



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E
INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

EFICACIA DE ENEMAS DE LACTOSA VS
LACTULOSA EN EL MANEJO DE ENCEFALOPATÍA
HEPÁTICA.

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
DR. JOSÉ ALBERTO ROMERO LOZANÍA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD:
GASTROENTEROLOGÍA

ASESOR DE TESIS:
DRA. MARÍA ANTONIETA XOCHITL GARCÍA SAMPER

NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:
141.2019

CIUDAD DE MÉXICO, 2020



ISSSTE



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. JULIO CESAR DIAZ BECERRA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. FÉLIX ESPINAL SOLIS
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA

DRA. MARTHA EUNICE
RODRIGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

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

AGRADECIMIENTOS

A mi familia:

A mis padres, María del Rosario y Ernesto, por ser el pilar fundamental de todo lo que soy, por brindarme su amor, su paciencia y haberme inculcado desde pequeño el deseo de superación.

A mis hermanos Ernesto, Judith y Daniel, por todos los momentos buenos y malos que hemos vivido. Y por su apoyo, el cual sé que siempre estará disponible a pesar de todo.

A mi amiga incondicional Cyntia Muela, por siempre estar.

A mi maestra:

La Dra. Xóchitl García Samper, mi maestra y amiga. Gracias por compartir sus conocimientos y experiencia. Gracias por su exagerada confianza puesta en mí, a pesar de conocer mis demonios. Pero sobre todo gracias por inculcarme el sentido humano de la medicina.

A mis compañeros:

Por enseñarme el valor del trabajo en equipo

Todo este trabajo ha sido posible gracias a ellos.

INDICE

ABREVIATURAS.....	1
RESUMEN.....	2
ABSTRACT	3
DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....	4
ANTECEDENTES	5
JUSTIFICACIÓN	7
HIPÓTESIS	7
OBJETIVO GENERAL.....	8
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
RESULTADOS	11
ANÁLISIS.....	32
CONCLUSIÓN.....	33
ANEXOS.....	34
Anexo 1. Formato de consentimiento informado.	34
Anexo 2. Prueba de secuencia de números. (NTC-A)	35
Anexo 3. Definición y criterios operativos del grado de asterixis.....	36
Anexo 4. Definición y criterios operativos de la escala de West-Haven.....	37
BIBLIOGRAFÍA.....	38

ABREVIATURAS

AMG: Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG)

AKI: Acute kidney injury

ANOVA: Analysis of variance

BUN: Blood urea nitrogen

g: Gramos

GA: Grado de asterixis

GABA: ácido gamma-aminobutírico

HRLALM: Hospital Regional Licenciado Adolfo Lopez Mateos

IBM: International Business Machines Corporation

IMC: Índice de masa corporal

INR: International normalized ratio

ISSSTE: Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

MELD-Na: Model for End-Stage Liver Disease – Sodio

ml: Mililitros

NCT-A: Number connection test- A

NH3: Amoniaco

NH4 +: Amonio

pH: Potencial de Hidrógeno

Q1: Cuartil 1

Q3: Cuartil 3

vs: Versus

WH: West Haven

RESUMEN

Introducción: La encefalopatía hepática tipo C se define como la disfunción cerebral causada por insuficiencia hepática secundaria a cirrosis. Fisiopatológicamente el amonio producido en el colon es absorbido y transportado hacia el hígado, el cual es incapaz de metabolizarlo, por lo que se acumula y es derivado hacia la circulación sistémica, donde ejerce efecto neurotóxico. Clínicamente se manifiesta con alteraciones neuropsiquiátricas reversibles, que van desde alteraciones subclínicas hasta el estado de coma. El tratamiento primera elección para encefalopatía manifiesta es el disacárido no absorbible: lactulosa. En cuanto al uso de enemas de disacáridos no absorbibles, estos son indicados en encefalopatía profunda, siendo el volumen de evidencia mayor para enemas de lactulosa. Mientras que para enemas de lactosa la evidencia es notablemente menor.

Objetivo: Determinar si los enemas de lactosa son tan efectivos como los enemas de lactulosa en el manejo de encefalopatía hepática grado III y IV de West Haven.

Material y métodos: Se realizó un ensayo clínico, controlado, prospectivo, abierto, no aleatorizado. Se incluyeron 8 pacientes en cada grupo. Se realizaron valoraciones a su ingreso y posteriormente cada 12 horas, durante 48 horas mediante la escala de West-Haven (WH), prueba de secuencia de números NCT-A, grado de asterixis y laboratoriales séricos. El análisis de variables dependientes-intergrupales se realizó mediante los estadísticos de ANOVA de Friedman y prueba de rangos con signo de Wilcoxon; mientras que el análisis de variables independientes-intergrupales se analizaron mediante el estadístico de U de Mann-Whitney.

Resultados: Existe respuesta significativa ($p < 0.05$) al tratamiento mediante enemas en cada uno de los grupos, valorada mediante las escalas de WH, prueba de secuencia de números (NCT-A) y grado de asterixis. Partiendo de que no existían diferencias basales significativas entre grupos, se compararon medianas entre grupos, evidenciando que a excepción de la medición de la escala de WH a las 36 horas a favor de lactosa (WH: lactulosa: 2 vs lactosa: 1; $p:0.028$), no existe diferencia significativa entre el resto de mediciones realizadas.

Conclusión: Los enemas de lactosa son tan eficaces como los de lactulosa para tratamiento de encefalopatía profunda.

Palabras clave: Encefalopatía hepática, enemas de disacáridos no absorbibles, lactulosa, lactosa.

ABSTRACT

Introduction: Type C hepatic encephalopathy is defined as brain dysfunction caused by liver failure secondary to cirrhosis. Physiopathologically, the ammonium produced in the colon is absorbed and transported to the liver, which is unable to metabolize it, so it accumulates and is diverted to the systemic circulation, where it exerts a neurotoxic effect. Clinically, it manifests with reversible neuropsychiatric disorders, ranging from subclinical disorders to coma. The first choice treatment for overt encephalopathy is the nonabsorbable disaccharide: lactulose. Regarding the use of non-absorbable disaccharide enemas, these are indicated in deep encephalopathy, having lactulose enemas the greatest volume of evidence. While for lactose enemas the evidence is notably less.

Objective: To determine if lactose enemas are as effective as lactulose enemas in the management of West Haven grade III and IV hepatic encephalopathy.

Material and methods: An open, non-randomized, prospective, controlled clinical trial was conducted. Eight patients were included in each group. Both groups were assessed at admission and subsequently every 12 hours, for 48 hours using the West-Haven (WH) scale, NCT-A number sequence test, degree of asterix and serum laboratories. The analysis of intragroupal-dependent variables was performed using the Friedman's ANOVA statistics and Wilcoxon's signed rank test; while the analysis of independent-intergroup variables was analyzed using the Mann – Whitney U statistic.

Results: There is a significant response ($p: <0.05$) to treatment by enemas in each of the groups, assessed using the WH scales, number sequence test (NCT-A) and degree of asterix. Starting from the fact that there were no significant baseline differences between groups, medians were compared between groups, showing that with the exception of the WH scale measurement at 36 hours in favor of lactose (WH: lactulose: 2 vs. lactose: 1; $p: 0.028$), there is no significant difference between the rest of the measurements made.

Conclusion: Lactose enemas are as effective as lactulose enemas for treating deep encephalopathy.

Key words: Hepatic encephalopathy, non-absorbable disaccharide enemas, lactulose, lactose.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Los enemas mediante disacáridos no absorbibles reducen el pH intraluminal y esto a su vez disminuye la absorción de amonio a nivel del colon al convertir al amonio a su forma ionizada; así mismo esta disminución del pH causa inhibición del crecimiento de organismos proteolíticos. Por el contrario, este tipo de enemas es capaz de promover el crecimiento de bacterias anaerobias que incorporan el amonio en las proteínas bacterianas. Finalmente, el efecto catártico de los enemas reduce tanto la producción como la absorción de amonio. (1)

En una publicación realizada en el año 2001 por el Comité de Parámetros de Práctica del Colegio Americano de Gastroenterología menciona que en pacientes con encefalopatía profunda debe administrarse lactulosa mediante enema o sonda nasogástrica. (2)

En cuanto al uso de enemas de lactosa la evidencia actual que respalda la aplicación de este tipo de enemas es escasa y las indicaciones claras para su uso no se mencionan en las Guías Internacionales; mientras que en ámbito nacional la guía de la Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG) para el diagnóstico y tratamiento de encefalopatía hepática del año 2009 describe el uso de enemas de lactosa en pacientes con encefalopatía grado II o mayor. (3)

En nuestra práctica médica el 100% de los enemas que se aplican a pacientes hospitalizados con encefalopatía profunda en el servicio de Gastroenterología del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos (HRLALM) son de lactosa, debido a que los costos por dosis de enema son menores en comparación a enemas de lactulosa. Dado lo anterior, y a que la lactulosa se toma como fármaco de referencia en la modalidad de enemas, es de importancia para nuestro actuar médico, evaluar si los enemas de lactosa son tan eficaces como los de lactulosa.

