

# Encefalopatía Hepática: Diagnóstico y Tratamiento en 2019

## *Hepatic Encephalopathy: Diagnosis And Treatment In 2019*

Andrés Felipe Morcillo Muñoz MD<sup>1</sup>, Jorge Alfredo Morcillo Muñoz MD<sup>2</sup>,  
David Alejandro Rodríguez Pantoja MD<sup>3</sup>, William Otero Regino MD<sup>4</sup>

### Resumen

La encefalopatía hepática (EH) es un síndrome clínico de alteraciones neuro-psiquiátricas secundario a la combinación variable de disfunción hepatocelular e hipertensión portal. Es una entidad ominosa, que marca alto riesgo de muerte en los pacientes con cirrosis, ya que su aparición se produce en estados avanzados de la misma. El espectro de manifestaciones va desde EH subclínica, que solo es diagnosticada por alteraciones en las pruebas neuro-psicométricas, hasta el coma. Actualmente el tratamiento tiene como blanco terapéutico el amonio, bien sea inhibiendo o disminuyendo su producción o aumentando su eliminación y las dos intervenciones más importantes son rifaximina y la lactulosa, las cuales tienen eficacia demostrada tanto en el manejo del episodio agudo como para evitar la recurrencia. En el 90% de los pacientes, se puede identificar un factor precipitante y hace parte del manejo de la entidad tratar simultáneamente ese factor. No obstante su amplia difusión, hay recomendaciones que carecen de evidencia suficiente para ser implementadas. Al igual que con otras complicaciones por hipertensión portal la encefalopatía hepática es una indicación de trasplante hepático.

**Palabras clave:** encefalopatía, lactulosa, rifaximina, cirrosis

### Abstract

Hepatic encephalopathy is a clinical syndrome of neuropsychiatric disturbances secondary to the variable combination of hepatocellular dysfunction and portal hypertension. It is an ominous entity, which marks a high risk of death in patients with cirrhosis, since its appearance occurs in advanced stages of it. The spectrum of manifestations ranges from subclinical EH, which is only diagnosed by alterations in neuro-psychometric tests, to coma. Currently, the treatment has ammonium as a therapeutic target, either inhibiting or decreasing its production or modifying its extraction and the two most important complications are rifaximin and lactulose, which have proven efficacy both in the management of the acute episode and in preventing recurrence. In 90% of patients, a precipitating factor can be identified and makes part of the entity's management treat that factor. Despite its wide recommendation, there are recommendations that lack enough evidence to be implemented. As with other complications of portal hypertension, hepatic encephalopathy is an indication of liver transplantation.

**Keywords:** encephalopathy, lactulose, rifaximin, cirrhosis.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 29, N° 1, 2020

### Introducción

La Encefalopatía Hepática (EH) es una disfunción cerebral secundaria a insuficiencia hepática y/o hipertensión portal.<sup>1,2</sup> Se manifiesta con alteraciones neuro-psiquiátricas que varían desde anomalías subclínicas hasta el coma.<sup>1-3</sup> En la medicina occidental la primera asociación entre alteraciones en el comportamiento y enfermedad hepática fue reconocida por Hipócrates hace más de 2000 años.<sup>4-5</sup> En ese entonces se pensaba que podría estar rela-

cionada con alteraciones humorales y ser el resultado de la relación entre la bilis y la irritabilidad,<sup>4</sup> lo cual sería “demostrado” posteriormente por Galeno en la Roma antigua.<sup>4</sup> Sin embargo, sólo hasta el siglo XVIII Morgagni describió un caso de EH en un noble de Venecia, quien presentaba episodios de lo que hoy se conoce como delirium hiperactivo, confirmando la presencia de cirrosis en la autopsia de dicho personaje.<sup>4</sup> Otros investigadores como Frerichs y Hann describieron y estudiaron de manera

<sup>1</sup>Residente de Neurología Clínica, grupo de investigaciones NEURONAL de la Universidad Nacional de Colombia

<sup>2</sup>Residente de Medicina Interna, semillero de Investigación Huellas, de la Universidad de Caldas.

<sup>3</sup>Médico Cirujano. Universidad Nacional de Colombia

<sup>4</sup>Profesor Titular de Medicina, Unidad de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional, Gastroenterólogo, Centro de Gastroenterología y Endoscopia, Bogotá Colombia.

Correspondencia:

Jorge Alfredo Morcillo Muñoz

Departamento clínico, Facultad Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas, Carrera 25 48-57- Sede Versalles, Manizales, Caldas

Teléfono: + 57 3165206442

E-mail: jamorcillom@outlook.com

experimental respectivamente la EH y alteraciones neurológicas hasta el estado de coma.<sup>4,6</sup> En la década de 1930, Courlet en Francia, estableció el papel del amonio como el inductor del estupor e incluso el estado de coma en pacientes con cirrosis.<sup>4</sup> Por su parte Sherlock en Londres avanzó en la descripción clínica, bases fisiopatológicas y tratamiento con antibióticos, siendo las tetraciclinas los primeros en ser utilizados.<sup>7</sup> Posteriormente Fazekas y su grupo acuñaron el término EH y adicionalmente reconocieron la forma “latente” o “asintomática,” identificable sólo por medio de pruebas psicométricas y/o neurofisiológicas como el electroencefalograma.<sup>8</sup> En la actualidad este cuadro de EH, se conoce como EH mínima (EHM).<sup>4</sup>

La EH es considerada una severa complicación clínica de la enfermedad hepática avanzada en donde también se incluyen entidades de importancia como la hemorragia varicosa, peritonitis bacteriana espontánea (PBE), y el síndrome hepatorenal.<sup>9</sup> Los pacientes afectados por esta patología metabólica cerebral presentan síntomas neurológicos variables, los cuales dependen del grado de insuficiencia hepática y de hipertensión portal.<sup>8-10</sup> El espectro de tales manifestaciones incluyen: somnolencia, disfunción psicomotora y/o sensitiva, alteración de la memoria, incremento en el tiempo de reacción, desorientación y en casos severos, coma.<sup>9,10</sup> No obstante de presentarse casos de falla hepática aguda, la mayoría de estos pacientes tienen cirrosis y con manifestaciones clínicas de enfermedad hepática avanzada como ascitis, ictericia y otras complicaciones dada su evolución crónica.<sup>1,9</sup>

La EH afecta la calidad de vida del paciente y la de sus familiares. Se encuentra en 10-14% de los pacientes al momento del diagnóstico de cirrosis y a los 5 años el 25% pueden tenerla.<sup>2-3,10</sup> Más del 40% de los cirróticos presentarán por lo menos un episodio y el 20-80% pueden tener encefalopatía mínima.<sup>3,11</sup>

El desarrollo y el curso de la EH manifiesta es impredecible y frecuentemente es un reto diagnóstico y terapéutico, ya que el diagnóstico diferencial es amplio y cuando el cuadro es severo, se necesita Unidad de Cuidado Intensivo (UCI) y la utilización de diferentes medicamentos.<sup>10</sup>

El objetivo del presente artículo es la revisión de los aspectos básicos de la EH, enfatizando en el diagnóstico, clasificación y tratamiento de la misma; con mención especial a la utilización de antibióticos no absorbibles.

### Metodología

Para realizar el presente trabajo, se hizo una búsqueda en Pubmed, de los últimos cinco años, utilizando los siguientes términos mesh: "Hepatic Encephalopathy," "Liver Cirrhosis," "Rifaximin" "Lactulose" "Nutritional Status" en múltiples combinaciones con los conectores AND, y OR. De los artículos encontrados, se eligieron, los que consideramos eran más relevantes y así mismo, se hizo una selección manual de la bibliografía de los artículos recuperados.

