

11227
29.49



Universidad Nacional Autónoma
de México

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

*Dirección General de Enseñanza en Salud
Curso Universitario de Especialidad en
Medicina Interna*

*Enemas de Lactosa en el Tratamiento de la
Encefalopatía Hepática*

INVESTIGACION CLINICA

Presentado por:

Antonio Prezas Hernández

*Para Obtener el Grado de Especialista en
Medicina Interna*

*Asesores de Tesis: Dr. José Juan Lozano Nuevo
Dr. Francisco Moreno Rodríguez
Dr. Alberto Fco. Rubio Guerra
Dr. Pedro Antonio Bendímez O.*



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1989



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

R E S U M E N

La lactosa es la sustancia utilizada como alternativa, en el tratamiento de la encefalopatía hepática en nuestro medio, por estar libre de efectos colaterales y su mecanismo de acción ser semejante al de la lactulosa. Se estudiaron 14 pacientes con encefalopatía hepática crónica, bajo un protocolo de estudio en el cual se incluyeron criterios de inclusión, no inclusión y exclusión.

La lactosa se administró a través de enemas cada 8 horas durante 5 días, formando 3 grupos a distintas concentraciones, 10%, 20% y 30% - respectivamente. Se estudiaron parámetros clínicos y bioquímicos, de acuerdo al grado de encefalopatía y valoración Child.

Los resultados obtenidos mostraron mejoría clínica en la esfera - neuropsiquiátrica, a grado 0 de encefalopatía y disminución gradual en la puntuación Child en el 71.42% de los casos (10 pacientes) y el tiempo promedio de mejoría en los 3 grupos fué de 2,5 días. Se reportaron 4 defunciones de pacientes durante el tratamiento.

S U M M A R Y

Lactose is the substance used as choice in hepatic encephalopathy in our environment because it is free of side effects and its action --- mechanism is like lactulose. We had studied fourteen patients which -- had hepatic encephalopathy by a protocol with inclusion, not inclusion and exclusion criteria.

We administrated lactose by enemas each eight hours in a five --- days treatment, divided in three groups with several concentrations, - 10%, 20%, and 30% respectively, and studied clinical and biochemical -- parameters according with the rate of the encephalopathy and the Child's scale of valuation.

Our results proved a better clinical state in the neuropsychiatric area, grades of encephalopathy, and gradual lessing in the Child's rate in 71.42% (10) of the cases, and the mean time of improvement was --- 2.5 days in all the three groups. There were four deaths during the --- treatment.

I N D I C E

I.-	INTRODUCCION	1
II.-	OBJETIVOS	4
III.-	HIPOTESIS	5
IV.-	JUSTIFICACION	6
V.-	CRITERIOS DE INCLUSION NO INCLUSION Y EXCLUSION	7
VI.-	MATERIAL Y METODO	8
VII.-	RESULTADOS	11
VIII.-	COMENTARIOS	14
IX.-	CONCLUSIONES	15
X.-	BIBLIOGRAFIA	16

I N T R O D U C C I O N

La encefalopatía porto sistémica es una complicación grave de la cirrosis hepática que constituye un problema socioeconómico en nuestro país; su tratamiento tiene un alto costo por lo que es necesario buscar alternativas menos costosas y con mínimos efectos secundarios. En los últimos años se ha usado lactulosa para el tratamiento de esta complicación; esta sustancia es un azúcar semisintético que al administrarse -- por vía bucal se metaboliza por acción de las bacterias intestinales y produce secundariamente ácidos, (lático, fosfoenolpirúvico y acético) que causan un cambio de pH entre el líquido extracelular y de la luz -- intestinal, que favorece la eliminación de amonio y otras sustancias. Los inconvenientes han sido su alto costo y la dificultad para su obtención en el mercado (1, 2, 3, 4).

Como una alternativa de tratamiento se ha empleado lactosa con base en la intolerancia intestinal demostrada por Lisker y colaboradores en el 74% de la población mexicana estudiada, en quienes se ha demostrado la carencia de lactasa (5, 6).

