



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**EFICACIA DE RIFAXIMINA VERSUS LACTULOSA O
COMBINADAS COMO TRATAMIENTO DE LA
ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA Y PREVENCIÓN
DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MANIFIESTA.**

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

AUTOR: JOSE FREDDY VILLA PALLASHCO

DIRECTOR: DR. FABIAN GERARDO CORREA MARTINEZ

CUENCA - ECUADOR

2021

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**EFICACIA DE RIFAXIMINA VERSUS LACTULOSA O
COMBINADAS COMO TRATAMIENTO DE LA
ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA Y PREVENCIÓN
DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MANIFIESTA.**

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

AUTOR: JOSE FREDDY VILLA PALLASHCO

DIRECTOR: DR. FABIAN GERARDO CORREA MARTINEZ

CUENCA - ECUADOR

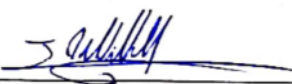
2021

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Jose Freddy Villa Pallashco portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105309785**. Declaro ser el autor de la obra: **"Eficacia de rifaximina versus lactulosa o combinadas como tratamiento de la encefalopatía hepática mínima y prevención de encefalopatía hepática manifiesta"**, 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, 19 de noviembre del 2021



Jose Freddy Villa Pallashco

C.I. 0105309785

DEDICATORIA

Dedico este trabajo primeramente a Dios por brindarme salud y vida para poder cumplir mi sueño de ser médico.

A mis padres Rebeca y Nelson, quienes han sido mi principal pilar en todo el transcurso de esta carrera y también de mi vida.

A mis hermanos, sobrinos, pareja que han estado conmigo siempre brindándome su apoyo incondicional.

A mis maestros, por su paciencia, apoyo y colaboración.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco principalmente a mis padres quienes me brindaron absolutamente todo para que esto sea posible.

Agradezco a la Universidad Católica de Cuenca: La Cato.

Agradezco a todos mis maestros a lo largo de toda la carrera por brindarme su conocimiento.

Agradezco a mi tutor y asesor de tesis quienes me brindaron su apoyo, tiempo y predisposición.

RESUMEN

Título: Eficacia de rifaximina versus lactulosa o combinadas como tratamiento de la encefalopatía hepática mínima y prevención de encefalopatía hepática manifiesta.

Introducción: La encefalopatía hepática mínima es una forma temprana de presentación de encefalopatía hepática, donde los pacientes presentan un estado neurológico y mental normal. Requiere estudios psicométricos específicos para diagnosticarla e instaurar un tratamiento temprano y eficaz.

Objetivo general: Determinar la eficacia de rifaximina versus lactulosa o en combinación como tratamiento de la encefalopatía hepática mínima y prevención de encefalopatía hepática manifiesta en pacientes cirróticos.

Metodología: Se utilizaron las bases de datos PubMed, Lilacs, Scielo, Dialnet, mediante el lenguaje estructurado con base a descriptores del Medical Subject Heading (MeSH) y de Ciencias de la Salud (DeCS). Los artículos científicos fueron de los años 2016 al 2020 en español e inglés. El proceso de la revisión se detalla en un diagrama PRISMA.

Resultados: El uso de lactulosa versus rifaximina solas para la reversión de Encefalopatía Hepática Mínima no presenta superioridad significativa en cuanto a eficacia. Por otro lado, la combinación de rifaximina y lactulosa es la mejor opción de tratamiento para la Encefalopatía Hepática manifiesta. Los disacáridos no absorbibles tipo lactulosa poseen mayor efectividad para evitar la aparición de Encefalopatía Hepática en pacientes cirróticos.

Conclusiones: La combinación de rifaximina y lactulosa son eficaces en el tratamiento de pacientes con Encefalopatía Hepática incidiendo en una mejor calidad de vida, menor mortalidad, disminución de días de hospitalización y adecuada evolución.

Palabras claves : *Cirrosis Hepática, Encefalopatía Hepática Mínima, Encefalopatía Hepática, Rifaximina, Lactulosa.*

ABSTRACT

Title: Efficacy of rifaximin versus lactulose or combined as treatment of minimal hepatic encephalopathy and prevention of overt hepatic encephalopathy.

Introduction: A minimal hepatic encephalopathy is an early presentation of hepatic encephalopathy, where patients present with normal neurological and mental status. It requires specific psychometric studies to diagnose it and to establish an early and effective treatment.

General objective: To determine the efficacy of rifaximin versus lactulose or in combination as treatment of minimal hepatic encephalopathy and prevention of overt hepatic encephalopathy in cirrhotic patients.

Methodology: PubMed, Lilacs, Scielo, Dialnet databases were used, using structured language based on Medical Subject Heading (MeSH) and Health Sciences (DeCS) descriptors. The scientific articles were from the years 2016 to 2020 in Spanish and English. The review process is detailed in a PRISMA diagram.

Results: The use of lactulose versus rifaximin alone for the reversal of Minimal Hepatic Encephalopathy does not present significant superiority in terms of efficacy. On the other hand, the combination of rifaximin and lactulose is the best treatment option for overt hepatic encephalopathy. Non-absorbable lactulose-type disaccharides possess greater effectiveness in preventing the onset of Hepatic Encephalopathy in cirrhotic patients.

Conclusions: The combination of rifaximin and lactulose is effective in the treatment of patients with Hepatic Encephalopathy affecting a better quality of life, lower mortality, a decrease of hospitalization days, and adequate evolution.

Keywords: *hepatic cirrhosis, minimal hepatic encephalopathy, hepatic encephalopathy, rifaximin, lactulose.*

ÍNDICE

RESUMEN	6
ABSTRACT	7
INTRODUCCIÓN	9
PROBLEMÁTICA	11
JUSTIFICACIÓN	13
MARCO TEÓRICO	15
CONCEPTUALIZACIÓN	15
DIAGNÓSTICO	15
CLASIFICACIÓN	19
FISIOPATOLOGÍA	20
TRATAMIENTO	21
PREVENCIÓN	23
OBJETIVOS	25
OBJETIVO GENERAL	25
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
METODOLOGÍA	26
RESULTADOS	29
DISCUSIÓN	37
CONCLUSIONES	40
RECOMENDACIONES	42
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
GLOSARIO	48
ANEXOS	49
DIAGRAMA DE FLUJO	49
MATRIZ DE ARTÍCULOS	50

INTRODUCCIÓN

La Encefalopatía Hepática (EH) se considera una grave complicación clínica a causa de una enfermedad hepática avanzada, en la cual los pacientes presentan síntomas neurológicos cambiantes, relacionados al grado de la falla hepática así como de la hipertensión portal, entre estos: disfunción psicomotora, somnolencia, disfunción sensitiva, memoria alterada, tiempo de reacción incrementado, pérdida de orientación y en casos complejos el coma. Es prioritario mencionar que esta complicación neurológica se asocia a elevadas tasas de mortalidad (1,2).

La EH compromete la calidad de vida tanto del paciente como de su familia, los pacientes cirróticos alrededor del 40% presentarán como mínimo un episodio de EH, mientras que del 20 al 80% podrían desarrollar encefalopatía hepática mínima (EHM). Su desarrollo y curso es impredecible mientras que su diagnóstico y tratamiento constantemente son un reto, teniendo en cuenta que el diagnóstico diferencial es extenso. Cuando se presenta un caso muy complicado se necesitará incluso de una Unidad de Cuidados Intensivos y el abordaje con distinta clase de medicamentos (1).

Esta alteración se presenta más o menos en el 30 a 60% de los pacientes con cirrosis, por otro lado, la encefalopatía hepática mínima es definida como un estadio previo a la EH ya expresada clínicamente, que se caracteriza por pequeños trastornos cognitivos difíciles de identificar pero que representan un gran riesgo para el paciente por las consecuencias que puede ocasionar (3,4).

La EHM es una forma leve de la EH, donde los pacientes presentan un estado neurológico y mental normales en las valoraciones clínicas por lo que se requiere estudios psicométricos específicos para el diagnóstico. Se caracteriza por pequeños déficits cognitivos y motores que deterioran la calidad de vida de la persona (5).

El abordaje en esta fase de la enfermedad es importante ya que la instauración de un tratamiento tendría un impacto favorable en la evolución de los

pacientes, de ahí que en el presente trabajo se aborde la eficacia de rifaximina versus lactulosa o en combinación en la reversión de la EHM y prevención de la encefalopatía hepática manifiesta en pacientes cirróticos.

PROBLEMÁTICA

La cirrosis hepática (CH) es una patología progresiva con índices de morbilidad y mortalidad elevados. Aproximadamente del 40 al 80% de los pacientes que sufren esta afección presentan encefalopatía, puede ser en su fase temprana como la mínima o en su fase más evidente como la abierta. Esta última es un indicador de falla hepática avanzada y pronostica desenlaces fatales (6).

La EHM es un estadio previo a la EH caracterizada por sutiles cambios cognitivos difíciles de identificar clínicamente. En resumen es una alteración psiconeurológica que aún no presenta sintomatología específica (4).

Es importante conocer que la EHM puede afectar hasta al 80% de los pacientes con cirrosis hepática y se manifiesta por un espectro de alteraciones neuro psiquiátricas que son altamente reversibles desencadenadas por el acumulo de sustancias neurotóxicas a nivel cerebral secundarias a la disfunción sintética y de reserva del hígado (7).

A nivel mundial, la prevalencia de la EHM varía del 30% al 50% en pacientes cirróticos, debido a ello es importante el abordaje en esta etapa de esta patología ya que un tratamiento en esta fase tendría un impacto favorable en la evolución de la EH a formas clínicas manifiestas de difícil reversibilidad (8).

La EH conlleva una alta mortalidad, como se revela en una revisión bibliográfica de 381 pacientes hospitalizados en Italia por esta alteración, donde el 21 % falleció en su primera internación, el 5.8% falleció el resto del año, mientras que el 42% se volvió a hospitalizar nuevamente al transcurrir el año siendo el principal motivo una recurrencia de encefalopatía. En este mismo artículo, se evidencio que de 8766 pacientes hospitalizados por EH en distintos hospitales de EEUU la mortalidad varía del 5 al 17%, sin embargo esta asciende al 40% en casos graves (6).

Existe una variedad de publicaciones científicas acerca del uso de lactulosa, rifaximina o en combinación para el tratamiento de la EHM y por lo tanto prevención de la encefalopatía manifiesta, sin embargo, no se evidencia una

clara diferencia de cuál es el tratamiento con mayor efectividad para evitar estos desenlaces.

Estos resultados científicos demuestran que no hay resultados conclusivos acerca de la eficacia de la rifaximina versus lactulosa o en combinación en la reversión de la encefalopatía hepática mínima y prevención de la encefalopatía hepática, de ahí la necesidad de continuar realizando estudios que permitan dar respuesta a la siguiente **pregunta de investigación**:

¿Es eficaz la rifaximina frente a la lactulosa o su combinación en la reversión de la encefalopatía hepática mínima y prevención de la encefalopatía hepática manifiesta en pacientes cirróticos?

JUSTIFICACIÓN

La cirrosis hepática es una patología de gran trascendencia a nivel mundial y tiene entre sus complicaciones más habituales la encefalopatía hepática, su prevalencia a nivel mundial no está precisada con exactitud, sin embargo en Estados Unidos debido a sus complicaciones es la décima segunda causa de muerte (9).

