

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**SEGUNDA ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA HUMANA**



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MÉDICO ESPECIALISTA EN  
GASTROENTEROLOGÍA**

---

**EFICACIA DEL POLIETILENGLICOL Y LACTULOSA EN ENCEFALOPATÍA  
HEPÁTICA MANIFIESTA HOSPITAL VICTOR LAZARTE ECHEGARAY.**

---

**Área de investigación:**

**Medicina Humana**

**Autora**

**M.c. Kelly Stephany Casanova Lau**

**Asesor**

**Dr. Cesar Augusto Morales Rodríguez**

**Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-2676-2412>**

**Trujillo, Perú**

**2021**

## **I. DATOS GENERALIDADES**

### **1. TÍTULO Y NOMBRE DEL PROYECTO**

Eficacia del polietilenglicol y lactulosa en encefalopatía hepática manifiesta  
Hospital Víctor Iazarte Echegaray.

### **2. LINEA DE INVESTIGACIÓN**

Cáncer y enfermedades no transmisibles

### **3. TIPO DE INVESTIGACIÓN**

#### **3.1. De acuerdo a la orientación o finalidad:**

Aplicada

#### **3.2. De acuerdo a la técnica de contrastación**

Experimental

### **4. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADÉMICO**

Facultad de Medicina Humana

### **5. EQUIPO INVESTIGADOR**

**5.1 Autor:** Kelly Stephany Casanova Lau

**5.2 Asesor:** Dr. César Augusto Morales Rodríguez

### **6. INSTITUCION Y/O LUGAR DONDE SE EJECUTA EL PROYECTO**

Hospital Víctor Lazarte Echegaray

### **7. DURACIÓN (FECHA DE TERMINO)**

6 meses

**Fecha de inicio:** Marzo del 2021

**Fecha de término:** Agosto del 2021

## **II. PLAN DE INVESTIGACIÓN**

### **1. RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO DE TESIS**

Objetivo: Determinar la eficacia de la solución de electrolitos PEG 3350 frente a la lactulosa en pacientes ingresados por encefalopatía hepática manifiesta.

Metodología: Este estudio prospectivo, experimental, aleatorizado y comparativo se realizará en el HVLE-sede servicio gastroenterología, comprende desde marzo 2021- agosto 2021 tras su aceptación institucional.

La población serán pacientes con diagnóstico de encefalopatía hepática manifiesta ingresados a emergencia; durante el periodo abril 2021 – julio 2021. Se recolectarán 96 pacientes, con cirrosis y estado mental alterado atribuido a encefalopatía hepática, los cuales se aleatorizarán en dos grupos de trabajo a un protocolo estándar de lactulosa o un protocolo PEG (48 en cada grupo).

El criterio de valoración principal fue una mejora de 1 o más en el grado de HE a las 24 horas, determinada mediante el algoritmo de puntuación de encefalopatía hepática (HESA), que varía de 0 (evaluaciones clínicas y neuropsicológicas normales) a 4 (coma). Los resultados adjuntos incluyeron el tiempo hasta la desaparición del episodio de la EH y la estancia en el centro de estudio.

Los grupos se compararán mediante la prueba *t*, el análisis de Kaplan-Meier o las pruebas de suma de rangos de Wilcoxon (Mann-Whitney), las pruebas serán significativas si el valor-p de la prueba es menor que 0,05. ( $p < 0,05$ ) para determinar la Eficacia del polietilenglicol respecto a la lactulosa.

Palabras clave: encefalopatía hepática, polietilenglicol, lactulosa, eficacia

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La cirrosis es una de las más importantes causas de mortalidad en los Estados Unidos y aumenta el gasto considerablemente, el cual oscila entre \$ 14 millones y \$ 2 mil millones debido a su etiología subyacente.

La encefalopatía hepática (EH) es una descompensación común y una de las expresiones más desgastante de las patologías hepáticas, que desmejora la calidad de vida del enfermo y su entorno (1).

Además, el deterioro cognitivo asociado con cirrosis da como resultado la utilización de más recursos de atención médica en adultos que en otras enfermedades hepáticas. El avance en este sector se ha visto paralizado por la difícil etiopatogenia que aún no se ha develado en su totalidad.

A esto suma que persiste la presencia de inconvenientes para catalogar las principales normativas para precisar, catalogar, medicar la EH, siendo resultado de la falta de ensayos y consensos estandarizados (2).

Existe una escasez de evidencia respaldada por ensayos clínicos amplios y bien controlados a favor de las opciones de tratamiento específicas que se utilizan actualmente para los pacientes con EHM. Sin embargo, la evidencia existente sugiere algún beneficio de la lactulosa en el tratamiento de EHM (3).

El tratamiento de los pacientes con EH se basa principalmente en la eliminación de los factores precipitantes subyacentes, los apoyos nutricionales y la reducción del nivel de amoníaco en sangre. La lactulosa y la rifaximina son los medicamentos más utilizados para reducir la producción de amoníaco; sin embargo, su mecanismo de acción exacto aún no está claro (4).

Aproximadamente el 70% de los pacientes con EH mejoran con el tratamiento con lactulosa. Cuando se utiliza para la profilaxis secundaria, la lactulosa reduce los episodios recurrentes de encefalopatía hepática, pero no afecta la mortalidad. En la actualidad, la lactulosa se considera el

tratamiento de punto de partida de los pacientes con EH, aunque no existe evidencia de alta calidad que lo respalde. Cuando un paciente con EH ingresa en el hospital, los factores predisponentes a menudo se resuelven junto con la mejora del estado mental; por tanto, es difícil comprender el papel exacto de la lactulosa en esta mejora (5).