### Fisiopatología

La EH es una complicación de la disfunción hepatocelular asociada a grados variables de hipertensión portal.<sup>1,2,12</sup> En condiciones normales el amonio derivado de la degradación proteica en la mucosa intestinal y por bacterias colónicas, así como el procedente de la masa muscular, entra a la circulación portal para ser metabolizado a urea y glutamina en los hepatocitos.<sup>1-3,12-14</sup> En ese contexto la EH podría ocurrir por diferentes mecanismos a mencionar: A. Síntesis reducida de sustancias necesarias para el funcionamiento cerebral, B. Producción de sustancias encéfalo-patogénicas o sus precursores, C. Incapacidad para extraer o metabolizar sustancias tóxicas o sus precursores,<sup>12</sup> tal como el amonio, el cual al acumularse y llegar a la circulación sistémica es fundamental para la génesis de la EH.<sup>12,13</sup> La hipertensión portal, es la otra alteración primaria de esa patología, de la cual derivan entre otras cosas: 1. Aumento de la resistencia vascular intrahepática, que conlleva a diversas alteraciones a nivel de los sinusoides, tales como fibrosis, trombosis microvascular, disfunción del endotelio sinusoidal y activación de células estrelladas. 2. Vasodilatación esplácnica y sistémica con circulación hiperdinámica y formación de colaterales venosas, que además de la EH, origina varices gastroesofágicas con posibilidad de hemorragia varicosa, ascitis y síndrome hepatorenal asociado.<sup>14</sup>

Se han propuesto “falsos neurotransmisores” relacionados con un desequilibrio de aminoácidos, implicando al sistema dopaminérgico, siendo más aceptado el papel de la neurotransmisión inhibitoria mediada por GABA, demostrado en modelos animales de falla hepática fulminante, que por múltiples mecanismos, como la identificación de ligandos agonistas del receptor de BZD, llevan a un aumento del tono GABAérgico.<sup>12</sup> Un aumento de la síntesis de glutamina dentro de los astrocitos, a partir del amonio, con producción de edema de estas células y alteración de sus diferentes procesos metabólicos que originan “mensajes distorsionados” a las neuronas.<sup>13</sup> Además, hay disfunción de los receptores NMDA, KA, AMPA y metabotrópicos ligados a proteína G, con la consecuente reducción de la neurotransmisión excitatoria.<sup>12</sup> También se ha encontrado que en un rango específico de hiperamonemia se aumenta la afinidad del GABA y sus ligandos agonistas a su receptor de tipo A, así como disminución de su captación por los astrocitos, aumentando su disponibilidad a nivel sináptico.<sup>12</sup> Otro aspecto relacionado es el aumento en la síntesis de neuroesteroides mediada por el amonio vía receptor astrocítico de BZD tipo periférico que potencia la activación del receptor GABA tipo A, causando inhibición a través de la apertura de canal de cloro.<sup>12,13</sup> Las alteraciones mencionadas, finalmente producen neuroinflamación y encefalopatía.<sup>13</sup>

### Clasificación y Manifestaciones Clínicas

La EH se clasifica en tipos A, B y C de acuerdo a la etiología.<sup>3</sup> El tipo A es secundario a falla hepática aguda,

el B se asocia a cortocircuitos (“bypass”) portosistémicos y el tipo C es secundario a cirrosis.<sup>14</sup> En esta revisión, sólo se discutirá esta última forma de EH.

La severidad del cuadro clínico se determina con los criterios de West Haven, que la clasifica en cuatro grados:<sup>15</sup> I, II, III, IV, como se muestra en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Severidad de la EH.

| CWH incluida EHM | ISHEN      | Descripción   |
|------------------|------------|---|
| Mínima           | Encubierta | Alteraciones psicométricas o neuropsicológicas, demostrado en las pruebas, sin evidencia clínica de cambios mentales  |
| I                |            | Mínima falta de alertamiento<br>Euforia o ansiedad<br>Acortamiento del tiempo de atención, dificultad para sumar o restar, insomnio, somnolencia diurna (inversión del ritmo del sueño) |
| II               | Manifiesta | Letargia o apatía<br>Desorientación en tiempo<br>Cambio de personalidad obvio, Comportamiento inapropiado, Dispraxia<br>Asterixis   |
| III              |            | Somnolencia a estupor<br>Responde a estímulo<br>Confusión<br>Desorientación total<br>Comportamiento bizarro   |
| IV               |            | Coma  |

CWH: Clasificación West Haven. ISHEN: International Society for Hepatic Society and Nitrogen Metabolism

La alteración neurocognitiva se determina por la escala SONIC (Spectrum of Neuro-Cognitive Impairment in Cirrhosis).<sup>3</sup> El estado de consciencia se mide por la escala de coma de Glasgow.<sup>16</sup> No obstante el amplio uso de esas escalas, los resultados de los diferentes estudios son inconsistentes al aplicarse en las diferentes poblaciones.<sup>15</sup>

Clínicamente, la EH puede ser “encubierta” (“Covert”) que incluye la EH subclínica o mínima que es identificable sólo con pruebas especializadas; o “manifiesta” (“overt”), que van desde el grado II a IV.<sup>3</sup> Con base en su evolución temporal, se clasifica como episódica o recurrente, esto cuando los intervalos entre los episodios son de seis meses o menos y persistente cuando la alteración es permanente en el tiempo.<sup>3</sup>

En el abordaje del paciente con EH, es necesario tener en cuenta las entidades que presentan un cuadro similar tales como hemorragias intracerebrales, infecciones del sistema nervioso central (SNC), epilepsia no convulsiva, demencias, alteraciones psiquiátricas, uremia, disfunción tiroidea, hipoglucemia, estado hiperosmolar no cetósico, síndrome de Wernicke, abuso de sustancias psicoactivas y alteraciones hidroelectrolíticas,<sup>3,17,18</sup> como se muestra en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Diagnóstico diferencial.

| Entidades Neurológicas   | Entidades Metabólicas/Otras  |
|--|--|
| ECV, Hemorragia intracraneana  | Uremia   |
| Infección del SNC  | Estado hiperosmolar hiperglucémico   |
| Epilepsia no convulsiva  | Cetoacidosis diabética   |
| Demencias  | Disfunción tiroidea  |
| Delirium   | Alteraciones electrolíticas  |
| Estado psicótico agudo   | Alcohol: intoxicación aguda, síndrome de abstinencia, síndrome de Wernicke/Korsakoff |
| Lesiones cerebrales: Trauma, neoplasias, hidrocefalia de presión normal. | Medicamentos: benzodiacepinas, opioides, neurolépticos-                              |

ECV: Evento cerebro vascular, SNC: Sistema Nervioso Central

Cuando no se conoce el antecedente de cirrosis, el diagnóstico de EH, es de exclusión,<sup>3</sup> así de igual manera es necesario determinar las causas que precipitan a la EH, tales como el sangrado gastrointestinal, desequilibrios hidroelectrolíticos, estreñimiento, uso de benzodiacepinas, alcalosis metabólica, etc. Dichas causas pueden identificarse hasta en el 90% de los pacientes y por ello es fundamental que se investiguen de manera sistemática,<sup>3</sup> como se muestra en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Factores precipitantes de EH y tratamiento.

