

Azúcares no absorbibles en el tratamiento de la encefalopatía hepática

ILDEFONSO QUIÑONES^a Y DANIEL S. CEBALLOS^b

^aMédico Adjunto Servicio Digestivo.

^bMédico Residente Servicio Digestivo. Unidad de Hepatología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.

La encefalopatía hepática (EH) es un síndrome neuropsiquiátrico complejo que presentan los pacientes con insuficiencia hepatocelular (aguda o crónica) o aquellos con hepatopatía crónica portadores de una derivación portosistémica, ya sea quirúrgica o espontánea.

Sus características clínicas incluyen una amplia gama de síntomas que van desde trastornos del ritmo del sueño, alteraciones del comportamiento, desorientación y obnubilación de grado variable, hasta el coma. Una elevada proporción de pacientes cirróticos no muestran ninguno de estos síntomas, de tal manera que tienen deficiencias sutiles de algunas funciones cerebrales que sólo se ponen de manifiesto mediante determinados tests neuropsicológicos, lo que se define como EH subclínica.

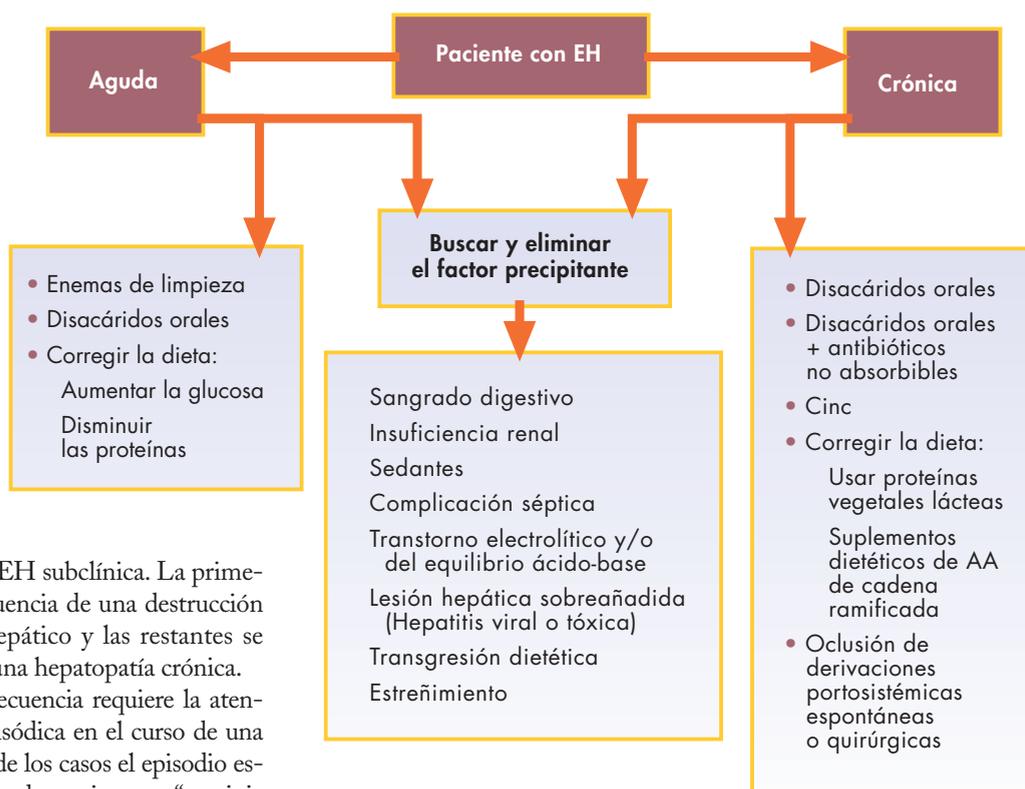
Existen varias situaciones clínicas diferentes las cuales, aunque el tratamiento básico de la encefalopatía es válido para todas ellas, presentan particularidades que condicionan su manejo terapéutico. Estas situaciones podrían agruparse en cuatro categorías bien diferenciadas: la EH secundaria a insuficiencia hepática aguda grave, la EH aguda episódica, la EH crónica y la EH subclínica. La primera de ellas se produce como consecuencia de una destrucción aguda y masiva del parénquima hepático y las restantes se producen en las fases avanzadas de una hepatopatía crónica.

