



# Metanálisis: prevención primaria de la encefalopatía hepática con lactulosa en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva

## RESUMEN

**Antecedentes:** la encefalopatía hepática es un síndrome neuropsiquiátrico complejo reconocido como predictor inequívoco de mal pronóstico en pacientes cirróticos. Este síndrome puede ocasionar daño neurológico irreversible a pesar del tratamiento farmacológico adecuado.

**Objetivos:** evaluar, mediante un metanálisis, la eficacia de la lactulosa en la prevención de la encefalopatía hepática manifiesta en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva.

**Material y método:** búsqueda electrónica en EMBASE, MEDLINE y CENTRAL de ensayos clínicos con distribución al azar en los que se investigó la administración de lactulosa *versus* placebo o no intervención como método de prevención primaria de encefalopatía hepática en pacientes adultos con cirrosis hepática y hemorragia digestiva. La selección, la extracción de los datos, la valoración de los riesgos de sesgo y la calidad de los estudios las realizaron dos investigadores.

**Resultado:** sólo dos estudios cumplieron los criterios de inclusión. Con base en evidencia de calidad baja, la lactulosa disminuye de manera significativa los episodios de encefalopatía hepática manifiesta en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva. El riesgo relativo fue de 0.30 (IC 95% 0.14 a 0.64,  $p=0.002$ ) favorable al grupo de tratamiento. Los episodios de diarrea fueron también significativamente más frecuentes en el grupo de lactulosa con riesgo relativo de 10.23 (IC 95%, 1.31 a 79.84,  $p=0.03$ ).

**Conclusiones:** la evidencia actual sugiere un beneficio potencial de la lactulosa en la prevención primaria de encefalopatía hepática tras un episodio de hemorragia digestiva en pacientes con cirrosis hepática. Se requieren más estudios para esclarecer la incertidumbre relacionada con el riesgo-beneficio de tal intervención.

**Palabras clave:** cirrosis hepática, encefalopatía hepática, lactulosa, sangrado.

## Meta-analysis: Primary prophylaxis of clinically overt hepatic encephalopathy with lactulose in patients with liver cirrhosis and acute GI bleeding

## ABSTRACT

**Background:** Overt hepatic encephalopathy (HE) is associated with poor prognosis in patients with cirrhosis. Since neurocognitive deficits

Carlos A Andrade-Castellanos<sup>1</sup>  
Luis E Colunga-Lozano<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Médico Internista adscrito al Servicio de Urgencias Adultos. Coordinador del Grupo Asociado Mexicano de la Red Cochrane Iberoamericana. Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I Menchaca.

<sup>2</sup> Médico residente de la especialidad de Medicina del Enfermo Adulto en Estado Crítico, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

Recibido: 24 de marzo 2015

Aceptado: 19 de mayo 2015

**Correspondencia:** Dr. Carlos A Andrade Castellanos  
Servicio de Urgencias Adultos  
Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I Menchaca  
Salvador Quevedo y Zubiaeta 750  
44340 Guadalajara, Jalisco, México  
caandrade@hcg.gob.mx

## Este artículo debe citarse como

Andrade-Castellanos CA, Colunga-Lozano LE. Metanálisis: prevención primaria de la encefalopatía hepática con lactulosa en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva. Med Int Méx 2015;31:380-388.



following an episode of HE may not be fully reversible, prophylactic therapy of overt HE is warranted.

**Objective:** To evaluate whether the use of lactulose reduce the incidence of clinically overt hepatic encephalopathy in bleeding cirrhotic patients.

**Material and method:** We searched MEDLINE, EMBASE, and CENTRAL for randomized controlled trials comparing lactulose with placebo or no intervention in adult patients with liver cirrhosis and acute GI bleeding. To be eligible, studies must assess the efficacy of lactulose in preventing an episode of overt hepatic encephalopathy as primary prophylaxis. Two reviewers extracted data, assessed risk of bias and summarized strength of evidence using the GRADE approach.

