>Ningún tratamiento: Tasa de mortalidad: 24.6%</p>
<p>Ensayo multicéntrico, controlado, aleatorio, doble ciego</p>	<p>Duración del estudio: Tratamiento a largo plazo (>6 meses) Muestra: 299 pacientes.</p>	<p>Pacientes que han presentado mínimo 2 eventos de EHH en los últimos 6 meses Rifaximina-α 550 mg 2 veces/día vs placebo</p>	<p>Rifaximina: Tasa de recurrencia de EHO (mínimo 2 episodios): 22.1% (CI: 95%: 0.28–0.64; $P<0.001$)</p> <p>Placebo: Tasa de recurrencia de EHO (mínimo 2): 45.9% 95% CI: 0.28–0.64 $P<0.001$</p>	<p>Rifaximina: Tasa de nueva admisión a hospitalización a causa de EH: 13.6% 95% CI: 0.29–0.87; $P=0.01$</p> <p>Placebo: Tasa de nueva admisión a hospitalización a causa de EH: 22.6%. 95% CI: 0.29–0.87; $P=0.01$</p>	<p>-</p>

<p>Estudio retrospectivo.</p>	<p>Muestra: 421 participantes. Pacientes con antecedentes de Cirrosis hepática divididos en 2 poblaciones: Con CHC: Duración del estudio: 4 meses Sin CHC: Duración del estudio: 18 meses</p>	<p>Rifaximina 600mg 2veces/día + Lactulosa vs Lactulosa</p>	<p>Con CHC: RFX + Lactulosa: Tasa de recurrencia de EH: 19.1% (P = 0,03) Lactulosa: Tasa de recurrencia de EH: 29.2 % (P = 0,03) Sin CHC: RFX + Lactulosa: Tasa de recurrencia de EH: 15.9% (P<0,001) Lactulosa: Tasa de recurrencia de EH: 33.3% (P<0,001)</p>		<p>Con CHC: RFX + Lactulosa Tasa de mortalidad de EH: 75.1%% (P=no significativo) Lactulosa: Tasa de mortalidad de EH: 82.8% (P=no signif.) Sin CHC: RFX + Lactulosa Tasa de mortalidad de EH: 36.6% (P = 0,02) Lactulosa: Tasa de mortalidad de EH: 56.9% (P = 0,02)</p>
<p>Estudio retrospectivo un centro</p>	<p>Duración del estudio: 180 días Muestra: RFX 550 mg + lactulosa (n: 62) Lactulosa (n:87)</p>	<p>Rifaximina -α 550 mg + lactulosa Vs Lactulosa</p>	<p>RFX + lactulosa: Tasa nuevo ingreso hospitalario por EH: 2.4% (P=0,028) Lactulosa: Tasa nuevo ingreso hospitalario por EH: 16.2% (P=0,028)</p>	<p>-</p>	<p>-</p>
<p>Conclusión</p>	<p>Lactulosa reduce la tasa de aparición de eventos EH Manifiesta en más del doble del porcentaje en comparación de pacientes que no reciban ningún esquema terapéutico; Lactulosa vs Probióticos vs Ningún tratamiento: lactulosa ofrece menores tasas de recurrencia y de mortalidad; Rifaximina vs Placebo: RFX disminuye notablemente la tasa de recurrencia de EH mínima y manifiesta, tasa de readmisión a hospitalización, y de remisión a largo plazo (6 meses); RFX+Lactulosa vs Lactulosa: los 2 tratamientos brindan beneficios clínicos, la terapia combinada es idónea para mantener tasas de recurrencia y mortalidad más bajas y con mayor efecto en pacientes sin antecedentes de CHC</p>				

