

Avances en la patogenia y el diagnóstico de la encefalopatía hepática

B. Mínguez y J. Córdoba

Servicio de Medicina Interna-Hepatología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

INTRODUCCIÓN

La encefalopatía hepática es un síndrome neuropsiquiátrico secundario a insuficiencia hepática. Se considera que el principal mecanismo fisiopatológico es la derivación de sangre portosistémica, que expone el sistema nervioso central a sustancias que no han sido depuradas por el hígado¹. Las principales sustancias que se relacionan con el desarrollo de encefalopatía hepática son el amoníaco, el manganeso y las benzodiazepinas naturales. En los últimos años diversos estudios experimentales han permitido conocer mejor las alteraciones de la función cerebral inducidas por estas sustancias. Un aspecto novedoso ha sido la hipótesis de que la encefalopatía hepática es la consecuencia de un incremento de agua en los astrocitos (edema astrocitario)². Estudios de neuroimagen recientes han demostrado alteraciones compatibles con edema cerebral leve en pacientes con cirrosis hepática, lo que apoyaría esta hipótesis³.

Por otro lado, en los últimos años ha tenido lugar el desarrollo de diversas técnicas que son muy útiles para el diagnóstico de la encefalopatía hepática y de los trastornos asociados. Entre ellas destacan la posibilidad de investigar la presencia de colaterales portosistémicas de gran diámetro mediante tomografía computarizada (TC), el estudio dinámico del amoníaco en sangre (test de sobrecarga oral de glutamina), los progresos de la resonancia magnética cerebral, la estandarización de una batería de pruebas neuropsicológicas (PHES) y el desarrollo de una prueba neurofisiológica muy sencilla para el diagnóstico de la encefalopatía hepática mínima (frecuencia crítica de parpadeo).

ASTROCITOS Y ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

Los hallazgos neuroanatómicos característicos de la encefalopatía hepática consisten en el desarrollo de alteraciones en los astrocitos y en la ausencia de signos de lesión neuronal⁴. En ocasiones puede desarrollarse edema cerebral, que es característico de la insuficiencia hepática fulminante⁵, pero excepcional en la cirrosis hepática⁶. En pacientes con cirrosis hepática se observa la degeneración astrocitaria Alzheimer tipo II, que consiste en un astrocito de núcleo edematoso y lobulado con nucleolo prominente. Esta lesión, que se puede reproducir en modelos experimentales⁷, se considera que es la consecuencia del edema astrocitario y el precursor del edema cerebral que se observa en la insuficiencia hepática fulminante. La presencia de estas alteraciones en los astrocitos, junto al reciente reconocimiento de la importancia del astrocito en la función neuronal, ha conducido a la hipótesis de que la encefalopatía hepática es una «enfermedad del astrocito»⁸.

Los astrocitos son las células más abundantes del cerebro. Su nombre refleja su forma de estrella, con un cuerpo celular pequeño y numerosos podocitos que se extienden por el tejido nervioso rodeando capilares, neuronas y axones. La función de los astrocitos es controlar estrechamente la concentración de sustancias del compartimento intersticial; los astrocitos determinan el funcionamiento neuronal, pues regulan la cantidad de iones extracelulares y neurotransmisores en las sinapsis⁹. Además, entre otras múltiples funciones, el astrocito forma parte de la barrera hematoencefálica y se encarga de suprimir el efecto tóxico del amoníaco en el sistema nervioso central mediante la formación de glutamina¹⁰.

Se considera que el edema astrocitario es el principal determinante de los hallazgos morfológicos de la encefalopatía hepática. El desarrollo de edema astrocitario y consecuentemente cerebral es posiblemente secundario al efecto del amoníaco, al que se podrían añadir otros factores¹¹. Todas las situaciones clínicas de hiperamonemia aguda se pueden acompañar de edema cerebral. En modelos experimentales, se puede reproducir el edema cerebral