De todas ellas, la que con mayor frecuencia requiere la atención del médico es la EH aguda episódica en el curso de una cirrosis hepática. En la mayor parte de los casos el episodio está desencadenado por un factor que denominamos "precipitante". La búsqueda de este posible factor y su tratamiento debe ser el primer paso en nuestro planteamiento terapéutico (fig. 1). Por otra parte, debemos reducir el aporte proteico de la dieta y asegurar un aporte calórico suficiente en forma de hidratos de carbono durante el corto período de tiempo que dura el episodio (1.500-2.500 cal/día). Las proteínas se reintroducirán de forma progresiva partiendo de unos 20 g/día hasta

Puntos clave

- No todo trastorno de conciencia en un paciente cirrótico corresponde a una encefalopatía hepática.
- Siempre se debe buscar un factor precipitante.
- La medida inicial de tratamiento debe ser la administración de azúcares no absorbibles, reservando la adición de antibióticos para aquellos pacientes sin respuesta adecuada, monitorizando sus posibles efectos secundarios.
- No se deben restringir las proteínas de forma prolongada. En caso de intolerancia a proteínas animales, se debe complementar la dieta con proteínas vegetales o lácteas.

Figura 1. Esquema diagnóstico y terapéutico.



comprobar el grado de tolerancia del paciente. El tratamiento farmacológico está basado fundamentalmente en el uso de disacáridos no absorbibles. Los estudios controlados que comparan estos disacáridos (lactulosa, lactosa y lactitol) frente a placebo u otros fármacos son escasos, y en muchos casos con deficiencias metodológicas en su diseño. No obstante, éstos sugieren que los

azúcares no absorbibles tienen un efecto favorable en la evolución de la encefalopatía comparado con placebo^{1,2}. Conclusiones similares se han obtenido con los antibióticos no absorbibles frente a placebo³ o combinado con disacárido frente a placebo⁴. En un estudio controlado previo en el que se comparó la eficacia de la lactulosa frente a neomicina asociada no se observaron diferencias significativas⁵. Por tanto no está justificada la asociación rutinaria de ambos fármacos excepto en pacientes que no responden al tratamiento con disacáridos (neomicina, 3-6 g/día, y metronidazol, hasta 800 mg/día). No existen evidencias sólidas del beneficio terapéutico del enema de limpieza; sin embargo, es frecuente observar mejoría en pacientes con episodios de EH, principalmente en los casos en los que el cuadro coincide con estreñimiento o en aquellos en los que la hemorragia digestiva es el factor precipitante del episodio de EH. Clásicamente se ha recomendado que el enema sea de 700 cc de agua y 300 cc de lactulosa, sin embargo, la evidencia en la que se apoya esta recomendación carece de solidez metodológica². Dado que la finalidad del enema es conseguir una limpieza mecánica del colon que consiga eliminar la mayor cantidad posible de masa fecal, se recomienda administrar enemas de mayor volumen, entre 1.500 y 2000 cc de agua tibia sin aditivos.

En la insuficiencia hepática aguda el planteamiento terapéutico de limpieza intestinal con disacáridos no absorbibles vía oral y enemas de limpieza es superponible al que hemos expuesto en el caso de la EH aguda en pacientes cirróticos, si bien no hay estudios controlados que avalen su eficacia. En estos pacientes, además, es necesaria una estricta monitorización del equilibrio electrolítico y ácido base, de la glucemia, la función renal y de la presión intracraneal. Diversos estudios han demostrado que

el tratamiento profiláctico de las infecciones consigue mejorar el grave pronóstico de estos pacientes.

La encefalopatía crónica de la cirrosis es por fortuna una situación menos frecuente, ya que en este grupo de pacientes los recursos terapéuticos suelen tener escaso éxito. A pesar de ello, tanto los disacáridos como los antibióticos no absorbibles han demostrado su eficacia sobre placebo⁶⁻⁸. Estos últimos, sin embargo, tienen potencial nefro y ototóxico, por lo que no es aconsejable su uso como fármacos de primera línea terapéutica, en caso de ser empleados por ausencia de respuesta a los disacáridos, es preciso vigilar estos efectos. En pacientes con EH crónica refractaria al tratamiento con disacáridos se han utilizado suplementos de cinc⁹⁻¹¹ (sulfato o acetato, 600 mg/día) o la bromocriptina¹², aunque los estudios comparativos de estas medidas terapéuticas frente al tratamiento con lactulosa o lactitol no muestran una mejoría significativa. Se han comunicado algunos casos aislados de pacientes con EH crónica en los que se ha detectado la presencia de un *shunt* espleno-renal espontáneo cuyo cierre mediante embolización retrógrada se ha seguido de una mejoría del cuadro neurológico^{13,14}. En casos de pacientes portadores de una derivación portocava intrahepática transyugular (TIPS) podemos recurrir a la reducción del calibre de la prótesis¹⁵. En pacientes con EH crónica y edad adecuada el trasplante es la única solución terapéutica de éxito¹⁶.