Autor	Coronel CE, Contreras J, Frati AC, Uribe M, Méndez N,			Año	2020
Base de datos	ScienceDirect. Rev. Gastroenterología México				
Publicación	Eficacia de la rifaximina en la EH (28).				
Características	Metaanálisis. Objetivo: Valorar la eficacia en Encefalopatía Hepática con lactulosa y/o Rifaximina				
Comparación de Metaanálisis	Intervención terapéutica	Eficacia	Frecuencia de eventos	Mortalidad	
2008: Jiang, et al. 2012: Eltawil, et al. 2013: Wu, et al.	-	Rifaximina posee igual eficacia que la lactulosa, en episodios agudos y cuadros crónicos	-	-	
2015: Zhu y colaboradores	-	RFX/Lactulosa posee efectos directos sobre la EH significativamente superiores frente a no utilizar ninguna terapia	-	-	
2017: Thumburu y colaboradores	-	Lactulosa posee efectos mayores que el placebo	-	-	
2020: Coronel y colaboradores	Lactulosa vs RFX Lactulosa (30-60cc) 2-3 dosis/día Rifaximina (550mg) 2veces/día	Prevención primaria: Lactulosa presenta mayor eficacia en comparación con la no administración de ningún medicamento	Prevención secundaria: Lactulosa: previene recurrencias de EH manifiesta por un lapso de hasta 14 meses Profilaxis secundaria: RFX: evita eventos recurrentes de EH por un lapso de 6 meses	Lactulosa+RFX tiene mayores efectos sobre: Descenso de fallecimientos (23% esquema combinado vs 49,1% monoterapia), tiempo hospitalario (5,8 días combinación) vs Lactulosa en monoterapia (8,2 días) IC: 95%	
Conclusión	La combinación de Lactulosa y Rifaximina posee el doble de efectividad en términos de porcentaje sobre la disminución de muertes, y en tiempo hospitalario en comparación con Lactulosa				

Autor	Wang-Z, Chu-P, Wang-W.		Año:	2020		
Base de datos	PubMed. Drug-Design, Devel & Therapy					
Publicación	Rifaximina/lactulose decreases mortality and improves effectiveness in patients with HE (36).					
Características del estudio	Revisión sistemática. Estudios aleatorizados observacionales controlados ciego Objetivo: valorar la efectividad de la Rifaximina/lactulosa vs lactulosa en cuanto a mortalidad en pacientes con EH					
Comparación de Metaanálisis	Duración/Muestra	Intervención terapéutica	Eficacia	Hospitalización	Mortalidad	
5 Estudios aleatorizados, 5 estudios de observación	Tiempo de tratamiento: 10 días. 1 estudio 15 días Muestra: 120 pacientes con EH encubierta (West Haven: <Grado II) y EH manifiesta: >Grado II) provocado por CH	RFX/Lactulosa vs Lactulosa Rifaximina: dosis: 1100 mg Lactulosa: 60-180cc día	Eficacia (mejoría del estado neurológico) 3 publicaciones: 342 participantes. Se concluyó que la terapia RFX/Lactulosa es superior a Lactulosa en monoterapia (DR 0,26, IC del 95% 0,19–0,32, NNT 5)	Tiempo Hospitalario: 3 publicaciones manifestaron que la terapia combinada reduce significativamente la estancia hospitalaria (DM -2,89; IC del 95%: -3,52 a -2,25; p <0,00001).	7 publicaciones, demostraron claramente el descenso de la mortalidad en EH asociado al esquema combinado Tasa de mortalidad: 35.8% (DR -0,16, IC: 95% - 0.20–0,11, NNT9)	
Conclusión	El esquema combinado de RFX/Lactulosa posee mayor efectividad. La Lactulosa posee efectividad en la reversión de eventos de EH, asimismo la RFX acorta los días de hospitalización y la mortalidad, por leves reacciones adversas.					

