

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E
INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE
LOS TRABAJADORES DELESTADO

EFICACIA DE MACROGOL (POLIETILENGLICOL)
COMPARADO CON LACTULOSA EN EL TRATAMIENTO DE
LA ENCEFALOPATÍA HEPATICA GRADO 1 y 2.

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
DR. ALONSO GRIJALVA RODRIGUEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD:
GASTROENTEROLOGÍA

ASESOR DE TESIS:
DRA. MARÍA ANTONIETA XOCHITL GARCÍA SAMPER

NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:
200.2018

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DR. DANIEL ANTONIO RODRÍGUEZ ARAIZA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA. FLOR MARÍA DE GUADALUPE
ÁVILA FEMATT
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA

DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ
ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DRA. MARÍA ANTONIETA XOCHITL GARCÍA SAMPER
PROFESORA TITULAR Y DIRECTORA DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, que después de aguantar desveladas y ausencias hemos llegado al final. Se ha cumplido la meta, lo hemos logrado después de años de perseverancia, lo que soy hoy es reflejo de su infinito amor y confianza. Gracias por todo lo que me han dado, ahora es tiempo de empezar a retribuirles con creces la vida que me han otorgado.

A mi hermana Pamela, por soportarme y ser un pilar importante en mi vida, sin tú cariño y apoyo jamás lo habría logrado, gracias por todas tus palabras en los momentos exactos.

A mis abuelos (Sara, Santiago y Rosa), que, aunque ya no están en el plano terrenal se que estarían orgullosos de mí, este largo camino recorrido, a partes con ustedes y en otras no, fue más fácil con su presencia; gracias por cuidarme y besos hasta donde quiera que se encuentren.

A mi maestra, la Dra. Xóchitl García Samper, por su apoyo y confianza incondicional, por haberme dado la oportunidad de formar parte de este maravilloso mundo de la Gastroenterología y haberme formado en el mejor hospital de nuestro México. Fue, es y seguirá siendo por siempre la luz que nos guie a través de esta maravillosa especialidad.

A mis compañeros, por mostrarme que el trabajo en equipo lleva a resultados grandes.

A Alberto, por su amistad incondicional, que, a pesar de las discrepancias, las discusiones siempre fueron productivas, eres un gran médico y aprendí mucho de ti, continua así y seguirás siendo “el mejor residente”.

Por último y no por eso menos importante, a Tania, que, sin tu amistad y apoyo este proyecto jamás habría salido adelante. Considero tú amistad lo máspreciado que me ha dejado la medicina a través de los años. Gracias por darme tantas lecciones de vida y por todo el cariño, siempre te estaré agradecido.

Este trabajo y esta residencia fue por y para todos ustedes

Tabla de contenido

ABREVIATURAS.....	1
RESUMEN	2
ABSTRACT	3
DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....	4
ANTECEDENTES.....	5
JUSTIFICACIÓN.....	7
HIPÓTESIS	7
OBJETIVO GENERAL	7
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
MATERIAL Y MÉTODOS	8
RESULTADOS.....	9
DISCUSIÓN.....	21
CONCLUSIONES	22
ANEXOS	23
BIBLIOGRAFÍA	24

ABREVIATURAS

EH: Encefalopatía Hepática

EGHNA: Enfermedad de hígado graso no alcohólico

CPT: Child-Pugh

PEG: Polietilenglicol

WH: West Haven

RESUMEN

Introducción: La encefalopatía hepática (EH) es un trastorno neurocognitivo que se desarrolla como consecuencia del aumento de niveles de amoníaco en pacientes con cirrosis hepática, derivado de la imposibilidad de estos pacientes de metabolizar dicha sustancia. Su espectro clínico incluye desde cambios en la cognición hasta el coma, esta es una entidad clínica reversible y manejable; cuya importancia radica en que su aparición conlleva un peor pronóstico clínico y una mortalidad elevada en estos pacientes. Actualmente la primera línea de tratamiento antiamonio son los disacáridos no absorbibles, como la lactulosa, sin embargo debido al posible desarrollo de tolerancia y sus efectos adversos existe una limitación de su uso en cierta población susceptible. El polietilenglicol (PEG) es un laxante sintético no absorbible y no metabolizable, con un perfil de seguridad amplio y sin desarrollo de efectos adversos. No existen estudios que demuestren la efectividad del PEG comparado con lactulosa a dosis estándar (17g de PEG al día) por lo que nuestro ensayo clínico aleatorizado, experimental, comparativo, utilizando los dos medicamentos de estudio pretende demostrar que el PEG a dosis estándar es igual de efectivo que la lactulosa con menos efectos adversos y mejor apego, lo que resultará en una resolución más rápida de la EH y disminuirá costos de hospitalización.

Objetivo: Determinar la eficacia clínica, medida por la disminución en el grado de encefalopatía hepática a las 48 horas, tras la administración de una dosis estándar de PEG comparada con dosis estándar de lactulosa en el tratamiento de la encefalopatía hepática grado 1 o 2.

Material y métodos: Se incluyeron un total de 20 pacientes cirróticos de la clínica de hígado del HR Lic. Adolfo López Mateos que cumplieran los criterios de inclusión del protocolo. Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, experimental, comparativo, utilizando los dos medicamentos de estudio. El objetivo primario fué demostrar la eficacia clínica, medida por la disminución en el grado de encefalopatía hepática a las 48 horas, tras la administración de una dosis estándar de PEG (17g al día) comparada con dosis estándar de lactulosa (25ml cada 12 horas) en el tratamiento de la encefalopatía hepática grado 1 o 2.

Resultados: Se encontró que no hay diferencia estadísticamente significativa en relación con el grado de remisión de encefalopatía a las 48 horas ($p = 0.661$), ni en el tiempo total de remisión de encefalopatía para todos los individuos estudiados ($p = 0.505$), por tanto, podemos decir que PEG a dosis estándar es igual de efectivo que lactulosa en el tratamiento de individuos con encefalopatía hepática grado 1 o 2. También se encontró que si bien existieron menos casos de distensión abdominal asociada a tratamiento con el grupo de PEG, estos no fueron estadísticamente significativos ($p = 0.075$), por lo que podemos asegurar que la seguridad de dicho medicamento es similar a lactulosa.

Conclusión: Los resultados de este estudio sugieren que el tratamiento con PEG es igual de efectivo y seguro que lactulosa

Palabras clave: Encefalopatía hepática, lactulosa, polietilenglicol, distensión abdominal, eficacia.