| Factor precipitante                      | Tratamiento   |
|--|---|
| Infección: líquido ascítico, urinaria    | Diagnóstico y tratamiento antibiótico   |
| Alteraciones electrolíticas              | Administración de electrolitos  |
| Medicamentos (Benzodiacepinas, opioides) | Suspender y antídoto específico   |
| Hemorragia digestiva                     | Identificar y tratar el origen  |
| Estreñimiento                            | Laxantes (Lactulosa)  |
| Alcalosis metabólica                     | Diagnosticarla y tratarla: suspender diuréticos eliminadores de potasio (furosemida)                              |
| Hipotensión                              | Tratar causa: deshidratación, paracentesis masiva   |
| Azoemia                                  | Administrar líquidos y suspender diuréticos   |
| Falla hepática aguda                     | Identificar causa: medicamentos y sustancias hepatotóxicas, hepatitis viral, reactivación de virus hepatotrópicos |

Al examen físico debe hacerse énfasis en la función cognitiva, buscando trastornos como desorientación progresiva en el tiempo y el espacio, hipoprosexia, hipocalculia, dispraxia y confusión.<sup>19</sup> En el comportamiento se pueden evidenciar cambios de personalidad como apatía,

irritabilidad y desinhibición, además de trastornos del ciclo sueño/vigilia con predominancia de somnolencia diurna; en cuanto a alteraciones motoras puede haber hipertonía, hiperreflexia y respuesta plantar flexora en pacientes no comatosos, e hiporreflexia cuando hay coma.<sup>17,19</sup> En los pacientes no comatosos, es frecuente encontrar signos extrapiramidales como hipomimia, rigidez, bradicinesia-hipocinesia, temblor parkinsoniano, disquinesias con disminución de los movimientos voluntarios; en contraste, la presencia de movimientos involuntarios similares a tics o corea raramente ocurren.<sup>3,19</sup> La asterixis está presente a partir del grado II y consiste básicamente en pérdida del tono postural.<sup>19</sup> No obstante, de ser comúnmente relacionado con la EH, no es exclusiva de esta patología y puede encontrarse en otras encefalopatías metabólicas como la uremia y también cuando hay hipoxia cerebral.<sup>17,19</sup>

### **Pruebas Neuro Psicométricas**

Se han recomendado este tipo de pruebas para la detección de EH mínima.<sup>3</sup> Entre esas pruebas, se encuentran las realizadas manualmente, como en la Escala Psicométrica de EH (PHES).<sup>10,21-23</sup> y las computarizadas como las pruebas de escaneo y de selección 1 y 2, la prueba de control inhibitorio, la de tiempo de reacción continua, la prueba de Stroop, la batería repetible para Evaluación del Estado Neurológico (RBANS), el sistema de evaluación computarizada de Investigación Droga Cognitiva (CDR) y más recientemente la prueba de “nombrar animales.”<sup>3,10,20-24</sup> Aún existe polémica sobre si se debe realizar una prueba manual o una computarizada para el diagnóstico de EH encubierta.<sup>24</sup> Un estudio reciente, multicéntrico con 437 pacientes no se encontraron diferencias significativas en el rendimiento diagnóstico entre estos dos enfoques.<sup>25</sup>

### **Laboratorios**

Los pacientes con cirrosis en comparación con controles sanos presentan niveles elevados de amonio sanguíneo y aumento de citoquinas inflamatorias como la IL-6, IL-18, TNF alfa, así como también de endotoxina sérica.<sup>26</sup> Los niveles de amonio sanguíneo, han sido correlacionados positivamente con el grado de EH, así los pacientes con grado 0 en su mayoría superan el límite superior normal (LSN) y los pertenecientes a grado 3 y 4 superarían 3 veces el LSN.<sup>23,25,27,28</sup> Sin embargo, su utilidad clínica es controvertida ya que su efecto deletéreo depende del grado de aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Diversos estudios han encontrado asociación entre la alteración de funciones neuropsicológicas con los niveles de endotoxina y citoquinas inflamatorias (TNF alfa, IL-1, IL-6, IL-8).<sup>29-31</sup>

### **Imágenes**

En la resonancia magnética (RM), en secuencias de T1, T2, se ha encontrado recuperación de la inversión de

líquido atenuado (FLAIR) e imagen ponderada de difusión (DWI); en la EH aguda se presentan hallazgos como hipointensidad leve en T1 e hiperintensidad difusa cortical en T2 y FLAIR, también hiperintensidad en DWI e hipointensidad en el mapa de coeficiente de difusión aparente (ADC), cuando la EH es crónica se evidencia edema cerebral de bajo grado e hiperintensidad en T1 de los núcleos basales asociadas a deposición excesiva de manganeso.<sup>32,33</sup>

Con la novedosa técnica de la morfometría basada en voxels (MBV), se ha encontrado una reducción del volumen en la materia gris y blanca del encéfalo de los pacientes con EH tanto manifiesta como encubierta, en áreas específicas como la frontal, cerebelosa posterior, occipital, cíngulo, etc.<sup>34-38</sup> También se ha encontrado aumento del volumen del tálamo, al parecer como efecto compensatorio.<sup>35,39,40</sup>

Mediante la secuencia de imágenes de tensor de difusión (DTI) y sus dos índices: la difusividad media (DM) y la anisotropía fraccional (AF), se han evidenciado alteraciones en la organización topológica de las redes cerebrales, específicamente en áreas de la sustancia blanca de los lóbulos frontal, occipital, límbico y en regiones subcorticales,<sup>41</sup> en otros estudios de DTI, así como los de coeficiente de transferencia de magnetización (MTR) y espectroscopia de resonancia magnética (ERM) se han observado hallazgos de edema cerebral del tipo intersticial y vasogénico, sin representar daño estructural significativo.<sup>21,27,35,39,42-45</sup>

El uso de imágenes funcionales en resonancia, como la del estado de reposo (fMRI) han evidenciado un aumento en la fluctuación de la amplitud de baja frecuencia y disminución de Clorina,<sup>45</sup> además de afectarse la conectividad entre regiones cerebrales elocuentes, como el lenguaje, audición y el habla, indicando una base metabólica para las alteraciones clínicas.<sup>46</sup> Además el marcaje de protones sanguíneos –“arterial spin labeled (ASL)- el dependiente del nivel de oxígeno sanguíneo (BOLD fMRI) han demostrado cambios en la perfusión y oxigenación cerebral, con diferencias en los distintos grados de EH.<sup>32,47,48</sup>

### **Electroencefalograma**

En el electroencefalograma (EEG) se han encontrado inicialmente anomalías en los ritmos de fondo como aparición de ondas en ritmo theta en ambos hemisferios, haciéndose constante en el trazado; subsecuentemente puede aparecer ritmo delta en regiones frontales y finalmente en las regiones posteriores de ambos hemisferios.<sup>49-51</sup> En el análisis espectral en el EEG, la frecuencia dominante media (FDM) en los pacientes con EH grado 0 y I manifiestan el pico en alfa, grado II en theta y delta y los de grado III y IV en delta.<sup>50,52</sup> Otra herramienta es el análisis de coherencia, la cual se incrementa en los pacientes con cirrosis y EH; presentando una coherencia incrementada en la banda Theta y Delta, y disminución en la Alfa y Beta.<sup>53,54</sup> Un estudio de casos y controles evidenció en 264 pacientes que incluso estas anomalías

en el EEG pueden presentarse sin evidencia de alteraciones en las pruebas psicométricas.<sup>51</sup>

### **Frecuencia Crítica de Parpadeo (FCP)**

En esta novedosa herramienta diagnóstica visual con utilidad pronóstica de mortalidad,<sup>55</sup> se ha evaluado en un meta análisis de 9 estudios, enrolando 622 pacientes con cirrosis/bypass portosistémico, que la FCP anormal tuvo una sensibilidad moderada -61%- y una especificidad alta -79%- para el diagnóstico de EH mínima, indicando que fue efectiva para discriminar pacientes con dicho trastorno de aquellos que no la presentaban, con potencial utilidad adyuvante como prueba de tamización.<sup>56</sup>

### **Tratamiento**

En el tratamiento de la entidad, es fundamental un adecuado manejo de la enfermedad hepática subyacente para poder disminuir la morbimortalidad y las recurrencias.<sup>3</sup> Por lo tanto, es prioritario identificar y corregir el factor precipitante e iniciar el tratamiento específico de la EH que consiste básicamente en inhibir la síntesis y/o la absorción del amonio/amoníaco.<sup>9,57,58</sup> Al respecto hay dos escenarios: el tratamiento dirigido al episodio agudo y el tratamiento o medidas dirigidas a evitar las recurrencias.