ANTECEDENTES

La encefalopatía hepática se define como la disfunción cerebral causada por insuficiencia hepática y/o derivación portosistémica. (4) De los portadores de insuficiencia hepática secundaria a cirrosis, se estima que afecta entre el 30 al 70%. (5)

Clínicamente se manifiesta con un amplio espectro de manifestaciones neuropsiquiátricas reversibles, que van desde alteraciones subclínicas (cognitivas, personalidad e intelecto) hasta el estado de coma. (4)

Fisiopatológicamente estas alteraciones inician a nivel del a mucosa colónica, donde mediante proteólisis enzimática de proteínas se libera amonio, para enseguida ser absorbido y transportado hacia el hígado donde es convertido a urea a través del ciclo de la urea. En caso de insuficiencia hepática, el amonio se acumula y es derivado hacia la circulación sistémica. Niveles elevados de amonio pueden cruzar la barrera hematoencefálica donde la glutamina sintetasa de los atrociotos convierte el amonio y el glutamato en glutamina, la cual a su vez actúa como osmolito e incrementa el volumen cerebral provocando parte del espectro de las alteraciones clínicas observadas. Además, el amonio se considera una sustancia neurotóxica que provoca la disminución de la neurotransmisión excitatoria. Descubrimientos recientes han señalado que dentro del amplio espectro fisiopatológico de la encefalopatía hepática otros posibles factores etiológicos que juegan un papel son: Activación de receptores GABA tipo A por acción de neuroesteroides (allopregmolona), depósito de manganeso en ganglios basales, mercaptanos, ácidos grasos cortos, función sináptica glutaminérgica disminuida, lactato y metabolitos de dopamina. (6) (7)

El diagnóstico de encefalopatía hepática manifiesta es basado en la examinación clínica y la exclusión de otras etiologías mediante estudios paraclínicos. (8) La clasificación de severidad mayormente utilizada tanto en la clínica como en la investigación es la de West Haven la cual de menor a mayor intensidad se describen como: Ausente, Mínima, Grado I, Grado II, Grado III y Grado IV. (9) Mientras que los exámenes cuantitativos específicos son únicamente necesario en el ámbito de investigación. (8)

Según las guías internacionales el tratamiento de primera elección para encefalopatía manifiesta secundaria a cirrosis hepática es el disacárido no absorbible lactulosa por vía oral, mientras que la rifaximina se recomienda solo como terapia adjunta a lactulosa para la prevención de la recurrencia de la encefalopatía hepática. Como terapias alternativas o adjuntas se recomiendan: aminoácidos orales de cadena ramificada, L-ornitina L-aspartato vía intravenosa, neomicina y metronidazol. (8)

En cuanto al uso de enemas acidificantes estos son indicados en encefalopatía profunda, siendo el volumen de evidencia mayor para enemas de lactulosa. (2) Mientras que para enemas de lactosa la evidencia es notablemente menor. (3)

JUSTIFICACIÓN

Ante el uso rutinario de enemas de lactosa en el servicio de Gastroenterología del HRLALM, aunado a la escasez de evidencia que respalde el uso de enemas de lactosa, es necesario la realización de estudios donde se corrobore la efectividad de los enemas de lactosa en comparación al tratamiento estándar (lactulosa), en pacientes con encefalopatía hepática grado III y IV que son aquellos en los cuales el continuar la vía oral no es seguro, pues el riesgo de presentar aspiraciones hacia la vía aérea, es alto.

HIPÓTESIS

La eficacia de enemas de lactosa es similar a enemas de lactulosa en el manejo de encefalopatía hepática grado III y IV de West Haven.

OBJETIVO GENERAL

Determinar si los enemas de lactosa son tan efectivos como los enemas de lactulosa en el manejo de encefalopatía hepática grado III y IV de West Haven.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir efecto clínico de enemas de lactosa y lactulosa en pacientes con encefalopatía hepática grado III y IV de West Haven.

Describir efecto en pruebas neurocognitivas de enemas de lactosa y lactulosa en pacientes con encefalopatía hepática grado III y IV de West Haven.

Analizar si hay diferencia significativa en la escala clínica de severidad de West-Haven, prueba de secuencia de números NCT-A y en el grado de asterixis, entre los grupos de enemas de lactulosa y lactosa en pacientes con encefalopatía hepática grado III y IV de West Haven.

Analizar si hay cambios significativos sobre la química sanguínea y electrolitos séricos, tras la aplicación de enemas de lactulosa y lactosa.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico, controlado, prospectivo, abierto, no aleatorizado, financiado con presupuesto institucional del ISSSTE.

Este protocolo fue aprobado por el comité de investigación y bioética, y en acuerdo con los principios de la declaración de Helsinki (Anexo 1). La participación fue voluntaria y anónima, todos ellos con consentimiento informado firmado por representante legal.

Se incluyeron pacientes con insuficiencia hepática crónica (por criterios bioquímicos, clínicos y de imagen) portadores de encefalopatía hepática tipo C, grado III y IV de West-Haven, hospitalizados en el servicio de Gastroenterología del HRLALM, durante el periodo marzo 2019 a febrero 2020. Se excluyeron aquellos pacientes con enfermedades neurológicas previamente diagnosticadas; paciente bajo sedación y/o intubación orotraqueal, paciente con encefalopatía de origen mixto, paciente con enfermedad anorrectal que contraindique aplicación de enemas y pacientes que hayan recibido antibiótico vía sistémica o rectal. Se eliminaron 4 pacientes durante el transcurso del estudio, 2 del grupo de lactulosa debido a fallecimiento y 2 del grupo de lactosa debido a que no desearon continuar en el estudio.

A los 16 pacientes incluidos se les asignó al grupo de lactulosa o lactosa de forma no aleatorizada 1:1 conforme su ingreso a hospitalización.

A su ingreso, se valoraron condiciones basales mediante: historia clínica completa, medidas antropométricas y exploración física completa que permitió establecer el grado basal de severidad mediante la escala de West-Haven, así como el grado basal de asterixis. Enseguida se realizó la prueba basal de secuencia de números NCT-A, para después realizar toma de muestras sanguíneas, examen general de orina y de ser necesario radiografía de tórax.

Una vez realizado lo anterior se procedió a la aplicación de enemas. Los de lactosa se prepararon diluyendo 200 g en 1000 ml de solución salina 0.9%, mientras que los enemas de lactulosa se prepararon añadiendo 300 ml en 700 ml de solución salina 0.9%; ambos se aplicaron con una frecuencia de 6 horas por personal de enfermería, colocando al paciente en decúbito lateral izquierdo y reteniéndolos por al menos 15 minutos.

Posteriormente se evaluó la respuesta clínica cada 12 horas por 48 horas mediante valoración de la escala de West-Haven, prueba de secuencia de números NCT-A y grado de asterixis. Así también se realizó seguimiento de electrolitos y pruebas de función renal con la misma frecuencia.

Para el análisis estadístico y realización de gráficas se utilizó el programa SPSS versión 26.0 de IBM y Excel versión 2019 de Microsoft Office. Los datos se probaron para normalidad utilizando el test de Shapiro-Wilk, así como mediciones de curtosis y asimetría. El análisis de variables dependientes-intergrupales se realizó mediante los estadísticos de ANOVA de Friedman y prueba de rangos con signo de Wilcoxon; mientras que el análisis de variables independientes-intergrupales se analizaron mediante el estadístico de U de Mann-Whitney.

RESULTADOS

Las condiciones basales de los pacientes en ambos grupos fueron similares en edad, escolaridad, índice de masa corporal (IMC), severidad de la insuficiencia hepática, grado de encefalopatía hepática y condiciones laborales. En cuanto al sexo el 37.5% y el 62.5% pertenecían al sexo masculino en los grupos de lactulosa y lactosa respectivamente. Las principales etiologías de la cirrosis en ambos grupos fueron en orden de frecuencia: alcohol, no filiada y virus de hepatitis C. El principal factor precipitante de los episodios de encefalopatía hepática en ambos grupos, fueron los procesos infecciosos (Tabla 1).

Primeramente con el objetivo de corroborar la respuesta al tratamiento mediante enemas de lactosa y lactulosa se realizó de manera intragrupal la prueba de ANOVA de Friedman para múltiples muestras relacionadas, a las variables de: escala de West-Haven, prueba de secuencia de números NCT-A y grado de asterixis, observándose que ambos grupos presentan mejoría significativa de la encefalopatía tras el tratamiento con enemas (Grafica 1.1, 2.1 y 3.1).

Posteriormente, con el objetivo de valorar en cuál de los grupos se lograba un efecto más temprano de los enemas, se realizó un análisis post-hoc mediante el estadístico de prueba de rangos con signo de Wilcoxon, comparando de manera intragrupal y pareado, las diferentes mediciones de la escala de West-Haven, prueba de secuencia de números NCT-A y grado de asterixis, realizadas a su ingreso, a las 12 horas, a las 24 horas, a las 36 horas y a las 48 horas. Las comparaciones se realizaron de la siguiente manera: medición basal vs medición 12 horas, medición 12 horas vs medición 24 horas, medición 24 horas vs medición 36 horas, medición 36 horas vs medición 48 horas y finalmente se compararon todas las mediciones vs medición 48 horas. Los resultados obtenidos muestran que ambos grupos lograron una mejoría significativa de la encefalopatía a la primera valoración posterior a la administración de enemas; a excepción de la primera valoración de la prueba de secuencia de números NCT-A en el grupo de lactosa. Sin embargo, en la siguiente valoración (a las 24 horas) si logró mostrar una diferencia significativa (Tabla 2.2, 3.2 y 4.2),

Una vez corroborada la respuesta en general a ambos tipos de enemas, se prosiguió a realizar comparación de medianas entre grupos mediante la prueba de U de Mann-Whitney, con el objetivo de valorar si existe diferencia significativa en las múltiples valoraciones entre grupos en las variables de escala de West-Haven, prueba de secuencia de números NCT-A y grado de asterixis. Con excepción de la valoración de la escala de West-Haven a las 36 horas posterior a la administración de enemas, la cual muestra una diferencia significativa a favor del grupo de enemas de lactosa. En el resto de las valoraciones tanto para la escala de West-Haven, prueba de secuencia de

números NTC-A y grado de asterixis, no se evidenció una diferencia significativa entre grupos en las diferentes mediciones realizadas (Grafica 1.2, 2.2 y 3.2)

Finalmente se realizó un análisis del efecto de los enemas sobre la química sanguínea y electrolitos observándose una disminución significativa de la creatinina en ambos grupos, y sin algún otro cambio significativo en el resto de los laboratoriales en comparación a las condiciones basales (Grafica 4.1 – 4.6)

Para cada una de las variables utilizadas para valorar respuesta a tratamiento se presentarán resultados de análisis descriptivo e inferencial en el siguiente orden:

- 1.-Descripción de medidas de centralización y dispersión.
- 2.- Valoración de respuesta a tratamiento de manera intragrupal mediante prueba de ANOVA de Friedman.
- 3.- Análisis post-hoc de la respuesta intragrupal e intermediciones mediante de prueba de rangos con signo de Wilcoxon.
- 4.-Comparación de medianas entre grupos mediante la prueba de U de Mann-Whitney.

