

Encefalopatía hepática: Visión sobre patogenia, diagnóstico y terapéutica

Autor Cristóbal Betancourt Natera

Afiliación Consulta de Hígado. Hospital Docente Asistencial "Raúl Leoni", San Félix, Estado Bolívar, Venezuela.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2020; 74(2): 63-85.

© Sociedad Venezolana de Gastroenterología. Caracas, Venezuela- ISSN 2477-975X.

Fecha de recepción: 24/11/2020

Fecha de revisión: 15/01/2020

Fecha de Aprobación: 12/03/2020

Resumen

La encefalopatía hepática es una alteración potencialmente grave que altera el funcionamiento del sistema nervioso central como resultado de una insuficiencia hepática por una función hepática disminuida y/o derivaciones sistémicas portal que permiten sustancias ingresen en la circulación sistémica y al cerebro causando una variedad de síntomas neuro-psiquiátricos, desde confusión hasta coma. Esta alteración está altamente impactada por la cirrosis hepática que está incrementándose especialmente por pacientes con hepatitis C o Enfermedad Grasas del Hígado No Alcohólica y puede ocurrir hasta casi la mitad de pacientes cirróticos. La supervivencia al primer año de seguimiento se estima más del 40% y menos de del 25% a los 3 años en cirróticos posterior a un primer episodio de Encefalopatía Hepática. La Encefalopatía Hepática tiene un efecto negativo importante en la calidad de vida y con una discapacidad hasta para una conducción eficiente de automóviles exponiéndose a un mayor riesgo de accidentes de tránsito. Por ello, se requiere tener una mayor conciencia y mejores métodos de diagnóstico, y evitar una mayor carga al sistema de salud e impacto ciudadano y también en familiares y/o sus cuidadores. El tratamiento de la Encefalopatía Hepática mejora el futuro de los pacientes, por esta razón, su reconocimiento y un mejor conocimiento para el manejo de pacientes es imperativo. En esta revisión, se considerarán terapias que sean efectivas y opciones disponibles para el tratamiento a largo plazo, así como la importancia de optimizar el estado nutricional que pudiera prevenir el desarrollo de futuros episodios, pues cuanto más tiempo deje este problema, más riesgo corren estos pacientes.

Palabras clave: Encefalopatía hepática, cirrosis hepática, hipertensión portal, neuropsiquiátrica, amonio, glutaminasa.

HEPATIC ENCEPHALOPATHY: VISION ABOUT PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Summary

Hepatic encephalopathy is a potentially serious disorder that alters the functioning of the central nervous system as a result of liver failure due to decreased liver function and / or portal systemic shunts that allow substances to enter the systemic circulation and the brain causing a variety of neuro-psychiatric symptoms, from confusion to coma. This alteration is highly impacted by liver cirrhosis that is increasing especially in patients with hepatitis C or Nonalcoholic Fatty Liver Disease and can occur in up to almost half of cirrhotic patients. Survival at the first year of follow-up is estimated to be more than 40% and less than 25% at 3 years in cirrhotics after a first episode of Hepatic Encephalopathy. Hepatic Encephalopathy has a significant negative effect on quality of life and with a disability even for efficient car driving, exposing itself to a greater risk of traffic accidents. Therefore, it is necessary to have a greater awareness and better diagnostic methods, and avoid a greater burden on the health system and citizen impact and also on family members and / or their caregivers. The treatment of Hepatic Encephalopathy improves the future of patients, for this reason, its recognition and a better knowledge for the management of patients is imperative. In this review, effective therapies and options available for long-term treatment will be considered, as well as the importance of optimizing the nutritional status that could prevent the development of future episodes, because the longer this problem leaves, the more risk these patients run.

Key words: Hepatic encephalopathy, liver cirrhosis, portal hypertension, neuro-psychiatric, ammonium, glutaminase.

Introducción

La encefalopatía hepática es una alteración potencialmente grave que altera el funcionamiento del sistema nervioso central como resultado de una insuficiencia hepática⁽¹⁾.

En general, ocurre cuando la función hepática disminuida y/o por derivaciones sistémicas del portal permiten que sustancias nitrogenadas del intestino entren en la circulación sistémica y cuando estas, ingresan al cerebro, pueden alterar la neurotransmisión normal y pueden causar una variedad de síntomas neuro-psiquiátricos, incluyendo confusión, desorientación, incoordinación, estupor y hasta coma⁽²⁾.

Esta alteración está altamente impactada por cirrosis está aumentando, especialmente por los pacientes con hepatitis C o esteato-hepatitis no alcohólica⁽³⁾. La EH se estima que ocurre en 30 a 45% de los pacientes con cirrosis hepática y en 10 a 50% de pacientes con derivaciones portosistémicas intrahepáticas transyugulares⁽⁴⁾. La probabilidad de supervivencia del 42% al año de seguimiento y del 23% a los 3 años en cirróticos posterior a un primer episodio de EH aguda.⁽⁵⁾ Está demostrado que el tratamiento de la EHM mejora el futuro de los pacientes⁽⁶⁾. Por esta razón, el reconocimiento de las complicaciones de la cirrosis (incluida la EH) y la necesidad de un mejor manejo de pacientes afectados por esta enfermedad es imperativa^(4,7,8). La EH tiene un efecto negativo importante en la calidad de vida, incluso en pacientes con un nivel mínimo de la enfermedad⁽⁹⁾. Además, los pacientes con EH tienen dificultades por deambulación alterada y una discapacidad para una conducción deficiente de automóviles⁽¹⁰⁻¹³⁾, deterioro que los expone a un mayor riesgo de infracciones y accidentes de tránsito^(13,14), además de efectos negativos en su calidad de vida y comportamiento cotidiano, y por último, una mayor mortalidad.^(4,5) En virtud de esto, se requiere tener una mayor conciencia y mejores métodos de diagnóstico, y evitar una mayor carga al sistema de salud e impacto ciudadano y también en los familiares y/o sus cuidadores.

Esta revisión, por lo tanto, considerara la patogenia, diagnóstico y manejo de la EH, terapias que sean efectivas en su tratamiento y también se plantearan opciones disponibles para el tratamiento a largo plazo de este trastorno, la importancia de optimizar el estado nutricional dado que dicha intervención no solo puede contribuir al manejo terapéutico de los paciente sino que quizá pueda prevenir el desarrollo de futuros episodios^(15,16), pues el tiempo es esencial en este trastorno, cuanto más tiempo deje este problema, más riesgo corren estos pacientes⁽¹⁷⁾.

Patogénesis

La patogenia de la EH no ha sido claramente definida. El consenso general es que los niveles elevados de amonio y una respuesta inflamatoria funcionan en sinergia para hacer que los astrocitos se inflamen y provoque edema cerebral, que explicaría la sintomatología. Los mecanismos moleculares precisos de los cambios morfológicos cerebrales aún no se han identificado, pero trataremos de explicar⁽¹⁵⁾.

Amonio

El amonio es producto del metabolismo de compuestos nitrogenados de varias reacciones metabólicas y por ser tóxico en concentraciones elevadas debe eliminarse del cuerpo^(18,19).

Comúnmente se elimina más a través de la formación de urea en el hígado que es un metabolito no tóxico es soluble en agua y puede ser excretado por los riñones. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática, las células cerebrales y musculares están involucradas en mayor medida de lo normal en el metabolismo del amonio⁽¹⁹⁾. Estas vías utilizan el aminoácido glutamato para desintoxicar el amonio al convertirlo en glutamina^(20,21).

La acumulación de amonio considerada como explicación de la patogenia de la EH, desde inicios del siglo XVIII, en perros post-cirugía experimental de fístula portacaval se demostraron el desarrollo de cambios neuropsiquiátricos⁽²²⁾ que empeoraban cuando comían carne⁽²³⁾, posteriormente se demostró evidencia directa del amonio en humanos⁽²⁴⁾ y la patogenia de la EH mediante el uso de nitrógeno radio-marcado en estudios de imágenes de PET en pacientes con enfermedad hepática grave y Encefalopatía Hepática Mínima⁽²⁵⁾. Los astrocitos son las únicas células cerebrales que pueden metabolizar el amonio⁽¹⁹⁾. La enzima glutamina sintetasa (presente en el retículo endoplásmico de los astrocitos) es responsable de la conversión de concentraciones equimolares de glutamato y amonio a glutamina⁽²¹⁾. Los niveles intracelulares de glutamina aumentaran a medida que aumentan las concentraciones circulantes de amonio debido a la insuficiencia hepática⁽²⁶⁾. La glutamina es un osmolito, hidrosoluble y dentro del astrocito causa dilatación que provoca edema cerebral e hipertensión intracraneal^(27,28). La administración sulfoximina de metionina (inhibidor de la glutamin-sintasa) previene experimentalmente la inflamación de astrocitos en animales^(29,30). Exposición súbita a altas concentraciones de amonio in vitro al astrocitos (equivalente a niveles de amonio observados en el cerebro durante insuficiencia hepática aguda) da como resultado liberación de glutamato^(31,32,33) que contribuye a aumentar la actividad neuronal porque el glutamato es un neurotransmisor excitador que se cree es responsable de los cambios clínicos observados en pacientes con EH de tipo A, que incluyen agitación, confusión, convulsiones y coma.

El edema cerebral de bajo grado y un estado predominantemente neuro-inhibitorio (es decir, ralentización de los procesos mentales) es patognomónico HE del tipo C, asociada con enfermedad hepática crónica^(34,35,36). En los astrocitos, la exposición prolongada a concentraciones aumentadas de amonio induce una serie de cambios. La inflamación de los astrocitos es en parte, compensada con la liberación del osmolito mioinositol y taurina desde el interior de la célula⁽³⁴⁾. Este mecanismo homeostático da como resultado el vaciamiento de los depósitos de mioinositol intracelular; los bajos niveles de mioinositol intracelular son asociados con un mayor riesgo de deterioro súbito de la EH⁽³⁷⁾. La actividad de los receptores de glutamato en la placa post-sináptica están regulada a la baja y los transportadores de glutamato en la membrana de la célula astrocito son inactivados⁽³⁸⁾.

El amonio también puede causar directamente estrés oxidativo y nitrosativo en los astrocitos, y puede activar varias vías de señalización celular, que conduce a un aumento regulado de

producción de respuestas inflamatorias y una señalización intracelular dañada⁽³⁹⁾.

Curiosamente, en un modelo de cirrosis, la reducción de la concentración de amonio protegió al cerebro de cambios subsecuentes con lipopolisacáridos⁽⁴⁰⁾. Con el tiempo, algunas de estas células cambian de forma y se convierten en astrocitos 'Alzheimer tipo II', como se observa en estudios in vitro y en muestras de autopsias humanas^(41,42).

Por lo tanto, el amonio parece sensibilizar al cerebro a injuria inflamatorias secundarias⁽⁴⁰⁾. Además de amonio, otras toxinas implicadas en el desarrollo de la EH incluyen neuroesteroides, moléculas similares a las benzodiazepinas, los subproductos bacterianos indol y oxindol, mercaptanos, ácidos grasos de cadena corta, falsos neurotransmisores, manganeso y un ácido gamma-aminobutírico⁽⁴³⁾.

Inflamación

El dismetabolismo por amonio no puede explicar por sí solo todos los cambios neurológicos que se observan en los pacientes con EH⁽⁴⁴⁾. La sepsis es un factor precipitante bien conocido para la descompensación de la enfermedad hepática en un paciente previamente estable con cirrosis (un proceso ahora denominado insuficiencia hepática aguda sobre crónica). Shawcross y colaboradores⁽⁴⁵⁾ estudiaron el efecto de la hiperamonemia inducida en un grupo de pacientes con cirrosis que ingresaron en un hospital con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)⁽⁴⁵⁾. Los pacientes con SRIS a los que se les administró una solución de aminoácidos por vía oral para inducir hiperamonemia obtuvieron peores resultados de pruebas psicométricas. Sin embargo, una vez que SIRS (y la infección) se trataron con éxito, y los niveles de los pacientes del factor de necrosis tumoral (TNF) de los marcadores inflamatorios, la interleucina (IL) -1 y la IL-6 volvieron a la normalidad, los resultados de sus pruebas psicométricas no se deterioraron después de que se indujo hiperamonemia⁽⁴⁵⁾. Se obtuvieron resultados similares cuando una gran población de pacientes con cirrosis se sometieron a exámenes de sangre (para medir niveles de amonio y marcadores inflamatorios) y una evaluación psicométrica⁽³⁾. La presencia y gravedad de la HME fue independiente tanto de los niveles séricos de amonio como de la gravedad de la enfermedad hepática; sin embargo, los niveles séricos de marcadores inflamatorios (como la proteína C reactiva, el recuento de glóbulos blancos, IL-6) fueron mucho más altos en pacientes con EHM que en pacientes sin EHM⁽³⁾. El sistema inmunitario periférico se comunica con el cerebro en respuesta a una infección e inflamación. Los astrocitos y las células microgliales liberan citoquinas en respuesta a una lesión o inflamación⁽⁴⁶⁾. Estudios en ratas han indicado que aumento en los niveles sanguíneos de TNF producidos durante la inflamación estimula a células gliales a secretar las citocinas IL-1 e IL-6⁽⁴⁷⁾. El TNF también compromete la barrera hematoencefálica endotelial y la IL-1 β afecta la integridad del lado glial de la barrera hematoencefálica^(48,49). Tanto el TNF como la IL-6 mejoran la permeabilidad en fase líquida de células endoteliales del

cerebro aisladas in vitro y el TNF también aumenta la difusión de amonio en los astrocitos⁽⁵⁰⁾.

Neuroesteroides

En pacientes con EH, la expresión de la proteína translocadora 18 kDa (también conocida como receptor de benzodiazepina de tipo periférico) está regulada al alza en las células microgliales que son activadas por la inflamación. La expresión aumentada de este receptor resulta en un aumento de la síntesis mitocondrial de los esteroides neuroactivos, también conocidos como neuroesteroides⁽⁵¹⁾, sugiriendo están involucrados en la patogénesis de la EH⁽⁵²⁾. Estos compuestos se sintetizan en el sistema nervioso central y periférico, a partir del colesterol o de precursores de esteroides (metabolitos de hormonas esteroideas producidas en las gónadas y glándulas suprarrenales). En el cerebro, los neuroesteroides son producidos principalmente por células gliales mielinizantes (como los astrocitos)⁽⁵³⁾. La síntesis de neuroesteroides se produce en el retículo endoplásmico mitocondrial de las células astrogliales. Las proteínas translocadoras están situadas en la membrana mitocondrial en los astrocitos y regulan la síntesis de neuroesteroides^(54,55). El amonio y el manganeso, acumulado en pacientes con insuficiencia hepática, son mejorado con la síntesis de neuroesteroides mediante la activación de estas proteínas translocadoras⁽⁵⁶⁾. Los hallazgos cerebrales de autopsias han mostrado un aumento de la expresión de densidad de esta proteína en pacientes con cirrosis^(57,58). Además, fue demostrado aumentos de densidad de la expresión de proteínas translocadas en cerebros de pacientes con HEM usando un ligando específico que se une a esta proteína en estudios de imágenes de PET⁽⁵¹⁾. Los neuroesteroides son moduladores alostéricos positivos del receptor GABA; ellos aumentan la afluencia de iones de cloruro y por lo tanto mejoran el tono GABAérgico. Estos efectos son responsables de algunas secuelas clínicas en pacientes con EH tipo C⁽⁵⁹⁾. Alopregnanolona y pregnenolona (precursores de neuroesteroides) aumentaron en concentraciones fisiopatológicamente relevantes en cerebros de pacientes con coma hepática⁽⁶⁰⁾.

Stress Oxidativo y Nitrosativo

La producción mejorada de especies de nitrógeno reactivo (RNS) y de oxígeno reactivo (ROS) se producen en astrocitos cultivados (aislados de ratas) que están expuestos a amonio, citoquinas inflamatorias, hiponatremia o benzodiazepinas^(61,62). Este proceso depende de los niveles de calcio y se produce a través de las vías del receptor de N-metil-D-aspartato⁽⁶³⁾. Hilgier y colaboradores demostraron una sobreestimulación de los receptores de N-metil-D-aspartato en el cerebro de rata después de la administración intravenosa de cloruro de amonio⁽⁶⁴⁾. La inflamación aguda de los astrocitos también se ha observado cuando estas células están expuestas a ROS o RNS in vitro⁽⁶⁵⁾.