**Results:** Low quality evidence from two trials suggested that lactulose significantly reduce the incidence of overt HE in bleeding cirrhotic patients (relative risk, 0.30 [95% CI, 0.14 to 0.64,  $p=0.002$ ]  $I^2=0\%$ ). Compared with no intervention, lactulose significantly increased the incidence of diarrhea (relative risk, 10.23 [95% CI, 1.31 to 79.84,  $p=0.03$ ];  $I^2=0\%$ ).

**Conclusions:** The available evidence suggests a potential effect of lactulose in the prevention of overt hepatic encephalopathy in bleeding cirrhotic patients. Further research is necessary to clarify effects on long-term clinical outcomes and safety.

**Key words:** cirrhosis, hepatic encephalopathy, lactulose, upper gastrointestinal bleeding.

## ANTECEDENTES

La encefalopatía hepática es un síndrome neuropsiquiátrico complejo que afecta a pacientes con insuficiencia hepática aguda o crónica en ausencia de otros trastornos neurológicos.<sup>1</sup> La encefalopatía hepática en pacientes cirróticos se divide en dos grupos: encefalopatía hepática manifiesta y encefalopatía hepática mínima. A *grosso modo*, en la encefalopatía hepática manifiesta sobrevienen alteraciones francas en el estado mental, medibles a través del sistema de gradación clínico de West-Haven.<sup>2,3</sup>

Una vez que un paciente con cirrosis hepática padece encefalopatía hepática, su pronóstico se ensombrece. Esto en razón de que su supervivencia a tres años a partir de tal episodio es

sólo de 23%.<sup>4</sup> La encefalopatía hepática no sólo se asocia con mortalidad, también disminuye la calidad de vida de los pacientes y sus familiares.<sup>5</sup> Por si esto fuera poco, la evidencia actual sugiere que el daño cognitivo asociado con la encefalopatía hepática puede no ser del todo reversible a pesar del tratamiento farmacológico apropiado e, incluso, a pesar del trasplante hepático.<sup>6-8</sup> En vista de lo anterior, las medidas encaminadas a la prevención de esta entidad clínica son por demás relevantes.

La hemorragia digestiva es uno de los principales factores de riesgo de encefalopatía hepática. La absorción intestinal de amonio a partir de las proteínas de la sangre en la luz del intestino es el mecanismo fisiopatológico principal de la aparición de encefalopatía hepática tras la hemorragia

digestiva.<sup>9</sup> La lactulosa es un disacárido no absorbible que además de su efecto laxante, reduce el pH colónico interfiriendo con la absorción de amonio en el lumen intestinal.<sup>9,10</sup> Las guías de práctica clínica internacionales recomiendan la administración de lactulosa en el tratamiento de la encefalopatía hepática manifiesta y como medida de prevención secundaria.<sup>11</sup> Sin embargo y de momento, las guías no recomiendan la prevención primaria de eventos de encefalopatía hepática, salvo en pacientes en riesgo alto (no definido claramente en las guías).<sup>11</sup> Esta última recomendación se cataloga como débil con base en evidencia de calidad baja con el sistema de gradación GRADE; por ausencia de ensayos clínicos con distribución al azar.<sup>12</sup>

El objetivo de este metanálisis es evaluar el efecto de la lactulosa como medida de prevención primaria de encefalopatía hepática en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva. Para ello, y a fin de disponer de un panorama más completo acerca de la utilidad de tal intervención, decidimos realizar un metanálisis de ensayos clínicos con distribución al azar que evalúen la administración de este fármaco *versus* placebo o no intervención.

