



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“EFECTO DE LA LACTULOSA VS RIFAXIMINA EN EL
TRATAMIENTO DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA EN
ADULTOS”**

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

AUTOR: SANTIAGO NICOLÁS REINOSO ARMIJOS

DIRECTOR: DR. MANUEL RAFAEL ALDÁS ERAZO

CUENCA - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“EFECTO DE LA LACTULOSA VS RIFAXIMINA EN EL
TRATAMIENTO DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA EN
ADULTOS”**

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

AUTOR: SANTIAGO NICOLÁS REINOSO ARMIJOS

DIRECTOR: DR. MANUEL RAFAEL ALDÁS ERAZO

CUENCA - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

SANTIAGO NICOLAS REINOSO ARMIJOS portador(a) de la cédula de ciudadanía N.º **1104851694**. Declaro ser el autor de la obra: **"EFECTO DE LA LACTULOSA VS RIFAXIMINA EN EL TRATAMIENTO DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA EN ADULTOS"**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 28 de junio de 2023

F:

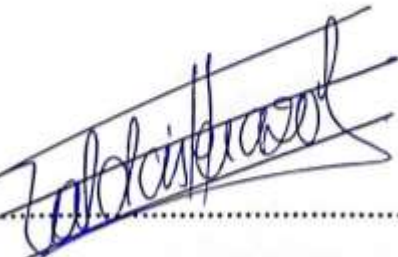
Santiago Nicolas Reinoso Armijos

C.I. 1104851694

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo DENOMINADO " EFECTO DE LA LACTULOSA VS RIFAXIMINA EN EL TRATAMIENTO DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA EN ADULTOS " realizado por Santiago Nicolas Reinoso Armijos con documento de identidad No. 1104851694, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 28 de junio de 2023

F: 

Dr. Manuel Rafael Aldas Erazo

DIRECTOR / TUTOR

AGRADECIMIENTO

Mis agradecimientos primero con Dios, a mis padres por darme la oportunidad y apoyo, en especial a mi madre quien es mi pilar fundamental en esta vida, agradezco a mi casa de estudio la Universidad Católica de Cuenca por haberme acogido en su seno de enseñanza, gracias a todas las personas que fueron partícipes que con su apoyo hoy es posible este suceso.

RESUMEN

Antecedentes: La encefalopatía hepática (EH) se trata de una complicación frecuente y mortal de diferentes enfermedades hepáticas, caracterizada por manifestarse en una amplia gama de síntomas neuropsiquiátricos. Su abordaje terapéutico se orienta en función del tipo de encefalopatía hepática, no obstante, se ha recomendado el uso de disacáridos como la lactulosa o de antibióticos como la rifaximina.

Objetivo general: Fundamentar los efectos del uso de lactulosa y rifaximina en pacientes adultos con EH.

Metodología: Revisión bibliográfica narrativa en la que se utilizó los siguientes buscadores: Pubmed, Scielo, Cochrane, considerando las siguientes palabras claves: “cirrosis hepática”, “encefalopatía hepática”, “rifaximina”, “lactulosa”, “tratamiento” y conectores booleanos, Por ejemplo, "AND", "OR" y "NOT", según corresponda en inglés y español.

Resultados: Se integraron 10 estudios observacionales, 5 ensayos clínicos aleatorizados y 4 meta-análisis. El abordaje terapéutico de la EH se basa principalmente en la indicación de lactulosa y rifaximina, sin embargo, recientemente se ha evaluado la eficacia de otros agentes reductores de amonio plasmático, como los probióticos y la L-ornitina L-aspartato.

Conclusión: La utilización de la rifaximina junto con lactulosa es efectivo en el manejo de la EH del paciente adulto. El uso combinado de estos agentes terapéuticos pareciera tener mejores resultados que el de lactulosa sola.

Palabras clave: “Encefalopatía hepática”, “Rifaximina”, “Lactulosa”.

ABSTRACT

Background: Hepatic encephalopathy (HE) is a frequent and fatal complication of different liver diseases, characterized by a wide range of neuropsychiatric symptoms. Its therapeutic approach is oriented according to the type of hepatic encephalopathy; however, using disaccharides such as lactulose or antibiotics like rifaximin has often been recommended.

Overall objective: To substantiate the effects of lactulose and rifaximin in adult HE patients.

Methodology: Narrative literature review using the following search engines: PubMed, SciELO, and Cochrane, considering the following keywords: "liver cirrhosis," "hepatic encephalopathy," "rifaximin," "lactulose," "treatment," and Boolean connectors, for example, "AND," "OR" and "NOT," as appropriate in English and Spanish.

Results: Ten observational studies, five randomized clinical trials, and four meta-analyses were included. The therapeutic approach to HD is mainly based on the indication of lactulose and rifaximin; however, the efficacy of other plasma ammonium-lowering agents, such as probiotics and L-ornithine L-aspartate, has recently been evaluated.

Conclusion: Rifaximin, together with lactulose, is effective in managing HD in adult patients. The combined use of these therapeutic agents has better results than lactulose alone.

Keywords: "Hepatic encephalopathy," "Rifaximin," "Lactulose."

ÍNDICE

RESUMEN.....	6
ABSTRACT	7
INTRODUCCIÓN.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
JUSTIFICACION	11
OBJETIVO	12
1.1. Objetivo general.....	12
1.2. Objetivos específicos.....	12
METODOLOGIA	13
1.3. Tipo de estudio	13
1.4. Criterios de inclusión y exclusión.....	13
1.4.1 Criterios de inclusión	13
1.4.2 Criterios de exclusión.....	13
1.4.3 Adquisición de la evidencia	13
1.5. Búsqueda bibliográfica.....	14
1.6. Selección de estudios.....	14
DESARROLLO DEL TRABAJO.....	15
1.7. Clasificación	15
1.8. Mecanismos fisiopatológicos de la Encefalopatía Hepática	17
1.9. Diagnóstico de Encefalopatía Hepática	18
1.10. Abordaje terapéutico en la Encefalopatía Hepática	19
RESULTADOS.....	22
DISCUSION.....	32
CONCLUSIONES.....	36
RECOMENDACIONES	37
1.11. IMPLICACIONES CLÍNICAS	38
1.12. LIMITACIONES	38
BIBLIOGRAFÍA	39

INTRODUCCIÓN

La cirrosis hepática (CH) es una condición crónica de alta prevalencia a nivel mundial, cuya descompensación se asocia con altas tasas de mortalidad. Entre las complicaciones de la cirrosis hepática, se puede mencionar la ascitis, la hemorragia varicosa y la encefalopatía hepática (EH), siendo esta última una de las que mayor letalidad tiene (1).

Esta se trata de una complicación grave, importante tanto de la insuficiencia hepática aguda como de la crónica, caracterizada clínicamente por alteraciones en la conciencia, la personalidad, la función motora y la cognición. Es relativamente frecuente en pacientes con hipertensión portal y con cirrosis hepática, alcanzando una prevalencia de entre 50 y 70% (2). Clínicamente, este síndrome se manifiesta como una sucesión de irregularidades neuropsiquiátricas de pacientes con cirrosis hepática y derivación porto-sistémica (3).

En la EH, existe un edema cerebral de bajo grado, alteraciones en las redes neuronales, neuroinflamación y estrés oxidativo/nitrosativo, procesos que son desencadenados por la acumulación de amoníaco y por la inflamación sistémica, como consecuencia del fallo hepático (1). La evidencia señala que la EH, podría tratarse de una condición que va más allá de un "síntoma" de enfermedad hepática, ya que las altas tasas de mortalidad asociadas a ella, sugieren que esta complicación tiene sus propios mecanismos fisiopatológicos y un pronóstico independiente al de la patología de base (4).

El abordaje integral de la EH, se basa en la exclusión de otras condiciones que clínicamente simulan una EH, en la determinación de la gravedad del cuadro para la colocación de estos casos de alteración de la conciencia en UCI, en el diagnóstico y tratamiento de los factores precipitantes, en el tratamiento empírico orientado para reducir la hiperamonemia y prevenir la recurrencia de la EH (5). Entre los abordajes farmacológicos disponibles para el manejo de la EH, se puede mencionar la administración de disacáridos no absorbibles, de rifaximina, de L-ornitina L-aspartato, de flumazenil, de probióticos y de aminoácidos de cadena ramificadas. No obstante, para efectos del presente estudio, solo se discutirá sobre la eficacia de los dos primeros agentes farmacológicos mencionados. Así, el objetivo de la presente revisión es fundamentar los efectos del uso de rifaximina vs lactulosa en adultos con EH.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La encefalopatía hepática (EH) es quizás una de las complicaciones más comunes de la cirrosis hepática, y una de las que mayor carga sanitaria tiene, debido a su asociación con grandes costos económicos y de recursos para su manejo, también a las altas tasas de hospitalización y de reingresos (6). Además, afecta significativamente la vida del paciente y en la de sus cuidadores, por lo que la resolución oportuna y satisfactoria, así como el mejoramiento de su supervivencia, representa uno de los principales objetivos del abordaje terapéutico. Hoy en día existe una diversificación de informes sobre las terapéuticas dirigidas a la encefalopatía hepática, hacia la incapacidad del hígado enfermo para la metabolización de las neurotoxinas debido a su efecto tóxico sobre el tejido cerebral, el amoníaco se acumula en el cerebro y afecta a los neurotransmisores(1).