El polietilenglicol (PEG) se está estudiando para la medicación de la encefalopatía en pacientes con cirrosis y la investigación limitada ha mostrado efectos positivos (6).

## PROBLEMA

¿Es el polietilenglicol más eficaz que la lactulosa en encefalopatía hepática manifiesta en pacientes hospitalizados en hospital Víctor Iazarte Echegaray?

### 3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

- Robert S Rahimi et al (Estados Unidos-2014) realizó un ensayo clínico aleatorizado en un hospital terciario académico con 50 pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática manifiesta, tuvo como finalidad comparar la solución electrolítica de polietilenglicol 3350 (PEG) y los tratamientos con lactulosa en pacientes con cirrosis ingresados en el hospital por EH.

25 pacientes se distribuyeron al azar a cada grupo de tratamiento. Sólo trece de 25 pacientes en el brazo de terapia estándar (52%) tuvieron una mejora de 1 o más en la puntuación HESA, cumpliendo así la medida de resultado primaria, en comparación con 21 de 23 pacientes evaluados que recibieron PEG (91%) ( $P < 0,01$ ).

La puntuación HESA media (DE) a las 24 horas para los pacientes que recibieron terapia estándar cambió de 2,3 (0,9) a 1,6 (0,9) en comparación con un cambio de 2,3 (0,9) a 0,9 (1,0) para los grupos tratados con PEG ( $P = 0,002$ ). La mediana de tiempo para la resolución de la EH fue de 2 días para la terapia estándar y 1 día para la PEG ( $P = 0,01$ ) (34).

- Hala H Shehata et al (Año 2018-Egipto), este ensayo clínico incluyó a 100 pacientes con cirrosis post hepatitis C que ingresaron con EH. Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos iguales: los aleatorizados en el grupo I

recibieron lactulosa y los aleatorizados del grupo II recibieron PEG. Las características clínico-epidemiológicas de los pacientes, la puntuación de Child-Pugh y el algoritmo de puntuación de HE se registraron antes y 24 h después de la administración del fármaco. En el análisis, 36/50 (72%) pacientes mejoraron un grado o más en la puntuación del algoritmo de puntuación HESA después de 24 h de tratamiento con lactulosa frente a 47/50 (94%) de los que recibieron tratamiento con PEG ( $P < 0,05$ ). La duración que tomó para la finalización del episodio fue inferior en el grupo de PEG que en los aleatorizados a lactulosa ( $P < 0,001$ ). Ambas terapias fueron toleradas y no se informaron eventos adversos significativos (35).

Haciendo revisión de la bibliografía disponible, no existen estudios similares en Europa, América Latina; mucho menos en nuestro país, es ahí donde radica la relevancia de nuestro estudio.

#### **4. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO**

Siendo la cirrosis hepática una patología cada vez más común es importante conocer las principales complicaciones, las cuales al ser manejadas oportunamente permiten disminuir la morbimortalidad en estos pacientes.

De las principales complicaciones de la cirrosis hepática descompensada; la encefalopatía es un motivo primordial de admisión a urgencias y el conocimiento del manejo por parte del personal asistencial permite la recuperación del paciente y la reintegración rápida hacia su ámbito familiar, laboral, etc.

Aunque se están investigando muchas modalidades de tratamiento en EASL y AASLD, ninguna de ellas es satisfactoria. Por lo tanto, se deben probar modalidades de tratamiento innovadoras.

Los dos medicamentos utilizados para el presente estudio son accesibles incluso en el nivel más básico de salud, por lo cual se aportará resultados importantes sobre los resultados en el ámbito de nuestra localidad.

## **5. OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Determinar si el polietilenglicol es más eficaz que la lactulosa en la encefalopatía hepática manifiesta en pacientes hospitalizados en hospital Víctor Lazarte Echegaray 2020-2021.

### **Objetivos específicos**

- Determinar el tiempo de desaparición de EH en cada aleatorización del estudio.
- Determinar el tiempo de estancia hospitalaria.
- Comparar los datos clínicos y demográficos de los grupos estudiados antes y después de la terapia.
- Determinar el HESA score antes y luego de la terapia con polietilenglicol y lactulosa.
- Determinar los efectos adversos de cada una de las terapias en estudio.

## **6. MARCO TEÓRICO**

La cirrosis hepática es el último eslabón, en el cual convergen las distintas patologías que afectan el tejido hepático, originando cambios en su estructura y función (7).

Es un trascendente hito en la salud global, causó el 2% de los fallecimientos anuales en el año 2010 y el 1,2% de años de vida potencialmente perdidos en el mundo. Se ha posicionado como una de las primordiales etiologías de mortalidad, llegando a valores de 1000 0000 en el año 2010 a nivel mundial (8,9, 10).

Nuestra región no es ajena del impacto global de la cirrosis hepática, el Perú registra una tasa de fallecimientos de 9,48 por 100 000 pobladores, catalogándose como la quinta causa de fallecimiento nacional, según los reportes (11).

En nuestro país la cirrosis hepática afecta más al grupo etario de la tercera edad, personas con edad que supera los 60 años, constituyéndose como la etiología más prevalente el etilismo crónico y la infección viral crónica por VHB (12).

Esta patología es crónica, con cambios llamativos en la arquitectura y funcionabilidad hepática que origina cambios estructurales como el desarrollo de necrosis de hepatocitos, depósito de tejido conectivo fibroso y formación de nódulos regenerados en el nuevo parénquima ya distorsionado (13).

Es bastante amplia la lista de patologías que dañan el tejido hepático y pueden originar a largo plazo cirrosis hepática; siendo las más prevalentes las hepatitis virales crónicas por VHB, VHC, etilismo crónico, esteatosis hepática. Siendo esta última una etiología frecuente, debido al aumento de casos de obesidad en la población mundial (14).