ABSTRACT

Introduction: Hepatic encephalopathy (HE) is a neurocognitive disorder that develops as a result of increased levels of ammonia in patients with liver cirrhosis, derived from the inability of these patients to metabolize this substance. Its clinical spectrum includes changes from cognition to coma, this is a reversible and manageable clinical entity; whose importance is that its appearance leads to a worse clinical prognosis and high mortality in these patients. Currently, the first line of anti-ammonia treatment are non-absorbable disaccharides, such as lactulose, however due to the possible development of tolerance and its adverse effects, there is a limitation for its use in a certain susceptible population. Polyethylene glycol (PEG) is a synthetic non-absorbable and non-metabolizable laxative, with a broad safety profile and without the development of adverse effects. There are no studies that demonstrate the effectiveness of PEG compared to lactulose at standard doses (17g of PEG per day) so our randomized, experimental, comparative clinical trial using the two drugs aims to demonstrate that PEG at standard doses is as effective as lactulose with less adverse effects and better adherence, which will result in a faster resolution of the HE and will decrease hospitalization costs.

Objective: To determine the clinical efficacy, measured by the decrease in the degree of hepatic encephalopathy at 48 hours, after the administration of a standard dose of PEG compared with standard dose of lactulose in the treatment of grade 1 or 2 hepatic encephalopathy.

Material and methods: A total of 20 cirrhotic patients from the in the HR Lic. Adolfo López Mateos liver clinic were included and who met the inclusion criteria for the protocol. A randomized, experimental, comparative clinical trial was conducted using the two study drugs. The primary outcome was to demonstrate the clinical efficacy, measured by the decrease in the degree of hepatic encephalopathy at 48 hours, after the administration of a standard dose of PEG (17g per day) compared with standard doses of lactulose (25ml every 12 hours) in the treatment of grade 1 or 2 hepatic encephalopathy.

Results: It was found that there is no statistically significant difference in relation to the degree of remission of encephalopathy at 48 hours ($p = 0.661$), nor in the total time of remission of encephalopathy for all the individuals studied ($p = 0.505$), by therefore, we can say that PEG at a standard dose is as effective as lactulose in the treatment of individuals with grade 1 or 2 hepatic encephalopathy. It was also found that although there were fewer cases of abdominal distension associated with treatment at the PEG group, they were not statistically significant ($p = 0.075$), so we can assure that its safety is similar to that of lactulose.

Conclusion: The results of this study suggest that PEG treatment is as effective and safe as lactulose for grades 1 or 2 of hepatic encephalopathy.

Key words: Hepatic encephalopathy, lactulose, polyethylene glycol, abdominal distension, efficacy.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La encefalopatía hepática es un espectro de manifestaciones neurocognitivas que se observa en pacientes con daño hepático y puede ser dividida en 2 categorías: Mínima (oculta) o manifiesta, dependiendo de la severidad.^{1,9,10}

En pacientes con enfermedad hepática crónica se manifiesta inicialmente con cambios en el comportamiento y compromiso de la cognición; esta condición clínica es potencialmente reversible y manejable¹. El desarrollo de encefalopatía hepática impacta en la calidad de vida de los pacientes con cirrosis; además de que eleva los costos de hospitalización y conlleva un peor resultado clínico derivado de la enfermedad; además el desarrollo de un estadio severo en estos, por sí solo, se asocia con un aumento de la mortalidad mayor del 50% en el primer año posterior al evento³. La encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis no limita decisivamente la elegibilidad para un trasplante hepático; sin embargo en la mayoría de los casos, estos pacientes mueren en la espera de un donador¹¹.

Existe una forma de estadiaje del grado de encefalopatía hepática de acuerdo a la clasificación de West-Haven³, la cual divide a esta entidad en:

- Grado 0 (mínima): no existen signos ni síntomas sugestivos de encefalopatía hepática. Únicamente hay una disminución en el estado de alerta o atención evidenciado por cuestionarios.
- Grado 1: paciente con euforia o ansiedad, imposibilidad para realizar cálculos matemáticos, puede haber letargia o apatía.
- Grado 2: Desorientación en tiempo, cambios de personalidad, comportamiento inapropiado
- Grado 3: Somnolencia o estupor, disminución de respuesta a estímulos externos, confusión, desorientación grave, comportamiento bizarro.
- Grado 4: Coma.

Actualmente el tratamiento disponible para esta entidad nosológica se basa en 2 grandes grupos: antibióticos intraluminales y disacáridos no absorbibles. La lactulosa es un disacárido sintético que no es absorbido por el intestino delgado, permitiendo su metabolismo por bacterias colónicas, obteniendo así productos de su degradación como ácidos grasos de cadena corta y gas; el efecto laxante de este medicamento está relacionado a su capacidad osmótica de retener agua intraluminal (secundario a su capacidad de generación de ácidos grasos de cadena corta y otros ácidos orgánicos), sin embargo, este efecto laxante se puede ver disminuido por un metabolismo rápido de la lactulosa, por cambios en la flora colónica, y absorción de los ácidos grasos de cadena corta por la mucosa colónica.^{1,10,12}

El polietilenglicol (PEG) es un polímero no absorbible y no metabolizable que tiene un efecto osmótico intraluminal en el colon, permitiendo la retención de

agua en el mismo sin perder su efecto laxante ni causar distensión abdominal por efecto de creación de gas.^{7,9}

El tratamiento oportuno de fases iniciales de la encefalopatía hepática, disminuye significativamente los malos resultados clínicos derivados de la presentación de la misma, además de que acorta el tiempo de estancia y costos hospitalarios.^{1,10,12}

Por lo que establecer la eficacia del PEG contra lactulosa permitirá la futura implementación de ensayos clínicos controlados que puedan demostrar de manera significativa la eficacia de un tratamiento contra otro, lo que permitirá la introducción del PEG como primera línea de tratamiento en la encefalopatía hepática con una reducción importante de eventos adversos relacionados al medicamento y así mayor apego al mismo, lo que favorecerá menores eventos de encefalopatía en nuestros pacientes

ANTECEDENTES

La encefalopatía hepática (EH) es un síndrome reversible de función cerebral alterada que se presenta en pacientes con insuficiencia hepática avanzada, sin embargo, la EH no es una entidad clínica única. Puede reflejar una encefalopatía metabólica reversible, atrofia cerebral, edema cerebral o cualquier combinación de estas afecciones. Los mecanismos que causan la disfunción cerebral en la insuficiencia hepática son aún desconocidos. En el coma avanzado, no se pueden distinguir los efectos de la inflamación cerebral, la perfusión cerebral alterada y el deterioro reversible de los sistemas de neurotransmisores. Además, estos eventos se superponen, al menos en modelos de insuficiencia hepática aguda.

Los datos sobre la función cerebral en la EH se derivan generalmente de estudios en animales, ya que los cerebros de los pacientes con EH no pueden estudiarse con métodos neuroquímicos o neurofisiológicos.

El amoníaco está claramente implicado; Además, puede haber un papel para la neurotransmisión inhibitoria a través de los receptores de ácido gamma-aminobutírico (GABA) en el sistema nervioso central y los cambios en los neurotransmisores centrales y los aminoácidos circulantes. Estas hipótesis no se excluyen mutuamente y pueden estar presentes múltiples factores al mismo tiempo. Las terapias para la encefalopatía hepática se basan en estas hipótesis.

