

# Lactulosa vs polietilenglicol para el tratamiento de encefalopatía hepática. Estudio clínico randomizado HELP

Javier Rodríguez G.<sup>1</sup>, Romina Soza C.<sup>1</sup>, Danisa Ivanovic-Zuvic S.<sup>2</sup>, Esteban Araos B.<sup>2</sup> y Arnoldo Riquelme P.<sup>3</sup>

Lactulose vs polyethylene glycol 3350-Electrolyte solution for treatment of overt hepatic encephalopathy. The HELP randomized clinical trial

## Pregunta clínica

En pacientes cirróticos con encefalopatía hepática (EH), ¿el tratamiento con polietilenglicol (PEG) es más efectivo comparado con el tratamiento estándar con lactulosa?

Para responder a la pregunta clínica se discutirá el siguiente artículo de investigación: Rahimi R, Singal A, Cuthbert J, Rockey D. Lactulose vs Polyethylene Glycol 3350-Electrolyte Solution for Treatment of Overt Hepatic Encephalopathy. The HELP Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1727-33<sup>1</sup>.

## Contexto

La encefalopatía hepática (EH) corresponde a un espectro reversible de alteraciones neuro-psiquiátricas observadas en pacientes con disfunción hepática aguda o crónica, en ausencia de otras posibles causas cerebrales<sup>2</sup>. Es una complicación frecuente en los pacientes con cirrosis avanzada. Se describe hasta en 80% de estos pacientes<sup>3</sup>. Tiene importantes implicancias en el aumento de los costos en salud, empeoramiento de la calidad de vida, mayor morbilidad y mortalidad. La sobrevida es de 42% al año y de 23% a los 3 años<sup>3,4</sup>. La patogenia no se encuentra del todo aclarada. Se han propuesto múltiples mecanismos, existiendo consenso en que altos niveles de amonio asociado a una respuesta inflamatoria determinada, producen tumefacción astrocitaria secundaria a edema cerebral. Los *shunts* porto-sistémicos generan una depuración anómala de productos nitrogenados, creando "falsos neurotransmisores" en el sistema nervioso central. La permeabilidad de la barrera hemato-encefálica a dichas sustancias, favorece el tono gabaérgico característico de la EH<sup>5,6</sup>.

Los síntomas son resultado de la disfunción cog-

nitiva y neuromuscular. Hasta 20% de los pacientes pueden presentar déficit focal, principalmente motor<sup>7</sup>. Dependiendo de la gravedad de la EH, las manifestaciones clínicas pueden ir desde alteraciones mínimas en coordinación y en la memoria de trabajo (EH mínima) hasta el coma. El diagnóstico es predominantemente clínico, pudiendo complementarse con *test* psicométricos y/o electrofisiológicos ante la sospecha de EH mínima. La presencia de amonemia normal no descarta la presencia de EH<sup>4,8</sup>. Dentro del proceso diagnóstico de EH, se deben considerar los diagnósticos diferenciales y las causas precipitantes del cuadro actual.

Considerando que la EH es una patología que se asocia a mal pronóstico, se requiere un diagnóstico precoz y una terapia efectiva. El tratamiento incluye una adecuada prevención de caídas, dieta normoproteica y evitar el ayuno<sup>9</sup>.

Existe limitada evidencia de calidad para poder definir cuál es la mejor terapia farmacológica de EH. En la actualidad, el tratamiento estándar y de consenso es el uso de disacáridos no absorbibles como el lactitol o la lactulosa (beta-1,4-galactósido-fructosa). Su acción radica en la acidificación colónica, disminuyendo así la absorción de amonio. Además, aumenta la excreción fecal nitrogenada, modifica la flora colónica e incrementa la incorporación de amoniaco por dichas bacterias<sup>10</sup>. Una revisión sistemática Cochrane realizada con estudios de baja calidad, comparó el lactitol o lactulosa con placebo o no intervención, no existiendo mejoría en sobrevida<sup>11</sup>.

El polietilenglicol 3350 (PEG) es un efectivo purgativo, seguro y de bajo costo. En comparación a la lactulosa, es de relativamente menor costo, no afecta significativamente la glicemia y se puede usar en pacientes intolerantes a la lactosa. El estudio a presentar compara el tratamiento estándar de lactulosa con polietilenglicol 3350, evaluando a este último como opción terapéutica en la encefalopatía hepática.