En 2006, Albrecht y Norenberg propusieron una hipótesis de "caballo de Troya" para explicar el efecto tóxico de la glutamina

en los astrocitos⁽⁶⁶⁾. Estos investigadores sugirieron que la glutamina formada en el citoplasma entra en la matriz mitocondrial y se escinde para liberar amonio mientras se encuentra dentro de la mitocondria. Este amonio intramitocondrial se piensa que media la liberación de ROS y RNS a través de vías dependientes del calcio⁽⁶⁶⁾. La evidencia que indica una asociación e interacción cercanas entre la inflamación de los astrocitos y ROS ahora está aumentando⁽⁶¹⁾. Además de la inflamación de los astrocitos, ROS también participan en la nitración de los residuos de tirosina en proteínas intracelulares^(62,65). La nitración de la tirosina afecta el transporte de sustrato transastrocítico y la degradación selectiva de la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica, que en última instancia promueve la inflamación de los astrocitos y el edema cerebral⁽²⁹⁾.

Manganeso

El manganeso es una neurotoxina que se acumula preferentemente en los ganglios basales. La MRI ha detectado deposición de manganeso en los ganglios basales de pacientes con cirrosis y en ratas con una extensa derivación portacava⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾ y se ha demostrado que normaliza la función hepática^(70,71). Se cree que el manganeso induce cambios en los astrocitos de los ganglios basales que promueven la formación de astrocitos Alzheimer tipo II y participa en la estimulación de proteínas translocadoras en los astrocitos, lo que mejora la síntesis de neuroesteroides y el tono GABAérgico⁽⁸⁾. La deposición preferencial de manganeso en los ganglios basales podría explicar los síntomas parkinsonianos (como los temblores) observados en algunos pacientes con EH⁽⁷²⁾.

Respuesta Inflamatoria, Infecciones y Sepsis

El impacto de la respuesta inflamatoria sistémica en la disfunción cerebral inducida por amonio se describió en pacientes cirróticos ingresados en el hospital con infección⁽⁴⁵⁾. La principal fuente de inflamación en los cirróticos fue la infección y la sepsis. El deterioro inducido por el amonio en la disfunción neuropsicológica fue prevenido por los antibióticos, apoyando la noción de una sinergia entre el amonio y la inflamación en la patogénesis de la EH. Merli y colaboradores confirmaron la presencia de deterioro cognitivo (manifiesto o subclínico) en el 42% de los cirróticos sin infección, en el 79% con infección y en el 90% con sepsis⁽⁷³⁾. Hung y colaboradores observaron que las infecciones aumentan la mortalidad de los pacientes cirróticos con EH, especialmente la neumonía y la sepsis sin un enfoque específico⁽⁷⁴⁾.

Neuroinflamación, Hiponatremia y Stress Oxidativo

Los cambios en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BBB) al agua y otras moléculas pequeñas^(75,60) junto con la hiponatremia⁽⁷⁶⁾ y el estrés oxidativo se han relacionado con la EH⁽⁷⁷⁾. La BBB protege contra infecciones bacterianas o toxinas comunes, y contra la fluctuación de los componentes del plasma y los

neurotransmisores en la sangre. Durante la infección, las células microgliales y los astrocitos pueden liberar citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL-6), que aumentan el deterioro neuropsicológico inducido por la hiperamonemia⁽⁷⁹⁾, observación controversial^(79,80).

Los niveles de TNF α se correlacionan con la gravedad de la EH⁽⁸²⁾ y algunos fármacos anti-TNF α como el etanercept y el infliximab, y los inhibidores de la COX-1 y los AINEs funcionan en modelos animales con EH, modulando la neuroinflamación^(82,83).

Se sabe que factores precipitantes de la EH, como la sepsis, la hiponatremia, la hemorragia gastrointestinal y la insuficiencia renal comparten diferentes mecanismos fisiopatológicos más allá del aumento de la producción de TNF α o la actividad de la COX-1⁽⁸⁴⁾.

Sin embargo, estos enfoques terapéuticos no alcanzaron la aplicabilidad en humanos. La hiponatremia es un factor de confusión importante en la fisiopatología de la EH y podría ser muy difícil diferenciar entre encefalopatía hepática e hiponatremia. Además, la hiponatremia podría representar un segundo golpe osmótico a los astrocitos que podría agravar el edema intracelular⁽⁸⁵⁾.

La amoniogenesis renal aumenta durante los trastornos hemodinámicos en cirróticos caracterizados por hipovolemia efectiva secundaria a vasodilatación arterial esplácnica, similar a la asociada a insuficiencia renal, hiponatremia, hipopotasemia, deshidratación o uso de agentes nefrotóxicos, destacando el papel clave de los riñones sobre la encefalopatía hepática. En pacientes cirróticos, las principales causas de insuficiencia renal fueron infecciones, afecciones hipovolémicas, síndrome heparrenal y agentes nefrotóxicos. La encefalopatía hepática, la hiponatremia y MELD predijeron el pronóstico de acuerdo con las diferentes causas de la IRA⁽⁸⁶⁾.

Translocación bacteriana y microbioma

Las infecciones bacterianas son desencadenantes bien conocidos de la EH en pacientes con cirrosis⁽⁸⁷⁾. El daño multifactorial de la barrera intestinal da como resultado una alta tasa de translocación de bacterias intestinales en cirróticos, lo que resulta en una inflamación sistémica^(88,89). Por lo tanto, la BT Translocación bacteriana puede tener un papel en los mecanismos patógenos involucrados en la EH, debido a las endotoxinas circulantes, que activan los macrófagos para producir TNF α y otros mediadores proinflamatorios potencialmente citotóxicos⁽⁹⁰⁾. De hecho, una alta frecuencia de sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SIBO) en cirróticos se ha correlacionado con Translocación bacteriana⁽⁹¹⁾. Por otro lado, la microbiota podría jugar un papel relevante, independientemente de la translocación bacteriana. La tasa de disbiosis, calculada como la proporción de tasas autóctonas a no autóctonas, fue relacionada con la encefalopatía hepática. Pacientes que desarrollaron EH manifiesta durante el seguimiento demostraron una tasa menor de disbiosis en comparación con la cirrosis compensada. Además, la tasa de disbiosis se asoció inversamente con los niveles de

endotoxinas; cuanto más alta es la endotoxemia, más baja es la tasa de disbiosis^(92,93).

Sistema GABA

El papel potencial de la neurotransmisión mediada con GABA o glutamatermedia en la fisiopatología de la EH, junto con las funciones de los neuroesteroides o las benzodiazepinas endógenas u otros neurotransmisores como la serotonina, la dopamina, la adenosina y la histamina se han revisado recientemente⁽⁹⁴⁾. La alta complejidad de los circuitos cerebrales, controlados por múltiples tipos de interneuronas GABAérgicas y la gran variedad de receptores GABA-A han impedido definir un papel más claro y específico de GABA en HE⁽⁹⁵⁾.

Factores genéticos

El gen de la glutaminasa humana (OMIM: 138280) se encuentra en el cromosoma 2 (2q32- q34)⁽⁹⁶⁾. En un estudio prospectivo identificaron un microsatélite en la región promotora del gen de la glutaminasa (tipo de riñón) que contenía entre 8 y 29 repeticiones de GCA. El microsatélite más largo se correlacionó con una mayor actividad de glutaminasa *in vivo*⁽⁹⁷⁾. Un análisis funcional mostró cómo las formas más largas de repetición de microsatélites promovían una mayor actividad *in vitro*, lo que puede aumentar la producción de amonio⁽⁹⁸⁾. Esta diferencia genética en la tasa de conversión de glutamina en amonio, posiblemente explicaba, al menos en parte, la variabilidad en la presentación clínica de la EH. Además, la forma homocigótica larga a larga llamada homocigótica mayor, se asoció de forma independiente con la EH⁽⁹⁹⁾.

Diabetes mellitus y Resistencia a la Insulina

Recientemente se demostró que la diabetes mellitus (DM) y la resistencia a la insulina (IR) son asociadas más frecuentemente (59% vs. 43%) con la presencia de EH^(100,101). Los mecanismos subyacentes pueden estar relacionados con una mayor actividad de la glutaminasa en el riñón, el hígado y el intestino delgado⁽¹⁰²⁾; aumento de citoquinas proinflamatorias como TNF α e IL-6, lo que resulta en una respuesta inflamatoria sistémica⁽¹⁰³⁾; un catabolismo proteico aumentado y la producción de amonio⁽¹⁰⁴⁾ actúan sobre la función de la insulina para estimular la síntesis de proteínas, así como sobre la inhibición de la degradación de proteínas; y una reducción en el tiempo de tránsito del duodeno-cecal debido a una neuropatía autonómica, que resulta en estreñimiento y SIBO⁽¹⁰⁵⁾.

Enfoque diagnóstico

Evaluación Clínica. Toma de historia y perfil del paciente

La obtención de antecedentes de pacientes cooperadores o de familiares y/o cuidadores debe estar dirigida a identificar precipitantes evidentes como estreñimiento, síntomas torácicos, tracto urinario u otras infecciones, sangrado

gastrointestinal y deshidratación. Episodios previos de EH, especialmente si requirieron hospitalización, que aumentan la probabilidad que el episodio actual se deba a EH y deben registrarse. Por último, tener en cuenta que EH asociada con Falla Hepática Aguda-Crónica (FHAC) tiende a aparecer en cirróticos más jóvenes con enfermedad relacionada con el alcohol y una reacción inflamatoria sistémica, infecciones bacterianas, abuso del alcohol activo y /o hiponatremia dilucional^(106,107).

Juzgar y medir la gravedad de la EH es un abordaje continuo⁽¹⁰⁸⁾. Las estrategias de prueba existentes van desde escalas clínicas simples hasta sofisticadas herramientas psicométricas y neurofisiológicas; sin embargo, ninguna de las pruebas actuales es válida para todo el espectro^(109,110). Las opciones de prueba y diagnóstico apropiadas difieren según la agudeza de la presentación y el grado de deterioro⁽¹¹¹⁾.

Diagnóstico y Pruebas para EH Evidente

El diagnóstico de HE Evidente(EHE) se basa en un examen clínico y una decisión clínica. Las escalas clínicas se utilizan para analizar su severidad. Las pruebas cuantitativas específicas solo son necesarias en los entornos de estudio. El estándar de oro es el criterio de West Haven (CWH). Sin embargo, son herramientas subjetivas con una confiabilidad inter-observador limitada, especialmente para HE Grado I, porque la hipocinesia leve, la desaceleración psicomotora y la falta de atención pueden pasarse por alto en el examen clínico. En contraste, la detección de desorientación y asterixis tiene una buena confiabilidad entre evaluadores y, por lo tanto, se eligen como síntomas marcadores de HE Evidente^(15, 111).

Se han utilizado escalas de orientación o mezclas para distinguir la gravedad de la EH^(15,112). En pacientes con conciencia significativamente alterada, la Escala de coma de Glasgow (GCS) se emplea ampliamente y proporciona una descripción operativa y sólida.

El diagnóstico de la disfunción cognitiva no es difícil. Se puede establecer a partir de la observación clínica, así como pruebas neuropsicológicas o neurofisiológicas. La dificultad es asignarlas a HE. Por este motivo, la HE Evidente sigue siendo un diagnóstico de exclusión en esta población de pacientes que a menudo es susceptible a anomalías del estado mental como resultado de medicamentos, abuso de alcohol, uso de drogas, efectos de la hiponatremia y enfermedad psiquiátrica. Por lo tanto, según lo indicado clínicamente, se justifica la exclusión de otras etiologías por parte del laboratorio y la evaluación radiológica para un paciente con estado mental alterado en la EH es obligado⁽²⁾.

Pruebas para EHM y EHE

La EHM y la HEO se definen como la presencia de signos clínicos o dependientes de la prueba de disfunción cerebral en pacientes con Enfermedad Hepática Crónica(EHC) que no están desorientados o muestran Asterixis. El término "mínimo" indica que no hay ningún signo clínico, cognitivo u otro, de EH.

El término "oculto" incluye HE mínima y grado 1. Las estrategias de prueba se pueden dividir en dos tipos principales: psicométricas y neurofisiológicas^(113,114). Debido a que la condición afecta a varios componentes del funcionamiento cognitivo, que pueden no verse afectados en la misma medida, el ISHEN sugiere el uso de al menos dos pruebas, dependiendo de las normas de la población local y la disponibilidad, y preferiblemente una de las pruebas más amplia aceptado como para servir de comparador.

Las pruebas de HEM y HEO son importantes porque pueden pronosticar el desarrollo de HE Evidente, indicar una calidad de vida deficiente y un potencial socioeconómico reducido, y ayudar a aconsejar a los pacientes y cuidadores sobre la enfermedad. La aparición de EHM y EHO en pacientes con Enfermedad Hepática Crónica parece ser tan alta como del 50%⁽¹¹⁵⁾, por lo que idealmente, todos los pacientes en riesgo deberían someterse a pruebas. Sin embargo, esta estrategia puede ser costosa⁽¹¹⁶⁾, y las consecuencias del procedimiento de detección no siempre son claras y no siempre se recomienda el tratamiento. Un enfoque operativo puede ser evaluar a los pacientes que tienen problemas con su calidad de vida o en los que hay quejas de los pacientes y sus familiares⁽¹⁾. Las pruebas positivas para EHM o EHO antes de interrumpir la terapia con medicamentos para la EH identificarán a los pacientes con riesgo de EH recurrente^(33,117). Además, ninguna de las pruebas disponibles son específica para la condición⁽¹¹⁸⁾, y es importante evaluar solo a los pacientes que no tienen factores de confusión, como trastornos neuropsiquiátricos, medicamentos psicoactivos o consumo actual de alcohol.

Las pruebas deben ser realizadas por un examinador capacitado que se adhiera a los scripts que acompañan las herramientas de prueba. Si el resultado de la prueba es normal (es decir, negativo para EHM o EHO), se recomienda repetir la prueba en 6 meses⁽¹¹⁹⁾. Un diagnóstico de EHM o EHO no significa automáticamente que el sujeto afectado sea un conductor peligroso⁽¹²⁰⁾. Los proveedores médicos no están capacitados para evaluar formalmente la aptitud física para conducir y tampoco son legalmente representativas. Por lo tanto, los proveedores deben actuar en el mejor interés tanto del paciente como de la sociedad, al mismo tiempo que siguen las leyes locales aplicables⁽¹²⁰⁾. Sin embargo, los médicos no pueden evadir la responsabilidad de aconsejar a los pacientes con EH diagnosticada sobre las posibles consecuencias peligrosas de su conducción y, a menudo, el consejo más seguro es dejar de conducir hasta que las autoridades responsables de la conducción hayan autorizado formalmente al paciente para una conducción segura. En casos difíciles, el médico debe consultar con las autoridades que tienen la experiencia para evaluar la capacidad de conducción y la autoridad para revocar la licencia⁽²⁾.

A continuación, se proporciona una lista de las estrategias de prueba más establecidas. La recomendación de la prueba varía según la logística, la disponibilidad de las pruebas, las normas locales y el costo^(108,110,114):

1.- Pruebas de síndrome de encefalopatía portosistémica (PSEPS). Esta consta de cinco pruebas de lápiz y papel que evalúan la velocidad de procesamiento cognitivo y psicomotor y la coordinación visomotora. Las pruebas son relativamente fáciles de administrar y tienen una buena validez externa⁽¹¹⁸⁾. La prueba a menudo se conoce como la puntuación de encefalopatía psicométrica hepática (PHES), siendo esta última la puntuación total de todas las subpruebas de la batería. Se desarrolló en Alemania y puede obtenerse en Hannover Medical School (Hannover, Alemania), que posee los derechos de autor (Weissenborn.karin@mh-hannover.de). Para pacientes analfabetos, la prueba de conexión de la figura se ha utilizado como una subprueba en lugar de la prueba de conexión numérica⁽¹²¹⁾.