Autor	Berni-E, Murphy-D, Whitehouse-J, et al.		Año	2018			
Base de datos	PubMed. Curr-Med Research&Opinion						
Publicación	Evaluation of the effectiveness of rifaximin in patients with EH in the U.K (37).						
Características del estudio	Metaanálisis. Objetivo: Evaluar la eficacia de la RFX+lactulosa vs lactulosa en pacientes con eventos recurrentes de EH						
Comparación de Metaanálisis	Duración/Muestra	Intervención terapéutica	Eficacia	Frecuencia de eventos	Hospitalización	Mortalidad	
Resultados de ensayo controlado aleatorizado (RCT) y un estudio de mantenimiento con etiqueta abierta	Duración del estudio: 3 años Muestra: 1000 participantes, en remisión de eventos recurrentes (al menos 2) Edad: (56 años promedio) Valoración anterior y posterior a la prescripción de RFX	RFX:550mg 2 veces/día + lactulosa Vs Placebo + Lactulosa Grupo A: Lactulosa + RFX Grupo B: Lactulosa + Placebo	Placebo + Lactulosa: El 42,7% de los participantes presentaban EH grado II RFX + Lactulosa: El 36% de los participantes presentaban EH grado II	Placebo + Lactulosa: El 79.4% han presentado un episodio de EHH RFX + Lactulosa: El 60.4% han presentado un evento de EHH	Hospitalizaciones: posterior al tiempo de estudio: reducción del 44% Días de cama: reducción del 66% en cuanto a días de cama cuantificados de forma anual RFX reduce la frecuencia del ingreso hospitalario y de los días de hospitalización. IC del 95% (9,1-35,3)	Placebo + Lactulosa: Del total de participantes, el 41.7% ha fallecido durante los 3 años de estudio RFX + Lactulosa: Del total de participantes, el 34% ha fallecido durante los 3 años de estudio	
Conclusión	Los pacientes que recibieron el tratamiento RFX+Lactulosa presentan menor riesgo de EH grado II, menor probabilidad de presentar episodios recurrentes de EH, menor número de hospitalizaciones, menor número de días en casos de hospitalización						

Autor	Jesudian AB, Ahmad M, Bozkaya D, Migliaccio-Walle K.				Año	2020	
Base de datos	JMCP. J Manag Care Spec Pharm.						
Publicación	Effectiveness of Rifaximin in HE (38).						
Características del estudio	Revisión sistemática. Ensayo clínico. Objetivo: valorar la efectividad de RFX y/o lactulosa vs lactulosa en pacientes con Encefalopatía hepática manifiesta						
Intervención terapéutica	Eficacia	Frecuencia de eventos	Hospitalización	Mortalidad			
Pacientes en estado de remisión RFX (550mg 2veces/día) + Lactulosa Placebo + Lactulosa	Pacientes en estado de remisión - RFX + Lactulosa Año de vida: 6.7% Pronóstico de Trasplante de hígado 20 - Placebo + Lactulosa Año de vida: 3.2% Pronóstico de Trasplante de hígado: 9						
Conclusión	El esquema combinado tuvo el doble de eficacia en comparación con la monoterapia en términos de calidad de año de vida, motivo por el cual estos pacientes tuvieron mayores posibilidades para ser candidatos aptos para trasplante hepático (20 pacientes), en contraste con la monoterapia solo 9 pacientes accedieron al trasplante						

2. Ensayos clínicos en relación a la efectividad de RFX/Lactulosa vs Lactulosa

Autor	Pawar VB, Surude RG, Sonthalia N, et al.		Año	2018		
Base de datos	PubMed. J of Clinical Transl. Hepatology.					
Publicación	Minimal HE: Rifaximin or Lactulose for Its Reversal (33).					
Características del estudio	Estudio prospectivo. Objetivo: evaluar la eficacia de RFX y Lactulosa para revertir la Encefalopatía Hepática Mínima					
Duración/Muestra	Intervención terapéutica	Eficacia	Frecuencia de eventos	Hospitalización	Mortalidad	
Duración del estudio: 3 meses, Muestra: 108 pacientes con cirrosis hepática y diagnosticados con EH mínima por medio de pruebas de Control inhibitorio y pruebas psicométricas clasificados al azar en 3 grupos Rifaximina: N:37). Lactulosa: (N: 35) Placebo: (N: 36) Mumbai, India	Rifaximina: 550cc 2veces/ día Vs Lactulosa: (35 participantes). Dosis 30-60cc/día para alcanzar 2-3 deposiciones blandas/día Placebo: Tabletas de complejo B, 2 veces/día: 11.1%	Se evidenció una reversión de la Encefalopatía Mínima en los siguientes porcentajes Rifaximina: 71.4% Lactulosa: 70.2% Placebo: 11.1% (IC del 95%: 0,653–0,788)				
Conclusión	En el tratamiento de la Encefalopatía hepática Mínima posee gran eficacia con la administración de Rifaximina y Lactulosa, con porcentajes altamente similares. La reversión de eventos de EH fue estimada mediante pruebas psicométricas específicas Ninguno de los participantes del estudio con Encefalopatía mínima se convirtió en EH manifiesta durante el lapso de seguimiento					

