

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA



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

**Efectividad de Lactulosa y Albúmina en el tratamiento de la Encefalopatía
Hepática Manifiesta**

Área de Investigación:

Medicina Humana.

Autor:

De Gracia Dionicio, Christian José.

Asesor:

Castillo Núñez de López, Lida

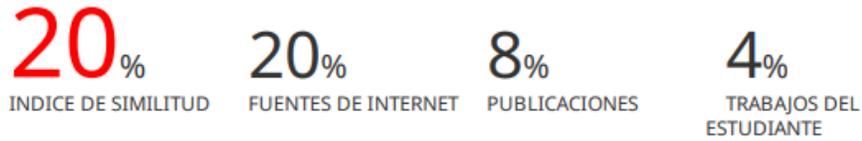
Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-3779-3644>

TRUJILLO – PERÚ

2024

Efectividad de Lactulosa y Albúmina en el tratamiento de la Encefalopatía Hepática Manifiesta

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	12%
2	hdl.handle.net Fuente de Internet	3%
3	idoc.pub Fuente de Internet	2%
4	perlasclinicas.medicinaudea.co Fuente de Internet	1%
5	www.revistagastroenterologiamexico.org Fuente de Internet	1%
6	Submitted to Universidad Santo Tomas Trabajo del estudiante	1%

Excluir citas Activo

Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 1%

Declaración de originalidad

Yo, **LIDA CASTILLO NÚÑEZ DE LÓPEZ**, docente del Programa de Estudio Segunda Especialidad de Medicina, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor del proyecto de investigación titulado **"EFECTIVIDAD DE LACTULOSA Y ALBÚMINA EN EL TRATAMIENTO DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MANIFIESTA"**, autor **CHRISTIAN JOSE DE GRACIA DIONICIO**, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 20%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el 10 de octubre del 2024.
- He revisado con detalle dicho reporte y el proyecto de investigación, **"EFECTIVIDAD DE LACTULOSA Y ALBÚMINA EN EL TRATAMIENTO DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MANIFIESTA"**, y no se advierte indicios de plagios.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

Trujillo, 15 de octubre del 2024



FIRMA DEL ASESOR

CASTILLO NÚÑEZ DE LÓPEZ LIDA

DNI: 42199842

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3779-3644>



FIRMA DEL AUTOR

DE GRACIA DIONICIO CHRISTIAN JOSE

DNI: 71917489

I. DATOS GENERALES

1. TÍTULO Y NOMBRE DEL PROYECTO

Efectividad de Lactulosa y Albúmina en el tratamiento de la Encefalopatía Hepática Manifiesta.

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

Unidad de Segunda Especialidad – Facultad de Medicina Humana.

5. EQUIPO INVESTIGADOR

5.1. Autor: Christian José De Gracia Dionicio.

5.2. Asesor: Dra. Lida Castillo Núñez.

6. INSTITUCIÓN Y/O LUGAR DONDE SE EJECUTA EL PROYECTO

Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta – EsSalud – Trujillo –
Servicio de Gastroenterología.

7. DURACIÓN

FECHA DE INICIO : 01-07-2023

FECHA DE TÉRMINO : 30-06-2024

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

1. RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO DE TESIS

La Encefalopatía Hepática (EH) es una complicación frecuente de la cirrosis hepática con una mortalidad elevada a los 90 días por lo que existen nuevas alternativas de tratamiento como el uso de albúmina. El objetivo general del presente estudio es demostrar la efectividad de lactulosa y albúmina comparada con lactulosa para el tratamiento de la encefalopatía hepática manifiesta. El tipo de estudio será cuasi experimental, longitudinal, con medición después de la intervención. La población estará constituida por pacientes entre los 18 y 65 años con diagnóstico de cirrosis hepática y encefalopatía hepática episódica grado II o más evaluado mediante la escala de West Haven en el Servicio de Gastroenterología Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta – EsSalud – Trujillo, durante el periodo de julio del 2023 a junio del 2024. La muestra estará constituida por 162 pacientes, la elección se realiza por muestreo no probabilístico – consecutivo. La recolección de datos se realizará mediante una ficha elaborada por el autor. Las variables cualitativas serán presentadas como frecuencia y porcentajes mientras que las variables cuantitativas continuas serán presentadas como media y desviación estándar. Para establecer la relación de variables cuantitativas se aplicará la prueba t de Student para 2 muestras independientes y para variables cualitativas se aplicará la prueba Chi-cuadrado, se determinará diferencia estadísticamente significativa si el valor de $p < 0.05$. La supervivencia hospitalaria será analizada con el método estadístico de Kaplan Meier. La representación de los datos se realizará mediante barras, curvas e histogramas.