La encefalopatía hepática subclínica es una entidad aún no bien definida. Existen estudios en los que se demuestra mejoría de los tests neuropsicológicos tras la administración de lactulosa¹⁷; sin embargo, esta mejoría no parece tener una clara repercusión sobre la calidad de vida de estos pacientes. Tampoco este tratamiento parece mejorar los trastornos del sueño que sufren muchos enfermos cirróticos sin evidencia de encefalopatía clínica.

Bases del tratamiento

La terapéutica ideal de la encefalopatía en teoría debería estar dirigida a corregir los siguientes trastornos etiopatogénicos básicos de la EH: 1) reducir la formación y absorción intestinal de aminas neurotóxicas; 2) mejorar la capacidad del hígado para depurar dichas aminas; 3) actuar sobre la barrera hematoencefálica para evitar el paso de toxinas, y 4) actuar sobre el cerebro para tratar de corregir las alteraciones producidas por las aminas neurotóxicas en la neurotransmisión neuronal.

En el presente capítulo nos centraremos en la actuación terapéutica sobre el intestino que, hasta ahora, es la terapéutica mejor estudiada. Las aminas neurotóxicas que se producen en el intestino son parte esencial en el desarrollo de este trastorno. Hay que evitar, por tanto, la producción y absorción de estas sustancias nitrogenadas. La primera alternativa terapéutica para reducir la producción de estas sustancias neurotóxicas es la restricción de las proteínas en la dieta, como señalamos antes, que si bien puede ser una medida adecuada en los primeros días de tratamiento de un episodio agudo, su restricción prolongada acarrea un riesgo de desnutrición. Debemos, por tanto, evitar el déficit proteico mediante el aporte de proteínas vegetales o de origen lácteo.

La intención del tratamiento con los azúcares no absorbibles es reducir la producción y la absorción de aminas neurotóxicas¹⁸.

Disponemos de dos tipos de disacáridos no absorbibles: la lactulosa (B-galactósido-fructosa) y el lactitol (B-galactósido-sorbitol).

La lactulosa es el más antiguo, que se prescribe desde el año 1966 (Bicher, Lancet). Este disacárido sintético no es absorbible en ninguna de las partes del intestino delgado, es hidrolizado por bacterias colónicas, produciendo ácido láctico y acético. Su mecanismo de acción no se conoce en su totalidad, pero su efecto beneficioso puede derivarse de los siguientes cambios: disminución del pH colónico que impide la absorción de amonio no ionizado; reducción de la producción de amonio de origen bacteriano e intestinal; facilitación de la incorporación del amonio a proteínas bacterianas; efecto de "limpieza intestinal" secundario a su efecto laxante osmótico, e incremento de la excreción de nitrógeno fecal.

El lactitol es otro disacárido no absorbible en intestino delgado y es metabolizado por bacterias del colon. Este fármaco ha demostrado ser tan efectivo como la lactulosa en el tratamiento de la encefalopatía crónica¹⁹⁻²² y aguda²³.

La lactosa no ofrece ventajas sobre la lactulosa, se usa en pacientes con intolerancia a los lácteos (100 g/día)²⁴. El uso de inhibidores de disacaridasas para reducir la dosis de azúcares ha sido poco eficaz²⁵.

Posología y forma de administración

Las dosis se ajustarán según las necesidades del paciente. Podemos aconsejar:

– Lactulosa y lactitol sobres:

1. Inicial: 30 ml o 2 sobres/1 o 2 h hasta conseguir evacuar.
2. Mantenimiento: 15-45 ml o 1-3 sobres/8 h hasta obtener 2-3 deposiciones blandas al día.

– Lactulosa solución y lactitol solución (preparado: diluir 20 sobres en 200 ml de agua caliente mientras se remueve continuamente y añadir 300 ml más de agua) (utilizables por sonda nasogástrica).

1. Inicial: 30-45 ml/8 h.
2. Mantenimiento: ajustar la dosis hasta evacuar dos o tres veces al día heces blandas.

Efectos secundarios e interacciones

La seguridad a largo plazo de la lactulosa y el lactitol está bien establecida; raramente producen una diarrea profusa que acarree deshidratación e hipernatremia²⁶. Para algunos pacientes el extremado sabor dulzón de la lactulosa oral puede ser motivo de aversión. Pueden asociarse a náuseas, flatulencias y disconfort abdominal con una ligera menor incidencia con el lactitol²⁰⁻²². Los efectos desaparecen al disminuir las dosis. En ocasiones, después de un uso prolongado de la lactulosa, su efecto catártico puede hacerse impredecible¹⁹, mientras que el lactitol parece tener un efecto catártico más previsible.