Un disacárido no absorbible se considera la principal opción de tratamiento para los pacientes en EH. La lactulosa reduce la concentración de sustratos amoniogénicos en la luz intestinal y el pH en el colon a través de la producción de ácidos orgánicos por fermentación bacteriana y el mecanismo catártico osmótico. Por su parte, el antibiótico rifaximina es un antimicrobiano de gran espectro que se absorbe mal y se cree que reduce la producción de amoníaco al eliminar las bacterias colónicas productoras de amoníaco. Es interesante conocer como la mayoría de los pacientes son tratados ambulatoriamente, no obstante, llama la atención no existen fármacos que hayan demostrado capacidad para modificar el curso clínico de esta patología. El abordaje de la EH, podría ser optimizado, evitando de esta forma el inicio o progresión de esta complicación, mejorando su pronóstico e impacto en el paciente, en sus familiares y en la salud pública. A pesar de lo anterior, no existen datos acerca de la efectividad tanto de la lactulosa como la rifaximina en el tratamiento de la EH.

En base a lo anterior, se formula esta pregunta de investigación:

¿Qué evidencia científica existe sobre los efectos de lactulosa vs rifaximina en el manejo de la encefalopatía hepática en adultos?

JUSTIFICACION

La encefalopatía hepática afecta la eficacia de vida de los pacientes y sus familiares y está presente en el 10-14% de los pacientes al momento del diagnóstico de cirrosis y a los 5 años, el 25% pueden tenerla (2,3,10). Más del 40% de los cirróticos presentarán por lo menos un episodio y el 20-80% pueden tener encefalopatía mínima (1). Desde la perspectiva social, la presente investigación se justifica porque con sus resultados se podrá conocer cuál es el abordaje más conveniente para el paciente con EH, contextualizando cada enfoque según las características del individuo y de la enfermedad, de manera que se pueda mejorar su resolución y supervivencia.

Desde la perspectiva clínica y científica, conocer cuál tratamiento es superior tanto en el manejo agudo como preventivo podría suponer un abordaje optimizado, evitando de esta forma el inicio o progresión de esta complicación, mejorando su pronóstico e impacto en el paciente, en sus familiares y en la salud pública. Esta revisión se basa en los lineamientos de investigación de la (UCACUE) Universidad Católica de Cuenca en el campo de las ciencias médicas de la salud, en el área de investigación en gastroenterología.

Se selecciona evidencia facultativa del nivel de acaecimiento sobre la EH y sus tácticas terapéuticas delimitada en los proyectos, dosificación y diferenciación tanto de rifaximina y la lactulosa. Por lo tanto, este estudio se considera como un estudio científico complementario, por ser accesible a la comunidad universal y de especialistas, por ser un estudio escrito, factible y adaptable a las condiciones de la región.

Finalmente, en el desarrollo de la presente investigación, se podrá aportar fundamentación teórica que sirva como base para el diseño de estrategias en salud pública que contribuyan a disminuir el impacto de la EH, en el sector sanitario.

OBJETIVO

1.1. Objetivo general

Fundamentar los efectos del uso de lactulosa y rifaximina en pacientes adultos con Encefalopatía Hepática.

1.2. Objetivos específicos

- Sintetizar el abordaje terapéutico de encefalopatía hepática.
- Identificar los factores de riesgo sobre el uso de lactulosa y rifaximina en pacientes adultos con Encefalopatía Hepática.
- Comparar los efectos de la rifaximina versus la lactulosa en los pacientes con Encefalopatía Hepática.

METODOLOGIA

1.3. Tipo de estudio

Se realizó una investigación bibliográfica narrativa.

1.4. Criterios de inclusión y exclusión

1.4.1 Criterios de inclusión

- Publicaciones entre los años 2018 a 2023.
- Pesquisas científicas sobre los efectos del uso de lactulosa y rifaximina en pacientes adultos con Encefalopatía Hepática.
- Revistas científicas en español e inglés.
- Artículos científicos tipo meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados, estudios de cohortes.

1.4.2 Criterios de exclusión

- Literatura no asociada al tema y/o que sean de naturaleza preclínica.
- Cartas, editoriales, publicaciones en congreso, tesis de posgrado o erratas.
- Información recopilada fuera del grupo etario de pacientes clasificados como adultos.
- Artículos que de ninguna manera cumplan con los lineamientos de condiciones establecidas.

1.4.3 Adquisición de la evidencia

Este estudio se realizó de forma sistemática conforme con el plan de búsqueda de datos de:

1. Determinación del objetivo general del análisis científico.
2. Determinación de los objetivos específicos en dicha investigación científica.
3. Ejecución de la búsqueda utilizando palabras clave encontradas en DeSc y MeSh relevantes para el propósito general de la investigación.
4. Análisis de los resultados primarios alcanzados en la indagación de los artículos científicos a través de mecanismos de exploración.
5. Exclusión de artículos que no cumplieron con los criterios de integración para este estudio.
6. Repaso completo de los artículos que cumplieron con los criterios de integración.

7. Organización de las tablas de acuerdo a los objetivos alcanzados en dicha investigación bibliográfica.
8. Repaso de los resultados y su descripción.
9. Deliberar sobre los resultados extraídos en el presente estudio.
10. Formulación de conclusiones, orientaciones terapéuticas aplicadas clínicamente.

1.5. Búsqueda bibliográfica

A partir de la información disponible se ejecutó una búsqueda bibliografía relacionada al tratamiento de los pacientes adultos con encefalopatía hepática. Las fuentes consultadas para la búsqueda fueron PUBMED, Cochrane Library, SciELO. Tomando en consideración los términos de búsqueda se utilizaron los descriptores MeSh, DeSc: “cirrosis hepática”, “encefalopatía hepática”, “rifaximina”, “lactulosa”, “tratamiento”, tanto en inglés como en español, según corresponda. Se aplicaron los siguientes operadores booleanos para la búsqueda de datos: “AND”, “OR” y “NOT”.

1.6. Selección de estudios.

Según SCIMAGO, las publicaciones que fueron obtenidas estaban entre los cuartiles 1 y 4 donde demostraron que tenía una etapa de publicación a lo largo de cinco años, se analizaron mediante el método de investigación llamado PRISMA y los resultados obtenidos de acuerdo a un registro en la tabla. Mediante la selección de búsqueda se determinaron estudios, donde se descartan las publicaciones que han sido duplicada además se identificó los artículos excluidos o los que requerían un análisis, posteriormente se ingresó todos los datos por año de publicación, por autor y por localización. Se reviso escrupulosamente los estudios que fueron seleccionados conforme a los criterios de inclusión y se examinaron los distintos métodos y constatación más importante.

DESARROLLO DEL TRABAJO

La encefalopatía hepática (EH) se trata de una complicación sindrómica en donde el paciente sufre de una disfunción cerebral que se manifiesta a través de una gran variedad de anomalías neurológicas y/o psiquiátricas, las cuales pueden ir desde alteraciones subclínicas hasta el coma, y que, generalmente, aparece como consecuencia de una insuficiencia hepática o derivación porto-sistémica (7). No obstante, es importante señalar que otras patologías pueden producir alteraciones encefálicas por medio de mecanismos independientes a los observados en la disfunción hepática; tal es el caso de la hepatitis alcohólica, vírica, la colangitis biliar primaria o hígado graso de origen no alcohólico, trastornos que comparten la progresión hacia enfermedad hepática crónica (8,9).

Tradicionalmente, la encefalopatía hepática (EH) se ha descrito como una complicación tratada con trasplante hepático, porque desde el punto de vista fisiopatológico se considera una enfermedad de procedencia metabólica. Aunque la evidencia preclínica y epidemiológica reciente ha demostrado que un episodio de encefalopatía hepática (EH) puede volverse irreversible debido a la neuroinflamación y a la muerte de las células neuronales, se ha demostrado que el curso clínico de la encefalopatía hepática (EH) puede continuar después del trasplante de hígado. (10).

1.7. Clasificación

Según la guía propuesta por la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD, por sus siglas en inglés) según la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL), la EH se logra clasificar según cuatro criterios o ejes que se corresponden con el tipo de problema que provoca, gravedad de la EH, el curso temporal y la rapidez de instauración o inicio (7). Cada uno de estos ejes son necesarios para la evaluación y definición de un episodio de EH, desde la perspectiva clínica. Así, partiendo de esta definición, los médicos tratantes podrían tener un guía que les permitiría identificar las posibles causas del cuadro y así, poder prevenir la recurrencia y potencialmente mejorar el abordaje terapéutico.

Si bien estas guías han sido un aporte importante en el estudio de la EH, desde su publicación, ha habido avances sobre sus bases fisiopatológicas, clasificación, diagnóstico y tratamiento, por lo que es necesario una revisión y actualización de estas guías. Así, recientemente se ha introducido el término de insuficiencia hepática aguda sobre crónica, o bien, se ha profundizado en los componentes de lo que se conoce como EH, encubierta; además, se están desarrollando

nuevos agentes terapéuticos basados en la nueva información disponible sobre las bases fisiopatológicas y metabolismo del amoníaco. Por lo que, todos estos avances deben tenerse en cuenta a la hora de caracterizar un episodio de EH (11).

