

## Artículo de revisión

## ¿Cómo prevenir la encefalopatía hepática?

Francisco Javier Bosques-Padilla,\* Juan Obed Gaytán-Torres\*

### RESUMEN

La encefalopatía hepática (EH) es una complicación que se presenta en el 30-45% de los pacientes con cirrosis, se caracteriza por manifestaciones neuropsiquiátricas que varían en intensidad desde una mínima alteración del estado de conciencia al coma profundo. La encefalopatía hepática mínima (EHM) afecta aproximadamente del 20-60% de estos pacientes, conlleva un impacto en la calidad de vida y un incremento del riesgo al realizar tareas que pueden resultar peligrosas. El diagnóstico de EHM se realiza mediante pruebas psicométricas y neurofisiológicas. La prueba de reto con glutamina es un examen útil para seleccionar a los pacientes en riesgo elevado de EH manifiesta y estos enfermos tienen una menor tasa de sobrevida. Los abordajes terapéuticos en la EH están dirigidos a reducir la producción bacteriana de amonio y/o aumentar su eliminación.

### Abstract

Hepatic encephalopathy (HE) is a complication that occurs in 30-45% of patients with cirrhosis. It is characterized by neuropsychiatric manifestations that can range in severity, from a mild alteration in mental state to a coma. Minimal hepatic encephalopathy (MHE) affects 20-60% of these patients, with a substantial impact in the quality of life, and an increase in the risks while performing dangerous tasks. Psychometric and neurophysiologic test are currently used in the diagnosis of MHE. Oral glutamine challenge is useful in the selection of patients with major risk of overt encephalopathy and they have a lower survival rate. Therapeutic approaches to prevent the manifestation of HE are directed to reducing the bacterial production of ammonia and/or to increase its elimination.

**L**a encefalopatía hepática es una de las complicaciones de la enfermedad hepática avanzada. Ocurre en aproximadamente 30 a 45% de los pacientes con cirrosis y en 10 a 50% de los pacientes con cortocircuitos portosistémicos intrahepáticos transyugulares; la encefalopatía hepática mínima afecta aproximadamente a 20-60% de estos pacientes.

Para poder contestar la pregunta ¿cómo prevenir la encefalopatía hepática? se necesita responder las siguientes cuestiones:

¿Cuál es el efecto económico y funcional de la encefalopatía hepática?

¿Cuál es la población de enfermos cirróticos en riesgo?, ¿cómo seleccionar a los pacientes para iniciar un tratamiento temprano?

¿Cuáles son las opciones de tratamiento disponibles y cuál es su eficacia?

### ¿CUÁL ES EL EFECTO ECONÓMICO Y FUNCIONAL DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA?

Aunque los costos totales directos e indirectos de la encefalopatía hepática no se han cuantificado formalmente, el sistema de salud de Estados Unidos sugiere que la hospitalización relacionada con un episodio de encefalopatía hepática se asocia con costos sustanciales.

En 2003, cerca de 40,000 pacientes fueron hospitalizados en Estados Unidos con un diagnóstico primario de encefalopatía hepática, que resultó en un gasto de aproximadamente 932 millones de dólares. Además, las tendencias a lo largo de los últimos diez años sugieren que la magnitud de casos de encefalopatía hepática está en aumento, como se observa por el incremento en los ingresos hospitalarios y el aumento de los costos por estancia de estos pacientes. Las estadísticas de las hospitalizaciones por casos de encefalopatía hepática en Estados Unidos en

\* Servicio de Gastroenterología, Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL.

Correspondencia: Dr. med Francisco Javier Bosques Padilla. Servicio de Gastroenterología, Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL. Edificio Dr. Rodrigo F Barragán 2º piso, Avenida Francisco I Madero y Gonzalitos s/n, colonia Mitras Centro, CP 64460, Monterrey, Nuevo León, México. Correo electrónico: [fbosques58@hotmail.com](mailto:fbosques58@hotmail.com)  
Recibido: febrero, 2009. Aceptado: abril, 2009.

Este artículo debe citarse como: Bosques-Padilla FJ, Gaytán-Torres JO. ¿Cómo prevenir la encefalopatía hepática? Medicina Universitaria 2009;11(43):122-8.

