

Encefalopatía Hepática en la Enfermedad Hepática Crónica: Guías de Práctica clínica 2014 de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado.

American Association for the Study of Liver Diseases^{*,†}

European Association for the Study of the Liver^{*,†}

Preámbulo

Estas recomendaciones proporcionan una propuesta basada en la evidencia. Están basadas en lo siguiente: (1) la revisión formal y análisis de la literatura mundial más reciente publicada sobre el tema; (2) las políticas de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas/Asociación Europea para el Estudio del Hígado (AASLD/ EASL) en el desarrollo conjunto y uso de guías de práctica clínica; y (3) la experiencia de los autores en el tema especificado.

Estas recomendaciones sugieren enfoques diagnósticos, terapéuticos y preventivos preferentes destinadas para uso clínico. Pretenden ser flexibles, en comparación con los estándares de atención, que han de ser seguidas de manera estricta en todos los casos. Las recomendaciones específicas se basan en información relevante publicada. Para caracterizar completamente la evidencia que avala las recomendaciones, el Subcomité de Guías de Práctica Clínica ha adoptado la clasificación utilizada por el grupo de trabajo GRADE (Grading of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation), con modifi-

caciones menores (Tabla 1). La clasificaciones y las recomendaciones se basan en tres categorías: la fuente de evidencia en los niveles I, II y III; la calidad de las pruebas clasificada en: alta (A), moderada (B), o de baja calidad (C); y la fuerza de las recomendaciones clasificada como fuerte (1) o débil (2).

Revisión de la literatura y análisis

A continuación se describen las bases de datos bibliográficas y estrategias de búsqueda. Las bases de datos de la literatura estaban a disposición de todos los miembros del grupo de escritura (es decir, los autores), que seleccionaron referencias dentro de su campo de especialización y experiencia y las clasificaron según el sistema GRADE [1]. La selección de las referencias de la guía se basa en validar la adecuación del diseño de los estudios para los fines indicados, un número relevante de pacientes en estudio, y la confianza en los centros participantes y autores. Se prefirieron las referencias con datos originales y se excluyeron de la evaluación adicional aquellas que resultaron insatisfactorias en cualquiera de estos aspectos. Es posible que haya limitaciones en este enfoque cuando se necesitan recomendaciones sobre problemas poco frecuentes o sobre los que los resultados originales son limitados. En tales casos, puede ser necesario contar con referencias con menor calidad o con una calificación baja. Los estudios realizados hace más de 30 años por lo general no han sido considerados para esta guía, dados los importantes cambios en el tratamiento de las complicaciones de la cirrosis (insuficiencia renal, infecciones y sangrado por varices [SV]).

Introducción

La encefalopatía hepática (EH) es una complicación frecuente y una de las manifestaciones más debilitantes de la enfermedad hepática, que afecta gravemente la vida de los pacientes y la de sus cuidadores. Por otra parte, en los adultos, el deterioro cognitivo asociado a la cirrosis resulta en la utilización de más recursos sanitarios que en cualquier otra manifestación de la enfermedad hepática [2]. El progreso en este área se ha visto obstaculizado por una patogénesis compleja que aún no está totalmente aclarada. Aparte de estos factores biológicos, el obstáculo más grande es que no existen normas universalmente aceptadas para la definición, diagnóstico, clasificación o el tratamiento de la EH, sobre todo como resultado de los estudios clínicos insuficientes y de la falta de definiciones estandarizadas. El manejo clínico tiende a ser dependiente de las normas locales y puntos de vista personales. Esta es una situación

Recibido 28 de mayo de 2014; aceptado 28 de mayo de 2014

* Correspondencia: EASL Office, 7 rue Daubin, CH 1203 Geneva, Switzerland. Tel.: +41 22 807 0360; fax: +41 22 328 0724.

Dirección e-mail: easloffice@easloffice.eu.

[†]Coautores: Coordinador: Hendrik Vilstrup. Colaboradores de las guías de práctica clínica: Piero Amodio, Jasmohan Bajaj, Juan Cordoba (Fallecido), Péter Ferenci, Kevin D. Mullen, Karin Weissenborn, Philip Wong. AASLD/EASL Practice Guideline Subcommittee on Hepatic Encephalopathy: Jayant A. Talwalkar (Chair, AASLD), Hari S. Conjeevaram, Michael Porayko, Raphael B. Merriman, Peter LM Jansen, Fabien Zoulim.

Esta guía ha sido aprobada por la American Association for the Study of Liver Diseases y la European Association for the Study of the Liver y representa la posición de ambas asociaciones.

Estas guías han sido desarrolladas por AASLD y EASL y se han publicado simultáneamente en *Hepatology* (volumen 60, 2) and the *Journal of Hepatology* (volumen 61, número 3).

Abreviaturas: AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases; ACLF, insuficiencia hepática aguda sobre crónica; BCAAs, aminoácidos de cadena ramificada; CFF, test Critical Flicker Frequency; DM, diabetes mellitus; EASL, European Association for the Study of the Liver; ECR, ensayo clínico controlado y randomizado; ECG, Escala de coma de Glasgow; EEG, electroencefalografía; EH, encefalopatía hepática; EHA, enfermedad hepática alcohólica; EHE, EH encubierta; EHC, enfermedad hepática crónica; EHM, encefalopatía hepática mínima; EHMS, EH manifiesta totalmente sintomática; EPS, encefalopatía portosistémica; GI, gastrointestinal; GRADE, the Grading of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation; GPB, gliceril fenilbutarato; IHA, insuficiencia hepática aguda; ICT, test Inhibitory Control; ISHEN, International Society for Hepatic Encephalopathies and Nitrogen Metabolism; IV, intravenoso; LOLA, L-ornitina L-aspartato; MH, mielopatía hepática; TH, trasplante hepático; RM, resonancia magnética; HP, hipertensión portal; PHES, Puntuación Psicométrica de Encefalopatía Hepática; PP, presión portal; PSS, derivación portosistémica; TCR, Continuous Reaction Time; TC, Tomografía computarizada; TIPS, derivación portosistémica transyugular intrahepática; SV, sangrado por varices; VHC, virus hepatitis C; WHC, Criterios West Haven; MT, memoria de trabajo.



ELSEVIER

Journal of Hepatology 2014 vol. xxx | xxx-xxx

Disclaimer:

The Spanish version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

Guías de Práctica clínica

Tabla 1. Sistema GRADE de evidencia.

Grado	Evidencia
I	Ensayos randomizados y controlados
II-1	Ensayos controlados no randomizados
II-2	Estudios analíticos de cohortes o caso-control
II-3	Análisis de series temporales, ensayos clínicos no controlados
III	Opiniones de expertos, estudios epidemiológicos descriptivos
Evidencia (Calidad)	Descripción
Alta	Es improbable que más investigación cambie la confianza atribuida a la estimación del efecto
Moderada	Es probable que una mayor investigación tenga una influencia importante en la confianza atribuida a la estimación del efecto y pueda modificarla
Baja	Es muy probable que más investigación tenga una influencia importante en la confianza atribuida a la estimación del efecto y es probable que pueda modificarla. Toda estimación del efecto es incierta
Recomendación	
Fuerte	Los factores que influyen en la fuerza de la recomendación incluyen la calidad de las pruebas, los resultados importantes para el paciente y los costes
Débil	Hay variabilidad en preferencias y valores, o una mayor incertidumbre. La recomendación se hace con menos certeza, mayor coste o consumo de recursos

desfavorable para los pacientes y contrasta con la severidad de la patología y con el alto nivel de estandarización en otras complicaciones de la cirrosis. La falta de nomenclatura y de consistencia en los estándares generales hace que las comparaciones entre los estudios y las poblaciones de pacientes, introduzca un sesgo, y dificulte el progreso en la investigación clínica de la EH. Los últimos intentos de estandarizar la nomenclatura se publicaron en 2002 y las sugerencias para el diseño de ensayos de EH en 2011. Debido a que existe una necesidad de recomendaciones sobre el manejo clínico de la EH, la EASL y la AASLD acordaron crear estas guías de práctica clínica. Está más allá del alcance de estas guías explicar detalladamente las teorías de la patogenia de la EH, así como el manejo de la encefalopatía resultante de la insuficiencia hepática aguda (IHA), que ha sido publicado recientemente como directrices. Más bien, su objetivo es dar a conocer la terminología y recomendaciones estandarizadas para todos los trabajadores de la salud que tratan pacientes con EH, independientemente de su disciplina médica, y centrarse en los pacientes adultos con enfermedad hepática crónica (EHC), que son, con diferencia, los escenarios más frecuentes.

Tal como se han diseñado estas guías de práctica clínica, los autores encontraron una cantidad limitada de pruebas de alta calidad para extraer de la literatura existente. Hay muchas razones para esto; el carácter evasivo de la EH es uno de ellos, así como la falta de términos generalmente aceptados y utilizados para la descripción y categorización de la EH. Esto hace muy necesaria una guía de práctica clínica para la futura mejora de los estudios clínicos y, posteriormente, la calidad de la gestión de los pacientes con EH. Con la evidencia disponible, estas directrices abarcan las opiniones, cuidadosamente consideradas de los autores. Aunque no todos los lectores pueden necesariamente estar de acuerdo con todos los aspectos de las directrices, su creación y la adhesión a ellas es el mejor camino a seguir, con futuros ajustes cuando haya aparición de nuevas evidencias.

Definición de la enfermedad/condición

Resumen

La enfermedad hepática avanzada y la derivación portosistémica (PSS), lejos de ser un trastorno aislado del hígado, tienen conse-

cuencias muy conocidas en el cuerpo y, en particular, en el funcionamiento del cerebro. Las alteraciones cerebrales, que pueden producir efectos en el comportamiento, cognitivos y motores, se denominaron encefalopatía portosistémica (EPS) [3] y posteriormente fueron incluidas en el término EH [4]. A menos que la enfermedad hepática subyacente se trate con éxito, la EH se asocia a peor supervivencia y un alto riesgo de recurrencia [5,6]. Incluso en su forma más leve, la EH reduce la calidad de vida relacionada con la salud y es un factor de riesgo para episodios de EH severa [7-9].

Definición de encefalopatía hepática

La encefalopatía hepática es una disfunción cerebral causada por insuficiencia hepática y/o PSS; se manifiesta con un amplio espectro de anomalías neurológicas o psiquiátricas que van desde alteraciones subclínicas al coma

Esta definición, en concordancia con las versiones anteriores [10,11], se basa en el concepto de que las encefalopatías son "alteraciones difusas de la función cerebral" [5] y que el adjetivo "hepática" implica una conexión causal con la insuficiencia hepática y/o derivación vascular perihepática [6].

Epidemiología

La incidencia y prevalencia de la EH están relacionadas con la gravedad de la insuficiencia hepática subyacente y la PSS [12-15]. En los pacientes con cirrosis, la EH manifiesta totalmente sintomática (EHMS) es un evento que define la fase descompensada de la enfermedad, como el SV y ascitis [7]. La encefalopatía hepática manifiesta también se puede encontrar en sujetos sin cirrosis con PSS extensa [8,9].

La manifestación de EH puede no ser un hallazgo clínico evidente y hay varias herramientas que se utilizan para su detección, que influyen en la variación de las tasas de incidencia y de prevalencia.

La prevalencia de EHMS en el momento del diagnóstico de la cirrosis es del 10%-14% [16-18], del 16%-21% en aquellos con cirrosis descompensada [7,19], y del 10%-50% en pacientes con derivación portosistémica transyugular intrahepática (TIPS)

[20,21]. Las cifras acumuladas indican que EHMS ocurrirá en el 30%-40% de los pacientes con cirrosis en algún momento de su evolución clínica y en varias ocasiones en el caso de los supervivientes [22]. La EH mínima (EHM) o encubierta (EHE) se produce en el 20% -80% de los pacientes con cirrosis [23-27,81]. La prevalencia de la EH con hipertensión portal prehepática no cirrótica (HP) no está bien definida.

El riesgo del primer ataque de EHMS es del 5%-25% en los 5 años después del diagnóstico de cirrosis, dependiendo de la presencia de factores de riesgo, como otras complicaciones a la cirrosis (EHM o EHE, infecciones, SV, o ascitis) y, probablemente, diabetes y hepatitis C [28-32]. Los sujetos con un ataque previo de EHMS tuvieron un riesgo acumulado del 40% de EHMS recurrentes en 1 año [33], y los sujetos con EHMS recurrentes tuvieron un riesgo acumulado de 40% de otra recurrencia dentro de los 6 meses, a pesar del tratamiento con lactulosa. Incluso las personas con cirrosis y solamente disfunción cognitiva leve o electroencefalograma (EEG) de bajo voltaje desarrollan lentamente aproximadamente un ataque de EHMS por cada 3 años de supervivencia [34,35].

Después de TIPS, la incidencia de 1 año acumulativa media de EHMS es 10%-50% [36,37], y es influenciada en gran medida por los criterios adoptados de selección del paciente [38]. Se obtuvieron datos comparables mediante cirugía de PSS [39].