### **Tratamiento del Episodio Agudo**

El objetivo del tratamiento agudo será restablecer el estado mental del paciente, para lo cual se deben cumplir ciertos principios: 1. Corregir o remover el factor precipitante. 2. Minimizar la síntesis/absorción del amonio/amoníaco y 3. Valoración para trasplante hepático.<sup>9,59</sup> Los pacientes con enfermedad severa (grado III-IV), son incapaces de proteger su vía aérea y requieren idealmente ser manejados en la unidad de cuidados intensivos (UCI).<sup>3,60</sup>

### **Medicamentos: Antibióticos, Laxantes, L-Ornitina-L Aspartato (LOLA)**

#### ***Antibióticos no utilizados en la actualidad***

**Neomicina.** Es un medicamento aminoglucósido, con amplio espectro antimicrobiano, utilizado rutinariamente en el pasado<sup>61,62</sup> abandonado por sus efectos adversos a nivel renal y del oído medio.<sup>62</sup>

**Metronidazol.** Su espectro de acción incluye bacteroides y otros anaerobios.<sup>61</sup> Tiene eficacia comparable a neomicina<sup>62</sup> y lactulosa.<sup>63</sup> Tiene efectos adversos, por lo cual sólo se recomienda por cortos periodos de tiempo.<sup>3,64-66</sup> para disminuir el riesgo de neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad.<sup>3,64-66</sup>

**Vancomicina.** Se utiliza por vía oral,<sup>63,65</sup> especialmente en el paciente que no responden a lactulosa.<sup>67</sup> Actúa contra las bacterias Gram positivas.<sup>61</sup> Hay pocos estudios y por el riesgo de incrementar la incidencia del Enterococo resistente a vancomicina, así como su alto costo, no se recomienda su utilización rutinaria.<sup>65</sup>

### ***Antibiótico actual***

**Rifaximina.** Es antibiótico intraluminal, con mínima absorción sistémica (<0.4%) (69-70) y muy seguro,<sup>9</sup> considerado en la actualidad el antibiótico de elección recomendado por las más importantes guías de práctica clínica.<sup>3,60</sup> Es un antibiótico semi-sintético derivado de la rifamicina, similar a la rifampicina.<sup>71</sup> Es efectivo contra bacterias Gram positivas y Gram negativas, aerobios y anaerobios.<sup>72</sup> Su mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis de ARN bacteriano.<sup>70,72-73</sup> Es eficaz en el tratamiento de la EH mínima,<sup>74</sup> así como del episodio agudo de la EH y la prevención de la recurrencia de la misma. Los mecanismos considerados claves para su eficacia incluyen la disminución en la producción de amonio al eliminar los microorganismos "amoniogénicos,"<sup>69-73,75-76</sup> modificación de la microbiota intestinal, reducción de endotoxemia y los ácidos biliares secundarios.<sup>71,77</sup> Tiene mínimos efectos secundarios entre los cuales se encuentran cefalea, dolor abdominal, flatulencia, estreñimiento, náuseas y vómito.<sup>75-78</sup> En los pacientes con cirrosis es un antibiótico seguro que carece de los diferentes efectos adversos de los antimicrobianos tradicionalmente utilizados antiguamente en la EH (neomicina, metronidazol, vancomicina, etc).<sup>75,76</sup> La presencia de resistencia al medicamento en la actualidad es poco frecuente y se resuelve a los 5 días de retirado el mismo, lo que podría significar más probablemente presencia temporal de dichas cepas y no colonización por las mismas.<sup>77,78</sup> En EH manifiesta<sup>63</sup> el número necesario a tratar (NNT) es 5<sup>79</sup> y en la prevención de nuevos episodios NNT de 4.<sup>9</sup> Comparada con placebo, reduce de manera significativa las hospitalizaciones por EH, así como también la duración de las mismas.<sup>9</sup> La agencia de administración de alimentos y medicamentos (FDA) ha aprobado su uso para el episodio agudo y para evitar las recurrencias.<sup>80</sup> Los pacientes cirróticos tienen aumento de la permeabilidad gastrointestinal y pueden presentar una mayor absorción sistémica de la rifaximina comparados con los no cirróticos, aunque se desconoce el impacto que esto pudiera tener cuando se administra durante largos periodos en aquellos pacientes.<sup>77</sup> En el paciente cirrótico y sin EH, también ha demostrado que mejora la calidad de vida, disminuye la severidad de la insuficiencia hepática en pacientes que están en lista de espera para trasplante y disminuye la mortalidad.<sup>9,70</sup> El mecanismo para estos nuevos beneficios parece ser su eficacia para eliminar el sobre crecimiento bacteriano y la disbiosis presente en los pacientes cirróticos.<sup>67,70,81</sup> La rifaximina se administra en dosis de 400 mg 3 veces al día o 550 mg 2 veces al día, vía oral durante 7-14 días, según la respuesta clínica.<sup>61,67</sup>

### ***Laxantes***

**Lactulosa.** En el pasado se consideraba que era ineficaz en el episodio agudo, sin embargo, en un reciente

meta-análisis, se demostró lo contrario.<sup>82</sup> Es considerada una sustancia, fundamental de “primera línea” en el tratamiento de la EH, tanto para la EH mínima,<sup>74</sup> como la manifiesta en el episodio agudo y para evitar las recurrencias.<sup>3,58-63</sup> Es un disacárido sintético (Galactósido-fructosa), no absorbible,<sup>64</sup> que al llegar al colon, la microbiota lo metaboliza y genera múltiples efectos benéficos, tales como: inhibición de la síntesis de amonio (por inhibición de la glutaminasa intestinal), aumento de los microorganismos que metabolizan el amonio, aumenta la producción de ácidos grasos de cadena corta, que a su vez aumentan la osmolaridad del colon y favorecen la diarrea y adicionalmente disminuyen el pH intraluminal, favoreciendo que el amonio presente en la sangre, “se dialice” hacia el intestino y se expulse con las heces.<sup>79,82-84</sup>

Además de mejorar la EH, también tiene múltiples beneficios en el paciente cirrótico sin EH.<sup>83</sup> Entre los beneficios en el paciente cirrótico sin EH, se ha demostrado que disminuye la mortalidad, disminuye la probabilidad de sangrado varicoso, así como también del síndrome hepatorenal y la peritonitis bacteriana espontánea.<sup>83</sup> El NNT para el episodio agudo de EH, para evitar recurrencia y para evitar mortalidad es de 4, 6 y 20 respectivamente.<sup>79</sup> En un meta-análisis reciente que incluyó a 2276 pacientes se demostró la superioridad de la terapia combinada de lactulosa y rifaximina versus lactulosa sola en el episodio agudo con respecto a mejoría clínica, estancia hospitalaria y mortalidad.<sup>85</sup> Los efectos colaterales más frecuentes son gases, distensión abdominal y diarrea, los cuales son leves y rara vez obligan a suspenderla.<sup>86,87</sup>