Para las variables que permiten valora efecto sobre química sanguínea y electrolitos séricos se presentan resultados de análisis descriptivo e inferencial en el siguiente orden:

- 1.-Descripción de medidas de centralización y dispersión.
- 2.- Valoración de respuesta a tratamiento de manera intragrupal mediante prueba de ANOVA de Friedman.

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y laboratoriales de los grupos en estudio.

		Enemas Lactulosa (n=8)	Enemas Lactosa (n=8)	p*
Edad (Q1-Q3)		72 (65-78)	66 (58-71)	0.619
Sexo: Masculino (%)		3 (37.5%)	5 (62.5%)	-
Escolaridad(Q1-Q3)		12(6.5-16.4)	10.5 (6.2-14.2)	1.000
IMC (Q1-Q3)		24.6 (20.6-26.0)	24.5(22.2-25.7)	1.000
Etiología (%)	Alcohol	3 (37.5%)	4 (50%)	-
	No filiada	3 (37.5%)	2 (25%)	-
	Virus de hepatitis C	1 (12.5%)	1(12.5%)	-
	Hepatitis autoinmune	1 (12.5%)	0	-
	Colangitis biliar primaria	0	1 (12.5%)	-
Child Pugh (Q1-Q3)		9 (8-10.7)	9.5 (8.2-10.7)	1.000
MELD-Na(Q1-Q3)		19 (12.5-27)	26 (20.2-35.0)	0.619
Precipitante (%)	Hemorragia gastrointestinal	1 (12.5%)	3 (37.5%)	-
	Infección	3 (37.5%)	5 (62.5%)	-
	Estreñimiento	0	0	-
	Diuréticos	1 (12.5%)	0	-
	Desconocido	3 (37.5%)	0	-
West-Haven III (%)		100%	87%	1.000
Laboratorios basales (Q1-Q3)	INR	1.46 (1.2-1.8)	1.70 (1.4-2.2)	0.315
	Hemoglobina	13.3 (11.3-14.9)	9.7 (8.9-11.5)	0.132
	Leucocitos	5.3 (3.1-10.6)	9.8 (4.4-18.4)	1.000
	Plaquetas	170 (113-236)	102 (39-184)	0.619
	BUN	32.5 (17.7-72.7)	37.5 (25.2-49.2)	1.000
	Urea	69.9 (38.0-154.7)	79.2 (51.2-105.5)	1.000
	Creatinina	1.59 (0.8-1.7)	3.00 (1.3-4.8)	0.619
	Sodio	134 (130.7-139)	135.5 (132.5-137.7)	1.000
	Potasio	4.3 (3.6-5.3)	4.5 (3.8-5.2)	1.000
Cloro	99.9 (96.2-104.1)	95.5 (87.1-101.7)	0.619	

* Estadístico de prueba de U de Mann-Whitney.

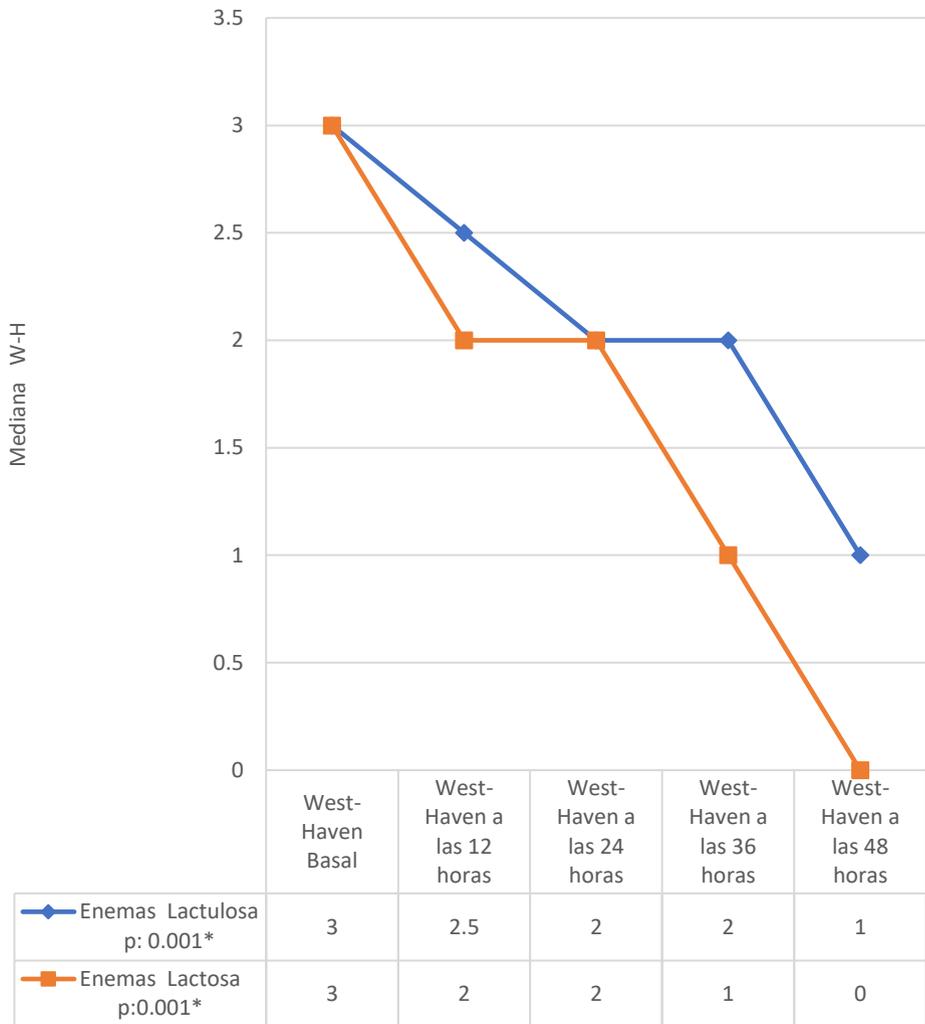
RESULTADOS DE VALORACION MEDIANTE ESCALA WEST-HAVEN

Tabla 2.1 Estadísticos descriptivos de efecto de enemas sobre escala de West-Haven

Enema		N	Mediana	Min	Max	25*	50*	75*
West-Haven Basal	LACTULOSA	8	3	3	3	3	3	3
	LACTOSA	8	3	3	3	3	3	3
West-Haven a las 12 horas	LACTULOSA	8	2.5	2	3	2.	2.50	3
	LACTOSA	8	2	1	3	2	2	3
West-Haven a las 24 horas	LACTULOSA	8	2	1	3	2	2	2.75
	LACTOSA	8	2	2	2	2	2	2
West-Haven a las 36 horas	LACTULOSA	8	2	0	2	1	2	2
	LACTOSA	8	1	0	1	0	1	1
West-Haven a las 48 horas	LACTULOSA	8	1	0	2	0	1	1
	LACTOSA	8	0'	0	1	0	0	1

* Percentiles

Gráfica 1.1 Respuesta intragrupal a enemas valorado mediante la escala de West- Haven



*Estadístico de Prueba ANOVA de Friedman

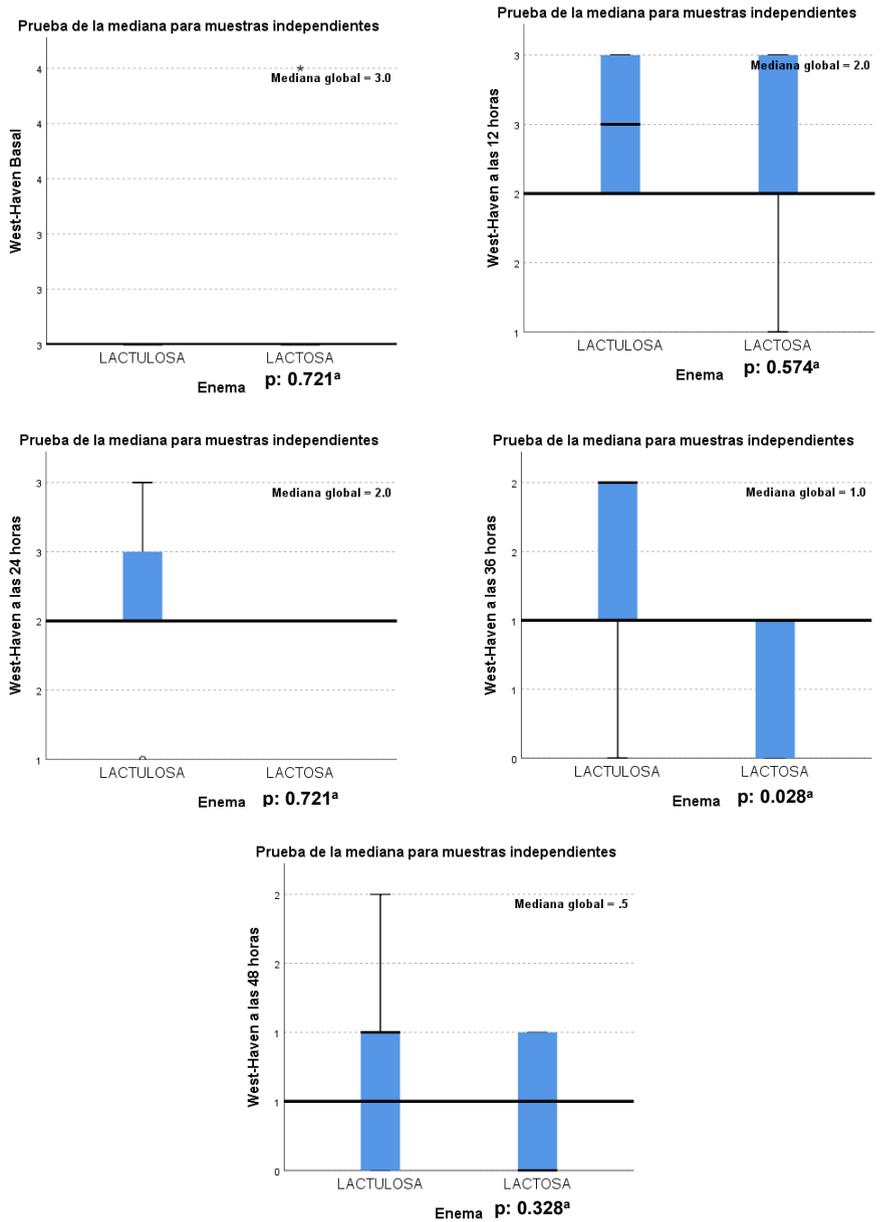
Tabla 2.2 Comparación de respuesta horario vs horario de manera intragrupal mediante escala de West-Haven.