## MATERIAL Y MÉTODO

Búsqueda en EMBASE, MEDLINE vía OVID y Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), hasta el 1 de enero de 2015, sin restricción de lenguaje utilizando los términos: *hepatic encephalopathy; hepatic coma; lactulose; disaccharide; gastrointestinal hemorrhage; blind; random; controlled; placebo; clinical trial*, siguiendo las recomendaciones PRISMA.<sup>13</sup>

### Selección de los estudios

Se incluyeron ensayos clínicos con distribución al azar de pacientes adultos con cirrosis hepática de diversas causas en los que se estudió la

administración de lactulosa *versus* placebo o no intervención como método de prevención primaria tras un evento de hemorragia digestiva alta o baja. Para ser incluidos en el análisis, los ensayos clínicos debían reportar desenlaces clínicos importantes para los pacientes y no desenlaces sustitutos (por ejemplo, concentraciones de amonio). Además, el inicio de la intervención debía ser en un periodo no mayor a 72 horas del inicio del episodio hemorrágico. Los criterios de exclusión fueron: a) sujetos menores a 18 años de edad, b) pacientes con encefalopatía hepática manifiesta al momento de la aparición, c) pacientes con encefalopatía hepática tipo A o B, d) pacientes en tratamiento con lactulosa o lactitol, e) pacientes con enfermedad neurológica conocida y f) administración de lactulosa como medida de prevención secundaria. La valoración de los criterios de inclusión o exclusión de estudios la realizaron de manera independientemente dos investigadores. Los desacuerdos se resolvieron por consenso.

### Extracción de datos y evaluación de la calidad de los estudios

La extracción de los datos y la valoración de la calidad de los estudios las realizaron dos investigadores. Los desenlaces clínicos de interés fueron: desarrollo de encefalopatía hepática manifiesta, mortalidad y efectos adversos de la intervención, principalmente diarrea. La calidad de los estudios se evaluó con la herramienta de sesgos de la Colaboración Cochrane.<sup>14</sup> Se utilizó el sistema GRADE para resumir la calidad de la evidencia en relación con los desenlaces importantes.<sup>12</sup> El sistema GRADE evalúa la calidad de los estudios de acuerdo con los siguientes parámetros: diseño, riesgos de sesgo, inconsistencia, datos indirectos, imprecisión y otras consideraciones (por ejemplo, sesgo de publicación). Este sistema sitúa la calidad de la evidencia como *alta, moderada, baja o muy baja*.



## Síntesis y análisis de los datos

El análisis estadístico se realizó con la ayuda del programa Review Manager, versión 5.3 (Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, Dinamarca). Los resultados se expresaron en riesgo relativo (RR) para los desenlaces dicotómicos con su respectivo intervalo de confianza de 95%. Se eligió el modelo de efectos aleatorios de DerSimonian-Laird para la estimación del efecto en vista de la variabilidad esperada entre los ensayos.<sup>15</sup> La heterogeneidad se evaluó con el estadístico  $I^2$ , que se consideró leve si resultó menor de 25%, moderada si resultó de 50% y sustancial si resultó de 75%.<sup>16</sup> No fue posible el análisis de sesgo de publicación con gráfica de embudo debido a que se evaluaron menos de 10 ensayos clínicos.<sup>17</sup>

## RESULTADOS

A partir de la estrategia electrónica de búsqueda se obtuvieron y revisaron 140 títulos y resúmenes. De éstos, 132 se excluyeron debido que no eran ensayos clínicos con distribución al azar. Se evaluaron a detalle ocho estudios, de los que se excluyeron seis con base en los criterios de inclusión y exclusión entre los grupos de tratamiento.

En total, sólo dos ensayos clínicos se incluyeron en el análisis.<sup>18,19</sup> La población total de estos estudios fue de 200 individuos, que se distribuyeron al azar para recibir lactulosa ( $n=100$ ) y para no recibir tratamiento ( $n=100$ ); no hubo comparaciones *versus* placebo en razón, quizás, de que no fue posible el cegamiento por las modificaciones intestinales inducidas por la lactulosa y su sabor dulce al paladar. En estos estudios, el origen de la hemorragia se clasificó como variceal en 155 pacientes (78%) y no variceal en 45 pacientes (22%). No se evaluaron pacientes con hemorragia digestiva baja. Las características de los ensayos se muestran en el Cuadro 1. La dosis de lactulosa fue similar en ambos ensayos, la meta fue obtener dos a tres evacuaciones semilíquidas

por día. La duración del tratamiento fue menor a una semana (5-6 días) y no hubo seguimiento de pacientes a mayor tiempo. El diagnóstico de encefalopatía hepática manifiesta se realizó con base en los criterios clínicos de West-Haven; aunque los pacientes en los ensayos no contaban con pruebas psicométricas previas para excluir encefalopatía hepática mínima. Los desenlaces clínicos de los ensayos se analizaron por análisis por protocolo.