En España la CH es la hepatopatía con mayor prevalencia debido a la ingesta de alcohol, la misma que se presenta en las mujeres en un 56.3% mientras que en los hombres en el 73.8% (10). En México es una de las tres primeras causas de muerte, siendo mas común en el sexo masculino entre edades de 15 a 64 años, de igual manera en Cuba se encuentra entre las 10 primeras causas de mortalidad (11).

En el Ecuador son insuficientes los datos de incidencia y prevalencia, sin embargo, un estudio descriptivo en pacientes cirróticos en el año 2018 llevado a cabo en el Hospital Eugenio Espejo demostró que la principal causa de CH es la esteatosis hepática no alcohólica, incluso por encima de la etiología por alcohol y agentes virales, la edad con mayor frecuencia abarcó de los 36 a 64 años (12).

Aún cuando son escasos los estudios tanto a nivel internacional como nacional sobre la EH, ésta ha sido definida como la complicación neuropsiquiátrica reversible que puede estar asociada cercano a la mitad de los casos de cirrosis hepática (13,14).

De ahí la importancia de conocer el mejor tratamiento para la reversión de la EHM y la prevención de la fase manifiesta en pacientes con cirrosis hepática, lo cual ha motivado la realización del presente estudio que consideramos importante por su aporte tanto para las ciencias en salud, así como social.

Desde el punto de vista científico los resultados que se deriven de este estudio ampliarán el conocimiento que se tiene de esta enfermedad lo cual es de gran valor para los profesionales de la salud, tanto desde la perspectiva clínica como

académica pues contribuirán en la calidad de la formación de los profesionales de estas especialidades.

Desde el punto de vista social la investigación es importante debido a que favorecerá el manejo de la enfermedad en las instituciones de salud que atienden pacientes con alteraciones hepáticas en diferentes áreas tanto a nivel local, regional y nacional.

Los resultados del presente estudio serán socializados en todos los niveles de atención sanitaria que aborden pacientes con afecciones hepáticas con el objetivo de contribuir en la formación teórica y práctica de los distintos profesionales médicos.

Además, esta investigación beneficiará directamente a los pacientes con enfermedades hepáticas con la finalidad de mejorar su pronóstico.

Esta revisión bibliográfica es aplicable y factible de realizar por cualquier profesional de la salud, la metodología a utilizar puede ser replicada en otros estudios para profundizar en los conocimientos sobre las enfermedades hepáticas para contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes.

MARCO TEÓRICO

CONCEPTUALIZACIÓN

Encefalopatía hepática.

La encefalopatía hepática es una complicación severa y común de la cirrosis hepática descompensada. Comprende una amplia variedad de alteraciones neuropsiquiátricas, cognitivas así como motoras lo cual puede llevar a trastornos leves o complejos como el coma o muerte (15). La EH es impredecible, sin embargo, presagia una mala calidad de vida del paciente, la necesidad de trasplante hepático y condiciona su supervivencia (16,17).

Encefalopatía Hepática Mínima

La encefalopatía hepática mínima es la forma más precoz de EH, puede afectar aproximadamente al 80% de los pacientes cirróticos. Se caracteriza por un deterioro en la cognición sobre todo en la función integradora, de vigilancia y atención, pero en ausencia de manifestaciones clínicas evidentes. Asimismo, afecta la calidad de vida, conducción, funcionamiento diario e influye en la mortalidad de estos pacientes (18).

DIAGNÓSTICO

Encefalopatía Hepática

El diagnóstico de EH se basa en 4 pilares (19) :

- Patrón de las características clínicas.
- Detección de insuficiencia hepática grave o derivación portosistémica (Un nivel elevado de amoníaco es el marcador típico).
- Exclusión de otras causas que pueden explicar el cuadro clínico.
- Respuesta del paciente a los tratamientos anti amoníaco.

Se puede realizar un diagnóstico basándonos en cierto orden:

a) Patrón clínico sugestivo de EH: 5 patrones clínicos de encefalopatía hepática (19).

1. Coma: Los ojos del paciente están cerrados y no responden ni siquiera al dolor.
2. Deterioro rápido a un estado de confusión:
 - Inhibido: El paciente está desorientado en el tiempo y/o espacio y/o identidad y somnoliento.
 - Agitado: El paciente está desorientado en el tiempo y/o el espacio y / o la identidad, además, está agitado, enojado e inquieto.
3. Disfunción mental leve casi continua con episodios recurrentes de confusión más grave.
4. Trastorno motor predominante con disfunción, confusión mental leve o moderada.
 - Extrapiramidal: Parkinsonismo, corea o atetosis.
 - Piramidal: Paraparesia espástica con hiperreflexia.
5. Disfunción cerebral leve: Paciente orientado, su función cerebral parece normal o casi normal; el personal médico, cuidadores, familiares pueden reconocer un deterioro de la condición general del paciente en términos de comportamiento, irritabilidad y cognición. En las pruebas psicométricas, las alteraciones son detectables (relacionadas con la atención, memoria de trabajo, la capacidad visual y la inhibición). Otros signos, asociados o independientes de alteraciones psicométricas, incluyen actividad electroencefalográfica más lenta y/o frecuencia de parpadeo reducida.

b) Identificación de insuficiencia hepática o derivación portosistémica (19).

c) Determinación de niveles de amoníaco (19).

- No elevación de valores: Buscar otros trastornos metabólicos o cerebrales.

- Elevación de valores: Identificar si existen factores precipitantes. Si no hay factores: Buscar otras posibles causas de disfunción cerebral. Si existen factores: Considerar EH a la vez que se valora la respuesta a los tratamientos reductores de amoniaco; para confirmar el diagnóstico de EH (19).

Principales factores precipitantes de EH (19):

- Infecciones: Peritonitis bacteriana espontánea, urinarias, respiratorias, de piel, sepsis (de origen desconocido).
- Hemorragia gastrointestinal: por varices u otras causas.
- Deshidratación, hipovolemia, hiponatremia, hipopotasemia
- Estreñimiento.
- Fármacos
- Desconocidos.

Encefalopatía hepática mínima

En la actualidad no existe un gold estándar para la detección de EHM, sin embargo, existen varios métodos diagnósticos validados para identificar esta complicación neurocognitiva. Un hallazgo precoz de esta complicación es fundamental para evitar peores desenlaces clínicos (20).

El diagnóstico de EHM se realiza mediante la aplicación de diferentes pruebas psicométricas. Entre las cuales sobresalen (2):

- a) Escala psicométrica de EH** (Psychometric Hepatic Encephalopathy Score)(PHES)
- b) Frecuencia crítica de parpadeo** (Critical Flicker Frequency) (CFF)
- c) Pruebas de Control Inhibitorio** (Inhibitory Control Test) (ICT)

PHES

Consiste en una serie de pruebas que evalúan la velocidad de procesamiento cognitivo, psicomotor y coordinación visomotora. Está conformada por 5 pruebas psicométricas de papel y lápiz: la prueba de símbolo de dígitos, prueba

de rastreo de línea, conexiones numéricas A y B y por último, la prueba de puntos en serie. La sensibilidad de PHES es de 96% y la especificidad de 100% (20).

ICT

Esta prueba es una de las más utilizadas para el diagnóstico de EHM. Se trata de una prueba computarizada para evaluar la inhibición de respuesta, memoria de trabajo y atención. Consiste en mostrar a los pacientes en una pantalla de computadora una serie de letras a intervalos de 500 milisegundos. Previo a esto se les indica a presionar la barra de espacio cada vez que aparezcan letras alternas como una "X" seguida de una "Y" o una "Y" seguida de "X", que se denominan "objetivos". Por otro lado, deben ignorar los "señuelos", que son pares de "YY" o "XX". Idealmente, los pacientes deberán responder a los 212 objetivos, para demostrar una atención intacta, mientras que ignorar los 40 señuelos, determina una inhibición de respuesta también intacta (20).

CFF

Durante esta prueba el paciente observa una serie de destellos de luz, que al inicio se muestran a alta frecuencia que parece ser un flujo de luz constante. Mientras continúa la prueba esta frecuencia disminuye. Tan pronto como el paciente nota que la luz comienza a parpadear, en lugar de aparecer como un flujo de luz constante, debe presionar un botón. Los pacientes con EHM tendrán una percepción visual y un tiempo de reacción defectuoso, por lo que no identificarán el inicio del parpadeo tan rápido como un paciente sano (20). Karanfilian. et al (20) manifiesta en su artículo que una investigación demostró que la CFF tiene una sensibilidad y una especificidad de 55 y 100% respectivamente para diagnosticar EHM cuando la frecuencia de parpadeo de la luz se encuentra en 39 Hertz.

CLASIFICACIÓN

La EH se clasifica de acuerdo a distintos factores (21):

1. De acuerdo a la enfermedad de base en tipo A,B,C :
 - a. **Tipo A:** en el contexto de una falla hepática aguda.
 - b. **Tipo B:** en el contexto de una derivación portosistémica principalmente.
 - c. **Tipo C:** en el contexto de una cirrosis.
2. De acuerdo a la gravedad de las manifestaciones.

En este tipo de clasificación se utilizan los criterios de severidad de manifestaciones clínicas; West Haven (21, 22):

- a. **Intacto:** No existe encefalopatía en absoluto, sin antecedentes de EH.
 - b. **Mínima:** Alteraciones neuropsicológicas o psicométricas en las pruebas que valoran la velocidad psicomotora, funciones ejecutivas o alteraciones neurofisiológicas sin manifestaciones clínicas evidentes.
 - c. **Grado I:** Falta de conciencia leve, euforia o ansiedad, reducción de la atención, deterioro en la capacidad suma o resta, ritmo de sueño alterado. A pesar de estar orientado en el tiempo y espacio, el paciente parece tener deterioro cognitivo conductual. Estos 3 grados mencionados hasta ahora son encubiertos clínicamente.
 - d. **Grado II:** Letargo o apatía, desorientación en el tiempo, cambio de personalidad evidente, comportamiento inapropiado, asterixis, dispraxia.
 - e. **Grado III:** Paciente somnoliento o semi estuporoso, desorientado en espacio, responde a los estímulos, confundido, desorientación grave, comportamiento extraño.
 - f. **Grado IV:** Coma, no responde a estímulos dolorosos.
3. De acuerdo a la temporalidad de EH:

- a. **Episódico:** 1 episodio dentro de 6 meses.
 - b. **Recurrente:** 2 o más episodios de EH que se manifiestan en un intervalo de 6 meses.
 - c. **Persistente:** Patrón de alteraciones de comportamiento que están presentes todo el tiempo intercaladas con recaídas de EH manifiesta.
4. De acuerdo a la existencia de factores precipitantes:
- a. **No precipitado**
 - b. **Precipitado:** los factores precipitantes deben buscarse y tratarse adecuadamente cuando son detectados.

FISIOPATOLOGÍA

Los principales mecanismos implicados en la patogenia de la EH en pacientes con cirrosis involucra (16):

1. Efectos de las toxinas en la integridad funcional y estructural del cerebro.
2. Insuficiencia cerebral primaria.
3. Procesos proinflamatorios.
4. Desequilibrio de la neurotransmisión central debido a la excesiva neuro inhibición favorecida por el ácido gamma amino butírico (GABA).

La fisiopatología de la EH está orientada hacia su tratamiento. Es importante conocer que la eliminación del amonio en la EH está controlada por dos enzimas: la glutaminasa sintetasa la cual se encarga de detoxificar el amonio y la glutaminasa siendo la que lo genera (23). En la cirrosis los niveles de amonio pueden estar elevados significativamente ya que existe una detoxificación deficiente por parte del hígado u otra alteración metabólica en otras estructuras naturales encargadas de su eliminación como el riñón, músculo, intestino, astrocitos. Posterior a esto, las neurotoxinas que no logran ser depuradas sobre todo el amoniaco, se adhieren al cerebro causando múltiples alteraciones que posteriormente se van a expresar clínicamente. Sin embargo, a pesar de lo descrito, aún no hay un consenso definido sobre esta fisiopatología (23).