	Enemas Lactulosa		Enemas Lactosa	
	Z	Sig. Asintótica (bilateral)	Z	Sig. Asintótica (bilateral)
West-Haven a las 12 horas - West-Haven Basal	-2.000 ^b	0.046^a	-2.333 ^b	0.020^a
West-Haven a las 24 horas - West-Haven a las 12 hora	-1.732 ^b	0.083 ^a	-1.000 ^b	0.317 ^a
West-Haven a las 36 horas - West-Haven a las 24 horas	-1.890 ^b	0.059 ^a	-2.598 ^b	0.009^a
West-Haven a las 48 horas - West-Haven a las 36 horas	-2.449 ^b	0.014^a	-1.000 ^b	0.317 ^a
West-Haven a las 24 horas - West-Haven Basal	-2.333 ^b	0.020^a	-2.714 ^b	0.007^a
West-Haven a las 36 horas - West-Haven Basal	-2.588 ^b	0.010^a	-2.585 ^b	0.010^a
West-Haven a las 48 horas - West-Haven Basal	-2.565 ^b	0.010^a	-2.640 ^b	0.008^a

a. Estadísticos de prueba de rangos con signo de Wilcoxon

b. Se basa en rangos positivos.

Gráfica 1.2 Comparación de medianas de la escala de West-Haven entre grupos de enemas.



a. Estadísticos de prueba U de Mann-Whitney

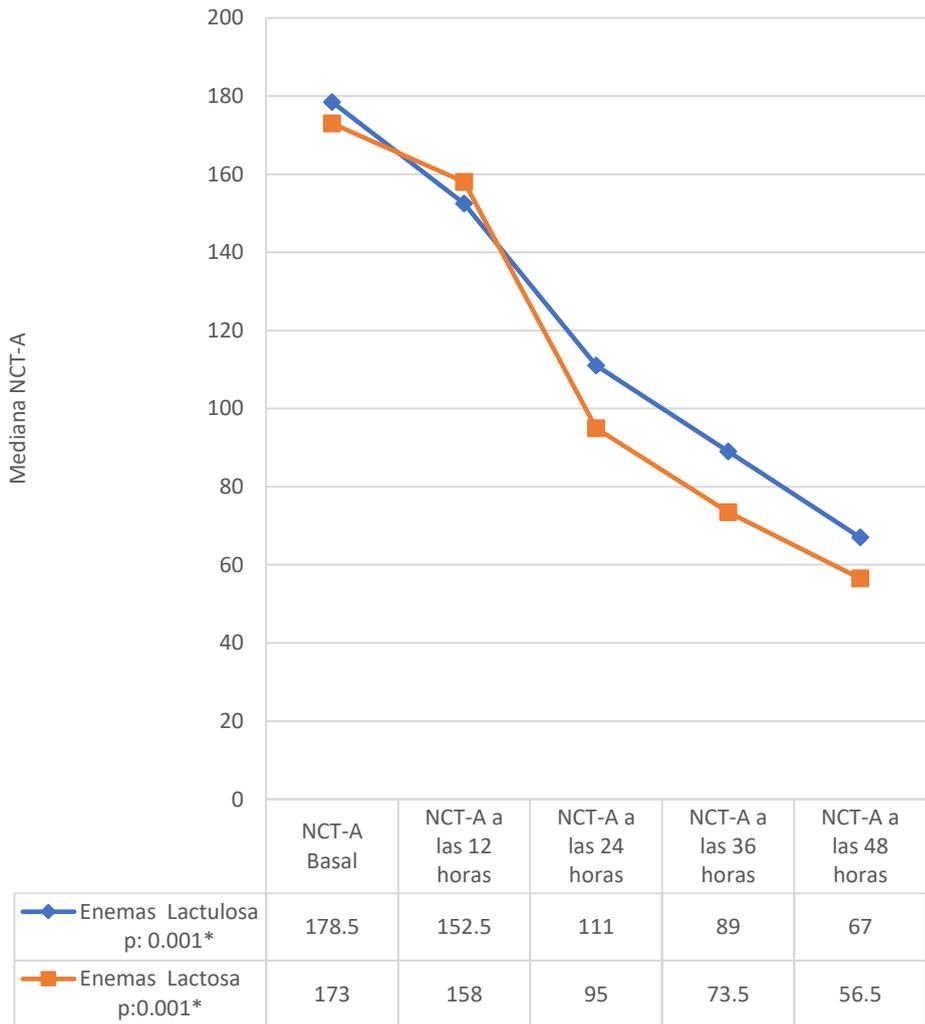
RESULTADOS DE VALORACION MEDIANTE PRUEBA DE SECUENCIA DE NUMEROS NCT-A

Tabla 3.1 Estadísticos descriptivos de efecto de enemas sobre NTC-A.

Enema		N	Mediana	Min	Max	25*	50*	75*
NCT-A Basal	LACTULOSA	6	178.50	147	195	163.50	178.50	189.75
	LACTOSA	7	173.00	145	197	149.00	173.00	178.00
NCT-A a las 12 horas	LACTULOSA	6	152.50	83	192	143.50	152.50	181.75
	LACTOSA	7	158.00	84	184	103.00	158.00	166.00
NCT-A a las 24 horas	LACTULOSA	6	111	77	184	93.25	111.00	158.75
	LACTOSA	7	95	67	156	81.50	95.00	137.00
NCT-A a las 36 horas	LACTULOSA	6	89	61	156	69.00	89.00	129.00
	LACTOSA	7	73.5	54	99	59.25	73.50	88.00
NCT-A a las 48 horas	LACTULOSA	6	67	55	101	59.75	67.00	87.00
	LACTOSA	7	56.5	44	74	53.75	56.50	65.75

* Percentiles

Gráfica 2.1 Respuesta intragrupal a enemas valorado mediante prueba de secuencia de números NCT-A



*Estadístico de Prueba ANOVA de Friedman

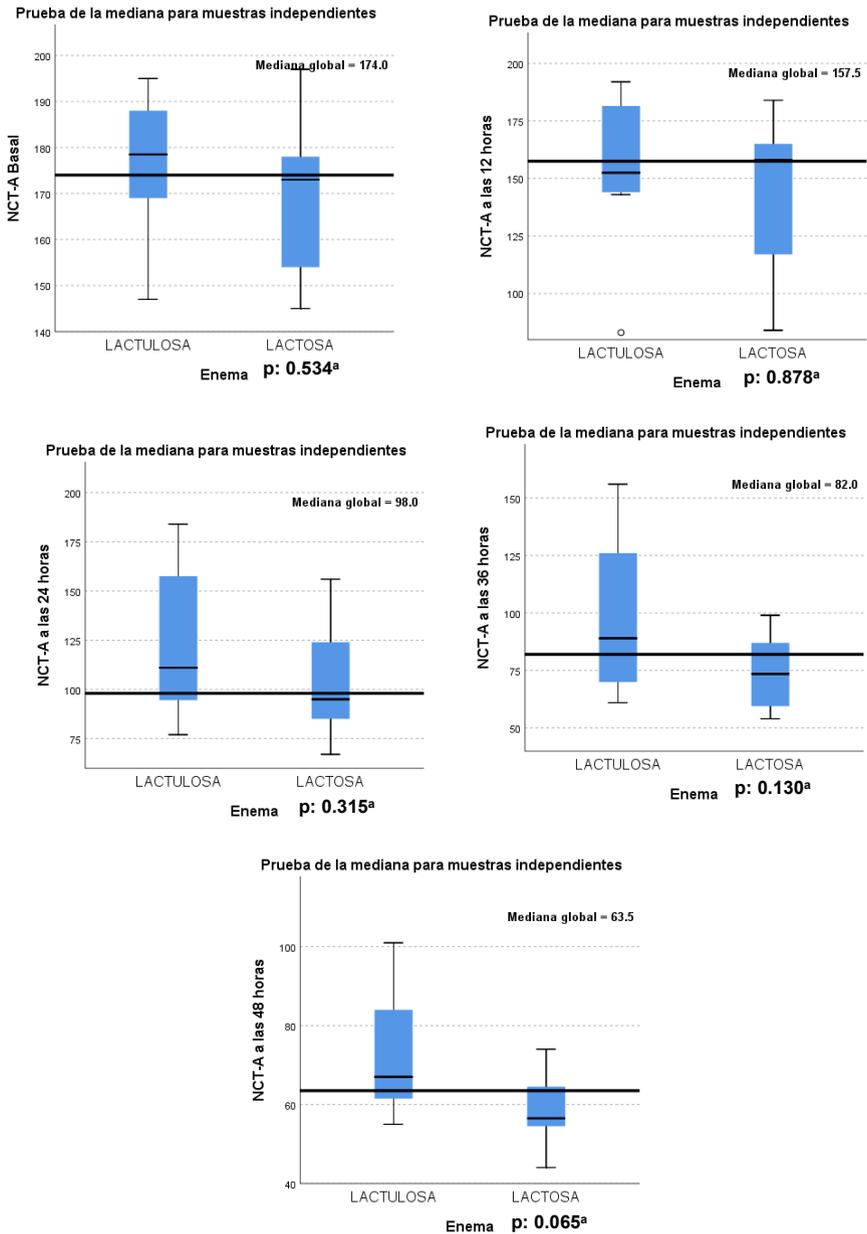
Tabla 3.2 Comparación de respuesta horario vs horario de manera intragrupal mediante prueba de secuencia de números NCT-A