### Desenlaces clínicos

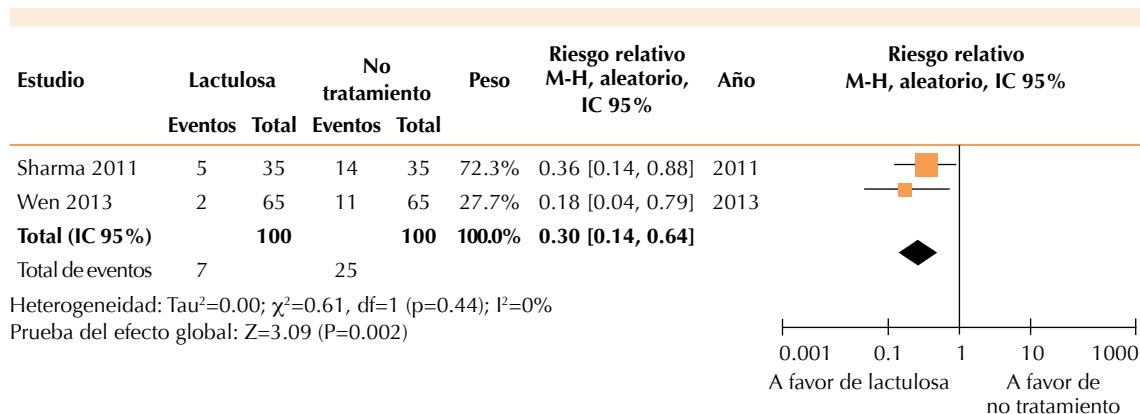
El metanálisis con el modelo de efectos aleatorios reveló que la administración de lactulosa reduce de manera significativa la incidencia de encefalopatía hepática manifiesta en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva variceal y no variceal (riesgo relativo, 0.30 [IC 95%, 0.14 a 0.64,  $p=0.002$ ]). Estos datos se obtuvieron siguiendo un análisis por intención a tratar de todos los pacientes distribuidos al azar con la finalidad de reflejar las condiciones de la vida real; a diferencia del análisis por protocolo seguido por los investigadores. Los datos en relación con lo anterior fueron homogéneos ( $I^2=0\%$ , Figura 1). De los 100 pacientes tratados con no intervención, 25 (25%) padecieron encefalopatía hepática manifiesta en comparación con 7 pacientes de los 100 tratados con lactulosa (7%) durante un periodo de cinco a seis días. Esto equivale a un número necesario de pacientes a tratar de 5 (IC 95%, 4 a 13).

