



# Comparación de la administración de lactulosa y metronidazol vs lactulosa o metronidazol en el tratamiento de la encefalopatía hepática aguda

Ramírez-Palma A<sup>1</sup>, Muñoz-Hernández E<sup>1</sup>, Melchor-López A<sup>2</sup>

## Resumen

**ANTECEDENTES:** la encefalopatía hepática es un síndrome neuropsiquiátrico. Se distingue por déficit motor y cognitivo de diversa gravedad; a pesar de ser un cuadro bien conocido, no hay evidencia definitiva del efecto de las medidas terapéuticas.

**OBJETIVO:** analizar si la administración combinada de lactulosa vía oral (VO) con metronidazol (intravenoso [IV] u oral) disminuye los días de estancia hospitalaria, en comparación con la administración de lactulosa o metronidazol como monoterapia.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio de cohorte retrospectivo. Se revisaron 60 expedientes de pacientes que ingresaron al servicio de Medicina Interna del Hospital General Xoco con diagnóstico de encefalopatía hepática grado II-IV de West Haven. Los pacientes se dividieron en tres grupos de acuerdo con el tipo de tratamiento prescrito. El análisis estadístico se realizó con el programa VassarStats; para las variables demográficas se utilizó moda, media y mediana. Se usó ANOVA para comparar las medias entre grupos.

**RESULTADOS:** al correlacionar los días de estancia hospitalaria con el tipo de tratamiento administrado en los tres grupos se obtuvo un valor  $p=0.15$ . Se correlacionó el grado de encefalopatía hepática con el tratamiento administrado y los días de estancia hospitalaria; para pacientes con encefalopatía grado 2 se obtuvo un valor  $p=0.12$  y para los pacientes grado 3, un valor  $p=0.03$ .

**CONCLUSIÓN:** el tipo de tratamiento administrado no influye en los días de estancia hospitalaria en los pacientes con encefalopatía hepática grado II; sin embargo, los pacientes con encefalopatía hepática grado III que reciben tratamiento dual metronidazol + lactulosa tienen menor tiempo de hospitalización.

**PALABRAS CLAVE:** encefalopatía hepática, metronidazol, lactulosa.

<sup>1</sup> Médico residente de Medicina Interna, Hospital General Ticomán, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Médico internista, Hospital General Xoco, Ciudad de México.

Recibido: 12 de enero 2016

Aceptado: abril 2016

## Correspondencia

Dra. Azucena Ramírez Palma  
azuramirezpalma@gmail.com

## Este artículo debe citarse como

Ramírez-Palma A, Muñoz-Hernández E, Melchor-López A. Comparación de la administración de lactulosa y metronidazol vs lactulosa o metronidazol en el tratamiento de la encefalopatía hepática aguda. Med Int Méx. 2016 julio;32(4):420-425.



Med Int Méx. 2016 July;32(4):420-425.

## Comparison of the administration of lactulose and metronidazol vs lactulose or metronidazol in the treatment of acute liver encephalopathy.

Ramírez-Palma A<sup>1</sup>, Muñoz-Hernández E<sup>1</sup>, Melchor-López A<sup>2</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Hepatic encephalopathy (HE) is a neuropsychiatric syndrome. HE is characterized for a cognitive and motor deficiency with different severity states. Despite HE has been treated for many years, there is not definitive evidence about the therapeutic effects.

**OBJECTIVE:** To analyze if a combined therapy of oral (OV) lactulose and intravenous (IV) metronidazole decrease the hospital stay compared with oral lactulose or IV or OV metronidazole monotherapy.

**MATERIAL AND METHOD:** A retrospective study was made. We analyzed 60 medical records from patients with HE diagnosis (West Haven grade II-IV) from Xoco General Hospital, Mexico City. Patients were divided into three groups according with therapy: metronidazole + lactulose (n=23), metronidazole (n=24) and lactulose (n=13). Statistical analysis was made in VassarStats. ANOVA was used to compare differences between groups.