	Enemas Lactulosa		Enemas Lactosa	
	Z	Sig. Asintótica (bilateral)	Z	Sig. Asintótica (bilateral)
NCT-A a las 12 horas - NCT-A Basal	-2.201 ^b	0.028	-1.859 ^b	0.063
NCT-A a las 24 horas - NCT-A a las 12 horas	-2.380 ^b	0.017	-2.521 ^b	0.012
NCT-A a las 36 horas - NCT-A a las 24 horas	-2.524 ^b	0.012	-2.521 ^b	0.012
NCT-A a las 48 horas - NCT-A a las 36 horas	-2.527 ^b	0.012	--2.252 ^b	0.024
NCT-A a las 24 horas - NCT-A Basal	-2.201 ^b	0.028	-2.371 ^b	0.018
NCT-A a las 36 horas - NCT-A Basal	-2.201 ^b	0.028	-2.366 ^b	0.018
NCT-A a las 48 horas - NCT-A Basal	-2.201 ^b	0.028	-2.366 ^b	0.018

a. Estadísticos de prueba de rangos con signo de Wilcoxon

b. Se basa en rangos positivos.

Gráfica 2.2 Comparación de medianas de la prueba de secuencia de números NCT-A entre grupos de enemas.



a. Estadísticos de prueba U de Mann-Whitney

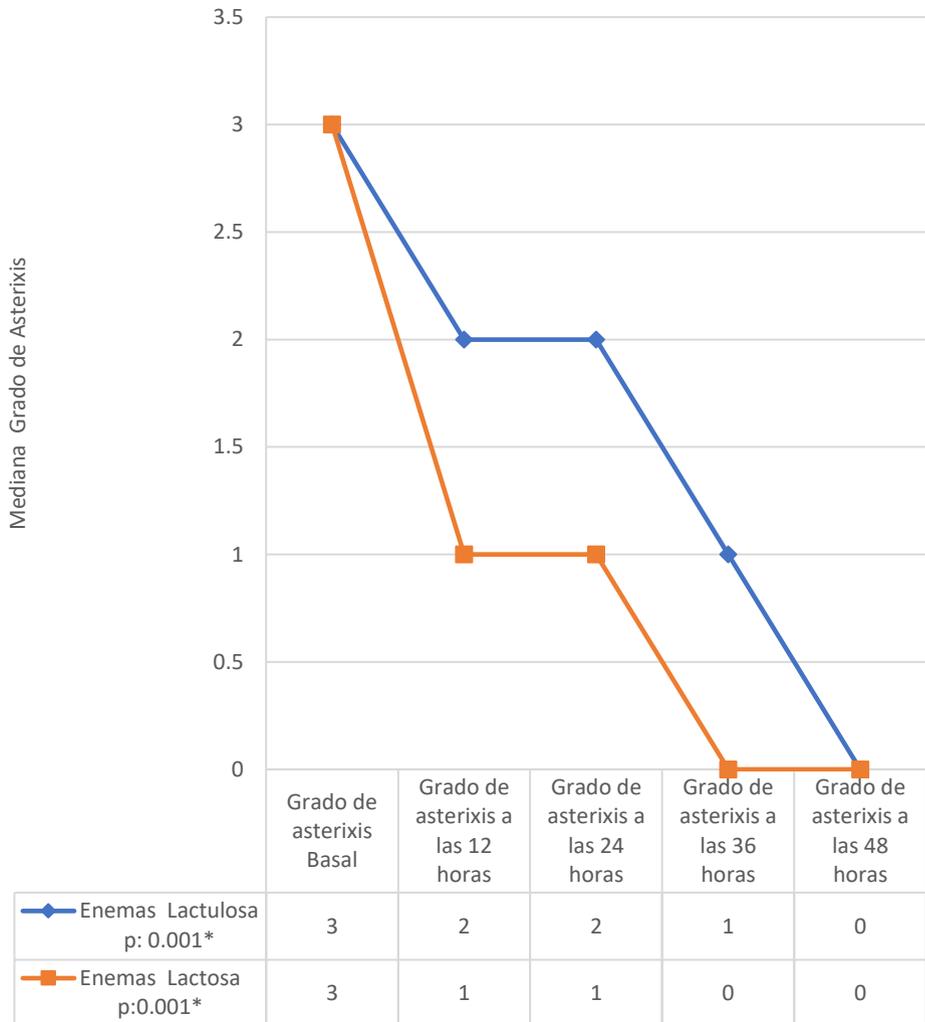
RESULTADOS DE VALORACION MEDIANTE GRADO DE ASTERIXIS

Tabla 4.1 Estadísticos descriptivos de efecto de enemas sobre el grado de asterixis.

		Enema						
		N	Mediana	Min	Max	25*	50*	75*
Grado de asterixis Basal	LACTULOSA	8	3	2	4	2	3	2
	LACTOSA	7	3	2	3	2	3	2
Grado de asterixis a las 12 horas	LACTULOSA	8	2	1	3	1.25	2	1.25
	LACTOSA	8	1	0	3	1	1	1
Grado de asterixis a las 24 horas	LACTULOSA	8	2	1	2	1	2	1
	LACTOSA	8	1	1	2	1	1	1
Grado de asterixis a las 36 horas	LACTULOSA	8	1	0	1	0	1	0
	LACTOSA	8	0	0	2	0	0	0
Grado de asterixis a las 48 horas	LACTULOSA	8	0	0	1	0	0	0
	LACTOSA	8	0	0	0	0	0	0

* Percentiles

Gráfica 3.1 Respuesta intragrupal a enemas valorado mediante grado de asterixis.



*Estadístico de Prueba ANOVA de Friedman

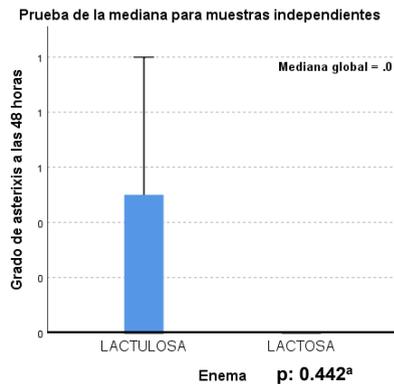
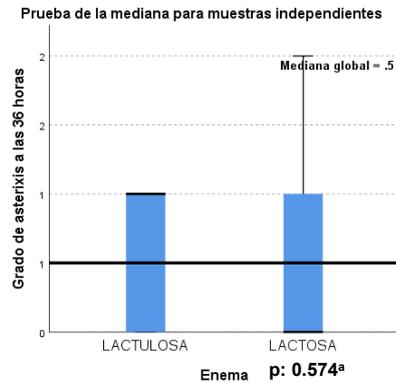
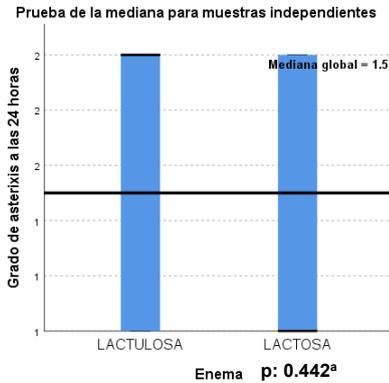
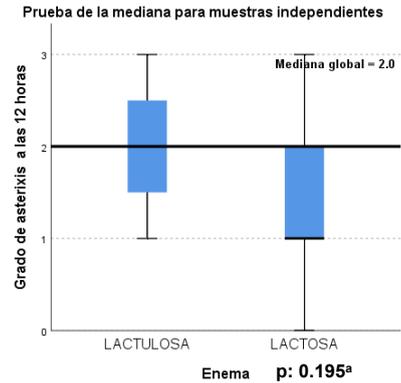
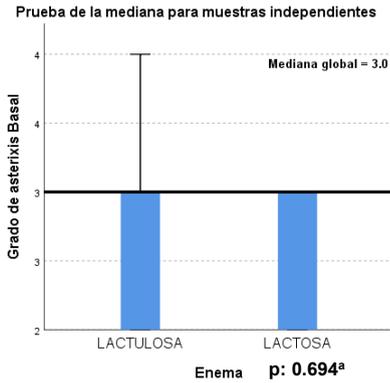
Tabla 4.2 Comparación de respuesta horario vs horario de manera intragrupal mediante grado de asterixis.

	Enemas Lactulosa		Enemas Lactosa	
	Z	Sig. Asintótica (bilateral)	Z	Sig. Asintótica (bilateral)
Grado de asterixis a las 12 horas - Grado de asterixis Basal	-2.121 ^b	0.034	-2.060 ^b	.039
Grado de asterixis a las 24 horas - Grado de asterixis a las 12 horas	-1.732 ^b	0.083	.000 ^c	1.000
Grado de asterixis a las 36 horas - Grado de asterixis a las 24 horas	-2.530 ^b	0.011	-2.646 ^b	0.008
Grado de asterixis a las 48 horas - Grado de asterixis a las 36 horas	-1.732 ^b	0.083	-1.633 ^b	0.102
Grado de asterixis a las 24 horas - Grado de asterixis Basal	-2.460 ^b	0.014	-2.121 ^b	0.034
Grado de asterixis a las 36 horas - Grado de asterixis Basal	-2.549 ^b	0.011	-2.414 ^b	0.016
Grado de asterixis a las 48 horas - Grado de asterixis Basal	-2.546 ^b	0.011	-2.428 ^b	0.015

a. Estadísticos de prueba de rangos con signo de Wilcoxon

b. Se basa en rangos positivos.