Autor	Wang JY, Bajaj JS, Wang JB, et al.		Año	2019		
Base de datos	PubMed. J of Digestive Dis.					
Publicación	Lactulose improves cognition in minimal HE (33).					
Características del estudio	Ensayo multicéntrico controlado aleatorio. Objetivo: Valorar la efectividad del disacárido lactulosa en la recuperación de MHE					
Duración/Muestra	Intervención terapéutica	Eficacia	Frecuencia de eventos	Hospitalización	Mortalidad	
Duración del estudio: 2 meses, Muestra: clasificados al azar en 2 grupos (2:1). Lactulosa: (n:31) Ningún tratamiento (n:67)	Lactulosa 30-60ml 2 veces/día para alcanzar heces de consistencia blanda vs Ningún tratamiento	Lactulosa: Tasa de reversión de la EH mínima fue de 64.1%. (P=0,0002). (IC 95%: 0,32-0,67) Ningún tratamiento: Tasa de reversión de la EH mínima fue de 22.5% (P=0,0002). (IC 95%: 0,32-0,67)				
Conclusión	El tratamiento para revertir la MHE con Lactulosa fue de notable efectividad comparado a no recibir ninguna terapia farmacológica en un lapso de 2 meses, mejorando significativamente en cuanto a sintomatología, actividad física y psicológicamente, mejorando su calidad de vida, reduciendo la probabilidad de que progrese a OHE y por ende evita recurrencias en el tiempo de estudio. Ninguno de los pacientes participantes desarrolló EHH durante los 2 meses de estudio.					

Autor	Butt NI, Butt UI, Kakar AATK, Malik T, Siddiqui AM.		Año	2018	
Base de datos	Researchgate. PubMed. J Coll Physicians&Surg Pak				
Publicación	Is Lactulose+Rifaximin better than Lactulose in the treatment of HE? (39).				
Características del estudio	Estudio: Ensayo aleatorio controlado, Ciego. Objetivo: Contrastar la efectividad de lactulosa+RFX vs lactulosa				
Duración/Muestra	Intervención terapéutica	Eficacia	Frecuencia de eventos	Hospitalización	Mortalidad
Duración del estudio: 10 días Muestra: 130 pacientes, 2 Grupos: cada grupo compuesto por 65 participantes	Pacientes con EH grado II – IV de acuerdo a la clasificación de West Haven. Edad media: 56±11 años. Mujeres: 46.9%; Varones: 53% Grupo A: Lactulosa 30cc 3 veces/día: Grupo B: Lactulosa 30cc 3 veces/día más Rifaximina 550mg 2 veces/día por 10 días	Grupo A: Lactulosa: Recuperación de la EH en un porcentaje de 58.4% equivalente a 38 participantes Grupo B: Lactulosa más RFX: Recuperación de la EH en un porcentaje de 67,6% equivalente a 44 participantes (p = 0,276) Eficacia: Recuperación			
Conclusión:	Lactulosa en monoterapia obtuvo una eficacia de 58.4%, en contraste que el grupo que recibió el tratamiento combinado de Lactulosa + RFX presentó una mayor eficacia (67.6%), De tal manera que se aprecia mayor eficacia de la combinación (Lactulosa + RFX) vs la monoterapia de la Lactulosa				