Esto da una idea de la carga para el sistema sanitario en caso de pacientes con EH que representaron aproximadamente 110.000 hospitalizaciones anuales (2005-2009) [40] en los Estados Unidos. Aunque los números en la Unión Europea (UE) no están disponibles, se espera que estas predicciones sean similares. Por otra parte, la carga de la EHC y la cirrosis se está incrementando rápidamente [41,42], y se necesita tener más casos para definir mejor la epidemiología de la EH.

Presentación clínica

La encefalopatía hepática produce un amplio espectro de manifestaciones inespecíficas neurológicas y psiquiátricas [10]. En su expresión más leve [43,44], la EH altera pruebas psicométricas orientadas a la atención, la memoria de trabajo (MT), la velocidad psicomotora y la capacidad visuoespacial, así como medidas electrofisiológicas del cerebro y otras medidas funcionales [45,46].

A medida que progresa la EH, los familiares del paciente pueden reportar cambios en la personalidad como apatía, irritabilidad, y desinhibición [47], y pueden ocurrir alteraciones evidentes en la conciencia y la función motora. Las alteraciones del ciclo sueño-vigilia con excesiva somnolencia diurna son frecuentes [48], mientras que la reversión completa del ciclo sueño-vigilia es menos observada [49,50]. Los pacientes pueden desarrollar desorientación progresiva en tiempo y espacio, comportamiento inadecuado, y el estado confusional agudo con agitación o somnolencia, estupor, y, finalmente, coma [51]. El reciente consenso del ISHEN (International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism) utiliza la aparición de desorientación o asterixis como el inicio de la EHMS [65].

En pacientes no comatosos con EH, se pueden observar anomalías del sistema motor, como hipertonía, hiperreflexia, y signo de Babinski positivo. Por el contrario, en el coma pueden disminuir, e incluso desaparecer, los reflejos profundos del tendón [52], aunque todavía se pueden observar los signos piramidales. En

raras ocasiones, se pueden producir déficits transitorios focales neurológicos [53]. Las convulsiones son muy raramente reportadas en la EH [54-56].

La disfunción extrapiramidal, como hipomimia, rigidez muscular, bradicinesia, hipocinesia, monotonía y la lentitud del habla, temblores similares al parkinson y la discinesia con movimientos voluntarios disminuidos, son hallazgos comunes; sin embargo, raramente ocurre la presencia de movimientos involuntarios como tics o corea [52,57].

La asterixis o "flapping" suele estar presente en etapas de tempranas a medias de EH que preceden al estupor o coma y en realidad, no es un temblor, sino un mioclonos negativo que consiste en la pérdida de tono postural. Es fácilmente provocada por acciones que requieren tono postural, como la hiperextensión de la muñeca con los dedos separados o la compresión rítmica de los dedos del examinador. Sin embargo, la asterixis se puede observar en otras áreas, tales como los pies, las piernas, los brazos, la lengua y párpados. La asterixis no es patognomónica de EH, ya que se puede observar en otras enfermedades [57] (por ejemplo, uremia).

En particular, los signos mentales (ya sea cognitivos o conductuales) y motores de la EH no se pueden expresar o no progresan en paralelo, en cada individuo, por lo que es difícil estadiar la gravedad de la EH.

La mielopatía hepática (MH) [58] es un patrón específico de EH posiblemente relacionado con la derivación fija portocava, caracterizado por anormalidades motoras severas que exceden la disfunción mental. Los casos de paraplejía con espasticidad progresiva y debilidad de las extremidades inferiores con hiperreflexia y alteraciones mentales relativamente leves persistentes o recurrentes han sido reportados y no responden a la terapia estándar, incluyendo bajada de amonio, pero pueden revertir con el trasplante hepático (TH) [59].

La EH persistente puede presentarse con signos extrapiramidales y/o piramidales, que se superponen parcialmente con MH, en el que el examen postmortem del cerebro revela atrofia cerebral [60]. Esta condición antes se denominaba degeneración hepatolenticular, un término actualmente considerado obsoleto. Sin embargo, este parkinsonismo asociado a la cirrosis que no responde a la terapia de bajada de amoniaco puede ser más común de lo que se pensaba originalmente en pacientes con enfermedad hepática avanzada, que se presenta en aproximadamente el 4% de los casos [61].

Aparte de estas manifestaciones menos habituales de la EH, es ampliamente aceptado en la práctica clínica que todas las formas de EH y sus manifestaciones son completamente reversibles, y esta hipótesis sigue siendo una buena base operativa para las estrategias de tratamiento. Sin embargo, la investigación sobre los pacientes con EH trasplantados hepáticos y en pacientes después de la resolución de los episodios repetidos de EHMS arroja dudas sobre la reversibilidad completa. Algunos déficits mentales, aparte de los atribuibles a otras causas relacionadas con el trasplante, pueden persistir y son mencionados más tarde bajo el trasplante [135]. Del mismo modo, los episodios de EHMS pueden estar asociados con déficits acumulados persistentes en MT y aprendizaje [14].

Clasificación

La encefalopatía hepática debe clasificarse de acuerdo a los

Guías de Práctica clínica

Tabla 2. WHC y descripción clínica.

WHC incluyen- do EHM	ISHEN	Descripción	Criterios operativos sugeridos	Comentarios
No afectado		Sin encefalopatía en absoluto, ni antecedentes de EH	Resultados diagnósticos normales	
Mínimo	Encubierta	Alteraciones psicométricas o neuropsicológicas de pruebas que exploran las funciones psicomotoras de velocidad/ejecutivas o alteraciones neurofisiológicas y sin evidencia clínica de cambio mental.	Resultados anormales de las pruebas psicométricas o neuropsicológicas establecidas sin manifestaciones clínicas	No hay criterios universales para el diagnóstico. Se necesitan estándares locales y especialización
Grado I		- Falta de conciencia trivial. - Euforia o ansiedad. - Capacidad de atención disminuida. - Deterioro de la capacidad de sumar o restar - Ritmo de sueño alterado	A pesar de estar orientado en tiempo y espacio (ver más abajo), el paciente parece tener algún deterioro conductual/cognitivo con respecto a su estándar en el examen clínico, o para los cuidadores	Hallazgos clínicos por lo general no reproducibles
Grado II	Manifiesta	- Letargo o apatía. - Desorientación en el tiempo. - Cambio de personalidad obvio. - Comportamiento inadecuado - Dispraxia - Asterixis	Desorientado por el tiempo (por lo menos tres de los siguientes están equivocados: día del mes, día de la semana, mes, temporada o año) $\pm$ los otros síntomas mencionados	Hallazgos clínicos variables pero reproducibles hasta cierto punto
Grado III		- Somnolencia o semi-estupor. - Respuesta a los estímulos - Confusión - Gran desorientación - Comportamiento extraño	Desorientado también para el espacio (por lo menos tres de los siguientes erróneamente reportado: país, estado [o región], ciudad o lugar) $\pm$ los otros síntomas mencionados	Hallazgos clínicos reproducibles hasta cierto punto
Grado IV		Coma	No responde ni a los estímulos de dolor	Estado comatoso generalmente reproducible

Todas las condiciones han de estar relacionadas con insuficiencia hepática y/o PSS.

cuatro factores siguientes [10].

- (1) **De acuerdo con la enfermedad de base**, la EH se subdivide en
 - Tipo A ocasionada por IHA
 - Tipo B ocasionado principalmente por derivación portosistémica o shunting
 - Tipo C como consecuencia de la cirrosis. Las manifestaciones clínicas de los tipos B y C son similares, mientras que el tipo A tiene características distintas y, en particular, puede estar asociada con un aumento de la presión intracraneal y el riesgo de herniación cerebral. La gestión de EH tipo A se describe en las recientes guías sobre IHA [62,63] y no se incluye en este documento.
- (2) **De acuerdo con la gravedad de las manifestaciones**, la continuidad de la EH se ha subdividido arbitrariamente. Para propósitos clínicos y de investigación, un se proporciona un esquema de clasificación (Tabla 2). Se debe usar cuando sea posible clasificaciones operativas que se refieren a impedimentos funcionales definidos y tienen como objetivo aumentar la fiabilidad intra e inter-evaluador.
- (3) **De acuerdo a su evolución en el tiempo**, la EH está subdividida en:
 - EH episódica;**
 - EH recurrente.** EH que denota episodios de EH que se producen con un intervalo de tiempo de 6 meses o menos;
 - EH persistente.** Que denota un patrón de alteraciones de comportamiento que están siempre presentes y entremezcladas con recaídas de EH manifiesta.

Tabla 3. Factores precipitantes para EHMS, en orden de frecuencia (de mayor a menor)

Episódico	Recurrente
Infecciones*	Trastorno electrolítico
Sangrado GI	Infecciones
Sobredosis de diuréticos	Sin identificar
Trastorno electrolítico	Estreñimiento
Estreñimiento	Sobredosis de diuréticos
Sin identificar	Sangrado GI

Modificado de Strauss E, da Costa MF The importance of bacterial infections as precipitating factors of chronic hepatic encephalopathy in cirrhosis. Hepato- gastroenterology 1998;45:900-904.

*Series de casos más recientes sin publicar confirman el papel dominante de las infecciones.

- (4) **De acuerdo con la existencia de factores precipitantes**, la EH se subdivide en
 - No precipitada o**
 - Precipitada**, y los factores precipitantes deben ser especificados. Los factores precipitantes pueden ser identificados en prácticamente todos los episodios de la EH episódica tipo C y deben ser buscados activamente y tratados cuando se encuentren.

Recientemente se ha sugerido una quinta clasificación, de acuerdo a si el paciente tiene insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF) [64]. Aunque la gestión, el mecanismo, y el impacto pronóstico difieren, esta clasificación sigue siendo un área de investigación.

Tabla 4. Diagnóstico diferencial de EH.

EH manifiesta o estado confusional agudo	
Diabetes	(intoxicación, retirada, Wernicke)
Alcohol	(benzodicepinas, neotoléticos, opioides)
Drogas	
Neuroinfecciones	(hiponatremia e hipercalcemia)
Trastornos electrolíticos	
Epilepsia no convulsiva	
Trastornos psiquiátricos	(fallo orgánico e inflamación)
Otras presentaciones	
Demencia	(primaria y secundaria)
Lesiones cerebrales	(traumático, neoplasias, hidrocefalia de presión normal)
Apnea obstructiva del sueño	

La hiponatremia y la sepsis pueden tanto producir encefalopatía per se como precipitar EH mediante interacciones con los mecanismos fisiopatológicos. En la enfermedad hepática terminal se pueden solapar, encefalopatía urémica y EH.

Tabla 5. Descripción de EH y ejemplo clínico.

Tipo	Grado		Criterio temporal	Esponáneo o precipitado
A	MHE	Encubierta	Episódico	Esponáneo
	1			
B	2	Manifiesta	Recurrente	Precipitado (Específico)
	3			
C	4		Persistente	

El paciente de EH debe caracterizarse por un componente de cada una de las cuatro columnas. Ejemplo de una descripción recomendada de un paciente con EH: "El paciente tiene EH, Tipo C, grado 3, recurrente, precipitada (por infección urinaria)". La descripción puede ser complementado con clasificaciones operativas (por ejemplo, la escala de Coma de Glasgow o el desempeño psicométrico).

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico requiere la detección de signos sugestivos de EH en un paciente con insuficiencia hepática grave y/o PSS que no tenga otras causas alternativas evidentes de disfunción cerebral. El reconocimiento de los factores precipitantes para la EH (por ejemplo, infección, sangrado, y estreñimiento) apoya el diagnóstico del EH. El diagnóstico diferencial debe considerar los trastornos comunes que alteren el nivel de conciencia (Tabla 4).

Recomendaciones

1. La encefalopatía hepática debe ser clasificada de acuerdo con el tipo de enfermedad subyacente, la gravedad de las manifestaciones, la evolución en el tiempo, y los factores precipitantes (GRADE III, A, 1)
2. Se requiere un estudio diagnóstico, teniendo en cuenta otros trastornos que pueden alterar la función cerebral y simular EH (GRADE II-2, A, 1)

Cada caso y episodio de EH debe describirse y clasificarse de acuerdo con los cuatro factores, y esto se debe repetir en intervalos relevantes de acuerdo con la situación clínica. Las recomendaciones se resumen en la Tabla 5.

Diagnóstico y pruebas diagnósticas

Evaluación clínica

Juzgar y medir la gravedad de EH se plantea como un continuo [65]. Las pruebas diagnósticas in situ son desde escalas clínicas simples a sofisticadas herramientas lógicas psicométricas y neurofisiológicas; sin embargo, ninguna de las pruebas actuales son válidas para todo el espectro [11,66]. La prueba apropiada y las opciones diagnósticas difieren de acuerdo con la agudeza de la presentación y el grado de deterioro [67].