Palabras clave: Encefalopatía hepática, albúmina, lactulosa.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La encefalopatía hepática (EH) es una complicación compleja y debilitante de la cirrosis hepática, tiene múltiples causas y diversos grados de severidad (1). La prevalencia de EH encubierta es de 20% a 80% y para la EH manifiesta es de 30% a 40%. La incidencia acumulada a nivel mundial es muy variada, a 1 año se observa entre 0 y 21%, mientras que a 10 años entre 7 y 42% (2). Un metaanálisis en Estados Unidos reporta que un 22% de pacientes cirróticos desarrollaron un episodio de encefalopatía hepática, con un promedio de 0.47 episodios por paciente – año (3).

En México la prevalencia de encefalopatía encubierta en pacientes cirróticos se ha reportado en 11.5%, mientras que la incidencia es de 18.6% en un periodo de 2 años. El total de ingresos hospitalarios en centros de salud de tercer nivel en México es del 10% (4).

En el Perú, un estudio retrospectivo reportó que la encefalopatía hepática (47,2%) fue la segunda complicación más frecuente en pacientes con cirrosis hepática, siendo la EH de primer grado la más frecuente con un 19.5% (5).

Estudios prospectivos demuestran que la EH en pacientes cirróticos tienen una mortalidad 2 veces mayor a los pacientes cirróticos sin EH al año de seguimiento. Las tasas de mortalidad a los 90 días pueden ser del 20% (EH grado 2) o del 45% (EH grado 3 o 4) lo cual implica un problema de salud y un mayor impacto económico en el sistema de salud. Una revisión sistemática demostró que la encefalopatía hepática conlleva un gasto anual entre 5320 y 50120 dólares (6).

La encefalopatía hepática se asocia con una calidad de vida reducida. Existen alteraciones tanto a nivel de la personalidad y cognición, teniendo como consecuencia la dependencia total y pérdida de la interacción social, lo cual genera incertidumbre y preocupación en los familiares (7).

En la actualidad, existen nuevos avances científicos respecto al tratamiento de la encefalopatía hepática, siendo uno de ellos el uso de albúmina humana

por sus diversas propiedades (8). En ese sentido nos planteamos el siguiente problema:

¿Es más eficaz lactulosa y albúmina comparada con lactulosa en la resolución de la encefalopatía hepática manifiesta?

3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

- Zhaohui Bai et al, realizaron un estudio retrospectivo en el Hospital General “Northern Theater Command”, China – 2019. Fueron incluidos 182 pacientes con el diagnóstico de EH manifiesta al ingreso o durante la hospitalización, de los cuales 91 recibieron infusión de albúmina humana. Los resultados mostraron que la infusión de albúmina humana mejoró significativamente la EH manifiesta (84.60% frente a 68.90%, $p = 0.009$) y disminuyó la mortalidad hospitalaria (7.70% frente a 0.18%, $p = 0.018$). Concluyen que la infusión de albúmina humana podría mejorar los resultados de la EH manifiesta en pacientes cirróticos (9).
- Meritxell Ventura-Cots et al, realizaron un ensayo clínico aleatorio, doble ciego y controlado en 12 hospitales, España – 2021. Se incluyeron 82 pacientes (grupo albúmina 40 y grupo control 42) y se evaluó el efecto de la albúmina (1.5 g/kg al inicio y 1 g/kg el día 3) sobre las tasas de supervivencia a 90 días después de un episodio de EH de grado 2 o superior. La albúmina no logró aumentar la supervivencia sin trasplante a 90 días (91.9% frente a 80.5%, $p = 0.3$). La incidencia acumulada fue del 9% en el grupo de albúmina frente al 20% en el grupo de placebo ($p = 0.1$). Asimismo, se realizó un metaanálisis en el cual se observó tasas bajas de eventos clínicos (muerte o trasplante de hígado) en el grupo albúmina (HR, 0.44, IC 95 %, 0.21 – 0.82), mientras que el análisis de riesgo competitivo demostró una tasa de mortalidad a 90 días de 11% en el grupo de albúmina frente al 30% en el grupo de placebo ($p = 0.02$). Concluyen que la dosis repetida de albúmina podría mejorar la supervivencia como tratamiento complementario después de un episodio de EH (10).