La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx), [www.meduconuanl.com.mx](http://www.meduconuanl.com.mx)

2003 se describen en el cuadro 1. La información muestra que la hospitalización por esta enfermedad se asocia con una estancia hospitalaria prolongada y costosa. Adicionalmente, la mayoría de los pacientes fueron admitidos por el departamento de urgencias. Para los pacientes que ingresaron con diagnóstico primario de encefalopatía hepática la duración media de estancia fue 5.7 días, con gasto promedio de 23,192 dólares por estancia.<sup>1</sup>

### Importancia de la encefalopatía hepática mínima

Un problema que se ha empezado a reconocer recientemente es la encefalopatía hepática mínima, con la cual los pacientes experimentan manifestaciones sutiles de encefalopatía que sólo pueden detectarse mediante pruebas neuropsicométricas y neurofisiológicas. Aun cuando esta complicación no se asocia con una morbilidad significativa o con la utilización de recursos de salud, la encefalopatía hepática mínima puede interferir con el desempeño de los pacientes, sus interacciones sociales y sus actividades laborales.<sup>2-5</sup> En un estudio de 179 pacientes con cirrosis, con un cuestionario del perfil del efecto de la enfermedad, se determinó la repercusión de la encefalopatía hepática mínima en el desempeño diario.<sup>2</sup> El cuestionario detectó alteración en las 12 escalas del perfil del efecto de la enfermedad, se observó un deterioro más grande en las categorías de interacción social, alerta, comportamiento emocional, movilidad, sueño-descanso, trabajo, manejo de la casa, recreación y pasatiempos. Además, se observó un deterioro en la calidad de vida que persistió después de realizar un ajuste para la gravedad de la enfermedad (escala Child-Pugh). Se ha demostrado que la encefalopatía hepática mínima también altera la capacidad del paciente para conducir un automóvil. Un estudio reciente prospectivo y controlado investigó este aspecto con una prueba

de conducción estandarizada en carretera.<sup>6</sup> La escala de habilidad para conducir se redujo significativamente en los pacientes con encefalopatía hepática mínima, en comparación con los pacientes sin encefalopatía y los sujetos sanos (control).

De primordial importancia es reconocer el hecho de que los pacientes con encefalopatía hepática mínima tienen episodios de encefalopatía hepática manifiesta con mayor frecuencia que aquéllos sin encefalopatía hepática mínima. En un estudio de 116 pacientes con cirrosis se observó que los pacientes con encefalopatía hepática mínima tuvieron un riesgo 3.7 veces mayor de padecer encefalopatía hepática manifiesta.<sup>7</sup> La probabilidad actuarial de tener encefalopatía hepática a un seguimiento de tres años fue de 56% para los pacientes con encefalopatía hepática mínima comparada con sólo 8% de quienes no la padecían. Las repercusiones económicas asociadas con la encefalopatía hepática mínima no se han evaluado. Sin embargo, el deterioro en la actividad mental, el estado físico y laboral puede traducirse en un costo sustancial debido al funcionamiento laboral disminuido, la pérdida de salario para el paciente y su familia y el retiro prematuro. Se requieren estudios para evaluar completamente los costos indirectos debidos a la encefalopatía hepática mínima.

### ¿CUÁL ES LA POBLACIÓN DE ENFERMOS CIRRÓTICOS EN RIESGO?, ¿CÓMO SELECCIONAR A LOS PACIENTES PARA INICIAR UN TRATAMIENTO TEMPRANO?

La encefalopatía hepática es un síndrome con una evolución condicionada por la gravedad de la lesión hepática de base, como se reconoció cuando se definió por expertos

**Cuadro 1.** Resumen de las estadísticas para hospitalizaciones relacionadas con encefalopatía hepática (diagnóstico primario) en Estados Unidos (2003)