Diagnóstico y pruebas diagnósticas de EH

El diagnóstico de la EHMS se basa en el examen clínico y la decisión clínica. Las escalas clínicas se utilizan para analizar su gravedad. Las pruebas específicas cuantitativas sólo son necesarios en entornos de estudio clínico. El gold-estándar es el criterio West Haven (WHC, Tabla 2, incluye la descripción clínica). Sin embargo, son herramientas subjetivas con limitada fiabilidad interobservador, especialmente para la EH de grado I, debido a una ligera hipocinesia, enlentecimiento psicomotor, y la falta de atención que puede ser fácilmente pasados por alto en el examen clínico. Por el contrario, la detección de desorientación y asterixis tiene una buena fiabilidad entre evaluadores y, por lo tanto, se eligen como síntomas marcadores de EHMS [67]. La orientación o escalas mixtas se han utilizado para distinguir la gravedad de EH [68,69]. En los pacientes con nivel de conciencia significativamente alterado, la escala de coma de Glasgow (ECG, Tabla 6) es ampliamente empleada y suministra una descripción operativa y robusta. El diagnóstico de la disfunción cognitiva no es difícil. Se puede establecer a partir de la observación clínica, así como de pruebas neurofisiológicas o neurofisiológicas. La dificultad consiste en asignarlas a la EH. Por esta razón, la EHMS todavía sigue siendo un diagnóstico de exclusión en esta población de pacientes que a menudo es susceptible a anomalías en el estado mental resultantes de medicamentos, abuso de alcohol o uso de drogas, efectos de la hiponatremia, y enfermedad psiquiátrica (Tabla 4). Por lo tanto, tal como se indica clínicamente, está justificada la exclusión de otras etiologías mediante pruebas de laboratorio y radiológicas en un paciente con alteración del esta-

Guías de Práctica clínica

Tabla 6. ECG [169].

	ECG					
	1	2	3	4	5	6
Apertura ocular	No respuesta	Abre los ojos por estímulo doloroso	Abre los ojos por orden verbal	Abre los ojos espontáneamente	n.a.	n.a.
Respuesta verbal	No realiza sonidos	Sonidos incomprensibles	Utiliza palabras inapropiadas	Conversa, desorientado	Orientado, conversa con normalidad	n.a.
Respuesta motora	No realiza movimientos	Extensión a estímulos dolorosos (descerebración)	Flexión anormal estímulos (decorticación)	Flexión/retirada a estímulo doloroso	Localiza estímulo doloroso	Cumple órdenes verbales

La escala consta de tres pruebas: respuestas visuales, verbales, y motoras. Se consideran los tres valores por separado, así como su suma. La puntuación más baja posible de ECG (la suma) es de 3 (coma profundo o la muerte), mientras que la más alta es de 15 (persona completamente despierta). Abreviatura: n.d., no aplicable.

do mental en EH.

Pruebas diagnósticas para EHM y EHE

La Encefalopatía Hepática Mínima (EHM) y la EHE se definen por la presencia de disfunción cerebral clínica o diagnóstica en pacientes no desorientados que presentan EHC y que no muestran asterixis. El término "mínimo" conlleva que no hay ningún signo clínico, cognitivo o de otra naturaleza de EH. El término "encubierta" incluye EH mínima y de grado 1. Las estrategias de diagnóstico se pueden dividir principalmente en dos tipos: psicométricas y neurofisiológicas [70,71]. Debido a que la enfermedad afecta a varios componentes de la función cognitiva, que no puede ser alterada en el mismo grado, el ISHEN sugiere el uso de al menos dos pruebas, dependiendo de la población de referencia y la disponibilidad, preferiblemente combinada con una de las pruebas comúnmente aceptadas que sirva como comparador.

Las pruebas diagnósticas de MHE y EHE son importantes porque pueden pronosticar el desarrollo de EHMS, indicar una mala calidad de vida, indicar un posible estatus socioeconómico bajo, y ayuda a aconsejar a pacientes y cuidadores sobre la enfermedad. La ocurrencia de EHM y EHE en pacientes con EHC parece alcanzar el 50% [72], por lo que lo ideal sería realizar pruebas diagnósticas a todos los pacientes en situación de riesgo. Sin embargo, esta estrategia podría ser costosa [73], las consecuencias del screening no siempre son claras y no siempre se recomienda el tratamiento. Un enfoque operativo podría ser realizar pruebas diagnósticas a los pacientes que tienen mala calidad de vida o en los casos en los que existen quejas de pacientes y familiares [74]. Un diagnóstico positivo de EHM o EHC antes de la interrupción del tratamiento para la EH identificará a los pacientes en riesgo de recurrencia de EH [33,75]. Por otra parte, ninguna de las pruebas disponibles es específica para la condición [76], y es importante realizar pruebas diagnósticas únicamente a los pacientes que no presentan factores de confusión, como trastornos neuropsiquiátricos, psicofármacos, o el consumo actual de alcohol.

La prueba diagnóstica debe ser realizada por un examinador entrenado para adherirse a las instrucciones que acompañan a las herramientas de prueba. Si el resultado de la prueba es normal (es decir, negativo para EHM o EHE), se recomienda repetir la prueba a los 6 meses [77]. El diagnóstico de EHM o EHE no significa automáticamente que el sujeto presente riesgo para conducir un vehículo [78]. Los profesionales sanitarios

no están capacitados para evaluar formalmente aptitud para conducir y tampoco son representantes legales. Por lo tanto, deben actuar en el mejor interés de ambos, el paciente y la sociedad, mientras se apliquen las leyes locales [78].

Sin embargo, los médicos no pueden evadir la responsabilidad de asesorar a los pacientes diagnosticados con EH sobre las posibles consecuencias y peligros de conducir un vehículo y, a menudo, el mejor consejo es dejar de conducir hasta que las autoridades de tráfico responsables hayan autorizado formalmente al paciente para la conducción segura. En los casos difíciles, el médico debe consultar con las autoridades que tienen la experiencia para poner a prueba la capacidad de conducción y la autoridad para revocar el permiso de conducir.

A continuación se presenta un listado de las estrategias diagnósticas más consolidadas. La recomendación varía dependiendo de las logísticas, disponibilidad de pruebas, las normas locales, y el coste [65,66,71].

- (1) Prueba del síndrome de encefalopatía portosistémica (EPS). Esta batería de pruebas consta de cinco pruebas de lápiz y papel que evalúan la velocidad de procesamiento cognitivo y psicomotor y la coordinación motora visual. Las pruebas son relativamente fáciles de administrar y tienen buena validez externa [76]. La prueba se conoce comúnmente como la Puntuación Psicométrica Encefalopatía Hepática (PHES), siendo esta última la suma de todos los subtests de la batería. Se puede obtener de la Escuela de Medicina de Hannover (Hannover, Alemania), que tiene la propiedad intelectual (Weissenborn.karin@mh-hannover.de). La prueba diagnóstica se desarrolló en Alemania y fue adaptada para su uso en muchos otros países. Para los pacientes analfabetos, se ha utilizado como una subprueba la prueba de conexión de figuras en lugar de la prueba de conexión de números [79].
- (2) El test Critical Flicker Frequency (CFF) es una herramienta psicofisiológica definida como la frecuencia con la que una luz fundida (presentada desde 60 Hz a la baja) aparece parpadeante al observador. Los estudios han demostrado su reducción con el empeoramiento de la cognición y mejora después de la terapia. La prueba CFF requiere de varios ensayos, visión binocular intacta, ausencia de ceguera rojo-verde, y equipo especializado [80,81].
- (3) El test de del tiempo de reacción continuo (CRT) se

basa en el registro repetido del tiempo motor de reacción (presionando un botón) a los estímulos auditivos (a través de auriculares). El resultado más importante de la prueba es el índice de CRT, que mide la estabilidad de los tiempos de reacción. El resultado de la prueba puede distinguir entre, deterioro orgánico cerebral y metabólico y no está influido por la edad o el sexo del paciente, y no hay aprendizaje o efecto de agotamiento. El software y hardware necesario son simples [82].

- (4) El test Inhibitory Controlx (ICT) es un examen computerizado de la inhibición de la respuesta y la memoria de trabajo [83], y se puede descargar gratuitamente en <http://www.hecme.tv>. Se considera que la prueba del ICT tiene una buena validez, pero requiere pacientes altamente funcionales. Las normas para las pruebas tienen que ser validadas más allá de los pocos centros que lo han utilizado.
- (5) La prueba de Stroop evalúa la velocidad psicomotora y la flexibilidad cognitiva por la interferencia entre el tiempo de reacción de reconocimiento a un campo de color y un nombre escrito de color. Se ha desarrollado software de aplicaciones móviles ("apps" para smartphone o tablet) basado en la prueba de Stroop. Recientemente un estudio que lo compara con el test en lápiz y papel ha demostrado que también identifica la disfunción cognitiva en cirróticos [84]. Otros estudios están en curso para evaluar su potencial para la detección de EHM y EHE.
- (6) El test SCAN es un examen computerizado que mide la velocidad y precisión para realizar una tarea de memoria de reconocimiento de dígitos de complejidad creciente. La prueba de exploración ha demostrado tener valor pronóstico [85].
- (7) El examen de electroencefalografía puede detectar cambios en la actividad cerebral cortical a través del espectro de EH sin la cooperación del paciente o riesgo del efecto de aprendizaje [70]. Sin embargo, es no específico y puede estar influida por trastornos metabólicos concomitantes, como la hiponatremia, así como por fármacos. Posiblemente, la fiabilidad del EEG puede aumentar con el análisis cuantitativo. Este específicamente debe incluir la frecuencia de fondo con frecuencia dominante media o análisis de banda espectral [60]. Además, en la mayoría de situaciones, EEG requiere un marco institucional y experiencia en la evaluación neurológica, y el coste varía entre los hospitales.

Aunque las pruebas descritas anteriormente se han utilizado para la prueba de EHM y EHE, no es, con mayor frecuencia, una pobre correlación entre ellos porque es una disfunción multidimensional [86]. El efecto de aprendizaje se observa a menudo con las pruebas psicométricas y no está claro si la terapia actual de EH juega un papel en el rendimiento de la prueba. Por lo tanto, la interpretación de estas pruebas y la consideración de los resultados para su manejo posterior necesita una comprensión de la historia del paciente, la terapia actual, y el efecto de las actividades diarias del paciente, si se detectan signos de EH. Para estudios multicéntricos, el diagnóstico de MHE o EHE por consenso debe utilizar al menos dos de las estrategias actuales de pruebas validadas: papel y lápiz (PSAH)

y uno de los siguientes: computerizada (CRT, las TIC, escanear o Stroop) o neurofisiológico (CFF o EEG) [66]. En los estudios de rutina o de un solo centro clínicos, los investigadores pueden usar pruebas para evaluar la gravedad de la ES con los que están familiarizados, siempre que se disponga de datos de referencia normativos y las pruebas hayan sido validadas para su uso en esta población de pacientes [66].

Pruebas de laboratorio

Los niveles altos de amoníaco en sangre no añaden ningún diagnóstico, estadificación, o valor pronóstico en pacientes con EH con EHC [87]. Sin embargo, los niveles normales de amoníaco en un paciente con EHMS pueden sugerir el diagnóstico de EH. Para los medicamentos que bajan el amoníaco, las mediciones repetidas de amoníaco puede ser útil para probar la eficacia. Puede haber desafíos logísticos para medir con precisión el amoníaco en la sangre, lo cual debe ser tenido en consideración. El amoníaco se puede analizar en sangre venosa, arterial, o en plasma, por lo que se deben utilizar los valores normales pertinentes. Están disponibles múltiples métodos están disponibles, pero las mediciones sólo debe ser empleado cuando las normas de laboratorio permiten análisis fiables.

Escáner cerebral

La tomografía computerizada (TC) o resonancia magnética (RM) u otra modalidad de exploraciones de imagen no contribuyen a la información de diagnóstico o clasificación. Sin embargo, el riesgo de hemorragia intracerebral es de al menos 5 veces mayor en este grupo de pacientes [88], y los síntomas pueden ser indistinguibles, por lo que un escáner cerebral suele ser parte del estudio diagnóstico de la primera EH y en sospecha clínica de otra patología.

Recomendaciones

3. La EH se debe tratar como un continuo que va desde la función cognitiva intacta con la conciencia intacta hasta el coma (**GRADE III, A, 1**)
4. El diagnóstico de EH se realiza a través de la exclusión de otras causas de disfunción cerebral (**GRADE II-2, A, 1**)
5. La EH se debe dividir en varias etapas de gravedad, lo que refleja el grado de autonomía del paciente y la necesidad de atención (**GRADE III, B, 1**)
6. La encefalopatía hepática manifiesta se diagnostica mediante criterios clínicos y se puede clasificar según el WHC y la ECG (**GRADE II-2, B, 1**)
7. El diagnóstico y la clasificación de EHM y EHE se pueden realizar usando varias pruebas neurofisiológicas y psicométricas que se deben realizar por examinadores experimentados (**GRADE II-2, B, 1**)
8. Se podrían utilizar pruebas diagnósticas de EHM y EHE en los pacientes que más se benefician, tales como aquellos con deterioro de la calidad de vida, problemas laborales o que presentan riesgo para la seguridad pública (**GRADE III, B, 2**)
9. El aumento de amoníaco en sangre por sí solo no supone ningún diagnóstico, estadificación, o valor pronóstico en la EH en pacientes con EHC. Un valor normal requiere reevaluación diagnóstica (**GRADE II-3, A, 1**)

Guías de Práctica clínica

Tratamiento

Principios generales

Actualmente, solamente la EHMS es tratada de forma rutinaria [10]. La encefalopatía hepática mínima y EHE, como su nombre indica, no es evidente en el examen clínico de rutina y se diagnostica principalmente mediante las técnicas diagnósticas descritas en el apartado anterior. A pesar de su naturaleza sutil, EHM y EHE pueden tener un efecto significativo en la vida diaria del paciente. Algunas circunstancias especiales pueden suponer la indicación de (por ejemplo, el deterioro en las habilidades de conducción, el rendimiento en el trabajo, calidad de vida, o quejas cognitivas). El trasplante de hígado se menciona entre las recomendaciones de tratamiento.