2.- Prueba frecuencia de parpadeo crítico (CFF, siglas en inglés) es una herramienta psicofisiológica definida como la frecuencia con la cual una luz fusionada (presentada desde 60 Hz hacia abajo) parece estar parpadeando para el observador. Los estudios han demostrado su reducción con el empeoramiento de la cognición y la mejora después de la terapia. La prueba requiere varios ensayos, visión binocular intacta, ausencia de ceguera rojo-verde y equipo especializado.^(122,123)

3.- Prueba de tiempo de reacción continua (CRT). Se basa en el registro repetido del tiempo de reacción del motor (presionar un botón) a los estímulos auditivos (a través de los auriculares). El resultado de la prueba más importante es el índice CRT, que mide la estabilidad de los tiempos de reacción. El resultado de la prueba puede diferenciar entre deterioro orgánico y metabólico, cerebral y no está influenciado por la edad o el sexo del paciente, y no hay un efecto agotador o de aprendizaje. Se requieren software y hardware simples⁽¹²⁴⁾.

4.- Prueba de control inhibitorio (ICT) es una prueba computarizada de inhibición de respuesta y memoria de trabajo⁽¹²⁵⁾ y se puede descargar gratuitamente en www.hecme.tv. La prueba tiene buena validez, pero requiere pacientes altamente funcionales, normas elaboradas y en pocos centros se ha utilizado.

5.- Prueba Stroop: evalúa la velocidad psicomotora y la flexibilidad cognitiva por la interferencia entre el tiempo de reacción de reconocimiento a un campo coloreado y un nombre de color escrito. Recientemente, se ha desarrollado software de aplicación móvil teléfonos inteligentes o tableta. Compara la disfunción cognitiva en cirrosis con las pruebas con lápiz y papel⁽¹²⁶⁾. Requiere más estudios para evaluar su potencial de detección de EHM y EHO.

6.- Prueba SCAN es una prueba computarizada que mide la velocidad y la precisión para realizar una tarea de memoria de reconocimiento de dígitos de complejidad creciente. Se ha demostrado que tiene valor pronóstico⁽¹²⁷⁾.

7.- Electroencefalografía puede detectar cambios en la actividad cerebral cortical en todo el espectro de la EH sin la cooperación del paciente o el riesgo de un efecto de aprendizaje⁽¹¹³⁾. Sin embargo, es inespecífico y puede verse afectado por trastornos metabólicos acompañantes, como hiponatremia y fármacos. La

fiabilidad del análisis puede aumentar con el análisis cuantitativo y debe incluir específicamente la frecuencia de fondo con la frecuencia dominante media o el análisis de banda espectral⁽¹²⁸⁾. Además, requiere una configuración institucional y experiencia neurológica en la evaluación, y el costo puede variar.

Aunque las pruebas descritas anteriormente se han utilizado para evaluar la EHM y la EHO, en la mayoría de los casos existe una correlación deficiente entre ellas porque la EH es una disfunción multidimensional⁽¹²⁹⁾. El efecto del aprendizaje a menudo se observa con pruebas psicométricas y no está claro si la terapia actual de HE juega un papel importante en el rendimiento de la prueba. Por lo tanto, la interpretación de estas pruebas y la consideración de los resultados para un manejo posterior requieren una comprensión del historial del paciente, la terapia actual y el efecto en las actividades diarias del paciente, si se encuentran signos de EH.

Para estudios multicéntricos, el diagnóstico de EHM o EHO por consenso debe utilizar al menos dos de las estrategias de prueba validadas actuales: lápiz de papel (PHES) y uno de los siguientes: computarizado (CRT, ICT, SCAN o Stroop) o neurofisiológico (CFF o EEG)⁽¹¹⁰⁾.

En la rutina clínica o en estudios de un solo centro, los investigadores pueden usar pruebas para evaluar la gravedad de la EH con la que estén familiarizados, siempre que haya datos de referencia normativas disponibles y que hayan sido validadas para su uso en esta población de pacientes⁽¹¹⁰⁾.

Pruebas de Laboratorio

Los niveles altos de amoníaco en sangre por sí solos no agregan ningún valor diagnóstico, estadificación o pronóstico de EH en pacientes con Enfermedad Hepática Crónica, se debe tener en cuenta que las mediciones de amonio son problemáticas en términos de falsos positivos y no falsos negativos⁽¹³⁰⁾. Sin embargo, en caso de que se controle el nivel de amoníaco en un paciente con EHE y sea normal, se cuestiona el diagnóstico de HE. Para medicamentos reductores de amonio, las mediciones repetidas de amonio pueden ser útiles para probar la eficacia. Puede haber desafíos logísticos para medir con precisión el amonio en la sangre, lo que debe tenerse en cuenta.

El amonio se reporta en la sangre venosa, arterial o en el plasma, pero probablemente haya una ventaja limitada en la medición arterial en comparación con los niveles venoso de amonio, lo que puede considerarse aceptable^(131,132).

La sangre venosa se debe extraer preferiblemente cuando los pacientes están en ayunas, en un tubo con un estabilizador, refrigerados en hielo, enviados al laboratorio de inmediato y analizados de inmediato. Si se utiliza amonio arterial o capilar, se deben obtener y utilizar los valores de referencia apropiados. El amonio capilar se mide mejor en la sangre obtenida del lóbulo de la oreja, ya que el artefacto del sudor conduce a una sobreestimación significativa en la sangre extraída de la punta del dedo.^(133,134)

Examen Cerebral

La tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM) u otras exploraciones de modalidad de imagen no contribuyen al diagnóstico ni a la información de clasificación. Sin embargo, el riesgo de hemorragia intracerebral es al menos 5 veces mayor en este grupo de pacientes⁽¹³⁵⁾, y los síntomas pueden ser indistinguibles, por lo que una exploración cerebral sea usualmente parte del estudio de diagnóstico de EH por primera vez y bajo sospecha clínica de otra patología⁽²⁾.

Diagnóstico Diferencial de Encefalopatía Hepática

La EH se caracteriza por un amplio espectro de anomalías neurológicas y psiquiátricas no específicas⁽¹³⁶⁾. Para que dichas anomalías se califiquen como HE, uno debe: (1) confirmar que el grado de insuficiencia hepática y / o la derivación sistémica portal es lo suficientemente grave como para ser capaz de causar la EH, y (2) excluir otras causas neurológicas y disfunción psiquiátrica. Por más básico que parezca, este procedimiento de diagnóstico no es rutinario ni necesariamente sencillo.

En relación con el punto 1, la medición de los niveles de amonio en ayunas es un comienzo razonable, ya que ausencia de hiperamonemia hace que sea extremadamente improbable que las anomalías neuropsiquiátricas observadas se deban a EH. Por lo tanto, encontrar niveles normales de amonio en un paciente cirrótico confuso, desorientado o comatoso debe provocar una búsqueda inmediata de causas alternativas de disfunción neuro-psiquiátrica.

El punto 2 es más complicado, porque pacientes con enfermedad hepática en etapa terminal son propensos a varios tipos de encefalopatía metabólica (por ejemplo, encefalopatía urémica y nutricional), y también a disfunción neuropsiquiátrica no metabólica (por ejemplo, demencia relacionada con el alcohol y enfermedad cerebrovascular). Obviamente, estos pueden coexistir con la EH, dificultando de alguna manera el procedimiento de "diagnóstico de exclusión"⁽¹³⁷⁾.

Además, dos complicaciones comunes de la enfermedad hepática en etapa terminal, la hiponatremia y la inflamación / infección, son capaces de causar disfunción neuropsiquiátrica en ausencia de cirrosis. Sin embargo, también se ha demostrado de manera convincente que actúan de forma sinérgica con neurotoxinas derivadas del intestino en la determinación de la disfunción neuropsiquiátrica en modelos experimentales de EH y en el contexto clínico^(44,73,138). Por ejemplo, el deterioro cognitivo (manifiesto o subclínico) se ha documentado en el 42% de los pacientes con cirrosis sin infección, en el 79% de los infectados y en el 90% de los pacientes con sepsis⁽⁷³⁾. Por lo tanto, en pacientes con cirrosis, los límites fisiopatológicos y clínicos entre la encefalopatía hepática y la hiponatremia / séptica pueden ser menos obvios que en controles sanos o de otra enfermedad. Además, en la práctica diaria es razonable y rutinario tratarlos simultáneamente. Por el contrario, debe quedar absolutamente claro que las anomalías neuropsiquiátricas, relacionadas con la hipoglucemia, el hipotiroidismo, la hipoxia, los efectos

deseados o no deseados de los medicamentos, como opioides o benzodiazepinas, deben calificarse como tales y no como HE, incluso cuando ocurren en pacientes cirróticos⁽¹³⁹⁾.

El diagnóstico diferencial es crucial por dos razones: (i) la encefalopatía a la que nos referimos para definir FHA o FHAC debe ser encefalopatía hepática; (ii) la atribución errónea de los síntomas neurológicos / psiquiátricos a la EH puede prevenir el diagnóstico y el manejo correcto de otras causas de disfunción neuropsiquiátrica, que probablemente no se beneficien de fármacos reductores de amonio o del trasplante. Múltiples mecanismos subyacentes de estado mental alterado en paciente con cirrosis se deben buscar y tratar individualmente.

Para abordar estos problemas de diagnóstico, puede ser útil obtener sugerencias de la literatura más general. Desde una perspectiva psiquiátrica, la EHE episódica puede clasificarse como un delirio⁽¹⁴⁰⁾, un síndrome etiológicamente inespecífico, caracterizado por trastornos en la cognición y la conciencia, el desarrollo en un período de tiempo corto y la fluctuación en el tiempo⁽¹⁴¹⁾.

El delirio es común en pacientes hospitalizados y en estado crítico. En este contexto, su fisiopatología es en gran parte desconocida, y generalmente se asume que es mixta⁽¹⁴²⁾. Curiosamente, una revisión sobre delirio en UCI no indica que se estén realizando esfuerzos para establecer la fisiopatología de un episodio de delirio⁽¹⁴²⁾. De ello se deduce que el tratamiento es empírico en lugar de etiológico⁽¹⁴³⁾. Exactamente como ocurre con la EH, también se ha estimado que el personal no capacitado específicamente puede pasar por alto el diagnóstico de delirio en casi 70% de los casos⁽¹⁴⁴⁾.

Los esfuerzos se han dirigido hacia la predicción del delirio. Un estudio realizado define la probabilidad de desarrollar delirio en UCI basándose en 10 factores de riesgo que están fácilmente disponibles dentro de las 24 h de ingreso: edad, APACHE-II, categoría de ingreso urgente, infección, coma, sedación, uso de morfina, nivel de urea y acidosis metabólica⁽¹⁴⁵⁾. Este tipo de investigación parece bien dirigida, porque un diagnóstico de delirio se ha asociado con un aumento de la mortalidad⁽¹⁴⁶⁾ y también con un rendimiento cognitivo deteriorado a largo plazo⁽¹⁴⁷⁾.

Estrategia terapéutica

Tratamientos Principales Generales

En la actualidad solo la HE evidente se trata de forma rutinaria⁽¹⁴⁸⁾. La EHM y la HEO, por no ser evidentes en el examen clínico de rutina y se diagnostican predominantemente mediante las técnicas adicionales pudiera ser por tener un efecto significativo en la vida diaria del paciente. Pueden prevalecer circunstancias especiales para tratar a paciente (por ejemplo, deterioro en habilidades de conducción, rendimiento en el trabajo, calidad de vida o quejas cognitivas). El trasplante de hígado se puede considerar en las recomendaciones de tratamiento⁽²⁾. Los pacientes con grados más altos de EH que están en riesgo o no pueden proteger sus vías respiratorias

necesitan un monitoreo más intensivo y su manejo de manera ideal es en cuidados intensivos. Técnicamente, si existen otras causas de encefalopatía, entonces el episodio de encefalopatía no puede denominarse EH. En el contexto clínico, lo que sucede es el tratamiento de la EH y la no EH⁽²⁾. El control de los factores precipitantes en el tratamiento de la HE Evidente es de suma importancia, ya que casi el 90% de los pacientes pueden tratarse con la corrección justa del factor precipitante⁽¹⁴⁹⁾. La atención cuidadosa a este problema sigue siendo la piedra angular del manejo de HE⁽²⁾.

Tabla 1. Tratamiento de un episodio de encefalopatía hepática.

Tipo	Conducta
Tratamiento Inicial	- Estabilizar/Corregir - Identificar factores precipitantes. - Tratar los factores precipitantes - Nutrición
Tratamiento específico	- Lactulosa
Tratamiento de la encefalopatía hepática mínima	- Nutrición - Lactulosa - Fallas en tratamiento, administrar rifaximina y/o aminoácidos de cadena ramificada
Prevención de recurrencias de encefalopatía manifiesta o encefalopatía mínima	- Nutrición. - Lactulosa - Fallas en tratamiento, administrar rifaximina y/o Aminoácidos de cadena ramificada.

Terapia para Episodios de HEE

Se debe considerar el enfoque de cuatro vías para el tratamiento de la EH, a saber:

- Cuidados iniciales de atención a pacientes con alteración de la conciencia.
- Se deben buscar y tratar causas alternativas de alteración del estado mental
- Identificación de factores precipitantes y su corrección
- Inicio del tratamiento empírico de la EH⁽²⁾.

La mayoría de los medicamentos no han sido probados por estudios controlados aleatorios rigurosos y se usan basados en observaciones circunstanciales. Estos agentes incluyen disacáridos no absorbibles, como la lactulosa, y antibióticos, como la rifaximina. También se han utilizado otras terapias, como los aminoácidos orales de cadena ramificada (BCAA), L-aspartato de L-ornitina intravenosa (IV), probióticos y otros antibióticos. En pacientes que no pueden tragar o tienen un riesgo de aspiración, hospitalizados se puede usar una sonda nasogástrica para administrar terapias orales.⁽²⁾

Disacáridos No absorbibles

La hiperamonemia y la inflamación que se producen debido a la descomposición de la urea en cirróticos han llevado al desarrollo de tratamientos para la EH dirigidos a las bacterias intestinales⁽¹⁵⁰⁾.

Tabla 2. Medicamentos usados en encefalopatía Hepática.

Medicamento	Mecanismo de acción	Dosis	Efectos adversos
Lactulosa	*Laxante osmótico. *Prebiótico *Agente acidificante del intestino *Reduce la producción y absorción de amonio desde el intestino, cambia la microbiota.	30-40 cc (20-30 g) vía oral cada hora hasta efecto laxante. Luego 30-40 cc n3 a 4 veces por día, titulando las dosis hasta producir 2 a 3 evacuaciones diarias.	*Flatulencias. *Eructos. *Dolor abdominal. *Hipernatremia. *Deshidratación.
Lactitol	Igual	30 a 45 gramos por día, producir entre 2 y 4 evacuaciones diarias	
PEG	4 litros vía oral o nasogástrica, en dosis única durante 4 h		
Enema de lactulosa o Lactitol		200 g de lactosa o lactitol en 1000 ml de agua. Puede ajustarse con la misma proporción.	
Rifaximina	Inhibe la síntesis del ARN bacteriano al unirse a la ARN polimerasa dependiente de ADN.	1200 mg diarios 400 mg cada ocho horas.	Alteraciones gastrointestinales: *Estreñimiento *Dolor abdominal *Flatulencia *Náuseas y vómitos *Tenesmo rectal *Urgencia evacuatoria *Entre otros.
Aminoácidos de cadena ramificada	El efecto es desintoxicación del amoníaco fuera del hígado a través de efectos sobre el músculo esquelético en la síntesis de proteínas.		No se conocen efectos indeseables cuando la solución es administrada correctamente.
L-Ornitina L-Aspartato (LOLA)	Activa la degradación de amonio estimulando la síntesis de urea y glutamina en el hígado y la síntesis proteica muscular.	3 – 5 g TID Encefalopatía hepática grados 3 a 4, la dosis parenteral: 4 a 8 ampollas diarias de 5 gramos cada	Náusea, vómito, epigastralgia, flatulencia, diarrea. Reacciones alérgicas (por colorante del producto).
Probióticos, prebióticos, simbióticos	Modificación de la flora bacteriana intestinal, mejora la respuesta inflamatoria. Reduce la producción intestinal de amonio.		