**RESULTS:** When correlating the hospital stay with type of therapy administered for the three groups there was a value  $p=0.15$ . Variables as HE grade, type of therapy and hospital stay time correlated  $p=0.12$  in patients with HE grade II and  $p=0.03$  for HE grade III patients.

**CONCLUSION:** Monotherapy or combination of metronidazole and lactulose did not decrease the hospital stay of HE grade II patients. HE grade IV patients with metronidazole + lactulose therapy, however, had decreased hospital stay.

**KEYWORDS:** hepatic encephalopathy; metronidazole; lactulose

<sup>1</sup> Médico residente de Medicina Interna, Hospital General Ticomán, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Médico internista, Hospital General Xoco, Ciudad de México.

### Correspondence

Dra. Azucena Ramírez Palma  
azuramirezpalma@gmail.com

### ANTECEDENTES

Las principales causas de la insuficiencia hepática crónica se relacionan con el consumo excesivo de alcohol. Existen alrededor de 100,000 a 200,000 pacientes cirróticos en

Méjico y esta enfermedad ocupa el tercer lugar en mortalidad general en hombres; una de las principales complicaciones de la cirrosis hepática es la encefalopatía hepática; 70 de cada 100 pacientes con cirrosis padece alguno de los cuatro grados de encefalopatía hepática y 30%

de ellos fallece por esta complicación. Esta alta prevalencia hace suponer que la encefalopatía hepática puede llegar a convertirse en un problema de salud pública con cifras estimadas de 1.5 millones de personas con cirrosis en 2020, lo que se traduce en aproximadamente 400,000 a 500,000 personas con probabilidad de padecer encefalopatía hepática.<sup>1,2</sup>

La encefalopatía hepática es un síndrome neuropsiquiátrico. Se distingue por déficit motor y cognitivo de diversa gravedad.<sup>3</sup> La patogenia exacta de la encefalopatía hepática sigue siendo difícil de determinar, por lo que se han propuesto múltiples hipótesis. La mayor parte de las teorías que explican la patogenia de la encefalopatía hepática se centra alrededor del amoniaco. Esto se basa en las observaciones de altas concentraciones de amoniaco en el líquido cefalorraquídeo y sistémico de los pacientes con encefalopatía hepática. En los últimos años ha habido un avance considerable en el esclarecimiento de los mecanismos de patogénesis, como la inflamación, el estrés oxidativo, neuroesteroídes y las benzodiacepinas endógenas.<sup>4-7</sup>

Un episodio agudo de encefalopatía hepática se manifiesta típicamente como la combinación de la condición mental alterada y disfunción neuromuscular que ocurren durante un periodo de horas a días. El estado de conciencia alterado incluye una variedad de síntomas que van desde cambios en la personalidad y trastornos del sueño a la desorientación, estupor y coma. La evaluación de la gravedad del estado mental de encefalopatía hepática se basa en los criterios de West Haven.<sup>4</sup>

La historia clínica y el examen detallados son fundamentales para el diagnóstico de encefalopatía hepática dado el amplio espectro de diagnóstico diferencial (por ejemplo, vascular, metabólico, neurológico y otros trastornos neuropsiquiátricos). Se necesitan pruebas bio-

químicas de rutina con pruebas de función hepática completa para excluir otras causas de enfermedad hepática crónica que podrían tener un efecto en las opciones de tratamiento.<sup>6</sup>

A pesar de que la encefalopatía hepática es un cuadro bien conocido en la práctica clínica y que los médicos la han tratado desde hace muchos años, todavía no hay evidencia definitiva del efecto de la mayor parte de las medidas terapéuticas propuestas. Las escasas guías y recomendaciones acerca del tratamiento de la encefalopatía hepática han tenido pocas modificaciones en el último decenio,<sup>8,9</sup> en comparación con las que tratan otras complicaciones de la cirrosis y se debe, sobre todo, a la dificultad de obtener estudios controlados fiables.<sup>10</sup>