Algunos factores precipitantes están directamente relacionados con la insuficiencia hepática (Ej., Disminución del metabolismo del amoníaco). Los trastornos concurrentes también pueden contribuir al desarrollo de la EH. Estos factores incluyen:

- Disminución del suministro de oxígeno, que puede ser el resultado de una variedad de problemas que incluyen sangrado gastrointestinal, sepsis, efectos de citoquinas o compuestos liberados por tejido hepático necrótico¹³. En particular, las citocinas proinflamatorias pueden tener un papel fundamental en el deterioro de varias funciones cerebrales^{14,15}. Los efectos de la hipotensión sobre la perfusión cerebral se pueden magnificar en la insuficiencia hepática debido a un deterioro asociado en la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral^{16,17}.
- Cambios funcionales y estructurales en el cerebro que son independientes de la insuficiencia hepática, como los cambios observados en alcohólicos, usuarios de drogas intravenosas o pacientes con enfermedad de Wilson.
- La creación de una derivación portosistémica para tratar la hipertensión portal, al igual que con una derivación portosistémica intrahepática transyugular, precipita la EH en aproximadamente el 30% de los pacientes.

El impacto de la EH en pacientes y sus cuidadores; así como la sociedad en general puede ser importante. A menudo, los pacientes con episodios frecuentes de EH quedan con discapacidades permanentes y una calidad de vida deficiente que restringe los recursos de los cuidadores y los sistemas de salud. Varios estudios clínicos han demostrado que los pacientes desarrollan déficits acumulativos en la capacidad de aprendizaje, la memoria y la inhibición de la respuesta, incluso después de la resolución de la EH.

Las terapias disponibles actualmente para la encefalopatía hepática se basan en las hipótesis fisiopatológicas antes descritas. Algunos tratamientos se basan en observaciones clínicas, otros en la extrapolación de datos experimentales obtenidos en modelos animales de encefalopatía hepática y un número menor en ensayos aleatorios, sin embargo, hay una serie de problemas que interfieren con la interpretación de los datos de estos estudios.

Un problema común es la variedad de condiciones clínicas que se resumen bajo el término encefalopatía hepática. Las características clínicas de la encefalopatía hepática incluyen una amplia gama de síntomas neuropsiquiátricos que van desde signos menores, no fácilmente perceptibles de alteración de la función cerebral (encefalopatía hepática mínima), hasta síntomas psiquiátricos y / o neurológicos manifiestos, hasta coma profundo. Como resultado, los métodos para cuantificar los efectos del tratamiento y los puntos finales son altamente variables.

No se sabe si los datos sobre el tratamiento en pacientes con encefalopatía hepática manifiesta pueden extrapolarse a una encefalopatía hepática mínima y viceversa. Sin embargo, muchos estudios incluyeron pacientes con encefalopatía hepática manifiesta y mínima. Otra variable importante es el tratamiento de los grupos de control.

JUSTIFICACIÓN

Actualmente el tratamiento de primera línea para las fases iniciales de la encefalopatía hepática (Grados 1 y 2) son los disacáridos no absorbibles y antibióticos intraluminales. Dentro de estos la lactulosa es el estándar de oro para el tratamiento en agudo. Sin embargo su utilización puede estar asociada a efectos adversos como distensión abdominal, mayores requerimientos de dosis por desarrollo de flora bacteriana que una tasa de metabolismo más alta para este compuesto; lo que limita su utilización en pacientes que desarrollan dichos efectos. Por otro lado encontramos al polietilenglicol que es un polímero no absorbible ni degradable con propiedades osmóticas, seguro en su utilización con mínimo o ningún efecto adverso.

No existen estudios comparando la efectividad de este último a dosis estándar para la reversión de estadios tempranos de encefalopatía hepática, contra lactulosa. Actualmente contamos únicamente con 1 estudio aleatorizado unicéntrico, el HELP (Hepatic Encephalopathy: Lactulose vs Polyethylene Glycol 3350-Electrolyte Solution) study, que compara dosis estándar de lactulosa contra un parámetro de 4L de polietilenglicol (PEG), demostrando que el PEG tiene una resolución más rápida que con terapia convencional y pudiera ser superior a lactulosa. Sin embargo el costo de esta solución de PEG suele ser elevado, por lo que comparar una dosis estándar de PEG (17g) contra lactulosa es de importancia en nuestro país ya que podríamos disminuir los costos de atención y mejorar la supervivencia de los pacientes con hepatopatía crónica que desarrollan este cuadro clínico; además de reducir los internamientos secundarios a esta causa, lo que disminuirá los costos hospitalarios derivados del internamiento por falta de apego a tratamiento secundario a la aparición de eventos adversos relacionados al fármaco.

HIPÓTESIS

La administración de una dosis estándar de PEG (17g) cada 12 horas comparado con lactulosa a 25ml vía oral cada 12 horas tendrá menos efectos adversos y una resolución de la encefalopatía hepática más rápida, lo que conlleva una mejor tolerancia al medicamento y menor tiempo de hospitalización.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la eficacia clínica, medida por la disminución en el grado de encefalopatía hepática a las 48 horas, tras la administración de una dosis estándar de PEG comparada con dosis estándar de lactulosa en el tratamiento de la encefalopatía hepática grado 1 o 2.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Reclutar un grupo poblacional de pacientes mexicanos portadores de hepatopatía crónica.
2. Seleccionar el grupo de acuerdo a los criterios de inclusión especificados.
3. Observación y medida de las variables.
4. Realizar el análisis estadístico.
5. Evaluar en número de pacientes que logran mejoría en el grado de encefalopatía hepática en las primeras 24 horas.
6. Demostrar que dosis estandar de PEG comparadas con lactulosa tienen una respuesta clínica similar a lactulosa y comparar la presencia de eventos adversos entre ambos tratamientos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, experimental, comparativo, utilizando los dos medicamentos de estudio. El cálculo de la muestra arrojó la inclusión de 380 individuos, con un nivel de confianza del 95% y un margen de error del 5, sin embargo, se trabajará con una muestra por conveniencia, esperando si se reciben en promedio 15 pacientes por mes, en un año reclutar incluyendo las pérdidas calculadas 75 pacientes por tratamiento, financiado con presupuesto institucional del ISSSTE.

Variables cuantitativas: dosis de polietilenglicol, dosis de lactulosa, días de estancia, número de evacuaciones en 24 horas, electrolitos séricos mEq/L (Sodio, potasio, cloro).

Variables cualitativas: grado de encefalopatía hepática, efectos adversos (grado de distensión abdominal).