Fuente: Rodríguez J. Gastroenterol Latinoam. 2015; 26 (3): 169-172

La lactulosa (B-galactosidofructosa) y el lactitol (B-galactosidosorbitol) son disacáridos no absorbibles que son metabolizados por la microbiota de colon a producir ácidos orgánicos de cadena corta⁽¹⁵¹⁾ cree que el ambiente ácido resultante previene el crecimiento de bacterias productoras de NH₃ y promueve el crecimiento de microorganismos benéficos. El ambiente ácido también resulta en el cambio de NH₃ a amonio (NH₄⁺), que no se absorbe y disminuye la carga de amoníaco. Además, el efecto laxante resulta en la eliminación de sustancias que contienen nitrógeno de la luz del tracto gastrointestinal.⁽¹⁵¹⁾

La lactulosa se usa generalmente como tratamiento inicial para la HE Evidente. Un metaanálisis no apoyó completamente la lactulosa como agente terapéutico para el tratamiento de la OHE, pero estos agentes continúan usándose ampliamente⁽¹⁵²⁾. La falta de efecto de la lactulosa debe incitar una búsqueda clínica de factores precipitantes no reconocidos y causales para el deterioro cerebral. Aunque se asume que los efectos prebióticos (el fármaco es una sustancia no digestible que promueve el crecimiento de microorganismos benéficos en los intestinos) y la naturaleza acidificante de la lactulosa tienen un beneficio adicional más allá del efecto laxante, los estudios independientes de cultivo no los han demostrado^(117,152). Además, los ensayos más recientes sobre lactulosa han sido de naturaleza abiertos. Las consideraciones de costo por sí solas se suman al argumento en apoyo de la lactulosa⁽¹⁵⁴⁾. En algunos centros, el lactitol se prefiere a la lactulosa^(155,156).

Una revisión Cochrane en 2016 mostró que, en comparación con placebo, los disacáridos no absorbibles se asociaron con efectos beneficiosos generales sobre la EH (riesgo relativo: 0,58; intervalo de confianza del 95%: 0,50 a 0,69)⁽¹⁵⁷⁾. En la actualidad, la lactulosa es la terapia de primera línea para la EH (aunque no está aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. para su uso en la EH) mientras se trata el precipitante subyacente de la EH⁽²⁾.

En poblaciones con una alta prevalencia de intolerancia a la lactosa, se ha sugerido el uso de lactosa⁽¹⁵⁸⁾. Sin embargo, el único ensayo que demostró que los enemas acidificantes de las heces (lactosa y lactulosa) fueron superiores a los enemas de agua corriente⁽¹⁵⁹⁾. El uso de la preparación de polietilenglicol⁽¹⁶⁰⁾ necesita una validación adicional.

La lactulosa se administra por vía oral o rectal y se titula a un objetivo de dos a cuatro evacuaciones diarias^(2,161).

Existe el peligro de un uso excesivo de lactulosa que conlleve complicaciones, como aspiración, deshidratación, hipernatremia e irritación perianal severa de la piel, y el uso excesivo puede incluso precipitar la EH⁽¹⁶²⁾.

Rifaximina

La rifaximina se ha utilizado para el tratamiento de la EH en varios ensayos⁽¹⁶³⁾ que la comparan con placebo, otros antibióticos, disacáridos no absorbibles y en estudios de rango de dosis. Estos ensayos mostraron un efecto de la rifaximina que fue equivalente o superior a los agentes comparados con buena tolerabilidad. La terapia cíclica a largo plazo durante 3 a

6 meses con rifaximina para pacientes con HEO también se ha estudiado en tres ensayos (dos comparados con disacáridos no absorbibles y uno contra neomicina) que muestran equivalencia en la mejoría cognitiva y disminución del amonio. Un estudio multinacional⁽¹⁶⁴⁾ con pacientes que tenían dos episodios anteriores de HEO para mantener la remisión mostró la superioridad de la rifaximina en comparación con el placebo (en el contexto del uso de lactosa en un 91%).

Un estudio abierto sobre seguridad y eficacia del uso de rifaximina a largo plazo (más de 24 meses) no demostró un aumento en la tasa de infecciones, incluso con *Clostridium difficile*, o en el desarrollo de resistencia bacteriana a los antibióticos. Además, las tasas de hospitalizaciones con la administración de rifaximina a largo plazo se mantuvieron bajas⁽¹⁶⁵⁾. A pesar de estos datos, solo el 60% de los pacientes con diagnóstico de EH manifiesta que toman rifaximina, probablemente debido al alto costo de este medicamento y la falta de cobertura de seguro adecuada⁽¹⁶⁶⁾. Los datos de Europa han demostrado que el tratamiento con rifaximina puede ser rentable a través de la disminución relacionada en las hospitalizaciones para HE^(167,168).

Las pautas actuales recomiendan agregar rifaximina a lactulosa para la prevención de la recurrencia de la EH después del segundo episodio de HE. Sin embargo, no se recomienda la rifaximina como terapia independiente en este momento; se necesita más investigación⁽²⁾.

Un metanálisis de 2014, mostró que el tratamiento con rifaximina era más probable que resolviera por completo un episodio de EH manifiesta (riesgo relativo: 1.34, intervalo de confianza del 95%: 1.11 a 1.62) y tuvo un efecto beneficioso en la prevención secundaria de la EH (riesgo relativo: 1,32; intervalo de confianza del 95%: 1,06 a 1,65)⁽¹⁶⁹⁾. La rifaximina recibió la aprobación de la FDA en marzo de 2010 para el tratamiento de la EH (a una dosis oral de 550 mg dos veces al día).

Otras medidas terapéuticas

Se han utilizado muchos medicamentos para el tratamiento de la EH, pero los datos para respaldar su uso son limitados, preliminares o inexistentes. Sin embargo, la mayoría de estos medicamentos pueden usarse de manera segura a pesar de su limitada eficacia probada⁽²⁾.

Aminoácidos orales de cadena ramificada (BCAAs)

Un metanálisis actualizado de ensayos controlados aleatorios (ECA) indicó que las formulaciones orales enriquecidas con BCAA mejoran las manifestaciones de la EH episódica, ya sea HE Evidente o HEM^(170, 171).

Una revisión Cochrane comparó BCAA con placebo, ninguna intervención, dieta, neomicina o lactulosa reveló que BCAA tuvieron un efecto beneficioso sobre la EH (riesgo relativo: 0,73;

intervalo de confianza del 95%: 0,61 a 0,88).⁽⁶¹⁾ En los análisis de sensibilidad que excluyeron los ensayos con control de lactulosa o neomicina, los BCAA tuvieron un efecto beneficioso sobre la EH (riesgo relativo: 0,76 Intervalo de confianza del 95%: 0,63 a 0,92); sin embargo, no hubo diferencias entre los BCAA y la lactulosa o la neomicina (riesgo relativo: 0,66, intervalo de confianza del 95%: 0,34 a 1,30)⁽¹⁷²⁾.

No hay efecto de BCAA IV en el episodio de HE⁽¹⁷³⁾. Algunas recomendaciones sugieren que los BCAA orales se pueden usar como un agente alternativo o adicional para tratar pacientes que no responden a la terapia convencional⁽²⁾.

Depuradores metabólicos de amonio

Estos agentes, a través de su metabolismo, actúan como sustitutos de la urea excretados en la orina. Dichos fármacos se han utilizado durante muchos años para el tratamiento de errores innatos del ciclo de la urea. Existen diferentes formas disponibles y actualmente están en investigación prometedora:

- Fenilacetato de ornitina se ha estudiado para la EH, con buenas perspectivas clínicas⁽¹⁷⁴⁾. Mas recientemente, se afirma que es un potente eliminador de amonio que redujo el tiempo de mejoría y redujo la duración de la estancia en pacientes con EH manifiesta, con niveles de amonio centralmente confirmados y fue efectivo, seguro y bien tolerado⁽¹⁷⁵⁾.

- Gliceril fenilbutirato (GPB) probado en pacientes que habían experimentado dos o más episodios de EH en los últimos 6 meses que mantuvieron terapia estándar (lactulosa ± rifaximina). El brazo con GPB experimentó menos episodios de EH y hospitalizaciones, así como más tiempo del primer evento⁽¹⁷⁶⁾. GPB disminuyó el NH₃ y se consideró segura y capaz de mejorar los resultados en pacientes cirróticos con EH recurrente y se anticipa que investigaciones futuras establecerán aún más el papel de la GPB en pacientes cirróticos con EH⁽²⁾.

L-Ornithine-L-Aspartate (LOLA)

LOLA reduce las concentraciones de amoníaco en plasma al aumentar el metabolismo del amoníaco a glutamina^(151,177).

Un ensayo en pacientes con EH persistente demostró una mejoría con IV LOLA en las pruebas psicométricas y los niveles de amonio venoso postprandial⁽¹⁷⁸⁾. La eficacia de LOLA fue evaluada en un metanálisis⁽¹⁷⁹⁾ que mostró que al compararlo con placebo / un control sin intervención, LOLA fue significativamente más efectivo en la mejora de la EH (riesgo relativo: 1.49, intervalo de confianza del 95%: 1.10 a 2.01). Dos estudios que compararon LOLA y lactulosa mostraron una eficacia similar en el tratamiento de la EH (riesgo relativo: 0,88; intervalo de confianza del 95%: 0,57 a 1,35)⁽¹⁷⁹⁾. Se puede usar LOLA intravenoso como agente alternativo o adicional para tratar a pacientes que no responden a la terapia convencional. LOLA no está disponible actualmente en los Estados Unidos y a suplementación oral ha sido ineficaz⁽²⁾.

Probióticos

Un estudio reciente y abierto de lactulosa, probióticos o ningún tratamiento en pacientes con cirrosis que se recuperaron de la EH encontró menos episodios de EH en los brazos de la lactulosa o los probióticos, en comparación con el placebo, pero no fueron diferentes entre ambas intervenciones. No hubo diferencias en las tasas de reingreso en ninguno de los brazos del estudio⁽¹⁸⁰⁾.

Varios estudios han analizado el uso de probióticos para el tratamiento de la EH^(2,181). Un estudio, en el que 160 pacientes con EH fueron asignados al azar para recibir probióticos 3 veces al día o ningún probiótico, se realizó para evaluar el desarrollo de EH manifiesta un seguimiento medio de 40 semanas + 10 semanas después de recibir 3 meses de probióticos, se determinó EH por pruebas psicométricas. No hubo diferencias en la mortalidad general entre los dos grupos. Este estudio concluyó que, en pacientes sin EH manifiesta previa, los probióticos pueden ser útiles para prevenir la EH manifiesta⁽¹⁸²⁾.

Otro estudio se centró en la profilaxis secundaria para pacientes cirróticos con EH. Pacientes cirróticos, que se habían recuperado de una EH manifiesta, fueron aleatorizados para recibir lactulosa (30 ml 3 veces al día), probióticos (3 cápsulas al día, que contenían 112.5 mil millones de bacterias liofilizadas viables por cápsula) o placebo (y se siguieron durante 1 año y se evaluó el desarrollo de EH manifiesta mediante psicometría y el uso de la WHC. Usando el análisis por intención de tratar, 38% que recibieron lactulosa, 45% que recibieron probióticos y 64% que no recibieron tratamiento desarrollaron EH recurrente ($p = 0,003$). Se observaron diferencias significativas en los casos de lactulosa o probióticos administrados para la profilaxis secundaria, en comparación con el placebo; sin embargo, no hubo diferencias en comparaciones directas entre lactulosa y probióticos⁽¹⁸⁰⁾.

Un metanálisis reciente comparando con placebo, el uso de probióticos se asoció con una mejoría en la EH encubierta, una menor hospitalización y disminuye progresión a la EH manifiesta en pacientes con EH mínima⁽¹⁸³⁾. Sin embargo, estos efectos no se observaron cuando se comparó el uso de probióticos con lactulosa. Además, los probióticos no se asociaron con ningún efecto sobre la mortalidad en comparación con el placebo y lactulosa⁽¹⁸³⁾.

Neomicina

La neomicina fue uno de los primeros antibióticos investigados como un posible tratamiento para la EH. Este medicamento funciona principalmente al inhibir la glutaminasa de la mucosa en el intestino, lo que reduce la producción de amonio en el intestino⁽¹⁸⁴⁾. Este antibiótico todavía tiene defensores y fue ampliamente utilizado en el pasado para el tratamiento de la EH⁽¹⁸⁵⁾. Aunque investigaciones previas han evaluado su uso en la EH manifiesta⁽¹⁴⁸⁾, el perfil de efectos secundarios de la ototoxicidad y la nefrotoxicidad limita su uso actual⁽²⁾.

Metronidazol

Como terapia a corto plazo⁽¹⁸⁶⁾, el metronidazol también tiene defensores para su uso. Sin embargo, la ototoxicidad a largo plazo, la nefrotoxicidad y la neurotoxicidad hacen que estos agentes no sean atractivos para el uso continuo a largo plazo⁽²⁾.

Antagonistas de Benzodiazepinas

El flumazenil, un antagonista del receptor de benzodiazepinas, se ha probado en pacientes con EH basándose en el concepto de que las benzodiazepinas endógenas pueden contribuir a la encefalopatía hepática. Los datos sugieren que este enfoque es seguro y puede ser particularmente relevante en pacientes con EH relacionados con la administración iatrogénica de benzodiazepinas. Otra limitación es la corta vida media del fármaco.^(107, 187)

Albumina y Dialisis Albumina

La albúmina es más que un extensor de volumen y puede tener importantes propiedades de desintoxicación, modulando la respuesta inflamatoria y la función endotelial⁽¹⁸⁸⁾. En un estudio controlado, se observó el papel potencial de la albúmina en la EH en pacientes con EH relacionada con diuréticos⁽¹⁸⁹⁾.

Un ensayo en pacientes con HE Evidente para evaluar rifaximina, recibieron diariamente albúmina o solución salina intravenosa no mostró ningún efecto en la resolución de la EH, pero se relacionó con una mejor supervivencia después del egreso hospitalario⁽¹⁹⁰⁾. Los posibles efectos beneficiosos de la albúmina se plantearon en que el plasma del paciente se dializó contra albúmina utilizando el Sistema de recirculación del adsorbente molecular (MARS)⁽¹⁹¹⁾. Estas observaciones se confirmaron en un gran ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, que mostró de manera incontrovertible que esos pacientes, que no respondían al mejor estándar de atención, tuvieron una mejora significativa en la EH y el tiempo hasta la reducción de la gravedad, cuando se trataron con MARS⁽¹⁹²⁾, y fueron reconfirmadas en un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico en pacientes con FHAC⁽¹⁹³⁾.

Polietilen Glicol (PEG)

Un ensayo reciente que comparó PEG y lactulosa encontró que el PEG condujo a una resolución manifiesta más rápida de la EH en 24 horas en comparación con la lactulosa estándar, lo que sugiere que el PEG puede ser superior al tratamiento estándar con lactulosa en pacientes con cirrosis hospitalizada por HE aguda⁽¹⁹⁴⁾. Si bien la colocación de la sonda nasogástrica se utilizó para administrar PEG en pacientes con EH manifiesta grave, la dificultad de administrar un gran volumen de PEG en pacientes con Status Mental Alterado AMS alterado mental status; puede limitar el uso de este método si no se puede lograr la colocación de la sonda nasogástrica⁽¹⁷⁾.

Zinc

Algunas de las enzimas del ciclo de la urea son dependientes del zinc⁽¹⁵¹⁾. La deficiencia de zinc prevalece en los pacientes con cirrosis⁽¹⁷⁷⁾. Un metanálisis mostró que la suplementación con zinc mejoró los resultados de algunas pruebas psicométricas pero no de la recurrencia de la EH⁽¹⁹⁵⁾. En el contexto de la deficiencia de zinc o las pérdidas confirmadas, la suplementación con zinc puede considerarse al tratar la EH⁽²⁾.