Una vez descartadas otras causas de encefalopatía, se acepta que hay tres medidas esenciales para el tratamiento de la encefalopatía hepática: a) identificar y eliminar, siempre que sea posible, el factor o factores desencadenantes, b) reducir la tasa de amoniemia, generalmente mediante inhibición de su producción y de la difusión desde el intestino<sup>11</sup> y c) mantener o mejorar, en su caso, el estado nutricional y la volemia del paciente.<sup>9</sup>

La combinación de los disacáridos y antibióticos por lo general se prescribe en pacientes con encefalopatía hepática de difícil tratamiento, pero los datos clínicos son limitados. En una revisión retrospectiva de 213 casos, Mantry y sus colegas mostraron que se acortó el número de hospitalizaciones y la duración de la estancia hospitalaria de los pacientes al recibir tratamiento combinado, en comparación con los que recibieron monoterapia con lactulosa. Se necesitan estudios adicionales para investigar más a fondo el beneficio terapéutico del tratamiento combinado.<sup>11-14</sup>

En este estudio se analizó si la administración combinada de lactulosa vía oral con metroni-

dazol (intravenoso [IV] u oral [VO]) disminuye los días de estancia intrahospitalaria en menor tiempo que al administrar lactulosa vía oral o metronidazol IV o VO como monoterapia.

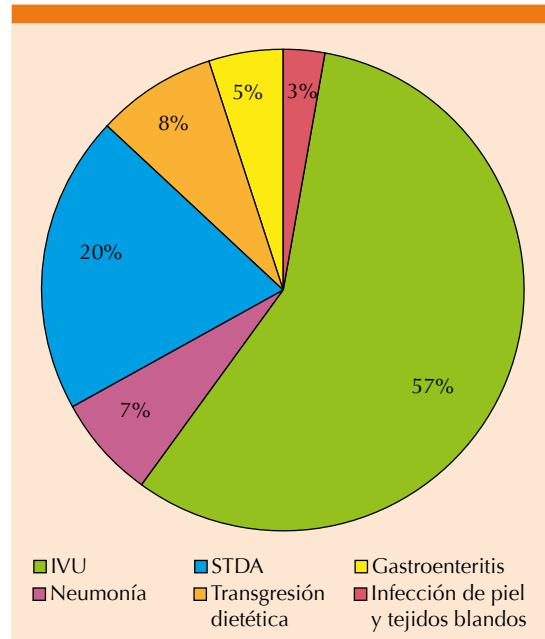
## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal, retrospectivo. Se revisaron 60 expedientes de pacientes que ingresaron al servicio de Medicina Interna del Hospital General Xoco con diagnóstico de encefalopatía hepática grado II-IV de West Haven, de 2011 a 2014. Los criterios de inclusión fueron: pacientes de 18 a 75 años de edad que cursaron con cuadro de encefalopatía hepática aguda o crónica agudizada, los criterios de eliminación fueron: encefalopatía metabólica (sepsis, uremia, hipoxia, hipoglucemia, cetoacidosis, hipercapnia, determinados por estudios de laboratorio), evento cerebrovascular hemorrágico o isquémico, infección del sistema nervioso central (encefalitis o meningitis), neoplasia del sistema nervioso central, síndrome de supresión etílica y estado postictal, demostrados clínicamente. Se eliminaron todos los expedientes que no tenían datos suficientes para realizar un análisis estadístico completo. Para estratificar el grado de encefalopatía hepática se utilizó la escala de West Haven y para el grado de insuficiencia hepática, la escala de Child-Pugh Turcotte.<sup>15</sup> Los pacientes se dividieron en tres grupos de acuerdo con el tipo de tratamiento prescrito, grupo 1: metronidazol + lactulosa (n= 23), grupo 2: metronidazol (n= 24) y grupo 3: lactulosa (n=13). Se analizaron las siguientes variables: grado de encefalopatía hepática al ingreso, causa de descompensación, grado de insuficiencia hepática de acuerdo con la escala de Child-Pugh. El análisis estadístico se realizó con el programa VassarStats, para las variables demográficas se utilizó moda, media y mediana. Se usó ANOVA para comparar las medias entre grupos, se consideró significativo un valor p menor de 0.05.