La lactosa (4-OB-D-galactopiranososa-D-glucopiranososa) es el azúcar más importante que contiene la leche, se compone de dos monosacáridos, glucosa y galactosa, unidos por un enlace beta glicosídico. La leche de la mayoría de los mamíferos contiene lactosa, que antes de ser absorbida por el intestino debe ser hidrolizada por medio de la lactasa, que es una enzima fácilmente localizable en el borde " en cepillo " del epitelio intestinal.

Sin embargo, es frecuente que en la población adulta exista deficiencia de lactasa, y la ingestión produzca intolerancia que se caracteriza por la aparición de dolor abdominal, flatulencia y diarrea ácida, (5, 6).

Después de la administración se producen de 2 a 3 evacuaciones -- diarréicas que son suficientes para mejorar el estado de alerta en pacientes con encefalopatía hepática crónica, (7).

Este último efecto semeja al inducido por la administración de -- lactosa constituyendo la base teórica de su utilización en pacientes -- con encefalopatía hepática, (5, 6).

La dosis que se recomienda de lactosa es de 50 a 100 gramos cada 12 horas por vía oral.

En estudios preliminares, la lactosa fue capaz, al igual que la -- lactulosa de reducir la generación de amonio y de disminuir la flora -- anaeróbica de las heces. En pacientes con encefalopatía hepática crónica, la lactosa ha demostrado su efectividad terapéutica. Su administración produce mejoría en el estado mental y cambios favorables en el trazo electroencefaloográfico, siendo su efecto terapéutico incluso mejor, que el que se obtiene con la administración de neomicina y catárticos, (7).

En un estudio doble ciego, llevado a cabo por Campollo y Gill, en pacientes con encefalopatía porto sistémica aguda comparando la eficacia de lactitol, lactosa y enemas con agua, demostraron que la respuesta -- benéfica al tratamiento sólo se obtiene después de limpieza colónica -- (enemas) combinada con acidificación colónica (lactosa-lactitol), y la limpieza del intestino sola, sin acidificación fecal se asocio con fracaso terapéutico y a deterioro de la encefalopatía porto sistémica, (8, 9).

La lactosa se ha probado con éxito en el tratamiento de la encefalopatía porto sistémica administrada por vía bucal o por enemas en estados agudos ó crónicos del problema.

El costo de esta sustancia es mucho menor que el de la lactulosa y su toxicidad es nula, (10, 11, 12).

El efecto benéfico producido por el tratamiento con lactosa en pacientes con encefalopatía hepática aguda y crónica está bien demostrado. En los casos de falla al tratamiento algunos autores han propuesto la asociación neomicina-disacáridos con el objeto de incrementar su efecto terapéutico; sin embargo, los disacáridos (lactosa o lactulosa) requieren digestión bacteriana colónica para acidificar el pH intestinal y producir diarrea ácida, fenómeno que es básico para reducir la absorción de amonio y otros metabolitos nitrogenados. El mecanismo de acción de los antibióticos no absorbibles es la supresión colónica de la flora amonio génica. En un estudio doble ciego de pacientes tratados con lactosa + neomicina y lactosa, se demostró que en el primer grupo no hubo mejoría en ningún parámetro clínico de encefalopatía. Por lo que la adición de neomicina no está indicada ya que produce deterioro del estado mental, sin producir mejoría del estado clínico de estos pacientes, (13,14,15).

O B J E T I V O S

Comparar el grado de mejoría clínica en el estado de alerta de pacientes con encefalopatía hepática utilizando enemas con lactosa a distintas concentraciones, 10%, 20% y 30%.

H I P O T E S I S

ALTERNATIVA:

El uso de lactosa por enemas a concentraciones crecientes mejorará la encefalopatía hepática en forma directamente proporcional a la concentración utilizada.

DE NEUTRALIDAD:

El uso de lactosa por enemas a distintas concentraciones no mejora la encefalopatía hepática en forma directamente proporcional a la concentración utilizada.

J U S T I F I C A C I O N

- Alta incidencia en nuestro medio de pacientes con encefalopatía hepática por cirrosis hepática alcoholornutricional.
- Altos costos y difícil obtención de la lactulosa como alternativa de tratamiento.
- Bajo costo y fácil adquisición de la lactosa.
- Nula toxicidad de enemas con lactosa.
- Reporte de estudios previos, que demuestran éxitos terapéuticos con el uso de lactosa por enemas.