Correspondencia: Dr. J. Córdoba.
Hospital Vall d'Hebron.
Pg. Vall d'Hebron, 119. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: jcordoba@vhebron.net

tras la infusión de amoníaco¹². En cultivos de astrocitos la exposición a amoníaco induce edema celular¹³, un efecto que se exacerba con la adición de glutamato¹⁴, un neurotransmisor que se encuentra elevado en el medio extracelular en diferentes modelos de encefalopatía hepática¹⁵. Es probable que el edema astrocitario sea consecuencia del incremento en la osmolaridad intracelular, secundaria a la síntesis de glutamina en el astrocito, que es la única célula del sistema nervioso central que contiene glutamina sintetasa¹⁰. El astrocito dispone de un sistema para contrarrestar el incremento de osmolaridad, que incluye la disminución del mioinositol intracelular¹⁶. Éste es el mecanismo que parece explicar el característico hallazgo mediante espectroscopia por resonancia magnética de un incremento de glutamina y una disminución de mioinositol cerebral en la encefalopatía hepática¹⁷. Es posible que, cuando la formación de glutamina supera la capacidad osmorreguladora, se desarrolle edema astrocitario y, consecuentemente, edema cerebral¹⁸. Aunque otros procesos en los que se desarrolla el edema astrocitario difieren clínicamente de la encefalopatía hepática, se ha propuesto que la diferencia radica en la capacidad de contrarrestar los cambios osmóticos celulares¹⁹. De acuerdo con estas observaciones, se ha propuesto que las alteraciones en la función neuronal serían secundarias a una disfunción astrocitaria causada por el incremento del volumen celular. Aunque se desconocen los efectos del incremento del volumen celular en el metabolismo astrocitario y en la relación neurona-astrocito²⁰, se ha demostrado en cultivos de hepatocitos que pequeños cambios en el volumen celular (10%) tienen importantes consecuencias en el metabolismo celular (fig. 1).

La posible relación entre edema astrocitario y encefalopatía hepática es que aparezcan alteraciones de la neurotransmisión de glutamato. El glutamato, principal neurotransmisor excitador, es liberado por las neuronas

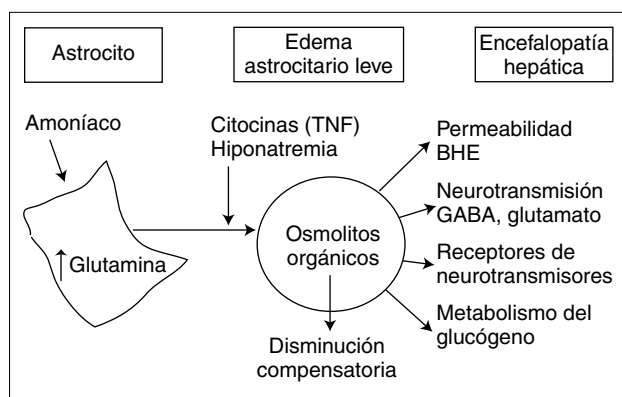


Fig. 1. La hipótesis del edema astrocitario propone la existencia de un incremento de agua en el astrocito como consecuencia del efecto del amoníaco en el cerebro. Inicialmente los cambios de osmolaridad pueden ser compensados por la salida al exterior de la célula de osmolitos orgánicos, como el mioinositol. Cuando el incremento de volumen celular alcanza un valor crítico, se producen alteraciones en la barrera hematoencefálica (BHE), neurotransmisión y metabolismo. La hiponatremia y las citocinas, activadas por infecciones (dos factores que precipitan la encefalopatía hepática), pueden agravar el edema astrocitario.

presinápticas y actúa en diferentes tipos de receptores situados en las neuronas postsinápticas y en los astrocitos. El glutamato debe ser inactivado rápidamente para que la neurona postsináptica pueda volver a despolarizarse ante nuevos impulsos. La inactivación depende de la captación del glutamato extracelular por los astrocitos, donde se transforma en glutamina, y se recicla hacia la neurona presináptica o se elimina hacia el líquido cefalorraquídeo o la sangre. En modelos experimentales, se ha demostrado una disminución de la actividad de los transportadores astrocitarios de glutamato, un efecto que parece deberse al amoníaco y se puede reproducir en cultivos de astrocitos¹⁴. Esta disminución en la recaptación de glutamato por los astrocitos conduciría a una elevación del glutamato extracelular. Se ha señalado que los trastornos de la neurotransmisión glutamatérgica pueden ser fundamentales en el desarrollo de la encefalopatía hepática²¹.

EDEMA CEREBRAL EN LA CIRROSIS HEPÁTICA

Un elemento importante para la hipótesis del edema astrocitario es la demostración de edema cerebral en los pacientes. En la práctica clínica no es posible medir el agua cerebral directamente. Se puede medir la presión intracraneal, porque los incrementos de agua cerebral conducen a hipertensión intracraneal. Hay algunas descripciones de hipertensión intracraneal en pacientes con cirrosis, pero son escasas⁶. La resonancia magnética ofrece la posibilidad de apreciar cambios en la cantidad de agua cerebral mediante estimaciones indirectas.