En general, se pueden distinguir tres tipos de EH, según su etiología: tipo A cuando deriva de una insuficiencia hepática aguda, tipo B cuando surge de Shunts porto-sistémicos sin disfunción hepática y la tipo C que se desarrolla en pacientes con cirrosis hepática (7). Actualmente se encuentra en revisión un cuarto tipo D que se debería a aquella EH, que aparece en el contexto de insuficiencia hepática aguda en pacientes crónicos, ya que sus características clínicas, fisiopatológicas y pronósticas son diferentes a las de las encefalopatía hepática (EH), tipo A-C (12).

Así mismo, la EH se ha dividido en grados según West Haven caracteriza, en donde se distingue una EH mínima, caracterizada por existir alteraciones neuropsicológicas en ensayos que examinan la celeridad psicomotora y la función ejecutiva, o evidencia clínica de cambios neurofisiológicas sin alteraciones psiquiátricas; la EH grado I es aquella donde el paciente presenta carencia de percepción trivial, ansia o euforia, periodos de observación acortados, daños en funciones cognitivas de la capacidad resolutive aritmética básica y presencia de somnolencia; la EH grado II es cuando el individuo presenta cambios del sueño o apatía, desorientación en el tiempo, cambios en la identidad, asterixis, dispraxia y comportamientos inapropiados; el grado III es cuando el paciente esta somnoliento o estuporoso, confundido, desorientado, tiene comportamientos extraños y es sensible a estímulos; finalmente, la EH grado IV es aquella donde el paciente se encuentra en coma (7).

Según la gravedad, la EH se puede dividir en: encubierta y manifiesta, las cuales forman parte del espectro de deterioro neurocognitivo de la cirrosis (13). La EH encubierta es considerada como la forma preclínica de la EH manifiesta, en donde la EH mínima y grado I son combinadas. Mientras que, la EH manifiesta agrupa a los grados II-IV de la West Heaven Criteria, y clínicamente se identifica con la aparición de asterixis y desorientación (14).

Según el curso del tiempo, la EH, se puede clasificar como episódica, si aparece solo una vez al año; recurrente, cuando los episodios de EH, tienen lugar con intervalo de tiempo ≤ 6 meses; y persistente, cuando los cambios neuropsiquiátricos existen siempre concurrencias y se mezclan en el agravamiento de encefalopatía hepática manifiesta. Finalmente, Según la presencia de causas predisponentes o desencadenantes, la EH se clasifica como precipitado o

no precipitado, en cuyo último caso se hace necesario especificar los factores precipitantes. Entre estos factores se encuentran las infecciones, hemorragias gastrointestinales, sobredosis de diuréticos, constipación y trastornos hidroelectrolíticos. Estos se pueden diagnosticarse en casi todos los episodios de EH, tipo C episódica, por lo que deben ser identificados y tratados oportunamente (7).

1.8. Mecanismos fisiopatológicos de la Encefalopatía Hepática

La patogénesis de la EH sigue siendo un aspecto que aún no se logra dilucidar completamente. Sin embargo, un vía potencial y genérica del proceso fisiopatológico subyacente a esta complicación ha sido propuesta (15). Así, se ha identificado que la hiperamonemia representa el elemento central sobre el que se desarrolla la disfunción neuronal característica de la EH. Esta hiperamonemia aparece cuando el amonio intestinal proveniente de la descomposición proteica por parte de bacterias y enzimas en la mucosa intestinal, no es completamente metabolizado en urea debido a la insuficiencia hepática, produciendo así la acumulación de amoniaco, el cual se desvía a la circulación sistémica. Cuando se encuentra en niveles altos, el amónico es capaz de cruzar la barrera hemato-encefálica, donde la glutamina sintetasa astrocítica lo metaboliza, a la par que convierte el glutamato en glutamina, osmolito que aumenta el volumen cerebral, produciendo así el edema. Además, el amoniaco por sí solo, representa una neurotoxina que interfiere inhibitoriamente en la neurotransmisión excitatoria (16).

También se ha evidenciado un posible papel de los receptores benzodiazepínicos en EH. En este sentido, los datos arrojados por diferentes estudios apuntan a que la inhibición del sistema gabaérgico se correlaciona con una mejoría del cuadro clínico, sin embargo, esta perspectiva fisiopatológica no ha sido profundamente estudiada, por lo que la información disponible es contrastante (14,17). De manera aislada, la toxicidad por manganeso, los mercaptanos, la disminución de la función sináptica glutaminérgica, y metabolitos de ácidos grasos, lactato y de dopamina, también se han vinculado con la patogenia del EH (18,19).

En pacientes adultos diagnosticados de enfermedad hepática avanzada, la neuroinflamación se desencadena por una infección o por sepsis, también contribuyen en el establecimiento de la EH. Al atravesar la barrera hemato-encefálica, las citoquinas pro-inflamatorias incrementan la

neurotoxicidad inducida por amoníaco. De hecho, en el contexto de enfermedad crónica, la exposición continua a hiperamonemia es capaz de causar astrocitos agrandados y pálidos (1).

Si bien el amoníaco se presenta como la clave central de la patogenia detrás de la EH, actualmente se conoce que la inflamación sistémica, la neuroinflamación, nitrosativo, la senescencia celular y el estrés oxidativo otros procesos patológicos que también subyacen al desarrollo de EH. Así mismo, se ha encontrado que otros factores como la funcionalidad de la barrera hemato-encefálica, la composición del líquido cefalorraquídeo, el metabolismo, la neurotransmisión y la interacción neuronal cerebral también son responsables de las alteraciones neuropsiquiátricas en la EH, por lo que todos estos representan potenciales blancos terapéuticos (20–22).

Se ha evidenciado que la correlación entre la amonemia y la severidad de la EH sigue un curso monótono, mas no lineal o exponencial (23). En este sentido, la hiperamonemia crónica aislada, no necesariamente conduce al desarrollo de EH, siendo determinante el papel de los diuréticos o de la insuficiencia renal en la aparición de EH en estos casos (24). Así, se hace necesario estudiar todos los factores intervinientes en los procesos fisiopatológicos que promueven esta complicación neuro-hepática. Sin embargo, el abordaje terapéutico de la EH se sigue centrando en la reducción de los niveles de amoníaco en pacientes con signos neuropsiquiátricos.

1.9. Diagnóstico de Encefalopatía Hepática

El diagnóstico de la encefalopatía hepática (EH) manifiesta es relativamente sencilla debido a que existen protocolos estandarizados, además de que cuenta una variedad de manifestaciones clínicas que facilitan su identificación. Mientras que, para el caso de la EH mínima, al no existir un estándar de oro aplicable y ante la existencia de una amplia gama de diagnósticos diferenciales, el diagnóstico es más complicado.

La presentación clínica de la encefalopatía hepática (EH) manifiesta, varía desde la asterixis hasta el coma, abarcando un amplio rango de manifestaciones que pueden ser fluctuantes, lo que dificulta en ocasiones el diagnóstico o la reproducibilidad en un paciente determinado. La asterixis (primera manifestación en aparecer) y el enlentecimiento psicomotor son los síntomas más comunes o típicos de la EH, mientras que, las convulsiones, el letargo, el síndrome extrapiramidal y el coma se observan con menor frecuencia (25,26). Para el apoyo del diagnóstico de la EH manifiesta, es necesaria la realización de una serie de pruebas paraclínicas.

Entre estas, la determinación de los niveles de amoniaco en plasma, el electroencefalograma y estudios de imagen, específicamente de resonancia magnética cerebral, cada uno de los cuales serían solicitados según la presentación clínica (típica o no), el historial médico y los protocolos del centro (5).

El diagnóstico clínico de la EH mínima es frecuentemente difícil debido a la inexistencia un Gold estándar universalmente aceptado y aplicado en la práctica clínica, al carácter fluctuante de la sintomatología y a la anosognosia o falta de sinceridad en algunos pacientes. Para el diagnóstico de esta EH, se suelen usar pruebas que evalúan la velocidad psicomotora y las funciones cognitivas-ejecutivas del paciente, arrojando alteraciones psicométricas, o bien se evalúan las alteraciones neurofisiológicas sin cambios mentales clínicos aparentes. El cuadro clínico también puede estar integrado por falta trivial de conciencia, euforia o ansiedad, capacidad de atención reducida, dificultad para sumar o restar y alteración del ritmo del sueño, síntomas que pueden ser señalados por el paciente o el cuidador (5).

La puntuación psicométrica de EH es un test que incluye 5 pruebas que permiten evaluar la velocidad psicomotora y la capacidad viso-espacial del paciente. Existen otras pruebas que también pueden ser aplicadas (prueba de frecuencia de parpadeo crítico, probatura de control restrictivo, prueba de escaneo y evaluación de stroop, pero para su realización e interpretación se necesita de personal entrenado. Usualmente, la alteración en dos o más de estas pruebas psicométricas, permiten hacer el diagnóstico de EH mínima (11,27). Algunos autores proponen que el electroencefalograma es más sensible que las pruebas psicométricas, teniendo la ventaja de predecir la aparición de EH manifiesta al año. Además, se ha sugerido que otras pruebas clínicas como la determinación de amonemia o la resonancia magnética cerebral también podrían ser útil en el diagnóstico de esta EH (5).