Se incluyeron pacientes con encefalopatía hepática grado 1 o grado 2 de acuerdo a la clasificación de West-Haven, independientemente de la etiología, en seguimiento por el servicio de gastroenterología del Hospital Regional ISSSTE Lic. Adolfo López Mateos, los cuales fueron captados en el periodo de mayo 2018 a marzo 2019, siendo la participación voluntaria y anónima, todos ellos firmando consentimiento informado, aprobado por el comité de investigación y bioética, y en acuerdo con los principios de la declaración de Helsinki (Anexo 1). Se pidió además como criterio de inclusión al estudio que no tuvieran o desarrollaran durante el curso del estudio otras fallas orgánicas (pulmonar, renal, cardíaca) y se aleatorizaron en 2 grupos para recibir que tratamiento de la encefalopatía hepática con lactulosa a 25ml vía oral cada 12 horas durante 24 horas o PEG 17g cada 12 horas, para ser reevaluados al completar 48 horas. Se excluyeron aquellos pacientes con grados más altos de encefalopatía, carcinoma hepatocelular, algún otro trastorno neuropsiquiátrico, que no cumplieran con el esquema de tratamiento.

A los pacientes incluidos se les realizó una valoración clínica y de laboratorio inicial, basada en la clasificación de West-Haven. Posteriormente se inició la administración de los fármacos antes descritos y se siguió con evaluaciones cada 8 horas hasta la resolución del cuadro clínico o al completar las 48 horas establecidas, en caso de no haber remitido la encefalopatía hepática se dio seguimiento de esta hasta su resolución. Además, se recolectaron nuevos datos de laboratorio al cumplir 48 horas de iniciado el estudio. Durante este tiempo también se realizó el conteo y características de las evacuaciones basadas en la clasificación de Bristol.

Para el análisis y realización de gráficas se utilizó el programa SPSS versión 23.0 (IBM, EE. UU.). Los datos se probaron para normalidad utilizando la prueba de Shapiro-Wilk. Para el análisis de significancia ($p < 0.05$) de ambos grupos se utilizó la medida no paramétrica: U de Mann Whitney, al tratarse de datos cualitativos de distribución no normal.

RESULTADOS

El universo estudiado se compuso de 20 pacientes con insuficiencia hepática (9 hombres, 11 mujeres), de los cuales el 50% fue aleatorizado para el grupo que recibiría PEG y el restante para el grupo control con lactulosa. En la Tabla 1 se exponen las características clínicas y demográficas del grupo en estudio.

Tabla 1. Características Demográficas y Clínicas

Característica	General (n=20)	Lactulosa (n=10)	PEG* (n=10)	p (<0.05)
Años, media (DS)	65.05 (10.27)	65.1 (12.9)	65 (7.51)	0.538
41 a 50 años, No. (%)	1 (5)	1 (10)	---	
51 a 60 años, No. (%)	7 (35)	4 (40)	3 (30)	
61 a 70 años, No. (%)	6 (30)	2 (20)	4 (40)	
71 a 80 años, No. (%)	4 (20)	1 (10)	3 (30)	
81 a 90 años, No. (%)	2 (10)	2 (20)	---	
Hombres, No. (%)	9 (45)	4 (40)	5 (50)	
Mujeres, No. (%)	11 (55)	6 (60)	5 (50)	
Child-Pugh				
CPT-B, No. (%)	10 (50)	7 (70)	3 (30)	
CPT-C, No. (%)	10 (50)	3 (30)	7 (70)	
Hepatopatía de Base				
Alcohol, No. (%)	10 (50)	5 (50)	5 (50)	
Viral, No. (%)	6 (30)	3 (30)	3 (30)	

EHGNA, No. (%)*	2 (10)	1 (10)	1 (10)
Autoinmune, No. (%)	2 (10)	1 (10)	1 (10)
Tipo de Precipitante de EH*			
Infeccioso, No. (%)	13 (65)	6 (60)	7 (70)
Transgresión dietética/medicamentos a, No. (%)	6 (30)	3 (30)	3 (30)
Sangrado, No. (%)	1 (5)	1 (10)	---

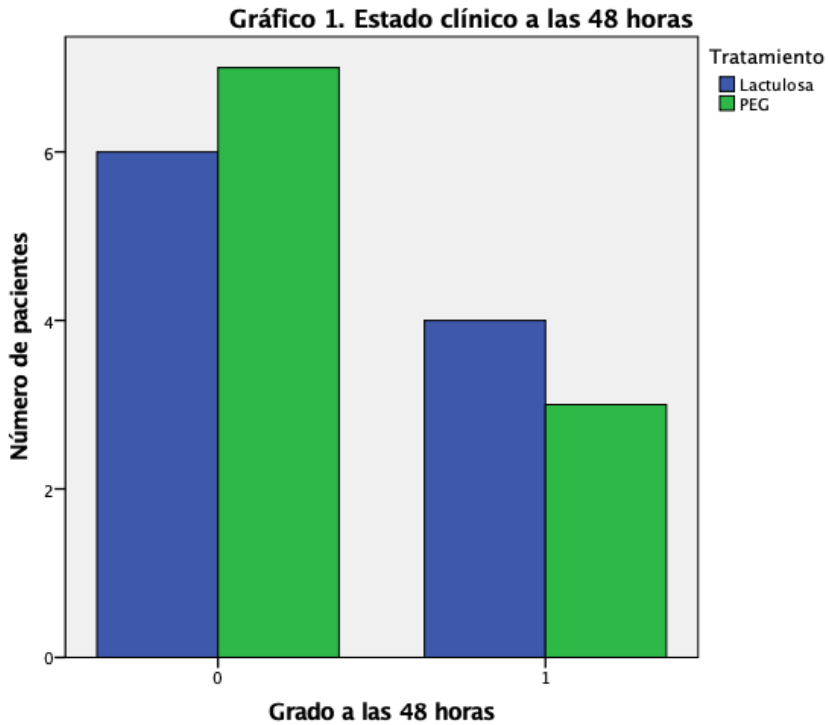
*EHGNA = Enfermedad de hígado graso no alcohólico, EH = Encefalopatía hepática, PEG = Polietilenglicol

Las características clínicas basales entre los grupos no fueron estadísticamente significativas (Tabla 1).

En las mediciones a las 48 horas después de haber iniciado el tratamiento se pueden observar que, del total de pacientes, el 65% logró remisión del cuadro de encefalopatía, mientras que el 35% persistió con un grado 1 de la misma (Tabla 2, Grafico 1).