C R I T E R I O S

CRITERIOS DE INCLUSION:

Pacientes con diagnóstico clínico y bioquímico de encefalopatía hepática crónica.

CRITERIOS DE NO INCLUSION:

- Pacientes con historia de enfermedad neurológica distinta de la encefalopatía porto sistémica.
- Pacientes con tratamiento previo para la encefalopatía hepática en las últimas 72 horas.
- Tratados con antibióticos por vía oral

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Fallecidos en las primeras 24 horas de internamiento.
- Alta voluntaria en las primeras 72 horas.

MATERIAL Y METODOS

Estudio prospectivo, observacional, controlado y longitudinal realizado en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Tico--mán, en un periodo del 19 de Enero de 1988 al 28 de Febrero de 1989.

Se estudiaron 14 pacientes con el diagnóstico de Encefalopatía hepática secundaria a cirrosis hepática alcoholonutricional, con rangos de edad de 21 a 75 años, diagnosticados por parámetros clínicos de acuerdo a la Clasificación de Conn, H.O. y Lieberthal, M.N. (16) Tabla 1, y - parámetros bioquímicos de acuerdo a la Clasificación de Trey, Burns, y Saunder (17) Tabla 2.

Se formaron 3 grupos de acuerdo a la concentración de enemas con lactosa al 10%, 20% y 30%. Los enemas se aplicaron cada 8 horas por 5 días y se valoraron parámetros clínicos cada 12 horas y bioquímicos cada 48 horas, recopilados en una hoja de recolección de datos.

Si a las 72 horas después de inicio del manejo no existía mejoría se consideraba falla terapéutica.

Se elaboraron criterios de inclusión, no inclusión y exclusión; - los resultados se analizaron en tablas, gráficas y porcentajes.

T A B L A I
GRADO DE ENCEFALOPATIA HEPATICA SEGUN PARAMETROS
NEUROPSIQUIIATRICOS MULTIPLES

ENCEFALOPATIA	NIVEL DE CONCIENCIA	PERSONALIDAD E INTELECTO	ANORMALIDADES NEUROMUSCULARES
0	Ninguna Anormalidad	Ninguna Anormalidad	Ninguna Anormalidad
I	Hipersomnia, insomnio ó inversión sueño - vigilia	Euforia ó depresión, atención reducida, irritabilidad	Tembor metabólico escritura perturbada
II	Respuestas lentas letargo	Inhibiciones disminu- das, conducta inadecuada, ataxia, amnesia	Asterexis, habla farfu- llante, reflejos hi- poactivos
III	Somnolencia, confusión semiestupor	Pérdida de situación, conducta rara, amnesia paranoia ó cólera, in- capacidad para calcular	Reflejos hiperactivos, nistagmo, signo de Babinski, clono ó ri- gidez
IV	Estupor, pérdida de conocimiento	Pérdida de autopercep- ción	Pupilas dilatadas -- opistótonos

Adaptado de Conn, H.O. y Lieberthal, M.N.

The Hepatic Coma Syndromes and Lactulosa

1a. Edición, Baltimore, Williams and Wilkins, 1979, pág. 5 - 8 .

T A B L A 2

GRADOS Y SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD HEPATICA

MEDIDAS QUIMICAS Y BIOQUIMICAS	ESCALA DE PUNTOS PARA EL INCREMENTO DE LA ANORMALIDAD		
	1	2	3
Grado de Encefalopatía	Ninguna	1 y 2	3 y 4
Ascitis	Ausente	Ligera	Moderada
Bilirrubinas (mg X 100 c.c.)	1 - 2	2 - 3	Mayor de 3
Albúmina (gra. X 100 c.c)	3.5	2.8 - 3.5	Menor de 2.6
Tiempo de protrombina (Prolongación en segundos)	1 - 4	4 - 6	Mayor de 6
Para cirrosis biliar primaria Bilirrubinas (mg X 100 c.c)	1 - 4	4 - 10	Mayor de 10

Clasificación de Trey, Burns, y Saunder (1966)

Brit. J. Surg. 60 (8): 646-649, 1973.