- Kok Ban The et al, realizaron una revisión sistemática y metaanálisis en 2021. Se evaluó la eficacia y seguridad de la infusión de albúmina para el tratamiento y prevención de EH manifiesta. Se incluyeron 12 estudios (2087 pacientes), la infusión de albúmina además del tratamiento estándar reduce el riesgo conjunto de EH manifiesta (OR = 0.43, IC del 95%: 0.27, 0.68; $I^2 = 0\%$) en pacientes con diagnóstico con cirrosis hepática y EH manifiesta. La infusión de albúmina en pacientes con diagnóstico con cirrosis hepática y sin EH manifiesta al ingreso, se asoció con menor riesgo de desarrollar EH manifiesta (OR = 0.53, IC del 95%: 0.32, 0.86; $I^2 = 62\%$). Asimismo, la infusión de albúmina demostró un menor riesgo de mortalidad hospitalaria (OR = 0.36, IC del 95%: 0.21, 0.60; $I^2 = 0\%$). Concluyeron que se necesitan más ensayos clínicos aleatorios para confirmar los beneficios de la infusión de albúmina tanto para el tratamiento como para la prevención de la EH manifiesta (11).
- Andrew Fagan et al, realizaron el estudio HEAL (Estados Unidos – 2023), un ensayo clínico aleatorio, doble ciego y controlado para determinar el impacto de la infusión de albúmina en la calidad de vida en pacientes cirróticos con encefalopatía hepática mínima. Fueron incluidos 48 pacientes (24 por cada grupo) para recibir semanalmente infusión de albúmina al 25% (1.5 g/kg) o solución salina durante 5 semanas. La infusión de albúmina mejoró la puntuación en el score psicométrico para encefalopatía hepática – PHES ($p = 0.002$), además se observó una disminución significativa de IL-1 β y marcadores de disfunción endotelial (ICAM-1, ADMA and IMA). Concluyeron que la infusión albumina en pacientes cirróticos con EH previa y EH mínima se asoció con una mejor función cognitiva, en relación a una probable mejora de la función endotelial (12).

4. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

La Encefalopatía Hepática es una de las complicaciones más frecuente de la cirrosis hepática. La prevalencia de la EH manifiesta alcanza en promedio un 35% y con una mortalidad a los 3 meses cerca del 45%, por lo que se considera un problema de salud al generar gastos en hospitalizaciones y tratamientos. Por lo tanto, ante esta problemática y falta de estudios en nuestro medio sobre nuevas alternativas de tratamiento, el presente trabajo busca encontrar la efectividad del uso de albúmina humana en pacientes cirróticos con EH manifiesta.

5. OBJETIVOS

GENERAL

Demostrar la efectividad de lactulosa y albúmina comparada con lactulosa en la resolución de la encefalopatía hepática manifiesta.

ESPECIFICOS

- Determinar la efectividad de lactulosa y albúmina en la resolución de la encefalopatía hepática manifiesta.
- Determinar la efectividad de lactulosa en la resolución de la encefalopatía hepática manifiesta.
- Comparar la efectividad de lactulosa y albúmina comparada con lactulosa en la resolución de la encefalopatía hepática manifiesta.
- Evaluar el efecto de la administración de albúmina y lactulosa sobre la supervivencia hospitalaria.

6. MARCO TEÓRICO

La Encefalopatía Hepática (EH) es un síndrome neuropsiquiátrico causada por insuficiencia hepática y/o derivación portosistémica, que abarca desde alteraciones subclínicas hasta coma (13).

La EH está presente hasta el 45% en pacientes con cirrosis hepática, siendo la prevalencia de 10 a 14% en el momento del diagnóstico, de 16 a 21% en

cirrosis descompensada y de 10 a 50% en aquellos que se le ha colocado una derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS) (14). La prevalencia de EH mínima es de 40 a 60% y de EH grado 1 es de 15 a 25%. La incidencia es de 11.6 por 100 personas-año, llegando al 40% en 5 años. La tasa de mortalidad en pacientes con EH manifiesta a los 90 días es de 20 a 45% (15).

El riesgo de presentar EH manifiesta como primer episodio es del 25% en 5 años y depende de factores de riesgo como EH mínima y grado 1, hepatitis C y diabetes. Los pacientes con EH manifiesta previa tiene un riesgo de recurrencia de 46% y 42% a los 6 y 12 meses respectivamente (16).

La EH es considerada un problema de salud y en las últimas décadas existe un aumento en los recursos sanitarios. En Estados Unidos, durante los años 2010 y 2014, hubo cerca de 30% de hospitalización por EH. Existen reportes que los gastos de pacientes hospitalizados por EH alcanza los 11.900 millones de dólares al año y por reingreso a los 3 meses es de 200 millones de dólares adicionales (17).

La fisiopatología de la EH no está comprendida del todo; sin embargo, existen factores como la hiperamonemia, inflamación sistémica, estrés oxidativo y alteraciones en el gen de la glutaminasa (18,19).

El amoniaco se produce en el intestino delgado por acción de la glutaminasa, y en el colon por la ureasa bacteriana. El amoniaco es eliminado por los hepatocitos periportales mediante el ciclo de la urea la cual requiere glutaminasa mitocondrial (GLS2), manteniendo niveles bajos en sangre (30-50 mM). En la cirrosis hepática existe una reducción del 80% en el metabolismo del amoniaco, por lo que su eliminación se lleva a cabo por hepatocitos perivenosos (también llamadas células limpiadoras perivenosas) mediante síntesis de glutamina, tendiendo como resultado final un aumento de amoniaco en la circulación sistémica (17,20). El metabolismo del amoniaco está presente en cerebro, músculos y riñones, asimismo interviene en procesos bioquímicos como amidación del glutamato y desamidación de

la glutamina mediante la glutamina sintetasa (GS) y la glutaminasa respectivamente. El amoníaco afecta la función celular alterando el pH, produciendo estrés oxidativo y disfunción mitocondrial, aumentando el potencial de membrana tanto de las neuronas como de los astrocitos (21).