La dosis de la lactulosa usualmente utilizada es de 16,7 gramos en sobres de 25 mL, administrada vía oral cada 12 horas inicialmente, titulando hasta lograr 2-3 deposiciones blandas al día y continuar con la dosis individualizada para lograr este objetivo.<sup>61,67</sup>

### **Polietilenglicol**

Se ha evaluado el polietilenglicol (PEG) como tratamiento para el episodio agudo de EH, debido a su efecto laxante y en la reducción de los niveles de amonio.<sup>88</sup> En un pequeño estudio realizado en Texas, (Estados Unidos), fue igual de seguro pero superior a la terapia estándar con Lactulosa en la mejoría del episodio agudo de EH,<sup>89</sup> en general en estos pacientes es mayor al 90%.<sup>89,90</sup> sin embargo por el momento no se recomienda el uso de este medicamento de manera rutinaria.<sup>3,61</sup>

### **L-Ornitina L-Aspartato (LOLA)**

Este suplemento actúa en el ciclo de la urea, aumentando la síntesis de glutamina y por verse mecanismo, la toxicidad del amonio, disminuyendo sus niveles y su actividad.<sup>67,81</sup> Su eficacia ha sido demostrada tanto en el episodio agudo de EH,<sup>81,89-92</sup> como en la profilaxis secundaria.<sup>93</sup> Inicialmente se consideró eficaz cuando se

administraba por vía intravenosa.<sup>94</sup> En un meta análisis reciente,<sup>95</sup> que LOLA fue significativamente más eficaz para mejorar el estado mental de todas las formas de EH (RR 1.36 (IC 95% 1.10-1.69),  $p = 0.005$ ) y para disminuir los niveles sanguíneos de amonio. Otro meta análisis<sup>96</sup> reciente, encontró que tanto la forma oral como parenteral de LOLA, redujeron significativamente la progresión de la EH mínima a EH manifiesta (RR 0.23 IC95% 0.07-0.73), así como también para prevención secundaria (RR: 0.389 IC95%: 0.174–0.870) y prevención primaria después de sangrado varicoso agudo (RR 0.42 IC 95% 0.03-0.98). En la práctica diaria, estaría indicada como coadyuvante cuando fracasa la terapia inicial con lactulosa y rifaximina.<sup>3</sup>

### **Zinc**

Es un cofactor de las enzimas del ciclo de la urea y su deficiencia puede precipitar episodios de EH.<sup>50</sup> Aumenta la síntesis de urea a partir de amonio<sup>97</sup> y se ha encontrado eficaz para mejorar el desempeño en las pruebas neuro psicométricas a largo plazo, cuando se administra con la lactulosa.<sup>98</sup>

### **Nitazoxanida**

Es un antiparasitario que tiene actividad contra bacterias anaerobias, helmintos y protozoarios intestinales.<sup>99</sup> Se ha encontrado eficaz en el tratamiento administrada conjuntamente con lactulosa para mejorar la calidad de vida y el estado mental.<sup>100</sup> Es un medicamento seguro y bien tolerado.<sup>100</sup> No está claro, en qué momento se indicaría su utilización.

### **Nutrición**

La mayoría de pacientes con cirrosis presentan malnutrición,<sup>10</sup> ocurriendo en el 60-70% según el método utilizado para la evaluación nutricional,<sup>101</sup> además de sarcopenia;<sup>102</sup> dichas alteraciones son más frecuentes cuando la cirrosis es de etiología alcohólica,<sup>101</sup> ya que la disminución de la masa muscular impide que ese tejido ayude a metabolizar el amonio cuando hay insuficiencia hepática;<sup>103</sup> así entonces la malnutrición incrementa el riesgo de presentar EH.<sup>104</sup> Se ha encontrado que las dietas hipoproteicas son perjudiciales y no benéficas, como se pensaba en el pasado y la malnutrición asociada aumenta la mortalidad en los cirróticos.<sup>102</sup> Se ha encontrado que dietas bajas en proteína, retardan la recuperación del episodio agudo de EH disminuyendo la calidad de vida en seguimientos a seis meses.<sup>105</sup>

Las dietas ricas en aminoácidos ramificados y pobres en aminoácido aromáticos no tienen utilidad en el manejo de la EH para mejorar la sobrevida, la calidad de vida o el estado nutricional.<sup>106</sup> En un pequeño ensayo clínico de México, se encontró que esta mezcla de aminoácidos, mejoró el estado nutricional,<sup>107</sup> en contraste con los resultados de meta análisis.<sup>106</sup>

### Otras terapias.

Hasta el momento no hay estudios que demuestren la eficacia de prebióticos, probióticos, como tampoco suficiente evidencia el trasplante fecal,<sup>3,91</sup> aunque pequeños estudios han demostrado que el trasplante fecal puede ser seguro y eficaz,<sup>108,109</sup> probablemente por la restauración del microbioma.<sup>109</sup> El trasplante fecal, podría ser una terapia conforme se incrementa la resistencia a los antibióticos por el uso indebido de los mismos.<sup>110</sup> Sin embargo, la controversia está planteada por los potenciales efectos adversos de ese tratamiento,<sup>111</sup> además de que todavía no se ha determinado claramente su seguridad en los pacientes con cirrosis.<sup>112</sup>

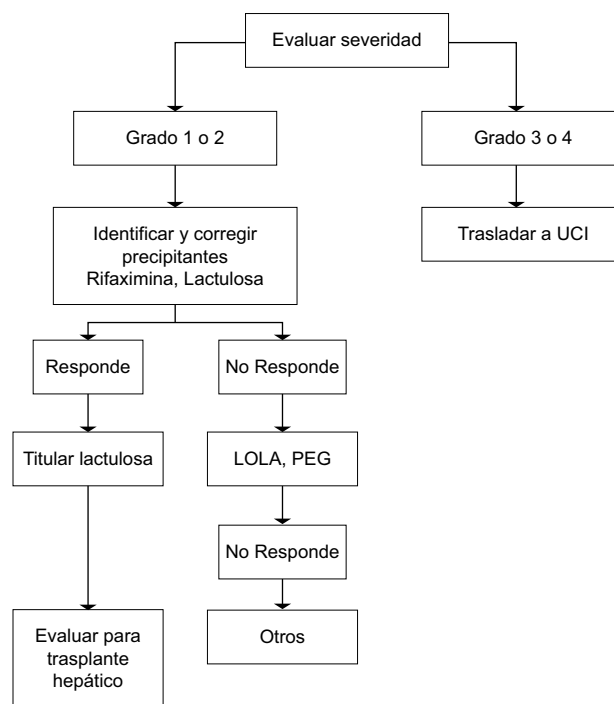
### Profilaxis Primaria y de Las Recurrencias de la EH.