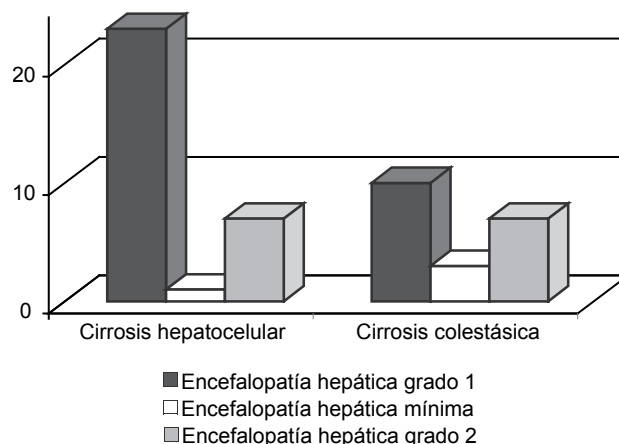
Diagnóstico (Código ICD-9-CM)	Núm. total de altas	Duración media de estancia (días)	Costo promedio (dólares)	Admisiones en urgencias (%)
Encefalopatía hepática	40,012	5.7	23,192	81.2
Encefalopatía no especificada	10,161	7.1	26,338	75.2
Hipertensión portal	3,274	5.5	27,412	70.9
Cirrosis alcohólica	50,655	6.7	35,646	73.2
Cirrosis no alcohólica	36,619	7.0	39,938	60.3

ICD-9-CM: *International Classification of Diseases, Ninth revision. Clinical Modification.*

la insuficiencia hepática fulminante. Definir de manera oportuna a la población de enfermos con un mayor riesgo de padecer encefalopatía hepática se ha intentado de diferentes maneras: mediante pruebas de reto al dar un sustrato a base de glutamina; buscar si el origen, el uso de procedimientos terapéuticos como los cortocircuitos portosistémicos intrahepáticos transyugulares o el estado nutricional influyen en la aparición de ésta.

La prueba de reto con una carga de glutamina es una prueba inocua, sin efectos adversos si se utilizan 10 gramos de L-glutamina. Tras la ingestión de glutamina se produce un ascenso del amonio sistémico, que alcanza su máximo a los 60 minutos y disminuye posteriormente. Durante la prueba de la sobrecarga oral de la glutamina, la hiperamoniemia es muy marcada en pacientes con cirrosis hepática con mala función hepática, lo que se normaliza tras la realización del trasplante hepático y la normalización de la función hepática.<sup>8</sup> La utilidad clínica de la prueba de la sobrecarga oral de glutamina radica en dos aspectos: en pacientes con encefalopatía hepática mínima y carga de glutamina alterada se distingue a los pacientes en riesgo de sufrir un episodio de encefalopatía hepática manifiesta al año de seguimiento, y distingue al grupo con menor supervivencia.<sup>9</sup> Por tanto, la prueba de carga de glutamina permite seleccionar a los pacientes con encefalopatía hepática mínima que tienen un mayor riesgo de encefalopatía hepática clínica y con menor supervivencia, por lo que serían aptos al tratamiento preventivo y a ser evaluados en un programa de trasplante hepático.

Hay información escasa y controvertida acerca del papel que tiene el origen de la cirrosis y el riesgo de padecer encefalopatía hepática. Recientemente se comunicó el resultado de un trabajo que buscó responder esta pregunta.<sup>10</sup> Para ello se reclutaron de manera prospectiva 156 pacientes cirróticos y se evaluó la existencia de encefalopatía hepática con los criterios de West-Haven, así como dos pruebas psicométricas. Los pacientes se clasificaron según el origen en dos grupos, uno de cirrosis colestásica con 29 pacientes (11 con cirrosis biliar primaria y 18 con colangitis esclerosante primaria) y 127 sujetos con cirrosis hepatocelular (55 por consumo de alcohol; 37 virales [32 hepatitis C, 5 hepatitis B]; 24 mixtas por alcohol y virus; 6 hepatitis autoinmunitaria; 4 esteatohepatitis no alcohólica; y uno por deficiencia de alfa-1-antitripsina). Ningún grupo mostró diferencias significativas en la prevalencia de encefalopatía hepática (mínima o manifiesta), ni en la



**Figura 1.** Origen de la cirrosis y frecuencia de encefalopatía hepática. Tomado de: Kalaitzakis, et al. BMC Gastroenterology 2008;8:46.

prevalencia de otras complicaciones o en la gravedad de la cirrosis hepática (figura 1).