Las técnicas de registro repetido han descrito cambios en el volumen de los ventrículos cerebrales en pacientes con encefalopatía hepática después del tratamiento con lactulosa. Estos cambios son compatibles con una disminución de agua cerebral (aumento del tamaño de los ventrículos). Asimismo, con esta técnica se ha observado, después de la inserción de una derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI), signos compatibles con incremento en el agua cerebral (disminución del tamaño de los ventrículos)²².

La espectroscopia por resonancia magnética permite la estimación de la concentración de algunos osmolitos orgánicos cerebrales como el mioinositol. Múltiples estudios han demostrado la disminución de mioinositol en pacientes con cirrosis hepática^{23,24}, el grado de disminución se asocia al desarrollo de encefalopatía. La mejor explicación para este hallazgo es que corresponde a una respuesta compensadora al incremento de agua en el astrocito²⁵. La transferencia de magnetización es una técnica sensible a los cambios en el agua cerebral. La disminución del índice MTR indica un incremento del agua cerebral. Diversos estudios han mostrado que este índice disminuye en pacientes con cirrosis y aumenta después del trasplante hepático^{26,27}.

Un hallazgo novedoso en pacientes con cirrosis hepática es la especial preferencia del edema cerebral por la vía corticoespinal (fig. 2), que corresponde a la primera neurona de la vía motriz que se extiende desde el córtex motor hasta el asta anterior de la médula. Combinando los

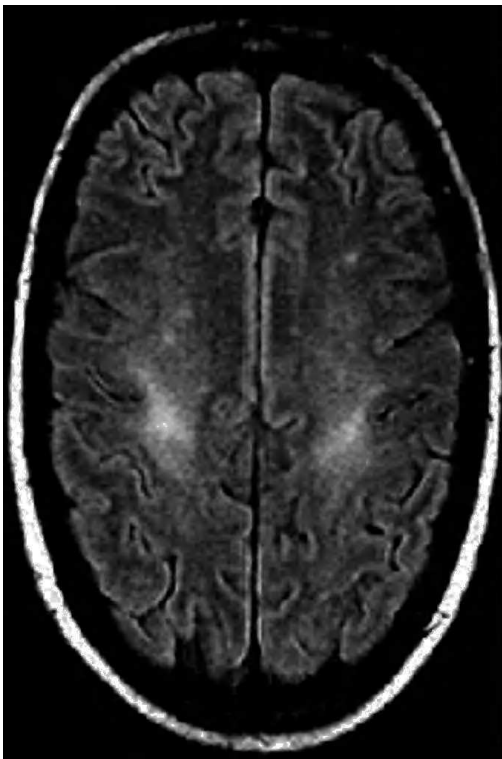


Fig. 2. Resonancia magnética cerebral obtenida con secuencia T2-FLAIR que muestra un incremento de la señal a lo largo de la vía corticoespinal, que corresponde a la primera motoneurona de la vía motriz voluntaria.

estudios de resonancia magnética con la técnica FLAIR y estudios de neurofisiología, se ha observado una relación directa entre el incremento de agua en la vía corticoespinal y la función de la primera motoneurona^{28,29}. Estos hallazgos parecen indicar que el edema astrocitario puede tener efectos directos en la función neuronal, tal como propone la hipótesis del edema astrocitario.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

En los pacientes con cirrosis hepática, la aparición de una encefalopatía implica la necesidad de realizar una serie de pruebas diagnósticas para descartar otras causas de síndrome confusional (tabla I) y establecer la presencia de uno o varios factores precipitantes (tabla II). Diversas pruebas pueden ser útiles en algunas situaciones clínicas distintas del episodio agudo.