La profilaxis primaria de la EH manifiesta no está indicada de manera rutinaria en los pacientes cirróticos,<sup>3</sup> excepto para aquellos que presenten alto riesgo para la misma, así como los que desarrollen cualquier otra complicación aguda de la cirrosis, por ejemplo peritonitis bacteriana espontánea, hemorragia gastrointestinal, alteraciones electrolíticas, constipación, etc.<sup>3,113</sup> La profilaxis de la recurrencia de la EH manifiesta, después de un episodio previo, es recomendada y se hace con lactulosa y rifaximina.<sup>3,114</sup> De igual forma se recomienda una optimización nutricional con una ingesta proteica de 1.2-1.5 g/kg/día y una ingesta calórica de 35-40 kcal/kg/día.<sup>97,108</sup> Hasta el momento no hay guías para evitar la EH mínima, sin embargo, la lactulosa es el medicamento que ha mostrado ser eficaz en la prevención del episodio de EH manifiesta y la reversión de la EH mínima.<sup>113</sup> La Rifaximina, LOLA, y los probióticos han mostrado resultados preliminares benéficos en la mejoría de la EH mínima.<sup>113,114</sup>

### Conclusiones

La EH es la consecuencia de la combinación variable de disfunción hepatocelular e hipertensión portal. Es una entidad ominosa, que marca alto riesgo de muerte en los pacientes con cirrosis, ya que su aparición se produce en estados avanzados de la cirrosis. El espectro de manifestaciones va desde EH subclínica, que solo es diagnosticada por alteraciones en las pruebas neuro-psicométricas, hasta el coma. Actualmente el tratamiento tiene como blanco terapéutico el amonio, bien sea para inhibir o disminuir su producción o aumentar su eliminación y las dos intervenciones más importantes son rifaximina y la lactulosa. En el 90% de los pacientes, se puede identificar un factor precipitante. No obstante su amplia utilización, hay recomendaciones que carecen de evidencias de suficiente para ser implementadas. En la figura 1, se muestra el enfoque terapéutico de le EH en la sala general de hospitalización.

Figura 1. Tratamiento de la encefalopatía hepática en la sala general.



### Referencias

1. Muñoz SJ. Hepatic Encephalopathy. *Med Clin N Am.* 2008; 92: 795–812.
2. Clayton M. Hepatic Encephalopathy: causes and health-related burden. *Br J Nurs.* 2018;27(Suppl 3):S4-S6.
3. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic Encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline By the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the liver. *Hepatology.* 2014; 60: 715-35.
4. Amodio P. Hepatic encephalopathy: historical remarks. *J Clin Exp Hepatol.* 2015; 5 (Suppl 1): S4-6.
5. Moffat J. Prognostics and Prorrhethics of Hippocrates Translated from the Original Greek. London (UK): Bensley; 1788.
6. Murchinson C. Translation of the Clinical Traetise on Diseases of the Liver by Frerichs F.T. London: The New Sydenham Society; 1860.
7. Sherlock S, Summerskill WHJ, White LP, Phear EA. Portal-systemic encephalopathy. Neurological complications of liver disease. *Lancet.* 1954;267:453–457.
8. Fazekas JE, Ticktin HE, Shea JG. Effects of L-Arginine on hepatic encephalopathy. *Am J Med Sci.* 1957;234:462–467.
9. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2010; 362(12):1071-81.
10. Shawcross DL. Diagnosis and management of hepatic Encephalopathy. *Br J Nurs.* 2018;27(Sup3):S7-S13.

11. Bannister CA, Orr JG, Reynolds AV, et al. Natural history of patients taking Rifaximin-a- for recurrent hepatic encephalopathy and risk of future overt episodes and mortality: A post-hoc analysis of Clinical trials data. *Clin Ther.* 2016; 38 (5):1081-1089.
12. Jones EA, Mullen KD. Theories of the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis.* 2012; 16:7-26.
13. Wijdicks EF. Hepatic Encephalopathy. *N Engl J Med.* 2016; 375 (17):1660-1670.
14. McConell M, Iwakiri Y. Biology of portal hypertension. *Hepatology.* 2018;12(Suppl 1):11-23
15. Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: implications for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2009; 50(6):2014-21.
16. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impairment consciousness: a practical scale. *Lancet.* 1974;2:81-84.
17. Montagnese S, Amodio P, Morgan MY. Methods for diagnosing hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a multidimensional approach. *Metab Brain Dis.* 2004;19(3-4):281-312
18. Flamm SL. Hot topics in primary care: Diagnosis of cirrhosis and evaluation of hepatic encephalopathy: common errors and their significance for the PCP. *J Fam Pract.* 2017; 66(Suppl):S34-S39.
19. Ferenci P, Hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Rep.* 2017; 5(2):138-147.
20. Kappus MR, Bajaj JS. Covert hepatic encephalopathy: not as minimal as you might think. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012; 10(11):1208-19.
21. Weissenborn, K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs.* 2019; 79(Suppl 1):5-9
22. Kenston SSF, Song X, Li Z, et al. Mechanistic insight, diagnosis, and treatment of ammonia-induced hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019; 34(1):31-39.
23. Amodio, P. Hepatic encephalopathy: Diagnosis and management. 2018;38 (6): 966-975.
24. Labenz C, Beul L, Toenges, G. Validation of the simplified Animal Naming Test as primary screening tool for the diagnosis of covert hepatic encephalopathy. *Eur J Intern Med.* 2019; 60: 96-100.
25. Duarte-Rojo A, Allampati S, Thacker LR. et al. Diagnosis of covert hepatic encephalopathy: a multicenter study testing the utility of single versus combined testing *Metab Brain Dis.* 2019;34: 289-295.
26. Jain L, Sharma BC, Srivastava S, et al. Serum endotoxin, inflammatory mediators, and magnetic resonance spectroscopy before and after treatment in patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013; 28(7):1187-93.
27. Odeh M, Sabo E, Srugo I, et al. Relationship between tumor necrosis factor-alpha and ammonia in patients with hepatic encephalopathy due to chronic liver failure. *Ann Med.* 2005; 37(8):603-12.
28. Ong JP, Aggarwal A, Krieger D, et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am J Med.* 2003; 114(3):188-93.
29. Odeh M, Sabo E, Srugo I, et al. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha correlate with severity of hepatic encephalopathy due to chronic liver failure. *Liver Int.* 2004; 24(2):110-6.
30. Krabbe KS, Reichengberg A, Yirmiya R, et al. Low-dose endotoxemia and human neuropsychological functions. *Brain Behav Immun.* 2005; 19(5):453-60.
31. Montoliu C, Piedrafita B, Serra MA, et al. IL-6 and IL-18 in blood may discriminate cirrhotic patients with and without minimal hepatic encephalopathy. *J Clin Gastroenterol.* 2009; 43(3):272-9.
32. Zhang XD, Zhang LJ. Multimodal MR in hepatic encephalopathy: state of the art. *Metab Brain Dis.* 2018 33(3):661-671.
33. Guo, RM., Li, QL., Zhong, L., et al. Brain MRI findings in acute hepatic encephalopathy in liver transplant recipients. *Acta Neurol Belg.* 2018; 118(2): 251-258 .
34. Guevara M, Baccaro ME, Gómez-Ansón B, et al. Cerebral magnetic resonance imaging reveals marked abnormalities of brain tissue density in patients with cirrhosis without overt hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2011; 55(3):564-573.
35. Qi R, Zhang J, Zhong J, et al. Grey and white matter abnormalities in minimal hepatic encephalopathy: a study combining voxel-based morphometry and tract-based spatial statistics. *Eur Radiol.* 2013; 23(12):3370-8.
36. Chen HJ, Zhu XQ, Shu H, et al. Structural and functional cerebral impairments in cirrhotic patients with a history of overt hepatic encephalopathy. *Eur J Radiol.* 2012; 81(10): 2463-9.
37. Iwasa M, Mifuji-Moroka R, Kuroda M, et al. Regional reduction in gray and white matter volume in brains of cirrhotic patients: voxel based analysis of MRI. *Metab Brain Dis.* 2012; 27(4):551-7.
38. Wang M, Cui J, Liu Y, et al. Structural and functional abnormalities of vision-related brain regions in cirrhotic patients: a MRI study. *Neuroradiology.* 2019 - 61(6):695-702.
39. Kale RA, Gupta RK, Saraswat VA, et al. Demonstration of interstitial cerebral edema with diffusion tensor MR imaging in type C hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2006; 43(4):698-706.
40. Lu CQ, Jiao Y, Meng XP, et al. Structural change of thalamus in cirrhotic patients with or without minimal hepatic encephalopathy and the relationship between thalamus volume and clinical indexes related to cirrhosis. *Neuroimage Clin.* 2018;20: 800-807.
41. Chen HJ, Shi HB, Jiang LF, et al. Disrupted topological organization of brain structural network associated with prior overt hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. *Eur Radiol.* 2018 - 28(1): 85-95.