En relación con la incidencia, la evolución natural y los factores de riesgo para padecer encefalopatía hepática en cirróticos sometidos a un cortocircuito portosistémico intrahepático transyugular, recientemente se comunicó el resultado del trabajo de un grupo de investigadores italianos con 78 pacientes cirróticos sometidos a la colocación de una prótesis cubierta con politetrafluoroetileno.<sup>11</sup> Esta cohorte la siguió el mismo grupo médico y se observó al menos un episodio de encefalopatía hepática en 35 de los 78 pacientes (45%). Al realizar un análisis multivariado se observó que en los pacientes de mayor edad, las concentraciones de creatinina elevadas y concentraciones bajas de sodio y albúmina se comportaron como factores de riesgo independiente para la ocurrencia de encefalopatía hepática. Cuando se efectuó un análisis de regresión logística multivariado para detectar variables de riesgo de encefalopatía hepática resistente, se identificó solamente que las concentraciones de creatinina elevadas conferían un mayor riesgo.

Tratar de definir si el estado nutricional influye en la encefalopatía hepática es un tema difícil de aclarar, toda vez que la malnutrición se encuentra frecuentemente en los pacientes con cirrosis hepática. Hay estudios experimentales que sugieren que una ingestión baja de energía y un estado nutricional deficiente pueden facilitar la aparición de encefalopatía hepática. Dos estudios recientes evaluaron el papel potencial de la malnutrición en la aparición de encefalopatía hepática, pero los datos son contradictorios.

El primer estudio realizado por Soros y col.<sup>12</sup> incluyó a 223 pacientes con cirrosis hepática de origen no alcohólico, y señaló en sus conclusiones que ni el catabolismo ni la malnutrición se asociaron con la encefalopatía hepática. Kalaitzakis y col.<sup>13</sup> comunicaron un estudio prospectivo de 128 pacientes con cirrosis de diferente origen, observaron mayor incidencia de encefalopatía hepática en los sujetos con malnutrición (46 vs 27%,  $p = 0.031$ ), sin observar diferencias en la edad, causa o grado de reserva hepática; señalaron una asociación positiva con diabetes mellitus, hecho que también han descrito otros autores en pacientes con cirrosis por hepatitis C.<sup>14</sup> Evidentemente, estos resultados contradictorios ameritan estudiarse para precisar el papel de la nutrición en la encefalopatía hepática.

### ¿CUÁLES SON LAS OPCIONES DE TRATAMIENTO DISPONIBLES Y CUÁL ES SU EFICACIA?

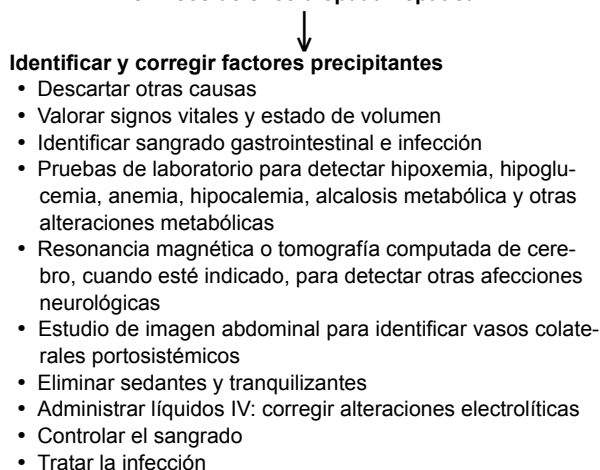
Una inercia clínica frecuente es asumir que todo sujeto con encefalopatía tiene una evolución ominosa si éste no mejora en dos o tres días. La experiencia nos demuestra que esto ocurre cuando la encefalopatía es la manifestación de una enfermedad hepática terminal (habitualmente un hepatocarcinoma extenso). En el sujeto sin ictericia, la ausencia de mejoría suele deberse a la existencia de grandes venas colaterales, que son susceptibles de oclusión<sup>15</sup> o, bien, a la existencia de un factor precipitante que no se ha reconocido, como sería una infección. Debe realizarse en forma continua un análisis sistemático de posibles factores precipitantes, lo que nos obliga a completar un algoritmo diagnóstico (figura 2).

Los abordajes terapéuticos en la encefalopatía hepática están dirigidos a reducir la producción bacteriana de amonio, a aumentar su eliminación, o ambos. El objetivo de esta sección es evaluar las medidas farmacológicas actualmente disponibles para el tratamiento preventivo o terapéutico de la encefalopatía hepática.