Nutrición

La modulación del metabolismo del nitrógeno es crucial para el manejo de todos los grados de HE, y las opciones nutricionales son relevantes como algunas pautas detalladas para la nutrición de pacientes con EH⁽¹⁹⁶⁾. La malnutrición a menudo se diagnostica de forma insuficiente y aproximadamente el 75% de los pacientes con EH padecen malnutrición proteico-calórica de moderada a grave con pérdida de masa muscular y depósitos de energía. La restricción crónica de proteínas es perjudicial porque las necesidades de proteínas del paciente son relativamente mayores que las de pacientes sanos y con un riesgo de metabolismo acelerado en ayunas. La malnutrición y la pérdida de masa muscular es un factor de riesgo para el desarrollo de la EH y otras complicaciones de la cirrosis. Se ha demostrado que la sarcopenia es un importante indicador de pronóstico negativo en pacientes con cirrosis^(197, 198).

Todos los pacientes con EH deben someterse a una evaluación del estado nutricional según un buen historial dietético, con datos antropométricos y medición de la fuerza muscular como medidas prácticas y útiles del estado nutricional. Se debe prestar especial atención a las estructuras musculares alrededor de hombros y glúteos. Un señuelo ilusorio son la retención de agua y la obesidad. El índice de masa corporal rara vez es útil, la relación altura-creatinina puede ser útil, así como la técnica de bioimpedancia. Las técnicas más avanzadas, como la absorptiometría/ CT/MR dual de energía de rayos X de doble, rara vez son útiles para fines clínicos.

El paciente debe someterse a una evaluación dietética estructurada, preferiblemente por un personal especialmente capacitado. Deben fomentarse las comidas pequeñas distribuidas uniformemente a lo largo del día y un refrigerio nocturno⁽¹⁹⁹⁾, evitando el ayuno. La glucosa puede ser la fuente de calorías más fácilmente disponible, pero no utilizarse como única nutrición. La hiperalimentación debe administrarse por vía oral a pacientes que pueden cooperar o por intubación gástrica a pacientes que no pueden tomar la cantidad requerida, y por vía parenteral a otros pacientes. Generalmente se recomienda el uso de un multivitamínico, aunque no hay datos firmes sobre los beneficios de los suplementos de vitaminas y minerales. Considerar la suplementación con zinc cuando se trata la EH. La administración de cantidades de líquidos no salinos debe ajustarse para evitar la hiponatremia, especialmente en pacientes con cirrosis avanzada. La corrección de la hiponatremia grave debe hacerse lentamente⁽²⁾. El músculo esquelético metaboliza el amonio en pacientes con enfermedad hepática crónica^(19,20,21). La pérdida de masa corporal magra

agota este "sumidero de amonio" y aumenta la carga de amonio en el cerebro, empeorando así la EH, sin embargo, cierto grado de restricción proteica es inevitable en los primeros días de tratamiento con HE. Evidente, pero no debe prolongarse. La Sociedad Europea para la Nutrición Parenteral y Enteral recomendó, en 2006, que los pacientes con cirrosis debían consumir al menos 1,2 g / kg de proteína al día^(200,201). También recomendaron que la dieta de pacientes con cirrosis se complementara con BCAAs y proteína vegetal una vez que se ha desarrollado HE. La formulación nutricional oral enriquecida con BCAA es útil para tratar la EH y mejora el estado nutricional de pacientes con cirrosis⁽²⁰²⁾, pero la BCAA IV para un episodio de EH no tiene ningún efecto⁽¹⁷³⁾. Los estudios sobre el efecto de BCAA oral han sido más alentadores^(203, 204) y se confirmaron mediante un metanálisis reciente de 11 ensayos⁽¹⁷¹⁾.

En última instancia, los efectos de estos aminoácidos pueden tener efectos más importantes en la promoción del mantenimiento de la masa corporal magra que un efecto directo sobre la EH.

Los BCAA se estudiaron ampliamente y un metaanálisis reciente mostró que los pacientes con cirrosis que reciben BCAA tienen más probabilidades de recuperarse de la EH que los que no reciben este suplemento⁽²⁰⁵⁾. Los BCAA mejoran los niveles de albúmina sérica, aumentan la supervivencia libre de progresión y reducen tanto el número de hospitalizaciones como la duración de las hospitalizaciones en pacientes con cirrosis^(205,206,207).

La proteína de origen vegetal es mejor tolerada por los pacientes con cirrosis que la proteína de origen cárnico. Los alimentos proteínicos de origen vegetal tienen un alto contenido de fibra, lo que aumenta el tiempo de tránsito intestinal y la motilidad colónica y mejora la eliminación de nitrógeno intestinal⁽²⁰⁷⁾. La proteína vegetal también reduce el pH colónico, lo que evita que el amonio se absorba en el intestino. Los efectos adversos de una dieta predominantemente vegetariana incluyen distensión abdominal y flatulencia. Para reducir estos efectos y aumentar la ingesta de proteínas del paciente la proteína vegetal puede combinarse con productos lácteos, como la leche y el queso⁽¹⁵⁾.

En el caso en el que el paciente este en un estadio de CH descompensada deberemos ajustar las recomendaciones nutricionales siguiendo las recomendaciones realizadas a tal respecto por la ISHEN⁽¹⁹⁶⁾ y la ESPEN⁽²⁰⁰⁾, destacando fundamentalmente las relativas a la EH y a la ingesta proteica debido a su escasa implementación en la práctica clínica que pueden contribuir a una peor evolución de los pacientes.

Otros regímenes de tratamientos

Embolización shunt Portosistémicos

La embolización de derivaciones porto-sistémicas ofrece un objetivo terapéutico en pacientes con HE intratable⁽²⁾. Con la embolización, la sangre se desvía hacia el sistema portal y provoca un aumento en la hipertensión portal y complicaciones

hipertensivas portal. Varios estudios han informado resultados y tasas de éxito con resultados variables. Lynn y colaboradores se sometieron pacientes a una embolización de grandes derivaciones portosistémicas para la EH refractaria médicamente⁽²⁰⁸⁾. Antes del procedimiento, la media de la puntuación MELD fue de $13,1 \pm 3,4$, 70% tenían hipertensión portal preexistente manifiesta. El procedimiento fue técnicamente exitoso en todos los pacientes, con una mejora significativa inmediata en los síntomas que ocurren dentro de 1 semana después del procedimiento. En seguimiento a largo plazo estuvo disponible para 60% de los pacientes, de ellos el 66,67% sin HE reportó hospitalizaciones dentro de los 12 meses posteriores al procedimiento⁽²⁰⁸⁾. En estudio multicéntrico europeo, 37 pacientes con puntuación MELD media de $13,2 \pm 0,9$ fueron sometidos a embolización de derivaciones portosistémicas, en periodo dentro de 100 días posteriores a la embolización), 59,4% (22/37) se encontraba libre de EH (vs antes de la embolización, $p < 0,001$), 48,6% permaneció libre de HE durante un período medio de seguimiento de 697 ± 157 días (vs antes de la embolización, $p < 0,001$), no hubo agravación significativa de la hipertensión portal durante el seguimiento (209). Naeshiro y colaboradores informaron en 93% de sus pacientes, resolución de la EH en los sometidos a embolización y en 29% agravamiento de las varices⁽²¹⁰⁾.

Otra serie⁽²¹¹⁾ en pacientes con cirrosis (puntuación media de Child-Pugh B9) y HE intratable dio lugar a una mejoría sostenida en solo 14%. Durante el período de seguimiento, 57% murieron por complicaciones. Se determinó que MELD de 11 o más previa a la embolización se asoció con mayores posibilidades de EH recurrente después de la embolización⁽²⁰⁹⁾.

Se propuso una puntuación MELD de 15 como corte previa para identificar posibles candidatos para la embolización^(209, 212).

Derivaciones Extracorpóreas

Las alternativas terapéuticas, como los dispositivos extracorpóreos que eliminan el NH_3 del cuerpo, se han utilizado para pacientes cirróticos con EH refractaria e insuficiencia hepática aguda con EH. El sistema de recirculación de adsorbente molecular (MARS; Baxter Intl., Deerfield, IL, EE. UU.) representa el dispositivo clásico, que recibió aprobación de la FDA en enero de 2013 para el tratamiento de la EH y se utiliza principalmente con fines de investigación, ya que se considera un tratamiento costoso⁽¹⁷⁾.

Un estudio multicéntrico se utilizó el sistema MARS en pacientes con EH grave que no respondía a la terapia médica estándar durante 6 horas diarias por 5 días o hasta mejora de al menos 2 grado en HE en comparación con la terapia médica⁽¹⁹²⁾. Se observó una mayor mejoría y la resolución de HE se alcanzó a un ritmo más rápido en el grupo MARS más Terapia Médica Estándar (TMS) (34%) en comparación con el grupo TMS (19%, $p = 0,044$). En general, se toleró bien; sin embargo, no hubo beneficio en cuanto a la mortalidad entre los dos grupos.

Trasplante de Hígado (LT)

El trasplante de hígado representa el tratamiento definitivo para la cirrosis descompensada. Aunque la EH manifiesta mejora y revierte significativamente después del trasplante, algunos pacientes continúan mostrando signos de deterioro cognitivo⁽¹⁷⁾.

La selección de estos posibles candidatos para trasplantes, se realiza según directrices tanto en los Estados Unidos como en Europa^(213, 214).

La encefalopatía hepática por sí sola no se considera una indicación de LT a menos que esté asociada con una función hepática deficiente. En casos que la EH compromete gravemente la calidad de vida del paciente y no mejora a pesar de la terapia médica máxima, pueden ser candidatos a la LT a pesar de un estado hepático bueno. Los Shunt Portosistémicos grandes pueden causar alteraciones neurológicas y EH persistente, incluso después de LT. Por lo tanto, se deben identificar las derivaciones y considerar la embolización antes o durante el trasplante⁽²¹⁵⁾.

En un estudio realizado en pacientes con cirrosis (con o sin antecedentes de EH) y una evaluación psicométrica para EH y electroencefalogramas (EEG) antes y después del trasplante.

Los pacientes con un historial de EH manifiesta mostraron mayores mejoras después del trasplante de hígado que los pacientes con un historial negativo, pero su función cognitiva global siguió siendo ligeramente peor; en contraste, los EEG se normalizaron en ambos grupos⁽²¹⁶⁾.

La encefalopatía hepática debería mejorar después del trasplante, mientras que los trastornos neurodegenerativos empeorarán. Por lo tanto, es importante distinguir la EH de otras causas de deterioro mental, como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad cerebrovascular de vasos pequeños. La resonancia magnética y la espectroscopia del cerebro deben realizarse, y el paciente debe ser evaluado por un experto en neuropsicología y enfermedades neurodegenerativas⁽²¹⁷⁾.

El paciente, los cuidadores y los profesionales de la salud deben ser conscientes de que el trasplante puede inducir un deterioro de la función cerebral y que no todas las manifestaciones de la EH son completamente reversibles mediante el trasplante⁽²¹⁸⁾.

Otro estudio evaluó a pacientes con EH mínima que se habían sometido a un trasplante de hígado con una batería de pruebas neuropsicológicas. Los resultados mostraron que los déficits visomotores disminuyen o desaparecen solo en algunos de los pacientes después del trasplante, mientras que un número significativo de pacientes no muestra mejoría en las funciones visomotora y visuoespacial, según las pruebas neuropsicológicas⁽²¹⁹⁾.

Sotil y colaboradores evaluaron el impacto de EH manifiesta previa al trasplante en la función cognitiva postrasplante y observó que pacientes con EH previa al trasplante obtuvieron puntuaciones por debajo del grupo de control cuando su función cognitiva se evaluó mediante dos pruebas neuropsicológicas, pero esta diferencia no afectó la calidad de vida de estos pacientes⁽²²⁰⁾.

Otro estudio realizado por García-Martínez y colaboradores mostró persistencia de deterioro cognitivo leve en 13% de pacientes con EH antes del trasplante y sus volúmenes cerebrales también fueron más pequeños⁽²¹⁸⁾.

Estudios recientes han vinculado la fragilidad con el aumento de la mortalidad en la lista de espera y los malos resultados posteriores al trasplante. Se han utilizado múltiples herramientas para cuantificar la fragilidad, incluido el índice de fragilidad de Fried (FFI), que está constituido por cinco dominios que incluyen niveles de actividad física, agotamiento, velocidad de la marcha, debilidad y pérdida de peso. El índice de fragilidad de Fried se califica de 0 a 5, con una puntuación de al menos 3 para fragilidad definitiva⁽²²¹⁾.

Un estudio multicéntrico de expansión que evaluó la fragilidad utilizando el Índice de Fragilidad Hepática (LFI) donde 'frágil' = LFI al menos > 4.5, de nueve centros de trasplantes de hígado de EE. UU. Evaluó pacientes incluidos en la lista de trasplantes de hígado, las probabilidades ajustadas de ser frágil fueron mayores en las personas con encefalopatía hepática. Los pacientes con encefalopatía hepática que eran frágiles tenían una tasa significativamente más alta de mortalidad en lista de espera que aquellos que no eran frágiles (30 vs. 20%)⁽²²²⁾.

Ney y colaboradores⁽²²³⁾ combinaron el concepto de fragilidad [usando la puntuación de la Escala de fragilidad clínica (CFS)] con una herramienta de evaluación cognitiva [utilizando la Evaluación cognitiva de Montreal (MoCA) en una puntuación compuesta (MoCA CFS) para determinar el riesgo de 6 meses relacionados con encefalopatía hepática hospitalización en pacientes sin antecedentes de HE evidente. El puntaje compuesto varió de 0 (puntajes normales de MoCA y CFS) a 2 (ambas variables estaban fuera de los límites (MoCA 24 y CFS > 4). Se otorgó un puntaje de 1 si cualquiera de las variables estuvo fuera de los valores de corte. Las puntuaciones de MoCA-CFS de 1 y 2 aumentaron de forma independiente el riesgo de hospitalización relacionada con encefalopatía hepática. Los autores también encontraron que las tasas de hospitalizaciones no planificadas y de muerte fueron mayores a medida que aumentaba la puntuación MoCA-CFS.⁽²²³⁾

Las derivaciones portosistémicas persistentes pueden dar como resultado una EH posterior al trasplante pero la embolización de estas derivaciones produce una resolución completa de los síntomas^(224,225).

Un problema difícil y no infrecuente es el desarrollo de un síndrome confusional en el período postoperatorio. La búsqueda de la causa suele ser difícil, y el problema puede tener múltiples orígenes. Los pacientes con enfermedad hepática alcohólica y aquellos con EH recurrente antes del trasplante tienen un mayor riesgo. Los efectos tóxicos de medicamentos inmunosupresores son una causa frecuente, generalmente asociados con temblor y niveles elevados en la sangre. Otros efectos cerebrales adversos de las drogas pueden ser difíciles de diagnosticar. La confusión asociada con la fiebre requiere una búsqueda diligente y sistemática de las causas bacterianas o virales (por ejemplo, el citomegalovirus). Los múltiples factores causales no son inusuales, y el problema

del paciente debe abordarse desde una visión clínica amplia⁽²²⁶⁾.

Conclusión y Venezuela

La cirrosis hepática representa una importante causa de morbi-mortalidad en nuestra sociedad, aunque no disponemos en Venezuela de datos confiables, pero en España está situándose entre las 10 primeras causas de muerte⁽²²⁷⁾. La cirrosis es responsable de cerca de 40 000 muertes al año en los Estados Unidos, con una tasa de mortalidad de 12,5 por 100.000 en 2016⁽²²⁸⁾. Desde 2015 a 2016, la cirrosis y la enfermedad hepática crónica se ubicaron en el 12º lugar; sin embargo, ha aumentado desde la décima causa de muerte hasta la novena entre los hombres. De las múltiples complicaciones asociadas con la cirrosis, la hipertensión portal que conduce a encefalopatía hepática es uno de los eventos descompensadores más debilitantes⁽²²⁹⁾. HE es problema neuro-psiquiátrico común pero reversible en pacientes con cirrosis y shunt portosistémicos y está asociado con significativa morbilidad y altos costos de salud así como incrementos en la mortalidad⁽¹⁷⁾.