42. Poveda MJ, Bernabeu A, Concepcion L, et al. Brain edema dynamics in patients with overt hepatic encephalopathy A magnetic resonance imaging study. *Neuroimage*. 2010; 52(2):481-7.
43. Chavarria L, Alonso J, Garcia-Martinez R, et al. Brain magnetic resonance spectroscopy in episodic hepatic encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013; 33 (2):272-277.
44. Grover VP, Crossey MM, Fitzpatrick JA. Quantitative magnetic resonance imaging in patients with cirrhosis: a cross-sectional study. *Metab Brain Dis*. 2016; 31 (6):1315-1325.
45. Lu L, Wang J, Zhang L, et al. Disrupted metabolic and functional connectivity patterns of the posterior cingulate cortex in cirrhotic patients: a study combining magnetic resonance spectroscopy and resting-state functional magnetic resonance imaging. *Neuroreport*. 2018;29(12):993-1000.
46. Zhang D, Tu L, Zhang L. Subnetwork mining on functional connectivity network for classification of minimal hepatic encephalopathy. *Brain Imaging Behav*. 2018;12(3):901-911.
47. Zhang G, Cheng Y, Shen W, et al. Brain Regional Homogeneity Changes in Cirrhotic Patients with or without Hepatic Encephalopathy Revealed by Multi-Frequency Bands Analysis Based on Resting-State Functional MRI. *Korean J Radiol*. 2018; 19(3): 452–462.
48. Zheng G, Lu H, Yu W, et al. Severity-specific alterations in CBF, OEF and CMRO2 in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *Eur Radiol*. 2017; 27(11):4699-4709.
49. Parsons-Smith BG, Summerskill WH, Dawson AM, et al. The electroencephalograph in liver disease. *Lancet*. 1957; 273 (7001):867-71.
50. Van der Rij CC, Schalm SW, De Groot GH, et al. Objective measurement of hepatic encephalopathy by means of automated EEG analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1984; 57(5):423-6.
51. Olesen SS, Jackson CD, Gram M, et al. Cortical networks are disturbed in people with cirrhosis even in the absence of neuropsychometric impairment. *Clin Neurophysiol*. 2019;130(3):419-427
52. Formentin C, De Rui M, Zoncapè M., et al. The psychomotor vigilance task: Role in the diagnosis of hepatic encephalopathy and relationship with driving ability. *J Hepatol*. 2019; 70 (4):648-657.
53. Singh J, Sharma BC, Maharshi S, et al. Spectral electroencephalogram in liver cirrhosis with minimal hepatic encephalopathy before and after lactulose therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016; 31 (6):1203-9.
54. Marchetti P, D'Avanzo C, Orsato R, et al. Electroencephalography in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2011; 141(5):1680-9.e 1-2.
55. Barone M, Shahini E, Iannone A, et al. Critical flicker frequency test predicts overt hepatic encephalopathy and survival in patients with liver cirrhosis. *Dig Liver Dis*. 2018; 50(5):496-500
56. Torlot FJ, McPhail MJ, Taylor-Robinson SD. Meta-analysis: The diagnostic accuracy of critical flicker frequency in minimal hepatic encephalopathy. *Ailment Pharmacol Ther*. 2013; 37(5):527-36.
57. Corless L, Brew I. Patient pathway: the ideal approach. *Br J Nurs*. 2018;27 (Suppl 3): S14-S19.
58. Wright G, Jalan R. Management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007; 21:95-110.
59. Basile AS, Jones EA, Skolnick P. The pathogenesis and treatment of hepatic encephalopathy: evidence for the involvement of benzodiazepine receptor ligands. *Pharmacol Rev*. 1991; 20:159-164.
60. Fukui H, Saito H, Ueno Y, et al. Evidenced-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2015. *J Gastroenterol*. 2016; 51: 629-50.
61. Jawaro T, Yang A, Dixit D, et al. Management of Hepatic Encephalopathy: A Primer. *Ann Pharmacother*. 2016; 50(7): 569-77.
62. Greenberg LH, Momary H. Audiototoxicity and neprototoxicity due to orally administered neomycin. *JAMA*. 1965; 194:827-8.
63. Als-Nielsen B, Gluud L, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2004; 328:1046-50.
64. Morgan MH, Read AE, Speller DC. Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole. *Gut*. 1982; 23(1):1–7.
65. Patidar KR, Bajaj JS. Antibiotics for the Treatment of Hepatic Encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2013; 28(2): 307–312.
66. Mekky MA, Riad AR, Gaber MA, et al. Rifaximin versus metronidazole in management of acute episode of hepatic encephalopathy: An open labeled andomized clinical trial. *Arab Journal of Gastroenterology*. 2018; 19: 76–79.
67. Fukui H. Gut Microbiome-based Therapeutics in Liver Cirrhosis: Basic Consideration for the Next Step. *J Clin Transl Hepatol* 2017;5(3):249–260.
68. Tarao K, Ikeda T, Hayashi K, et al. Successful use of vancomycin hydrochloride in the treatment of lactulose resistant chronic hepatic encephalopathy. *Gut*. 1990; 31(6):702–706.
69. Blandizzi C, Viscomi GC, Marzo A, et al. Is generic rifaximin still a poorly absorbed antibiotic? A comparison of branded and generic formulations in healthy volunteers. *Pharmacol Res*. 2014;85:39–44. 12.
70. Scarpignato C, Pelosini I. Experimental and Clinical Pharmacology of Rifaximin, a Gastrointestinal Selective Antibiotic. *Digestión*. 2006;73 (Suppl 1): 13-27.
71. Calanni F, Renzulli C, Barbanti M, et al. Rifaximin: beyond the traditional antibiotic activity. *J Antibiot (Tokyo)*. 2014; 67: 667-70.
72. Artsimovitch I, Vassilyeva MN, Svetlov D, et al. Allos-teric modulation of the RNA poly-merase catalytic reaction is an essential component of transcription control by rifamycins. *Cell* 2005; 122: 351–363.