1.10. Abordaje terapéutico en la Encefalopatía Hepática

El abordaje integral en la EH, se basa principalmente en los criterios de exclusión de otras condiciones que clínicamente simulan una EH, en la determinación de la gravedad del cuadro para la colocación de estos casos con alteración de la conciencia en UCI, en el diagnóstico y tratamiento de los factores precipitantes, en el tratamiento empírico orientado a la para reducir la hiperamonemia y prevenir la recurrencia de la EH. Entre los abordajes farmacológicos disponibles para el manejo de la EH, se puede mencionar la administración de disacáridos no

absorbibles, de rifaximina, de L-Ornitina L-Aspartato, de flumazenil, de probióticos y de aminoácidos de cadena ramificadas (5). No obstante, para efectos del presente estudio, solo se discutirá sobre la eficacia de los dos primeros agentes farmacológicos mencionados.

Entre los disacáridos no absorbibles, se encuentra la lactulosa y el lactitol, agentes capaces de reducir la producción y absorción intestinal de amoníaco debido a una disminución de su producción por parte de las bacterias. Estos disacáridos también disminuyen el pH intraluminal del intestino, permitiendo la producción de amonio a partir del amoniaco, al igual que tienen un efecto laxante, el cual disminuye el tiempo de tránsito intestinal (17). Un meta-análisis que incluyó 31 estudios clínicos arrojó que, en comparación con placebo o con ninguna intervención, la lactulosa mejoró la supervivencia y la resolución de los episodios de EH. Así mismo, se halló evidencia sobre la superioridad de la lactulosa en la profilaxis primaria y secundaria de distintas formas de presentación de la EH, en comparación al placebo. No obstante, el principal problema de los disacáridos lo representa su tolerancia clínica. El polietilenglicol se trata de un laxante osmótico que puede ser utilizado como monoterapia o combinado con lactulosa, actuando como excretor de amoníaco, encontrándose que su aplicación se vincula con resolución más rápida de la EH. Aunque es necesario el estudio de este agente en muestras más grandes y con seguimientos más prolongados (5).

Por otra parte, la rifaximina se trata de otro agente ampliamente utilizado en el manejo de la EH. Este es un antibiótico que se caracteriza por tener mala absorción a nivel intestinal, lo que le permite actuar eficazmente sobre las bacterias colónicas productoras de amoniaco, reduciendo así la concentración total del amoniaco producido.

En un metaanálisis se comparó, rifaximina con placebo o lactulosa, demostrando que la rifaximina mejoró la probabilidad de resolución y supervivencia de la EH. Más recientemente, un ensayo clínico demostró que en pacientes con EH manifiesta de grados avanzados, demostrando la efectividad de la rifaximina más lactulosa fue mejor en comparación en cuanto al uso de lactulosa sola, al disminuir los días de hospitalización, mejorar la supervivencia y aumentar las probabilidades de resolución de la EH. Sin embargo, el uso de rifaximina en el tratamiento de la EH necesita ser analizado con mayor rigurosidad.

La eficacia de la rifaximina como agente profiláctico secundario en pacientes cirróticos también ha sido evaluada, demostrándose que este antibiótico no solo reducía la incidencia de hospitalizaciones, sino que además, reducía la probabilidad de desarrollar EH en un 58% en

comparación con el placebo (28,29). Además, ensayos clínicos aleatorizados han revelado que, la rifaximina resultó ser más eficaz en comparación con el placebo, y que su eficacia es comparable a la de la lactulosa, teniendo la rifaximina un mejor perfil de tolerancia (30). Así, las guías francesas recomiendan rifaximina para el tratamiento de EH mínima, para los casos en la que el paciente es intolerante a la lactulosa, o cuando se considera que esta no ha tenido el resultado esperado (5).

Además, se evidenció que el uso de rifaximina más lactulosa se asoció con una mayor incidencia de tasa efectiva que la lactulosa sola y con un menor riesgo de mortalidad en comparación con esta del mismo modo, Wang y Cols, describió que el tratamiento combinado logro una mejoría significativa con una mayor eficacia como en la disminución de la mortalidad (1).

RESULTADOS

Después de analizar los documentos que acataron con los criterios de inclusión, estos documentos se examinaron detenidamente para determinar si los resultados eran consistentes con los objetivos de este estudio. Se seleccionaron 19 artículos para esta revisión, como se muestra a continuación.

Proceso de análisis:

Figura 1. Diagrama de selección:

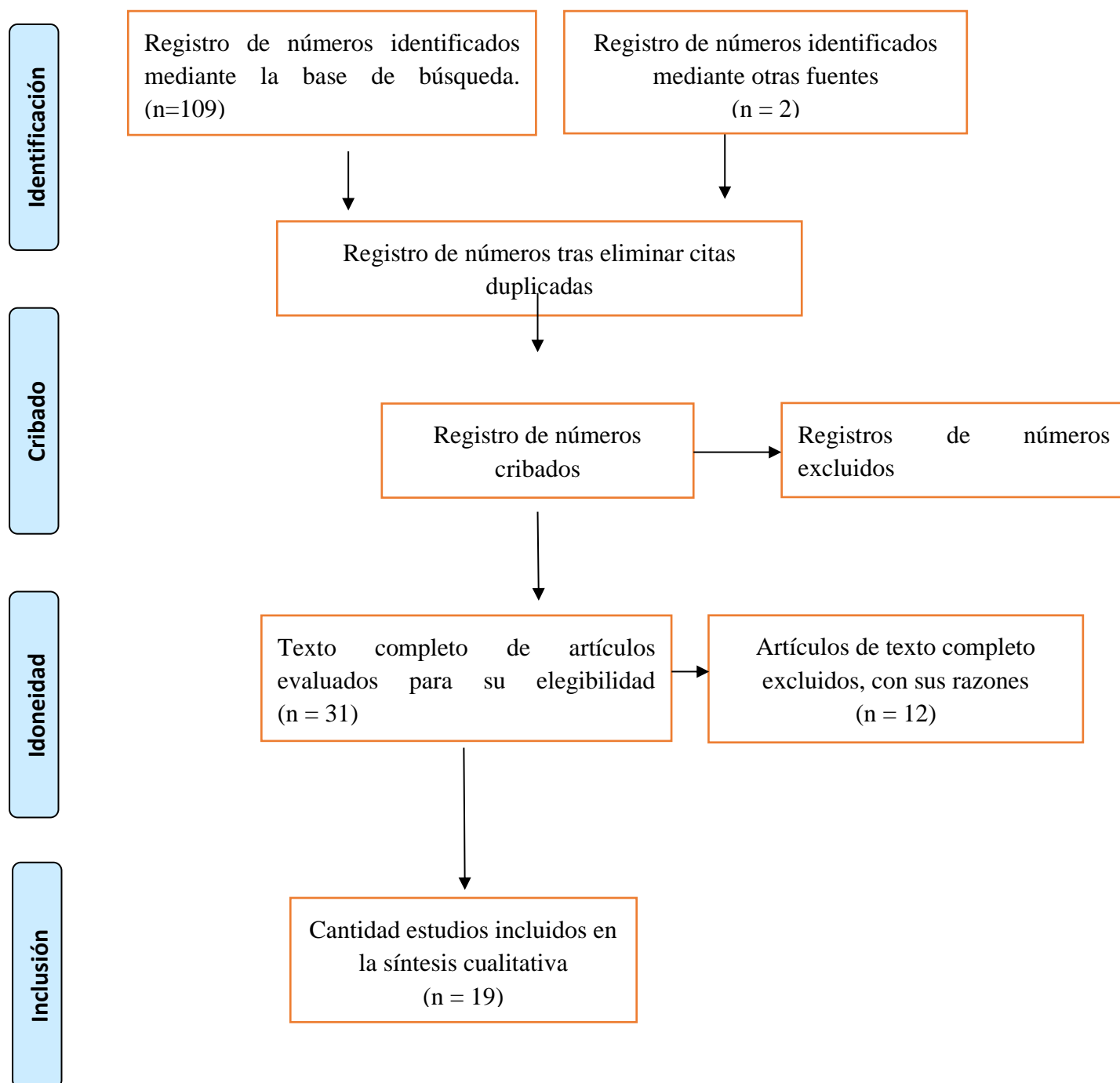


Tabla 1. Síntesis del abordaje terapéutico de pacientes con encefalopatía hepática.

N°	Autor/Año	Lugar	Tipo de estudio/Pacientes	Objetivo/ Intervención/Cohortes	Abordaje terapéutico
1	Bajaj et al. (31) 2019	Estados Unidos	Observacional, prospectivo. Pacientes con cirrosis.	Análisis de factores predisponentes a desarrollar EH.	Pacientes fueron tratados con rifaximina o lactulosa, ya sea como monoterapia o combinados.
2	Bohra et al. (2) 2020	Australia	Observacional, retrospectivo. Pacientes con cirrosis tratados con rifaximina.	Resultados clínicos de pacientes con cirrosis tratados con rifaximina durante 46 meses, posterior a un episodio de EH.	Pacientes fueron tratados con rifaximina durante 46 meses.
3	Higuera-de-la-Tijera et al. (32) 2018	México	Prueba clínica aleatoria, dirigido con placebo. Varices hemorrágicas en pacientes con cirrosis.	Administración de lactulosa o rifaximina o L-ornitina L-aspartato como profilaxis.	Pacientes tratados profilácticamente con rifaximina con lactulosa.
4	Tapper et al. (33) 2020	Estados Unidos	Observacional, prospectivo. Pacientes cirróticos.	Resultados clínicos de pacientes cirróticos abordados con el tratamiento estándar.	Pacientes recibieron lactulosa, rifaximina o combinación de ambos fármacos.
5	Cai et al. (34) 2018	China	Meta-análisis de 10 ensayos clínicos aleatorizados.	Paciente con EH mínima tratados con diferentes estrategias farmacológicas.	Los pacientes recibieron lactulosa, probióticos, rifaximina, acetil-L-carnitina y L-Ornitina L-Aspartato.