Cabe mencionar, que el amonio es uno de los tantos componentes fisiopatológicos que potencian la aparición de EH (23):

TRATAMIENTO

El enfoque terapéutico de la EH depende de la gravedad del cuadro. El tratamiento está orientado a la disminución de la producción de amoniaco y al aumento de su eliminación. Sin embargo, la principal prioridad es identificar las causas precipitantes y tratarlas activamente, entre estas tenemos: infecciones, sangrado, alteraciones hidroelectrolíticas, entre otras, las cuales se indicaron con anterioridad (24,25).

Los objetivos del tratamiento en la EH manifiesta son (6):

- Controlar el cuadro clínico agudo
- Disminuir los días de hospitalización
- Reducir la mortalidad

Los objetivos en la EHM son (6):

- Mejorar el estado neuropsicológico
- Aminorar el riesgo de hospitalizaciones
- Impedir accidentes de tránsito (estos pacientes tienen mayor riesgo)

Además, el tratamiento está enfocado en 2 contextos, el primero en corregir el episodio agudo; revirtiendo la sintomatología que altera el estado mental para lo cual se debe contrarrestar: los factores desencadenantes y disminuir la síntesis y absorción de amonio/amoniaco. El segundo se basa en prevenir las recurrencias (1).

Existen 2 modalidades terapéuticas de la EH: farmacológico y nutricional (rico en proteínas).

Tratamiento farmacológico

Disacáridos no absorbibles (NAD)

Lactulosa: es muy utilizado, tienen como objetivo reducir la cantidad de amoniaco absorbido al torrente sanguíneo. Una de las acciones de la lactulosa es crear un ambiente hiperosmolar y actuar como laxante evitando la absorción del amoníaco por el colon. El lactitol actúa con el mismo mecanismo de acción

(24).

Dosis: 60-120 ml diarios, en distintas tomas, con la finalidad de conseguir 2-3 deposiciones blandas al día. Sin embargo, las dosis pueden variar (4).

Según Hadjihambi. et al (24) en su artículo manifiesta que existe peligro en cuanto al uso excesivo de lactulosa ya que puede provocar complicaciones como: deshidratación, hipernatremia, pero es el compuesto más ampliamente utilizado en la práctica clínica.

Antibióticos

Rifaximina: antibiótico derivado de la rifamicina, no absorbible con buen perfil de seguridad. Actúa contra bacterias gram positivas y negativas, así como bacterias anaerobias y aerobias (1).

Dosis: existe variaciones de dosis pero la más usada es 1200 mg al día (550 mg 2 cada 12 h o 400 mg cada 8 h) (1),

Hadjihambi. et al (24) analizaron un estudio aleatorizado donde los pacientes tratados con lactulosa más rifaximina tuvieron una mejoría clínica significativa de EH manifiesta a comparación del tratamiento únicamente con lactulosa, además, redujo la estancia hospitalaria. Los pacientes toleraban mejor la rifaximina. También, expresa que el uso de rifaximina como única terapia requiere mayor investigación debido a la falta de estudios.

Neomicina: Inhibidor de la glutaminasa, fue ampliamente utilizada en el pasado para el tratamiento de la EH, sin embargo, es nefrotóxico y ototóxico (21)

Metronidazol: se puede utilizar como terapia a corto plazo. No obstante, la ototoxicidad, nefrotoxicidad y neurotoxicidad a largo plazo hacen que este agente no sea beneficioso para el uso continuo (21).

Otros tratamientos

Se han empleado muchos otros fármacos para tratar la EH, pero los datos que respaldan su uso son limitados, preliminares o inexistentes. Sin embargo, la mayoría de estos fármacos se pueden utilizar de forma segura a pesar de su limitada eficacia probada. Los más destacados son:

Aminoácidos de cadena ramificada (BCAA): las fórmulas orales

enriquecidas con BCAA mejoran las manifestaciones clínicas de la EH episódica ya sea de EH mínima o manifiesta (21, 24)

L- ornitina L- aspartato (LOLA): en la EH persistente se ha comprobado que la administración de LOLA intravenosa mejora los resultados en las pruebas psicométricas y reduce los niveles de amoniaco venoso posprandial. La suplementación oral es inefectiva (20). Pero, este componente reduce los niveles de amoniaco en sangre al inicio del tratamiento, sin embargo, esto parece ser temporal ya que se ha observado hiperamonemia como efecto rebote al suspender el fármaco (24).

Laxantes: como el polietilenglicol, necesita mayor evidencia científica (21)

Debido a lo descrito, se ha identificado que el tratamiento de primera línea para EH y EHM es la lactulosa, seguido de lactulosa más rifaximina. En caso de no tener una respuesta a estos esquemas terapéuticos se debe considerar otras opciones como LOLA.

Tratamiento nutricional

En la antigüedad se planteó que debía haber una restricción proteica, no obstante, actualmente se ha identificado el rol del músculo esquelético en la detoxificación de amonio por lo que se indica la ganancia de masa muscular a base de dietas normoproteicas o ricas en proteínas. Se recomienda consumir (0.8 a 1.0 g/kg/diarios) de ingesta proteica en pacientes cirróticos con el fin de evitar la aparición de EH (1, 4).

PREVENCIÓN

Existen 2 tipos de profilaxis, la primaria y secundaria. La prevención primaria se basa en impedir la aparición por primera vez de EH. Por otro lado, la prevención secundaria hace referencia a evitar las recurrencias (2).

La aparición de EH en pacientes cirróticos se relaciona fundamentalmente con sangrado por varices esofágicas, se han llevado a cabo múltiples estudios para identificar qué tratamiento influye en este tipo de profilaxis, siendo la lactulosa, rifaximina y LOLA los agentes principales en prevenir la aparición de EH manifiesta. Cabe mencionar que la lactulosa es el fármaco con más efectos adversos por lo cual muchos pacientes no lo toleran fácilmente (2).

Para la prevención secundaria la lactulosa (30- 60 ml 2 o 3 veces al día) es muy efectiva y impide recurrencias de EH incluso por 14 meses (2)

De forma similar, los probióticos también ayudan en la prevención sobre todo primaria e incluso tiene similares resultados que la lactulosa, ya que puede contrarrestar las recaídas por 11 meses aproximadamente y reducir los niveles de amoníaco por un periodo de 3 meses. Por otro lado, la rifaximina a dosis de 550 mg cada 12 horas puede evitar recurrencias por 6 meses (2).

La mayoría de estudios reconocen que la combinación lactulosa más rifaximina es superior a los demás compuestos en cuanto a prevención (2)

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la eficacia de rifaximina versus lactulosa o en combinación como tratamiento de la encefalopatía hepática mínima y prevención de encefalopatía hepática manifiesta en pacientes cirróticos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar la eficacia de la rifaximina frente a la lactulosa o en combinación en la reversión de la encefalopatía hepática mínima y encefalopatía hepática manifiesta.
- Identificar a través de los estudios científicos si el tratamiento con rifaximina y/ o lactulosa previene la aparición de encefalopatía hepática manifiesta en pacientes con cirrosis hepática.

METODOLOGÍA

1.-Diseño del estudio:

La estrategia que se utilizó responde a una investigación documental, los datos se obtuvieron de la bibliografía consultada en diferentes bases de datos sobre el tema: eficacia de rifaximina versus lactulosa o combinadas como tratamiento de la encefalopatía hepática mínima y prevención de encefalopatía hepática manifiesta en pacientes cirróticos.

2.-Criterio de elegibilidad:

a) Inclusión:

- ❖ Artículos científicos publicados durante el período 2016-2020 que aborden el tema la eficacia de la rifaximina frente a la lactulosa o en combinación en la reversión de la encefalopatía hepática mínima y prevención de la encefalopatía hepática manifiesta en pacientes cirróticos.
- ❖ Artículos que estén publicados en los idiomas español e inglés.

b) Exclusión

- ❖ Estudios que no estén indexados en revistas de alto impacto científico.
- ❖ Información de libros, reportes de un solo caso clínico.
- ❖ Resúmenes de congresos e informes.

3.- Fuentes de información:

Se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura científica y se utilizaron las bases de datos PubMed, Lilacs, Scielo, Dialnet.

4.-Estrategia de búsqueda

- ❖ Se realizó una búsqueda bibliográfica en documentos y guías publicados por diferentes sociedades y asociaciones profesionales tanto en Ecuador como en el contexto internacional.

- ❖ Se efectuó una lectura de los títulos y los resúmenes de todas las referencias identificadas en las diferentes bases de datos y se seleccionaron las publicaciones relevantes tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión determinados y en algunos estudios se procedió a realizar una lectura completa del texto.
- ❖ La estrategia que se utilizó en la búsqueda de las bases de datos fue a través de las palabras clave de los descriptores del Medical Subject Heading (MeSH) y los descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS). En las que constan palabras como: Cirrosis Hepática, Encefalopatía Hepática, Encefalopatía Hepática Mínima, Rifaximina, Lactulosa en idiomas español e inglés.

5.-Selección de estudio

- ❖ Los estudios seleccionados cumplieron con los requisitos de estar publicados en idiomas Inglés o Español en el período 2016-2020, y en correspondencia con los descriptores definidos para este estudio.

6.-Proceso de recopilación y extracción de datos

- ❖ El proceso de recopilación y extracción de datos se realizó a partir de los resultados de investigaciones que utilizaron la rifaximina y lactulosa o su combinación en el tratamiento de la encefalopatía hepática.

7.-Flujograma de información

En la búsqueda inicial se identificaron los artículos, se eliminaron artículos duplicados, se evaluaron los estudios en título/resumen y se excluyeron los publicados antes del 2016 y los que estén en idiomas diferentes a los establecidos en los criterios de inclusión. Los procesos de revisión se detallaron en la Figura 1 mediante un Diagrama de flujo PRISMA. (Anexo No.1)

8.-Lista de los datos

- ❖ Se utilizó la estrategia PICO

P: Pacientes con encefalopatía hepática

I: Intervención. Tratamiento con rifaximina y lactulosa

C: Comparación. Eficacia de la rifaximina y lactulosa o su combinación

O: Outcomes, resultados: reversión de la encefalopatía hepática mínima y prevención de la encefalopatía hepática manifiesta en pacientes cirróticos

Pregunta PICO:

¿ La rifaximina vs lactulosa o en combinación es efectiva en la reversión de la encefalopatía hepática mínima y en la prevención de la encefalopatía hepática manifiesta en pacientes cirróticos?

9.- Riesgo de sesgo en los estudios individuales:

❖ Para la evaluación del riesgo de sesgo se utilizó la herramienta de la colaboración Cochrane teniendo en cuenta:

- a) Sesgo de selección
- b) Sesgo de realización
- c) Sesgo de detección (evaluación de resultados)

10.-Aspectos éticos

No se declaran conflictos de interés.

11.- Financiamiento

Este estudio es autofinanciado.

RESULTADOS

Se realizará una descripción de diferentes estudios científicos para dar cumplimiento con los objetivos planteados en este apartado.

Eficacia de la rifaximina, lactulosa o en combinación para la reversión de la EHM.