Los pacientes con cirrosis hepática tienen la capacidad disminuida para eliminar los antígenos bacterianos por existir un daño en la barrera intestinal. La translocación bacteriana produce patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) las cuales interactúan con las células de Kupffer y activa respuesta inmune provocando una inflamación sistémica, disfunción de la barrera hematoencefálica y neuroinflamación como la formación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina 1 beta (IL-1 β) y la interleucina 6 (IL-6). La hiperamonemia produce la liberación de especies reactivas de oxígeno de los neutrófilos desencadenando un estrés oxidativo sistémico y observándose también signos de estrés oxidativo cerebral en pacientes con EH manifiesta al producir disfunción de la barrera hematoencefálica (18,22). El amoníaco al poder atravesar la barrera hematoencefálica y metabolizarse en los astrocitos mediante la enzima glutamina sintetasa, transforma el amoníaco en glutamina, la cual provoca inflamación de los astrocitos y activación de la microglía, posteriormente edema cerebral y disfunción metabólica. También juega un papel importante en la despolarización neuronal aumentando el potencial de membrana en reposo, llevando a la supresión de la formación del potencial postsináptico inhibitorio, afectando la neurotransmisión glutamatérgica y GABAérgica (15,20,23).

La microbiota intestinal en los pacientes cirróticos está alterada por diversos factores como motilidad intestinal disminuida, sobrecrecimiento bacteriano y ácidos biliares disminuidos, teniendo como consecuencia una disbiosis, con una reducción significativa de Clostridiales XIV, Ruminococcaceae y Lachnospiraceae; y un aumento de Enterococcaeae, Staphylococcaeae y Enterobacteriaceae. En pacientes cirróticos con EH mínima se ha reportado

un aumento de *Escherichia coli* y *Staphylococcus spp* en el microbioma intestinal (24).

La Encefalopatía Hepática se puede clasificar a la enfermedad subyacente en A (insuficiencia hepática aguda), B (derivación portosistémica) y C (cirrosis). De acuerdo al tiempo en episódica, recurrente (intervalo 6 meses) y persistente. De acuerdo a la clínica existen 5 grados de EH según la escala de West Haven: mínima, 1, 2, 3 y 4. Los factores precipitantes incluyen sangrado gastrointestinal, infecciones (peritonitis bacteriana espontánea e infección del tracto urinario), constipación, trastorno de electrolitos, sobredosis de diuréticos, alcalosis metabólica, falla renal, hipovolemia y uso de benzodiazepinas (3,14,25).

El diagnóstico de EH manifiesta se basa en el examen clínico siendo la prueba de oro la escala de West Haven (mayor o igual a grado 2) la cual se manifiesta como desorientación en tiempo y/o asterixis. La EH mínima se puede detectar mediante pruebas psicométricas (computarizadas y no computarizadas) o electrofisiológicas (electroencefalograma, potenciales relacionados con eventos). La prueba de oro para el diagnóstico de EH mínima es la puntuación psicométrica de encefalopatía hepática (PHES), sin embargo, otra prueba estudiada recientemente es la prueba de denominación de animales la cual consiste en nombrar el mayor número de animales en 1 minuto (8,17,26). El diagnóstico diferencial incluye enfermedades neurológicas como demencia, accidente cerebrovascular, trastornos psiquiátricos, meningoencefalitis, hipercapnia, hiponatremia, complicaciones agudas de la diabetes (hipoglucemia, cetoacidosis, como hiperosmolar, acidosis láctica), intoxicación por drogas o alcohol, enfermedad de Wilson y tumor cerebral, asimismo se necesitan estudios de imágenes para el descarte de una enfermedad neurológica subyacente (14,18).

Las medidas generales para el tratamiento de la Encefalopatía Hepática incluyen un adecuado aporte calórico de 25 – 35 kcal/kg para un índice de

masa corporal (IMC) de 30 – 40 kg/m² y de 20 – 25 kcal/kg para un IMC > 40 kg/m². El aporte de proteínas es de 1.2 – 1.5 g/kg por día para así evitar la malnutrición y sarcopenia (3,25).