6	Neff y Zachry (35) 2018	Estados Unidos	Revisión sistemática que incluyó 16 reportes clínicos o epidemiológicos.	Paciente con EH tratados con diferentes estrategias farmacológicas.	Pacientes fueron tratados con rifaximina o lactulosa, ya sea como monoterapia o combinados.
7	Fritz et al. (36) 2022	Estados Unidos	Observacional, retrospectivo que incluyó a pacientes cirróticos complicados con EH.	Los pacientes fueron divididos en dos grupos: a) Rifaximina + Lactulosa (control) b) Rifaximina + Lactulosa + Zinc (tratamiento).	Pacientes fueron abordados con tratamiento tradicional + suplementación con zinc.
8	Wang et al. (37) 2023	China	Observacional, prospectivo en pacientes con cirrosis y EH mínima.	Pacientes fueron divididos en tres grupos: los tratados con probióticos, con rifaximina o con lactulosa durante 4 semanas.	Los pacientes recibieron probióticos, rifaximina o lactulosa durante 4 semanas.
9	Dhiman et al. (38) 2020	India	Meta-análisis que incluyó a 25 ensayos clínicos.	Pacientes con EH mínima tratados con diferentes estrategias farmacológicas.	Pacientes tratados con rifaximina, lactulosa, probióticos, L-Ornitina L-Aspartato.

Abreviaturas: EH: encefalopatía hepática.

Elaborado por Santiago Reinoso Armijos

Tabla 2. Identificación de factores de riesgo al uso de lactulosa/rifaximina en pacientes con encefalopatía hepática.

N°	Autor	Lugar	Tipo de estudio/Pacientes	Objetivo/ Intervención/Cohortes	Factores de Riesgo
1	Bajaj et al. (31) 2019	Estados Unidos	Observacional, prospectivo. Pacientes con cirrosis.	Análisis de factores predisponentes a desarrollar EH.	Los medicamentos fueron los desencadenantes más frecuentes de EH (32%). El 21% por uso excesivo o insuficiente de lactulosa, 5% benzodiazepinas, 4% opioides, 1% uso insuficiente de rifaximina, 1% hipnóticos).
2	Bohra et al. (2) 2020	Australia	Observacional, retrospectivo. Pacientes con cirrosis tratados con rifaximina.	Resultados clínicos de pacientes con cirrosis tratados con rifaximina durante 46 meses, posterior a un episodio de EH.	Factores que precipitaron el episodio de EH: infección (43%), sangrado gastrointestinal (16%), mala adherencia al tratamiento (15%) y trastornos electrolíticos (14%) como los más comunes.
3	Poudyal et al. (39) 2019	Estados Unidos	Observacional, transversal que incluyó pacientes con cirrosis hepática.	Factores desencadenantes de EH	El factor desencadenante más frecuente de EH fue: infección (49,2%), trastornos hidroelectrolíticos (41%),

				<p>en tres grupos de tratamiento:</p> <p>1) lactulosa,</p> <p>2) lactulosa más L-Ornitina</p> <p>3) lactulosa más rifaximina.</p>	<p>constipación (33,33%) y hemorragia digestiva (16%).</p>
--	--	--	--	---	--

Abreviaturas: EH: encefalopatía hepática.

Elaborado por Santiago Reinoso Armijos

Tabla 3. Efectos de la rifaximina versus lactulosa en pacientes con encefalopatía hepática.

N°	Autor/Año	Lugar	Tipo de estudio/Pacientes	Objetivo/ Intervención/Cohortes	Efectos terapéuticos
1	Bajaj et al. (40) 2023	Estados Unidos y Rusia	Ensayo 1: ensayo clínico fase II, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico. Pacientes con cirrosis y ascitis ≥ 18 años de edad.	<p>(1) rifaximina SSD LI 40 mg OD.</p> <p>(2) rifaximina SSD LI 80 mg OD.</p> <p>(3) rifaximina SSD LPS 40 mg OD.</p> <p>(4) rifaximina SSD LPS 80 mg OD.</p> <p>(5) rifaximina SSD LI 80 mg OD + LPS 80 mg OD.</p> <p>(6) Placebo.</p>	<p>Ensayo 1: sin diferencias significativas en el tiempo hasta la hospitalización/mortalidad por todas las causas relacionadas con las complicaciones de la cirrosis en comparación con el placebo.</p> <p>Análisis post hoc: el tiempo hasta la hospitalización por todas las causas/mortalidad por todas las causas mejoró con LI 40 mg frente a placebo (15,4% frente a 27,7%; $p = 0,03$).</p>

				Los pacientes fueron tratados durante 24 semanas.	
2	Bajaj et al. (40) 2023	Estados Unidos y Rusia	Ensayo 2: ensayo clínico fase II, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico. Pacientes con cirrosis y EH manifiesta y ≥ 18 años de edad.	(1) rifaximina SSD LI 40 mg OD. (2) rifaximina SSD LI 40 mg BID. (3) rifaximina SSD LPS 80 mg OD. (4) rifaximina SSD LPS 80 BID (5) placebo BID. La dosificación de lactulosa fue de 2 a 3 cucharadas TID. Los pacientes fueron tratados hasta por 14 días.	Ensayo 2 (n = 71): lactulosa más rifaximina SSD Li 40 mg BID redujo significativamente el tiempo medio de resolución de la EH manifiesta (21,1 horas) frente a lactulosa + placebo (62,7 horas; p = 0,02).
3	Bajaj et al. (31) 2019	Estados Unidos	Observacional, prospectivo. Pacientes con cirrosis.	Análisis de factores predisponentes a desarrollar EH.	Las tasas de EH al ingreso y EH durante la hospitalización fueron más altas en los que recibieron lactulosa sola o terapia dual en pacientes que no recibieron el tratamiento o solo con rifaximina (p<0,001). Se observaron reingresos relacionados con EH. a los 90 días en el 16 % de los pacientes (9 % sin tratamiento, 9 % solo con rifaximina, 18 % solo con lactulosa, 21 % dual, <0,001).
4	Higuera-de-la-Tijera et al. (32)	México	Prueba clínica aleatoria, doble ciego dirigido con placebo. Varices hemorrágicas en pacientes con cirrosis.	Grupo A: lactulosa oral 30 mL c/8horas. Grupo B: L-ornitina L-aspartato infusión intravenosa.	Frecuencia de EH (Placebo vs.): lactulosa (54,5% vs. 27,3%; p= 0,06); L-Ornitina L-Aspartato (54,5% vs. 22,7%; p = 0,03); rifaximina (54,5% vs. 23,8%; p = 0,04). No hubo diferencias demostrativas entre los tres

				Grupo C: rifaximina 400 mg oral c/8 horas. Grupo D: placebo.	grupos que se administró fármacos antimónicos (p = 0,94).
5	Tapper et al. (33) 2020	Estados Unidos	Observacional, prospectivo. Pacientes cirróticos.	Resultados clínicos de pacientes cirróticos abordados con el tratamiento estándar.	La rifaximina se asoció con una menor mortalidad (HR=0,40 IC95%=0,39-0,42) y con menor tasa de reingreso a los 30 días (HR=0,18 IC95%=0,08-0,40). Menos días de hospitalización se asoció con lactulosa (HR=0,31 IC95%= 0,30-0,32), con rifaximina (HR=0,49, IC95%=0,45-0,53), y con lactulosa/rifaximina (HR=0,28; IC95%=0,27-0,30).
6	Neff y Zachry (35) 2018	Estados Unidos	Revisión sistemática que incluyó 16 reportes clínicos o epidemiológicos.	Paciente con EH tratados con diferentes estrategias farmacológicas.	La rifaximina se asoció con estadías hospitalarias más cortas, costos de atención médica reducidos y con reducción en la tasa de hospitalización hasta en 50% en comparación con la lactulosa.
7	Oey et al. (41) 2019	Países Bajos	Observacional, prospectivo en pacientes con EH manifiesta.	Pacientes con EHM tratados con rifaximina alfa durante 6 meses.	La adición de rifaximina- α al tratamiento con lactulosa se asoció con una reducción en el número y en la duración de las hospitalizaciones relacionadas con la EH manifiesta.
8	De Graeve et al. (42) 2022	Bélgica	Observacional, retrospectivo en pacientes con EH manifiesta.	Pacientes con EHM tratados con rifaximina alfa durante 6 meses.	Rifaximina- α reduce el número de infecciones y los ingresos hospitalarios en una población de pacientes cirróticos gravemente enfermos.