Recomendaciones

Las recomendaciones generales para el tratamiento de EHMS episódico tipo C incluyen las siguientes:

10. Un episodio de EHMS (ya sea espontáneo o precipitado) debe ser tratado de forma activa (GRADE II-2, A, 1)
11. Se recomienda la profilaxis secundaria después de un episodio de EH manifiesta (GRADE I, A, 1)
12. No se requiere profilaxis primaria para la prevención de episodios de EHMS, excepto en pacientes con cirrosis con alto riesgo conocido para desarrollar EH (GRADE II-3, C, 2)
13. La EHMS recurrente intratable, junto con insuficiencia hepática, es una indicación para TH (GRADE I)

Enfoque específico para el tratamiento de EHMS

Se recomienda el enfoque de cuatro vertientes para la gestión de EH (GRADE II-2, A, 1):

14. Inicio de la atención a pacientes con alteración de la conciencia
15. Se deben buscar y tratar causas alternativas de alteración del estado mental
16. Identificación de los factores precipitantes y su corrección
17. Inicio de tratamiento empírico de la EH (GRADE II-3, A, 1)

Comentarios en la estrategia de manejo

Los pacientes con grados más altos de EH que están en riesgo o no pueden proteger sus vías respiratorias necesitan un seguimiento más intensivo y se han de manejar idealmente en una unidad de cuidados intensivos. Otras causas alternativas de encefalopatía no son infrecuentes en los pacientes con cirrosis avanzada. Técnicamente, si están presentes otras causas de encefalopatía entonces el episodio de encefalopatía no puede ser llamado EH. En el ámbito clínico, se trata tanto la EH como no EH.

El control de los factores precipitantes en la gestión de EHMS es de suma importancia, ya que casi el 90% de los pacientes pueden ser tratados con solo la corrección del factor precipitante [89]. Una especial atención a esta cuestión sigue siendo clave en la gestión de la EH.

Terapia para episodios de EHMS

Además de los otros elementos del enfoque de cuatro vertientes para el tratamiento de la EH, el tratamiento farmacológico específico es parte del manejo. La mayoría de los medicamentos no han sido estudiados mediante estudios aleatorizados, controlados y se utilizan en base a los datos observacionales. Estos agentes incluyen los disacáridos no absorbibles, tales como lactulosa, y antibióticos como la rifaximina. Otras terapias, como la de aminoácidos orales de cadena ramificada (BCAA), L-ornitina L-aspartato (LOLA) intravenosa (IV), también se han utilizado los probióticos, y otros antibióticos. En el hospital, se puede utilizar una sonda nasogástrica para administrar terapias orales en pacientes que no pueden tragar o tienen riesgo de aspiración.

Disacáridos no absorbibles

La lactulosa se utiliza generalmente como tratamiento inicial de la EHMS. Un gran metaanálisis de ensayos clínicos no apoyó completamente lactulosa como agente terapéutico para el tratamiento de la EH, pero por razones técnicas, no incluyó los ensayos más grandes, y estos agentes siguen siendo ampliamente utilizados [90]. La falta de efecto de la lactulosa debe conducir a la búsqueda clínica de factores precipitantes no reconocidos y causas que compiten por el deterioro del cerebro. Aunque se supone que los efectos prebióticos (siendo el fármaco una sustancia no digerible que promueve el crecimiento de microorganismos beneficiosos en los intestinos) y la naturaleza acidificante de la lactulosa tiene un beneficio adicional del efecto laxante, los estudios sin influencia de la cultura no lo han corroborado [75,91]. Además, los ensayos más recientes con lactulosa fueron abiertos. Las consideraciones de costes solo benefician al argumento a favor de la lactulosa [92]. En algunos centros, se prefiere lactitol a la lactulosa, en base en pequeños metaanálisis de ensayos aun más pequeños [93,94].

En poblaciones con alta prevalencia de intolerancia a la lactosa, se ha recomendado el uso de la lactosa [95]. Sin embargo, el único ensayo que muestra que los enemas de acidificantes de heces (lactosa y lactulosa) fueron superiores a los enemas de agua no tiene potencia suficiente [96]. El uso de la preparación de polietilenglicol [97] necesita validación adicional.

La dosificación de la lactulosa debe iniciarse [98], cuando se cumplan los tres elementos primeros del enfoque de cuatro vertientes, con 25 ml de jarabe de lactulosa cada 12 h hasta que se producen al menos dos evacuaciones blandas o sueltas por día. Posteriormente, la dosis se titula para mantener dos o tres evacuaciones por día. Esta reducción de la dosis debe ser implementada. Es una concepción errónea de que la falta de efecto de pequeñas cantidades de lactulosa se remedie con dosis mucho mayores. Existe el peligro de sobredosificación de lactulosa que conduce a complicaciones como aspiración, deshidratación, hiponatremia, irritación grave de la piel perianal, y el uso excesivo incluso puede precipitar EH [99].

Rifaximina

La rifaximina se ha utilizado para la terapia de EH en un número de ensayos [100] comparándolo con placebo, con otros antibióticos, disacáridos no absorbibles, y en estudios de rango de dosis. Estos ensayos mostraron efecto de rifaximina que era equivalente o superior a los agentes con buena tolerabilidad. La terapia cíclica a largo plazo durante 3-6 meses con rifaxi-

mina para los pacientes con EHMS también se ha estudiado en tres ensayos (dos en comparación con los disacáridos no absorbibles y otro con la neomicina) que muestra la equivalencia en la mejora cognitiva y descenso de amoníaco. Un estudio multinacional [101] con los pacientes que tuvieron dos episodios anteriores de EHMS para mantener la remisión mostró la superioridad de la rifaximina vs. placebo (en el marco de uso de lactulosa en el 91%). No hay datos sólidos para apoyar el uso de rifaximina sola.

Otras terapias

Muchos fármacos se han utilizado para el tratamiento de la EH, pero los datos para apoyar su uso son limitados, preliminares, o no existen. Sin embargo, la mayoría de estos medicamentos se puede utilizar con seguridad a pesar de su limitada eficacia probada.

BCAAs

Un meta-análisis actualizado de ocho ensayos controlados aleatorios (ECA) indica que las formulaciones orales enriquecidas con BCAA mejoran las manifestaciones de la EH episódica si EHMS o EHM [102,130]. No hay efecto de los BCAA IV sobre los ataques episódicos de EH [127].

Recolectores metabólicos de amoníaco

Estos agentes, a través de su metabolismo, actúan como sustitutos de urea excretados en la orina. Estos fármacos se han utilizado para el tratamiento de errores innatos del ciclo de la urea durante muchos años. Diferentes formulaciones están disponibles y presentes como agentes prometedores de investigación. La ornitinafenilacetato ha sido estudiada para la EH, pero se esperan más informes clínicos [103]. El Gliceril fenilbutarato (GPB) se probó en un reciente ECA [104] en pacientes que habían sufrido dos o más episodios de EH en los últimos 6 meses y que se mantuvieron con la terapia estándar (lactulosa $\pm$ rifaximina). El brazo GPB experimentó menos episodios de EH y hospitalizaciones, así como más tiempo hasta el primer evento. Están en marcha más estudios clínicos sobre el mismo principio y, de ser confirmado, puede dar lugar a recomendaciones clínicas.

L-ornitina L-aspartato (LOLA)

Un ECA en pacientes con EH persistente demostró mejoría por LOLA IV en pruebas psicométricas y niveles venosos postprandiales de amoníaco [105]. La suplementación oral con LOLA es ineficaz.

Probióticos

Un estudio reciente, abierto, de lactulosa, probióticos, o ningún tratamiento en pacientes con cirrosis que se recuperaron de EH encontró un menor número de episodios de la EH en los brazos de lactulosa o probióticos en comparación con el placebo, pero no hubo diferencias entre cualquiera de las intervenciones. No hubo diferencias en las tasas de readmisión en cualquiera de las ramas del estudio [106]

Inhibidores de la glutaminasa

La realización de una derivación portosistémica regula el gen de la glutaminasa intestinal por lo que los inhibidores de glutaminasa intestinal pueden ser útiles al reducir las cantidades de amoníaco producido por el intestino.

Neomicina

Este antibiótico todavía tiene sus defensores y fue ampliamente utilizado en el pasado para el tratamiento de la EH; es un inhibidor conocido de la glutaminasa [107].

Metronidazol

Como terapia a corto plazo [108], el metronidazol también tiene defensores de su uso. Sin embargo, a largo plazo la ototoxicidad, nefrotoxicidad y neurotoxicidad hace que el uso continuo de estos agentes a largo plazo sea poco atractivo.

Flumazenilo

Este medicamento no se utiliza con frecuencia. Mejora transitoriamente el estado mental en EH sin mejoría en la recuperación o la supervivencia. El efecto puede ser de importancia en situaciones marginales para evitar la ventilación asistida. Del mismo modo, el efecto puede ser útil en situaciones de diagnóstico diferencial difícil para confirmar reversibilidad (por ejemplo, cuando la terapia estándar inesperada falla o cuando se sospecha de toxicidad por benzodiazepinas).

Laxantes

Los laxantes simples solos no tienen las propiedades prebióticas de los disacáridos, y no se están realizando publicaciones en este tema.

Albúmina

Un ECA reciente sobre pacientes EHMS con rifaximina a los que se administraba albúmina IV diaria o solución salina no mostró ningún efecto sobre la resolución de la EH, pero estaba relacionado con una mejor supervivencia después del alta [109].

Recomendaciones

18. Identificar y tratar los factores precipitantes de EH (**GRADE II-2, A, 1**)
19. La lactulosa es la primera opción para el tratamiento de EHMS episódica (**GRADE II-1, B, 1**)
20. La rifaximina es un complemento eficaz a la terapia con lactulosa para la prevención de la recurrencia EHMS (**GRADE I, A, 1**)
21. Los BCAA orales pueden ser utilizados como un agente alternativo o adicional para tratar a pacientes que no responden a la terapia convencional (**GRADE I, B, 2**)
22. LOLA IV puede ser utilizado como un agente alternativo o adicional para tratar a pacientes que no responden a la terapia convencional (**GRADE I, B, 2**)
23. La neomicina es una opción alternativa para el tratamiento de EHMS (**GRADE II-1, B, 2**)
24. El metronidazol es una opción alternativa para el tratamiento de EHMS (**GRADE II-3, B, 2**)

Guías de Práctica clínica

Prevención de la encefalopatía hepática manifiesta

Tras un episodio de EHMS

No hay ensayos aleatorizados, controlados con placebo, de lactulosa para el mantenimiento de la remisión de EHMS. Sin embargo, todavía es ampliamente recomendado y practicado. Un solo ECA monocéntrico, abierto, de lactulosa demostró menos recurrencia de EH en pacientes con cirrosis [33]. Un ECA reciente apoya lactulose como prevención de EH posterior al sangrado gastrointestinal (GI) [110].

La rifaximina añadida a la lactulosa es el agente mejor documentado para mantener la remisión en pacientes que ya han sufrido uno o más episodios de EHMS mientras estaban en tratamiento con lactulosa después del episodio inicial de EHMS [101].

Encefalopatía hepática después TIPS

Una vez TIPS fue popularizado para tratar las complicaciones de HP, se señaló su tendencia a causar la aparición de EH, o menos comúnmente la EH intratable y persistente. Ante la EH como una complicación de un procedimiento TIPS, los médicos tenían un gran dilema. Inicialmente, la rutina era de usar el tratamiento estándar de EH para prevenir la EH post-TIPS. Sin embargo, un estudio ilustra que ni rifaximina ni lactulosa previnieron la EH post-TIPS mejor que el placebo [111]. Una selección de cuidadosa de casos ha reducido la incidencia de EH grave post-TIPS. Si esto ocurre, la reducción de del diámetro de la derivación diámetro puede revertir la EH [112]. Sin embargo, la causa original para la colocación de TIPS puede volver a aparecer.