- En un metaanálisis realizado por Dhiman. et al (26) acerca de los tratamientos con más efectividad para EHM y prevención de EH manifiesta, se evidencio que la rifaximina y la lactulosa son los compuestos más efectivos para la reversión de la EH mínima en pacientes cirróticos. Por otro lado, la lactulosa, L - ornitina y L - aspartato son mejores para prevenir la EH manifiesta. De esta manera se evidencia que la lactulosa es el único medicamento que reduce los niveles de amoniaco, mejora la calidad de vida con efectos secundarios tolerables, revierte la EH mínima y previene la EH manifiesta.
- En un estudio prospectivo Pawar V. et al (27) compararon la eficacia de la rifaximina, lactulosa o placebo para la reversión de la EHM en el centro de atención terciaria de gastroenterología en Mumbai, India, de mayo del 2015 a marzo del 2017. Demostraron la reversión de EHM en 25/35 (71,42%) pacientes en tratamiento con lactulosa (30- 60 ml cada día), 26/37 (70,27%) con rifaximina (550 ml dos veces al día) y 4/36 (11,11%) con el uso de placebo ($p < 0,001$). Las respuestas al tratamiento con lactulosa y rifaximina fueron semejantes, es decir la lactulosa es tan eficaz como la rifaximina, sin embargo, esta última se tolera mejor debido a los efectos adversos que produce la lactulosa.
- Según Sidhu S. et al (28) en el área de gastroenterología en el norte de la India. Se evidencio que la reversión de EHM a los 3 meses de tratamiento fue de 73,7% (42/57 participantes) tratados con rifaximina (400 mg cada 8 horas) y del 69,1% (38/55 participantes) con lactulosa (30-120 ml / día con dosis ajustadas). La regresión de EHM se definió como menos de 2 estudios neuro psicométricos anormales tras

completar la medicación. Finalmente, no se pudo identificar la no inferioridad de la rifaximina frente a la lactulosa en la reversión de EHM en este estudio, ya que los 2 medicamentos mejoran la calidad de vida relacionada a la salud de los pacientes. Sin embargo, resalta que este antibiótico se tolera mejor.

- Un ensayo controlado aleatorizado, multicéntrico realizado por Wang J. et al (29) en 11 hospitales de China sobre el uso de la lactulosa para demostrar si este principio activo mejora la calidad de vida, estado cognitivo y el impacto en la microbiota intestinal en pacientes con EHM. Se llevó a cabo mediante la conformación de un grupo de participantes que recibió lactulosa (67 pacientes cirróticos) contrario a otro con ninguna terapia (31 pacientes cirróticos). Se identificó que tras 2 meses de tratamiento la tasa de reversión de EHM fue de 64,18% para el grupo tratado con lactulosa (30 a 60 ml diario con dosis ajustadas a tener 2 o 3 deposiciones blandas al día), mientras que los otros participantes tuvieron un 22,58 % de reversibilidad ($P = 0,0002$). Por lo que el tratamiento con este componente mejora la tasa de recuperación de la EHM, calidad de vida, reduce los niveles de amoníaco y aumenta las proteobacterias lo cual puede modificar el curso de la enfermedad. Además, la lactulosa frente a ninguna terapia mejora significativamente el rendimiento físico, pero no, el bienestar psicológico, sintomatología, autoevaluación y funcionamiento social.
- Schulz. et al (30) en una investigación del efecto a largo plazo de la rifaximina (550 mg 2 veces al día) acompañada o no de la lactulosa (550 mg 2 veces al día más lactulosa 30 a 60 ml día con dosis ajustadas) sobre la flora intestinal y heces en pacientes con EHM comprobó que la rifaximina con o sin lactulosa por 3 meses brinda mejoría significativa de la EHM, ya que todos los participantes mejoraron su función cognitiva, asimismo, esta terapia sola o combinada no altera significativamente la composición de la flora bacteriana intestinal normal ya sea al final o después del tratamiento a largo plazo. Como otro punto se menciona

que el tratamiento con rifaximina reduce el riesgo de episodios e índice de hospitalizaciones en relación a la EH.

- Goyal O. et al (31) realizaron un tratamiento de la EHM a corto plazo (3 meses) con lactulosa o rifaximina para evaluar su eficacia por un periodo de 9 meses, es decir se buscó determinar el tiempo que se mantiene en remisión esta alteración tras medicar estos compuestos. Participaron 351 pacientes de los cuales 112 padecían EHM, de manera aleatoria 57 recibieron rifaximina (1200 mg cada día) y 55 recibieron lactulosa (30-120 ml cada día) , a los 3 meses, el 69,1 % (38 de 55) ($p = 0,677$) de pacientes en tratamiento con lactulosa experimentaron reversión, en contraste con el grupo de la rifaximina que fue el 73,7% (42 de 57), a los 6 meses de suspender el tratamiento, el 47,6% del grupo de rifaximina y el 42,1% del grupo de la lactulosa percibieron una recaída ($p = 0,274$). Por otro lado, la tasa de desarrollo de EH manifiesta fue del 7,1% frente a 7,9% y de mortalidad de 0,23% frente a 0% lo cual es semejante para ambos grupos de rifaximina y lactulosa respectivamente.

Eficacia de la rifaximina, lactulosa o en combinación para la reversión de la EH manifiesta

- En el metaanálisis de Coronel-Castillo. et al (2) manifiestan que en la actualidad el tratamiento de primera línea para el EH son los disacáridos no solubles como la lactulosa incluso para prevenir su recurrencia, aunque para muchos pacientes se hace difícil tolerar sus efectos secundarios principalmente gastrointestinales. En este análisis se comprobó la poca existencia de revisiones sistemáticas que incluyeran la combinación de la rifaximina con lactulosa. Sin embargo, en los ensayos clínicos que hicieron comparaciones se determinó que la combinación de estos 2 medicamentos es superior en efectividad a solo recibir lactulosa, por lo que se concluyó que el tratamiento combinado demostró ser la mejor opción tanto en profilaxis como en el tratamiento de EH, debido a que reduce el tiempo de hospitalización (5.8 días

terapia combinada frente a 8.2 días con lactulosa sola) y mortalidad (23% con terapia combinada frente a 49.1% con lactulosa).

- Butt N. et al (32) buscaron distinguir la efectividad de rifaximina más lactulosa frente a la efectividad de la lactulosa sola para tratar la EH. Este ECA se realizó en Pakistán, ciudad Lahore en el Hospital Jinnah donde se dividió a los pacientes en 2 grupos, el primero recibió 30 ml tres veces al día únicamente de lactulosa, mientras que el otro se le añadió 550 mg de rifaximina cada 12 horas por 10 días, tras este tiempo se observó una reversión de 58,46% en el grupo de monoterapia, por otro lado en la terapia combinada una reversión de 67.6% ($p=0.276$). A pesar de la diferencia del porcentaje se concluyó que no existe diferencia significativa en esta doble modalidad de tratamiento.
- Wang Z. et al (33) en su revisión incluyeron 5 estudios observacionales y 5 aleatorizados con 2276 participantes para identificar si la combinación de rifaximina y lactulosa mejora la eficacia y la mortalidad en pacientes con EH en comparación con la lactulosa sola. Se demostró que la terapia combinada mejora la eficacia clínica, disminuye la estancia hospitalaria y mortalidad de manera significativa en comparación a la monoterapia, Además los efectos secundarios no fueron tan diferentes para cada tratamiento.
- Hudson M y Schuchmann M (34) ejecutaron un tratamiento a largo plazo (mínimo 6 meses) de la EH con lactulosa y o rifaximina donde diferenció que el tratamiento con lactulosa es útil para la prevención de la recurrencia de la EH a largo plazo, asimismo es el de primera línea más utilizado en esta alteración neurológica, además demuestra que al añadirle rifaximina se reduce de manera más significativa el riesgo de recurrencia, así como de hospitalización secundaria a EH, por lo que la evidencia científica respalda el uso de esta terapia (lactulosa más rifaximina) para prevenir la recurrencia de la EH a largo plazo.
- Jesudian. et al (35) expresan que la terapia combinada tiene una eficacia probada en la reversión, disminución de los índices de recurrencia, mortalidad y número de hospitalizaciones de la EH en

comparación con la monoterapia. Un aspecto importante en este estudio es que 9 sujetos tratados solo con lactulosa o más placebo alcanzaran el trasplante hepático, a comparación de 20 participantes tratados con la doble terapia (lactulosa más rifaximina), todo esto debido a la mayor esperanza de vida que brinda el tratamiento combinado.

- Por último, Frati-Munari. et al (6) hicieron una investigación retrospectiva donde analizaron estudios clínicos acerca del tratamiento de la EH con rifaximina, lactulosa o en combinación y otros componentes. En la mayoría de sus análisis se comparó la lactulosa más rifaximina versus lactulosa sola y se encontró la superioridad de la terapia combinada ya que disminuye la mortalidad (23.8% terapia combinada vs 49.1% monoterapia, $p < 0.05$), días de hospitalización (5.8 $\pm$ 3.4 terapia combinada vs 8.2 $\pm$ 4.6 días monoterapia, $p < 0.001$) y brinda mayor alivio de la enfermedad (76.2% terapia combinada vs 50.8% monoterapia, $p < 0.001$).

Prevención de encefalopatía hepática mediante el tratamiento rifaximina y/ o lactulosa en pacientes con cirrosis.

- Gluud. et al (36) realizaron una revisión sistemática de 38 ensayos controlados aleatorizados, con 1.828 participantes, 31 de ellos analizaron el tratamiento de EH y 7 la prevención primaria y secundaria con disacáridos no absorbibles (NAD) como la lactulosa y lactitol, el tratamiento con estos componentes en contraste con placebo o ninguna terapia tiene efectos positivos sobre la EH además reduce el riesgo de presentar insuficiencia hepática, hemorragia por varices, infecciones graves, peritonitis bacteriana espontánea y síndrome hepatorenal. Además, redujo la mortalidad en pacientes con EH manifiesta, pero no en la EH mínima. Por otro lado, los ECA de prevención demostraron que los NAD impidieron el desarrollo de EH con efectos secundarios gastrointestinales leves.
- Aires. et al (37) indican que la EH presagia mal pronóstico en pacientes con cirrosis hepática y la incidencia está asociada a varios factores, pero

el más prevalente es el sangrado gastrointestinal por lo que este estudio evaluó la efectividad de la lactulosa para prevenir la EH en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva. Se dio como resultado que la incidencia de la EH en el grupo intervenido con lactulosa fue del 7% mientras que del grupo control, sin ninguna intervención fue de 26%, lo que demuestra una reducción del 19% en el riesgo absoluto (95 CI 0.04 a 0,33; $p = 0,01$; $I^2 = 47\%$) . En cuanto a mortalidad no hubo diferencia significativa en ambos grupos (3% versus 7%, IC 95: -0,12 a 0,06; $p = 0,48$; $I^2 = 40\%$). Finalmente se concluyó que el tratamiento con lactulosa en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva alta reduce la incidencia de encefalopatía hepática.