9	Poudyal et al. (39) 2019	Estados Unidos	Observacional, transversal que incluyó pacientes con cirrosis hepática.	Factores desencadenantes de EH en tres grupos de tratamiento: 1) lactulosa, 2) lactulosa + L Ornitina L Aspartato 3) lactulosa + rifaximina.	La estancia hospitalaria fue más corta en los grupos tratados con lactulosa + rifaximina L Ornitina L Aspartato, en semejanza con el grupo que solo recibió lactulosa.
10	Pawar et al. (43) 2019	India	Observacional, prospectivo. Se incluyeron 180 pacientes cirróticos con EH mínima.	Los pacientes fueron aleatoriamente asignados en tres grupos: 1) Lactulosa 2) Rifaximina 3) Placebo	Mejoría del cuadro clínico se observó en el 71,42%, en el 70,27% y en el 11,11% de los pacientes que fueron tratados con rifaximina, placebo y lactulosa respectivamente ($p < 0,001$).
11	Fritz et al. (36) 2022	Estados Unidos	Observacional, retrospectivo que incluyó a pacientes cirróticos complicados con EH.	Los pacientes fueron divididos en dos grupos: a) Rifaximina + Lactulosa (control) b) Rifaximina + Lactulosa + Zinc (tratamiento).	No se registró diferencia significativa en las tasas de reingreso a los 30 días y al año, entre el grupo control y el grupo tratamiento.
12	Wang et al. (37) 2023	China	Observacional, prospectivo en pacientes con cirrosis y EH mínima.	Pacientes fueron divididos en tres grupos: los tratados con probióticos, con rifaximina o con lactulosa durante 4 semanas.	Las tasas de recuperación de los pacientes tratados con probióticos, rifaximina y lactulosa fueron 58,8%, 45,5% y 57,1%, respectivamente.
13	Chang et al. (44)	Taiwán	Observacional, de cohortes, retrospectivo.	Dos grupos en estudio:	En el grupo 1 se observó reducción en los episodios y días de hospitalización

	2021		Pacientes cirróticos con EH.	Grupo 1: rifaximina + lactulosa Grupo 2: lactulosa (control)	relacionadas con EH, mejor mantenimiento de la remisión de EH y niveles más bajos de amoniaco.
14	Dhiman et al. (38) 2020	India	Meta-análisis que incluyó a 25 ensayos clínicos.	Paciente con EH mínima y manifiesta tratados con diferentes estrategias farmacológicas.	Reversión de EH mínima: rifaximina (OR= 7,53; IP95%= 4,45-12,73;), lactulosa (OR= 5,39; IP95%= 3,60-8,0), la composición de bioprotectores y lactulosa (OR= 4,66; IP95%= 1,90-11,39;), L- Ornitina L-Aspartato (OR= 4,45; IP95%= 2,67-7,42) y probióticos (OR= 3,89; IP95%= 0,52-6,02). Prevención de episodios de EH: L-ornitina L-aspartato (OR= 0,19; IP95%= 0,04-0,91) lactulosa (OR= 0,22; IP95%= 0,09-0,52), y probióticos (OR= 0,27; IP95%= 0,11-0,62).
15	Cheng et al. (45) 2021	China	Meta-análisis que incluyó 6 estudios clínicos-epidemiológicos.	Pacientes con EH abordados con rifaximina o disacáridos no absorbibles.	La resolución completa de la EH mostró que fue mejor con rifaximina. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en el estado mental, nivel de amoníaco en sangre, o efectos adversos de medicamentos entre los grupos de tratamiento con rifaximina y de disacáridos no absorbibles.
16	Wang et al. (46) 2019	China	Se incluyó un meta-análisis con 5 ensayos y 5 estudios observacionales aleatorizados	Pacientes tratados con la combinación de lactulosa + rifaximina vs lactulosa.	La terapia combinada fue mejor en la eficacia clínica y en la reducción de mortalidad, así como en la reducción de la estancia hospitalaria. No hubo diferencias hubo diferencias significativas en distintos eventos

					adversos entre los dos grupos relacionados con el tratamiento.
17	Jain et al. (47) 2022	India	Prueba clínica aleatoria, doble ciego dirigido con placebo en pacientes cirróticos con grado III-IV con EH.	Los pacientes se dividieron en dos grupos: Grupo 1: L-ornitina L-aspartato, lactulosa y rifaximina Grupo 2: placebo, lactulosa y rifaximina.	En el grupo 1, la mejora reportada en el grado EH fue mayor (92,5% vs 66%) y el tiempo de recuperación fue más corto ($2,70 \pm 0,46$ vs. $3,00 \pm 0,87$ días), presento menor mortalidad a los 28 días (16,4% vs. 41,8%) y mayor reducción de la concentración de amoníaco ($p < 0,01$).
18	Fu et al. (48) 2022	China	Meta-análisis que incluyó a 7 ensayos clínicos aleatorizados.	Pacientes divididos en dos grupos: rifaximina + lactulosa vs lactulosa sola.	La combinación de rifaximina más lactulosa se asoció con eficacia clínica ($RR=1,30$; $IC95\%=1,10-1,53$) y con menor riesgo de mortalidad ($RR=0,57$; $IC95\%=0,41-0,80$) ($p=0,001$).

Abreviaturas: EH: encefalopatía hepática; SSD: tabletas de dispersión sólida soluble; LI: liberación inmediata; LPS: liberación prolongada sostenida; HR: Hazard ratio; OR: Odds ratio; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; IP: intervalo predictivo.

Elaborado por Santiago Reinoso Armijos

DISCUSION

La encefalopatía hepática (EH) es una complicación de la enfermedad hepática grave que afecta al sistema nervioso central, la cual se manifiesta clínicamente con alteraciones de la conciencia y trastornos del comportamiento, pudiendo llegar al coma (49,50). Se trata de una de las complicaciones más letales en el paciente cirrótico, alcanzado tasas de mortalidad al año superiores al 60% (51). De ahí que, la EH es considerada como un factor predictor importante asociado a mal pronóstico (52), por lo que, mejorar el resultado clínico del paciente con EH, es fundamental para mejorar su pronóstico. Tradicionalmente, los disacáridos no absorbibles son considerados como el tratamiento de elección para el abordaje de la EH, no obstante, algunos algoritmos terapéuticos proponen combinar lactulosa con rifaximina, un agente antimicrobiano oral que ha demostrado tener buena eficacia en el manejo de estos casos (7). Así, el propósito de esta revisión fue fundamentar los efectos del uso de lactulosa y rifaximina en pacientes adultos con EH.

En relación al abordaje terapéutico de la EH, la mayoría de los autores coinciden en que, la combinación de la rifaximina con lactulosa, o bien, la administración de lactulosa como monoterapia, representan las estrategias de primera línea para el manejo de los pacientes cirróticos que hayan tenido por lo menos un episodio de EH (2,31,33,35). Sin embargo, algunos investigadores evaluaron la efectividad de otros agentes farmacológicos en este tipo de pacientes. Al respecto, Higuera-de-la-Tijera et al. (32), llevaron a cabo un ensayo clínico en donde los pacientes fueron tratados aleatoriamente con rifaximina o L- Ornitina L- Aspartato y lactulosa como medida terapéutica, donde concluyen que estos dos últimos fármacos anti amónicos, demostraron ser efectivos en la prevención de pacientes cirróticos que presentan varices con sangrado en el desarrollo de EH. Coincidiendo con estos hallazgos, en un meta-análisis conducido por Cai et al. (34), donde se analizó el efecto de lactulosa, probióticos, rifaximina, acetil-L-carnitina y L-Ornitina L- Aspartato en casos de EH mínima, se observó que la acetil-L-carnitina tuvo mejor eficacia en el manejo de la enfermedad. Otro meta-análisis conducido por Dhiman et al. (38), donde se incluyeron estudios que analizaban a pacientes con EH mínima y manifiesta, reportó que la L-Ornitina L-Aspartato y la lactulosa presentan mayor efectividad en la prevención de la EH. Estos hallazgos sugieren que, los protocolos de abordaje terapéutico de la EH deberían considerar incluir a los probióticos, a la acetil-L-carnitina y a la L-ornitina L-Aspartato, como dilemas viables en el manejo de este agravamiento hepático.

Difiriendo un poco el enfoque terapéutico propuesto, con respecto a los autores previamente citados, algunos investigadores han valorado la eficacia de otras alternativas terapéuticas para el manejo de la EH. Tal es el caso del grupo de Fritz et al. (36), quienes evaluaron de manera retrospectiva, el efecto de la adición de zinc a la terapia dual de rifaximina/lactulosa, reportando que, la suplementación con este mineral no influyó significativamente en las tasas de reingreso por todas las causas a los 30 días ni al año. En contraste, Wang et al. (37), desarrollaron un estudio prospectivo donde evaluaron que el efecto de los probióticos, de la rifaximina o de la lactulosa en pacientes con EH mínima, concluyendo que estos tres agentes son seguros y efectivos en el tratamiento de la EH, presentando tasas de recuperación que variaron entre el 45% y 60%. Sin embargo, es importante realizar mayor números estudios clínicos que validen la eficacia de los probióticos en los pacientes complicados con EH.

Con respecto a los factores de riesgo sobre el uso de lactulosa o rifaximina, Bajaj et al. (31) reporta que la mala dosificación de la lactulosa, la infra dosificación de la rifaximina, y el uso de benzodiazepinas o de opioides, fueron los principales desencadenantes de EH en los pacientes evaluados en su cohorte. En contraste, Bohra et al. (2) informaron que las enfermedades infecciosas, la mala adherencia al tratamiento, los trastornos hidroelectrolíticos y el sangrado gastrointestinal fueron los factores predisponentes de EH más predominantes. En esta misma línea de resultados, Poudyal et al. (39), registraron que los procesos infecciosos, los trastornos hidroelectrolíticos, la constipación y la hemorragia digestiva fueron los principales factores desencadenantes de EH. Todos estos hallazgos señalan los factores de riesgo que predisponen el uso de lactulosa o rifaximina en pacientes adultos con EH.