R E S U L T A D O S

Se estudiaron 14 pacientes que ingresaron al Servicio de Medicina Interna con el diagnóstico clínico y bioquímico de encefalopatía hepática crónica, encontrándose los siguientes resultados: la edad promedio - fué para el sexo masculino de 44 años, para el femenino de 37.3 años; - la mayor frecuencia por grupos etareos se encontró entre los 42 y 62 - años, 9 pacientes, (Gráfica 1).

En lo referente al sexo, 11 pacientes fueron masculinos y 3 femeninos, con una relación de 3,66 a 1. Su distribución de acuerdo a la - concentración de los enemas utilizados es irregular, sin embargo existe homogeneidad en los casos de sexo masculino, incluyendo 3 pacientes en promedio por grupo. No así en el sexo femenino, donde la distribución es irregular por la poca frecuencia de pacientes, Tabla 3.

La distribución de pacientes de acuerdo a la concentración de lactosa por enemas, fueron de 4 pacientes en promedio para cada grupo. El grupo de concentración al 30% tuvo 2 pacientes más, (Gráfica 2).

En el grupo de pacientes con enemas al 10%, se observa que: 2 de los pacientes al momento de su ingreso tenían un grado de encefalopatía de IV y II, con valoración Child de 15 y 14 respectivamente, mejoraron y obtuvieron el grado 0 de encefalopatía, en un tiempo medio de 2 días con una valoración Child de 13 y 10 respectivamente. Otras 2 pacientes que fallecieron, uno mostró grado III de encefalopatía a su ingreso, y una valoración Child de 12, falleciendo 13 días después, estando en grado I de encefalopatía y valoración Child de 9. Mientras que el otro - paciente llegó a su ingreso con grado II de encefalopatía y una valora-

ción Child de 14, falleciendo a los 3 días con el mismo grado de encefalopatía y valoración Child, excluyéndose este último de la gráfica, --- (Gráfica 3).

En el grupo de pacientes con enemas al 20% se observa que: 3 pacientes al momento de su ingreso tenían el mismo grado de encefalopatía II, y valoración Child de 7,8 y 10 respectivamente, mejoraron y obtuvieron grado 0 de encefalopatía y valoración Child de 7,7 y 8 respectivamente.

Otro paciente que a su ingreso tenía grado I de encefalopatía y valoración Child de 13, mejoró y obtuvo el grado 0 de encefalopatía y valoración Child de 11. En este grupo no hubo defunciones, y el tiempo medio para alcanzar el grado 0 de encefalopatía fue de 2.5 días, (Gráfica 4).

En el grupo de pacientes con enemas al 30% se observa que: 3 pacientes al momento de su ingreso tenían grado II de encefalopatía y valoración Child de 11, 11, y 12 respectivamente, mejoraron y obtuvieron el grado 0 de encefalopatía y valoración Child de 9,8 y 10 respectivamente. Otro paciente a su ingreso, tenía un grado IV de encefalopatía y valoración Child de 11, mejoró y obtuvo el grado 0 de encefalopatía y valoración Child de 10.

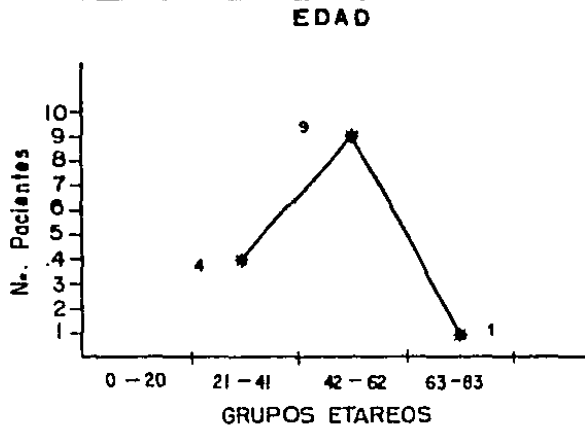
De los pacientes que mejoraron se alcanzó el grado 0 de encefalopatía en un tiempo medio de 2.5 días, en este grupo 2 pacientes más murieron; uno de ellos a su ingreso presentaba grado III de encefalopatía y 14 de valoración Child, mejoró a grado II de encefalopatía y a valoración 13 de Child, pero falleció al 99 día.