El tratamiento de la EH se basa en reducir la producción y absorción de amoníaco, principalmente la lactulosa, lácitol y rifaximina son los medicamentos de primera línea (27,28). La lactulosa es un disacárido no absorbible que es catabolizado por la flora bacteriana colónica dando lugar a un pH ácido y favoreciendo a su vez la formación de amonio (NH₄⁺) no absorbible a partir de amoníaco (NH₃) reduciendo así sus concentraciones plasmáticas. El tratamiento de elección de la EH manifiesta episódica es la lactulosa (β -galactosidofruktosa) con una dosis de 30 – 45 ml (20 a 30 gramos) vía oral (2 a 4 veces al día) hasta lograr el objetivo de 2 a 4 deposiciones al día, asimismo se puede emplear la vía rectal con una dosis de 300 en 700 ml de solución salina en caso de EH grado III y IV. La lactulosa también puede emplearse en la profilaxis secundaria después de un primer episodio de EH manifiesta y profilaxis primaria en pacientes cirróticos con factores de alto riesgo para desarrollar EH manifiesta episódica (29,30). La rifaximina es un antibiótico no absorbible cuyo mecanismo de acción es inhibir la síntesis de ARN de bacterias entéricas grampositivas y gramnegativas. El uso de rifaximina se emplea como terapia coadyudante a la lactulosa en casos de respuesta incompleta y en profilaxis secundaria después de un segundo episodio de EH manifiesta, la dosis recomendada es de 400 mg vía oral tres veces al día. Actualmente existen otras alternativas de tratamiento en estudio como L-ornitina L-aspartato (LOLA), polietilenglicol, acetyl-L-carnitina (ALC), trasplante de microbiota fecal, nitazoxanida, probióticos, AST-120, flumazenil, naloxona, diálisis con albúmina mediante el sistema MARS (Molecular adsorbent recirculating system) y albúmina endovenosa (31). Algunos estudios han demostrado la utilidad de la albúmina humana endovenosa en la supresión de especies reactivas de oxígeno, reducción de la inflamación (IL-6, IL-18, y TNF-α) y disfunción endotelial

teniendo como resultados la recuperación completa de la EH, estancias hospitalarias más cortas y reducción en las tasas de mortalidad (32).

7. HIPÓTESIS

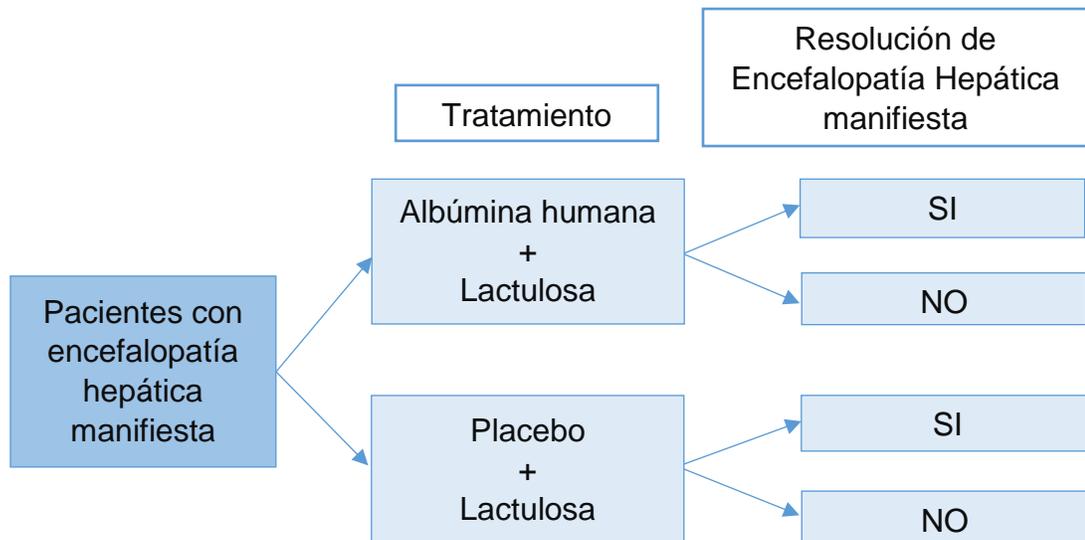
HIPÓTESIS NULA: La administración de lactulosa y albúmina no es más efectiva que lactulosa en el tratamiento de la encefalopatía hepática manifiesta.

HIPÓTESIS ALTERNATIVA: La administración de lactulosa y albúmina es más efectiva que lactulosa en el tratamiento de la encefalopatía hepática manifiesta.

8. MATERIAL Y METODOLOGÍA

a. Diseño de estudio:

La presente investigación será cuasi experimental, longitudinal, con medición después de la intervención.



b. Población, muestra y muestro:

Población: La población estará constituida por pacientes entre los 18 y 65 años con diagnóstico de cirrosis hepática basado en examen clínico, laboratorio, imágenes o biopsia hepática, que ingresan a Hospitalización del Servicio de Gastroenterología Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta – EsSalud – Trujillo, durante el periodo de julio del 2023 a junio del 2024.

Criterios de Inclusión: Los pacientes entre los 18 y 65 años con diagnóstico de cirrosis hepática y encefalopatía hepática episódica grado II o más evaluado mediante la escala de West Haven durante las primeras 48 horas de hospitalización en el Servicio de Gastroenterología Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta – EsSalud – Trujillo, durante el periodo de julio del 2023 a junio del 2024.