- Se llevó a cabo un estudio piloto transversal retrospectivo de la dosis de la rifaximina para prevenir la EH recurrente por Lyon. et al (38) donde el propósito de la investigación fue comparar la eficacia de la dosis habitual de rifaximina (400 mg cada 8 horas) con a la dosis nueva (550 mg cada 12 horas) basándose en las tasas de reingreso para la prevención de EH recurrente, se determinó que no hubo diferencias en las probabilidades de readmisión entre los grupos de tratamiento. Los autores concluyeron que la dosificación de rifaximina 550 mg debe utilizarse en pacientes hospitalizados para la prevención de la EH recurrente, ya que no hay diferencias en la tasa de reingreso o el tiempo de reingreso entre los 2 grupos.
- En un ensayo controlado aleatorizado descrito por Higuera de la Tijera. et al (39) para comparar si la profilaxis primaria con lactulosa, rifaximina o L-ornitina L-aspartato es superior al placebo para evitar la aparición de EH en pacientes cirróticos con hemorragia por varices, 88 pacientes se dividieron en grupos A,B,C,D. El grupo A fue tratado con lactulosa (30 ml cada 8 h), ajustadas hasta 10 ml por día en pacientes con melena residual para lograr 2 o 3 deposiciones blandas al día. El grupo B fue tratado con LOLA (500 ml de SS con 10 g de LOLA por 24 h). El grupo C con rifaximina (400 mg VO cada 8 h). El grupo D fue el grupo control que recibió diariamente placebo. La duración del tratamiento en todos los

grupos fue de 7 días. Se determinó que del grupo que recibió placebo 12/22 pacientes (54,5%) desarrollaron EH manifiesta después del episodio de sangrado variceal; en el grupo de lactulosa esto ocurrió en 6/22 pacientes (27,3%); en el grupo LOLA ocurrió en 5/22 pacientes (22,7%); y en el grupo de la rifaximina ocurrió en 5/21 pacientes (23,8%). Finalmente se concluyó que una temprana profilaxis primaria con los fármacos antiamonio, particularmente la L-ornitina, L-aspartato y rifaximina, resultaron ser una estrategia clínica prometedora, eficaz y segura para evitar el desarrollo de EH en pacientes cirróticos con sangrado variceal. La lactulosa (54,5% frente a 27,3%; OR 0,3; $P = 0,06$) resultó con la menor eficacia. Sin embargo, entre estos 3 tipos de tratamiento no hubo diferencia significativa ($P=0.08$). Además, la lactulosa provocó efectos adversos como diarrea (12/22) e hinchazón, malestar abdominal y flatulencias (10/22).

- Asimismo, se llevó a cabo un ensayo aleatorio doble ciego cuasi experimental por Sarwar. et al (40) para comparar la eficacia de la rifaximina en dosis altas versus bajas para la profilaxis primaria de la EH en la cirrosis hepática descompensada. Los pacientes sin EH fueron asignados al azar en un grupo A para recibir rifaximina 200 mg cada 12 horas y 550 mg en el Grupo B. Se realizó un seguimiento de 6 meses para comprobar el desarrollo de EH, durante este seguimiento 24 pacientes (32%) desarrollaron EH, 12 (35,2%) en el Grupo A y 12 (29,2%) en el Grupo B, la diferencia no fue estadísticamente significativa ($P: 0,57$). Los autores finalmente determinaron que la rifaximina no es eficaz para la profilaxis primaria de la EH manifiesta en pacientes con cirrosis descompensada.
- Kang. et al (41) en su investigación retrospectiva incluyó 421 pacientes sin carcinoma hepatocelular (HCC) y 621 pacientes con HCC donde comprobaron que el tratamiento con rifaximina se asoció significativamente con una supervivencia general prolongada,

recurrencia de EH, disminución de riesgos de peritonitis bacteriana espontánea y hemorragia por varices.

DISCUSIÓN

El diagnóstico y tratamiento de la EHM es un problema de salud importante. Tiene un impacto notorio en la calidad de vida del paciente al mismo tiempo que aumenta el riesgo de desarrollar EH manifiesta junto con otras complicaciones (4). Esta investigación demostró que existe evidencia científica suficiente que puede ayudar de manera importante al tratamiento de la EHM mediante el uso de lactulosa, rifaximina o combinación de estas dos. Sin embargo, la mayoría de evidencia científica determina que no existe una superioridad significativa entre un tratamiento y otro, no obstante, cualquiera de las 3 opciones terapéuticas ya sea en terapia combinada o monoterapia es superior a placebo o ninguna terapia. Según Dhiman. et al (26) en su metaanálisis la rifaximina y la lactulosa son los fármacos con mayor efectividad para revertir la encefalopatía hepática mínima, pero, únicamente la lactulosa disminuye los valores de amoníaco, mejora la calidad de vida y también previene la EH manifiesta. Mientras tanto Sidhu. et al (28) evidencio que el tratamiento por 3 meses con rifaximina revirtió la EHM en un 73,7% y 69.1% para la lactulosa, afirma también que no se pudo identificar la no inferioridad de la rifaximina frente a la lactulosa en la reversión de EHM. Lo cual coincide con Pawar. et al (27) ya que en su investigación demostraron la reversión de la EHM en 25/35 (71,42%) pacientes tratados con lactulosa, 26/37 (70,27%) con rifaximina y 4/36 (11,11%) con placebo y refieren que la lactulosa es tan efectiva como la rifaximina pero esta última se tolera mejor debido a los efectos adversos de la lactulosa, principalmente gastrointestinales. Asimismo, Schulz. et al (30) sostienen que la rifaximina con o sin lactulosa por 3 meses brinda mejoría significativa de la EHM ya que reduce la recurrencia y hospitalizaciones. De la misma manera Goyal O. et al (31) demostraron que el 69,1 % (38 de 55) ($p = 0,677$) de pacientes en tratamiento con lactulosa experimentaron reversión de la EHM en contraste con el grupo de la rifaximina que fue el 73,7% (42 de 57) por lo que no existe diferencia significativa en cuanto a cuál es el mejor tratamiento para contrarrestar la EHM. Wang J. et al (29) determinaron la eficacia únicamente de la lactulosa vs ninguna terapia,

tras 2 meses de tratamiento la tasa de reversión de EHM fue de 64,18% para el grupo tratado con lactulosa versus un 22,58 %. La mayoría de estudios mencionados con anterioridad resultan ser homólogos a diferencia del primero el cual indica que la lactulosa es el único agente eficaz para mejorar la reversión de la EH mínima (26).

Por otro lado, en cuanto a la eficacia de la rifaximina, lactulosa o en combinación en la EH manifiesta la mayoría revisiones demuestran que la terapia combinada no tiene una diferencia significativa frente a la monoterapia, sin embargo, la terapia doble es la mejor alternativa y que se emplea en la mayoría de guías clínicas, para corroborar esta afirmación Coronel Castillo. et al (2) refieren que los disacáridos no absorbibles entre estos la lactulosa es el tratamiento de primera línea para la EH pero sus efectos secundarios no son del todo tolerables, no obstante en las revisiones sistémicas de su investigación se demostró que la lactulosa más rifaximina era superior en efectividad a la monoterapia por lo que es la mejor opción tanto en profilaxis como en el tratamiento. Butt N. et al (32) observó una reversión de EH en el 58,46% en el grupo de monoterapia (lactulosa) y con la terapia combinada (lactulosa más rifaximina) obtuvo una regresión de 67.6% ($p=0.276$). De forma similar, Wang Z. et al (33) demostraron en su estudio que la terapia combinada mejora la eficacia clínica, disminuye la estancia hospitalaria y mortalidad de manera significativa en comparación a la monoterapia. Asimismo, según Hudson y Schuchmann (34) la lactulosa es útil para prevenir la recurrencia de la EH a largo plazo y si se suma rifaximina las recurrencias de EH reducen aún más. del mismo modo el número de hospitalizaciones. De la misma manera Frati-Munari. et al (6) refieren que la terapia combinada es superior ya que reduce la mortalidad, días de hospitalización y brinda mayor alivio de la enfermedad.

Por último, en cuanto a la prevención de EH manifiesta en pacientes con cirrosis hepática este apartado demuestra que existe mayor evidencia científica respaldando a los disacáridos no absorbibles tipo lactulosa ya que según los

estudios analizados este componente previene la aparición de esta complicación en mayor número a comparación de otros tratamientos como la rifaximina o incluso LOLA, lo cual se relaciona con el metaanálisis de Gluud. et al (36) quien asevera que el tratamiento con NAD en comparación con placebo o ninguna terapia tuvo efectos positivos sobre la EH, insuficiencia hepática, hemorragia variceal, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorenal. También se concluyó que los NAD impiden el desarrollo de EH y tiene efectos gastrointestinales tolerables. Agregando a lo anterior Aires. et al (37) afirman que la lactulosa en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva alta reduce la incidencia de aparición de la EH. Mientras tanto, Sarwar. et al (40) concluyen en su investigación que la rifaximina no es eficaz para la profilaxis primaria de la EH manifiesta en la cirrosis descompensada. Por otro lado, Dhiman. et al (26) mencionan que la lactulosa es el único agente que reduce el riesgo de desarrollar EH manifiesta. Los estudios mencionados afirman que la lactulosa es el principal fármaco que previene la EH a diferencia de los estudios de Higuera de la Tijera. et al (39) ya que este reconoce que una temprana profilaxis primaria con los fármacos antiamonio, particularmente la L-ornitina, L-aspartato y rifaximina, resultan ser una estrategia clínica prometedora, eficaz y segura para evitar la EH en pacientes cirróticos con sangrado variceal, mientras que la lactulosa tiene menor eficacia y mayores efectos adversos como diarrea, hinchazón, malestar abdominal y flatulencias. No obstante, estos tratamientos no tuvieron diferencia significativa. Existen resultados basados en evidencia que la rifaximina también tiene un gran potencial para evitar la aparición de la EH manifiesta según los estudios de Lyon y Kang (38, 41).

CONCLUSIONES

- La lactulosa no es mejor que la rifaximina para la reversión de la encefalopatía hepática mínima, los estudios no registran una superioridad significativa entre un tratamiento y otro.
- El tratamiento con rifaximina o lactulosa por un periodo de 3 meses es superior al placebo para la mejoría de la EHM, sin embargo, la lactulosa tiene más efectos secundarios especialmente gastrointestinales como diarrea, dolor abdominal, hinchazón que resultan ser tolerables para la mayoría de pacientes.
- La combinación de rifaximina y lactulosa han sido eficaces en el tratamiento de pacientes con EH incidiendo en la elevación de la calidad de vida, disminución de mortalidad, hospitalizaciones y recurrencias de los pacientes con cirrosis hepática, sin embargo, en ningún estudio se evidencia una diferencia estadísticamente significativa a la monoterapia sobre todo con lactulosa.
- La lactulosa ayuda a prevenir la recurrencia de EH a largo plazo y si se le añade a este tratamiento la rifaximina estas recaídas reducen en mayor número, así como el número de hospitalizaciones por esta complicación.
- Existe un mayor número de publicaciones que indican que los disacáridos no absorbibles tipo lactulosa previenen en mayor porcentaje la aparición EH en pacientes con cirrosis descompensada con respecto a otros tratamientos como LOLA o rifaximina.
- Si bien existen más estudios que respaldan la utilización de disacáridos no absorbibles para prevenir la EH, la rifaximina también es capaz de

prevenir esta alteración neurológica, por lo que una temprana profilaxis con este antibiótico resulta una forma eficaz y segura para evitar esta complicación sobretodo en pacientes con sangrado digestivo alto por varices esofágicas.

- Tanto la lactulosa como la rifaximina o en combinación tienen un buen perfil de seguridad y tolerabilidad para evitar la aparición de EHM y por lo tanto de la forma ya clínicamente expresada, así como otras complicaciones.