#### Disacáridos no absorbibles

Los disacáridos no absorbibles se recomiendan como la terapia de primera línea en las guías actuales.<sup>16,17</sup> Los disacáridos permanecen sin digerir hasta que llegan al colon, en donde su función es inhibir la producción bacteriana de amonio y atrapararlo en forma de amoniaco no absorbible en la luz intestinal.<sup>17,18</sup> Sin embargo, los estudios publicados

#### Cirrosis hepática Child-Pugh A, B o C; síntomas o signos clínicos de encefalopatía hepática



**Figura 2.** Algoritmo propuesto para el estudio de un paciente con encefalopatía hepática.

que evalúan la eficacia e inocuidad de los disacáridos no absorbibles son limitados. Dos ensayos en los que se comparó la lactulosa vs la neomicina concluyeron que ambos tratamientos eran comparables en eficacia.<sup>19,20</sup> Un estudio de metanálisis determinó que la lactulosa y el lactitol eran igualmente efectivos para el tratamiento de la encefalopatía hepática.<sup>21</sup> La aprobación de la administración de la lactulosa para el tratamiento de la encefalopatía hepática en Estados Unidos se basó en un estudio clínico pequeño de tipo abierto.<sup>22</sup> Un metanálisis publicado recientemente en el que se analizaron 22 estudios aleatorios, destacó la falta de evidencia que confirme la eficacia de los disacáridos no absorbibles.<sup>23</sup> Los autores concluyeron que la evidencia actual es insuficiente para apoyar o negar la administración de los disacáridos no absorbibles en el tratamiento de la encefalopatía hepática.

#### Antibióticos

La meta de la terapia con antibióticos en el tratamiento de la encefalopatía hepática es reducir la cantidad de bacterias entéricas productoras de amonio.<sup>17</sup> Aunque se ha demostrado la eficacia de los antibióticos con asimilación sistémica, los efectos adversos y la preocupación sobre su inocuidad han limitado su administración.<sup>16</sup>

#### Rifaximina

La rifaximina es un antibiótico oral, mínimamente absorbido (< 0.4%) con actividad *in vitro* de amplio espectro

contra bacterias entéricas.<sup>24-27</sup> El perfil de tolerancia de la rifaximina es comparable al del placebo,<sup>27</sup> y no se han reportado interacciones con otros medicamentos.<sup>26</sup> Debido a la falta de acumulación sistémica, no se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.<sup>25</sup>

La rifaximina se aprobó en Estados Unidos en 2004 para el tratamiento de la diarrea no disintérica causada por *Escherichia coli* y está permitida en Europa, Latinoamérica, Asia y África para varias indicaciones, incluida la encefalopatía hepática. Muchos estudios publicados han evaluado la eficacia e inocuidad de la rifaximina en el tratamiento de la encefalopatía hepática. Un estudio prospectivo realizado para establecer la dosis apropiada de rifaximina en el tratamiento de la encefalopatía hepática<sup>28</sup> incluyó pacientes con grado 1 a 3, que recibieron 600 mg/día (n = 18), 1,200 mg/día (n = 19) o 2,400 mg/día (n = 17) del medicamento durante siete días. Se encontró una reducción significativa en el índice de encefalopatía portosistémica del valor basal con la rifaximina a dosis de 1,200 o 2,400 mg/día, pero no con la dosis de 600 mg/día. Estos resultados sugieren que la dosis de 1,200 mg/día es la de mayor beneficio en el tratamiento de la encefalopatía hepática.

La eficacia de la rifaximina en la encefalopatía hepática se evaluó de manera prospectiva en un estudio aleatorio doble ciego.<sup>28</sup> Los pacientes fueron cirróticos con encefalopatía hepática, que tenían intolerancia a la lactulosa o al lactitol, y que recibieron 1,200 mg/día de rifaximina (n = 48) o placebo (n = 45) durante 14 días. La rifaximina disminuyó significativamente la frecuencia de asterixis en comparación con el placebo ( $p > 0.01$ ), pero no mejoró de manera efectiva el estado mental, que fue el objetivo primario del estudio. La falta de diferencia estadística entre la rifaximina y el placebo pudiera explicarse por el hecho de que la mayoría de los pacientes en este estudio tenían enfermedad leve al inicio.