Son múltiples las complicaciones originadas por la cirrosis hepática; abarcan desde sangrado digestivo alto por várices esofágicas/gástricas hasta alteración del sensorio(encefalopatía), falla hepática y el riesgo incrementado de HCC (15).

Es fundamental realizar un diagnóstico precoz, ya que las principales fuentes que originan esta enfermedad pueden controlarse y disminuir así el porcentaje de avance y por ende aumentar la expectativa de vida de las personas afectadas (16).

En nuestro país, es alta la tasa de incidencia de cirrosis hepática en etapa de descompensación; esto origina que los servicios de urgencias y emergencias se encuentren abarrotados, múltiples admisiones hospitalarias por episodios de descompensación elevando el gasto público anual (17,18).

La progresión de la cirrosis hepática puede originar alteración en el parénquima cerebral desarrollando encefalopatía hepática, que se caracteriza por un rango amplio de cambios; que abarcan desde modificaciones en la personalidad hasta el coma (19).

Las manifestaciones neurológicas son amplias siendo clasificadas de acuerdo con el grado de expresión y manifestación clínica.

La encefalopatía acompaña a múltiples complicaciones secundarias, las cuales indican progresión de la cirrosis hepática como: síndrome hepatorenal, falla hepática aguda sobre crónica, hemorragia digestiva de etiología variceal, entre otras (20,21).

La acumulación de sustancias no metabolizadas por un hígado cirrótico, causa una amplia gama de manifestaciones neuro-psiquiátricas constituyendo episodios de encefalopatía, que se manifiestan entre un 30-60% en el grupo de riesgo (22).

Debido a los episodios frecuentes de encefalopatía, se altera la calidad de vida, expectativa y deteriora el ambiente familiar y entorno en el que se encuentran nuestros pacientes, pudiendo encontrarse hasta en un 25% a los cinco años de diagnóstico (23).

Es todo un desafío diagnosticar los episodios de descompensación por encefalopatía hepática, ya que existen múltiples diagnósticos diferenciales y los episodios varían entre 20 al 80% en encefalopatía mínima y hasta el 40% en encefalopatía persistente (24).

Son múltiples las teorías propuestas que explican la etiología de la encefalopatía en pacientes cirróticos, la más aceptada es el acumulo de amonio secundario al metabolismo proteico, que no llega a transformarse en urea y glutamina debido a un hígado cirrótico (25,26), explicándose lo siguiente:

- A. Los metabolitos necesarios para la actividad encefálica, se ven amenguados.
- B. Formación de metabolitos encéfalo nocivos para el parénquima cerebral.
- C. Limitación del parénquima hepático para detoxificar las sustancias de desecho como el amonio, aumentando su concentración y llegando hacia la barrera hemato-encefálica (27).

Se puede clasificar la encefalopatía hepática por 4 variables: de acuerdo al trastorno de base del paciente, la amplia gama de manifestaciones clínicas, con respecto a su relación con el tiempo y si existe o no la presencia de situaciones/manifestaciones/circunstancias que desencadenen el evento.

Con respecto al trastorno de base se puede clasificar en tipo A: secundario a falla hepática aguda, tipo B por shunts porto sistémicos y tipo C en cuadros de cirrosis hepática.

Según el listado de manifestaciones clínicas puede ser mínima o evidente y esta última se subdivide en grado I, II, III, IV (que van desde cambios en la conducta hasta el coma profundo que requiere atención en UCI en la mayoría de casos).

Por el tiempo, se puede clasificar en episódica (episodio aislado de encefalopatía), recurrente si se dan dos episodios en 6 meses y persistente si la alteración neuro-psiquiátrica no remite, con ausencia de estadios de normalidad. Con respecto a las situaciones que favorecen o no el desarrollo de encefalopatía puede ser precipitados (si hay causa que lo desencadene) y no precipitados (28).

La bibliografía recomienda como opción terapéutica de primera línea el uso de lactulosa, ésta es una molécula sintética.

En el borde en cepillo no existe maquinaria enzimática para degradar la lactulosa, por lo tanto no es absorbida por el intestino delgado, fermentándose en el colon para producir (AGCC),  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}^+$ , con la consiguiente disminución del PH fecal (29).

El mecanismo de acción por la cual la lactulosa ejerce su función en el desenlace clínico de la EH es múltiple y se plantea que es el secuestro de iones de amonio en el intestino por los ácidos orgánicos liberados después de que las bacterias metabolizan la lactulosa o la eliminación de organismos amoniagénicos y / o la sustitución de estas especies por bacterias acidófilas que carecen de ureasa (30). También se planteó como mecanismo la inhibición de la captación intestinal de glutamina y la consiguiente disminución de la síntesis de amoníaco (31).

El polietilenglicol es una sustancia inerte capaz de unir moléculas de agua al no poder ser metabolizada en el epitelio colónico, actúa como catártico favoreciendo la expulsión de heces (32), el uso de este catártico como tratamiento para el manejo del encefalopatía hepática está aún en estudio (33).

Existen poco estudios que permiten comparar el uso de lactulosa y el polietilenglicol en el manejo de encefalopatía hepática, así que nuestro objetivo fue determinar si la PEG puede representar una opción terapéutica adicional para el tratamiento de pacientes con encefalopatía hepática manifiesta.

Se ha reportado que la natremia por debajo de 136 meq/l, constituye un factor de riesgo para el desarrollo de encefalopatía (36), esta hiponatremia es consecuencia del control anormal del líquidos y electrolitos corporales que en un paciente cirrótico ensombrece su pronóstico y disminuye el porcentaje de supervivencia.