Tabla 2. Grado a las 48 horas de tratamiento

		Tratamiento		Total
		Lactulosa	PEG	
Grado a las 48 horas	0	6	7	13
	1	4	3	7
Total		10	10	20

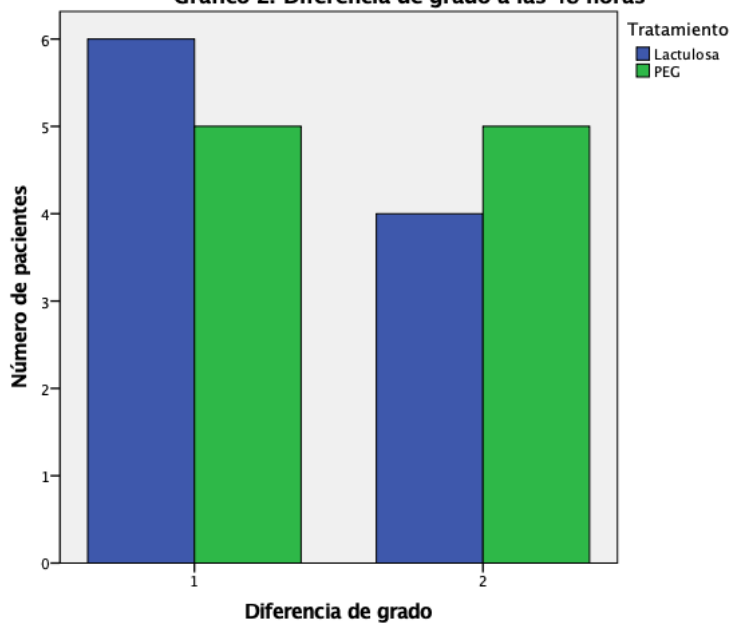


En cuánto a la diferencia de grado, es decir, el número de grados que descendió la evaluación clínica a las 48 horas fue mejor para PEG (Tabla 3, Gráfica 2)

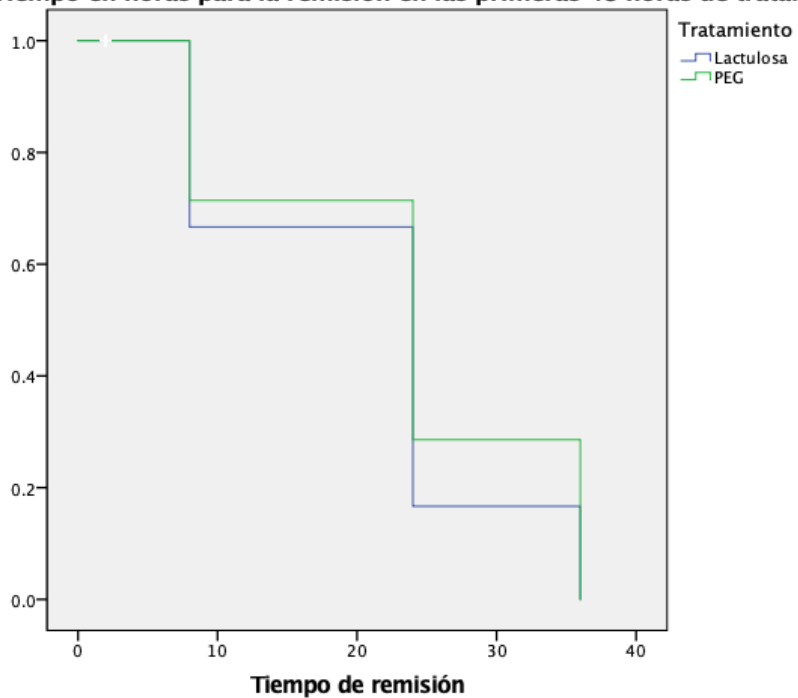
Tabla 3. Diferencia de grado a las 48hrs de Tratamiento

		Tratamiento		Total
		Lactulosa	PEG	
Diferencia de grado	1	6	5	11
	2	4	5	9
Total		10	10	20

Gráfico 2. Diferencia de grado a las 48 horas



Tiempo en horas para la remisión en las primeras 48 horas de tratamiento



Por lo anterior, visualmente podríamos afirmar que el PEG pareciera superior a al tratamiento convencional con lactulosa, sin embargo, en el momento de hacer la prueba no paramétrica con U de Mann Whitney obtenemos un valor $p = 0.661$ al comparar el grado de encefalopatía entre los grupos a las 48 horas.

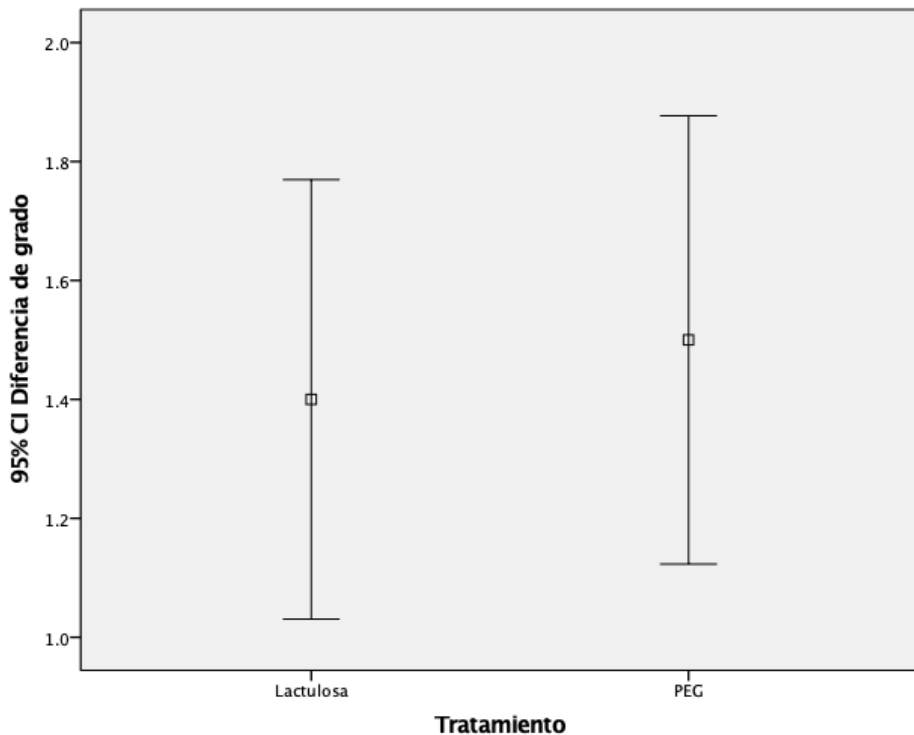
Tabla 4. Estadísticos de prueba^a

	Diferencia de grado
U de Mann-Whitney	45.000
W de Wilcoxon	100.000
Z	-.438
Sig. asintótica (bilateral)	.661
Significación exacta [2*(sig. unilateral)]	.739 ^b

a. Variable de agrupación: Tratamiento

b. No corregido para empates.