Otra cuestión importante con TIPS se refiere a la presión portal (PP) deseada después de la colocación de stents. Una presión demasiado baja a causa del gran diámetro del stent puede conducir a EH intratable, como se señaló anteriormente. Hay una falta de consenso sobre la conveniencia de tratar de reducir PP en un 50% o por debajo de 12 mmHg. Este último se asocia con más episodios de encefalopatía [113]. Es ampliamente utilizado para el tratamiento de EH post-TIPS como en otros casos de recurrencia de EH, incluidos los casos que no pueden ser manejados por la reducción del diámetro de la derivación.

Encefalopatía hepática secundaria a la derivación portosistémica (PSSs)

Episodios recurrentes de EH manifiesta en pacientes con función hepática preservada deben conducir a una búsqueda de una gran PSS espontánea. Ciertos tipos de derivaciones, como derivación esplenorenal, pueden ser embolizados con éxito con la rápida eliminación de EH manifiesta en una fracción de los pacientes con buen estado de la función hepática, a pesar del riesgo para su posterior SV [114].

Recomendaciones

25. Se recomienda lactulosa para la prevención de episodios recurrentes de EH después del episodio inicial (**GRADE II-1, A1**)
26. Se recomienda rifaximina como un complemento a la lactulosa para la prevención de episodios recurrentes de EH después del segundo episodio (**GRADE I, A, 1**)
27. No se recomienda tratamiento profiláctico de rutina (lactulosa o rifaximina) para la prevención de EH post-TIPS (**GRADE III, B, 1**)

Finalización de la terapia profiláctica

Hay una política casi uniforme para continuar tratamiento indefinido después de que revertir con éxito un ataque de EHMS. El concepto puede ser que una vez que se alcanza los umbrales para EHMS, los pacientes están en alto riesgo de episodios recurrentes. Este riesgo parece empeorar a medida que la función hepática se deteriora. Sin embargo, lo que a menudo ocurre son episodios recurrentes de EHMS de una lista conocida de factores precipitantes. Si un factor recurrente precipitante puede ser controlado, tales como infecciones recurrentes o hemorragias varicosas, entonces la recurrencia de EH puede no ser un riesgo y la terapia de EH puede ser descontinuada. Aún más influyente sobre el riesgo para más episodios de EHMS es la función hepática en general y hábitos corporales. Si los pacientes recuperan significativamente función hepática y la masa muscular desde el momento en que tuvieron episodios de EHMS, pueden ser capaces de detener la terapia estándar para EH. Hay muy pocos datos sobre este tema, pero las pruebas positivas para MHE o EHE antes de interrumpir el tratamiento farmacológico predice pacientes en riesgo para EH recurrente.

Recomendación

28. En circunstancias donde los factores precipitantes se han controlado bien (por ejemplo, las infecciones y SV) o la función hepática o el estado nutricional ha mejorado, se puede suspender la terapia profiláctica (**GRADE III, C, 2**)

Tratamiento de EH mínima y encubierta

Aunque no es estándar para ofrecer terapia para MHE y EHE, se han realizado estudios utilizando varios modos de terapia. La mayoría de los estudios han durado menos de 6 meses y no reflejan el curso general de la condición. Los ensayos clínicos abarcan toda la gama, desde ensayos pequeños abiertos a estudios más grandes, aleatorizados y controlados utilizando varios tratamientos como los probióticos, lactulosa y rifaximina. La mayoría de los estudios han demostrado una mejora en el estado cognitivo subyacente, pero el modo de diagnóstico ha variado considerablemente entre los estudios. Una minoría de los estudios utilizaron criterios de valoración clínicamente relevantes. Se demostró, en un estudio abierto [115], que la lactulosa puede prevenir el desarrollo del primer episodio de la EHMS, pero el estudio debe ser replicado en otro más amplio y ciego antes de poder hacer recomendaciones firmes. Los estudios que utilizan lactulosa y rifaximina han mostrado una mejora en la calidad de vida [34,116] y también en el rendimiento de la simulación de conducción [117]. Los probióticos también se han utilizado, pero la naturaleza de etiqueta abierta, cantidades variables y tipos de organismos, y los diferentes resultados que sean difíciles de recomendar como opciones terapéuticas en este momento [118-121].

Debido a los múltiples métodos utilizados para definir MHE y EHE, variando puntos finales, ensayos de tratamiento a corto plazo, y diferentes agentes utilizados en los ensayos hasta la fecha, no se recomienda el tratamiento de rutina para MHE en esta etapa. Las excepciones podrían hacerse caso por caso, usando tratamientos que estén aprobados para EHMS, sobre todo para los pacientes con EHE y EH de West Haven Grado I.

Recomendación

29. El tratamiento del MHE y EHE no se recomienda de forma rutinaria, los casos deberán ser evaluados individualmente (**GRADE II-2, B, 1**)

Nutrición

La modulación del metabolismo del nitrógeno es crucial para la gestión de todos los grados de EH, y las opciones nutricionales son relevantes. Las directrices detalladas recientes para la nutrición de los pacientes con EH se explican en otras partes [122]. La malnutrición está a menudo infradiagnosticada, y aproximadamente el 75% de los pacientes con EH sufren de desnutrición proteico-calórica de moderada a severa con pérdida de los depósitos de la masa muscular y energía. La restricción proteica crónica es perjudicial, porque las necesidades de proteínas de los pacientes son relativamente mayores que la de los pacientes sanos y están en riesgo metabólico de ayuno acelerado. La desnutrición y la pérdida de masa muscular es un factor de riesgo para el desarrollo de EH y otras complicaciones de la cirrosis. La sarcopenia se ha mostrado como un importante indicador pronóstico negativo en pacientes con cirrosis [123,124]. Todos los pacientes deben someterse a una evaluación del estado nutricional mediante la realización de la historia dietética, con medidas prácticas y útiles de estado nutricional como datos antropométricos y medidas de la fuerza muscular. En el paciente sin ropa, hay que prestar especial atención a las estructuras musculares alrededor de los hombros y los músculos de los glúteos. Las fuentes de error son la retención de agua y la obesidad. Aunque el índice de masa corporal rara vez es útil, el ratio de estatura/creatinina puede ser útil, así como la técnica de bioimpedancia. Técnicas más avanzadas, como la absorciometría de energía dual de rayos X TC/RM, rara vez son útiles para fines clínicos. El paciente debe someterse a una evaluación estructurada de la dieta, preferiblemente por un dietista u otro personal especialmente capacitado. La mayoría de los pacientes cumplen criterios para terapia nutricional. La terapia consiste en realimentar mediante hiperalimentación moderada, como se indica a continuación. Las comidas pequeñas se distribuirán de manera uniforme a lo largo del día y se debe recomendar un snack tarde en la noche [125] para evitar el ayuno. La glucosa puede ser la fuente de calorías más fácilmente disponible, pero no debe ser utilizada como nutrición única. La hiperalimentación debe administrarse por vía oral a los pacientes que puedan cooperar, por sonda gástrica a los pacientes que no pueden tomar la cantidad necesaria, y parenteral a otros pacientes. La terapia nutricional debe iniciarse sin demora y monitorizarse durante las visitas de mantenimiento. Se recomienda el uso de un suplemento multivitamínico general, aunque no hay datos firmes en los beneficios de suplementos de vitaminas y minerales. El reemplazo específico de micronutrientes se administra si se confirman las pérdidas, y se debe considerar la suplementación de zinc cuando se trata la EH. Si se sospecha Wernicke, se deben administrar grandes dosis de tiamina por vía parenteral y antes de cualquier administración de glucosa. Se debe ajustar la administración de grandes cantidades de fluidos no salinos a fin de evitar la inducción de la hiponatremia, particularmente en

pacientes con cirrosis avanzada. Si se corrige la hiponatremia severa, debe hacerse lentamente.

Existe consenso en que se debe evitar la nutrición baja en proteínas en pacientes con EH. Un cierto grado de restricción de proteínas puede ser inevitable en los primeros días de tratamiento de la EHMS, pero se debe prolongar. Es preferible sustituir por suplementos basados en leche o proteína vegetal BCAA a la reducción de la ingesta total de proteínas. Las formulas nutricionales orales enriquecidas con BCAA pueden ser utilizado para tratar EH y generalmente mejora el estado nutricional de los pacientes con cirrosis [126], pero los BCAA IV para un episodio de EH no tienen ningún efecto [127]. Los estudios sobre el efecto de BCAA orales han sido más alentadores [128,129] y se confirman por un meta-análisis reciente de 11 ensayos [130]. En última instancia, los efectos de estos aminoácidos pueden llegar a tener efectos más importantes en la promoción de la conservación de la masa corporal magra que un efecto directo sobre la EH.

Recomendaciones

30. La ingesta de energía diaria debe ser de 35 a 40 kcal/kg de peso corporal ideal (**GRADE I, A, 1**)
31. La ingesta de proteínas debe ser 1,2 a 1,5 g/kg/día (**GRADE I, A, 1**)
32. Se les debe ofrecer comidas pequeñas o suplementos nutricionales líquidos distribuidos uniformemente a lo largo del día y un aperitivo nocturno (**GRADE I, A, 1**)
33. Se les debe ofrecer comidas pequeñas o suplementos nutricionales líquidos distribuidos uniformemente a lo largo del día y un aperitivo nocturno (**GRADE II-2, B, 2**)

Trasplante hepático (TH)

El trasplante de hígado sigue siendo la única opción de tratamiento para EH que no mejora con cualquier otro tratamiento, pero no está exenta de riesgos. La gestión de estos potenciales candidatos a trasplante como se realiza en los Estados Unidos ya ha sido publicado [131,132], y las directrices europeas están en marcha. La encefalopatía hepática por sí misma no se considera una indicación para TH a no ser que se asocie con una pobre función hepática. Sin embargo, existen casos en los que la EH compromete gravemente la calidad de vida del paciente y no mejora a pesar del tratamiento médico pero que pueden ser candidatos a TH a pesar buen estado hepático. Grandes PSS pueden causar trastornos neurológicos y EH persistente, incluso después del TH. Por lo tanto, se deben identificar las derivaciones y considerar la embolización antes o durante el trasplante [133]. También la hiponatremia severa debe corregirse lentamente durante el estudio diagnóstico del trasplante. La encefalopatía hepática debe 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 cerebrovascular de vasos pequeños y enfermedad de Alzheimer. Se debe llevar a cabo la resonancia magnética y la espectroscopia del cerebro, y el paciente debe ser evaluado por un experto en neuropsicología y enfermedades neurodegenerativas [134]. Los pacientes, cuidadores y profesionales de la salud deben ser conscientes de que el trasplante puede inducir el deterioro de la función

Guías de Práctica clínica

cerebral y de que no todas las manifestaciones de la EH son totalmente reversibles por el trasplante [135].

Un problema difícil y no poco común en el postoperatorio es el desarrollo del síndrome confusional. La búsqueda de la causa es a menudo difícil, y el problema puede tener múltiples orígenes. Los pacientes con enfermedad hepática alcohólica (EHA) y los que tienen EH recurrente antes del trasplante están en mayor riesgo. Los efectos tóxicos de los fármacos inmunosupresores son una causa frecuente, generalmente asociada con temblor y niveles elevados en la sangre. Otros efectos cerebrales adversos de los fármacos pueden ser difícil de diagnosticar. La confusión asociada con fiebre requiere una búsqueda sistemática de las causas bacterianas o virales (por ejemplo, citomegalovirus). No es inusual que haya múltiples factores causales. El paciente debe ser abordado desde una visión amplia y clínica [136].

Implicaciones económicas/costes

Como indican los datos epidemiológicos, la carga de la EH está aumentando rápidamente y se encuentran más casos de EH, con costes directos sustanciales atribuidos a las hospitalizaciones por EH y a costes indirectos. Los pacientes con EH hospitalizados en Estados Unidos en 2003 generaron cargos de aproximadamente US \$1000 millones [40,137]. La utilización de recursos para este grupo de pacientes también está aumentando como consecuencia de las estancias más largas y los complejos y caros esfuerzos de los hospitales, así como una mortalidad reportada de los pacientes del 15%. No hay datos directamente comparables de costes de la UE, pero por inferencia a partir de datos epidemiológicos, la tasa de eventos debe ser aproximadamente la misma y los costes comparables, a pesar de las diferencias de financiación entre Estados Unidos y UE. Estos costes son una subestimación, porque no se cuantifica la atención ambulatoria, discapacidad y pérdida de productividad, y el efecto negativo sobre la familia o la red de del apoyo paciente [138].

El coste de los medicamentos es muy variable para incluir en los análisis, ya que varía mucho de un país a otro y se determina por lo general por lo que las compañías farmacéuticas creen que el mercado puede soportar. En cuanto a los efectos beneficiosos de la rifaximina, los análisis de coste-efectividad en base a los precios actuales de los fármacos favorecen a los tratamientos que se basan en lactulosa [92,139], al igual que los análisis de accidentes, muerte/morbilidad y absentismo laboral [73] en pacientes con EHM o EHE. Por lo tanto, hasta que los costes de otros medicamentos caigan, la lactulosa continua siendo el tratamiento más barato y coste efectivo.