<sup>1</sup>Escuela de Medicina. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.  
<sup>2</sup>Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.  
<sup>3</sup>Departamento de Gastroenterología. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Recibido: 4 de agosto de 2015  
Aceptado: 22 de agosto de 2015

**Correspondencia a:**  
Dr. Arnoldo Riquelme Pérez  
Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Marcoleta 367, Santiago, Chile. Teléfono: +56 2 354 3820  
a.riquelme.perez@gmail.com

## Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología

### Métodos

#### Características generales

**Pacientes:** Se recibieron en el servicio de urgencia 186 pacientes entre 18 a 80 años diagnosticados con cirrosis de cualquier etiología y estado mental alterado (EMA). Se excluyeron pacientes con: falla hepática aguda, definida como coagulopatía (international normalized ratio (INR) > 1,5) con cualquier grado de EMA en ausencia de enfermedad hepática crónica (EHC), EMA de otra causa que no sea EH, tratamiento con rifampicina o neomicina en los 7 días previos, haber recibido más de una dosis de lactulosa, incapacidad de dar el consentimiento informado, que se hayan negado a dar su consentimiento, presentación previa en el presente estudio, inestabilidad hemodinámica tratada con vasopresores, embarazo o ser prisionero. Cumplieron criterios de inclusión 50 pacientes.

**Intervención:** PEG 4 litros vía oral o nasogástrica, en dosis única durante 4 h (n = 25) o tratamiento estándar con lactulosa, 20 a 30 g administrados vía oral o sonda nasogástrica (3 o más dosis en 24 h) o 200 g vía rectal si vía oral no era tolerada o inadecuada (n = 25). Luego de 24 h, el grupo PEG podía recibir lactulosa.

**Resultados evaluados:** El resultado primario fue la mejoría en uno o más grados de EH a las 24 h. Los objetivos secundarios incluyeron el tiempo necesario para la resolución de la EH y el tiempo total de hospitalización.

La EH fue definida como un EMA con síntomas y signos típicos, en ausencia de una causa clara que la explique. El grado de EH se determinó usando el "Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm" (HESA)<sup>12</sup>, con rango desde 0 (normalidad clínica y neurofisiológica) a 4 (coma). La resolución de la EH fue definida como *score* de 0 en HESA, alta de paciente, muerte del paciente, o 2 días consecutivos con *score* de HESA 1 después de haber tenido una mejoría de un grado.

### Evaluación de la validez interna

**Diseño:** Estudio clínico prospectivo randomizado controlado, único centro (Texas, Estados Unidos).

**Randomización:** Sí. Secuencia de randomización realizada en forma automática 1:1 por un computador para generar 8 grupos balanceados de 6 pacientes, por una persona ciega a las características de los pacientes. Todos los números fueron ocultados en diferentes sobres los cuales fueron sellados y opacificados.

**Grupos similares en relación a variables conocidas:** Sí. Sólo hubo diferencias en la medición basal de nitrógeno ureico (NU), el cual era mayor en el grupo que recibió PEG (p = 0,03).

**Ciego:** No. No se define con claridad si el investigador evaluador del desarrollo de EH fue ciego a la asignación del grupo de tratamiento.

**Tipo de análisis de resultados:** Por intención de tratar.

**Seguimiento:** Al inicio se midieron parámetros de laboratorio (amonemia, recuento glóbulos blancos, nitrógeno ureico, creatinina, bilirrubina, INR, albúmina), *score* de MELD, *score* Child-Turcotte-Pugh, y test de HESA. A las 24 h se repitió la amonemia y el test de HESA. El tiempo de seguimiento posterior no se especifica. No se perdieron pacientes del seguimiento.

**Interrumpido precozmente por beneficio:** No.

### Resultados

En las Tablas 1 y 2 se resumen los principales resultados.

Si bien hubo cinco eventos adversos en el grupo lactulosa y tres en el grupo PEG, sólo uno en el grupo que recibió lactulosa y dos en el PEG estarían posiblemente relacionados. De los tres casos en que hubo efectos adversos posiblemente relacionados al tratamiento con PEG, dos pacientes desarrollaron EH recurrente después de 24 h, completado el tratamien-

**Tabla 1. Descripción del objetivo primario: mejoría en 1 o más grados de encefalopatía hepática (EH) en 24 h**

	RA Grupo PEG n (%)	RA Grupo lactulosa n (%)	RR (IC 95%)	RRR (IC 95%)	RRA (IC 95%)	OR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Persistencia o empeoramiento del grado de EH luego de 24 h	2 (8,7%)	12 (48%)	0,18 (0,05-0,7)	0,82 (0,3-1,0)	0,39 (0,1-0,6)	0,10 (0,01-0,5)	3 (7-2)

Se describe el objetivo primario en inversa respecto al trabajo original para mejor comprensión de los estimadores de riesgo. Se excluyeron del análisis 2 pacientes del grupo PEG: Un paciente competente se negó a la realización de HESA a las 24 h y el otro fue dado de alta en menos de 24 h. RA: Riesgo absoluto, RR: Riesgo relativo, RRR: Reducción de riesgo relativo, RRA: Reducción de riesgo absoluto, OR: Odds Ratio, NNT: Número necesario para tratar.

to. Otro efecto adverso que se describe en el grupo PEG es presencia de diarrea y en el grupo lactulosa la distensión abdominal, pero no se especifican cifras.