Colaterales portosistémicas: tomografía computarizada

Algunos pacientes con cirrosis hepática desarrollan colaterales portosistémicas de gran tamaño. Estas colaterales favorecen la forma clínica de encefalopatía persistente³⁰. En cambio, debido a que disminuyen la presión portal, pueden ser asintomáticas. Las colaterales que se asocian a mayor grado de encefalopatía son las esplenorreales,

TABLA I. Factores desencadenantes en la encefalopatía hepática

| Factor precipitante | Diagnóstico |
|------------------------------|---|
| Hemorragia gastrointestinal | Examen del contenido gástrico y rectal, endoscopia digestiva |
| Estreñimiento | Historia clínica |
| Dieta hiperprotéica | Historia clínica |
| Psicofármacos | Historia clínica, determinación del fármaco en plasma u orina |
| Insuficiencia renal | Determinación de creatinina en plasma, ecografía renal |
| Alteración de electrolitos | Determinación de electrolitos plasmáticos |
| Infección | Cultivos de sangre u otras muestras corporales; paracentesis (ascitis) o toracocentesis (derrame pleural) |
| Lesión hepática sobreañadida | Historia clínica, enzimas hepáticas, ecografía hepática, biopsia hepática |

TABLA II. Diagnóstico diferencial de la encefalopatía hepática

| Diagnóstico alternativo | Claves diagnósticas |
|---|---|
| Encefalopatías metabólicas | |
| • Hipoxia o hipercapnia | Cianosis, signos de insuficiencia respiratoria, gasometría |
| • Hipoglucemia | Diabetes, hepatocarcinoma, glucemia |
| • Hiponatremia o hipernatremia | Tratamiento diurético, vómitos, análisis de sangre |
| • Uremia | Tratamiento diurético, vómitos, análisis de sangre |
| • Coma diabético | Diabetes, glucemia |
| Alteraciones de las estructuras intracraneales | |
| • Ictus | Signos neurológicos focales, neuroimagen (TC, RM) |
| • Hemorragia subaracnoidea | Cefalea, hipertensión arterial, PL, neuroimagen (TC, RM) |
| • Tumores | Signos neurológicos focales, neuroimagen (TC, RM) |
| • Hematoma subdural | Alcoholismo, traumatismo craneal, signos neurológicos focales, neuroimagen (TC, RM) |
| Drogas o tóxicos | |
| • Alcohol o hipnóticos | Antecedentes, determinación de tóxicos en sangre u orina |
| Miscelánea | |
| • Meningitis, encefalitis, absceso | Fiebre, signos meníngicos, PL, neuroimagen (TC, RM) |
| • Epilepsia | Mordedura de lengua, incontinencia de esfínteres, EEG. |
| • Abstinencia alcohólica | Alcoholismo, alucinaciones visuales, agitación psicomotriz |
| • Encefalopatía de Wernicke | Alcoholismo, actividad piruvato transcetolasa, respuesta a la tiamina, RM |

TC: tomografía computarizada; RM: resonancia magnética; PL: punción lumbar; EEG: electroencefalograma.

porque causan un mayor robo del flujo portal³¹. Una manera de demostrar las colaterales portosistémicas es con la tomografía computarizada abdominal con administración de contraste y reconstrucción tridimensional. Esta técnica se está empleando con mayor frecuencia en la práctica clínica, por su fácil disponibilidad y la comodidad para el paciente. En pacientes con cirrosis hepática, buena función hepatocelular y encefalopatía recurrente, se puede proceder a la oclusión de las colaterales mediante procedimientos de angiología intervencionista³².

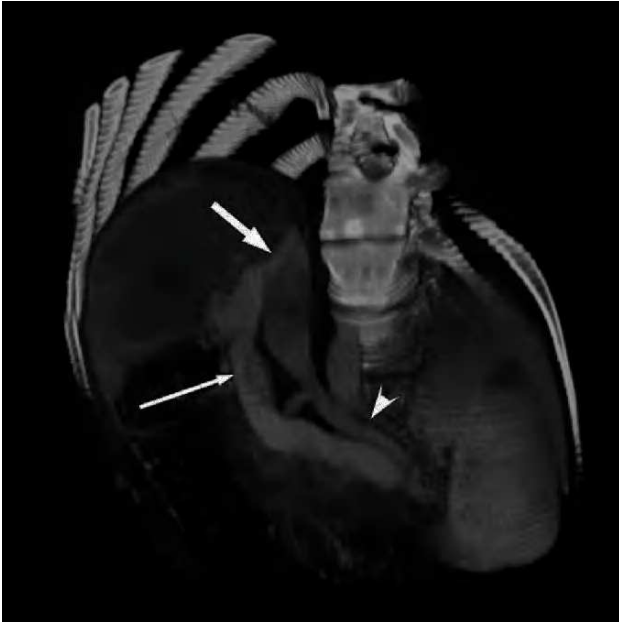


Fig. 3. Tomografía computarizada helicoidal de un paciente de 24 años con retraso mental que muestra una colateral congénita que conecta la vena porta (flecha delgada) con la vena cava (flecha gruesa); no existe vena porta intrahepática (punta de flecha: vena renal izquierda).