Otro paciente que a su ingreso tenía grado III de encefalopatía y una valoración Child de 13, falleció al 22 día, con el mismo grado de

encefalopatía y la misma puntuación de Child y no se graficó, (Gráfica 5).

Del total, 14 pacientes, 10 (71.42%) mejoraron a grado 0 de encefalopatía y disminuyó la puntuación de Child, y 4 (28.57%) murieron, en 2 de ellos mejorando relativamente el grado de encefalopatía a I y la puntuación de Child.

Gráfica 1



Total = 14

\bar{x} = 44 años en masculinos

37.3 años en femeninos

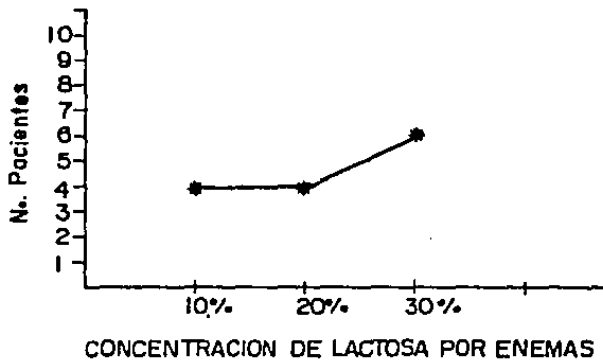
Tabla 3

SEXO				
	10%	20%	30%	
MASCULINOS	3	4	4	11
FEMENINOS	1	—	2	3
Total	4	4	6	14

Relación : 3.66 hombres/ 1 mujer

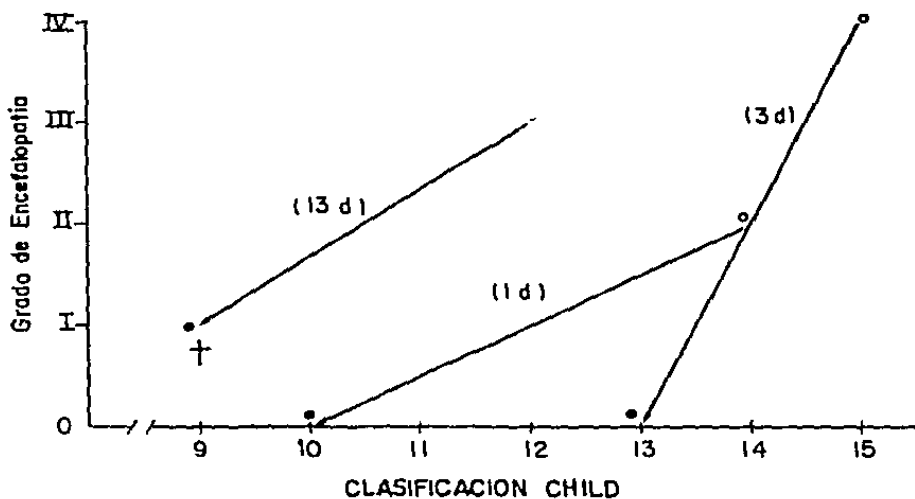
Gráfico 2

ENEMAS DE LACTOSA



Gráfica 3

ENEMAS 10 %



\bar{X} = 2 días

INGRESO ○

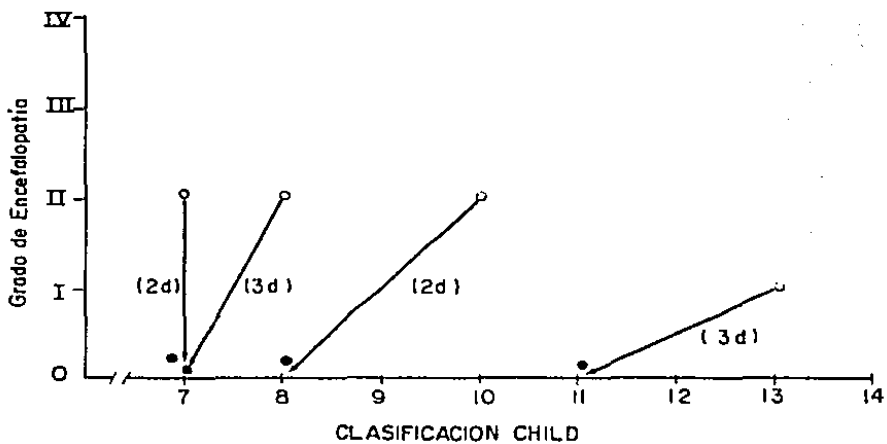
EGRESO ●

† FALLECIMIENTO

d DIAS

Gráfico 4

ENEMAS 20%



$\bar{X} = 2.5$ días

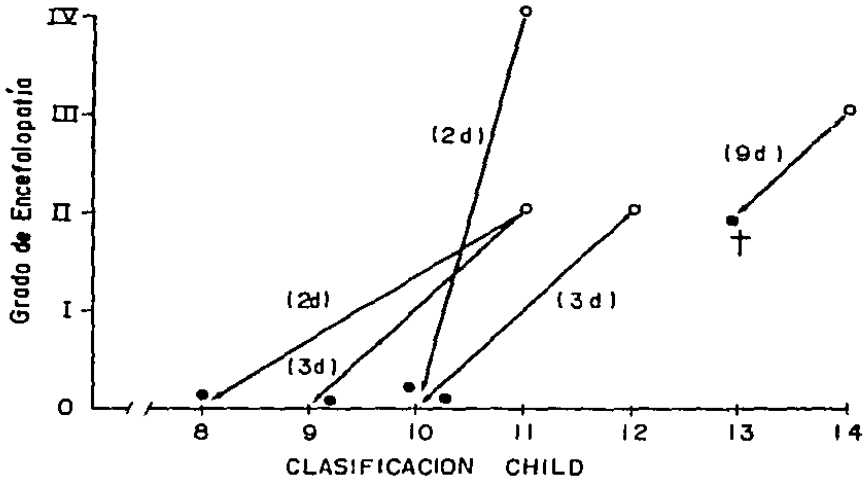
INGRESO ○

EGRESO ●

d = DIAS

Gráfica 5

ENEMAS 30%



$\bar{X} = 2.5$ días

INGRESO ○

EGRESO ●

† FALLECIMIENTO

d=DÍAS

COMENTARIOS

El tratamiento de la encefalopatía porto sistémica crónica continúa planteando controversias, por no estar completamente definidos los resultados que se obtienen con los diversos tipos de tratamiento, utilizados y en algunos