### Comentarios

*General:* El presente estudio evalúa el uso de PEG en comparación a la terapia estándar actual con lactulosa para el tratamiento de EH en pacientes cirróticos. El uso de PEG sería una alternativa atractiva en base a su aplicabilidad y resultados. Sin embargo, sería interesante estudiar en una muestra con mayor n y comparar lactulosa en altas dosis vs PEG, incluyendo una rama con rifaximina.

*Riesgo de sesgo:* Los grupos de comparación no tenían diferencias significativas. Se realizó una adecuada randomización por un investigador ciego a las características de los pacientes y se ocultó la secuencia de ésta, lo que reduce el riesgo de sesgo. Sin embargo, no se aplicó ciego para el paciente, tratante ni al investigador evaluador del grado de EH. Se podía distinguir ambos tratamientos en base a su sabor (dulce en el caso de lactulosa, salado en el PEG). A pesar de que el *score* de *HESA* es una forma estandarizada de EH, los resultados pudiesen haber sido influenciados por el encuestador, por lo que la presencia de un ciego en este punto es relevante.

*Resultados:* Los resultados del estudio son interesantes. Los pacientes que recibieron PEG tienen una media de *score* de *HESA* a las 24 h significativamente menor que los pacientes que recibieron lactulosa. Sin embargo, no hubo diferencias en el tiempo total de hospitalización entre ambos grupos. Además, se permitió la utilización de una dosis de lactulosa en el grupo PEG en las primeras 24 h y luego sin restricción, por lo que los resultados podrían tener un factor confundente. Otro punto a nuestra consideración tiene relación a la diferencia en las dosis administradas entre PEG y lactulosa. Los 4 litros de PEG es una dosis para preparación de colonoscopia, la cual puede influir

Tabla 2. Objetivos secundarios del estudio

	Grupo PEG	Grupo lactulosa	Valor p
Cambio promedio de <i>score</i> <i>HESA</i> a las 24 h	1,5	0,7	0,002
Tiempo de estadía (días)	4	8	0,07
Tiempo promedio de resolución de EH (días)	1	2	0,01
Amonemia basal (promedio)	146	175	0,19
Amonemia 24 h (promedio)	120	82	0,049
Diferencia amonemia	26	93	0,03

PEG: Polietilenglicol, EH: Encefalopatía hepática.

en el estado de volemia y electrolitos del paciente y, por consiguiente, en la EH. En tanto, la cantidad de lactulosa usada es relativamente baja. Ambas dosis no son equivalentes entre sí. A pesar de esto, los resultados son promisorios como una alternativa terapéutica al uso de lactulosa.

*Aplicabilidad externa:* El PEG es un medicamento accesible, ampliamente disponible en los hospitales, y de bajo costo. Es un estudio realizado en un único centro, por lo que sería importante estudiar estos resultados en poblaciones diferentes o semejantes a nuestra realidad nacional. En términos generales, este estudio tiene una aplicabilidad externa adecuada.

### Conclusiones

En pacientes cirróticos con EH, el uso de PEG en comparación al uso de lactulosa mejoró significativamente el grado de EH en las primeras 24 h, redujo el tiempo necesario para la resolución y eventualmente podría acortar la estadía hospitalaria.

El uso de PEG podría ser una alternativa planteable como tratamiento para EH, dado su amplio uso, disponibilidad, seguridad y baja tasa de efectos adversos.

### Referencias

- Rahimi R, Singal A, Cuthbert J, Rockey D. Lactulose vs Polyethylene Glycol 3350-Electrolyte solution for treatment of overt hepatic encephalopathy. The HELP Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1727-33.
- Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35: 716-21.
- Montgomery JY, Bajaj JS. Advances in the evaluation and management of minimal hepatic encephalopathy. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 26-33.
- Bismuth M, Funakoshi N, Cadranel JF, Blanc P. Hepatic encephalopathy: from pathophysiology to therapeutic management. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 8-22.
- García-Martínez R, Córdova-Cordona J. Update on the management of hepatic encephalopathy. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100: 637-44.
- Jalan R, Shawcross D, Davies N. The molecular pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35: 1175-81.
- Cadranel JF, Lebiez E, Di Martino V,

**Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología**

- Bernard B, El Koury S, Tourbah A, et al. Focal neurological signs in hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: an underestimated entity? *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 515-8.
- 8.- Cichoż-Lach H, Michalak A. Current pathogenetic aspects of hepatic encephalopathy and noncirrhotic hyperammonemic encephalopathy. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 26-34.
- 9.- Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, Cordoba J, Kato A, Montagnese S, et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International society for hepatic encephalopathy and nitrogen metabolism consensus. *Hepatology* 2013; 58: 325-36.
- 10.- Ferenci P, Herneth A, Steindl P. Newer approaches to therapy of hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 329-38.
- 11.- Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, Issue 2. Art. No.: CD003044.
- 12.- Hassanein T, Blei AT, Perry W, Hilsabeck R, Stange J, Larsen FS, et al. Performance of the hepatic encephalopathy scoring algorithm in a clinical trial of patients with cirrhosis and severe hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1392-400.