Gráfica 3.2 Comparación de medianas del grado de asterixis entre grupos de enemas.



a. Estadísticos de prueba U de Mann-Whitney

RESULTADOS DE VALORACION EFECTO DE ENEMAS SOBRE LABORATORIOS.

Tabla 5.1 Estadísticos descriptivos de efecto de enemas sobre química sanguínea y electrolitos.

		Mediana	25	50	75	p*
BUN Basal	LACTULOSA	32.5	25	50	75	0.798
	LACTOSA	37.5	17.72	32.50	72.75	
BUN a las 12 horas	LACTULOSA	36.00	25.25	37.50	49.25	
	LACTOSA	48.5	18.11	36.00	55.00	
BUN a las 24 horas	LACTULOSA	37.00	30.00	48.50	62.71	
	LACTOSA	42.68	14.20	37.00	64.75	
BUN a las 36 horas	LACTULOSA	27.00	31.66	42.68	61.25	
	LACTOSA	41.90	13.17	27.00	59.75	
BUN a las 48 horas	LACTULOSA	22.30	15.87	41.90	54.71	
	LACTOSA	37.15	11.40	22.30	58.55	
Urea Basal	LACTULOSA	69.90	12.64	37.15	48.52	0.798
	LACTOSA	79.20	38.07	69.90	154.75	
Urea a las 12 horas	LACTULOSA	76.45	51.25	79.20	105.47	
	LACTOSA	102.50	38.95	76.45	117.42	
Urea a las 24 horas	LACTULOSA	79.50	63.50	102.50	134.15	
	LACTOSA	91.10	30.65	79.50	138.20	
Urea a las 36 horas	LACTULOSA	54.79	67.50	91.10	131.25	
	LACTOSA	74.00	28.30	54.79	127.08	
Urea a las 48 horas	LACTULOSA	40.21	32.20	74.00	116.62	
	LACTOSA	77.69	19.33	40.21	100.24	

*Estadísticos de prueba U de Mann-Whitney

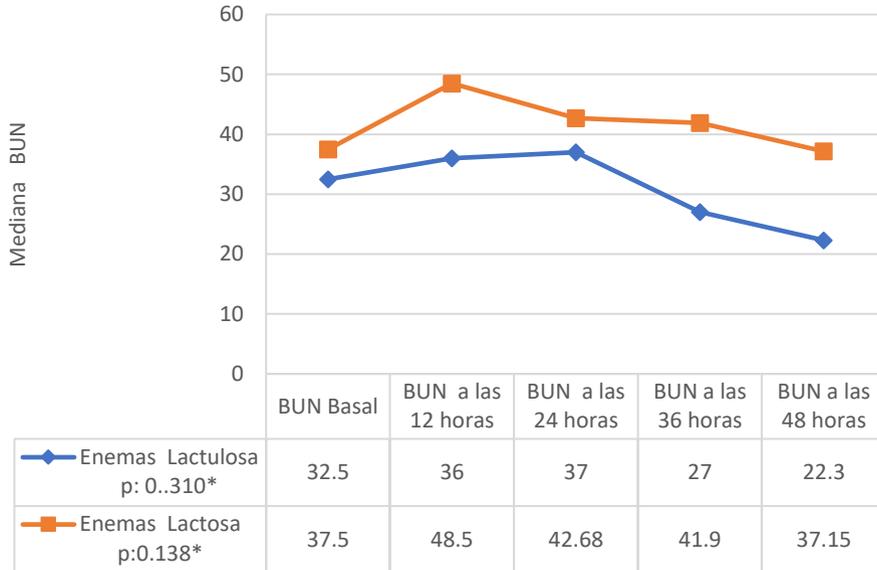
Creatinina Basal	LACTULOSA	1.59	29.07	77.69	106.11	0.161
	LACTOSA	3.00	0.78	1.59	1.73	
Creatinina a las 12 horas	LACTULOSA	1.43	1.28	3.00	4.80	
	LACTOSA	2.46	0.55	1.43	1.82	
Creatinina a las 24 horas	LACTULOSA	1.35	1.11	2.46	3.93	
	LACTOSA	1.76	0.45	1.35	1.81	
Creatinina a las 36 horas	LACTULOSA	1.18	1.02	1.76	2.95	
	LACTOSA	1.58	0.57	1.18	1.69	
Creatinina a las 48 horas	LACTULOSA	1.00	1.04	1.58	3.09	
	LACTOSA	1.52	0.41	1.00	1.59	
Sodio Basal	LACTULOSA	134.00	0.95	1.52	2.22	0.721
	LACTOSA	135.50	130.75	134.00	139.00	
Sodio a las 12 horas	LACTULOSA	138.00	132.50	135.50	137.75	
	LACTOSA	140.00	132.50	138.00	140.00	
Sodio a las 24 horas	LACTULOSA	139.00	135.00	140.00	147.25	
	LACTOSA	139.00	135.25	139.00	142.75	
Sodio a las 36 horas	LACTULOSA	140.00	133.50	139.00	146.50	
	LACTOSA	137.50	138.00	140.00	143.25	
Sodio a las 48 horas	LACTULOSA	137.50	135.50	137.50	143.50	
	LACTOSA	138.50	137.00	137.50	141.50	

*Estadísticos de prueba U de Mann-Whitney

Potasio Basal	LACTULOSA	4.35	134.50	138.50	140.75	0.959
	LACTOSA	4.54	3.67	4.35	5.32	
Potasio a las 12 horas	LACTULOSA	4.08	3.79	4.54	5.20	
	LACTOSA	3.55	3.28	4.08	4.52	
Potasio a las 24 horas	LACTULOSA	3.74	2.95	3.55	4.87	
	LACTOSA	3.75	3.41	3.74	4.61	
Potasio a las 36 horas	LACTULOSA	3.83	3.40	3.75	4.08	
	LACTOSA	4.22	3.51	3.83	4.26	
Potasio a las 48 horas	LACTULOSA	3.54	3.87	4.22	4.48	
	LACTOSA	3.82	3.42	3.54	4.05	
Cloro Basal	LACTULOSA	99.95	3.63	3.82	4.43	0.234
	LACTOSA	95.50	96.25	99.95	104.15	
Cloro a las 12 horas	LACTULOSA	103.00	87.10	95.50	101.75	
	LACTOSA	104.00	96.50	103.00	110.27	
Cloro a las 24 horas	LACTULOSA	107.60	91.25	104.00	110.47	
	LACTOSA	105.60	100.22	107.60	109.42	
Cloro a las 36 horas	LACTULOSA	106.35	97.25	105.60	113.25	
	LACTOSA	103.50	104.00	106.35	109.55	
Cloro a las 48 horas	LACTULOSA	106.00	100.00	103.50	105.30	
	LACTOSA	100.70	101.75	106.00	109.87	

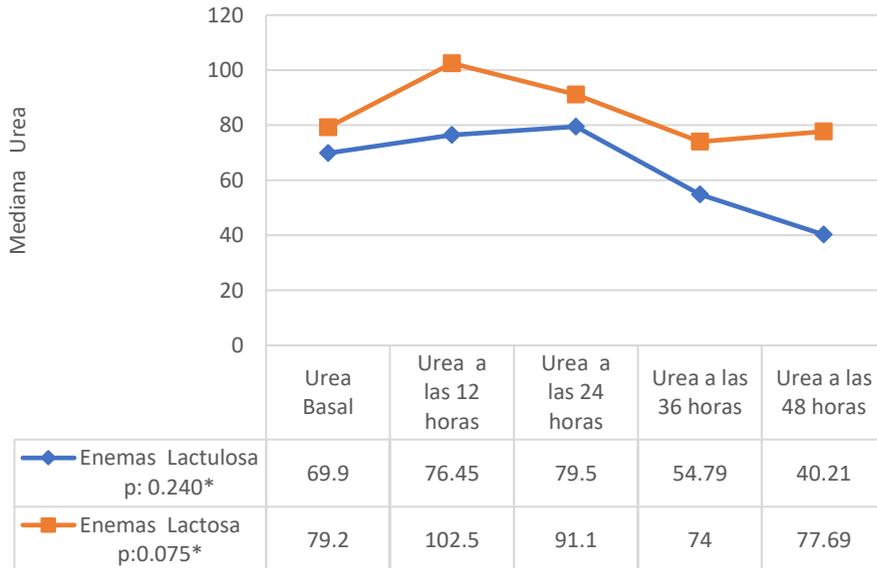
* Estadísticos de prueba U de Mann-Whitney

Gráfica 4.1 Efecto de los enemas sobre BUN.



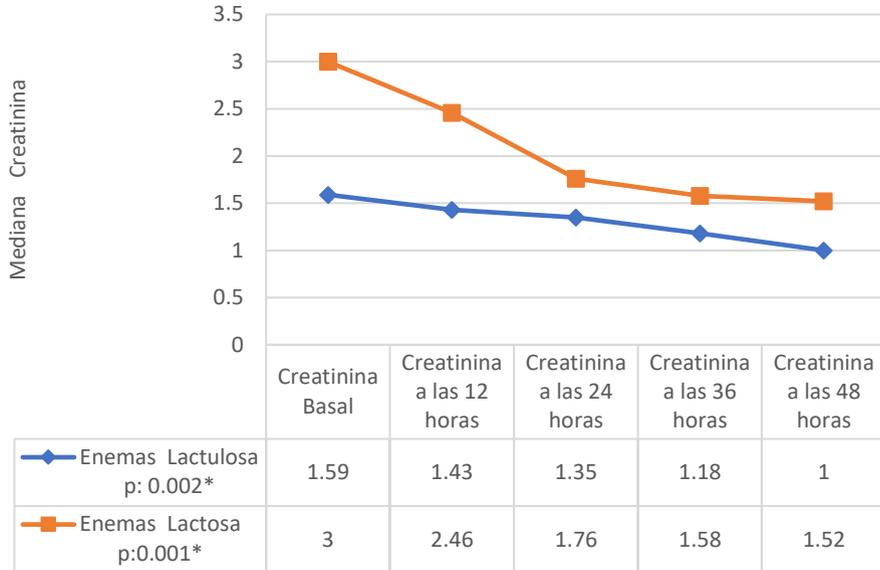
*Estadístico de Prueba ANOVA de Friedman

Gráfica 4.2 Efecto de los enemas sobre urea.