casos por su alto costo y difícil obtención en nuestro medio; por ejemplo (lactulosa). Sin embargo, en algunos estudios ha quedado establecido la utilidad de la lactosa cuyos beneficios semejan el mecanismo de acción de la lactulosa, con bajo costo y fácil disponibilidad en nuestro medio, cuando se presenta esta complicación de las hepatopatías crónicas.

El presente estudio pretende mostrar la efectividad clínica mediante la utilización de lactosa administrada a través de enemas a distintas concentraciones y evaluar de acuerdo a parámetros clínicos y neuropsiquiátricos la mejoría del estado mental de los pacientes y el tiempo promedio en los 3 grupos que fué de 2.5 días en promedio, en el 71.42% (10 pacientes).

El análisis de los datos obtenidos nos permite afirmar que la concentración de lactosa idónea para el tratamiento en la encefalopatía --porto sistémica es al 20% ya que las gráficas muestran la tendencia a la mejoría clínica en menor tiempo. Quedaría la interrogante, si concentraciones al 30% utilizadas en pacientes graves ó con encefalopatía grado III ó IV y debido a la producción de radicales ácidos agrava la encefalopatía y precipitó la muerte, cuando se utiliza por tiempo prolongado.

Este estudio deberá realizarse con un mayor número de pacientes y permitir así un análisis estadístico detallado.