RECOMENDACIONES

- Continuar realizando estudios que permitan un mayor nivel de generalización en la efectividad del uso de la lactulosa, la rifaximina o la combinación de ambos medicamentos para elevar la calidad de vida de los pacientes con Encefalopatía Hepática.
- Socializar los resultados del presente estudio con los profesionales que trabajan en instituciones que prestan atención médica a pacientes con EH.
- Socializar los resultados del presente estudio en diversas fuentes bibliográficas con vistas a contribuir en el enriquecimiento de los conocimientos acerca del tratamiento a pacientes portadores de EH.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morcillo AF, Morcillo JA, Rodríguez DA, Otero W. Encefalopatía Hepática y Tratamiento en 2019. *Rev Ecuat Neurol*. 2020; 29(1):104-06.
2. Coronel-Castillo C, 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*. 2019; 85(1): 55-68.
3. González-Regueiro J, Higuera-De la Tejera M, Moreno-Alcántar R, Torre A. Fisiopatología y opciones de tratamiento a futuro en la encefalopatía hepática. *Rev Gastroenterol México*. 2019; 84(2): 195-203.
4. Gómez C, Restrepo J. Encefalopatía hepática mínima. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2016; 31(2):154-60.
5. Rathi S, Chopra M, Chouduri G, Sharma P, Madan K, Chhabra M, et al. Prevalence of Minimal Hepatic Encephalopathy in Patients With Liver Cirrhosis: A Cross-Sectional, Clinicoepidemiological, Multicenter, Nationwide Study in India: The Predic Study. *J Clin Exp Hepatol*. 2019; 9(4):476-83.
6. Frati-Munari A, Galindo-Suárez R. Rifaximina- α en la encefalopatía hepática. Consideraciones farmacoeconómicas para México. *Rev Int Mex*. 2020; 36(5):621-32 <https://doi.org/10.24245/mim.v36i5.3409>.
7. Hanai T, Shiraki M, Watanabe S, Kochi T, Imai K, Suetsugu A, et al. Sarcopenia predicts minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res Off J Jpn Soc Hepatol*. 2017;47(13):1359-67.
8. Romero Gómez M, Sendra C, Ampuero J. El impacto del tratamiento de la encefalopatía hepática mínima en el pronóstico a largo plazo. *Salud(i)Ciencia*. 2018;23(1):34-42.
9. Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2019;100(12):759-70.
10. 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*. 2019;42(10):657-76.
11. 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*. 2020;85(3):332-53.
 12. Mayorga A , et al. Caracterización de los pacientes cirróticos atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el año 2018. *Revista científica INSPILIP*. 2019;2(2):2-12.
 13. Weissenborn K. Hepatic encephalopathy: Definition, Clinical Grading and current standards of care. *Drugs*. 2019; 79(1): 5-9.
 14. Carrier P, Debette-Gratien M, Jacques J, Loustaud-Ratti V. Cirrhosis patients and older people. *World J Hepatol*. 2019; 11(9):663-77.
 15. Sánchez-Delgado J, Miquel M. Papel de la rifaximina en el tratamiento de la encefalopatía hepática. *Gastroenterol Hepatol*. 2016; 39(4): 282-92.
 16. Butterworth R. Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Pathology and Pathophysiology. *Drugs*. 2019; 73(1):17-21.
 17. Acharya C, Bajaj J. Current Management of Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2018; 113(11):1600-12.
 18. Nardone R, Taylor AC, Höller Y, Brigo F, Lochner P, Trinka E. Minimal hepatic encephalopathy: A review. *Neurosci Res*. 2016;111(1):1-12.
 19. Amodio P. Hepatic encephalopathy: Diagnosis and management. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2018;38(6):966-75.
 20. Karanfilian BV, Park T, Senatore F, Rustgi VK. Minimal Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis*. 2020;24(2):209-18.
 21. Ferenci P. Hepatic Encephalopathy. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2017; 5(2): 138-47.

22. Umaña C, Rodríguez G, Camacho B. Encefalopatía hepática: una complicación del paciente hepatópata. *Revista Médica Sinergia*. 2019; 4(11):292-96.
23. González-Regueiro, J. A, Higuera-de la Tijera, M. F, Moreno-Alcántar, R, Torre, A. Fisiopatología y opciones de tratamiento a futuro en la encefalopatía hepática. *Rev Gastroenterol Mex*. 2019;84(2):195:203.
24. Hadjihambi A, Arias N, Sheikh M, Jalan R. Hepatic encephalopathy: a critical current review. *Hepatology Int*. 2018;12(S1):135-47.
25. Wijdicks E. Hepatic Encephalopathy. *N Engl J Med*. 2016;375(17):1660-70.
26. Dhiman RK, Thumburu KK, Verma N, Chopra M, Rath S, Dutta U, et al. Comparative Efficacy of Treatment Options for Minimal Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(4):800-12.
27. Pawar V, Surude R, 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 Trans Hepatol*. 2019; 4(4): 304-12.
28. Sidhu SS, Goyal O, Parker RA, Kishore H, Sood A. Rifaximin vs. lactulose in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Liver Int*. 2016;36(3):378-85.
29. 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*. 2019;20(10):547-56.
30. Schulz C, Schütte K, Vilchez-Vargas R, Vasapolli R, Malfertheiner P. Long-Term Effect of Rifaximin with and without Lactulose on the Active Bacterial Assemblages in the Proximal Small Bowel and Faeces in Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy. *Dig Dis*. 2019;37(2):161-9.

31. Goyal O, Sidhu SS, Kishore H. Minimal hepatic encephalopathy in cirrhosis- how long to treat? *Ann Hepatol*. 2017;16(1):115-22.
32. Butt N, Butt U, Kakar A, Siddigui A. Is lactulose Plus Rifaximin Better than Lactulose Alone in the Management of Hepatic Encephalopathy? *J Coll Physicians Surg Pak*. 2018; 28(2): 115-17.
33. 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*. 2018;13(17):1-11.
34. Hudson M, Schuchmann M. Long-term management of hepatic encephalopathy with lactulose and/or rifaximin: a review of the evidence. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31(4):434-50.
35. Jesudian AB, Ahmad M, Bozkaya D, Migliaccio-Walle K. Cost-Effectiveness of Rifaximin Treatment in Patients with Hepatic Encephalopathy. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020;26(6):750-7.
36. Glud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2016;64(3):908-22.
37. Aires FT, Ramos PT, Bernardo WM. Efficacy of lactulose in the prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients presenting gastrointestinal bleeding. *Rev Assoc Medica Bras* 1992. 2016;62(3):243-7.
38. Lyon KC, Likar E, Martello JL, Regier M. Retrospective cross-sectional pilot study of rifaximin dosing for the prevention of recurrent hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(9):1548-52.
39. 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;2(1):2-7.
40. Sarwar S, Muhyuddin B, Aleem A, Nadeem MA. Primary prophylaxis of hepatic encephalopathy in decompensated cirrhosis: Low dose vs. full dose rifaximin. *Pak J Med Sci*. 2019;35(5):1446-50.

41. Kang SH, Lee YB, Lee J-H, Nam JY, Chang Y, Cho H, et al. Rifaximin treatment is associated with reduced risk of cirrhotic complications and prolonged overall survival in patients experiencing hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(9):845-55.

GLOSARIO

EH: Encefalopatía hepática

EHM: Encefalopatía hepática mínima

CH: Cirrosis hepática

NAD: Disacáridos no absorbibles

BCAA: Aminoácidos de cadena ramificada

LOLA: L ornitina - L aspartato

ANEXOS

DIAGRAMA DE FLUJO

Anexo 1. Diagrama de flujo PRISMA para selección de artículos científicos.

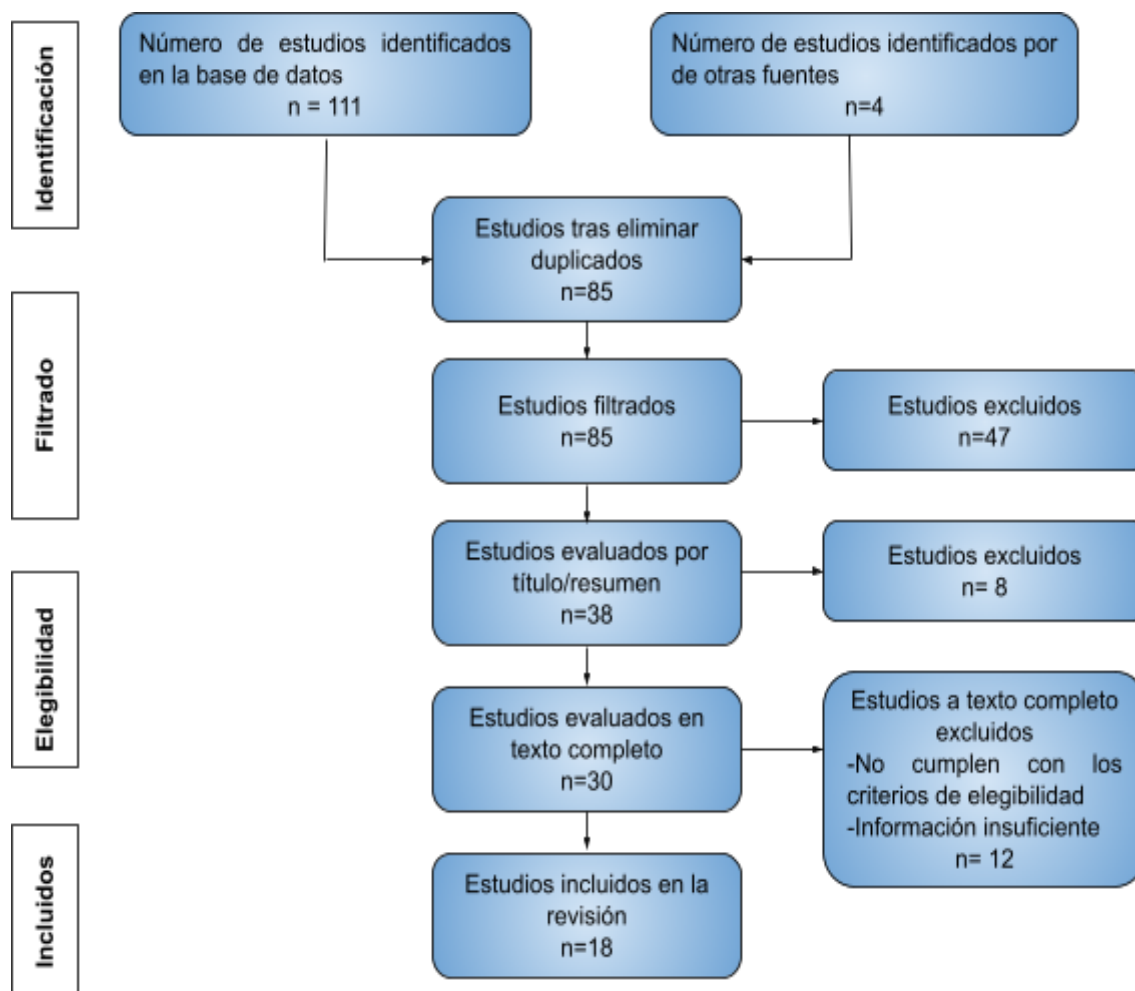


Diagrama PRISMA .Fuente: elaboración propia.

MATRIZ DE ARTÍCULOS

Anexo 2 . Matriz de los 18 artículos usados en la revisión bibliográfica.