73. Umezawa H, Mizuno S, Yamazaki H, et al. Inhibition of DNA dependent RNA synthesis by rifamycins. *J Antibiot. (Tokyo)*. 1968; 21(3):234-6.
74. Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP, et al. Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME Trial). *Am J Gastroenterol*. 2011; 106(2):307-16.
75. Sanchez-Delgado J, Miquel M. Papel de la rifaximina en el tratamiento de la encefalopatía hepática. *Gastroenterol Hepatol*. 2015; 39 (4): 282-92.
76. Ponziani FR, Gerardi V, Pecere S, et al. Effect of rifaximin on gut microbiota composition in advanced liver disease and its complications. *World J Gastroenterol* 2015; 21(43): 12322-33.
77. Schulz C, Schütte K, Vilchez-Vargas R, et al. Long-Term Effect of Rifaximin with and without Lactulose on the Active Bacterial Assemblages in the Proximal Small Bowel and Faeces in Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy. *Dig Dis*. 2019;37(2):161-169.
78. Zhu GQ, Shi KQ, Huang S, et al. Systematic review with network meta-analysis: the comparative effectiveness and safety of interventions in patients with overt hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 41: 624–635
79. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Nonabsorbable Disaccharides for Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2016;64:908-22
80. Salix Pharmaceuticals Inc. Xifaxan(rifaximin): US prescribing information. 2011. [http://www.salix.com/assets/pdf/prescribe\\_info/xifaxan-pi.pdf](http://www.salix.com/assets/pdf/prescribe_info/xifaxan-pi.pdf).
81. Higuera F, Servín A, Salas F, et al., Primary Prophylaxis to Prevent the Development of Hepatic Encephalopathy in Cirrhotic Patients with Acute Variceal Bleeding. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2018, Article ID 3015891, 10 pages
82. Bircher J, Muller J, Guggenheim P, Et al. Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy with lactulose. *Lancet*. 1966;1:890-892.
83. Bircher J, Buhner M, Franz K, et al. 1st use of lactitol in the treatment of porto-systemic encephalopathy. *Schweiz Med Wochenschr*. 1982;112:1306-1307.
84. Ruzkowski J, Witkowski JM, Lactulose: patient- and dose-dependent prebiotic properties in humans, *Anaerobe*. 2019; 59:100-106.
85. Levitt DG, Levitt MD. A model of blood-ammonia homeostasis based on a quantitative analysis of nitrogen metabolism in the multiple organs involved in the production, catabolism, and excretion of ammonia in humans. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018;11:193– 215
86. Wang Z, Chu Pei, Whang W. Combination of rifaximin and lactulose improves clinical efficacy and mortality in patients with hepatic encephalopathy. *Drug Des Devel Ther*. 2019; 13: 1–11.
87. Luo M, Li L, Lu CZ, Cao WK. Clinical efficacy and safety of lactulose for minimal hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23 (12): 1250–1257.
88. Hammer HF, Santa Ana CA, Schiller LR, et al. Studies of osmotic diarrhea induced in normal subjects by ingestion of polyethylene glycol and lactulose. *J Clin Invest*. 1989;84(4):1056-62.
89. Shehata HH, Elfert AA, Abdin AA, et al. Randomized controlled trial of polyethylene glycol versus lactulose for the treatment of overt hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(12):1476-1481.
90. Rahimi RS, Singal AG, Cuthbert JA, et al. Lactulose vs polyethylene glycol 3350--electrolyte solution for treatment of overt hepatic encephalopathy: the HELP randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174(11):1727-33.
91. Hadjighambi A, Arias N, Sheikh M, et al. Hepatic encephalopathy: a critical current review. *Hepatol Int*. 2018; 12 (Suppl 1):S135–S147.
92. Poudyal NS, Chaudhary S, Kc S, et al. Precipitating Factors and Treatment Outcomes of Hepatic Encephalopathy in Liver Cirrhosis. *Cureus*. 2019;11(4), e4363.
93. Varakanahalli S, Sharma BC, Srivastava S, et al. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis of liver: a double-blind randomized controlled trial of L-ornithine L-aspartate versus placebo. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(8):951-958
94. Bajaj JS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 31, 537–547.
95. Butterworth RF, Kircheis G, Hilger N, et al. Efficacy of l-Ornithine l-Aspartate for the Treatment of Hepatic Encephalopathy and Hyperammonemia in Cirrhosis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Exp Hepatol*. 2018;8(3):301-13
96. Butterworth RF. Beneficial effects of L-ornithine L-aspartate for prevention of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a systematic review with meta-analysis. *Metab Brain Dis*. 2019 Jul 23. doi: 10.1007/s11011-019-00463-8
97. Leise MD, Poterucha JJ, Kamath PS, et al. Management of hepatic encephalopathy in the hospital *Mayo Clin Proc*; 2014; 89: 241–253.
98. Shen YC, Chang YH, Fang CJ. Zinc supplementation in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J*. 2019;18(1):34
99. Fox LM, Saravolatz LD. Nitazoxanide: a new thiazolidine antiparasitic agent. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1173-1180.
100. Elrakaybi AA, Abd ElMoez AT, Badary OA. The Clinical Effects of Nitazoxanide in Hepatic Encephalopathy Patients: A Pilot Study. *Int J Pharm Sci Res* 2015; 6(11): 4657-67.

101. Kim HY, Jang JW. Sarcopenia in the prognosis of cirrhosis: going beyond the MELD score. *World J Gastroenterol* 2015; 21:7637–7647.
102. Maharshi S, Sharma BC, Srivastava S. Malnutrition in cirrhosis increases morbidity and mortality. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(10):1507-13
103. Gheorghe L, Iacob R, Vădan R, et al. Improvement of hepatic encephalopathy using a modified high-calorie high-protein diet. *Rom J Gastroenterol*. 2005;14(3):231-8.
104. Anand AC. Nutrition and Muscle in Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2017;7 (4): 340-357
105. Maharshi S, Sharma BC, Sachdeva S, et al. Efficacy of Nutritional Therapy for Patients With Cirrhosis and Minimal Hepatic Encephalopathy in a Randomized Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(3):454-460.
106. Gluud LL, Dam G, Les I, et al. Branched- chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;9:CD001939.
107. Ruiz-Margáin A, Macías-Rodríguez RU, Ríos-Torres SL, et al. Effect of a high-protein, high-fiber diet plus supplementation with branched-chain amino acids on the nutritional status of patients with cirrhosis. *Rev Gastroenterol Mex*. 2018;83(1):9-15
108. Bajaj JS, Fagan A, Gavis EA et al. Long-term Outcomes of Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019;156 (6):1921-1923.e3.
109. Bajaj JS, Kakiyama G, Savidge T, et al. Antibiotic-Associated Disruption of Microbiota Composition and Function in Cirrhosis Is Restored by Fecal Transplant. *Hepatology*. 2018;68(4):1549-1558.
110. Bajaj JS, Salzman NH, Acharya C, et al. Fecal Microbiota Transplant Capsules are Safe in Hepatic Encephalopathy: A Phase I, Randomized, Placebo -Controlled Trial. *Hepatology*. 2019. [Epub ahead of print]
111. Daliri EB, Tango CN, Lee BH. Human microbiome restoration and safety. *Int J Med Microbiol*. 2018;308(5):487-497
112. Mullish BH, McDonald JAK, Thursz MR, et al. Correspondence: Antibiotic-Associated Disruption of Microbiota Composition and Function in Cirrhosis is Restored by Fecal Transplant. *Hepatology*. 2018;68(3):1205
113. Gupta T, Rathi S, Dhiman RK. Managing Encephalopathy in the Outpatient Setting. *Euroasian J Hepato-Gastroenterol*. 2017;7(1):48-54.
114. Hudson M, Schuchmann M. Long-term management of hepatic encephalopathy with lactulose and/or rifaximin: a review of the evidence. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31(4):434-450.

**Conflictos de interés:** *Los autores declaramos no tener ningún conflicto de interés, económico, personal o profesional asociado.*