Hay estudios reportados que demuestran la asociación entre hiponatremia en pacientes cirróticos y mayor deterioro de la función sistémica (incluyendo falla renal, hepática y el aumento de la mortandad). Esto se debe a la disminución de mio-inositol, metabolito implicado en el desarrollo de encefalopatía hepática (37).

Se han identificado como factores de riesgo para el desarrollo de encefalopatía hepática recurrente: episodios previos de encefalopatía, edad avanzada (> 65 años) y una mala función hepática previa (Child-Pugh C) (38).

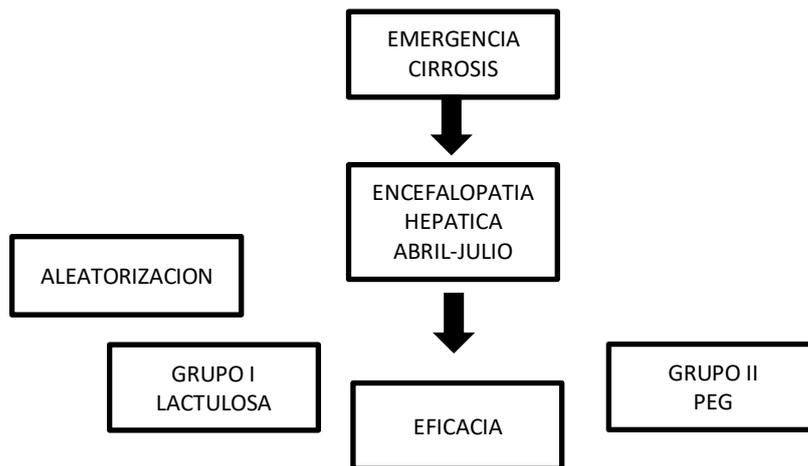
## **7. HIPOTESIS**

El polietilenglicol es más eficaz que la lactulosa en encefalopatía hepática manifiesta Hospital Víctor Lazarte Echeagaray.

## **8. MATERIAL Y METODOLOGÍA**

### **a. Diseño de estudio**

De acuerdo al fin que se persigue el presente trabajo es prospectivo, aleatorizado, comparativo y experimental y de acuerdo al diseño de investigación es explicativo.



## b. Población, muestra y muestreo

### Población

Pacientes con cirrosis hepática admitidos e ingresados en emergencia del HVLE; durante marzo 2021 a julio del 2021, que contengan lo siguiente:

### Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática, por lo siguiente:
  - Estudio anatómico-patológico por biopsia concluyente.
  - Evaluación clínica compatible, que cumpla lo siguiente:
    - Características clínicas: 1 o más de: ictericia, telangiectasias, esplenomegalia y ascitis.
    - Signos ecográficos: cualquiera o asociación de: presencia de nódulos y/o incremento de la ecogenicidad del parénquima hepático,  $dvp > 12$  mm.
    - Exámenes bioquímicos alterados: cualquiera de las que se mencionan a continuación: elevación de bilirrubinas séricas, alteración de la coagulación

(prolongación del tiempo de protrombina y del índice internacional normalizado), elevación de enzimas hepáticas TGO/TGP y concentración sérica de albúmina invertida con respecto al valor de la globulina.

- Participantes ingresados en el hospital de estudio.
- Participantes cuya historia clínica consigne como motivo de ingreso: encefalopatía hepática de cualquier grado.
- Participantes cuyo estudio, no sobrepase los 30 días desde su ingreso.
- Participantes que presente edad entre 18-80 años.
- Disponibilidad del personal investigador para la entrevista, análisis y procesamiento de los datos.

#### **Criterios de exclusión**

- Participantes con parámetros hemodinámicos por debajo del límite permitido, con existencia de HDA.
- Pacientes con falla hepática aguda, definida como coagulopatía (índice internacional normalizado  $> 1.5$ ).
- Ingreso de pacientes por estado mental alterado que no sea atribuible a encefalopatía hepática.
- Pacientes con tratamiento previo para encefalopatía, usuarios de rifaximina o neomicina una semana previa antes del inicio del estudio; o haber ingerido 1 dosis de lactulosa previo de la firma del consentimiento informado.
- Falta de personal investigador para la entrevista y firma de consentimiento informado.
- Embarazo.
- Historias clínicas incompletas.

## Muestra

Para delimitar el tamaño de la muestra, se hizo uso de lo sgte:

$$n = [Z\alpha \sqrt{2p(1-p)} + Z\beta \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2 / (p_1 - p_2)$$

n : sujetos necesarios en cada una de las muestras

Za: riesgo deseado(error): seguridad 90%: Za: 1.645

Zb: Poder Zb: 0.842

P1: eficacia grupo lactulosa (34).

P2: eficacia grupo polietilenglicol (35).

P: media de las dos proporciones p1 y p2

p:  $(p_1 + p_2) / 2$

- Eficacia lactulosa 70%
- Eficacia PEG 90%
- Nivel de riesgo 0.05
- Poder estadístico 80%

$$p = (0.7 + 0.9) / 2 = 0.8$$

$$n = [1.645 \sqrt{2 \cdot 0.8(1-0.8)} + 0.842 \sqrt{0.7(1-0.7) + 0.9(1-0.9)}]^2 / (0.7 - 0.9)^2$$

n: 48 pacientes

Cada grupo precisará de 48 pacientes.

## Muestreo

El muestreo se realizará empleando el método aleatorio simple, procurando un equilibrio 1 a 1 en cuanto a edad, sexo, peso; y teniendo en cuenta los criterios de inclusión.