Causas alternativas de estatus mental alterado

Trastornos a considerar

Las manifestaciones neurológicas de la EH son inespecíficas. Por lo tanto, los trastornos concomitantes tienen que ser considerados como una fuente adicional de la disfunción del sistema nervioso central en cualquier paciente con EHC. Los más importantes son: la disfunción renal, la hiponatremia, la diabetes mellitus (DM), la sepsis y la deficiencia de tiamina (encefalopatía de Wernicke); también es de destacar la hemorragia intracraneal (hematoma subdural crónico y sangrado parenquimatoso).

La interacción entre los trastornos concomitantes y la enfermedad hepática en relación con la función cerebral

La hiponatremia es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la EH en pacientes con cirrosis [140,141]. La incidencia de EH aumenta [142] y la tasa de respuesta al tratamiento con lactulosa disminuye [143] con la disminución de concentraciones de sodio sérico.

La diabetes mellitus se ha sugerido como un factor de riesgo para el desarrollo de la EH, especialmente en pacientes con cirrosis por virus de la hepatitis C (VHC) [144], pero la relación también puede ser observada en otras etiologías de cirrosis [145].

Un aumento del riesgo de desarrollar EH también se ha demostrado en pacientes con cirrosis con disfunción renal [146], independientemente de la gravedad de la cirrosis.

Los síntomas neurológicos se observan en el 21%-33% de los pacientes con cirrosis y sepsis y en el 60%-68% de los pacientes con shock séptico [147]. Los pacientes con cirrosis no difieren de los pacientes sin cirrosis en cuanto a su riesgo de desarrollar disfunción cerebral con sepsis [148], aunque se supone que la inflamación sistémica y la hiperamonemia actúan sinérgicamente con respecto al desarrollo de EH.

La deficiencia de tiamina ocurre predominantemente en pacientes con EHA, pero también puede ocurrir como consecuencia de la desnutrición en la fase terminal de la cirrosis por cualquier causa. No se pueden diferenciar si los síntomas de desorientación cerebral, alteración de la conciencia, ataxia y disartria son el resultado de deficiencia de tiamina o hiperamonemia por examen clínico [149]. En caso de duda, se debe dar tiamina IV antes de las soluciones que contienen glucosa.

Efecto de la etiología de la enfermedad hepática en la función cerebral

Los datos sobre el efecto de la enfermedad hepática subyacente en la función cerebral son escasos, excepto para el alcoholismo y la hepatitis C. En algunos raros casos puede ser el resultado de la enfermedad de Wilson.

Incluso los pacientes con trastorno de alcohol y sin enfermedad clínica han demostrado que presentan déficit en la memoria episódica [150], la memoria de trabajo y las funciones ejecutivas [151], las habilidades visioconstructivas [152], y las habilidades motoras superior e inferior de las extremidades [153]. La disfunción cognitiva es más pronunciada en los pacientes con trastorno de alcohol que están en riesgo de la encefalopatía de Wernicke, como resultado de la desnutrición o porque ya muestran signos del problema [154]. Por lo tanto, no queda claro si la alteración de la función cerebral en los pacientes con EHA es el resultado de la EH, la toxicidad del alcohol, o la deficiencia de tiamina.

Hay evidencias de que el VHC está presente y se replica dentro del cerebro [155-158]. Aproximadamente la mitad de los pacientes con VHC sufren de fatiga crónica, independientemente del grado de enfermedad hepática [159,160], e incluso los pacientes con enfermedad hepática leve muestran disfunción cognitiva [161,162], que implican aprendizaje verbal, atención, función ejecutiva y memoria. Del mismo modo, los pacientes con cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria pueden tener fatiga severa y deterioro de la atención, concen-

tración y función psicomotora, independientemente del grado de la enfermedad hepática [163-168].

Medidas de diagnóstico para diferenciar entre EH y disfunción cerebral como resultado de otras causas

Como la EH comparte síntomas con todos los trastornos concomitantes y las enfermedades subyacentes, es difícil en los casos individuales diferenciar entre sus efectos y los resultantes de otras causas. En algunos casos, el curso temporal y la respuesta a la terapia pueden ser el mejor apoyo de la EH. Como se ha mencionado, se debe valorar un nivel de amoníaco normal en sangre en un paciente que se sospecha de EH. Ninguna de las medidas de diagnóstico utilizadas en la actualidad ha sido evaluada por su capacidad para diferenciar entre EH y otras causas de disfunción cerebral. El EEG no se vería alterado por DM o el trastorno por alcohol, pero puede mostrar cambios similares a los de la EH en los casos de disfunción renal, hiponatremia, o encefalopatía séptica. Las pruebas psicométricas son capaces de detectar déficits funcionales, pero no son capaces de diferenciar entre diferentes causas de estos déficits. Métodos de imágenes del cerebro han sido evaluados para su uso en el diagnóstico de EH, pero los resultados son decepcionantes. Sin embargo, se deben realizar imágenes cerebrales en todos los pacientes con EHC y alteración inexplicable de la función cerebral para excluir lesiones estructurales. En casos raros, puede ser útil la reversibilidad por flumazenilo.

Seguimiento

Después de un ingreso hospitalario por EH, deben ser abordadas las siguientes cuestiones.

Alta del hospital

- (1) El equipo médico debe confirmar el estado neurológico antes del alta y juzgar en qué medida los déficits neurológicos del paciente pueden ser atribuibles a la EH, o a otras comorbilidades neurológicas, para la planificación del alta correspondiente. Deben informar a los cuidadores de que el estado neurológico puede cambiar una vez que la enfermedad aguda se haya asentado y que puede cambiar el requerimiento de medicación
- (2) Los factores precipitantes y de riesgo para el desarrollo de la EH deben ser reconocidos. El manejo clínico futuro debe planificarse de acuerdo con (1) el potencial para la mejora de la función hepática (por ejemplo, hepatitis alcohólica aguda, hepatitis autoinmune, y hepatitis B), (2) la presencia de derivación portosistémica (que puede ser adecuada para la oclusión), y (3) características de los factores precipitantes (por ejemplo, la prevención de la infección, evitar las hemorragias recurrentes GI, diuréticos, o estreñimiento).
- (3) Las consultas ambulatorias al alta se deben planificar para ajustar el tratamiento y prevenir la reaparición de los factores precipitantes. Se enlazar con la familia del paciente, el médico general, y otros cuidadores en el servicio de salud primaria, para que todas las partes involucradas entiendan cómo manejar la EH específica de cada paciente y prevenir hospitalizaciones repetidas.

Prevención tras el alta

- (1) La educación de los pacientes y sus familiares debe incluir (1) efectos de la medicación (lactulosa, rifaximina, etc.) y sus posibles efectos secundarios (por ejemplo, diarrea), (2) la importancia de la adherencia, (3) los primeros signos de EH recurrentes, y (4) las acciones a tomar en caso de recurrencia (por ejemplo, medidas anti-estreñimiento si hay recurrencia leve y derivación a médico de cabecera o al hospital si EH con fiebre).
- (2) La prevención de la recurrencia: la patología hepática subyacente puede mejorar con el tiempo, nutrición, o medidas específicas, pero por lo general los pacientes que desarrollan EHMS han desarrollado insuficiencia hepática sin muchas esperanzas de mejoras funcionales y con frecuencia son potenciales candidatos de TH. La gestión de las complicaciones de la cirrosis (por ejemplo, la peritonitis bacteriana espontánea y la hemorragia GI) se debe instituir según las directrices disponibles. La prevención farmacológica secundaria se menciona anteriormente.
- (3) Es necesaria la monitorización de manifestaciones neurológicas en pacientes con persistencia de EH para ajustar el tratamiento y en pacientes con antecedentes de EH para investigar la presencia y grado de EHM o EHE o signos de EH recurrentes. La evaluación cognitiva depende de la disposición de datos normativos y recursos locales. La evaluación motora debe incluir una evaluación de la marcha y caminar y tener en cuenta el riesgo de caídas.
- (4) Las implicaciones socioeconómicas de la persistencia de EH o EHM o EHE pueden ser muy graves. Incluyen una disminución en el rendimiento en el trabajo, el deterioro en la calidad de vida y aumento del riesgo de accidentes. Estos pacientes a menudo requieren apoyo económico y una amplia atención del sistema público de apoyo social que puede incluir a sus familiares. Todas estas cuestiones deben ser incorporados en el plan de seguimiento.
- (5) Los objetivos del tratamiento dependerán de la monitorización utilizada y el especialista clínico, pero al menos tienen que cubrir dos aspectos: (1) el rendimiento cognitivo (como mínimo la mejora en una prueba aceptada) y (2) la autonomía de la vida diaria (capacidades básica y operativas).
- (6) Aspectos nutricionales: la pérdida de peso con la sarcopenia puede empeorar la EH y, en consecuencia, la prioridad nutricional es proporcionar suficientes proteínas y energía para favorecer un equilibrio positivo de nitrógeno y el aumento de la masa muscular, según lo recomendado anteriormente.

Derivación portosistémica: la oclusión de una derivación dominante puede mejorar la EH en pacientes con EH recurrentes, SV y el buen funcionamiento hepático [114]. Debido a que la experiencia actual es limitada, los riesgos y los beneficios deben sopesarse antes de emplear esta estrategia

Sugerencias para futuras investigaciones

Esta sección se ocupa de la investigación sobre la gestión de la EH. Sin embargo, este tipo de investigación debe basarse

Guías de Práctica clínica

Tabela 7. Áreas sugeridas para pesquisa futura sobre a EH.

Aspetto	Necessidade	Sugestões
Efeito sobre os indivíduos e a sociedade	Demonstrar os efeitos da EH nos doentes e na sociedade, a fim de encorajar o diagnóstico e a terapêutica	1. Estudos sobre o peso económico e social entre diferentes sociedades 2. Estudos sobre os aspetos culturais na terapêutica e adesão ao tratamento 3. Estudos de história natural a longo prazo
Melhoria de diagnóstico	Melhorar a precisão do diagnóstico	1. Estudos para testes de rastreio de alta sensibilidade clinicamente aplicáveis que podem servir de orientação acerca de que doentes podem beneficiar de testes dedicados 2. Desenvolvimento de algoritmos para decidir quando e como aplicar o processo de diagnóstico 3. Estudos sobre fatores concorrentes (ou seja, VHC, delírio, depressão e uso de narcóticos no diagnóstico) 4. Estudos sobre biomarcadores para detetar a presença e progressão de disfunção neurológica
Objetivos do tratamento	Melhorar o uso adequado de ferramentas terapêuticas em diferentes cenários clínicos	1. Estudos sobre a seleção de quem irá beneficiar da prevenção do primeiro episódio de EHO 2. Estudos de duração superior a 6 meses para avaliar a adesão e os efeitos continuados sobre a recuperação cognitiva 3. Desenvolver protocolos focados em como diagnosticar e tratar os fatores desencadeantes 4. Determinar o que deve ser o protocolo padrão para investigar novas terapêuticas 5. Decidir que terapêuticas têm sido adequadamente estudadas e não são uma prioridade para estudos adicionais

siempre en la investigación de la fisiopatología de la EH. Es necesario tener una visión clara de que la función hepática está asociada a una buena función cerebral, que alteraciones en la función intestinal y la microbiota hacen fracasar la función hepática, que las funcionalidad cerebral son particularmente vulnerables a los efectos combinados de los eventos anteriormente mencionados, y, finalmente, cuáles son los factores fuera de este eje que dan lugar a la aparición de EH (por ejemplo, inflamación, patología endocrina, o desnutrición). Por lo tanto, los campos de la investigación en fisiopatología y manejo clínico deben permanecer en estrecho contacto. Esta colaboración debe dar lugar a nuevas causas y modalidades de tratamiento y sintomático modalidades que necesitan y motivan a los ensayos clínicos.

Hay una necesidad grave y no satisfecha de ensayos clínicos controlados sobre los efectos del tratamiento en todas las diferentes formas de EH. Hay pocos estudios clínicos decisivos, aunque el número de pacientes y la utilización de recursos son elevados. No hay datos sobre qué factores y pacientes representan los mayores costes, y se necesita investigación para examinar el efecto las complicaciones relacionadas con el coste. En la actualidad, existe una base insuficiente para la asignación de recursos y el establecimiento de políticas prioritarias en relación con la gestión de la EH. Muchos de los medicamentos que se evaluaron para la EH varias décadas atrás fueron estudiados siguiendo un estándar de atención que, en la actualidad, es obsoleto. Cualquier estudio del tratamiento de la EH debe ser reevaluado o repetido con el actual estándar de atención. Es fundamental el desarrollo de protocolos para identificar los factores precipitantes y ACLF. El beneficio de los medicamentos evaluados recientemente se concentra en la prevención de la recurrencia, y hay una gran necesidad de ensayos sobre la EH episódica.

También hay una necesidad insatisfecha de la investigación sobre los métodos de diagnóstico que es necesario para formar una base para los ensayos clínicos. El diagnóstico de EHM y EHE ha recibido un enorme interés, pero todavía no es posible comparar los resultados entre los estudios y se debe mejorar la precisión. Puede ser útil para desarrollar, validar y imple-

mentar escalas de EH que combinen el grado de insuficiencia hepática funcional y PSS con más de un método psicométrico.