No	Autores (año)	Título	País	Base electrónica	Diseño	Población y muestra	Edad	Intervención	Comparación	Resultados
1	Dhiman RK. et al (26) (2019)	Comparative Efficacy of Treatment Options for Minimal Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis	No específica	Clin Gastroenterol Hepatol	Metaanálisis y metaanálisis en red	25 ensayos con 1563 participantes	No específica	-Rifaximina -Lactulosa -Combinación de probióticos y lactulosa -LOLA -probióticos -placebo	Rifaximina, lactulosa, combinación de probióticos y lactulosa, LOLA y probióticos versus placebo o ninguna terapia	Eficacia para revertir la EH mínima versus placebo o ningún tratamiento -Rifaximina (razón de posibilidades [OR], 7,53; intervalo predictivo [PrI] del 95%, 4,45-12,73; SUCRA, 89,2%; calidad moderada) -Lactulosa (OR, 5,39; 95% PrI, 3,60-8,0; SUCRA, 67,2%; calidad moderada) - Probióticos y lactulosa (OR, 4,66; 95% PrI, 1,90-11,39; SUCRA, 52,4%; baja calidad) - L ornitina L aspartato (OR, 4,45; 95% PrI, 2,67-7,42; SUCRA, 47,2%; calidad baja moderada) probióticos (OR, 3,89; 95% PrI, 2,52-6,02; SUCRA, 34,1%; baja calidad) La lactulosa y rifaximina son más eficaces para revertir la EHM en cirróticos. LOLA y la lactulosa son mejores para prevenir la EH manifiesta.
2	Pawar V. et al (27) (2019)	Minimal Hepatic Encephalopathy in Indians: Psychometric Hepatic Encephalopathy Score and Inhibitory Control Test for Diagnosis and Rifaximin or	India	J Clin Trans Hepatol.	Estudio prospectivo	Población: 250 Muestra: 180 participantes	18 a 65 años de edad	Eficacia para revertir la EHM mediante: -Lactulosa, -Rifaximina -Placebo.	-Lactulosa -Rifaximina -Placebo.	Se evidencia una reversión de EHM en: - 25/35 (71,42%) pacientes en tratamiento con lactulosa (30- 60 ml cada día), 26/37 (70,27%) con rifaximina (550 ml dos veces al día) y 4/36 (11,11%) con el uso de placebo. (p <0,001). La rifaximina es tan eficaz como la lactulosa para el tratamiento de EHM pero se tolera debido a que no presenta muchos efectos adversos como los NAD.

		Lactulose for Its Reversal								
3	Shidu S. et al (28) (2016)	Rifaximin vs. lactulose in treatment of minimal hepatic encephalopathy	India	Liver Int	Ensayo controlado aleatorio abierto.	Población: 527 Muestra: 112 participantes	18 a 65 años de edad	-Rifaximina -Lactulosa	Rifaximina versus Lactulosa	Se evidencia una reversión de EHM en: A los 3 meses de tratamiento: -73,7% (42/57 participantes) en tratamiento con rifaximina (400 mg cada 8 horas) -69,1% (38/55 participantes) en tratamiento con lactulosa (30-120 ml / día con dosis ajustadas). No se pudo identificar la superioridad o inferioridad de ninguno de los 2 tratamientos.
4	Wang J. et al (29) (2019)	Lactulose improves cognition, quality of life, and gut microbiota in minimal hepatic encephalopathy: A multicenter, randomized controlled trial.	China	J Dig Dis	Ensayo controlado aleatorio abierto y multicéntrico	Población y muestra: 98 pacientes	18 a 70 años	-Lactulosa -Ningún tratamiento	Lactulosa versus ningún tratamiento	Eficacia de la lactulosa en la EHM a los 2 meses de tratamiento: -Reversión de EHM en un 64.18% en pacientes con tratamiento de lactulosa (30 a 60 ml diario con dosis ajustada), -Reversión de EHM en un 22.58% (P = 0,0002). en ningún tratamiento. El tratamiento con lactulosa mejora la tasa de recuperación de la EHM, calidad de vida, reduce los niveles de amoníaco y aumenta las proteobacterias lo cual puede modificar el curso de la enfermedad La lactulosa frente a ninguna terapia mejora significativamente el rendimiento físico, pero no, el bienestar psicológico, sintomatología,

										autoevaluación y funcionamiento social.
5	Schulz C. et al (30) (2019)	Long-Term Effect of Rifaximin with and without Lactulose on the Active Bacterial Assemblages in the Proximal Small Bowel and Faeces in Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy.	Suiza	Dig Dis	Ensayo controlado aleatorio	Población: 60 Muestra: 5	18 a 90 años	Rifaximina con o sin lactulosa	No aplica	Rifaximina con o sin lactulosa sobre los conjuntos bacterianos activos en el intestino delgado proximal y las heces en pacientes con EHM. La rifaximina (550 mg 2 veces al día) con o sin lactulosa (550 mg 2 veces al día más lactulosa 30 a 60 ml día con dosis ajustadas) por 3 meses brinda mejoría significativa de la EHM, ya que todos los participantes mejoraron su función cognitiva, asimismo esta terapia sola o combinada no altera significativamente la composición de la flora bacteriana intestinal normal ya sea al final o después del tratamiento a largo plazo La rifaximina reduce el riesgo de episodios e índice de hospitalizaciones en relación a la EH.

6	Goyal O. et al (31) (2017)	Minimal hepatic encephalopathy in cirrhosis- how long to treat?	India	Ann Hepatol	Ensayo controlado aleatorio	Población: 351 Muestra: 112 participants.	18 a 65 años	-Lactulosa -Rifaximina	Rifaximina versus lactulosa	Tratamiento de la EHM a corto plazo con lactulosa/rifaximina para evaluar su eficacia a largo plazo A las 2 semanas de tratamiento: 30/57 pacientes (52,6%) en el grupo de rifaximina tuvieron reversión de EHM en comparación con 22/55 (40,0%) del grupo lactulosa A los 3 meses de tratamiento: 42/57 pacientes (73.7 %) en el grupo de rifaximina tuvieron reversión de EHM en comparación con 38/55 (69,1%) en el grupo de lactulosa. A los 6 meses de tratamiento: Con rifaximina, 18/42 (42,8%) pacientes (que se habían convertido en EHM negativos con tratamiento) seguían siendo negativos, 20 pacientes (47,6%) tuvieron recaída de EHM y 3 (7.1%) desarrollaron HE manifiesta. Con lactulosa, 19/38 (50%) pacientes (que se habían convertido en EHM negativos) seguían siendo negativos, 16 pacientes (42,1%) tuvieron recaída y 3 (7,9%) desarrollaron HE manifiesta.
---	----------------------------	---	-------	-------------	-----------------------------	--	--------------	---------------------------	-----------------------------	--

7	Coronel Castillo. et al (2) (2019)	Eficacia de la rifaximina en los diferentes escenarios clínicos de la encefalopatía hepática	México	Rev Gastroenterol México	Metaanálisis	No específica	No específica	-Lactulosa -Rifaximina	Lactulosa más rifaximina frente a lactulosa sola	Eficacia en la EH. La combinación de rifaximina con lactulosa es superior en efectividad a solo recibir lactulosa, por lo que se concluyó que el tratamiento combinado demostró ser la mejor opción tanto en profilaxis como en el tratamiento de EH, ya que reduce el tiempo de hospitalización (5.8 días terapia combinada frente a 8.2 días con lactulosa sola) y mortalidad (23% con terapia combinada frente a 49.1% con lactulosa). La lactulosa presenta más eficacia en comparación con la administración de ninguna terapia en cuanto a profilaxis primaria. La lactulosa previene recurrencias de EH por 14 meses y la rifaximina por 6 meses aproximadamente,
---	------------------------------------	--	--------	--------------------------	--------------	---------------	---------------	---------------------------	--	---

8	Butt N. et al (32) (2018)	Is lactulose Plus Rifaximin Better than Lactulose Alone in the Management of Hepatic Encephalopathy?	Pakistán	J Coll Psysicians Surg Pak	Ensayo controlado aleatorio	Población: 130 Muestra: 130.	edad media: 56,06 +11,2 años.	-Lactulosa -Rifaximina	Lactulosa más rifaximina versus lactulosa sola	Eficacia de la rifaximina más lactulosa y lactulosa sola en el tratamiento de la EH -Grupo A (65 pacientes) (lactulosa 30 ml 3 veces al día): Al inicio de la investigación, la EH grado II estuvo presente en el 26.15% (17 pacientes), EH grado III en el 38,46% (25 pacientes) y EH grado IV en el 35,38% (23 pacientes). Tras 10 días de seguimiento, hubo una reversión de la EH en el 58,46% (38 pacientes) de este grupo. -Grupo B (65 pacientes) (lactulosa 30 ml 3 veces al día más rifaximina 550 mg 2 veces al día): Al inicio de la investigación, 40,0% (26 pacientes) tenían EH grado II, 36,92% (24 pacientes) EH grado III y el 23,07% (15 pacientes) EH grado IV. Tras 10 días de seguimiento, hubo una reversión de la EH en el 67,69% (44 pacientes) de este grupo. Finalmente se concluyó que no existía diferencia significativa en esta doble modalidad de tratamiento.
---	---------------------------	--	----------	----------------------------	-----------------------------	---------------------------------	-------------------------------	---------------------------	--	--

9	Wang Z. et al (33) (2018)	Combination of rifaximin and lactulose improves clinical efficacy and mortality in patients with hepatic encephalopathy	No específica	Drug Development Ther	Metaanálisis	5 estudios controlados observacionales y 5 estudios controlados aleatorizados con 2276 participantes	No específica	-Lactulosa -Rifaximina	Lactulosa más rifaximina versus lactulosa sola	Eficacia clínica y mortalidad de lactulosa más rifaximina versus Lactulosa sola en la EH. -Eficacia clínica: la terapia combinada mejora la eficacia clínica (determinada como mejoría del síndrome clínico de EH, con mejor estado neurológico o reducción significativa del índice de EH tras el tratamiento) (IC del 95%: 0,09-0,29, $P = 0,0002$, DR 0,19,) en comparación a la monoterapia con lactulosa. -Disminución de mortalidad: 7 estudios demostraron que la terapia combinada reduce la mortalidad en pacientes con EH (DR -0,11; IC del 95%: -0,19 a -0,03; $P = 0,009$). 2 estudios con 280 pacientes mostraron una significativa reducción de mortalidad en el tratamiento lactulosa más rifaximina (RD -0,22, 95% IC -0,33 a -0,12, $P = 0,0001$, $I^2 = 0\%$) -Estancia hospitalaria: 2 de 3 estudios con información de hospitalización demostraron que la terapia combinada reduce significativamente la duración de hospitalización (DM -2,89; IC del 95%: -3,52 a -2,25, $P = 0,00001$) -Efectos secundarios: no hay diferencia entre las 2 terapias (DR -0,06; IC del 95%: -0,24 a 0,13; $P = 0,56$).
---	---------------------------	---	---------------	-----------------------	--------------	--	---------------	---------------------------	--	---

10	Hudson M. et al (34) (2019)	Long-term management of hepatic encephalopathy with lactulose and/or rifaximin: a review of the evidence	Reino Unido	Eur J Gastroenterol Hepatol	Metaanálisis	201 artículos con datos clínicos primarios	No específica	-Lactulosa -Rifaximina	Lactulosa más rifaximina versus lactulosa sola	Efectividad del tratamiento de EH con lactulosa y o rifaximina Muchos ensayos clínicos abiertos a largo plazo demuestran que, agregar rifaximina a la terapia con lactulosa reduce significativamente la recurrencia de eventos de EHH y índices de hospitalización en comparación al tratamiento solo con lactulosa. La evidencia científica respalda el uso de lactulosa más rifaximina para prevenir la recurrencia de la EH a largo plazo
11	Jesudian A. et al (35) (2020)	Cost-Effectiveness of Rifaximin Treatment in Patients with Hepatic Encephalopathy.	No específica	J Manag Care Spec Pharm	Revisión sistemática	No específica	No específica	-Rifaximina -Lactulosa	Rifaximina más lactulosa versus lactulosa sola	Eficacia del tratamiento con lactulosa o lactulosa más rifaximina en la EH por año de vida ajustado por calidad (AVAC) o año de vida ganado (LY). El esquema lactulosa más rifaximina brinda mayor esperanza de vida en comparación con la lactulosa sola Debido a esta mayor esperanza de vida, el número de pacientes que recibirán trasplante de hígado se duplica con rifaximina más lactulosa, por lo que el estudio pronosticó que 20 pacientes tratados con lactulosa más rifaximina alcanzarán el trasplante en comparación a 9 con lactulosa sola .