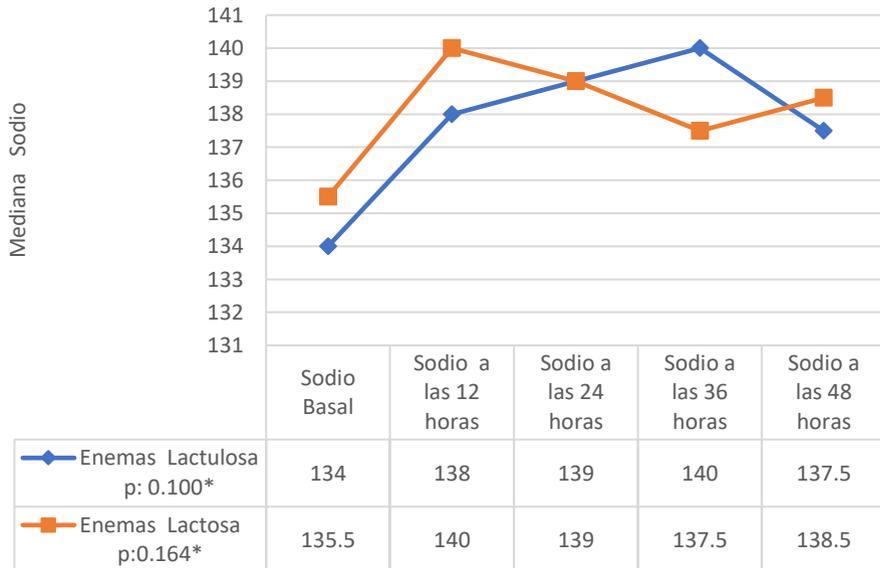
*Estadístico de Prueba ANOVA de Friedman

Gráfica 4.3 Efecto de los enemas sobre creatinina.



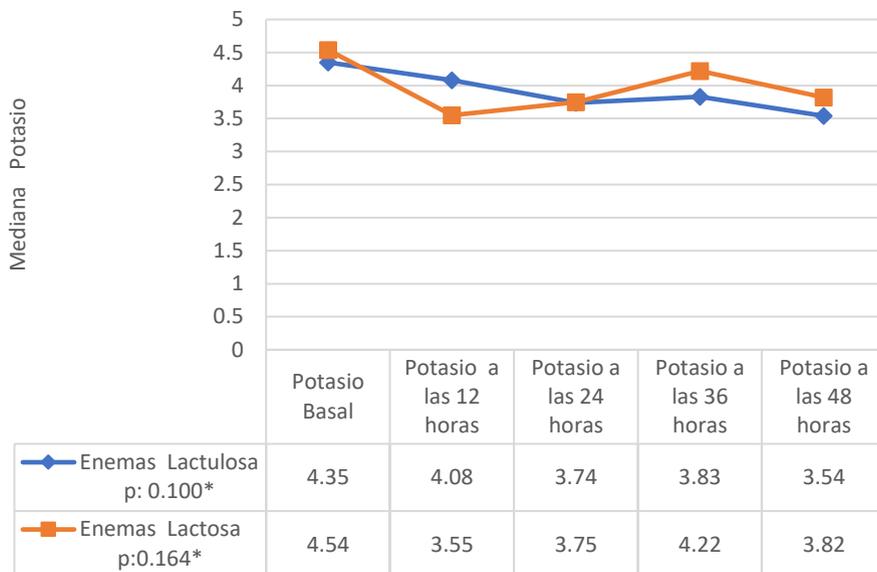
*Estadístico de Prueba de Friedman

Gráfica 4.4 Efecto de los enemas sobre sodio sérico.



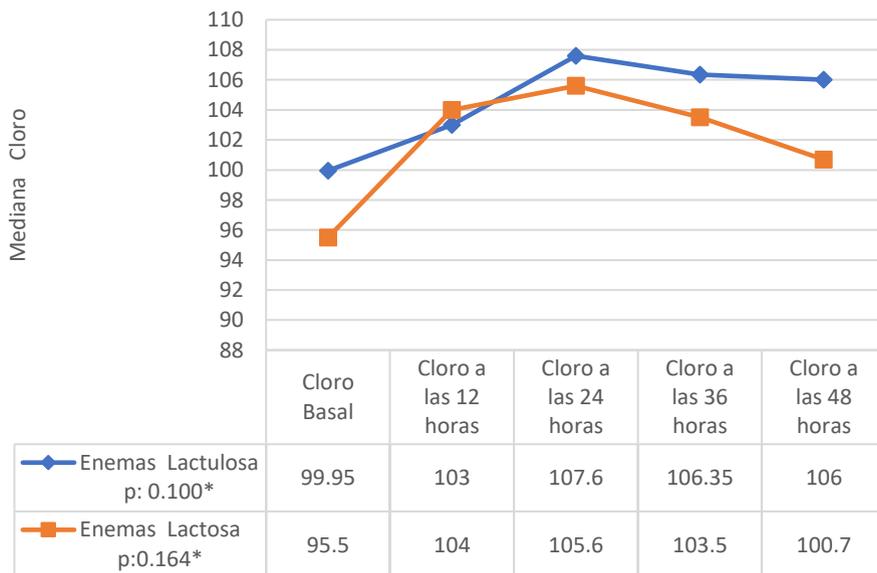
*Estadístico de Prueba ANOVA de Friedman

Gráfica 4.5 Efecto de los enemas sobre potasio sérico.



*Estadístico de Prueba ANOVA de Friedman

Gráfica 4.6 Efecto de los enemas sobre cloro sérico



*Estadístico de Prueba ANOVA de Friedman

ANALISIS

El tratamiento de la encefalopatía hepática (EH) implica especialmente tratar los factores precipitantes y administrar terapias para reducir el amoníaco, como los disacáridos no absorbibles. (10)

Los disacáridos no absorbibles ejercen su acción al ser catabolizados por la flora bacteriana a ácidos grasos de cadena corta (por ejemplo, ácido láctico y ácido acético) que reducen el pH del colon. (11) Esto a su vez, favorece la formación de NH_4^+ no absorbible a partir de NH_3 , atrapando NH_4^+ en el colon y reduciendo así las concentraciones plasmáticas de amoníaco. (12) (13) Además los disacáridos no absorbibles también causan un aumento de 4 veces en la excreción fecal de nitrógeno debido a su efecto catártico. (10)

Entre los disacáridos no absorbibles comúnmente mencionados en la literatura y con mayor cantidad de estudios realizados se encuentran lactulosa y lactitol (14) (10). La lactosa también es un disacárido no absorbible, el cual ha sido menos estudiado y comúnmente se utiliza en poblaciones con deficiencia de lactasa. (14)

En un estudio comparativo, aleatorizado, doble ciego de enemas de lactosa más tabletas de placebo versus enemas de almidón más tabletas de neomicina realizado en México por Uribe et. al. en 1981, se concluyó que los enemas de lactosa son un tratamiento seguro y efectivo para la encefalopatía sistémica portal aguda. (15)

Se ha elegido comparar los enemas de lactosa con el tratamiento estándar (lactulosa), dada la ausencia de estudios que comparen enemas de lactosa y lactulosa, aunado a que con frecuencia se utilizan para manejar pacientes con encefalopatía hepática en México (16) y son utilizados en el 100% de los casos de encefalopatía hepática profunda (grado III-IV de WH) en nuestro hospital. Esto es debido a que es una alternativa menos costosa a la lactulosa; (14) estimándose en abril de 2020 un costo aproximadamente de 28 a 45 pesos por enema de lactosa y 134 a 185 pesos por enema de lactulosa. Es decir, de 4.1 a 4.7 veces más barato el enema de lactosa.

En nuestro estudio posterior a corroborar que existe respuesta significativa al tratamiento mediante enemas en cada uno de los grupos, valorada mediante las escalas de WH, prueba de secuencia de números (NCT-A) y grado de asterixis ($p < 0.0001$ en todas las escalas de ambos grupos), y además partiendo de que no existen diferencias basales significativas entre grupos en cada una de las valoraciones realizadas a través de las 3 diferentes escalas; se procedió a comparar medianas entre grupos, evidenciando que a excepción de la medición de la escala de WH a las 36 horas (WH: lactulosa: 2 vs lactosa: 1; $p: 0.028$), no existe diferencia significativa entre el resto de mediciones realizadas a las 12 horas [(WH: lactulosa: 2.5 vs lactosa: 2; $p: 0.574$), (NCT-A: lactulosa: 152.5 vs

lactosa: 158; p:0.878) (GA: lactulosa: 2 vs lactosa: 1; p:0.195)], mediciones a las 24 horas [(WH: lactulosa: 2 vs lactosa: 2. ; p:0.721), (NCT-A: lactulosa:111 vs lactosa: 95; p:0.315), (GA: lactulosa: 2 vs lactosa:1; p: 0.442)], mediciones a las 36 horas [(NTC-A: lactulosa: 89 vs lactosa:73.5; p:0.130), (GA: lactulosa:1 vs lactosa:0; p:0.574)] y mediciones a las 48 horas [(lactulosa:1 vs lactosa:0; p:0.328), (NTC-A: lactulosa: 67 vs lactosa:56.5; p:0.065), (GA: lactulosa:0 y lactosa:0; p:0.442)].

De igual manera que en estudios previos realizados con enemas de lactosa, no hubo cambio alguno significativo de electrolitos séricos (sodio, potasio y cloro), ni en urea y BUN (15); sin embargo se observó una disminución significativa de la creatinina, la cual no debe ser atribuida a los enemas, dado que concomitantemente a los pacientes que ingresaron con lesión renal mayor a grado 1A en escala de AKI, se les ofreció reto de albumina, aunado a reposición de volumen en y retiro de nefrotóxicos en caso necesario.