Los disacáridos al reducir el pH del colon pueden interactuar con medicamentos con liberación o transformación colónica dependiente del pH como, por ejemplo, los 5-ASA. Puede aumentar las pérdidas de potasio favorecidas por otros fármacos (tiazidas, corticoides, etc.).

Precauciones especiales

En pacientes con déficit de lactosa, los preparados de lactulosa contienen unos 200 mg de lactosa, por lo que podrían ocasionar síntomas de intolerancia.

En diabéticos las presentaciones con lactulosa aportan 1,4 kcal/g y las de lactitol 2 kcal/g, por lo que es improbable que ocasione alteraciones relevantes de la glucemia.

El embarazo y la lactancia no precisan atención especial en cuanto al uso de disacáridos, aunque se trata de una situación excepcional en la población de enfermos crónicos.

Contraindicaciones

En la galactosemia, la obstrucción intestinal confirmada y en la hipersensibilidad a algún componente asociado a los disacáridos. No hay casos descritos de sobredosificación. En caso de excesiva dosis basta con suprimir la medicación.

Presentaciones

Lactulosa

- *Duphalac polvo*[®] sobres de 10 g: lactulosa (> 95%), galactosa (< 2,5%), lactosa (< 2%).
- *Duphalac solución*[®] y *solución monodosis*[®]. Cada 15 ml (una cucharada o un sobre): lactulosa (10 g), galactosa (< 1,65 g), lactosa (< 0,9 g), epilactosa (< 0,7 g), tagatosa (< 0,3 g).
- *Belmalax solución*[®]. Cada 15 ml: lactulosa (10 g), ácido cítrico, hidróxido sódico.

Lactitol

- *Emportal polvo*[®] sobres de 10 g.
- *Oponaf polvo*[®] sobres de 10 g.

Bibliografía recomendada

Blei AT, Cordoba J. Practice Guidelines. Am J Gastroenterol 2001;96:1968-76.

Excelente guía de práctica clínica, elaborada con el Comité Clínico de la AGA.

Uribe M, Campollo O, Vargas F, Ravelli GP, Mundo F, Zapata L, et al. Acidifying enemas (lactitol and lactose) vs. nonacidifying enemas (tap water) to treat acute portal-systemic encephalopathy: A double-blind, randomized clinical trial. Hepatol 1987;7:639-43.

Estudio en pacientes con encefalopatía mayor o igual al grado II. El estudio se interrumpió después de incluir a los primeros 20 pacientes por razones estadísticas y éticas. La falta de eficacia de los enemas de agua se deduce del estudio de 5 pacientes tratados en este grupo, donde fallecen tres, uno por hemorragia digestiva masiva y dos por fracaso hepático. Se desconoce el grado de función hepática, así como la presencia y tamaño de varices esofagogastricas, de los enfermos de los 3 grupos, refiriendo sólo ausencia de diferencias en el grado de estado mental, grado de asterixis, tiempo de realización del test de conexión numérica, grado de amoniemia e índice de EH descrito por Conn. Con estos datos no es concluyente el resultado negativo de los enemas no acidificantes.

Strauss E, Tramote R, Silva EP, Caly WR, Honain NZ, Maffei RA, et al. Double-blind randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy. Hepatogastroenterology 1992;39:542-5.

Se estudian 39 pacientes (20 con neomicina a 6 g/día frente a 19 con placebo). El inicio del tratamiento fue en las primeras 48 h (39 ± 23 frente a 49 ± 21). La neomicina no es superior a placebo cuando se asocia con medidas básicas de limpieza intestinal, pero el estudio falla en la distribución aleatoria de pacientes por factor precipitante.

Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, Rodgers JB, Maddrey WC, Seeff L, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. Gastroenterology 1977;72:573-83.

Estudio en 33 pacientes, con lactulosa/placebo frente a sorbitol/neomicina, con resultado final de resolución de la encefalopatía similar (90 frente a 83%).