Algunos pacientes presentan colaterales congénitas sin enfermedad hepática (fig. 3), malformaciones vasculares hepáticas o colaterales portosistémicas secundarias a trombosis portal. Todos estos trastornos de la circulación hepática pueden ocasionar encefalopatía hepática, por lo que se debe investigarlos como parte del protocolo diagnóstico del síndrome confusional de origen incierto. Es importante resaltar que el hallazgo de estas alteraciones de la circulación hepática permite en algunos casos realizar un tratamiento específico para ellas. En el caso de la trombosis portal, puede beneficiarse de la anticoagulación. Las colaterales congénitas de pequeño tamaño e intrahepáticas pueden ser tratadas con embolización.

Amoníaco: test de sobrecarga oral de glutamina

La determinación de amoníaco en sangre ha sido considerado clásicamente un indicador indirecto de encefalopatía hepática, debido a la participación del amoníaco en la patogenia de la encefalopatía. Sin embargo, el amoníaco se eleva como consecuencia de la enfermedad hepática y tiene una escasa especificidad para el diagnóstico de encefalopatía. Uno de los principales problemas es la contaminación de la muestra si ésta no se procesa de forma escrupulosa y rápida. Además, la concentración en sangre sufre variaciones durante el día en función de la toma de productos nitrogenados.

El test de sobrecarga oral de glutamina ofrece una perspectiva dinámica de los cambios en la concentración de amoníaco en sangre tras la ingestión de glutamina. Existen diversas versiones del test; la más utilizada consiste

en extracción de sangre venosa antes y a los 60 min de tomar 10 g de glutamina. Se ha observado que existe una relación entre la elevación de amoníaco y 2 variables clínicas importantes: el desarrollo de un episodio de encefalopatía³³ y en combinación con pruebas neuropsicológicas para establecer el pronóstico del paciente³⁴.

Neuroimagen: resonancia magnética cerebral

La resonancia magnética permite el análisis de la estructura cerebral mediante diversas técnicas. Las técnicas convencionales son útiles en el diagnóstico diferencial de la encefalopatía hepática con otras enfermedades. En T1 es característico observar un incremento bilateral de la intensidad de la señal en los ganglios de la base, especialmente del pálido³⁵. Este incremento de señal se asocia a la presencia de colaterales portosistémicas, indica la presencia de cirrosis hepática o colaterales congénitas³⁶. Es posible que se relacione con manifestaciones de parkinsonismo (bradicinesia, rigidez), pero no tiene relación con los síntomas cognitivos³⁷. Se considera secundaria al depósito de manganeso en los ganglios basales, por lo que también se ve en la intoxicación por manganeso (habitualmente en mineros).

La espectroscopia por resonancia magnética permite determinar la concentración de diferentes metabolitos en el tejido cerebral *in vivo* (fig. 4). La encefalopatía hepática se asocia a un patrón caracterizado por el incremento de la glutamina y el descenso de mioinositol y colina. El incremento de glutamina, un producto del metabolismo del amoníaco, refleja los efectos de la hiperamonemia. El descenso de mioinositol y colina, se interpreta como una respuesta al incremento de osmolaridad celular en los astrocitos. Existe una asociación entre la intensidad de los cambios del espectro y la gravedad de la encefalopatía²⁷. Sin embargo, la técnica es poco sensible y no es útil para vigilar la evolución de la encefalopatía hepática. No obstante, es una técnica disponible en muchos centros hospitalarios, que puede ser útil en el diagnóstico de casos difíciles. La ausencia de un patrón de elevación de glutamina cerebral y descenso de mioinositol va en contra del diagnóstico de encefalopatía hepática.