## RESULTADOS

De los 60 expedientes que se revisaron, 53 (88%) eran hombres; la edad media fue de 53.7 años (límites: 30-75 años). La causa más frecuente de descompensación fue infección de las vías urinarias (57%), seguida de sangrado del tubo digestivo alto (20%), transgresión dietética (8%), neumonía (7%), gastroenteritis (5%) e infección de piel y tejidos blandos (3%). Figura 1

Los días de estancia intrahospitalaria variaron de 3 a 22 con media de 7.1 días. El grado de insuficiencia hepática de acuerdo con la clasificación de Child-Pugh fue de 18% para el grado B y de 82% para el grado C. Respecto al grado de encefalopatía hepática al ingreso hospitalario, 30 (50%), 25 (42%) y 5 (8%) pacientes estaban en grados II, III y IV, respectivamente (Cuadro 1).



**Figura 1.** Causa de descompensación de encefalopatía hepática al ingreso de los pacientes.

IVU: infección de vías urinarias; STDA: sangrado del tubo digestivo alto.

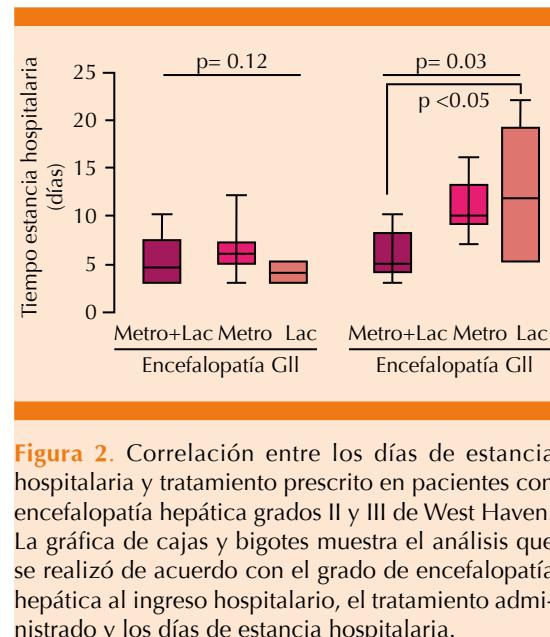
**Cuadro 1.** Variables demográficas

	Grupo 1: metronidazol + lactulosa n=23 (%)	Grupo 2: metronidazol n=24 (%)	Grupo 3: lactulosa n=13 (%)
Edad (media)	53.7	51.5	53.4
<b>Sexo</b>			
Masculino	21 (35)	20 (33)	12 (20)
Femenino	2 (3)	4 (7)	1 (2)
<b>Grado de encefalopatía</b>			
II	10 (17)	16 (27)	4 (7)
III	11 (18)	7 (12)	7 (12)
IV	2 (3)	1 (2)	2 (3)
<b>Grado de insuficiencia hepática</b>			
B	2 (3)	7 (12)	2 (3)
C	21 (35)	17 (28)	11 (18)

Al correlacionar los días de estancia intrahospitalaria con el tipo de tratamiento administrado, en los tres grupos se obtuvo un valor  $p=0.15$ . Se realizó un análisis de estratificación en el que se correlacionó el grado de encefalopatía hepática con el tipo de tratamiento administrado y los días de estancia intrahospitalaria; en los pacientes con encefalopatía grado 2 se obtuvo un valor  $p=0.12$  y para el grado 3, un valor  $p=0.03$  al comparar la administración de metronidazol + lactulosa con lactulosa en monoterapia (Figura 2). Se compararon los grupos de lactulosa y metronidazol con los días de estancia intrahospitalaria con valor  $p=0.40$  (Cuadro 2).

## DISCUSIÓN

Este trabajo muestra que no existe correlación entre el tipo de tratamiento administrado, ya sea monoterapia o tratamiento dual, y los días de estancia intrahospitalaria, independientemente del grado de encefalopatía hepática al ingreso hospitalario. Al realizar el análisis estratificado se encontró que no hubo diferencia en los días de estancia intrahospitalaria para ninguno de los tres grupos



**Figura 2.** Correlación entre los días de estancia hospitalaria y tratamiento prescrito en pacientes con encefalopatía hepática grados II y III de West Haven. La gráfica de cajas y bigotes muestra el análisis que se realizó de acuerdo con el grado de encefalopatía hepática al ingreso hospitalario, el tratamiento administrado y los días de estancia hospitalaria.