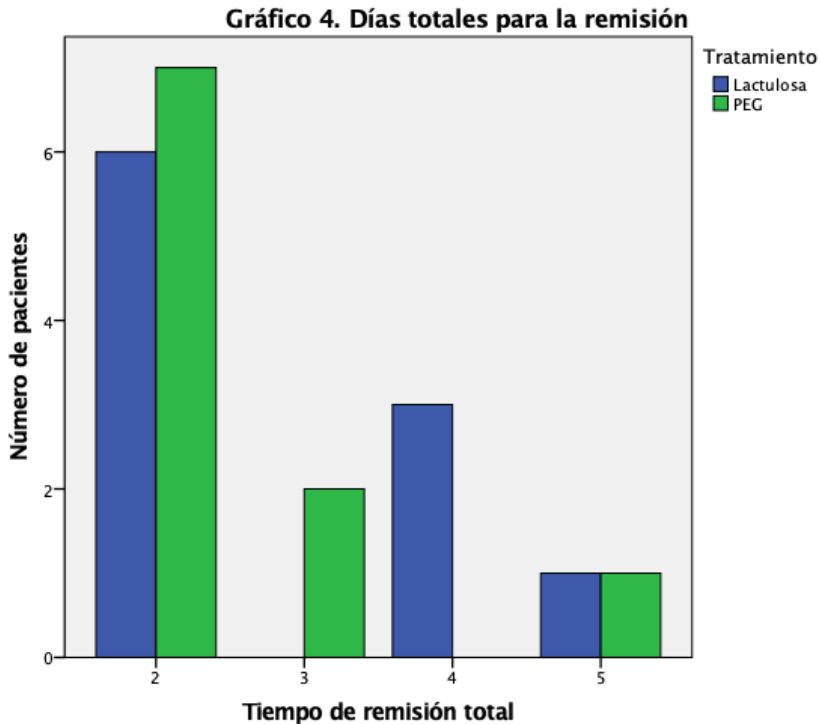
Gráfico 3.



Al no haber habido remisión total para todos los pacientes del estudio se decidió continuar la vigilancia hasta la remisión completa de los pacientes que no lograron remisión y se realizó la comparación entre ambos grupos para la efectividad en la remisión de encefalopatía hepática, observando que el menor tiempo de remisión fue para PEG (45% de los pacientes) (Tabla 5, Gráfico 4).

Tabla 5. Tiempo de remisión total en días

				Total
		Lactulosa	PEG	
Tiempo de remisión total	2	6	7	13
	3	0	2	2
	4	3	0	3
	5	1	1	2
Total		10	10	20



Nuevamente pareciera a simple vista que el PEG es superior a lactulosa, sin embargo, nuevamente al correlacionar ambos grupos y correr las pruebas no paramétricas obtenemos un valor de $p = 0.505$, lo que no hace significativa esta diferencia para los días totales. (Tabla 6, Gráfico 5)

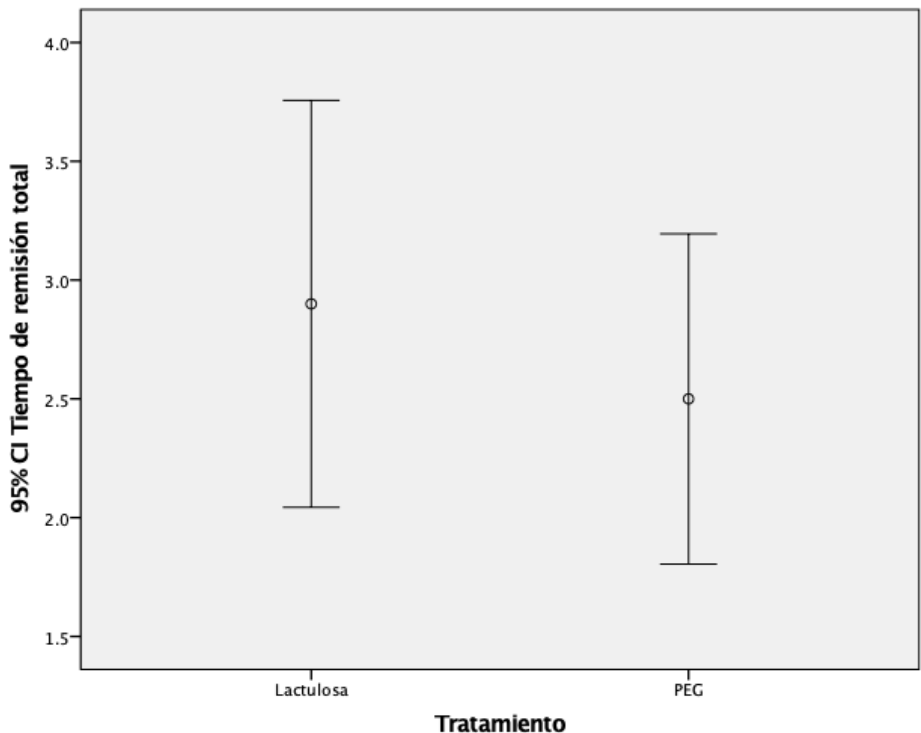
Tabla 6. Estadísticos de prueba^a

	Tiempo de remisión total
U de Mann-Whitney	42.500
W de Wilcoxon	97.500
Z	-.667
Sig. asintótica (bilateral)	.505
Significación exacta [2*(sig. unilateral)]	.579 ^b

a. Variable de agrupación: Tratamiento

b. No corregido para empates.

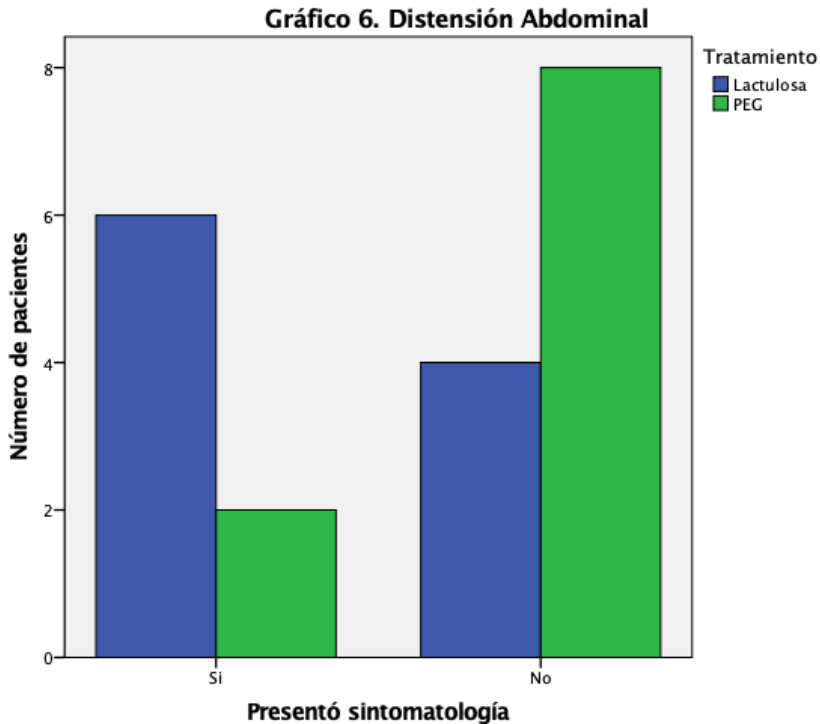
Gráfico 5.