Criterios de Exclusión

- Pacientes con Insuficiencia Hepática Aguda sobre una Crónica.
- Pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática y ascitis refractaria.
- Pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática y encefalopatía hepática recurrente y persistente.
- Paciente portador de TIPS.
- Pacientes con sangrado gastrointestinal activa durante las 48 horas previas a la hospitalización.
- Pacientes con hipersensibilidad a la Albúmina.
- Paciente con indicación de administración de Albúmina durante los 3 meses anteriores.
- Pacientes que consumen bebidas alcohólicas o drogas ilícitas durante los 3 meses anteriores.
- Pacientes con enfermedades neurológicas.
- Pacientes con enfermedad crónica grave (pulmonar, cardíaca y renal).
- Gestantes y madres en periodo de lactancia.

Criterios de Eliminación

- Pacientes que fallecieron durante la hospitalización.
- Pacientes que no recibieron la segunda dosis de albúmina.
- Paciente que no toleren dosis de lactulosa.

Unidad de Análisis: Todos los pacientes que cumplieron los criterios de selección.

Muestra

Unidad de muestreo: Todos los pacientes entre los 18 y 65 años que cumplieron los criterios de selección.

Tamaño de la muestra: Comparación de 2 proporciones.

$$n = \frac{[Z_{\alpha} * \sqrt{2P(1-P)} + Z_{\beta} * \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}]^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Donde:

- $n = 81$ número de personas por cada grupo.
- $Z_{\alpha} = 1.64$ riesgo α fijado del 5%.
- $Z_{\beta} = 0.84$ riesgo α fijado del 20%.
- $P_1 = 0.681$ proporción de pacientes con tratamiento con lactulosa y placebo (9).
- $P_2 = 0.846$ proporción de pacientes con tratamiento con Lactulosa y Albúmina (9).
- $P = 0.763$ media aritmética de P_2 y P_1

$$n = \frac{[1.64 * \sqrt{2 * 0.763(1 - 0.763)} + 0.84 * \sqrt{0.681(1 - 0.681) + 0.846(1 - 0.846)}]^2}{(0.681 - 0.846)^2}$$

$$n = 80.61 \approx 81$$

Muestreo: No probabilístico – consecutivo.

c. Definición operacional de variables

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala	Categoría	Indicador
Dependiente: Resolución de EH manifiesta.	Escala de West Haven < grado 2 posterior al tratamiento.	Cualitativa Nominal	Nominal	SI NO	Escala de West Haven
Independiente: Terapia con Albúmina.	Albúmina Humana 20% primera dosis 1.5 g/kg y segunda dosis 1 g/kg.	Cualitativa Nominal	Nominal	SI NO	Ficha de recolección de datos

d. Procedimientos y técnicas:

Luego de la aprobación del proyecto de tesis por parte de la Dirección Académica de la Segunda Especialidad de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego, se solicitará la ejecución a la Dirección y a la Oficina de Investigación y capacitación del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta - EsSalud.

Se realizará la selección de pacientes hospitalizados en Servicio de Gastroenterología con diagnóstico de Encefalopatía Hepática episódica grado II a más, posteriormente se dividirá de forma aleatoria en 2 grupos:

Grupo 1: Albúmina al 20% (10 g en 50 mL), primera dosis (1.5 g/kg/día) dentro de las 48 horas de hospitalización y segunda dosis (1 g/kg/día) a las 48 horas de la primera dosis.

Grupo 2: Agua destilada (50 mL), primera dosis (equivalente en mL) dentro de las 48 horas de hospitalización y segunda dosis (equivalente en mL) a las 48 horas de la primera dosis.

La velocidad de infusión de ambas soluciones será de 5 mL por minuto. La dosis se ajustará de acuerdo al peso ideal.

Ambos grupos recibirán tratamiento estándar con Lactulosa 20 – 90 gramos por día (vía oral o sonda nasogástrica) o enema de retención con Lactulosa 300mL (200 gramos) por dosis hasta 4 veces al día, con un objetivo 2 a 3 deposiciones pastosas al día.

Luego de haber completado la segunda dosis de albúmina o placebo en ambos grupos, se aplicará la escala de West Haven.

Se realizará la recolección de datos y el registro correspondiente en una ficha elaborada por el autor.

e. Plan de análisis de datos:

Los resultados serán analizados mediante el programa estadístico IBM SPSS® Statistics versión 27 (SPSS Inc, Chicago).

Las variables cualitativas serán presentadas como frecuencia y porcentajes. Las variables cuantitativas continuas serán presentadas como media y desviación estándar.

Para establecer la relación de variables cuantitativas se aplicará la prueba t de Student para 2 muestras independientes. Para establecer la relación de variables cualitativas se aplicará la prueba Chi-cuadrado.

Se determinará diferencia estadísticamente significativa si $p < 0.05$.

La supervivencia hospitalaria será analizada con el método estadístico de Kaplan Meier.