Los factores de riesgo para un ingreso con encefalopatía hepática incluyen un ingreso previo por encefalopatía hepática y uso diurético reciente, este mismo estudio también demostró que la mortalidad hospitalaria fue significativamente mayor en pacientes con cirrosis ingresados por encefalopatía hepática en comparación con aquellos sin encefalopatía hepática, peores resultados en grados más altos de encefalopatía hepática⁽⁶⁾.

Existen directrices para el tratamiento de pacientes con cirrosis descompensada basadas en nuevos datos fisiopatológico que favorecen enfoques terapéuticos o profilácticos más completos para controlar la enfermedad, contrarrestar la progresión y prevenir sus complicaciones⁽²³⁰⁾.

La EH cuyo mecanismo fisiopatológico, aún no está claro, frecuente en pacientes cirróticos y en particular cuando se asocia con Falla Hepática Crónica-Aguda con una alta tasa de mortalidad independiente de otras fallas orgánicas⁽¹⁰⁷⁾.

El amonio es reconocido como un componente crucial en la patogénesis de la EH, pero otros factores como la inflamación, los neuroesteroides, el manganeso también otros adicionales están implicados en el desarrollo de la enfermedad⁽¹⁵⁾. Las alteraciones genéticas parecen modular el riesgo de EH y pueden permitir la selección de pacientes para la profilaxis⁽¹⁰⁷⁾.

La HE Evidente se puede diagnosticar clínicamente pero grados leves a moderados de la enfermedad pueden estar presentes en una proporción considerable de pacientes ambulatorios con cirrosis. Pacientes con HME tienen hallazgos normales en el examen clínico, pero resultados anormales en las pruebas psicométricas. Existen varias pruebas psicométricas computarizadas para ayudar al diagnóstico clínico de la EH y permitir que médicos clínicos evalúen a pacientes con cirrosis en un entorno ambulatorio⁽¹⁵⁾.

Los nuevos conocimientos son claves y representa un paso adelante, cambiando nuestro enfoque de tratar las complicaciones de la cirrosis y prevenir su aparición pero para que sea posible, es crucial pensar en nuevos modelos de atención especializada para pacientes con cirrosis con programas de coordinación de la atención que mejore la supervivencia y reduce reingresos hospitalarios de estos pacientes⁽²³¹⁾.

Los objetivos principales del manejo ambulatorio de pacientes que han experimentado previamente un episodio de EH se centran en el mantenimiento de la remisión y en garantizar que tengan una calidad de vida razonable⁽¹⁵⁾.

El enfoque para el diagnóstico y tratamiento se centra en descartar y corregir / limitar cualquier factor precipitante subyacente, mientras se trata con disacáridos no absorbibles (como lactulosa) con o sin antibióticos no absorbibles (rifaximina), educar a los miembros de la familia sobre la terapia, crucial para prevenir readmisiones⁽¹⁷⁾.

Recordándoles siempre la evaluación y control nutricional, que debería ser una medida habitual en la práctica clínica y de las intervenciones terapéuticas adecuadas⁽²²⁷⁾.

Se pueden considerar otras terapias, como probióticos, zinc, BCAA, y terapias potenciales con Ornitina fenilacetato(OP), además, la embolización de la derivación espleno-renal en pacientes recurrentes con puntuaciones MELD bajas, si se ha agotado la terapia estándar y hasta, en últimas instancias, el trasplante hepático⁽¹⁷⁾. Lamentablemente en nuestro país, las posibilidades de acceder a muchas de estas terapias no están disponible por lo cual el panorama no es muy promisorio.

Referencias

- Ortiz M, Jacas C, Córdoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol.* 2005;42(suppl 1):S45-S53.
- Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, Weissenborn K and Wong P. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Journal of Hepatology* 2014; 61:642–659
- Shawcross, D. L., Wright, G., Olde Damink, S. W. & Jalan, R. Role of ammonia and inflammation in minimal hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis.* 2007. 22, 125-138
- Poordad FF. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 ; 25 : 3 – 9.
- Bustamante J , Rimola A , Ventura PJ et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis . *J Hepatol* 1999; 30: 890 – 5.
- Mas A , Rodés J , Sunyer L et al. Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial. *J Hepatol* 2003 ; 38 :51 – 8
- Qadri, A. M., Ogunwale, B. O. & Mullen, K. D. Can we ignore minimal hepatic encephalopathy any longer? *Hepatology* 2007; 45, 547-548.
- Talwalkar, J. A. & Kamath, P S. Influence of recent advances in medical management on clinical outcomes of cirrhosis. *Mayo Clin. Proc.* 2005; 80, 1501-1508.
- Groeneweg M., Quero J. C., Buijij I. D., Hartmann I. J. C., Essink-bot M-L., Hop W. C. J. and Schalm S. W. et al. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology* 1998;28, 45-49.
- Bajaj, J. S., Hafeezullah M., Hoffmann R. G., Varma R. R., Franco J., Binion D. G., Thomas A. Hammeke T. A. and Saeian K. et al. Navigation skill impairment: Another dimension of the driving difficulties in minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2008; 47, 596-604.
- Bajaj, J. S., Saeian, K., Hafeezullah, M., Hoffmann, R. G. & Hammeke, T. A. Patients with minimal hepatic encephalopathy have poor insight into their driving skills. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 6, 1135-1139.
- Bajaj, J. S.; Hafeezullah, M.; Zadvornova, Y; Martin, E; Schubert, C. M.; Gibson, D. P.; Hoffmann, R. G.; Sanyal, A. J.; et al. The effect of fatigue on driving skills in patients with hepatic encephalopathy. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104, 898-905.
- Kircheis, G., Knoche, A., Hilger, N., Manhart, F., Schnitzler, A., Schulze, H. and Häussinger, D. Hepatic encephalopathy and fitness to drive. *Gastroenterology* 2009; 137, 1706-1715.e9.
- Bajaj, J. S., Saeian K., Schubert C. M., Hafeezullah M., Franco J., Varma R. R., Gibson D. P., Hoffmann R. G., Todd Stravitz T., et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: the reality beyond the driving test. *Hepatology* 2009; 50, 1175-1183.
- Prakash, R. and Mullen, K. D. Mechanisms, Diagnosis and Management of Hepatic Encephalopathy. *Nature Reviews Gastroenterology&Hepatology* 2010; 7: 515–525
- Cortez García, Luis. Papel de la nutrición en la encefalopatía hepática: es tiempo de cambiar. *Nutr. clín. diet. hosp.* 2013; 33(2):89-97
- Elwir, Saleh and Rahimi , Robert. Hepatic Encephalopathy: An Update on the Pathophysiology and Therapeutic Options. *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 2017 vol. 5:142–151
- Zieve, L. Pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis.* 1987; 2, 147-165.
- Cooper, A. J. & Plum, F. Biochemistry and physiology of brain ammonia. *Physiol. Rev.* 1987; 67, 440-519.
- Ytrebø, L. M., Sen S., Rose C., Ten Have, G. A. M., Davies N. A., Hodges S., Nedredal G. I., Romero-Gomez M. and Williams R. Interorgan ammonia, glutamate, and glutamine trafficking in pigs with acute liver failure. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2006; 291, G373-G381.
- Olde Damink, S. W., Jalan, R. & Dejong, C. H. Interorgan ammonia trafficking in liver disease. *Metab. Brain Dis.* 2009; 24, 169-181

- 22 Hahn, M., Massen, O., Nencki, M. & Pavlov, I. Die Eck'sche fistel zwischen der unteren hohlvene und pfortader und ihre folgen fur den organismus [German]. *Arch. Exp. Pathol. Pharm.* 1893;32, 161-210.
- 23 Shawcross, D. L., Olde Damink, S. W., Butterworth, R. F. & Jalan, R. Ammonia and hepatic encephalopathy: the more things change, the more they remain the same. *Metab. Brain Dis.* 2005; 20,169-179.
- 24 Phillips, G., Schwartz, R., Gabuzda, G. & Davidson, C. The syndrome of impending hepatic coma in patients with cirrhosis of the liver given certain nitrogenous substances. *N. Engl. J. Med.* 1952; 247, 239-246.
- 25 Lockwood, A. H., Yap, E. W. & Wong, W. H. Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1991; 11, 337-341.
- 26 Thomas, J. W., Banner, C., Whitman, J., Mullen, K. D. & Freese, E. Changes in glutamate-cycle enzyme mRNA levels in a rat model of hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis.* 1988; 3, 81-90.
- 27 Häussinger, D., Kircheis, G., Fischer, R., Schliess, F. & vom Dahl, S. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low-grade cerebral edema? *J. Hepatol.* 2000; 32, 1035-1038.
- 28 Cooper, A. J., McDonald, J. M., Gelbard, A. S., Gledhill, R. F. & Duffy, T. E. The metabolic fate of 13N-labeled ammonia in rat brain. *J. Biol. Chem.* 1979; 254, 4982-4992.
- 29 Häussinger, D. & Schliess, F. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. *Gut* 2008; 57, 1156-1165.
- 30 Tanigami H., Rebel A., Martin L. J., Chen T-Y., Koehler R. C. Effect of glutamine synthetase inhibition on astrocyte swelling and altered astroglial protein expression during hyperammonemia in rats. *Neuroscience* 2005; 131, 437-449.
- 31 Rose, C., Kresse, W. & Kettenmann, H. Acute insult of ammonia leads to calcium-dependent glutamate release from cultured astrocytes, an effect of pH. *J. Biol. Chem.* 2005; 280, 20937-20944.
- 32 Rose, C. Effect of ammonia on astrocytic glutamate uptake/release mechanisms. *J. Neurochem.* 2006; 97 (Suppl. 1), 11-15
- 33 Hertz, L., Murthy, C. R., Lai, J. C., Fitzpatrick, S. M. & Cooper, A. J. Some metabolic effects of ammonia on astrocytes and neurons in primary cultures. *Neurochem. Pathol.* 1987; 6, 97-129
- 34 Córdoba, J., Sanpedro, F., Alonso, J. & Rovira, A. 1H magnetic resonance in the study of hepatic encephalopathy in humans. *Metab. Brain Dis.* 2002; 17, 415-429.
- 35 Häussinger, D. Low grade cerebral edema and the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43, 1187-1190.
- 36 Rovira, A., Alonso, J. & Cordoba, J. MR imaging findings in hepatic encephalopathy. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2008; 29, 1612-1621
- 37 Shawcross, D. L., Balata S., Olde Damink S.W., Hayes P.C., Wardlaw J., Marshall I., Deutz N. E. P., Williams R., and Jalan R. Low myo-inositol and high glutamine levels in brain are associated with neuropsychological deterioration after induced hyperammonemia. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2004; 287, G503-G509.
- 38 Butterworth, R. F. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: The concept of synergism. *Hepatol. Res.* 2008; 38, S116-S121.
- 39 Norenberg MD, Rama Rao KV, Jayakumar AR. Signaling factors in the mechanism of ammonia neurotoxicity. *Metab Brain Dis.* 2009; 24:103-117.
- 40 Wright G, Vairappan B, Stadlbauer V, Mookerjee RP, Davies NA, Jalan R. Reduction in hyperammonaemia by ornithine phenylacetate prevents lipopolysaccharide-induced brain edema and coma in cirrhotic rats. *Liver Int* 2012; 32:410-419.
- 41 Gregorios, J. B., Mozes, L. W. & Norenberg, M. D. Morphologic effects of ammonia on primary astrocyte cultures. II. Electron microscopic studies. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1985; 44, 404-414.
- 42 Norenberg, M. D. The role of astrocytes in hepatic encephalopathy. *Neurochem. Pathol.* 1987; 6, 13-33
- 43 Bass, Nathan. Treatment of Patients with Hepatic Encephalopathy: Review of the Latest Data from EASL 2011. *Gastroenterology & Hepatology* 2011; 7, Suppl. 9: 4-14
- 44 Shawcross, D. & Jalan, R. The pathophysiologic basis of hepatic encephalopathy: central role for ammonia and inflammation. *Cell. Mol. Life Sci.* 2005; 62, 2295-2304
- 45 Shawcross, D. L., Davies, N. A., Williams, R. & Jalan, R. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *J. Hepatol.* 2004; 40, 247-254
- 46 Häussinger, D. & Schliess, F. Astrocyte swelling and protein tyrosine nitration in hepatic encephalopathy. *Neurochem. Int.* 2005; 47, 64-70.
- 47 Moldawer, L. L., Marano M.A., Wei H., Y Fong Y., Silen M. L., Kuo G., Manogue K.R., Vlassara H., Cohen H., and Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor- α alters red blood cell kinetics and induces anemia in vivo. *FASEB J* 1989; 3:1637-1643.
- 48 de Vries, H. E., Blom-Roosemalen M. C. M, van Oosten M., de Boer A. G, van Berkel T. J. C., Breimer D. D. and Kuiper J. The influence of cytokines on the integrity of the blood-brain barrier in vitro. *J. Neuroimmunol.* 1996; 64, 37-43.
- 49 Didier, N., Romero I. A., Créminon C., Wijkhuisen A., Grassi J. and Mabondzo A. Secretion of interleukin- β by astrocytes mediates endothelin-1 and tumour necrosis factor- α effects on human brain microvascular endothelial cell permeability. *J. Neurochem.* 2003; 86, 246-254.
- 50 Duchini, A. Effects of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 on fluid-phase permeability and ammonia diffusion in CNS derived endothelial cells. *J. Investig. Med.* 1996; 44, 474-482