En cuanto a los objetivos secundarios se observó una mayor proporción de pacientes con distensión abdominal para el grupo de lactulosa (Tabla 7, Gráfico 6). Sin embargo, en las pruebas no paramétricas esta diferencia no resultó ser significativa ($p=0.75$)

Tabla 7. Distensión abdominal por Tratamiento

		Tratamiento		Total
		Lactulosa	PEG	
Distensión abdominal	Si	6	2	8
	No	4	8	12
Total		10	10	20



Estadísticos de prueba^a

	Distensión abdominal
U de Mann-Whitney	30.000
W de Wilcoxon	85.000
Z	-1.780
Sig. asintótica (bilateral)	.075
Significación exacta [2*(sig. unilateral)]	.143 ^b

a. Variable de agrupación: Tratamiento

b. No corregido para empates.

El número de evacuaciones, así como las características de estas se muestran en las Tablas 8 y 9, Gráficos 7 y 8.

Tabla 8. Numero de Evacuaciones/día por Tratamiento

		Tratamiento		Total
		Lactulosa	PEG	
Numero de	2	0	1	1
Evacuaciones/día	3	3	5	8
	4	5	4	9
	5	2	0	2
Total		10	10	20

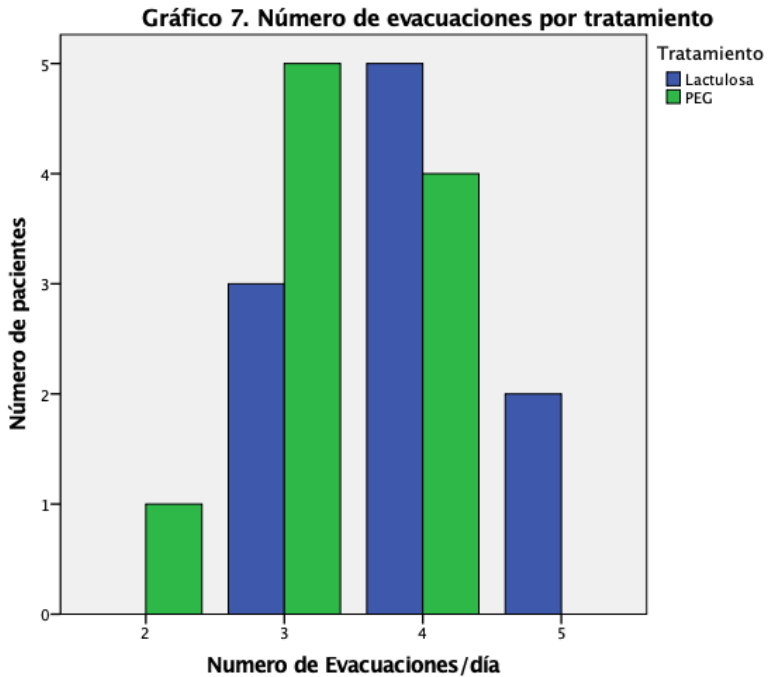
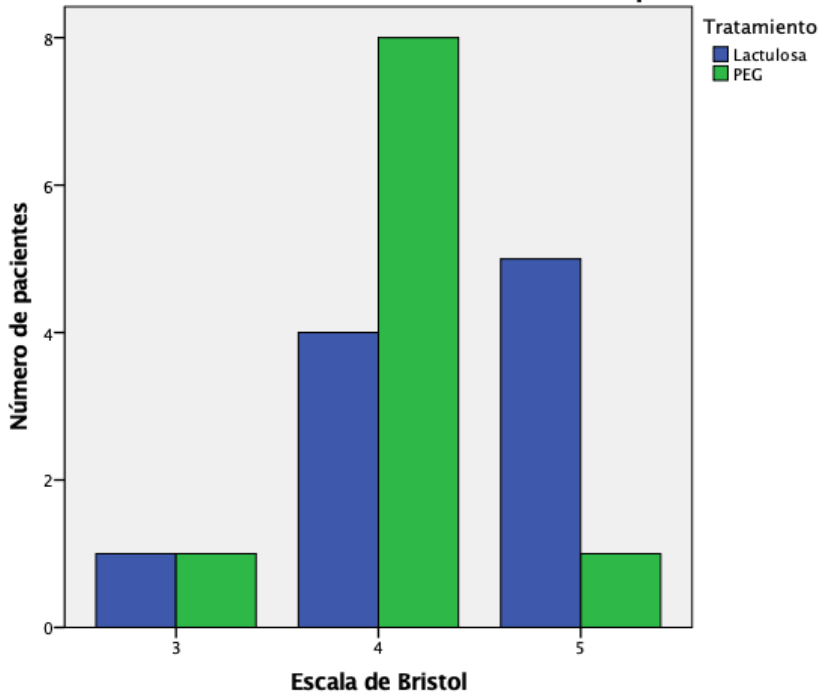


Tabla 9. Escala de Bristol por Tratamiento

		Tratamiento		Total
		Lactulosa	PEG	
Escala de Bristol	3	1	1	2
	4	4	8	12
	5	5	1	6
Total		10	10	20

Gráfico 8. Características de las evacuaciones por tratamiento



De acuerdo con lo anterior en cuanto al número de evacuaciones presentadas por los pacientes en cada grupo de tratamiento no hubo una diferencia significativa para este parámetro ($p=0.74$) ni para las características de estas ($p=0.118$)

Prueba de muestras independientes

		prueba t para la igualdad de medias				
		t	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
					Inferior	Superior
Numero de Evacuaciones/día	Se asumen varianzas iguales	1.897	.074	.600	-.064	1.264

Estadísticos de prueba^a

	Escala de Bristol
U de Mann-Whitney	32.000
W de Wilcoxon	87.000
Z	-1.563
Sig. asintótica (bilateral)	.118
Significación exacta [2*(sig. unilateral)]	.190 ^b

a. Variable de agrupación: Tratamiento

b. No corregido para empates.

DISCUSIÓN

Si bien el objetivo de este estudio no se alcanzó al no poder demostrar que existe una diferencia estadísticamente significativa para recomendar el uso de PEG sobre el de lactulosa como primera línea de tratamiento en la encefalopatía hepática aguda, podemos asegurar que ambas opciones representan una estrategia de tratamiento segura y efectiva para aquellos pacientes con encefalopatía hepática grado 1 o 2.