Un área importante de incertidumbre es si el término EHC, que se introdujo para ampliar EHM hacia grado I de pacientes orientados, es informativo y clínicamente valioso. Esto tiene que ser evaluado por un enfoque basado en datos. Del mismo modo, la distinción entre la insuficiencia hepática aislada y la EH asociada a ACLF debe ser evaluado por datos independientes.

Se necesita una colaboración científica más estrecha entre hepatólogos clínicos y investigadores del cerebro, incluidos expertos de imagen cerebral funcional. Del mismo modo, se necesitan neuropsicólogos y psiquiatras para aclarar el amplio espectro de síntomas neuropsiquiátricos que se pueden observar en pacientes con enfermedad hepática. Los diagnósticos del síndrome deberían ser clasificados más precisamente y transformado en entidades clasificables basadas en la fisiopatología y respondiendo a los requerimientos de la práctica de la hepatología clínica y la investigación.

Los estudios futuros deben llenar nuestros vacíos en el conocimiento. Deberían centrarse en la evaluación de los efectos de la EH en los individuos y la sociedad, cómo se utilizan las herramientas de diagnóstico apropiadamente, y definir los objetivos terapéuticos en cada escenario clínico (Tabla 7).

Recomendaciones sobre la investigación futura en la EH

La literatura existente tiene una falta de estandarización, y esta heterogeneidad hace que la puesta en común de datos sea difícil o sin sentido. Las recomendaciones para promover la consistencia entre el campo han sido publicadas por ISHEN [66]. A continuación se presenta un resumen de las recomendaciones.

Ensayos en pacientes con EHMS episódica

- (1) Los pacientes que no se espera que sobrevivan a la hospitalización, que son enfermos terminales o tienen ACLF deben ser excluidos

- (2) Un algoritmo detallado estándar de atención debe ser acordado a priori y debe ser instituido y supervisado diligentemente durante todo el ensayo.
- (3) Los pacientes no deben ser introducidos en los ensayos hasta después de la institución de la terapia óptima estándar de atención y sólo si persisten sus alteraciones del estado mental.
- (4) Siempre que el estándar óptimo de la atención se instituya y mantenga, el ensayo de tratamiento se puede iniciar antes si incluyen un comparador con placebo; esto permitiría una evaluación del tratamiento del ensayo como adyuvante a la terapia estándar.
- (5) A gran escala, los ensayos de tratamiento multicéntricos deben ser evaluados utilizando resultados clínicos robustos, como supervivencia en el hospital y al alta, muertes relacionadas con el hígado y totales, exhaustividad y la velocidad de recuperación de la EH, número de días en cuidados intensivos, longitud total de la estancia hospitalaria, medidas de calidad de vida, y costes asociados. Se pueden emplear marcadores de EH, como las pruebas psicométricas, si las herramientas estandarizadas y validadas están disponibles en todos los centros. Los centros individuales pueden utilizar marcadores adicionales accesibles y validados si así lo desean.
- (6) Los ensayos de prueba de concepto se controlan adicionalmente usando las herramientas que mejor se relacionan con los objetivos previstos o esperados; esto puede implicar el uso de neuroimagen o la medición de biomarcadores específicos.

Ensayos en pacientes con EHM o EHE

Los ensayos en esta población deben ser aleatorizados y controlados con placebo.

- (1) Los pacientes que reciben tratamiento para la EHMS o aquellos con episodios anteriores de EHMS deben ser excluidos.
- (2) En estudios monocéntricos o de “prueba de concepto”, los investigadores pueden usar pruebas con las que están familiarizados para evaluar la gravedad de EH, siempre que se disponga de datos de referencia normativos y las pruebas hayan sido validadas para su uso en esta población de pacientes
- (3) Se necesita más información sobre la intercambiabilidad y la normalización de las pruebas para evaluar la gravedad de EH para su uso en ensayos multicéntricos.

Conflicto de intereses

El Dr. Wong es consultor, asesor y ha recibido becas de Gilead. Es consultor, asesor de Roche. Es asesor y ha recibido becas de Vertex. El Dr. Ferenci es asesor de Ocera y Salix. El Dr. Bajaj es consultor y ha recibido becas de Otsuka y Grifols y es consultor de Salix. El Dr. Mullen está en el gabinete de ponentes de Salix y Abbott.

Referencias

- [1] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–926.
- [2] Rakoski MO, McCammon RJ, Piette JD, Iwashyna TJ, Marrero JA, Lok AS, et al. Burden of cirrhosis on older Americans and their families: analysis of the health and retirement study. *Hepatology* 2012;55:184–191.
- [3] Sherlock S, Summerskill WHJ, White LP, Phear EA. Portal-systemic encephalopathy. Neurological complications of liver disease. *Lancet* 1954;264:453–457.
- [4] Fazekas JE, Tackin HE, Shea JG. Effects of L-arginine on hepatic encephalopathy. *Am J Med Sci* 1957;234:462–467.
- [5] Kaplan PW, Rossetti AO. EEG patterns and imaging correlations in encephalopathy: encephalopathy part II. *J Clin Neurophysiol* 2011;28:233–251.
- [6] Conn HO. Hepatic encephalopathy. In: Schiff L, Schiff ER, editors. *Diseases of the liver*. Philadelphia, PA: Lippincott; 1993. p. 1036–1060.
- [7] D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986;31:468–475.
- [8] Ding A, Lee A, Callender M, Loughrey M, Quah SP, Dinsmore WW. Hepatic encephalopathy as an unusual late complication of transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion for non-cirrhotic portal hypertension caused by nodular regenerative hyperplasia in an HIV-positive patient on highly active antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 2010;21:71–72.
- [9] Ito T, Ikeda N, Watanabe A, Sue K, Kakio T, Mimura H, et al. Obliteration of portal systemic shunts as therapy for hepatic encephalopathy in patients with non-cirrhotic portal hypertension. *Gastroenterol Jpn* 1992;27:759–764.
- [10] 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.
- [11] Cordoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2011;54:1030–1040.
- [12] Rikkers L, Jenko P, Rudman D, Freides D. Subclinical hepatic encephalopathy: detection, prevalence, and relationship to nitrogen metabolism. *Gastroenterology* 1978;75:462–469.
- [13] Del Piccolo F, Sacerdoti D, Amodio P, Bombonato G, Bolognesi M, Mappelli D, et al. Central nervous system alterations in liver cirrhosis: the role of portal-systemic shunt and portal hypoperfusion. *Metab Brain Dis* 2002;17:347–358.
- [14] Bajaj JS, Schubert CM, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Topaz A, et al. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2010;138:2332–2340.
- [15] Riggio O, Ridola L, Pasquale C, Nardelli S, Pentassuglio I, Moscucci F, et al. Evidence of persistent cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:181–183.
- [16] Saunders JB, Walters JRF, Davies P, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *BMJ* 1981;282:263–266.
- [17] Romero-Gomez M, Boza F, Garcia-Valdecasas MS, et al. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2718–2723.
- [18] Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. The clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010;51:1675–1682.
- [19] Coltrati M, Del Vecchio-Blanco C, Caporaso N, Gallo C, Castellano L. Liver cirrhosis in Italy. A multicentre study on presenting modalities and the impact on health care resources. National Project on Liver Cirrhosis Group. *Ital J Gastroenterol* 1991;23:42–48.
- [20] Papatheodoridis GV, Goulis J, Leandro G, Patch D, Burroughs AK. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999;30:612–622.
- [21] Nolte W, Wiltfang J, Schindler C, Münke H, Unterberg K, Zumbach U, et al. Portosystemic hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis: clinical, laboratory,

Guías de Práctica clínica

- psy-chometric, and electroencephalographic investigations. *Hepatology* 1998;28:1215–1225.
- [22] Amodio P, Del Piccolo F, Pettenò E, Mapelli D, Angeli P, Iemmolo R, et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2001;35:37–45.
- [23] Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, Krabbe PF, Schalm SW. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2000;32:748–753.
- [24] Saxena N, Bhatia M, Joshi YK, Garg PK, Tandon RK. Auditory P300 event-related potentials and number connection test for evaluation of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of the liver: a follow-up study. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:322–327.
- [25] Schomerus H, Hamster W. Quality of life in cirrhotics with minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2001;16:37–41.
- [26] Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Critical flicker frequency: diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2007;47:67–73.
- [27] Bajaj JS. Management options for minimal hepatic encephalopathy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008;2:785–790.
- [28] Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999;30:890–895.
- [29] Hartmann JJ, Groeneweg M, Quero JC, Beijeman SJ, de Man RA, Hop WC, et al. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2029–2034.
- [30] Gentilini P, Laffi G, La Villa G, Romanelli RG, Buzzelli G, Casini-Raggi V, et al. Long course and prognostic factors of virus-induced cirrhosis of the liver. *Am J Gastroenterol* 1997;92:66–72.
- [31] Benvegnoù L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 2004;53:744–749.
- [32] Watson H, Jepsen P, Wong F, Gines P, Cordoba J, Vilstrup H. Satisfactory treatment for ascites in patients with cirrhosis: a meta-analysis of effect on hepatic encephalopathy development. *Metab Brain Dis* 2013;28:301–305.
- [33] Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose vs. placebo. *Gastroenterology* 2009;137:885–891, [891.e1].
- [34] Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, Sharma A, Agarwal R. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007;45:549–559.
- [35] Amodio P, Pellegrini A, Ubiali E, Mathy I, Piccolo FD, Orsato R, et al. The EEG assessment of low-grade hepatic encephalopathy: comparison of an artificial neural network-expert system (ANNES) based evaluation with visual EEG readings and EEG spectral analysis. *Clin Neurophysiol* 2006;117:2243–2251.
- [36] Boyer TD, Haskal ZJ. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension: update 2009. *Hepatology* 2010;51:306.
- [37] Riggio O, Angeloni S, Salvatori FM, De SA, Cerini F, Farcomeni A, et al. Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2738–2746.
- [38] Bai M, Qi X, Yang Z, Yin Z, Nie Y, Yuan S, et al. Predictors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:943–951.
- [39] Spina G, Santambrogio R. The role of portosystemic shunting in the management of portal hypertension. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1992;6:497–515.
- [40] Stepanova M, Mishra A, Venkatesan C, Younossi ZM. In-hospital mortality and economic burden associated with hepatic encephalopathy in the United States from 2005 to 2009. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1034–1041.
- [41] Kim WR, Brown Jr RS, Terrault NA, El-Serag H. Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop. *Hepatology* 2002;36:227–242.
- [42] Fleming KM, Aithal GP, Solaymani-Dodaran M, Card TR, West J. Incidence and prevalence of cirrhosis in the United Kingdom, 1992–2001: a general population-based study. *J Hepatol* 2008;49:732–738.
- [43] Gitlin N, Lewis DC, Hinkley L. The diagnosis and prevalence of sub-clinical hepatic encephalopathy in apparently healthy, ambulant, non-shunted patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1986;3:75–82.
- [44] Lockwood AH. “What’s in a name?” Improving the care of cirrhotics. *J Hepatol* 2000;32:859–861.
- [45] Amodio P, Montagnese S, Gatta A, Morgan MY. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004;19:253–267.
- [46] McCrea M, Cordoba J, Vessey G, Blei AT, Randolph C. Neuropsychological characterization and detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Arch Neurol* 1996;53:758–763.
- [47] Wiltfang J, Nolte W, Weissenborn K, Kornhuber J, Ruther E. Psychiatric aspects of portal-systemic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1998;13:379–389.
- [48] Montagnese S, De Pitta C, De Rui M, Corrias M, Turco M, Merkel C, et al. Sleep-wake abnormalities in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2014;59:705–712.
- [49] Cordoba J, Cabrera J, Lataif L, Penev P, Zee P, Blei AT. High prevalence of sleep disturbance in cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:339–345.
- [50] Montagnese S, Middleton B, Skene DJ, Morgan MY. Night-time sleep disturbance does not correlate with neuropsychiatric impairment in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2009;29:1372–1382.
- [51] Weissenborn K. Diagnosis of encephalopathy. *Digestion* 1998;59:22–24.
- [52] Adams RD, Foley JM. The neurological disorder associated with liver disease. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1953;32:198–237.
- [53] Cadranet JF, Lebiez E, Di Martino V, Bernard B, El Koury S, Tourbah A, et al. Focal neurological signs in hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: an underestimated entity? *Am J Gastroenterol* 2001;96:515–518.
- [54] Delanty N, French JA, Labar DR, Pedley TA, Rowan AJ. Status epilepticus arising de novo in hospitalized patients: an analysis of 41 patients. *Seizure* 2001;10:116–119.
- [55] Eleftheriadis N, Fourla E, Eleftheriadis D, Karlovasitou A. Status epilepticus as a manifestation of hepatic encephalopathy. *Acta Neurol Scand* 2003;107:142–144.
- [56] Prabhakar S, Bhatia R. Management of agitation and convulsions in hepatic encephalopathy. *Indian J Gastroenterol* 2003;22:S54–S58.
- [57] Weissenborn K, Bokemeyer M, Krause J, Ennen J, Ahl B. Neurological and neuropsychiatric syndromes associated with liver disease. *AIDS* 2005;19:S93–S98.
- [58] Read AE, Sherlock S, Laidlaw J, Walker JG. The neuro-psychiatric syndromes associated with chronic liver disease and an extensive portal-systemic collateral circulation. *Q J Med* 1967;141:135–150.
- [59] Baccarani U, Zola E, Adani GL, Cavalletti M, Schiff S, Cagnin A, et al. Reversal of hepatic myelopathy after liver transplantation: fifteen plus one. *Liver Transpl* 2010;16:1336–1337.
- [60] Victor M, Adams RD, Cole M. The acquired (non Wilsonian) type of chronic hepatocerebral degeneration. *Medicine* 1965;44:345–396.
- [61] Tryc AB, Goldbecker A, Berding G, Rümke S, Afshar K, Shahrezaei GH, et al. Cirrhosis-related Parkinsonism: prevalence, mechanisms and response to treatments. *J Hepatol* 2013;58:698–705.
- [62] Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology* 2012;55:965–967.
- [63] American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. Full text. Available at: www.aasld.org/practice-guidelines/Documents/AcuteLiverFailureUpdate2011.pdf.
- [64] Cordoba J, Ventura-Cots M, Simón-Talero M, Amorós A, Pavesi M, Vilstrup H, et al. CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. 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.
- [65] Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: implications for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2009;50:2014–2021.