12	Frati-Munari. et al (6) (2020)	Rifaximina-α en la encefalopatía hepática. Consideraciones farmacoeconómicas para México	México	Rev Int Mex	Retrospectivo	No específica	No específica	-Rifaximina -Otros tratamientos ()	Rifaximina más lactulosa versus lactulosa sola o rifaximina sola	Eficacia de diferentes tratamientos para la EH La mayoría de estudios analizados (metaanálisis, estudios retrospectivos) demuestra la superioridad de la terapia combinada ya que disminuye la mortalidad (23.8% terapia combinada vs 49.1% monoterapia, $p < 0.05$), días de hospitalización (5.8 $\pm$ 3.4 terapia combinada vs 8.2 $\pm$ 4.6 días monoterapia, $p < 0.001$) y brinda mayor alivio de la enfermedad (76.2% terapia combinada vs 50.8% monoterapia, $p < 0.001$)
----	--------------------------------	--	--------	-------------	---------------	---------------	---------------	---	--	--

13	Gluud L. et al (36) (2016)	Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis	No específica	Hepatology	revisión sistemática y metaanálisis	38 ensayos controlados aleatorizados, con 1.828 : -31 analizaron el tratamiento de EH - 7 analizaron la prevención primaria y secundaria con NAD.	No específica	NAD(disacáridos no absorbibles)	NAD versus placebo o ninguna terapia	Prevención de EH con disacáridos no absorbibles. Los NAD tuvieron un efecto beneficioso en la prevención de EH. Los NAD tenían utilidad tanto para la prevención primaria (RR 5 0,48; IC del 95%: 0,23-0,98, NNT 5 7, 370 pacientes, cuatro ECA) y secundaria (RR 5 0,44, IC del 95% 0,31-0,64, NNT 5 4, 298 pacientes, dos ECA) de EH. El tratamiento con NAD en contraste con placebo o ninguna terapia tiene efectos positivos sobre la EH además reduce el riesgo de presentar insuficiencia hepática, hemorragia por varices, infecciones graves, peritonitis bacteriana espontánea y síndrome hepatorenal. Los NAD reducen la mortalidad en pacientes con EH manifiesta pero no en la EH mínima. Los NAD impiden el desarrollo de EH con efectos secundarios gastrointestinales leves .
----	----------------------------	---	---------------	------------	-------------------------------------	---	---------------	---------------------------------	--------------------------------------	--

14	Aires F. et al (37) (2016)	Efficacy of lactulose in the prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients presenting gastrointestinal bleeding.	No específica	Rev Assoc Medica Bras 1992.	Revisión sistemática	2 ensayos clínicos controlados con un total de 200 pacientes.	mayores de 18 años	-Lactulosa	Lactulosa versus ninguna terapia.	Incidencia de EH Se analizó 2 grupos (1 grupo tratado con lactulosa y 1 grupo control sin ninguna terapia). La incidencia global de EH fue del 16,5%. (33 pacientes) En el grupo de lactulosa, un paciente desarrolló EH grado I; tres desarrollaron grado II; dos grado III; y uno grado IV. En el grupo de control, tres pacientes desarrollaron HE grado I; catorce grado II; siete grado III; y uno grado IV. La incidencia de EH para el grupo tratado con lactulosa fue del 7% mientras que en el grupo control fue de 26%. Esto significa una reducción del 19% en el riesgo absoluto (95CI 0.04 a 0,33; p = 0,01; I² = 47%) Mortalidad de EH . No hay diferencia de mortalidad entre el grupo con lactulosa frente al no tratado (3% versus 7%, IC 95: -0,12 a 0,06; p = 0,48; I² = 40%)
----	----------------------------	--	---------------	-----------------------------	----------------------	---	--------------------	------------	-----------------------------------	---

15	Lyon K. et al (38) (2017)	Retrospective cross-sectional pilot study of rifaximin dosing for the prevention of recurrent hepatic encephalopathy.	No específica	J Gastroenterol Hepatol	Retrospectivo, observacional y transversal	Población y muestra: 226 pacientes.	18 a 89 años edad media: 57 años	-Rifaximina	Dosis habitual de rifaximina (400 mg 3 veces al día) versus la dosis nueva (550 mg 2 veces al día)	Dosis habitual de rifaximina 400 mg, frente a dosis nueva 550 mg 36 pacientes fueron reingresados a hospitalización por EH durante el período de tiempo estudiado. El reingreso a los 30 días, ocurrió en 3 (12%) del grupo de 400 mg y 19 (9,45%) del grupo de 550 mg ($P = 0,718$). No hubo diferencias en las probabilidades de readmisión entre los grupos ($OR = 0,77$, IC del 95%: [0,201, 4,365]). El reingreso a los 6 meses ocurrió en 5 pacientes (20%) en el grupo de la dosis habitual y en 31 pacientes (15,58%) en el grupo de la dosis nueva ($P = 0,566$). No hay diferencia en las probabilidades de readmisión entre ambos grupos ($OR = 0,74$, IC: 95%: [0,244, 2,71]).
----	---------------------------	---	---------------	-------------------------	--	-------------------------------------	-------------------------------------	-------------	--	---

16	Higuera de la Tijera F. et al (39) (2018)	Primary Prophylaxis to Prevent the Development of Hepatic Encephalopathy in Cirrhotic Patients with Acute Variceal Bleeding	México	Can J Gastroenterol Hepatol	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Población y muestra: 88 pacientes	18 a 65 años	-Lactulosa, -Rifaximina -L-ornitina L-aspartato, -Placebo	Lactulosa, rifaximina, L-ornitina L-aspartato versus placebo	Eficacia del tratamiento con lactulosa, rifaximina, L-ornitina L-aspartato frente a placebo para evitar la aparición de EH en pacientes cirróticos con hemorragia por varices por 7 días. El grupo A fue tratado con lactulosa (30 ml cada 8 h). El grupo B con LOLA (500 ml de SS con 10 g de LOLA por 24 h). El grupo C con rifaximina (400 mg VO cada 8 h). El grupo D fue el grupo control con placebo. Se determinó que del grupo que recibió placebo 12/22 pacientes (54,5%) desarrollaron EH manifiesta después del episodio de sangrado variceal; en el grupo de lactulosa en 6/22 pacientes (27,3%); en el grupo LOLA en 5/22 pacientes (22,7%); y en el grupo de la rifaximina en 5/21 pacientes (23,8%). Una temprana profilaxis primaria con los fármacos antiamonio, particularmente la L-ornitina, L-aspartato y rifaximina, resultaron ser una estrategia clínica prometedora, eficaz y segura para evitar el desarrollo de EH en pacientes cirróticos con sangrado variceal. La lactulosa (54,5% frente a 27,3%; OR 0,3; $P = 0,06$) resultó con la menor eficacia. Sin embargo, entre estos 3 fármacos no hubo diferencia significativa ($P=0.08$). Además la lactulosa provocó efectos adversos como diarrea (12/22) e hinchazón, malestar abdominal y flatulencias (10/22).
----	---	---	--------	-----------------------------	--	-----------------------------------	--------------	---	--	--

17	Sarwar S. et al (40) (2017)	Primary prophylaxis of hepatic encephalopathy in decompensated cirrhosis: Low dose vs. full dose rifaximin	Pakistán	Pak J Med Sci	Estudio aleatorio doble ciego cuasi-experimental	Población y muestra: 75 pacientes.	Edad media :53.8 años	Rifaximina	Dosis altas versus dosis bajas de rifaximina	Profilaxis primaria de EH en cirrosis descompensada Los pacientes sin EH fueron asignados al azar en un grupo A para recibir rifaximina 200 mg cada 12 h y 550 mg en el Grupo B. Se realizó un seguimiento de 6 meses para comprobar el desarrollo de EH, durante este seguimiento 24 pacientes (32%) desarrollaron EH, 12 (35,2%) en el Grupo A y 12 (29,2%) en el Grupo B, la diferencia no fue estadísticamente significativa (P: 0,57). Los autores finalmente determinaron que la rifaximina no es eficaz para la profilaxis primaria de la EH manifiesta en pacientes con cirrosis descompensada.
----	-----------------------------	--	----------	---------------	--	------------------------------------	-----------------------	------------	--	---

18	Kang S. et al (41) (2017)	Rifaximin treatment is associated with reduced risk of cirrhotic complications and prolonged overall survival in patients experiencing hepatic encephalopathy	Corea del Sur	Aliment Pharmacol Ther	Estudio retrospectivo	Población y muestra : 1042 pacientes con EH: 421 pacientes sin carcinoma hepatocelular y 621 pacientes con HCC	mayor a 18 años	Rifaximina	No aplica	Rifaximina en pacientes con y sin carcinoma hepatocelular; reducción de complicaciones En el grupo sin carcinoma hepatocelular la rifaximina se asoció significativamente con menor riesgo de muerte (Índice de riesgo ajustado (aHR): 0,697; p = 0,024) y disminuye el riesgo de EH recurrente (aHR, 0,452; p <0,001), PAS (aHR, 0,210; p <0,001) y hemorragia por várices (aHR, 0,425; p = 0,011) pero no HRS (aHR, 0,598; p = 0,08). En el grupo con carcinoma. La rifaximina no se asoció con el riesgo de muerte (aHR, 1,177; p = 0,121). Además, se asoció con un menor riesgo de PAS (aHR, 0,323; P <0,001) pero no con hemorragia variceal (aHR, 0,660; P = 0,104) o EH recurrente (aHR, 0,689; P = 0,057).
----	---------------------------	---	---------------	------------------------	-----------------------	--	-----------------	------------	-----------	--

Anexo 3. Certificado de prevención del plagio.

Revisión

por VILLA PALLASHCO JOSE FREDDY

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Jose Freddy', with a large, stylized loop at the beginning and a horizontal line extending to the right.

Fecha de entrega: 30-oct-2021 11:41a.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 1688416334

Nombre del archivo: 23811_VILLA_PALLASHCO_JOSE_FREDDY_Revision_13945_452138327.pdf (432.75K)

Total de palabras: 12751

Total de caracteres: 67616

Anexo 4. Porcentaje de plagio.



**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Jose Freddy Villa Pallashco portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105309785**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“Eficacia de rifaximina versus lactulosa o combinadas como tratamiento de la encefalopatía hepática mínima y prevención de encefalopatía hepática manifiesta”** 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 éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 19 de noviembre del 2021



Jose Freddy Villa Pallashco
C.I. 0105309785