Nuestro estudio tiene limitaciones potenciales que deben tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados. Primero, la muestra estudiada es realmente pequeña, de un solo centro y de distribución no paramétrica, lo que resta potencia al análisis realizado. Además, nuestra población era poseedora de un grado avanzado de deterioro de la función renal, sin embargo, ninguno de ellos en terapia de sustitución de la función renal. Segundo no fue posible apegarse por completo al diseño metodológico, dado que en las proyecciones iniciales se planeaba introducir una medición neurofisiológica mediante electroencefalografía. Sin embargo, debido a que solo se cuenta con un solo equipo fijo de electroencefalografía en nuestro centro hospitalario, y a que este se encuentra totalmente ocupado durante el turno matutino y vespertino, se decidió prescindir de esta prueba. Así mismo, para poder comparar nuestros resultados con otros estudios realizados previamente mediante enemas de disacáridos no absorbibles, hubiese sido importante medir: amonio sérico, así como valorar cambios sobre el pH de colon. Y por último las mediciones tanto del as escalas para valorar mejoría clínica y de la química sanguínea y electrolitos se realizaron de manera arbitraria cada 12 horas.

CONCLUSIÓN

Los resultados del presente estudio sugieren que los enemas de lactosa son tan eficaces y de inicio de acción tan rápido como los de lactulosa para tratamiento de encefalopatía profunda. Además, no causan cambios significativos sobre la química sanguínea.

Se requieren estudios con mayor número de pacientes, multicéntricos, cegados, aleatorizados, y con un protocolo estricto que permita controlar variables confusoras, así como un mayor tiempo de seguimiento.

ANEXOS

Anexo 1. Formato de consentimiento informado.

ISSSTE Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos
Avenida Universidad 1321 Col. Florida Del. Álvaro Obregón, Ciudad de México

Fecha: _____

Título del estudio: Eficacia de enemas de Lactosa vs Lactulosa en el manejo de encefalopatía hepática.

Investigador principal: Dra. Alberto Romero Lozania. Ced. Prof. 10644511

Yo _____, de _____ años de edad acepto mi participación de manera libre y voluntaria en el presente protocolo de investigación, en el entendido que:

El objetivo del estudio es comparar si los enemas de lactosa son tan eficaces como los enemas de lactulosa para tratamiento de encefalopatía hepática profunda (grado III y IV).

Duración aproximada del estudio es e 1 año, el tiempo mínimo por el que será sometido a enemas (vía intra-rectal cada 6 horas), seguimiento laboratorial (cada 12 horas), aplicación de la prueba de lápiz papel de secuencia de números: NTC-A (cada 12 horas) y valoración del grado de asterixis (cada 12 horas) será de 48 horas; sin embargo si el paciente ameritara prolongar por mayor tiempo el uso de enemas, así se hará.

Se me ha explicado detalladamente los beneficios del estudio (mejoría/abortar el grado de encefalopatía) y sus riesgos (reacción adversa al fármaco).

Se han contestado todas mis preguntas y dudas sobre el estudio.

Mis datos personales serán manejados de forma confidencial y no se publicará mi nombre, ni historial clínico.

Puedo retirarme del estudio en cualquier momento, sin necesidad de explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Se me ha entregado copia de esta carta de consentimiento informado fechada y firmada.

Nombre y firma del participante

Dra. Ruth Lizeth Robles Rodríguez
Investigador principal

Testigo

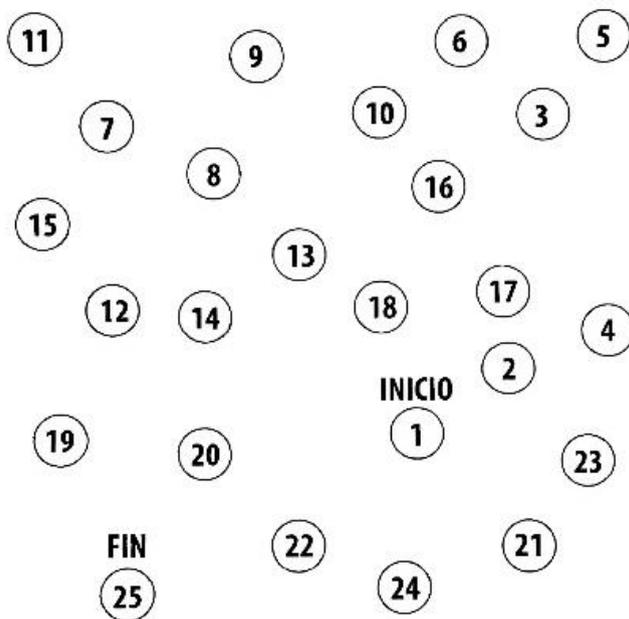
Anexo 2. Prueba de secuencia de números. (NTC-A)

Nombre del paciente: _____

Fecha de nacimiento: _____

Fecha de la prueba: _____ Hora de la prueba: _____

Tiempo de la prueba: _____ Último número conectado: _____



Anexo 3. Definición y criterios operativos del grado de asterixis.

VARIABLE	DEFINICION	CRITERIO OPERATIVO
Asterixis	<p>Manifestación neuromuscular caracterizada por temblor aleteante que aparece al hacer que el paciente extienda los brazos con las manos en dorsiflexión.</p>	<p>Grado 0= no aleteo</p> <p>Grado 1= raro (> 3 aleteos en 30 segundos)</p> <p>Grado 2 = alteo irregular ocasional (3 a 5 aleteos en 30 segundos)</p> <p>Grado 3= aleteo frecuente (6 a 10 aleteos en 30 segundos)</p> <p>Grado 4 = alteo casi continuo o paciente en coma o incapaz de mantener la dorsiflexión de la palma.</p>

Anexo 4. Definición y criterios operativos de la escala de West-Haven.

CLASIFICACIÓN WEST-HAVEN	DESCRIPCIÓN	CRITERIOS OPERATIVOS
<i>Grado I</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de conciencia trivial. • Euforia o ansiedad. • Capacidad de atención disminuida. • Deterioro de la capacidad de sumar o restar • Ritmo de sueño alterado 	A pesar de estar orientado en tiempo y espacio (ver más abajo), el paciente parece tener algún deterioro conductual/ cognitivo con respecto a su estándar en el examen clínico, o para los cuidadores.
<i>Grado II</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Letargo o apatía. • Desorientación en el tiempo. • Cambio de personalidad obvio. • Comportamiento inadecuado. • Dispraxia • Asterixis 	Desorientado por el tiempo (por lo menos tres de los siguientes están equivocados: día del mes, día de la semana, mes, temporada o año) ± los otros síntomas mencionados.
<i>Grado III</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Somnolencia o semi-estupor. • Respuesta a los estímulos • Confusión • Gran desorientación • Comportamiento extraño 	Desorientado también para el espacio (por lo menos tres de los siguientes erróneamente reportado: país, estado [o región], ciudad o lugar) ± los otros síntomas mencionados.
<i>Grado IV</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Coma 	No responde ni a los estímulos de dolor

BIBLIOGRAFÍA

1. Patil DH, Westaby D, Mahida YR, Palmer KR, Rees R, Clark ML, et al. Comparative modes of action of lactitol and lactulose in the treatment of hepatic encephalopathy. *Gut*. 1987; 28(3): p. 255–259.
2. Blei AT, Cordoba J, The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Hepatic Encephalopathy. *Am. J. Gastroenterol*. 2001; 96(7): p. 1968-1976.
3. Torre-Delgadillo A, García-Calderón S, Huerta-Guerrero HM, Juárez de la Cruz F, Rodríguez-Hernández H, Zúñiga-Noriega JR. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la encefalopatía hepática. *Rev Gastroenterol Mex*. 2009; 74(2): p. 170-174.
4. Elwir S, Rahimi RS. Hepatic Encephalopathy: An Update on the Pathophysiology and Therapeutic Options. *J Clin Transl Hepatol*. 2017; 5(2): p. 142-151.
5. Neff G, Zachry W. Systematic Review of the Economic Burden of Overt Hepatic Encephalopathy and Pharmacoeconomic Impact of Rifaximin. *PharmacoEconomics*. 2018; 36(1): p. 809-822.
6. M. Wijdicks EF. Hepatic Encephalopathy. *N Engl J Med*. 2016; 375(1): p. 1660-1670.
7. Hadjihambi A, Arias N, Sheikh M, Jalan R. Hepatic encephalopathy: a critical current review. *Hepatol Int*. 2018; 12(1): p. S135-S147.
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 American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014; 60(2): p. 715-735.

9. Ferenci P. Hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. ; 5(2): p. 138-147.
10. Sharma P, Sharma BC. Disaccharides in the treatment of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2013; 28(2): p. 313–320.
11. Desai HG. Lactulose or lactose in hepatic encephalopathy? *Indian J Gastroenterol*.. 1983; 2(1).
12. de Lorenzo-Pinto A, García-Sánchez R, Lorenzo-Salinas A. Lactulose enemas in the treatment of hepatic encephalopathy. Do we help or harm? *Rev Esp Enferm Dig*. 2017; 109(10).
13. Ratnaike RN, Hicks EP, Hislop IG. The rectal administration of lactulose. *Aust N Z J Med*. 1975; 5(2): p. 137–140.
14. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; CD003044(2): p. 1-81.
15. Uribe M, Berthier JM, Lewis H, Mata JM, Sierra JG, Garcia-Ramos G, et al. Lactose enemas plus placebo tablets vs. neomycin tablets plus starch enemas in acute portal systemic encephalopathy. A double-blind randomized controlled study. *Gastroenterology*. 1981; 81(1): p. 101-6.
16. Uribe M, Toledo H, Perez F, Vargas F, GS, Garcia-Ramos G, et al. Lactitol, a second-generation disaccharide for treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double-blind, crossover, randomized clinical trial. *Dig Dis Sci*. 1987; 32(12): p. 1345–1353.