- [66] 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.
- [67] 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.
- [68] Prakash R, Mullen KD. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:515–525.
- [69] Hassanein TI, Hilsabeck RC, Perry W. Introduction to the Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm (HESA). *Dig Dis Sci* 2008;53:529–538.
- [70] 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.
- [71] 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.
- [72] 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.
- [73] 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.
- [74] Ortiz M, Jacas C, Cordoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol* 2005;42:S45–S53.
- [75] 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.
- [76] Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Ruckert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001;34:768–773.
- [77] 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.
- [78] Bajaj JS, Stein AC, Dubinsky RM. What is driving the legal interest in hepatic encephalopathy? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:97–98.
- [79] 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.
- [80] 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.
- [81] 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.
- [82] Lauridsen MM, Thiele M, Kimer N, Vilstrup H. The continuous reaction times method for diagnosing, grading, and monitoring minimal/cover hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2013;28:231–234.
- [83] 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.
- [84] 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.
- [85] 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.
- [86] 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.
- [87] Lockwood AH. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004;19:345–349.
- [88] Grønbaek H, Johnsen SP, Jepsen P, Gislum M, Vilstrup H, Tage-Jensen U, et al. Liver cirrhosis, other liver diseases, and risk of hospitalisation for intracerebral haemorrhage: a Danish population-based case-control study. *BMC Gastroenterol* 2008;8:16.
- [89] 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. *Hepato-gastroenterology* 1992;39:542–545.
- [90] Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2004;328:1046.
- [91] 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.
- [92] 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.
- [93] Camma C, Fiorello F, Tine F, Marchesini G, Fabbri A, Pagliaro L. Lactitol treatment of chronic hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Dig Dis Sci* 1993;38:916–922.
- [94] 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.
- [95] 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 randomised controlled study. *Gastroenterology* 1981;81:101–106.
- [96] 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.
- [97] 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].
- [98] Conn HO, Lieberthal MM. The hepatic coma syndromes and lactulose. Baltimore, MA: Williams and Wilkins; 1979.
- [99] 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.
- [100] Patidar KR, Bajaj JS. Antibiotics for the treatment of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2013;28:307–312.
- [101] 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.
- [102] 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.
- [103] Ventura-Cots M, Arranz JA, Simón-Talero M, Torrens M, Blanco A, Riudor E, et al. Safety of ornithine phenylacetate in cirrhotic decompensated patients: an open-label, dose-escalating, single-cohort study. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:881–887.
- [104] 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.
- [105] 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.
- [106] 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.
- [107] 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.
- [108] Morgan MH, Read AE, Speller DC. Treatment of hepatic encephalopa-

Guías de Práctica clínica

thywith metronidazole. *Gut* 1982;23:1–7.

- [109] 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.
- [110] Sharma P, Agrawal A, Sharma BC, Sarin SK. Prophylaxis of hepatic encephalopathy in acute variceal bleed: a randomized controlled trial of lactulose vs. no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:996–1003.
- [111] Riggio O, Masini A, Efrati C, Nicolao F, Angeloni S, Salvatori FM, et al. Pharmacological prophylaxis of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled study. *J Hepatol* 2005;42:674–679.
- [112] Fanelli F, Salvatori FM, Rabuffi P, Boatta E, Riggio O, Lucatelli P, et al. Management of refractory hepatic encephalopathy after insertion of TIPS: long-term results of shunt reduction with hourglass-shaped balloon-expandable stent-graft. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:1696–1702.
- [113] Chung HH, Razavi MK, Sze DY, Frisoli JK, Kee ST, Dake MD, et al. Portosystemic pressure gradient during transjugular intrahepatic portosystemic shunt with Viatorr stent graft: what is the critical low threshold to avoid medically uncontrolled low pressure gradient related complications? *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:95–101.
- [114] Laleman W, Simon-Talero M, Maleux G, Perez M, Ameloot K, Soriano G, et al. on behalf of the EASL-CLIF-Consortium. Embolization of large spontaneous portosystemic shunts for refractory hepatic encephalopathy: a multi-center survey on safety and efficacy. *Hepatology* 2013;57:2448–2457.
- [115] Sharma P, Sharma BC, Agrawal A, Sarin SK. Primary prophylaxis of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: an open label randomized controlled trial of lactulose vs. no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1329–1335.
- [116] Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP, Sood A, Chhina RS, Soni RK. Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME Trial). *Am J Gastroenterol* 2011;106:307–316.
- [117] Bajaj JS, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Saeian K, Wegelin JA, et al. Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2011;140:478–487.
- [118] Bajaj JS, Saeian K, Christensen KM, Hafeezullah M, Varma RR, Franco J, et al. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1707–1715.
- [119] Mittal VV, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:725–732.
- [120] Saji S, Kumar S, Thomas V. A randomized double blind placebo controlled trial of probiotics in minimal hepatic encephalopathy. *Trop Gastroenterol* 2011;32:128–132.
- [121] Shukla S, Shukla A, Mehboob S, Guha S. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:662–671.
- [122] 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.
- [123] 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.
- [124] 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.
- [125] Tsien CD, McCullough AJ, Dasarthy S. Late evening snack: exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:430–441.
- [126] 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.
- [127] 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.
- [128] 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.
- [129] Marchesini G, Marzocchi R, Noia M, Bianchi G. Branched-chain amino acid supplementation in patients with liver diseases. *J Nutr* 2005;135:1596S–1601S.
- [130] 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.
- [131] 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.
- [132] 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.
- [133] 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.
- [134] 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.
- [135] García-Martínez 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.
- [136] 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.
- [137] Poordad FF. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:3–9.
- [138] Bajaj JS, Wade JB, Gibson DP, Heuman DM, Thacker LR, Sterling RK, et al. The multi-dimensional burden of cirrhosis and hepatic encephalopathy on patients and caregivers. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1646–1653.
- [139] Neff GW, Kemmer N, Zacharias VC, Kaiser T, Duncan C, McHenry R, et al. Analysis of hospitalizations comparing rifaximin vs. lactulose in the management of hepatic encephalopathy. *Transplant Proc* 2006;38:3552–3555.
- [140] Guevara M, Baccaro ME, Torre A, Gómez-Ansón B, Ríos J, Torres F, et al. Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a prospective study with time-dependent analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1382–1389.
- [141] Guevara M, Baccaro ME, Ríos J, Martín-Llahí M, Uriz J, Ruiz del Arbol L, et al. Risk factors for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and refractory ascites: relevance of serum sodium concentration. *Liver Int* 2010;30:1137–1142.
- [142] Angeli P, Wong F, Watson H, Gines P. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey. *Hepatology* 2006;44:1535–1542.
- [143] Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Predictors of nonresponse to lactulose for minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2009;29:1365–1371.
- [144] 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.
- [145] Kalaitzakis E, Olsson R, Henfridsson P, Hugosson I, Bengtsson M, Jalkan R, et al. Malnutrition and diabetes mellitus are related to hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Liver Int* 2007;27:1194–1201.

- [146] Kalaitzakis E, Bjornsson E. Renal function and cognitive impairment inpatients with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:1238–1244.
- [147] Gustot T, Durand F, Lebrec D, Vincent JL, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:2022–2032.
- [148] Young GB, Bolton CF, Austin TW, Archibald YM, Gonder J, Wells GA. The encephalopathy associated with septic illness. *Clin Invest Med* 1990;13:297–304.
- [149] Butterworth RF. Thiamine deficiency-related brain dysfunction in chronic liver failure. *Metab Brain Dis* 2009;24:189–196.
- [150] Pitel AL, Beaunieux H, Witkowski T, Vabret F, Guillery-Girard B, Quinette P, et al. Genuine episodic memory deficits and executive dysfunctions in alcoholic subjects early in abstinence. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:1169–1178.
- [151] Noel X, Van der Linden M, Schmidt N, Sferrazza R, Hanak C, Le Bon O, et al. Supervisory attentional system in nonamnesic alcoholic men. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1152–1158.
- [152] Dawson LK, Grant I. Alcoholics' initial organizational and problem-solving skills predict learning and memory performance on the Rey-Osterrieth Complex Figure. *J Int Neuropsychol Soc* 2000;6:12–19.
- [153] Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A. Pattern of motor and cognitive deficits in detoxified alcoholic men. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:611–621.
- [154] Pitel AL, Zahr NM, Jackson K, Sassoon SA, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A, et al. Signs of preclinical Wernicke's encephalopathy and thiamine levels as predictors of neuropsychological deficits in alcoholism without Korsakoff's syndrome. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:580–588.
- [155] Laskus T, Radkowski M, Bednarska A, Wilkinson J, Adair D, Nowicki M, et al. Detection and analysis of hepatitis C virus sequences in cerebrospinal fluid. *J Virol* 2002;76:10064–10068.
- [156] Forton DM, Karayianni P, Mahmud N, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. Identification of unique hepatitis C virus quasispecies in the central nervous system and comparative analysis of internal translational efficiency of brain, liver, and serum variants. *J Virol* 2004;78:5170–5183.
- [157] Fishman SL, Murray JM, Eng FJ, Walewski JL, Morgello S, Branch AD. Molecular and bioinformatic evidence of hepatitis C virus evolution in brain. *J Infect Dis* 2008;197:597–607.
- [158] Wilkinson J, Radkowski M, Laskus T. Hepatitis C virus neuroinvasion: identification of infected cells. *J Virol* 2009;83:1312–1319.
- [159] Poynard T, Cacoub P, Ratzin V, Myers RP, Dezaillies MH, Mercadier A, et al. For the Multivirc Group. Fatigue in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2002;9:295–303.
- [160] Hassoun Z, Willems B, Deslauriers J, Nguyen BN, Huet PM. Assessment of fatigue in patients with chronic hepatitis C using the fatigue impact scale. *Dig Dis Sci* 2002;47:2674–2681.
- [161] Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, Allsop JM, Foster GR, Main J, et al. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology* 2002;35:433–439.
- [162] Weissenborn K, Krause J, Bokemeyer M, Hecker H, Schüler A, Ennen JC, et al. Hepatitis C virus infection affects the brain—evidence from psycho-metric studies and magnetic resonance spectroscopy. *J Hepatol* 2004;41:845–851.
- [163] Tarter RE, Hegedus AM, Van Thiel DH, Edwards N, Schade RR. Neurobehavioral correlates of cholestatic and hepatocellular disease: differentiation according to disease specific characteristics and severity of the identified cerebral dysfunction. *Int J Neurosci* 1987;32:901–910.
- [164] Tarter RE, Hays AL, Carra J, Edwards KL, Van Thiel DH. Sjogren's syndrome. Its contribution to neuropsychiatric syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1989;34:9–12.
- [165] Newton JL, Hollingsworth KG, Taylor R, El-Sharkawy AM, Khan ZU, Pearce R, et al. Cognitive impairment in primary biliary cirrhosis: symptom impact and potential etiology. *Hepatology* 2008;48:541–549.
- [166] Jacoby A, Rannard A, Buck D, Bhala N, Newton JL, James OFW, et al. Development, validation and evaluation of the PBC-40, a disease specific health related quality of life measure for primary biliary cirrhosis. *Gut* 2005;54:1622–1629.
- [167] Newton JL, Bhala N, Burt J, Jones DEJ. Characterisation of the associations and impact of symptoms in primary biliary cirrhosis using a disease specific quality of life measure. *J Hepatol* 2006;44:776–782.
- [168] Newton JL, Gibson JG, Tomlinson M, Wilton K, Jones DEJ. Fatigue in primary biliary cirrhosis is associated with excessive daytime somnolence. *Hepatology* 2006;44:91–98.
- [169] Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *Lancet* 1974;2:81–84.