Al momento de la comparación entre ambos grupos, si bien existen datos que parecieran apuntar hacia una resolución más rápida y con menos efectos adversos de PEG sobre la lactulosa, tenemos el inconveniente del tamaño de muestra estudiado, que resultó muy por debajo de la muestra calculada para la prevalencia de encefalopatía hepática a nivel nacional. Lo que explica la falta de poder estadístico de este estudio y por lo tanto justifica los resultados sin significancia estadística entre ambas variables estudiadas. De igual manera no existe antecedente de utilización de PEG a dosis estándar comparado con lactulosa, por lo que no es posible determinar si realmente la diferencia entre estas dosis es realmente no significativa.

No obstante, y de acuerdo con lo observado en estudios previos (Rahimi R. et al JAMA 2014) el PEG y la lactulosa parecen tener un margen de seguridad y eficacia similar incluso a dosis estándar. De acuerdo con numerosas revisiones sistemáticas y ensayos experimentales, se ha determinado el papel fisiopatológico fundamental de la producción excesiva de amoniaco por bacterias gastrointestinales y la inhabilidad del hígado de metabolizar este, como uno de los principales mecanismos de generación de encefalopatía hepática. De tal forma que la introducción de nuevos agentes que combatan el exceso de estas bacterias a nivel colonico pareciera ser pieza fundamental en el tratamiento integral de este tipo de pacientes. El PEG es un laxante sintético y a diferencia de la lactulosa, carece de carbohidratos que incrementan las pérdidas de agua a nivel de colon y producen distensión abdominal.

También es importante mencionar que, de acuerdo con lo observado en este estudio, la resolución más rápida de la EH disminuye el tiempo de estancia hospitalaria y por tanto el costo día-cama de los pacientes lo que podría resultar beneficioso para nuestro sistema de salud que actualmente cuenta con una carga financiera importante que impide su buen funcionamiento.

Reconocemos que existen limitaciones importantes de este estudio, derivadas del número tan pequeño de pacientes que se logró enrolar para aplicar ambas intervenciones. Queremos enfatizar que nuestro centro de trabajo, aunque de 3er nivel, cuenta con una población limitada de pacientes con enfermedad hepática, de tal manera que la inclusión de varios centros a nivel nacional podría aumentar el poder estadístico y lograr comprobar nuestra hipótesis.

CONCLUSIONES

El tratamiento con disacáridos no absorbibles continúa siendo el estándar de oro para el tratamiento de los episodios de encefalopatía hepática grado 1 y 2, sin embargo, el PEG parece ser una alternativa viable para aquellos pacientes que desarrollan efectos adversos derivados de la administración de lactulosa. Se requieren de estudios con una mayor población y multicéntricos para poder determinar si el PEG es superior a lactulosa en cuanto al tiempo de resolución y así determinar si existe un beneficio financiero para los hospitales en el tratamiento de esta complicación derivada de la insuficiencia hepática.

ANEXOS

CRITERIOS DE WEST-HAVEN PARA LA VALORACIÓN DEL ESTADO MENTAL EN LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

Conn HO, Lieberthal MM. The hepatic coma syndromes and lactulose. Baltimore: Williams and Wilkins, 1979.

Grado 0	No se detecta ninguna anomalía
Grado 1	Falta trivial de alerta, euforia, ansiedad Acortamiento del espacio de atención Deterioro del rendimiento en la suma o en la resta
Grado 2	Letargia, apatía, desorientación temporoespacial Alteración evidente de la personalidad Comportamiento inapropiado
Grado 3	Somnolencia o semiestupor, pero con respuesta a estímulos Confusión
Grado 4	Coma Estado mental no evaluable

Escala de Bristol

Tipo 1		Trozos duros separados, como nueces
Tipo 2		Con forma de salchicha, pero grumosa
Tipo 3		Con forma de salchicha, pero con grietas
Tipo 4		Con forma de salchicha, como serpiente lisa y suave
Tipo 5		Bolas suaves con bordes definidos
Tipo 6		Trozos suaves con los bordes desiguales
Tipo 7		Acuosa, sin trozos sólidos Totalmente líquida

BIBLIOGRAFÍA

1. Torre A. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la encefalopatía hepática. :161–3.
2. Fritz E, Hammer HF, Lipp RW, Högenauer C, Stauber R, Hammer J. Effects of lactulose and polyethylene glycol on colonic transit. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(3):259–68.
3. Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, Rodgers JB, Maddrey WC, Seeff L, et al. Comparison of Lactulose and Neomycin in the Treatment of Chronic Portal-Systemic Encephalopathy. *Gastroenterology* [Internet]. 2018;72(4):573–83. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(77\)80135-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(77)80135-2)
4. Mendez-Sanches N, Villa AR, Chavez_Tapia N c., Etc. Trends in liver disease prevalence in Mexico from 2005-2050 through mortality data. 2005;4(1).
5. Leppik I. Antiepileptic drug trials in the elderly. *Epilepsy Res.* 2006;68(1):45–8.
6. Aguilar Reina J. Encefalopatía hepática. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado* [Internet]. 2012;11(11):652–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304541212703621>
7. Rahimi RS, Singal AG, Cuthbert JA, Rockey DC. Lactulose vs polyethylene glycol 3350-electrolyte solution for treatment of overt hepatic encephalopathy: The HELP randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2014;174(11):1727–33.
8. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol.* 2014;61(3):642–59.
9. Mínguez M, López Higuera A, Júdez J. Use of polyethylene glycol in functional constipation and fecal impaction. *Rev Española Enfermedades Dig.* 2016;109(12):790–806.
10. Suraweera D, Sundaram V, Saab S. Evaluation and management of hepatic encephalopathy: Current status and future directions. *Gut Liver.* 2016;10(4):509–19.

11. Allampati S, Mullen KD. Hepatic encephalopathy. *Handb Liver Dis.* 2017;207–16.
12. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;xxx(March).
13. Goldratt EM, Schragenheim E, Ptak CA, Goldratt EM, Schragenheim E, Ptak CA. Systemic cytokine administration can affect blood-brain barrier permeability in the rat. *Life Sci* 1995;56(10)775. 1998;56(10):144–60.
14. Cauli O, Rodrigo R, Piedrafita B, Boix J, Felipe V. Inflammation and hepatic encephalopathy: Ibuprofen restores learning ability in rats with portacaval shunts. *Hepatology.* 2007;46(2):514–9.
15. Butterworth RF. Pathogenesis of hepatic encephalopathy and brain edema in acute liver failure. *J Clin Exp Hepatol* [Internet]. 2015;5(S1):S96–103. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jceh.2014.02.004>
16. Strauss G, Hansen BA, Kirkegaard P, Rasmussen A, Hjortrup A, Larsen FS. Liver function, cerebral blood flow autoregulation, and hepatic encephalopathy in fulminant hepatic failure. *Hepatology.* 1997;25(4):837–9.
17. Larsen FS, Knudsen GM, Hansen BA. Pathophysiological changes in cerebral circulation, oxidative metabolism and blood-brain barrier in patients with acute liver failure. Tailored cerebral oxygen utilization. *J Hepatol.* 1997;27(1):231–8.