### c. Definición operacional de variables



<p>VARIABLE INDEPENDIENTE:</p> <p>TRATAMIENTO</p> <p>POLIETILENGLICOL</p>	<p><b>laxante isoosmótico que es metabólicamente inerte y capaz de unirse a las moléculas de agua, lo que aumenta la retención de agua intraluminal</b></p>	<p>PEG de acuerdo con su peso, donde pacientes de hasta 75 kg recibieron tres sobres y más de 75 kg recibieron cuatro sobres en dosis única por vía oral, un vaso (250 ml) / 15 min para completar la dosis en 3-4 h (cada sobre de 64 g se disuelve en 1 l de agua del grifo), o mediante sonda nasogástrica a una velocidad de 20 a 30 ml / min</p>	<p>Número de deposiciones</p> <p>&lt; 75Kg 3sobresx3-4Hrd</p> <p>&gt;75Kg 4 sobresx3-4Hrd</p>	<p>Eficaz (2-3 deposiciones blandas/día)</p> <p>Ineficaz (1 deposición blanda/día)</p> <p><b>Si / No</b></p> <p><b>Si / No</b></p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal</p>
<p>LACTULOSA</p>	<p>Disacárido sintético, en el borde en cepillo no existe maquinaria enzimática para degradar la lactulosa, por lo tanto no es absorbida por el intestino.</p>	<p>Tratamiento estándar en forma de 20-30 ml de lactulosa administrado por VO/SNG (tres dosis dentro de las 24 h), y 200 ml administrados como enema de retención, en 4 horas</p>	<p>Número de deposiciones</p> <p>20-30ml c 8hrs</p> <p>Edad</p>	<p>Eficaz (2-3 deposiciones blandas/día)</p> <p>Ineficaz (1 deposición blanda/día)</p> <p><b>Si / No</b></p> <p>SI(edad &gt;=60)</p> <p>NO(edad &lt;60)</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal</p>
<p>VARIABLES INTERVINIENTES</p> <p>ADULTO MAYOR</p>	<p>Las personas adultas mayores son aquellas que tienen 60 años a más,</p>	<p><b>Edad más de 60 años</b></p>	<p>Edad</p>	<p><b>Si / No</b></p> <p>SI(edad &gt;=60)</p> <p>NO(edad &lt;60)</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal</p>

<p>HIPONATREMIA</p>	<p>según la legislación nacional</p> <p>La <b>hiponatremia</b> se produce cuando el sodio en el cuerpo se encuentra por debajo de 135 mEq/L</p> <p>Pérdida gradual de la función renal</p>	<p><b>NA+ sérico menor de 135</b></p>	<p>Na+ sérico</p>	<p>SI (NA+ &lt;135)</p> <p>NO (NA+ &gt;135)</p>	<p>cualitativa</p>	<p>Nominal</p>
<p>ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA</p>	<p></p>	<p><b>Tasa de filtración glomerular menor de &lt; 60ml/m2</b></p>	<p>CDK-EPI score</p>	<p>SI (TFG &lt;60ml/m2)</p> <p>NO(TFG&gt;60 ml/m2)</p>	<p>cualitativa</p>	<p>Nominal</p>

**d. Procedimientos y Técnicas**

- Se gestionará la aceptación del presente trabajo al Área de ética e investigación de la Red Asistencial La Libertad EsSalud, para que permita la realización del ensayo clínico en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray.
- Se captará a los pacientes con cirrosis hepática ingresados a la emergencia del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray, por encefalopatía hepática durante marzo del 2021 a julio 2021, que cumplan los criterios de inclusión y exclusión del estudio.
- Cada uno de los pacientes que conformarán ambos grupos de estudio, serán asignados por muestreo aleatorio simple; hasta completar el tamaño muestral requerido y se recolectarán los datos pertinentes correspondientes, los cuales completarán la hoja de recolección de datos (Ver anexo 2).
- Al ingreso del paciente a cada grupo, un miembro del equipo investigador tomará datos de la historia clínica según lo requerido en el Anexo 1.
- Se recogerán los ítems requeridos, posteriormente serán organizados en la ficha de recolección de datos, agrupados y procesados para el análisis respectivo.
- Los datos se procesarán y se elaborarán los cuadros estadísticos para determinar si el polietilenglicol es más eficaz que la lactulosa en el manejo de la encefalopatía hepática manifiesta.

**e. Plan de análisis de datos**

Para procesar la información se usará una computadora Intel Core i5, con Windows 10. Paquete estadístico para el software de ciencias sociales (SPSS) la versión 25 utilizado para analizar los datos.

**Estadística descriptiva**

Posterior a la recolección, se diseñará una base de datos, la cual pasará por un proceso de control de calidad de registros para realizar el análisis estadístico correspondiente y para la presentación se emplearán tablas simples y de contingencia, acompañados de gráficos estadísticos elaborados en Microsoft Excel 2019.

Todos los datos se expresarán como media  $\pm$  desviación estándar (DE), mediana (rango intercuartílico) sujeto a comprobación de la normalidad usando la prueba de Shapiro-Wilk.

**Estadística Analítica**

La medida de resultado primaria a evaluar será la mejora de 1 o más en la puntuación HESA a las 24 horas.

Las puntuaciones de Child-Turcotte-Pugh se calcularán utilizando datos de admisión y criterios estándar. Las variables continuas se compararán mediante la prueba  $t$ , el análisis de Kaplan-Meier o las pruebas de suma de rangos de Wilcoxon (Mann-Whitney); las variables categóricas se compararán con  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher.