Autor	Hasan S, Datta S, Bhattacharjee S, Banik S, Saha S, Bandyopadhyay D. A		Año	2018	
Base de datos	Semanticscholar. J of Assoc physicians				
Publicación	Rifaximin+Lactulose with Lactose in the management Treatment of Overt HE (40).				
Características del estudio	Ensayo controlado, aleatorizado. Objetivo: Valorar la combinación lactulosa y Rifaximina y lactulosa sola				
Duración/Muestra	Intervención terapéutica	Eficacia	Frecuencia de eventos	Hospitalización	Mortalidad
Hospital North Bengal Medica - India Grupo A: (n:45) Grupo B: (n:46)	Grupo A: Lactulosa 15 cc 3-4 veces/día + RFX 400mg 3veces/día Grupo B: Lactulosa + Placebo	Grupo A: Lactulosa + RFX Reversión de la EH: 68% Grupo B: Lactulosa + Placebo Reversión de la EH: 72.2% Reversión global del cuadro: 70.3% IC: 95%			Grupo A: Lactulosa + RFX Mortalidad: 28.9% Grupo B: Lactulosa + Placebo Mortalidad: 21% Mortalidad global en ambos grupos: 25.4% IC: 95%
Conclusión:	En el estudio el placebo tuvo mejores resultados clínicos en cuanto a la reversión de la EH por lo que se deduce a que la administración de Lactulosa debe ser considerado como tratamiento de primera línea en casos de EHH				

Autor	Higuera-de-la-Tijera F, Servín-Caamaño AI, Salas-Gordillo F, et al.		Año	2018
Base de datos	Hindawi. J. Can, Gastroenterology&Hepatology.			
Publicación	Primary Prophylaxis: in the prevent the events of HE (41).			
Características del estudio	Ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego. Objetivo: Contrastar si la profilaxis primaria con lactulosa o LOLA o RFX, vs Placebo para evadir el desarrollo de EH.			
Duración/Muestra	Intervención terapéutica	Eficacia	Hospitalización	
Duración del estudio: 7 días, Seguimiento semanal. Total 28 días Muestra: 87 participantes Comparado con placebo: Grupo A: (n:22) Grupo B: (n:22) Grupo C: (n:21) Grupo D: (n:22)	Comparado con placebo: Grupo A: Lactulosa 30 cc c/8horas Grupo B: LOLA IV 500cc SS.10gr LOLA, durante 24 horas Grupo C: 21 participantes. RFX 400mg c/8horas Grupo D: Placebo	Comparado con placebo: Grupo A: Lactulosa Desarrollo de OHE: el 27.7% equivalente a 6 participantes IC de 95%: 0.07-0.9; P = 0.04 Grupo B: LOLA. Desarrollo de OHE: el 22.7% equivalente a 5 participantes IC de 95%: 0.06 a 0.88; P = 0.03 Grupo C: RFX: Desarrollo de OHE: el 23.8% equivalente a 5 pacientes Grupo D: Placebo: Desarrollo de OHE: El 54.5% equivalente a 12 participantes desarrollaron EH posterior a hemorragia digestiva secundaria a varices IC de 95%: 0.09-1.0; P = 0.06	Grupo A: Lactulosa Tiempo desde la admisión-desarrollo de EHH: 2.5 días. West-Haven: grado 2 IC de 95%: 0.07-0.9; P = 0.04 Grupo B: LOLA: Tiempo desde la admisión-desarrollo de EHH: 3 días. West-Haven: 1 IC de 95%: 0.06 a 0.88; P = 0.03 Grupo C: RFX Tiempo desde la admisión-desarrollo de EHH: 3 días. West-Haven: 2 días Grupo D: Placebo Tiempo desde la admisión-desarrollo de EHH: 2 días. West-Haven: grado 3 IC de 95%: 0.09-1.0; P = 0.06	
Conclusión	Los pacientes participantes en el estudio no presentaron EH pasados los primeros 4 días del ingreso. Aquellos pacientes que recibieron placebo desarrollaron un grado más severo de EH. Los pacientes que recibieron tratamiento a base de Lactulosa y LOLA tuvieron menor incidencia en cuando al desarrollo de OHE			

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Yo, **KELLY JACQUELINE CAJAMARCA NAULA**, portadora de la cédula de ciudadanía No. **0104588637**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON RIFAXIMINA Y/O LACTULOSA, DIRIGIDO A LA REDUCCIÓN DE RECURRENCIA, MORTALIDAD Y HOSPITALIZACIONES EN PACIENTES CON ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 del Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos. Así mismo, autorizo a la Universidad para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 28 de octubre de 2020



F: _____

KELLY JACQUELINE CAJAMARCA NAULA
C.I. 0104588637