Ahora bien, al comparar la efectividad de la lactulosa versus la rifaximina, el panorama actual no es enteramente claro, ya que la evidencia disponible es contrastante. En este sentido, algunos estudios señalan que la efectividad de la rifaximina es mayor a la de la lactulosa, otros reportan que el de la lactulosa es superior al de rifaximina; algunos autores registran que no existen diferencias significativas entre ellos, mientras que otros concluyen que la terapia dual de rifaximina + lactulosa es considerablemente mejor que el uso de estos agentes por separado. En lo que sí coinciden todos los autores es que el uso de estos fármacos se asocia con mejor respuesta terapéutica que el placebo, ya sea en monoterapia o combinados (43). Así, De Graeve et al. (42) observaron en su estudio que, la administración de rifaximina como monoterapia se vinculaba con una reducción en la tasa de enfermedades infecciosas y en la proporción de ingresos hospitalarios en pacientes cirróticos complicados. De manera similar, Bajaj et al. (31),

reporta en su estudio que la tasa de EH al ingreso o de aparición durante la hospitalización fue significativamente menor en el grupo que recibía solo rifaximina, en comparación con los grupos que recibían lactulosa o terapia dual. Así mismo, la tasa de reingresos por EH fue superior en los grupos con lactulosa o terapia dual que en el grupo tratado solo con rifaximina. En esta misma línea de hallazgos, Tapper et al. (33) informaron que el uso de rifaximina se asoció con menor tasa de mortalidad y menor tasa de reingreso a los 30 días. Inclusive, una revisión sistemática reportó que, en comparación con la lactulosa, la administración de rifaximina sola se vincula con reducciones de hasta un 50% en la tasa de hospitalización, con estadías intrahospitalarias más cortas y con reducción en los costos de atención médica (35).

Ahora bien, la terapia combinada de rifaximina + lactulosa pareciera ser la estrategia con mejor evidencia. Al respecto, Chang et al. (44), documentaron que el uso simultáneo de estos dos fármacos reducían el número de episodios y los días de hospitalización relacionados con EH, logrando mantener por mayor tiempo el estado de remisión y reduciendo significativamente los niveles de amonio en plasma. Similarmente, Bajaj et al. (40) reportaron que, en comparación con la lactulosa + placebo, la terapia dual fue más efectiva en el tiempo de resolución de la EH manifiesta. Así mismo, Tapper et al. (33) documentaron que menores días de hospitalización se asociaron tanto con el uso de la rifaximina y de la lactulosa como monoterapia, como con su uso en terapia dual. De la misma forma, Oey et al. (41), informan que la rifaximina- α adicionada a la lactulosa, reducen significativamente el número y duración de las hospitalización en los pacientes con EH manifiesta. Además, Wang et al. (46) evidenciaron que la terapia dual redujo la estancia intrahospitalaria y la tasa de mortalidad, teniendo mejores resultados clínicos en comparación al uso de lactulosa sola. Finalmente, Fu et al. (48), observaron mejoría clínica demostrando tasas disminuidas de mortalidad en pacientes con EH que tomaron tratamiento combinado. De esta forma, queda demostrada que la indicación de rifaximina + lactulosa pudiera ser más beneficiosa para los pacientes con EH (53).

En contraste, Bajaj et al. (40) informaron que no hubo diferencia significativa en la tasa de hospitalización y en la de mortalidad entre los pacientes que recibieron rifaximina o lactulosa. De manera similar, Cheng et al. (45) reportaron que entre los grupos que recibieron rifaximina o disacáridos no absorbibles, no hubo diferencias significativas en los niveles plasmáticos de amonio, en el estado mental o en los efectos adversos de los medicamentos, concordando con lo informado por Wang et al. (46).

En este punto conviene destacar que, algunos autores reportan la superioridad terapéutica de la adición de un tercer agente a la combinación de rifaximina/lactulosa. En este sentido, Poudyal et al. (39), informa que el grupo de pacientes tratados con lactulosa + rifaximina + L-ornitina L-aspartato, tuvo una estancia intrahospitalaria más corta en comparación a los otros grupos que no recibieron L-ornitina L-aspartato. De manera similar, en el ensayo clínico de Jain et al. (47), se encontró que la combinación de L-ornitina L-aspartato, lactulosa y rifaximina, se asoció con altas tasas de mejoría en los grados de EH, con menor tiempo de recuperación, menor tasa de mortalidad y con menores niveles de amoniaco plasmático. En el meta-análisis de Dhiman et al. (38), se halló que los probióticos y la L-ornitina L-aspartato, así como la combinación de lactulosa con probióticos, se vinculaban importantemente con la reversión de la EH mínima; al igual que se observó que la L-ornitina L-aspartato y los probióticos prevenían eficazmente los episodios de EH.

CONCLUSIONES

El análisis de los datos recogidos en esta revisión bibliográfica llevó a las siguientes conclusiones:

- Existe suficiente evidencia clínica y epidemiológica que fundamenta el uso de la lactulosa y la rifaximina en el manejo de la EH en pacientes adultos.
- El abordaje terapéutico de la EH se centra en la indicación de lactulosa y rifaximina, sin embargo, otros agentes farmacológicos como los probióticos y la L-ornitina L-aspartato, también tiene una eficacia y seguridad equiparable, por lo que podrían ser consideradas como alternativas terapéuticas, o bien, como coadyuvantes.
- Los factores desencadenantes más comunes de EH en el paciente cirrótico descompensado son las enfermedades infecciosas, los trastornos hidroelectrolíticos, la mala adherencia al tratamiento y las hemorragias gastrointestinales.
- La rifaximina sola o combinada con lactulosa tienen mayor evidencia sobre su superioridad terapéutica en el manejo de la EH en pacientes adultos, en comparación al uso de la lactulosa como monoterapia.

RECOMENDACIONES

Una vez emitida las conclusiones, se sugieren las siguientes recomendaciones:

- En los pacientes cirróticos descompensados o que hayan tenido un episodio previo de EH, se sugiere la indicación de tratamiento profiláctico con rifaximina o rifaximina + lactulosa.
- Se recomienda considerar el uso de otros agentes reductores de sustratos amoniogénicos, como los probióticos o la L-ornitina L-aspartato, en el manejo integral de la EH.
- Se sugiere realizar un estudio sistemático meta-analítico, con mayor rigurosidad metodológica y científica, que evalúe si la rifaximina sola o acompañada con lactulosa, es realmente más efectiva que la lactulosa sola.

1.11. IMPLICACIONES CLÍNICAS

Esta revisión adquiere relevancia clínica debido a que sus resultados podrían sustentar el diseño de estudios clínicos orientados a evaluar la mejor estrategia terapéutica para el manejo de la EH. Así mismo, sirve de base bibliográfica para la estructuración de algoritmos terapéuticos actualizados para el abordaje del paciente cirrótico descompensado. Además, sirve de guía y de sustento científico para el médico que desee conocer un panorama actualizado sobre las opciones terapéuticas disponibles para el paciente con EH.

1.12. LIMITACIONES

Si bien los datos reportados en esta revisión bibliográfica servirán de apoyo para futuras investigaciones, sus resultados deben ser interpretados con cautela. En este sentido, a pesar de haber aplicado una metodología definida para la búsqueda, selección e inclusión de los estudios, la misma no fue realizada sistemáticamente, siguiendo un orden estricto de pasos. Además, los datos no fueron sometidos a tratamiento estadístico, por lo que el impacto de los resultados de cada estudio debe ser interpretado a luz de sus propias limitaciones, teniendo poca significancia la comparación de resultados entre las distintas investigaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Häussinger D, Dhiman RK, Felipo V, Görg B, Jalan R, Kircheis G, et al. Hepatic encephalopathy. *Nat Rev Dis Primer*. 2022;8(1):43.
2. 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*. 2020;26(18):2221-31.
3. Jalan R, Rose CF. Heretical thoughts into hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2022;77(2):539-48.
4. Peng Y, Wei Q, Liu Y, Wu Z, Zhang H, Wu H, et al. Prediction and Risk Factors for Prognosis of Cirrhotic Patients with Hepatic Encephalopathy. *Gastroenterol Res Pract*. 2021;2021:5623601.
5. Rudler M, Weiss N, Bouzbib C, Thabut D. Diagnosis and Management of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis*. 2021;25(2):393-417.
6. Hirode G, Vittinghoff E, Wong RJ. Increasing Burden of Hepatic Encephalopathy Among Hospitalized Adults: An Analysis of the 2010-2014 National Inpatient Sample. *Dig Dis Sci*. 2019;64(6):1448-57.
7. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatol Baltim Md*. 2018;60(2):715-35.
8. Balzano T, Forteza J, Borreda I, Molina P, Giner J, Leone P, et al. Histological Features of Cerebellar Neuropathology in Patients With Alcoholic and Nonalcoholic Steatohepatitis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2018;77(9):837-45.
9. Mosher VAL, Swain MG, Pang JXQ, Kaplan GG, Sharkey KA, MacQueen GM, et al. Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal structural changes in patients with primary biliary cholangitis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2018;9(7):169.
10. Angelova PR, Kerbert AJC, Habtesion A, Hall A, Abramov AY, Jalan R. Hyperammonaemia induces mitochondrial dysfunction and neuronal cell death. *JHEP Rep Innov Hepatol*. 2022;4(8):100510.
11. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, Dhiman RK, Montagnese S, Taylor-Robinson SD, et al. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol*. 2020;73(6):1526-47.
12. Khanam A, Kottlilil S. Acute-on-Chronic Liver Failure: Pathophysiological Mechanisms and Management. *Front Med*. 2021;8:752875.