### Comparación con disacáridos no absorbibles

La rifaximina se ha comparado con los disacáridos no absorbibles, considerados el tratamiento estándar de la encefalopatía hepática. La rifaximina administrada a dosis de 1,200 mg/día (n = 50) se comparó con el lactitol a dosis de 60 g/día (n = 53), durante 5-10 días en pacientes con encefalopatía hepática grado 1 (30%), grado 2 (49%) o grado 3 (21%).<sup>29</sup> Ambos grupos de tratamiento exhibieron mejoría en los parámetros neurológicos y en las concentraciones de amonio. Sin embargo, el índice de encefalopatía portosistémica tuvo mayor mejoría con la rifaximina que con el lactitol (cuadro 2), hallazgo que los autores atribuyen a una mayor mejoría en los resultados del EEG y las concentraciones de amonio con la rifaximina. Se reportó que ambos productos redujeron las concentraciones de amonio sanguíneo y los síntomas neuropsiquiátricos. Sin embargo, la rifaximina se asoció con una mejoría más marcada y más temprana, y fue mejor tolerada que los disacáridos no absorbibles. Al final se observaron tasas comparables de mejoría clínica con ambos medicamentos (82% para la rifaximina y 80% para el lactitol).

De igual manera, en pacientes con encefalopatía hepática grado 1, 2 o 3, la rifaximina administrada a dosis de 1,200 mg/día (n = 20) mejoró de manera significativa los resultados del EEG, la escala de encefalopatía hepática y el estado mental y disminuyó, también significativamente, las concentraciones de amonio y la asterixis cuando se comparó con la lactulosa a dosis de 60 g/día (n = 20,  $p < 0.05$  para cada evaluación).<sup>30</sup> No se reportaron eventos adversos con la rifaximina, mientras que se reportaron efectos gastrointestinales como náusea (n = 5), flatulencia y diarrea (n = 13) y cólico abdominal (n = 3) con la administración de lactulosa.

En pacientes con encefalopatía hepática leve se ha administrado rifaximina a largo plazo y se compara favorablemente con lactulosa.<sup>31</sup> Los pacientes recibieron 1,200

**Cuadro 2.** Mejoría en los parámetros de encefalopatía hepática en pacientes tratados con rifaximina o lactitol

	Rifaximina, 1,200 mg/día (n = 50)		Lactitol, 60 g/día (n = 53)		Valor de p*
	Basal	Final	Basal	Final	
Amonio sanguíneo (g/dL)	121	70	124	109	0.008
Índice de encefalopatía postsistémica (x)	0.61	0.14	0.55	0.21	0.01
Mejoría promedio en encefalopatía hepática** (%)	-	70	-	62	0.008

\* Rifaximina vs lactitol al final del tratamiento.

\*\* Incluida la prueba de conexión numérica.

Información de la referencia 29.

mg/día de rifaximina (n = 20) o 120 mg/día de lactulosa (n = 20) las primeras dos semanas de cada mes durante 90 días. Ambos tratamientos mejoraron el estado mental, pero la mejoría fue mayor con la rifaximina que con la lactulosa en el análisis a los 60 y 90 días de tratamiento ( $p < 0.05$  y  $p < 0.02$ , respectivamente). Las reducciones en el índice de encefalopatía portosistémica fueron mayores con rifaximina vs lactulosa a los 15, 30, 60 y 90 días ( $p < 0.05$ ). No se reportaron efectos adversos con rifaximina, mientras que con lactulosa se reportaron efectos gastrointestinales, incluidos dolor abdominal (n = 10) y náusea (n = 5).