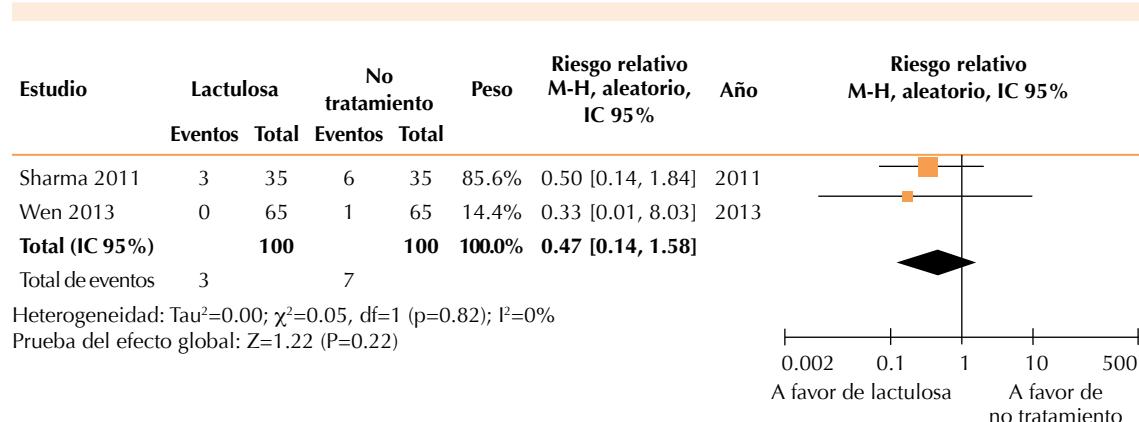
En relación con la mortalidad, no hubo diferencia significativa entre las comparaciones (riesgo relativo, 0.47 [IC 95%, 0.14 a 1.58,  $p=0.22$ ];  $I^2=0\%$ , Figura 2), aunque se observó cierta tendencia a favor de lactulosa en la reducción de la mortalidad. En total, 10 pacientes fallecieron en ambos estudios, la mayoría de ellos pertenecía al grupo control (7 de 10). Las causas de muerte, según lo reportado por los autores, fueron: insuficiencia hepática progresiva en 7 de 10 y

**Cuadro 1.** Características de los ensayos clínicos incluidos en el metanálisis

	Sharma y col., 2011 <sup>18</sup>	Wen y col., 2013 <sup>19</sup>
Características de la población	Pacientes con cirrosis hepática y hemorragia digestiva variceal dentro de las primeras 24 horas de la aparición	Pacientes con cirrosis hepática y hemorragia digestiva variceal (65%) y no variceal dentro de las primeras 72 horas de la aparición
Número de pacientes (% varones)	70 (83)	130 (71)
<b>Edad en años con media ± desviación estándar</b>		
Grupo intervención	41.6±12.9	53.0±13.3
Grupo control	37.2±16.0	50.4±10.2
<b>Clasificación Child-Pugh (%)</b>		
A	ND*	71 (55)
B	ND*	46 (36)
C	ND*	11 (8)
<b>Puntaje, con media ± desviación estándar</b>		
Grupo intervención	9.6±1.4	6 (4-12) <sup>†</sup>
Grupo control	9.6±1.5	6 (4-12) <sup>†</sup>
<b>Causa de la cirrosis hepática (%)</b>		
Alcohol	33 (47)	12 (9)
Viral (VHB, VHC)	26 (37)	94 (73)
<b>Régimen de tratamiento</b>		
Grupo de intervención	Lactulosa 30 mL en dosis divididas	Lactulosa 10-30 mL en dosis divididas
Grupo control	No lactulosa	No lactulosa
Desenlace primario	Encefalopatía hepática manifiesta	Encefalopatía hepática manifiesta
Criterio diagnóstico	West-Haven	West-Haven
Duración de la intervención	5 días	6 días
<b>Mortalidad</b>		
Grupo de intervención	3	0
Grupo control	6	1

\*ND: no hay datos. <sup>†</sup>: datos proporcionados como mediana (intervalos).

**Figura 1.** Gráfico de bosque de la comparación: lactulosa versus no tratamiento, desenlace: aparición de encefalopatía hepática manifiesta.