La representación de los datos se realizará mediante barras, curvas e histogramas.

f. Aspectos éticos:

El presente proyecto de investigación se ajusta a las directrices de la Declaración de Helsinki de 1975 y a las Pautas éticas internacionales para la investigación y experimentación biomédica en seres humanos del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), las cuales se basan en 3 principios éticos básicos: autonomía, beneficencia y justicia. El consentimiento informado se adhiere al Código de Núremberg y se obtendrá por parte del familiar autorizado.

9. CRONOGRAMA DEL TRABAJO

Actividades	2023						2024					
	07	08	09	10	11	12	01	02	03	04	05	06
Revisión bibliográfica	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Elaboración del proyecto	■	■										
Recolección de datos			■	■	■	■	■	■				
Procesamiento y análisis de datos								■	■	■	■	
Elaboración del informe final												■
Publicación												■

10. PRESUPUESTO DETALLADO

Los medicamentos para el tratamiento de la Encefalopatía Hepática Manifiesta como la albúmina, solución salina y lactulosa serán proporcionados por EsSalud. Los gastos en relación a materiales de escritorio y servicios serán autofinanciados.

Denominación	Detalle	Cantidad	Precio unitario (S/)	Precio total (S/)
BIENES				
Papelería en general, útiles y materiales de oficina	Papel Bond A4	1 millar	0.05	50.00
	Corrector	2 unidades	5	10.00
	Cuaderno	1 unidad	10.00	10.00
	Lapiceros	10 unidades	1	10.00
	Clips	2 caja x 100 unidades	0.50	100
	Grapas	2 caja	0.50	10
	Regla x 30 cm	2 unidades	2	4
Subtotal				194
SERVICIOS				
Pasajes y gastos de transporte	Pasaje Urbano	-	2	100.00
Servicio de internet	Internet	-	50	100.00
Servicio de impresiones, encuadernación y empastado	Impresiones	200	0.50	100.00
	Fotocopias	100	0.5	50.00
Subtotal				350.00
TOTAL				544.00

11. BIBLIOGRAFIA

1. Montagnese S, Russo FP, Amodio P, Burra P, Gasbarrini A, Loguercio C, et al. Hepatic encephalopathy 2018: a clinical practice guideline by the Italian Association for the Study of the Liver (AISF). *Dig Liver Dis.* 2019; 51:190–205.
2. Elsaid MI, Rustgi VK. Epidemiology of hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis.* 2020; 24:157–74.
3. Häussinger D, Dhiman RK, Felipo V, Görg B, Jalan R, Kircheis G, et al. Hepatic encephalopathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2022;8(1):43.
4. Higuera-de-la-Tijera F, Velarde-Ruiz Velasco JA, Raña-Garibay RH, Castro-Narro GE, Abdo-Francis JM, Moreno-Alcántar R, et al. Current vision on diagnosis and comprehensive care in hepatic encephalopathy. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2023;88(2):155-174.
5. Calderón Gerstein Walter, Ascanio Paredes Maritza, Yarinsueca Mata Pilar Rocío. Características clínicas y complicaciones de la cirrosis hepática en una población de altura (Huancayo, 3250 m s. n. m.). *Horiz Med.* 2020; 20(2): e1186.
6. Vidal-Cevallos P, Chávez-Tapia NC, Uribe M. Current approaches to hepatic encephalopathy. *Ann Hepatol.* 2022;27(6):100757.
7. Ryu AJ, Rahimi RS, Leise MD. The Current Hepatic Encephalopathy Pipeline. *J Clin Exp Hepatol.* 2020;10(4):377-385.
8. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, Dhiman RK, Montagnese S, Taylor-Robinson SD, Vilstrup H, Jalan R. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol.* 2020;73(6):1526-1547.
9. Bai Z, Bernardi M, Yoshida EM, Li H, Guo X, Méndez-Sánchez N, Li Y, Wang R, Deng J, Qi X. Albumin infusion may decrease the incidence and severity of overt hepatic encephalopathy in liver cirrhosis. *Aging (Albany NY).* 2019;11(19):8502-8525.

10. Ventura-Cots M, Simón-Talero M, Poca M, Ariza X, Masnou H, Sanchez J, et al. Effects of Albumin on Survival after a Hepatic Encephalopathy Episode: Randomized Double-Blind Trial and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2021;10(21):4885.
11. Teh KB, Loo JH, Tam YC, Wong YJ. Efficacy and safety of albumin infusion for overt hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2021;53(7):817-823.
12. Fagan A, Gavis EA, Gallagher ML, Mousel T, Davis B, Puri P, et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of albumin in outpatients with hepatic encephalopathy: HEAL study. *J Hepatol.* 2023;78(2):312-321.
13. Dhiman RK, Thumburu KK, Verma N, Chopra M, Rathi S, Dutta U, et al. Comparative Efficacy of Treatment Options for Minimal Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 800–12. e25.
14. 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.* 2020; 73:1526–47.
15. Blaney H, DeMorrow S. Hepatic Encephalopathy: Thinking Beyond Ammonia. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2022;19(1):21-24.
16. Karanfilian BV, Park T, Senatore F. Minimal hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis.* 2020; 24:209–18.
17. Dhiman RK, Thumburu KK, Verma N, Chopra M, Rathi S, Dutta U, et al. Comparative efficacy of treatment options for minimal hepatic encephalopathy: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18 800-812.e25.
18. Weissenborn K. Hepatic encephalopathy: definition, clinical grading and diagnostic principles. *Drugs.* 2019; 79:5–9.
19. Shalimar Sheikh MF, Mookerjee RP, Agarwal B, Acharya SK, Jalan R. Prognostic role of ammonia in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2019; 70:982–94.