- 51 Cagnin A., Taylor-Robinson, S. D., Forton, D. M. & Banati, R. B. In vivo imaging of cerebral "peripheral benzodiazepine binding sites" in patients with hepatic encephalopathy. *Gut* 2006; 55, 547-553
- 52 Ahboucha, S. & Butterworth, R. F. The neurosteroid system: implication in the pathophysiology of hepatic encephalopathy. *Neurochem. Int.* 2008; 52, 575-587
- 53 Baulieu, E. E. Neurosteroids: a novel function of the brain. *Psychoneuroendocrinology* 1998; 23, 963-987
- 54 Papadopoulos, V., Baraldi M., Guilarte T. R., Thomas B. Knudsen T. B. and Gavish M. Translocator protein (18kDa): new nomenclature for the peripheral-type benzodiazepine receptor based on its structure and molecular function. *Trends Pharmacol. Sci.* 2006; 27, 402-409.
- 55 Papadopoulos, V., Lecanu, L., Brown, R. C., Han, Z. & Yao, Z. X. Peripheral-type benzodiazepine receptor in neurosteroid biosynthesis, neuropathology and neurological disorders. *Neuroscience* 2006; 138, 749-756
- 56 Ahboucha, S. & Butterworth, R. F. The neurosteroid system: an emerging therapeutic target for hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis.* 2007; 22, 291-308
- 57 Desjardins, P. & Butterworth, R. F. The "peripheral-type" benzodiazepine (omega 3) receptor in hyperammonemic disorders. *Neurochem. Int.* 2002; 41, 109-114.
- 58 Bélanger, M., Desjardins, P., Chatauret, N., Rose, C. & Butterworth, R. F. Mild hypothermia prevents brain edema and attenuates up-regulation of the astrocytic benzodiazepine receptor in experimental acute liver failure. *J. Hepatol.* 2005; 42, 694-699
- 59 Ahboucha, S., Coyne, L., Hirakawa, R., Butterworth, R. F. & Halliwell, R. F. An interaction between benzodiazepines and neuroactive steroids at GABAA receptors in cultured hippocampal neurons. *Neurochem. Int.* 2006; 48, 703-707
- 60 Scott TR, Kronsten VT, Hughes RD, Shawcross DL. Pathophysiology of cerebral oedema in acute liver failure. *World J Gastroenterol* 2013;19: 9240–9255.
- 61 Schliess, F., Gorg, B. & Häussinger, D. Pathogenetic interplay between osmotic and oxidative stress: the hepatic encephalopathy paradigm. *Biol. Chem.* 2006; 387, 1363-1370
- 62 Murthy, C. R., Rama Rao, K. V., Bai, G. & Norenberg, M. D. Ammonia-induced production of free radicals in primary cultures of rat astrocytes. *J. Neurosci. Res.* 2001; 66, 282-298
- 63 Hermenegildo, C., Monfort, P. & Felipo, V. Activation of N-methyl-D-aspartate receptors in rat brain in vivo following acute ammonia intoxication: characterization by in vivo brain microdialysis. *Hepatology* 2000; 31, 709-715.
- 64 Hilgier, W., Anderzhanova, E., Oja, S. S., Saransaari, P. & Albrecht, J. Taurine reduces ammonia- and N-methyl-D-aspartate-induced accumulation of cyclic GMP and hydroxyl radicals in microdialysates of the rat striatum. *Eur. J. Pharmacol.* 2003; 468, 21-25.
- 65 Reinehr, R., Görg B., Becker S., Qvartskhava N., Bidmon H. J., Selbach O., Haas H. L., Schliess F., and Häussinger D. Hypoosmotic swelling and ammonia increase oxidative stress by NADPH oxidase in cultured astrocytes and vital brain slices. *Glia* 2007; 55, 758-771
- 66 Albrecht, J. & Norenberg, M. D. Glutamine: a Trojan horse in ammonia neurotoxicity. *Hepatology* 2006; 44, 788-794.
- 67 Mullen, K. D. & Jones, E. A. Natural benzodiazepines and hepatic encephalopathy. *Semin. Liver Dis.* 1996; 16, 255-264.
- 68 Mullen, K. D., Cole, M. & Foley, J. M. Neurological deficits in "awake" cirrhotic patients on hepatic encephalopathy treatment: missed metabolic or metal disorder? *Gastroenterology* 1996; 111,256-257 (1996).
- 69 Rose, C., Butterworth R. F., Zayed J., Normandin L., Tood K., Michalak A., Spahr L., Huet P-M. and Pomier-Layrargues G. Manganese deposition in basal ganglia structures results from both portal-systemic shunting and liver dysfunction. *Gastroenterology* 1999; 117, 640-644
- 70 Naegele, T., Grodd W., Viebahn R., Seeger U., Klose U., Seitz D., et al. MR imaging and 1H spectroscopy of brain metabolites in hepatic encephalopathy: time-course of renormalization after liver transplantation. *Radiology* 2000; 216, 683-691.
- 71 Aggarwal, A., Vaidya S., Shah S., Singh J., Desai S and Bhatt M. Reversible Parkinsonism and T1W pallidal hyperintensities in acute liver failure. *Mov. Disord.* 2006; 21, 1986-1990.
- 72 Krieger, D., Krieger S., Theilmann L., Jansen O., Gasss P. and Lichtnecker H. Manganese and chronic hepatic encephalopathy. *Lancet* 1995; 346, 270-274.
- 73 Merli M, Lucidi C, Pentassuglio I, Giannelli V, Giusto M, Di Gregorio V, et al. Increased risk of cognitive impairment in cirrhotic patients with bacterial infections. *J Hepatol* 2013; 59:243–250.
- 74 Hung TH, Lay CJ, Chang CM, Tsai JJ, Tsai CC, Tsai CC. The effect of infections on the mortality of cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *Epidemiol Infect* 2013;1–8.
- 75 Jones EA, Mullen KD. Theories of the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2012;16:7–26.
- 76 Córdoba J, García-Martínez R, Simón-Talero M. Hyponatremic and hepatic encephalopathies: similarities, differences and coexistence. *Metab Brain Dis* 2010; 25:73–80.
- 77 Butterworth RF. The liver-brain axis in liver failure: neuroinflammation and encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10:522–528.
- 78 Rodrigo R, Cauli O, Gomez-Pinedo U, Agusti A, Hernandez-Rabaza V, Garcia-Verdugo JM, et al. Hyperammonemia induces neuroinflammation that contributes to cognitive impairment in rats with hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2010; 139:675–684.
- 79 Wright GA, Sharifi Y, Newman TA, Davies N, Vairappan B, Perry HV, et al. Characterisation of temporal microglia and astrocyte immune responses in bile duct-ligated rat models of cirrhosis. *Liver Int* 2014; 34:1184–1191.
- 80 Rangroo-Thrane V, Thrane AS, Wang F, Cotrina ML, Smith NA, Chen M, et al. Ammonia triggers neuronal disinhibition and seizures by impairing astrocyte potassium buffering. *Nat Med* 2013; 19:1643–1648.

- 81 Odeh M, Sabo E, Srugo I, Oliven A. Serum levels of tumor necrosis factor alpha correlate with severity of hepatic encephalopathy due to chronic liver failure. *Liver Int* 2004; 24:110–116.
- 82 Jiang W, Desjardins P, Butterworth RF. Direct evidence for central proinflammatory mechanisms in rats with experimental acute liver failure: protective effect of hypothermia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009; 29:944–952.
- 83 Chang CC, Wang SS, Huang HC, Chan CY, Lee FY, Lin HC, et al. Selective cyclooxygenase inhibition improves hepatic encephalopathy in fulminant hepatic failure of rat. *Eur J Pharmacol* 2011; 666:226–232.
- 84 Odeh M. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: the tumour necrosis factor-alpha theory. *Eur J Clin Invest* 2007; 37:291–304.
- 85 Ginès P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology* 2008;48:1002–1010.
- 86 Martín-Llahí M, Guevara M, Torre A, Fagundes C, Restuccia T, Gilabert R, et al. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2011; 140:488–496.
- 87 Gupta A, Dhiman RK, Kumari S, Rana S, Agarwal R, Duseja A, et al. Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2010; 53:849–855.
- 88 Albillos A, de la Hera A. Multifactorial gut barrier failure in cirrhosis and bacterial translocation: working out the role of probiotics and antioxidants. *J Hepatol* 2002; 37:523–526.
- 89 Bellot P, Francés R, Such J. Pathological bacterial translocation in cirrhosis: pathophysiology, diagnosis and clinical implications. *Liver Int* 2013; 33:31–39.
- 90 Lindros KO, Järveläinen HA. Chronic systemic endotoxin exposure: an animal model in experimental hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2005; 20:393–398.
- 91 Jun DW, Kim KT, Lee OY, Chae JD, Son BK, Kim SH, et al. Association between small intestinal bacterial overgrowth and peripheral bacterial DNA in cirrhotic patients. *Dig Dis Sci* 2010; 55:1465–1471.
- 92 Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, Sanyal AJ, White MB, Monteith P, et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol* 2014; 60:940–947.
- 93 Bajaj JS, Ridlon JM, Hylemon PB, Thacker LR, Heuman DM, Smith S, et al. Linkage of gut microbiome with cognition in hepatic encephalopathy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302:G168–G175.
- 94 Palomero-Gallagher N, Zilles K. Neurotransmitter receptor alterations in hepatic encephalopathy: a review. *Arch Biochem Biophys* 2013; 536:109–121.
- 95 Felipo V. Hepatic encephalopathy: effects of liver failure on brain function. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14:851–858.
- 96 Elgadi KM, Meguid RA, Qian M, Souba WW, Abcouwer SF. Cloning and analysis of unique human glutaminase isoforms generated by tissue specific alternative splicing. *Physiol Genomics* 1999; 1:51–62.
- 97 Romero-Gómez M, Jover M, Del Campo JA, Royo JL, Hoyas E, Galán JJ, et al. Variations in the promoter region of the glutaminase gene and the development of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010; 153:281–288.
- 98 Albrecht J. Hepatic encephalopathy in our genes? *Ann Intern Med* 2010;153:335–336.
- 99 Mayer LB, Gruenhage F, Lammert F. A genetic variant in the promoter of Phosphate Activated Glutaminase (GLS) gene predicts the risk of developing Hepatic Encephalopathy. *J Hepatol* 2013; 58:216A.
- 100 Butt Z, Jadoon NA, Salaria ON, Mushtaq K, Riaz IB, Shahzad A, et al. Diabetes mellitus and decompensated cirrhosis: risk of hepatic encephalopathy in different age groups. *J Diabetes* 2013;5:449–455.
- 101 Kalaitzakis E, Olsson R, Henfridsson P, Hugosson I, Bengtsson M, Jalan R, et al. Malnutrition and diabetes mellitus are related to hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Liver Int* 2007; 27: 1194–1201.
- 102 Ampuero J, Ranchal I, del Mar Díaz-Herrero M, del Campo JA, Bautista JD, Romero-Gómez M. Role of diabetes mellitus on hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2013; 28:277–279.
- 103 Basu S, Zethelius B, Helmersson B, Berne C, Larsson A, Arnlov J. Cytokine-mediated inflammation is independently associated with insulin sensitivity measured by the euglycemic insulin clamp in a community-based cohort of elderly men. *Int J Clin Exp Med* 2011; 4:164–168.
- 104 Ampuero J, Ranchal I, Nuñez D, Díaz-Herrero MM, Maraver M, del Campo JA, et al. Metformin inhibits glutaminase activity and protects against hepatic encephalopathy. *PLoS One* 2012; 7:e49279.
- 105 Sigal SH, Stanca CM, Kontorinis N, Bodian C, Ryan E. Diabetes mellitus is associated with hepatic encephalopathy in patients with HCV cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1490–1496.
- 106 Cordoba J, Ventura-Cots M, Simón-Talero M, Amorós À, Pavesi M, Vilstrup H, et al. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Hepatol* 2014; 60:275–281.
- 107 Manuel Romero-Gómez M., Montagnese S. and Jalan R. Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *J Hepatology* 2015; 62:437–447.
- 108 Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: implications for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2009; 50:2014–2021.
- 109 Cordoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2011;54:1030–1040.
- 110 Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, Amodio P, Shawcross DL, Butterworth RF, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy—an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism

- (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33:739–747.
- 111 Montagnese S, Amodio P, Morgan MY. Methods for diagnosing hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a multidimensional approach. *Metab Brain Dis* 2004; 19:281–312.
 - 112 Hassanein TI, Hilsabeck RC, Perry W. Introduction to the Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm (HESA). *Dig Dis Sci* 2008; 53:529–538
 - 113 Guerit JM, Amantini A, Fischer C, Kaplan PW, Mecarelli O, Schnitzler A, et al. Neurophysiological investigations of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int* 2009; 29:789–796.
 - 114 Randolph C, Hilsabeck R, Kato A, Kharbanda P, Li YY, Mapelli D, et al. Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int* 2009; 29:629–635.
 - 115 Lauridsen MM, Jepsen P, Vilstrup H. Critical flicker frequency and continuous reaction times for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy: a comparative study of 154 patients with liver disease. *Metab Brain Dis* 2011; 26:135–139.
 - 116 Bajaj JS, Pinkerton SD, Sanyal AJ, Heuman DM. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology* 2012; 55:1164–1171
 - 117 Bajaj JS, Gillevet PM, Patel NR, Ahluwalia V, Ridlon JM, Kettenmann B, et al. A longitudinal systems biology analysis of lactulose withdrawal in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2012; 27:205–215
 - 118 Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Ruckert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001; 34:768–773
 - 119 Prakash RK, Brown TA, Mullen KD. Minimal hepatic encephalopathy and driving: is the genie out of the bottle? *Am J Gastroenterol* 2011; 106:1415–1416
 - 120 Bajaj JS, Stein AC, Dubinsky RM. What is driving the legal interest in hepatic encephalopathy? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:97–98
 - 121 Dhiman RK, Saraswat VA, Verma M, Naik SR. Figure connection test: a universal test for assessment of mental state. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10:14–23
 - 122 Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Haussinger D. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2002; 35:357–366.
 - 123 Romero-Gomez M, Cordoba J, Jover R, del Olmo JA, Ramirez M, Rey R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007; 45:879–885.
 - 124 Lauridsen MM, Thiele M, Kimer N, Vilstrup H. The continuous reaction times method for diagnosing, grading, and monitoring minimal/covert hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2013; 28:231–234.
 - 125 Bajaj JS, Hafeezullah M, Franco J, Varma RR, Hoffmann RG, Knox JF, et al. Inhibitory control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2008; 135:1591–1600.
 - 126 Bajaj JS, Thacker LR, Heumann DM, Fuchs M, Sterling RK, Sanyal AJ, et al. The Stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2013; 58:1122–1132.
 - 127 Amodio P, Del Piccolo F, Marchetti P, Angeli P, Iemmolo R, Caregaro L, et al. Clinical features and survival of cirrhotic patients with sub-clinical cognitive alterations detected by the number connection test and computerized psychometric tests. *Hepatology* 1999; 29:1662–1667
 - 128 Victor M, Adams RD, Cole M. The acquired (non Wilsonian) type of chronic hepatocerebral degeneration. *Medicine* 1965; 44:345–396.
 - 129 Montagnese S, Biancardi A, Schiff S, Carraro P, Carla V, Mannaioni G, et al. Different biochemical correlates for different neuropsychiatric abnormalities in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2010; 53:558–566.
 - 130 Lockwood AH. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004;19:345–349.
 - 131 Kramer L, Tribl B, Gendo A, Zauner C, Schneider B, Ferenci P, et al. Partial pressure of ammonia versus ammonia in hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2000; 31:30–34.
 - 132 Drolz A, Jäger B, Wewalka M, Saxa R, Horvatits T, Roedl K, et al. Clinical impact of arterial ammonia levels in ICU patients with different liver diseases. *Intensive Care Med* 2013;39:1227–1237.
 - 133 Huizenga JR, Gips CH, Conn HO, Jansen PL. Determination of ammonia in ear-lobe capillary blood is an alternative to arterial blood ammonia. *Clin Chim Acta* 1995; 239:65–70.
 - 134 Bersagliere A, Raduazzo ID, Schiff S, Gatta A, Merkel C, Amodio P, et al. Ammonia-related changes in cerebral electrogenesis in healthy subjects and patients with cirrhosis. *Clin Neurophysiol*. 2013; 124:492–496.
 - 135 Grønbaek H, Johnsen SP, Jepsen P, Gislum M, Vilstrup H, Tage-Jensen U, et al. Liver cirrhosis, other liver diseases, and risk of hospitalization for intracerebral haemorrhage: a Danish population-based case-control study. *BMC Gastroenterol* 2008; 8:16.
 - 136 Sherlock S, Summerskill WH, White LP, Phear EA. Portal-systemic encephalopathy; neurological complications of liver disease. *Lancet* 1954; 267:454–457.
 - 137 Montagnese S, Schiff S, Amodio P. A quick diagnosis of hepatic encephalopathy: fact or fiction? *Hepatology* 2014; 9:405-406.
 - 138 Córdoba J, Gottstein J, Blei AT. Chronic hyponatremia exacerbates ammonia-induced brain edema in rats after portacaval anastomosis. *J Hepatol* 1998; 29:589–594.
 - 139 Montagnese S, Merkel C, Amodio P. Encephalopathy or hepatic encephalopathy? *J Hepatol* 2012;57:928–929.].
 - 140 Rosenberg R, Renvillard SG, Hjerrild S. Organic delirious states and other psychiatric disorders: lessons for the hepatologists. *Metab Brain Dis* 2013; 28:235–238.
 - 141 American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition (DSM-