**Figura 2.** Gráfico de bosque de la comparación: lactulosa *versus* no tratamiento, desenlace: mortalidad.

hemorragia que no pudo ser controlada en 3 de 10 pacientes.<sup>18,19</sup>

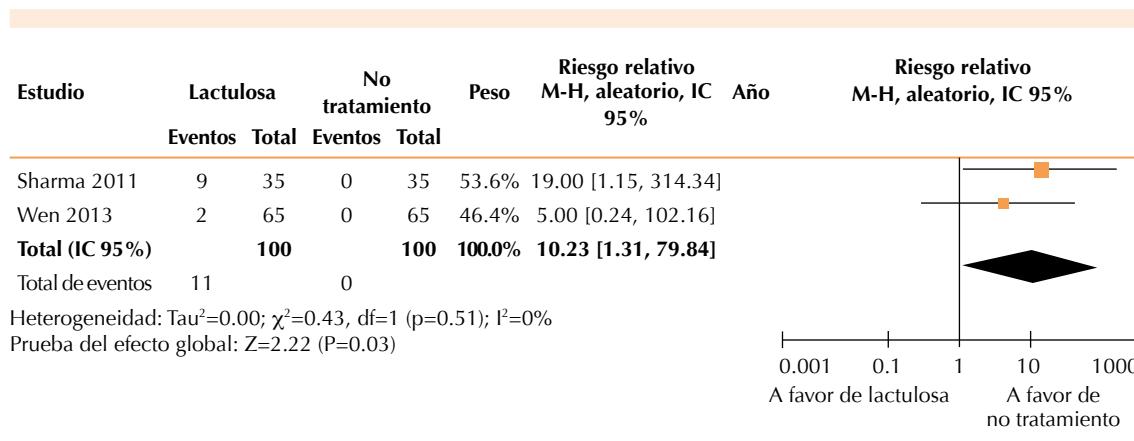
La diarrea es el efecto adverso más común asociado con la administración de disacáridos no absorbibles, como la lactulosa. En comparación con la no intervención, la lactulosa aumentó de manera significativa la incidencia de diarrea en el grupo de estudio (riesgo relativo, 10.23 [IC 95%, 1.31 a 79.84,  $p=0.03$ ];  $I^2=0\%$ , Figura 3). En el estudio de Wen y colaboradores,<sup>19</sup> dos pacientes se excluyeron del análisis final porque dejaron de recibir la intervención en razón de la severidad de la diarrea (se siguió un análisis por protocolo). En ambos estudios (incluso los pacientes excluidos de análisis), la administración de lactulosa no se asoció con efectos adversos severos, como deshidratación o alteraciones del sodio sérico.

## DISCUSIÓN

La evidencia actual, en la forma de ensayos clínicos con distribución al azar, sugiere un efecto potencial de la lactulosa como método de prevención primaria en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva. Sin embargo, esta

evidencia es insuficiente para determinar la eficacia de esta intervención en vista del número tan pequeño de pacientes y eventos analizados.

Los beneficios clínicos observados con la administración de lactulosa pueden explicarse parcialmente por el aumento en la excreción fecal de nitrógeno observada tras su administración enteral.<sup>10</sup> Además, la lactulosa puede estar asociada con otros efectos benéficos más allá de su acción en la absorción de amonio. Los pacientes con cirrosis hepática tienen alteraciones sustanciales en su microbiota intestinal, caracterizada por el aumento significativo en el crecimiento fecal de bacterias potencialmente patogénicas. El sobrecrecimiento bacteriano en el intestino es común y se asocia con endotoxemia sistémica en pacientes con cirrosis hepática.<sup>20-23</sup> Al alterar la motilidad intestinal, la lactulosa puede jugar un papel importante en la reducción del crecimiento de bacterias patogénicas,<sup>21</sup> impidiendo la absorción de toxinas bacterianas y, por ende, reduciendo la respuesta inflamatoria sistémica y la mortalidad relacionada con la sepsis.<sup>24,25</sup> La combinación de lactulosa con antibióticos no absorbible puede contribuir aún más a restablecer el



**Figura 3.** Gráfico de bosque de la comparación: lactulosa *versus* no tratamiento, desenlace: diarrea.

equilibrio en la microflora intestinal. Ensayos clínicos recientes demostraron disminución en la mortalidad relacionada con sepsis con la combinación lactulosa + rifaximina.<sup>26</sup>

Este metanálisis tiene varias limitaciones a considerar. La primera tiene relación con la calidad de la evidencia analizada: el método de la generación de la secuencia de distribución al azar fue incierto en ambos estudios. Además, ambos fueron abiertos para los participantes y el personal a cargo de ellos; esto confiere un alto riesgo de sesgo, siguiendo los criterios de la herramienta de la Colaboración Cochrane (Cuadro 2).<sup>14</sup> De acuerdo con la metodología GRADE, esta evidencia se clasifica como de calidad *baja* para los desenlaces importantes: aparición de encefalopatía hepática y mortalidad, y *muy baja* para el desenlace de diarrea, al que se le añade la imprecisión al observar lo amplio de los intervalos de confianza (Cuadro 2).