### Otras terapias

La L-ornitina-L-aspartato (LOLA) disminuye las concentraciones séricas de amonio al proveer los sustratos para la conversión metabólica intracelular del amonio a urea y glutamina.<sup>16,18</sup> Los resultados de estudios controlados sugieren que LOLA reduce las concentraciones de amonio y proporciona ventajas terapéuticas en pacientes con encefalopatía crónica leve a moderada.<sup>32,33</sup> Hay un estudio que comparó 20 g/día de LOLA durante siete días con placebo en 126 pacientes con cirrosis, con hiperamonemia ( $> 50$   $\mu\text{mol/L}$ ) y encefalopatía hepática crónica.<sup>32</sup> La administración de LOLA redujo significativamente la concentración venosa de amonio ( $p < 0.01$ ) y mejoró el estado mental ( $p < 0.001$ ) y el índice de encefalopatía portosistémica ( $p < 0.01$ ); 5% de los pacientes reportaron eventos adversos (molestias gastrointestinales leves). Un segundo estudio evaluó la eficacia de LOLA oral, 18 g/día durante 14 días, en 66 pacientes con cirrosis, hiperamonemia y encefalopatía hepática crónica estable.<sup>33</sup> La LOLA disminuyó significativamente las concentraciones de amonio y mejoró el estado mental y el índice de encefalopatía portosistémica comparada con placebo ( $p < 0.05$  para cada comparación), no se observaron eventos adversos. Estos hallazgos señalan a la LOLA como un tratamiento efectivo de la encefalopatía hepática, que también pudiera considerarse para el tratamiento de estos pacientes.

### COSTO-EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO

Una revisión retrospectiva en un centro médico comparó la frecuencia de hospitalizaciones y eventos relacionados en pacientes con encefalopatía hepática tratados con 60 mg/día de lactulosa durante más de seis meses, seguidos por un tratamiento con 1,200 mg/día de rifaximina por

más de seis meses. La rifaximina disminuyó significativamente el número promedio de hospitalizaciones reportadas (0.5) comparadas con el esquema de tratamiento con lactulosa (1.6,  $p > 0.001$ ). Además, el tiempo promedio de hospitalización fue significativamente menor durante el tratamiento con rifaximina (0.4 semanas) vs lactulosa (1.8 semanas,  $p < 0.001$ ). Estos hallazgos resultaron en gastos de hospitalización cuatro veces más bajos con la administración de rifaximina (14,222 dólares por día) que con lactulosa (56,635 dólares por día, gastos calculados para el año 2005).<sup>34</sup>

En cambio, otro estudio que usó el análisis de decisión con el modelo de Markov buscó determinar el costo-efectividad de seis estrategias de tratamiento (no tratamiento, lactulosa, lactitol, neomicina, rifaximina y administración de rifaximina de rescate en pacientes con intolerancia o sin respuesta a la lactulosa) en pacientes con encefalopatía hepática en etapa subclínica a encefalopatía hepática grado 2. Al usar como resultado primario el ahorro del costo por años de vida ganados, los autores determinaron que la administración de rifaximina no fue costo-efectiva cuando se usó como terapia de primera línea de encefalopatía hepática. Sin embargo, concluyen que la terapia de rescate con rifaximina, en pacientes que no responden a la lactulosa, fue una opción de tratamiento altamente costo-efectiva de la encefalopatía hepática de grado leve a moderado.<sup>35</sup>

### CONCLUSIONES

Los estudios clínicos revisados deben considerarse en el contexto de los desafíos en la conducción de estudios clínicos en encefalopatía hepática, un área terapéutica caracterizada por la falta de sistemas validados para evaluar los síntomas clínicos, y una población de pacientes muy enfermos con múltiples comorbilidades y regímenes de medicación. Por esto, además de terapias efectivas, bien toleradas, se requieren más estudios para determinar el método óptimo para evaluar las ventajas de tratamiento en pacientes con diferentes grados de encefalopatía hepática.

### REFERENCIAS

1. HCUPnet, Healthcare Cost and Utilization Project. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. Dirección URL: <<http://hcupnet.ahrq.gov/>>. [Consulta: 10 abril 2009].