Bibliografía



- Metaanálisis
- Ensayo clínico controlado
- Epidemiología

1. Simmons F, Goldstein H, Boyle JD. A controlled clinical trial of lactulose in hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 1970;59:827-32.
2. Uribe M, Campollo O, Vargas F, Ravelli GP, Mundo F, Zapata L, et al. Acidifying enemas (lactitol and lactose) vs. nonacidifying enemas (tap water) to treat acute portal-systemic encephalopathy: A double-blind, randomized clinical trial. *Hepatology* 1987;7:639-43.
3. Strauss E, Tramote R, Silva EP, Caly WR, Honain NZ, Maffei RA, et al. Double-blind randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology* 1992;39:542-5.
4. Blanc P, Daures JP, Liautard J, Buttigieg R, Desprez D, Pageaux G, et al. Lactulose-neomycin combination versus placebo in the treatment of acute hepatic encephalopathy. Results of a randomized controlled trial. *Gastr Clin Biol* 1994;18:1063-8.
5. Atterbury CE, Maddrey WC, Conn HO. Neomycin-sorbitol and lactulose in the treatment of acute portal-systemic encephalopathy. A controlled, double-blind clinical trial. *Am J Dig Dis* 1978;23:398-406.
6. Elkington SG, Floch MH, Conn HO. Lactulose in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double-blind clinical trial. *N Engl J Med* 1969;281:408-12.
7. Germanin L, Frexinos J, Louis A, Ribert A. Double blind study of lactulose in 8 patients with chronic hepatic encephalopathy after portocaval shunt. *Arch Fr Mal App Dig* 1973;62:293-302.
8. Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, Rodgers JB, Maddrey WC, Seeff L, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology* 1977;72:573-83.
9. Bresci G, Parisi G, Banti S. Management of hepatic encephalopathy with oral zinc supplementation: A long-term treatment. *Eur J Med* 1993;2:414-6.
10. Rending P, Duchateau J, Bataille C. Oral zinc supplementation improves hepatic encephalopathy. Results of a randomized controlled trial. *Lancet* 1984;2(8401):493-5.
11. Riggio O, Ariosto F, Merli M, et al. Short-term oral zinc supplementation does not improve chronic hepatic encephalopathy. Results of double-blind crossover trial. *Dig Dis Sci* 1991;36:1204-8.
12. Lokwood AH, Yap EW, Wong WH. Cerebral ammonia metabolism in patients with several liver disease and minimal hepatic encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991;11:337-41.
13. Uflacker R, Silva AD, d'Albuquerque LA, Piske RL, Mourao GS. Chronic porto-systemic encephalopathy: embolization of porto-systemic shunts. *Radiology* 1987;165:721-5.
14. Vavasour D, Duvoux C, Cherqui D, Derhy S, Rahmouni A, Dhumeaux D, et al. Chronic hepatic encephalopathy due to spontaneous splenorenal shunt: successful treatment by transhepatic shunt embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1994;17:298-300.
15. Hauenstein KH, Haag H, Ochs A, Langer M, Rossle M. The reducing stent: treatment for transjugular intrahepatic porto-systemic shunt-induced refractory hepatic encephalopathy and liver failure. *Radiology* 1995;194:175-9.
16. Powell EE, Pender MP, Chalk JB, Parkin PJ, Strong R, Lynch S, et al. Improvement in chronic hepatocerebral degeneration following liver transplantation. *Gastroenterology* 1990;98:1079-82.
17. Salerno F, Moser P, Maggi A, Vitaliani G, Benetti G. Effects of long-term administration of low-dose lactitol in patients with cirrhosis but without overt encephalopathy. *J Hepatol* 1994;21:1092-6.
18. Clausen MR, Mortensen PB. Lactulose, disaccharides and colonic flora. Clinical consequences. *Drugs* 1997;53:930-42.
19. Lanthier P, Morgan MY. Lactitol in the treatment of chronic hepatic encephalopathy: an open comparison with lactulose. *Gut* 1985;26:415-20.
20. Morgan MY, Hawley KE, Stambuk D. Lactitol versus lactulose in the treatment of chronic hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 1987;4:236-44.
21. (Blanc P, Daures JP, Rouillon JM, Peray P, Pierrugues R, Larrey D, et al. Lactitol or lactulose in the treatment of chronic hepatic encephalopathy: Results of a meta-analysis. *Hepatology* 1992;15:222-8.
22. (Camma C, Fiorello F, Tine F, et al. Lactitol in the treatment of chronic hepatic encephalopathy: A meta-analysis. *Dig Dis Sci* 1993;38:916-22.
23. Morgan MY, Hawley KE. Lactitol vs. lactulose in the treatment of acute hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: A double-blind, randomized trial. *Hepatology* 1987;7:1278-84.
24. Uribe M, Márquez MA, Gargaramos G. Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy with lactase in lactose-deficient patients. *Dig Dis Sci* 1980;25:924-8.
25. Uribe M, Moran S, Poo JL, et al. Beneficial of carbohydrate maldigestion induced by disaccharidase inhibitor (AO-128) in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy: a double-blind, randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:1099-106.
26. Kaupke C, Sprague T, Gitnick GL. Hyponatremia after the administration of lactulose. *Ann Intern Med* 1977;86:745-6.