13. Albhaisi SAM, Bajaj JS. Cognitive Function in Liver Transplantation. *Curr Transplant Rep.* 2020;7(2):31-7.
14. Amodio P. Hepatic encephalopathy: Diagnosis and management. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2018;38(6):966-75.
15. Podymova SD. [New approaches to the pathogenesis, clinic, and treatment of hepatic encephalopathy]. *Ter Arkh.* 2021;93(2):236-42.
16. Cheon SY, Song J. The Association between Hepatic Encephalopathy and Diabetic Encephalopathy: The Brain-Liver Axis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(1):463.
17. Sharma K, Akre S, Chakole S, Wanjari MB. Hepatic Encephalopathy and Treatment Modalities: A Review Article. *Cureus.* 2022;14(8):e28016.
18. Mangini C, Montagnese S. New Therapies of Liver Diseases: Hepatic Encephalopathy. *J Clin Med.* 2021;10(18):4050.
19. Toniutto P. Special Issue «New Therapies of Liver Diseases». *J Clin Med.* 2022;11(7):1798.
20. Bjerring PN, Gluud LL, Larsen FS. Cerebral Blood Flow and Metabolism in Hepatic Encephalopathy-A Meta-Analysis. *J Clin Exp Hepatol.* 2018;8(3):286-93.
21. Lu K, Zimmermann M, Görg B, Bidmon HJ, Biermann B, Klöcker N, et al. Hepatic encephalopathy is linked to alterations of autophagic flux in astrocytes. *EBioMedicine.* 2019;48:539-53.
22. Hadjihambi A, Harrison IF, Costas-Rodríguez M, Vanhaecke F, Arias N, Gallego-Durán R, et al. Impaired brain glymphatic flow in experimental hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2019;70(1):40-9.
23. Blaney H, DeMorrow S. Hepatic Encephalopathy: Thinking Beyond Ammonia. *Clin Liver Dis.* 2022;19(1):21-4.
24. Di Cola S, Nardelli S, Ridola L, Gioia S, Riggio O, Merli M. Ammonia and the Muscle: An Emerging Point of View on Hepatic Encephalopathy. *J Clin Med.* 2022;11(3):611.
25. Newey CR, George P, Sarwal A, So N, Hantus S. Electro-Radiological Observations of Grade III/IV Hepatic Encephalopathy Patients with Seizures. *Neurocrit Care.* 2018;28(1):97-103.
26. González-Regueiro JA, Higuera-de la Tijera MF, Moreno-Alcántar R, Torre A. Pathophysiology of hepatic encephalopathy and future treatment options. *Rev Gastroenterol Mex Engl.* 2019;84(2):195-203.

27. Tapper EB, Parikh ND, Waljee AK, Volk M, Carlozzi NE, Lok ASF. Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review of Point-of-Care Diagnostic Tests. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):529-38.
28. Patel VC, Lee S, McPhail MJW, Da Silva K, Guilly S, Zamalloa A, et al. Rifaximin- α reduces gut-derived inflammation and mucin degradation in cirrhosis and encephalopathy: RIFSYS randomised controlled trial. *J Hepatol*. 2022;76(2):332-42.
29. Zeng X, Sheng X, Wang PQ, Xin HG, Guo YB, Lin Y, et al. Low-dose rifaximin prevents complications and improves survival in patients with decompensated liver cirrhosis. *Hepatol Int*. 2021;15(1):155-65.
30. Caraceni P, Vargas V, Solà E, Alessandria C, de Wit K, Trebicka J, et al. The Use of Rifaximin in Patients With Cirrhosis. *Hepatol Baltim Md*. 2021;74(3):1660-73.
31. Bajaj JS, O'Leary JG, Tandon P, Wong F, Kamath PS, Biggins SW, et al. Targets to improve quality of care for patients with hepatic encephalopathy: data from a multi-centre cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. junio de 2019;49(12):1518-27.
32. 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*. 2018;2018:3015891.
33. Tapper EB, Aberasturi D, Zhao Z, Hsu CY, Parkih ND. Outcomes After Hepatic Encephalopathy in Population-Based Cohorts of Patients with Cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(12):1397-405.
34. Cai XJ, Wang L, Hu CM. Efficacy of different drugs in the treatment of minimal hepatic encephalopathy: A network meta-analysis involving 826 patients based on 10 randomized controlled trials. *J Cell Biochem*. 2018;119(10):8336-45.
35. Neff G, Zachry WI. Systematic Review of the Economic Burden of Overt Hepatic Encephalopathy and Pharmacoeconomic Impact of Rifaximin. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(7):809-22.
36. Fritz MK, Mangino AA, Hunt TV, Pitcock CT, Dugan AJ, Karri K, et al. Clinical Outcomes of Oral Zinc Therapy in Hepatic Encephalopathy Treatment. *Ann Pharmacother*. 2022;10600280221134284.
37. Wang MW, Ma WJ, Wang Y, Ma XH, Xue YF, Guan J, et al. Comparison of the effects of probiotics, rifaximin, and lactulose in the treatment of minimal hepatic encephalopathy and gut microbiota. *Front Microbiol*. 2023;14:1091167.
38. Dhiman RK, Thumburu KK, Verma N, Chopra M, Rathi S, Dutta U, et al. Comparative Efficacy of Treatment Options for Minimal Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review and

Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2020;18(4):800-812.e25.

39. Poudyal NS, Chaudhary S, Kc S, Paudel BN, Basnet BK, Mandal A, et al. Precipitating Factors and Treatment Outcomes of Hepatic Encephalopathy in Liver Cirrhosis. *Cureus.* 2019;11(4):e4363.

40. Bajaj JS, Hassanein TI, Pyrsopoulos NT, Sanyal AJ, Rahimi RS, Heimanson Z, et al. Dosing of Rifaximin Soluble Solid Dispersion Tablets in Adults With Cirrhosis: 2 Randomized, Placebo-controlled Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* marzo de 2023;21(3):723-731.e9.

41. Oey RC, Buck LEM, Erler NS, van Buuren HR, de Man RA. The efficacy and safety of rifaximin- α : a 2-year observational study of overt hepatic encephalopathy. *Ther Adv Gastroenterol.* 2019;12:1756284819858256.

42. De Graeve J, Vanderstraeten E, Delvaeye T, De Lepeleere S, De Somer T, Van Steenkiste C. The impact of rifaximin on the hospital burden and infections in patients with hepatic encephalopathy: a retrospective observational study. *Acta Gastro-Enterol Belg.* 2022;85(3):433-7.

43. 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.* 2019;7(4):304-12.

44. Chang C, Huang CH, Tseng HJ, Yang FC, Chien RN. Real-World Experience of the One-Year Efficacy of Rifaximin Add-On to Lactulose Is Superior to Lactulose Alone in Patients with Cirrhosis Complicated with Recurrent Hepatic Encephalopathy in Taiwan. *J Pers Med.* 2021;11(6):478.

45. Cheng J, Chen Y, Cao W, Zuo G. Is rifaximin better than nonabsorbable disaccharides in hepatic encephalopathy?: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(51):e28232.

46. 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.

47. Jain A, Sharma BC, Mahajan B, Srivastava S, Kumar A, Sachdeva S, et al. L-ornithine L-aspartate in acute treatment of severe hepatic encephalopathy: A double-blind randomized controlled trial. *Hepatol Baltim Md.* 2022;75(5):1194-203.

48. Fu J, Gao Y, Shi L. Combination therapy with rifaximin and lactulose in hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2022;17(4):e0267647.

49. Tapper EB, Zhao L, Nikirk S, Baki J, Parikh ND, Lok AS, et al. Incidence and Bedside Predictors of the First Episode of Overt Hepatic Encephalopathy in Patients With Cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(12):2017-25.
50. Luo M, Ma P, Li L, Cao WK. Advances in psychometric tests for screening minimal hepatic encephalopathy: From paper-and-pencil to computer-aided assessment. *Turk J Gastroenterol Off J Turk Soc Gastroenterol*. 2019;30(5):398-407.
51. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatol Baltim Md*. 2018;51(5):1675-82.
52. Iwasa M, Takei Y. Pathophysiology and management of hepatic encephalopathy 2014 update: Ammonia toxicity and hyponatremia. *Hepatol Res Off J Jpn Soc Hepatol*. 2019;45(12):1155-62.
53. Ahmed Z, Hassan M, Arif SF, Aziz M, Iqbal U, Nawaz A, et al. Comparative Efficacy of Treatment Options for the Prevention of Post-TIPS Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis JGLD*. 2023;32(1):70-6.

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Santiago Nicolas Reinoso Armijos portador(a) de la cédula de ciudadanía N.º **1104851694**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“EFECTO DE LA LACTULOSA VS RIFAXIMINA EN EL TRATAMIENTO DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA EN ADULTOS”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 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 y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, 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 junio de 2023

F:

Santiago Nicolas Reinoso Armijos
C.I. 1104851694