C O N C L U S I O N E S

- 1.- Se comprueba la utilidad en la aplicación clínica diaria, de -- pruebas que valoran el estado neuropsiquiátrico en pacientes con encefalopatía hepática crónica.
- 2.- Se concluye que la utilización de lactosa por enemas es una al-- ternativa de tratamiento por su fácil disponibilidad y bajo costo en nuestro medio.
- 3.- La concentración idónea de lactosa en enemas es efectiva al 20% y se corrobora la falta de manifestaciones de intolerancia, hi-- persensibilidad ó efectos colaterales por su uso.
- 4.- Que la mejoría utilizando concentraciones de lactosa al 30% en los enemas es relativa, comparándolos con las concentraciones al 20%.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- LAMHIER, P.: Lactitol in the treatment of chronic hepatic encephalopathy: an open comparison with lactulose. *Gut.*, 1985; 26: 415.
- 2.- PORRES, M.: MIJANGOS, G.: La lactosa en el tratamiento de pacientes con encefalopatía porto general crónica (FPG). *Rev. Med. IMSS (Mex).*, 1986; 24: 13.
- 3.- WEBER, F.: FRESARD, K.: Effects of lactulose and neomycin on Urea metabolism in cirrhotic subjects. *Gastroenterology.*, 1982: 213.
- 4.- NELSON, D.: Hyponatremia and lactulose therapy. *Jama.*, 1983; 249: 1295.
- 5.- BEAVEN, J.: Pulmonary hydrogen and methane and plasma ammonia after the administration of lactulose or sorbitol. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1983; 18: 343.
- 6.- LISKER, R.: LOPEZ, G.: DALTABUT, M.: Lactose deficiency in rural - area of México. *Am. J. Clin. Nutr.* 1974; 27: 756.
- 7.- JIMENEZ, S.: CAMPOLLO, O.: GIL, S.: Correlación entre la curva de tolerancia a la lactosa-lactitol y manejo del paciente con encefalopatía hepática. *Rev. Gastroenterol. Mex.*, 1984; 49: 309.
- 8.- URIBE, M.: MARQUEZ, M.: FARCA, F.: Tratamiento en el paciente con encefalopatía y coma hepático.
- 9.- CAMPOLLO, O.: GIL, S.: PEREZ, F.: Estudio doble ciego lactitol -- versus lactosa en pacientes con encefalopatía porto sistémica aguda. *Rev. Gastroenterol. Mex.* 1984; 49: 293.
- 10.- CAMPOLLO, O.: DIBILDIX, M.: Efecto de los enemas de lactosa sobre la secreción intestinal de potasio. *Rev. Gastroenteol. Mex.*, 1985; 50: 401.

- 11.- PFREZ, F.: TOLEDO, H.: La combinación lactosa + neomicina es probablemente inferior a la combinación lactosa + placebo, en el manejo de pacientes con encefalopatía hepática crónica. Rev. Gastroenterol Mex., 1984; 49: 294.
- 12.- RODRIGUEZ, A.: MORENO, L.: Efecto de dos disacáridos (lactosa y - lactitol) sobre la generación de amonio, pH y flora bacteriana en un modelo de incubación fecal " in vitro ". Rev. Gastroenterol. -- Mex. 1984; 49: 331.
- 13.- PFREZ, F.: TOLEDO, H.: La combinación lactosa + neomicina es probablemente inferior a la combinación lactosa + placebo, en el manejo de pacientes con encefalopatía hepática crónica.
- 14.- CAMPOLLO, O.: TOPETE, M.: Tratamiento de la encefalopatía porto -- sistémica aguda complicada, con enemas de lactosa y enemas de neomicina. Rev. Gastroenterol. Mex. 1983; 48: 250.
- 15.- BERK, D.: CHALMERS, T.: Deafness complicating antibiotic therapy of hepatic encephalopathy. Annals of Internal Medicine, 1970; 73: 393.
- 16.- CONN, H.O. and Lieberthal M.N. The syndrome of portal systemic encephalopathy. The hepatic coma syndromes and lactulosa. 1a. edición Baltimore, Williams and Wilkins. 1979. pag. 5-8.
- 17.- PUG, H.: DAWSON, J.: Transection of the oesophagus for bleeding -- oesophageal varices. Brit. J. Surg., 1973; 60: 646.