- IV). Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
- 142 Reade MC, Finfer S. Sedation and delirium in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2014; 370:444–454.
- 143 Van den Boogaard M, Schoonhoven L, van Achterberg T, van der Hoeven JG, Pickkers P. Haloperidol prophylaxis in critically ill patients with a high risk for delirium. *Crit Care* 2013; 17:R9.
- 144 Van Eijk MM, van Marum RJ, Klijn IA, de Wit N, Kesecioglu J, Slooter AJ. Comparison of delirium assessment tools in a mixed intensive care unit. *Crit Care Med* 2009; 37:1881–1885.
- 145 Van den Boogaard M, Pickkers P, Slooter AJ, Kuiper MA, Spronk PE, van der Voort PH, et al. Development and validation of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICU patients) delirium prediction model for intensive care patients: observational multicentre study. *BMJ* 2012; 344:e420.
- 146 Pisani MA, Kong SY, Kasl SV, Murphy TE, Araujo KL, Van Ness PH. Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180: 1092–1097.
- 147 Van den Boogaard M, Schoonhoven L, Evers AW, van der Hoeven JG, van Achterberg T, Pickkers P. Delirium in critically ill patients: impact on long-term health related quality of life and cognitive functioning. *Crit Care Med* 2012; 40:112–118.
- 148 Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy—definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35:716–721
- 149 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; 39:542–545
- 150 Riordan SM, Williams R. Gut flora and hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2010;362:1140–1142. doi: 10.1056/NEJMe1000850
- 151 Gerber T, Schomerus H. Hepatic encephalopathy in liver cirrhosis: pathogenesis, diagnosis and management. *Drugs* 2000; 60:1353–1370.
- 152 Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2004; 328:1046.
- 153 Riggio O, Varriale M, Testore GP, Di Rosa R, Di Rosa E, Merli M, et al. Effect of lactitol and lactulose administration on the fecal flora in cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12:433–436
- 154 Huang E, Esrailian E, Spiegel BM. The cost-effectiveness and budget impact of competing therapies in hepatic encephalopathy—a decision analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:1147–1161
- 155 Camma C, Fiorello F, Tine F, Marchesini G, Fabbri A, Pagliaro L. Lactitol in treatment of chronic hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Dig Dis Sci* 1993; 38:916–922.
- 156 Morgan MY, Hawley KE, Stambuk D. Lactitol vs. lactulose in the treatment of chronic hepatic encephalopathy. A double-blind, randomised, cross-over study. *J Hepatol* 1987; 4:236–244.
- 157 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* 2016 ;4:CD003044. doi: 10.1002/14651858.CD003044.pub3
- 158 Uribe M, Berthier JM, Lewis H, Mata JM, Sierra JG, García-Ramos G, et al. Lactose enemas plus placebo tablets vs. neomycin tablets plus starch enemas in acute portal systemic encephalopathy. A double-blind randomized controlled study. *Gastroenterology* 1981; 81:101–106.
- 159 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; 7:639–643.
- 160 Rahimi RS, Singal AG, Cuthbert JA, Rockey DG. A randomized trial of polyethylene glycol 3350-electrolyte solution (PEG) and lactulose for patients hospitalized with acute hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2012; 56:915A–916A, [abstr. 1546]
- 161 Wijdicks EF. Hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2016; 375:1660–1670. doi: 10.1056/NEJMra1600561.
- 162 Bajaj JS, Sanyal AJ, Bell D, Gilles H, Heuman DM. Predictors of the recurrence of hepatic encephalopathy in lactulose-treated patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31:1012–1017.
- 163 Patidar KR, Bajaj JS. Antibiotics for the treatment of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2013; 28:307–312.
- 164 Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010; 362:1071–1081.
- 165 Mullen KD, Sanyal AJ, Bass NM, Poordad FF, Sheikh MY, Frederick RT, et al. Rifaximin is safe and well tolerated for long-term maintenance of remission from overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12:1390–1397.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2013.12.021
- 166 Landis CS, Ghabril M, Rustgi V, Di Bisceglie AM, Maliakkal B, Rockey DC, et al. Prospective multicenter observational study of overt hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 2016; 61:1728–1734. doi: 10.1007/s10620-016-4031-7.
- 167 Orr JG, Currie CJ, Berni E, Goel A, Moriarty KJ, Sinha A, et al. The impact on hospital resource utilisation of treatment of hepatic encephalopathy with rifaximin-a. *Liver Int* 2016; 36:1295–1303. doi: 10.1111/liv.13111.
- 168 Kabeshova A, Ben Hariz S, Tsakeu E, Benamouzig R, Launois R. Costeffectiveness analysis of rifaximin-a administration for the reduction of episodes of overt hepatic encephalopathy in recurrence compared with

- standard treatment in France. *Therap Adv Gastroenterol* 2016; 9:473–482. doi:10.1177/1756283X16644249.
- 169 Kimer N, Krag A, Møller S, Bendtsen F, Gluud LL. Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40:123–132. doi: 10.1111/apt.12803.
- 170 Gluud LL, Dam G, Borre M, Les I, Cordoba J, Marchesini G, et al. Lactulose, rifaximin or branched chain amino acids for hepatic encephalopathy: what is the evidence? *Metab Brain Dis* 2013; 28:221–225.
- 171 Gluud LL, Dam G, Borre M, Les I, Cordoba J, Marchesini G, et al. Oral branched chain amino acids have a beneficial effect on manifestations of hepatic encephalopathy in a systematic review with meta-analyses of randomized controlled trials. *J Nutr* 2013; 143:1263–1268.
- 172 Gluud LL, Dam G, Les I, Córdoba J, Marchesini G, Borre M, et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (9):CD001939. doi:10.1002/14651858.CD001939.pub3.
- 173 Naylor CD, O'Rourke K, Detsky AS, Baker JP. Parenteral nutrition with branched-chain amino acids in hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Gastroenterology* 1989; 97:1033–1042.
- 174 Ventura-Cots M, Arranz JA, Simo9n-Talero M, Torrens M, Blanco A, Riudor E, et al. Safety of ornithine phenylacetate in cirrhotic decompensated patients: an open-label, dose-escalating, singlecohort study. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47:881–887.
- 175 Rahimi RS, Safadi R, Thabut D, Bajaj J, Bhamidimarri K, Pylsopoulos N, Potthoff A and Bukofze S. "STOP-HE: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of OCR-002 in Patients with Hepatic Encephalopathy" AASLD 2017; Abstract 502.
- 176 Rockey DC, Vierling JM, Mantry P, Ghabril M, Brown Jr RS, Alexeeva O, et al. HALT-HE Study Group. Randomized, double-blind, controlled study of glycerol phenylbutyrate in hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2014; 59:1073–1083
- 177 Leise MD, Poterucha JJ, Kamath PS, Kim WR. Management of hepatic encephalopathy in the hospital. *Mayo Clin Proc* 2014 ; 89:241–253.
- 178 Kircheis G, Nilius R, Held C, Berndt H, Buchner M, Gortelmeyer R, et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology* 1997; 25:1351–1360.
- 179 Bai M, Yang Z, Qi X, Fan D, Han G. L-ornithine-L-aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28:783–792.
- 180 Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1043–1050.
- 181 Patidar KR, Bajaj JS. Covert and overt hepatic encephalopathy: diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13: 2048–2061.
- 182 Lunia MK, Sharma BC, Sharma P, Sachdeva S, Srivastava S. Probiotics prevent hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12:1003–1008.
- 183 Saab S, Suraweera D, Au J, Saab EG, Alper TS, Tong MJ. Probiotics are helpful in hepatic encephalopathy: a meta-analysis of randomized trials. *Liver Int* 2016; 36:986–993.
- 184 Conn, H. O., C.M. Leevy, Z.R Vlahcevic, J.B. Rodgers, W.C. Maddrey, L. Seeff, L.L. Levy. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology* 1977; 72, 573-583.
- 185 Hawkins RA, Jessy J, Mans AM, Chedid A, DeJoseph MR. Neomycin reduces the intestinal production of ammonia from glutamine. *Adv Exp Med Biol* 1994; 368:125–134.
- 186 Morgan MH, Read AE, Speller DC. Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole. *Gut* 1982; 23:1–7.
- 187 Goulenok C, Bernard B, Cadranel JF, Thabut D, Di Martino V, Opolon P, et al. Flumazenil vs. placebo in hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:361–372.
- 188 Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, Gines P, Arroyo V, Jalan R. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology* 2013; 58:1836–1846.
- 189 Jalan R, Kapoor D. Reversal of diuretic-induced hepatic encephalopathy with infusion of albumin but not colloid. *Clin Sci (Lond)* 2004; 106: 467–474.
- 190 Simón-Talero M, García-Martínez R, Torrens M, Augustin S, Gómez S, Pereira G, et al. Effects of intravenous albumin in patients with cirrhosis and episodic hepatic encephalopathy: a randomized double-blind study. *J Hepatol* 2013;59:1184–1192.
- 191 Sen S, Davies NA, Mookerjee RP, Cheshire LM, Hodges SJ, Williams R, et al. Pathophysiological effects of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: a randomized controlled study. *Liver Transpl* 2004; 10:1109–1119.
- 192 Hassanein TI, Tofteng F, Brown Jr RS, McGuire B, Lynch P, Mehta R, et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46: 1853–1862.
- 193 Bañares R, Nevens F, Larsen FS, Jalan R, Albillos A, Dollinger M, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology* 2013; 57:1153–1162.
- 194 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* 2014; 174: 1727–1733.

- 195 Jawaro T, Yang A, Dixit D, Bridgeman MB. Management of hepatic encephalopathy: a primer. *Ann Pharmacother* 2016; 50:569–577.
- 196 Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, Cordoba J, Kata A, Montagnese S, et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: ISHEN practice guidelines. *Hepatology* 2013; 58:325–336.
- 197 Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:166–173.
- 198 Tandon P, Ney M, Irwin I, Ma MM, Gramlich L, Bain VG, et al. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: its prevalence and independent prognostic value. *Liver Transpl* 2012; 18:1209–1216.
- 199 Tsien CD, McCullough AJ, Dasarthy S. Late evening snack: exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27:430–441.
- 200 Plauth M, Cabre E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr*. 2006;25:285-94.
- 201 Mullen, K. D. & Dasarthy, S. Protein restriction in hepatic encephalopathy: necessary evil or illogical dogma? *J Hepatol*. 2004; 41: 147-148.
- 202 Ndraha S, Hasan I, Simadibrata M. The effect of L-ornithine L-aspartate and branch chain amino acids on encephalopathy and nutritional status in liver cirrhosis with malnutrition. *Acta Med Indones* 2011; 43:18–22.
- 203 Marchesini G, Bianchi G, Merli M, Amodio P, Panella C, Loguercio C, et al. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology* 2003; 124:1792–1801.
- 204 Marchesini G, Marzocchi R, Noia M, Bianchi G. Branched-chain amino acid supplementation in patients with liver diseases. *J Nutr* 2005; 135:1596S–1601S.
- 205 Muto, Y., Sato S., Watanabe A., Moriwaki H., Suzuki K., Kato A., Kato M., Nakamura T., Higuchi K., Nishiguchi S., Kumada H., Long-Term Survival Study (LOTUS) Group. Effects of oral branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Clin.Gastroenterol. Hepatol*. 2005; 3:705-713.
- 206 Als-Nielsen, B., Koretz, R. L., Kjaergard, L. L. & Gluud, C. Branched-chain amino acids for hepatic ncephalopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, issue 1. Art. No.: CD001939.doi:10.1002/14651858. CD001939 (2003).
- 207 Amodio P., Caregaro L., Pettenó E., Marcon M., Del Piccolo F. and Gatta A. Vegetarian diets in hepatic encephalopathy: facts or fantasies? *Dig. Liver Dis*. 2001; 33: 492-500
- 208 Lynn AM, Singh S, Congly SE, Khemani D, Johnson DH, Wiesner RH, et al. Embolization of portosystemic shunts for treatment of medically refractory hepatic encephalopathy. *Liver Transpl* 2016; 22:723–731.
- 209 Laleman W, Simon-Talero M, Maleux G, Perez M, Ameloot K, Soriano G, et al. Embolization of large spontaneous portosystemic shunts for refractory hepatic encephalopathy: a multicenter survey on safety and efficacy. *Hepatology* 2013; 57:2448–2457.
- 210 Naeshiro N, Kakizawa H, Aikata H, Kan H, Fujino H, Fukuhara T, et al. Percutaneous transvenous embolization for portosystemic shunts associated with encephalopathy: Long-term outcomes in 14 patients. *Hepatol Res* 2014; 44:740–749.
- 211 Zidi SH, Zanditenas D, Gelu-Siméon M, Rangheard AS, Valla DC, Vilgrain V, et al. Treatment of chronic portosystemic encephalopathy in cirrhotic patients by embolization of portosystemic shunts. *Liver Int* 2007; 27:1389–1393.
- 212 Singh S, Kamath PS, Andrews JC, Leise MD. Embolization of spontaneous portosystemic shunts for management of severe persistent hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2014; 59:735–736.
- 213 Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown Jr R, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology* 2014; 59:1144–1165.
- 214 Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl* 2013; 19:3–26
- 215 Herrero JI, Bilbao JI, Diaz ML, Alegre F, Inarrairaegui M, Pardo F, et al. Hepatic encephalopathy after liver transplantation in a patient with a normally functioning graft: treatment with embolization of portosystemic collaterals. *Liver Transpl* 2009; 15:111–114.
- 216 Campagna F, Montagnese S, Schiff S, Biancardi A, Mapelli D, Angeli P, et al. Cognitive impairment and electroencephalographic alterations before and after liver transplantation: what is reversible? *Liver Transpl* 2014; 20:977–986.
- 217 Chavarria L, Alonso J, García-Martínez R, Simón-Talero M, Ventura-Cots M, Ramírez C, et al. Brain magnetic resonance spectroscopy in episodic hepatic encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013; 33:272–277.
- 218 Garcia-Martinez R, Rovira A, Alonso J, Jacas C, Simón-Talero M, Chavarria L, et al. Hepatic encephalopathy is associated with posttransplant cognitive function and brain volume. *Liver Transpl* 2011; 17:38–46.
- 219 Mechtcheriakov S, Graziadei IW, Mattedi M, Bodner T, Kugener A, Hinterhuber HH, et al. Incomplete improvement of visuo-motor deficits in patients with minimal hepatic encephalopathy after liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10:77–83.
- 220 Sotil EU, Gottstein J, Ayala E, Randolph C, Blei AT. Impact of preoperative overt hepatic encephalopathy on neurocognitive function after liver transplantation. *Liver Transpl* 2009; 15:184–192.

- 221 Lucero C, Verna EC. The role of sarcopenia and frailty in hepatic encephalopathy management. *Clin Liver Dis* 2015; 19:507–528 .
- 222 Lai JC, Rahimi R, Verna EC, et al. Frailty associated with waitlist mortality independent of ascites and hepatic encephalopathy in a multi-center study. *Gastroenterology* 2019, 156: 1675–1682
- 223 Ney M, Tangri N, Dobbs B, et al. Predicting hepatic encephalopathy-related hospitalizations using a composite assessment of cognitive impairment and frailty in 355 patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 1506–1515
- 224 Barritt AS 4th, Fried MW, Hayashi PH. Persistent portosystemic shunts after liver transplantation causing episodic hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 2010; 55:1794–1798.
- 225 Abujudeh HH, Samanta AK, Cho KC, Klein KM, Bahramipour P, Koneru B. Images in liver transplantation. Spontaneous portosystemic shunting several years following liver transplantation: successful treatment via percutaneous embolization. *Liver Transpl* 2004; 10:324–326.
- 226 Amodio P, Biancardi A, Montagnese S, Angeli P, Iannizzi P, Cillo U, et al. Neurological complications after orthotopic liver transplantation. *Dig Liver Dis* 2007; 39:740–747.
- 227 Cortés-García, L. Papel de la nutrición en la encefalopatía hepática: es tiempo de cambiar. *Nutr. clin. diet. Hosp.* 2013; 33(2):89-97
- 228 Heron M. Deaths: leading causes for 2016. *Natl Vital Stat Rep* 2018; 67:1–77
- 229 Alsahhar J. S. and Rahimi R. S. Updates on the pathophysiology and therapeutic targets for hepatic encephalopathy. *Curr Opin Gastroenterol* 2019, 35:145–154
- 230 Angeli P., Bernardi M., Villanueva C. A., Francoz C., Mookerjee R. P., Trebicka J., Krag A., Laleman W. and Gines P. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatology* 2018;. 69: 406–460
- 231 Morando F, Maresio G, Piano S, Fasolato S, Cavallin M, Romano A, et al. How to improve care in outpatients with cirrhosis and ascites: a new model of care coordination by consultant hepatologists. *J Hepatol* 2013; 59:257–264.