Para determinar cuál de los dos tratamientos es el más eficaz mediremos los resultados del tratamiento comparando las puntuaciones HESA iniciales y de 24 horas, las pruebas serán significativas si el valor  $p$  de la prueba es menor que 0,05 ( $p < 0,05$ ) para determinar la eficacia del polietilenglicol respecto a la lactulosa.

**f. Aspectos éticos**

El presente trabajo será aprobado por el Área de ética e investigación de la RALL, además por el consejo de ética e investigación de nuestra universidad. Debido a que se recogerán datos confidenciales de la historia clínica; se respetará la declaración de Helsinki II además de la Ley General de Salud.

## 9. CRONOGRAMA DE TRABAJO

N°	ACTIVIDADES	Persona Responsable	2021																																
			Marzo				Abril				Mayo				Junio				Julio				Agosto												
			1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4									
1	Preparación y creación del trabajo	Equipo investigador	X	X																															
2	Presentación y aceptación del trabajo	Equipo investigador			X	X																													
3	Recojo de datos	Equipo investigador					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X														
4	Análisis y procesamiento	Equipo investigador																				X	X												
5	Creación del informe	Equipo investigador																						X	X										
	Tiempo de duración en semanas		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24									
	Programación por semanas																																		

## 10. PRESUPUESTO DETALLADO

Código	Descripción	Cantidad	Valor Unitario (S/.)	Valor Total(S/.)
<b>2.3.1</b>	<b>Adquisición de bienes</b>			
<b>2.3.15.12</b>	Elementos de oficina			
	Papel bond A4 60g	4 millares	25	100
	Copias	1000 unid.	0,05	50
	Lapiceros	1 caja	20	20
	Folder manila	20 unid.	0,5	10
	Tinta negra para impresora	1 unid.	100	100
	Empastado	5 unid.	20	100
	Grapas	2 caja	20	40
<b>Total: autofinanciado</b>				<b>420</b>

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Clayton M. Hepatic encephalopathy: causes and health-related burden. *Br J Nurs.* 7 de febrero de 2018;27(Sup3):S4-6.
2. Amodio P. Hepatic encephalopathy: historical remarks. *J Clin Exp Hepatol.* marzo de 2015;5(Suppl 1):S4-6.
3. Shawcross DL. Diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Br J Nurs.* 7 de febrero de 2018;27(Sup3):S7-13.
4. Bannister CA, Orr JG, Reynolds AV, Hudson M, Conway P, Radwan A, et al. Natural History of Patients Taking Rifaximin- $\alpha$  for Recurrent Hepatic Encephalopathy and Risk of Future Overt Episodes and Mortality: A Post-hoc Analysis of Clinical Trials Data. *Clin Ther.* mayo de 2016;38(5):1081-1089.e4.
5. McConnell M, Iwakiri Y. Biology of portal hypertension. *Hepatol Int.* febrero de 2018;12(Suppl 1):11-23.
6. Flamm SL. Hot Topics in Primary Care: Diagnosis of Cirrhosis and Evaluation of Hepatic Encephalopathy: Common Errors and Their Significance for the PCP. *J Fam Pract.* abril de 2017;66(4 Suppl):S34-9.
7. Bustíos C, Dávalos M, Román R, Zumaeta E. Características Epidemiológicas y Clínicas de la Cirrosis Hepática en la Unidad de Hígado del HNERM Es-Salud. *Revista de Gastroenterología del Perú.* julio de 2007;27(3):238-45.
8. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 15 de diciembre de 2012;380(9859):2197-223.
9. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 15 de diciembre de 2012;380(9859):2095-128.
10. Byass P. The global burden of liver disease: a challenge for methods and for public health. *BMC Med.* 18 de septiembre de 2014;12:159.
11. Mortalidad por enfermedades digestivas y hepatobiliares en el Perú, 1995-2000 [Internet]. [citado 19 de julio de 2021]. Disponible en:

[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1022-51292002000400007](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292002000400007)

12. Calderón Gerstein W, Ascanio Paredes M, Yarinsueca Mata PR, Calderón Gerstein W, Ascanio Paredes M, Yarinsueca Mata PR. Características clínicas y complicaciones de la cirrosis hepática en una población de altura (Huancayo, 3250 m s. n. m.). Horizonte Médico (Lima) [Internet]. abril de 2020 [citado 19 de julio de 2021];20(2). Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1727-558X2020000200008&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727-558X2020000200008&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
13. Aldo T-D, Navarro Alvarez N, Méndez-Guerrero O. IMPACTO DEL ESTADO NUTRICIONAL EN EL PRONÓSTICO DE PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA. 7 de septiembre de 2020;
14. Caracterización de pacientes con cirrosis hepática por alcoholismo [Internet]. [citado 19 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=95345>
15. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. J Hepatol. enero de 2006;44(1):217-31.
16. Ge PS, Runyon BA. Treatment of Patients with Cirrhosis [Internet]. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1504367>. Massachusetts Medical Society; 2016 [citado 19 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/nejmra1504367>
17. Evolución de pacientes con cirrosis hepática avanzada admitidos al servicio de Emergencia de adultos de un hospital terciario | Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna [Internet]. [citado 19 de julio de 2021]. Disponible en: <http://revistamedicinainterna.net/index.php/spmi/article/view/6>
18. Munoz SJ. Hepatic encephalopathy. Med Clin North Am. julio de 2008;92(4):795-812, viii.
19. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, Dhiman RK, Montagnese S, Taylor-Robinson SD, et al. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. J Hepatol. diciembre de 2020;73(6):1526-47.
20. Fazekas JF, Ticktin HE, Shea JG. Effects of L-arginine on hepatic encephalopathy. Am J Med Sci. octubre de 1957;234(4):462-7.

21. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 25 de marzo de 2010;362(12):1071-81.
22. Fisiopatología y opciones de tratamiento a futuro en la encefalopatía hepática | Revista de Gastroenterología de México [Internet]. [citado 19 de julio de 2021]. Disponible en: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es-fisiopatologia-opciones-tratamiento-futuro-encefalopatia-articulo-S0375090619300461>
23. Iadevaia MD, Prete AD, Cesaro C, Gaeta L, Zulli C, Loguercio C. Rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy. *Hepat Med*. 22 de diciembre de 2011;3:109-17.
24. Encefalopatía Hepática: Diagnóstico Y Tratamiento En 2019. [Internet]. [citado 19 de julio de 2021]. Disponible en: [http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2631-25812020000100104](http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2631-25812020000100104)
25. Jones EA, Mullen KD. Theories of the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis*. febrero de 2012;16(1):7-26.
26. Hepatic Encephalopathy | NEJM [Internet]. [citado 19 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1600561>
27. Biology of portal hypertension | SpringerLink [Internet]. [citado 19 de julio de 2021]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12072-017-9826-x>
28. Dharel N, Bajaj JS. Definition and Nomenclature of Hepatic Encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol*. marzo de 2015;5(Suppl 1):S37-41.
29. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 de abril de 2016;4:CD003044.
30. Advances in Probiotics: Microorganisms in Food and Health - Google Libros [Internet]. [citado 19 de julio de 2021]. Disponible en: [https://books.google.com.pe/books?id=Lp0tEAAAQBAJ&pg=PA144&lpg=PA144&dq=Elkington+SG,+Floch+MH,+Conn+HO.+Lactulose+in+the+treatment+of+chronical+portal+systemic+encephalopathy:+A+double-blind+clinical+trial.+N+Eng+J+Med.+2016;281\(8\):408-](https://books.google.com.pe/books?id=Lp0tEAAAQBAJ&pg=PA144&lpg=PA144&dq=Elkington+SG,+Floch+MH,+Conn+HO.+Lactulose+in+the+treatment+of+chronical+portal+systemic+encephalopathy:+A+double-blind+clinical+trial.+N+Eng+J+Med.+2016;281(8):408-)

[412.&source=bl&ots=eGZxC02x9F&sig=ACfU3U3Nd19gAabQ0TPbfgBuDR2RSiVe8Q&hl=es-419&sa=X&ved=2ahUKEwj2-cKZjfDxAhV6qJUCHUvbBbEQ6AEwB3oECAwQAw#v=onepage&q=Elkington%20SG%2C%20Floch%20MH%2C%20Conn%20HO.%20Lactulose%20in%20the%20treatment%20of%20chronical%20portal%20systemic%20encephalopathy%3A%20A%20double-blind%20clinical%20trial.%20N%20Eng%20J%20Med.%202016%3B281\(8\)%3A408-412.&f=false](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34408412/)

31. Wijdicks EFM. Lactulose: A Simple Sugar in a Complex Encephalopathy. *Neurocrit Care*. 1 de abril de 2018;28(2):154-6.
32. Favier RP, Graaf E de, Corbee RJ, Kummeling A. Outcome of non-surgical dietary treatment with or without lactulose in dogs with congenital portosystemic shunts. *Veterinary Quarterly*. 1 de enero de 2020;40(1):108-14.
33. Dipalma JA, Cleveland MV, McGowan J, Herrera JL. A randomized, multicenter, placebo-controlled trial of polyethylene glycol laxative for chronic treatment of chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. julio de 2007;102(7):1436-41.
34. Rahimi RS, Singal AG, Cuthbert JA, Rockey DC. Lactulose vs polyethylene glycol 3350--electrolyte solution for treatment of overt hepatic encephalopathy: the HELP randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. noviembre de 2014;174(11):1727-33.
35. Shehata HH, Elfert AA, Abdin AA, Soliman SM, Elkhoully RA, Hawash NI, et al. Randomized controlled trial of polyethylene glycol versus lactulose for the treatment of overt hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. diciembre de 2018;30(12):1476-81.
36. Shaikh S, Mal G, Khalid S, Baloch GH, Akbar Y. Frequency of hyponatraemia and its influence on liver cirrhosis-related complications. *J Pak Med Assoc*. febrero de 2010;60(2):116-20.
37. Tivers MS, Handel I, Gow AG, Lipscomb VJ, Jalan R, Mellanby RJ. Hyperammonemia and systemic inflammatory response syndrome predicts presence of hepatic encephalopathy in dogs with congenital portosystemic shunts. *PLoS One*. 2014;9(1):e82303.

38. Yun BC, Kim WR. Hyponatremia in hepatic encephalopathy: an accomplice or innocent bystander? *Am J Gastroenterol.* junio de 2009;104(6):1390-1.
39. Introduction to the Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm (HESA) | Semantic Scholar [Internet]. [citado 19 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/Introduction-to-the-Hepatic-Encephalopathy-Scoring-Hassanein-Hilsabeck/10f7b3d6744a9363885859dc54d4465e7dd99d19>

## 12. ANEXOS

**FICHA DE LLENADO:** Nombre:

- Edad:
- Sexo:
- Fecha de ingreso a emergencia:
  - Etiología cirrosis hepática
    - VHB
    - VHC
    - Alcohol
    - Autoinmune
    - NASH
  - Factor que precipitó la encefalopatía:
    - Transgresión dietética:
    - Infección:
    - Constipación:
    - Otros:
  - Historia de encefalopatía hepática
    - 1 episodio:
    - 1-2 episodios:
    - $\geq 3$  episodios:
  - Exámenes de ingreso, 24 horas, alta
    - Recuento glóbulos blancos
    - INR
    - BUN
    - Creatinina
    - Bilirrubina total
    - MELD Score
    - Child Pug Score
    - Na
    - K
  - HESA score
    - Ingreso:
    - 24 horas:

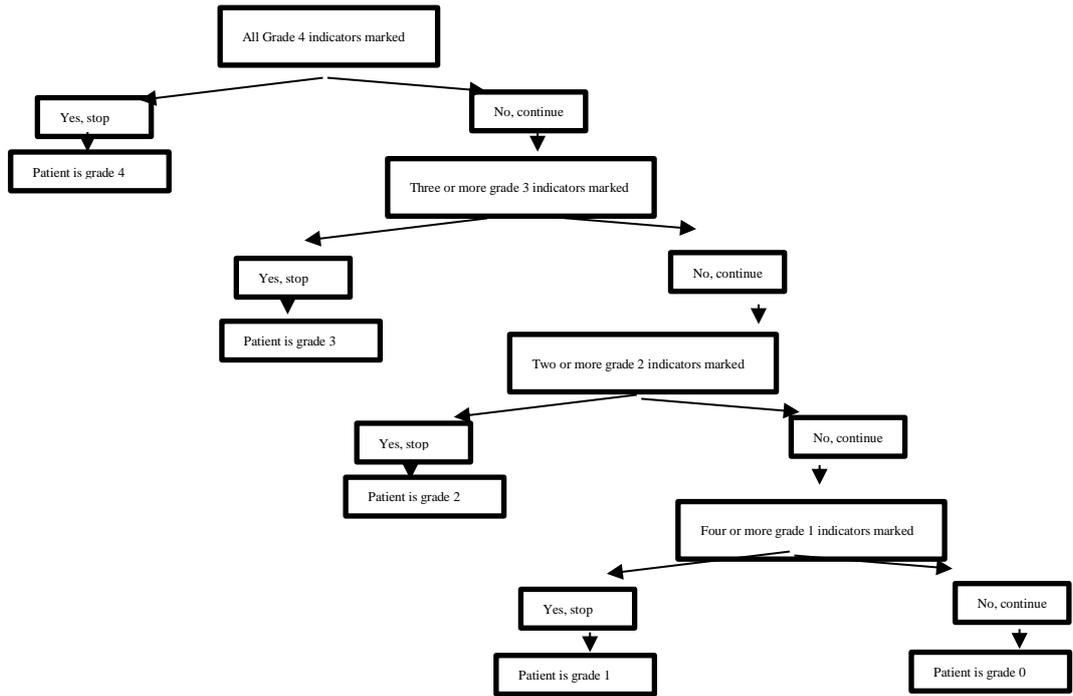
- Al alta:
- Tiempo resolución de HE
- Tiempo de estancia hospitalaria:
- Efectos adversos:
  - Distensión abdominal
  - Nauseas
  - Diarrea
  - Trastorno hidroelectrolítico

**Instrumento:**

Introduction to the Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm (HESA) | Semantic Scholar [Internet]. [citado 19 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/Introduction-to-the-Hepatic-Encephalopathy-Scoring-Hassanein-Hilsabeck/10f7b3d6744a9363885859dc54d4465e7dd99d19>

Table 1 Hepatic Encefalopathy Scoring Algoritm(HESA)

	Tiempo 1: 1 reloj de 24 horas
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No se abren los ojos</li> <li>• Sin reacción a comandos simples</li> <li>Sin respuesta verbal / de voz</li> </ul>
Todo aplicable: grado 4; de lo contrario, continuar con el examen	
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Somnolencia</li> <li>• Confusión</li> <li>• Desorientado al lugar</li> <li>• Comportamiento extraño / enfado / rabia</li> <li>• Clonus / rigidez / nistagmo / babinsky</li> <li>• Control mental = 0</li> </ul>
3 o más aplicable: grado 3 de lo contrario continuar con el examen	
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Letarghy</li> <li>• Pérdida de tiempo</li> <li>• Discurso agitado</li> <li>• Reflejos hiperactivos</li> <li>• Comportamiento inapropiado</li> <li>o Respuestas lentas</li> <li>o Amnesia de hechos recientes</li> <li>o ansiedad</li> <li>o Cálculos simples emparejados</li> </ul>
2 o más aplicable: grado 2 de lo contrario continuar con el examen	
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastorno del sueño / patrón de sueño alterado</li> <li>• Temblor</li> <li>o Cálculos complejos deteriorados</li> <li>o Reducción de la capacidad de atención</li> <li>o Capacidad de construcción deteriorada</li> <li>o Euforia o depresión</li> </ul>
4 o más aplicable: grado 1 en caso contrario grado 0	
HE GRADE	



## CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombres y apellidos.....

Participante.....

Quién te ha informado

.....

Acompañante (tutor o representante legal)

.....

	SI	NO
Acepto participar de forma voluntaria en el estudio.		
Leí adecuadamente la hoja de consentimiento informado y deseo participar en el estudio de forma voluntaria.		
Parte de mi participación en el estudio incluye ingerir medicamentos y seguir pautas médicas, las cuales están a cargo del personal investigador.		
Autorizo que los investigadores se comuniquen con mi persona a través de los números brindados para mi localización.		
Autorizo que el personal a cargo del estudio me brinde información sobre el desarrollo del mismo.		
Autorizo para que el personal investigador guarde y procese las muestras requeridas para el desarrollo		
Afirmo que no recibiré beneficio económico alguno por participar del estudio.		
Estoy informado que los datos obtenidos durante el desarrollo del estudio son de carácter confidencial.		
Tengo los medios adecuados para comunicarme con el personal investigador.		