El sesgo de publicación es un punto muy serio a considerar en la evaluación de nuestros resultados. A pesar de que se realizó una búsqueda con términos preestablecidos sin restricción de idiomas, la búsqueda sólo se limitó a bases de

datos electrónicas. No se realizaron otros tipos de búsqueda para abarcar “bibliografía gris” y registros de ensayos clínicos. Quizá ésta fue una de las razones de encontrar tan pocos ensayos y en vista de ello no fue prudente realizar un análisis formal de sesgo de publicación.<sup>17</sup>

En la evidencia analizada, el sesgo de medición ciertamente es posible para el desenlace “aparición de encefalopatía hepática”. Los estadios clínicos de West-Haven se conocen por su subjetividad, sobre todo en la evaluación del estadio I de la encefalopatía hepática.<sup>27</sup> Lo anterior, aunado a las deficiencias metodológicas relacionadas con el cegamiento, quizás actuaron en concierto para sobreestimar el efecto de la intervención.<sup>28,29</sup>

## CONCLUSIONES

Este metanálisis debe interpretarse en el contexto de las limitaciones inherentes a los ensayos clínicos incluidos y a su metodología. Sin embargo, ofrece evidencia acerca del potencial beneficio de la lactulosa en la prevención primaria de eventos de encefalopatía hepática en una población en riesgo alto, contrario a lo sugerido en las guías clínicas internacionales de 2014, en



Cuadro 2. Valoración de los riesgos de sesgo y calidad de la evidencia

Estudio	Generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento	Datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otras fuentes de sesgo
Sharma 2011 <sup>18</sup>	Sí	Sí	No	No	No	No
Wen 2013 <sup>19</sup>	Sí	¿?	No	No	No	No
<b>Pacientes:</b> pacientes con cirrosis hepática y hemorragia digestiva alta variceal y no variceal		<b>Intervención:</b> lactulosa <i>versus</i> no tratamiento				
<b>Desenlaces</b>			<b>Efecto relativo (IC 95 %)</b>	<b>Núm. de pacientes</b>	<b>Calidad de la evidencia (GRADE)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Encefalopatía hepática manifiesta</li> <li>- Mortalidad</li> <li>- Diarrea</li> </ul>			<b>RR</b> 0.30 (0.14-0.64) <b>RR</b> 0.47 (0.14-1.58) <b>RR</b> 10.23 (1.31-79.84)	200 200 200	<b>Baja<sup>1</sup></b> $\oplus\oplus\ominus\ominus$ <b>Baja<sup>1</sup></b> $\oplus\oplus\ominus\ominus$ <b>Muy baja<sup>1,2</sup></b> $\oplus\ominus\ominus$	

<sup>1</sup> Por falta de cegamiento de los participantes y el personal, el ocultamiento de la secuencia de la asignación fue incierto en el estudio de Wen y colaboradores. La falta de cegamiento no se considera importante en la medición del desenlace de mortalidad; sin embargo, en vista de los pocos pacientes analizados y pocos eventos, la evidencia continúa siendo baja.