**Cuadro 2.** Comparación de medias entre grupos

	Grupo 1: metronidazol + lactulosa	Grupo 2: metronidazol	Grupo 3: lactulosa	p
Días de estancia hospi- talaria	5.7±2.3	8.8±4.8 7.9	7.6±2.8 8.3	0.15 0.40
<b>Encefalopatía hepática</b>				
Grado II	5.3±2.4	6.5±2.2	4±1	0.12
Grado III	5.9±2.3	10.5±2.9	11.5±7	0.03

en los pacientes que ingresaron con encefalopatía hepática grado II; sin embargo, al realizar la correlación del grupo 1 con el grupo 3 en pacientes con encefalopatía hepática grado III se encontró que los del primer grupo tuvieron mejor evolución, lo que refleja menos días de hospitalización. No hubo diferencia en el tiempo de hospitalización en los pacientes que recibieron monoterapia.

## CONCLUSIONES

El tipo de tratamiento administrado no influye en los días de estancia intrahospitalaria en los



pacientes con encefalopatía hepática grado II; sin embargo, los pacientes con encefalopatía hepática grado III que reciben tratamiento dual metronidazol + lactulosa o metronidazol como monoterapia tienen menor tiempo de hospitalización que los que reciben únicamente lactulosa.

### Perspectivas

Al ser un estudio retrospectivo no fue posible intervenir en la vía de administración del metronidazol, lo que podría resultar en otro tema de investigación.

### Agradecimientos

A los doctores Juan Antonio Suárez Cuenca y Ana Karen Garro Almendaro por su valioso apoyo en el análisis estadístico.

### REFERENCIAS

1. Torre Delgadillo A. Tratamiento de la ascitis y la encefalopatía hepática. Revista de Gastroenterología de México 2010;Supl. 2:164-167.
2. Torre Delgadillo A. Encefalopatía hepática. Revista de Gastroenterología de México 2010;Supl. 1:190-192.
3. Rasm Al Sibae M, McGuire BM. Current trends in the treatment of hepatic encephalopathy. Ther Clin Risk Management 2009;5:617-626.
4. Munoz Santiago J. Hepatic encephalopathy. Med Clin N Am 2008;92:795-812.
5. Dileep KA, Ravi P, Mullen KD. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of hepatic encephalopathy. J Clin Exp Hepatol 2011;1:77-86.
6. Wright G, Jalan R. Management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2007;21:95e110.
7. McAvoy NC, Hayes PC. Hepatic encephalopathy. Management problems in liver disease. Medicine 2006;35:2.
8. Shawcross DL, Davies NA, Williams R, Jalan R. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. J Hepatol 2004;40:247-254.
9. Aguilar Reina J, Serrano P, Berenguer J, Bruguera M y col., editores. Tratamiento de las enfermedades hepáticas y biliares. Madrid: Elba & Asociación Española para el Estudio del Hígado, 2001;139-145.
10. Blei AT, Cordoba J. Hepatic encephalopathy. Practice guidelines of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol 2001;96:1968-1976.
11. Als Nielsen B, Gluud Lise L, Gluud C. Non absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. BMJ, doi:10.1136/bmj.38048.506134.EE (published 30 March 2004).
12. Sundaram V, Shaikh OS. Hepatic encephalopathy: Pathophysiology and emerging therapies. Med Clin N Am 2008;93:819-836.
13. Morgan MH, Read AE, Speller DC. Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole. Gut 1982;23:1-7.
14. Schiano Thomas D. Treatment options for hepatic encephalopathy. Supplement to Pharmacotherapy 2010;30(5 Pt 2):16S-21S.
15. García Buey L, González Mateos F, Moreno-Otero R. Cirrosis hepática. Medicine 2012;11:625-633.