20. Wang JY, Bajaj JS, Wang JB, Shang J, Zhou XM, Guo XL, et al. Lactulose improves cognition, quality of life, and gut microbiota in minimal hepatic encephalopathy: A multicenter, randomized controlled trial. *J Dig Dis*. 2019; 20:547–56.
21. Alsahhar JS, Rahimi RS. Updates on the pathophysiology and therapeutic targets for hepatic encephalopathy. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019; 35:145–154.
22. China L, Freemantle N, Forrest E, Kallis Y, Ryder SD, Wright G, et al. A randomized trial of albumin infusions in hospitalized patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2021; 384:808–817.
23. Aldecoa C, Llau JV, Nuvials X, Artigas A. Role of albumin in the preservation of endothelial glycocalyx integrity and the microcirculation: a review. *Ann Intensive Care*. 2020; 10:85.
24. Tranah TH, Edwards LA, Schnabl B, Shawcross DL. Targeting the gut-liver immune axis to treat cirrhosis. *Gut*. 2020;70(5):982–994.
25. González-Regueiro JA, Higuera-de la Tijera MF, Moreno-Alcántar R, Torre A. Fisiopatología y opciones de tratamiento a futuro en la encefalopatía hepática. *Revista de Gastroenterología de México*. 2019;84(2):195–203.
26. Rajpurohit S, Musunuri B, Shailesh, Basthi Mohan P, Shetty S. Novel Drugs for the Management of Hepatic Encephalopathy: Still a Long Journey to Travel. *J Clin Exp Hepatol*. 2022;12(4):1200-1214.
27. Ridola L, Faccioli J, Nardelli S, Gioia S, Riggio O. Hepatic Encephalopathy: Diagnosis and Management. *J Transl Int Med*. 2020;8(4):210-219.
28. Nardelli S, Gioia S, Faccioli J, Riggio O, Ridola L. Hepatic encephalopathy - recent advances in treatment and diagnosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;17(3):225-235.
29. Won SM, Oh KK, Gupta H, Ganesan R, Sharma SP, Jeong JJ, et al. The Link between Gut Microbiota and Hepatic Encephalopathy. *Int J Mol Sci*. 2022;23(16):8999.

30. Madsen M, Kimer N, Bendtsen F, Petersen AM. Fecal microbiota transplantation in hepatic encephalopathy: a systematic review. *Scand J Gastroenterol.* 2021;56: 560–9.
31. Wong YJ, Loo JH. Albumin therapy for hepatic encephalopathy: current evidence and controversies. *Metab Brain Dis.* 2023;38(5):1759-1763.
32. Fallahzadeh MA, Rahimi RS. Hepatic Encephalopathy: Current and Emerging Treatment Modalities. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(8S): S9-S19.

12. ANEXOS

TRATAMIENTO CON LACTULOSA Y ALBÚMINA EN LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MANIFIESTA

INFORMACIÓN GENERAL

APELLIDOS _____ Y NOMBRES: _____

EDAD: _____ SEXO: _____ NÚMERO DE HISTORIA CLÍNICA: _____

FECHA: _____ LUGAR: _____

PESO: _____

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Marque SI o NO los siguientes enunciados:	SI	NO
Insuficiencia Hepática Aguda sobre una Crónica.		
Ascitis refractaria.		
Encefalopatía hepática recurrente y persistente.		
Portador de TIPS.		
Sangrado gastrointestinal activa.		
Hipersensibilidad a la Albúmina.		
Administración de Albúmina durante los 3 meses anteriores.		
Consumo de bebidas alcohólicas o drogas ilícitas durante los 3 meses anteriores.		
Enfermedad crónica grave (pulmonar, cardiaca, neurológica y renal).		
Gestante o madre en periodo de lactancia.		

ESCALA DE WEST HAVEN

Al ingreso: MÍNIMA () GRADO 1 ()
GRADO 2 () GRADO 3 () GRADO 4 ()

Después del tratamiento: MÍNIMA () GRADO 1 ()
GRADO 2 () GRADO 3 () GRADO 4 ()

TRATAMIENTO

ALBÚMINA HUMANA AL 20% (): DOSIS

LACTULOSA VO () O RECTAL (): DOSIS