2. Groeneweg M, Quero JC, De Bruijn I, et al. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology* 1998;28:45-9.
3. Schomerus H, Hamster W. Quality of life in cirrhotics with minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2001;16:37-41.
4. Arguedas MR, DeLawrence TG, McGuire BM. Influence of hepatic encephalopathy on health-related quality of life in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2003;48:1622-6.
5. Ortiz M, Jacas C, Cordoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol* 2005;42(Suppl.):S45-53.
6. Wein C, Koch H, Popp B, et al. Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology* 2004;39:739-45.
7. Hartmann IJ, Groeneweg M, Quero JC, et al. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2029-34.
8. Oppong KN, Al-Mardini H, Thick M, Record CO. Oral glutamine challenge in cirrhotics pre- and post- liver transplantation: a psychometric and analyzed EEG study. *Hepatology* 1997;26:870-6.
9. Romero-Gomez M, Grande L, Camacho I. Prognostic value of altered oral glutamine challenge in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2004;39:939-43.
10. Kalaitzakis E, Josefsson A, Björnsson E. Type and etiology of liver cirrhosis are not related to the presence of hepatic encephalopathy or health-related quality of life: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol* 2008;8:46.
11. Riggio O, Angeloni S, Salvatori FM, De Santis A, et al. Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2738-46.
12. Soros P, Bottcher J, Weissenborn K, Selberg O, Muller MJ. Malnutrition and hypermetabolism are not risk factors for the presence of hepatic encephalopathy: a cross-sectional study. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:606-10.
13. Kalaitzakis E, Björnsson E. Hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis: is there a role of malnutrition? *World J Gastroenterol* 2008;14:3438-9.
14. Sigal SH, Stanca CM, Kontorinis N, Bodian C, Ryan E. Diabetes mellitus is associated with hepatic encephalopathy in patients with HCV cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1490-6.
15. Cordoba J, Olive G, Alonso J, Rovira A, et al. Improvement of magnetic resonance spectroscopic abnormalities but not pallidal hyperintensity followed amelioration of hepatic encephalopathy after occlusion of a large spleno-renal shunt. *J Hepatol* 2001;34:176-8.
16. Blei AT, Cordoba J, for the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1968-76.
17. Riordan SM, Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 1997;337:473-9.
18. Abou-Assi S, Vlahcevic ZR. Hepatic encephalopathy: metabolic consequence of cirrhosis often is reversible. *Postgrad Med* 2001;109:52-70.
19. Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portalsystemic encephalopathy. *Gastroenterology* 1977;72:573-83.
20. Atterbury CE, Maddrey WC, Conn HO. Neomycin-sorbitol and lactulose in the treatment of acute portal-systemic encephalopathy. A controlled, doubleblind clinical trial. *Am J Dig Dis* 1978;23:398-406.
21. Camma C, Fiorello F, Tine F, et al. Lactitol in treatment of chronic hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Dig Dis Sci* 1993;38:916-22.
22. Bircher J, Muller J, Guggenheim P, Haemmerli UP. Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy with lactulose. *Lancet* 1966;1:890-2.
23. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2004;328:1046-51.
24. Jiang Z-D, Ke S, Palazzini E, et al. *In vitro* activity and fecal concentration of rifaximin after oral administration. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2205-6.
25. Xifaxan [package insert]. Morrisville, NC: Salix Pharmaceuticals, Inc; 2005.
26. Pakyz AL. Rifaximin: a new treatment for travelers' diarrhea. *Ann Pharmacother* 2005;39:284-9.
27. Huang DB, DuPont HL. Rifaximin—a novel antimicrobial for enteric infections. *J Infect* 2005;50:97-106.
28. Bass NM, Ahmed A, Johnson L, Gardner JD. Rifaximin treatment is beneficial for mild hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2004;40:646A (abstract).
29. Mas A, Rodes J, Sunyer L, et al. Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of a randomized, doubleblind, double-dummy, controlled clinical trial. *J Hepatol* 2003;38:51-8.
30. Massa P, Vallerino E, Dodero M. Treatment of hepatic encephalopathy with rifaximin: double blind, double dummy study *versus* lactulose. *Eur J Clin Res* 1993;4:7-18.
31. Giacomo F, Francesco A, Michele N, Oronzo S, Antonella F. Rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy. *Eur J Clin Res* 1993;4:57-66.
32. Kircheis G, Nilius R, Held C, et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology* 1997;25:1351-60.
33. Stauch S, Kircheis G, Adler G, et al. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study. *J Hepatol* 1998;28:856-64.
34. Leevy CB. Hospitalizations during the use of rifaximin *versus* lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 2007;52:737-41.
35. Huang E, Esraillan E, Spiegel BM. The cost-effectiveness and budget impact of competing therapies in hepatic encephalopathy—a decision analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1147-61.