<sup>2</sup> La evidencia cae a muy baja en razón de lo amplio de los intervalos de confianza; cae por imprecisión.

donde se menciona que no hay evidencia en la forma de ensayos clínicos.<sup>11</sup>

Se requieren más estudios en la forma de ensayos clínicos con distribución al azar de tipo multicéntrico con mayor seguimiento, para esclarecer la incertidumbre relacionada con el riesgo-beneficio de la intervención. Además, estos beneficios podrían ser mayores con la combinación lactulosa + rifaximina, lo que podría investigarse con ensayos clínicos de diseño factorial de múltiples comparaciones. Los ensayos deben tener suficiente poder estadístico para investigar el potencial beneficio en la mortalidad, y por cuánto tiempo deben utilizarse tales estrategias. Finalmente, sería interesante saber si estas intervenciones preventivas y sus beneficios son válidos para todos de pacientes cirróticos en sus diferentes estadios. El consenso de expertos de la Sociedad Internacional de Encefalopatía Hepática y Metabolismo del Nitrógeno ofrece recomendaciones acerca de la realización de ensayos clínicos en esta población de pacientes.<sup>2</sup>

## REFERENCIAS

1. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, et al. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35:716-721.
2. Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, Amodio P, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy--an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:739-747.
3. Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, Rodgers JB, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology* 1977;72:573-583.
4. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999;30:890-895.
5. Prakash RK, Kanna S, Mullen KD. Evolving concepts: the negative effect of minimal hepatic encephalopathy and role for prophylaxis in patients with cirrhosis. *Clin Ther* 2013;35:1458-1473.
6. Riggio O, Ridola L, Pasquale C, Nardelli S, et al. Evidence of persistent cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:181-183.
7. Garcia-Martinez R, Rovira A, Alonso J, Jacas C, et al. Hepatic encephalopathy is associated with posttrans-

- plant cognitive function and brain volume. *Liver Transpl* 2011;17:38-46.
8. Bajaj JS, Schubert CM, Heuman DM, Wade JB, et al. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2010;138:2332-2340.
  9. Häussinger D, Schliess F. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. *Gut* 2008;57:1156-1165.
  10. Heredia D, Terés J, Orteu N, Rodés J. Lactitol vs. lactulose in the treatment of chronic recurrent portal-systemic encephalopathy. *J Hepatol* 1988;7:106-10.
  11. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, 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;60:715-735.
  12. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-926.
  13. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2009;151:W65-94.
  14. Higgins JPT, Altman DG. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester, UK: John Wiley, 2008;187-241.
  15. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177-188.
  16. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-560.
  17. Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, Terrin N, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomized controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4002.
  18. Sharma P, Agrawal A, Sharma BC, Sarin SK. Prophylaxis of hepatic encephalopathy in acute variceal bleed: a randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:996-1003.
  19. Wen J, Liu Q, Song J, Tong M, et al. Lactulose is highly potential in prophylaxis of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding: results of a controlled randomized trial. *Digestion* 2013;87:132-138.
  20. Bauer TM, Schwacha H, Steinbrückner B, Brinkmann FE, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in human cirrhosis is associated with systemic endotoxemia. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2364-2370.
  21. Gupta A, Dhiman RK, Kumari S, Rana S, et al. Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2010;53:849-855.
  22. Lunia MK, Sharma BC, Sachdeva S. Small intestinal bacterial overgrowth and delayed orocecal transit time in patients with cirrhosis and low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatol Int* 2013;7:268-273.
  23. Cazzaniga M, Dionigi E, Gobbo G, Fioretti A, et al. The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: relationship with their in-hospital outcome. *J Hepatol* 2009;51:475-482.
  24. Shawcross DL, Shabbir SS, Taylor NJ, Hughes RD. Ammonia and the neutrophil in the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology* 2010;51:1062-1069.
  25. Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, Srivastava S, et al. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1458-1463.
  26. Kircheis G, Fleig WE, Görtelmeyer R, Grawe S, Häussinger D. Assessment of low-grade hepatic encephalopathy: a critical analysis. *J Hepatol* 2007;47:642-650.
  27. Kjaergard LL, Villumsen J, Gluud C. Reported methodologic quality and discrepancies between large and small randomized trials in meta-analyses. *Ann Intern Med* 2001;135:982-989.
  28. Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet* 1998;352:609-613.