Pruebas neuropsicológicas: PHES y frecuencia crítica de parpadeo

El principal papel de las pruebas neuropsicológicas es el diagnóstico de la encefalopatía hepática mínima. Asimismo, resultan útiles para controlar la evolución en pacientes con encefalopatía persistente. En función de la frecuencia con la que aparecen alteradas, se han propuesto diversas pruebas neuropsicológicas^{38,39}. Los principales problemas de estas pruebas es que pueden resultar afectadas por múltiples factores. No son adecuadas si existe disminución del nivel de conciencia o ante problemas de visión. Los resultados se comparan con valores de normalidad, que deben estar adaptados a la edad, el sexo y el ni-

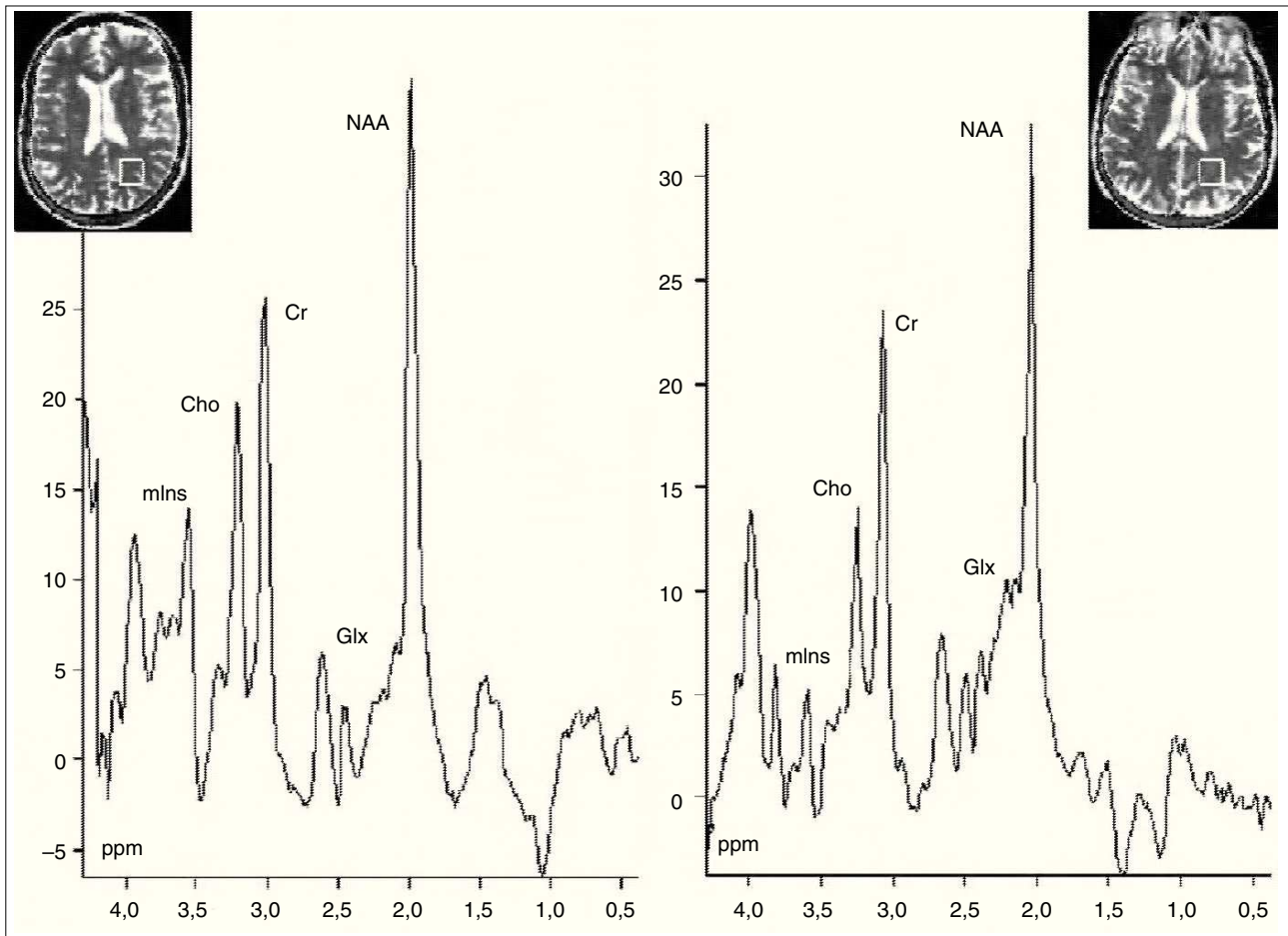


Fig. 4. Espectroscopia por resonancia magnética de un individuo sano (izquierda) y de un paciente con encefalopatía hepática mínima, en el que se observa un incremento de glutamina (Glx) y un descenso de mioinositol (mIns) y colina (Cho). El resto de los picos corresponde a n-acetil-aspartato (NAA, un marcador neuronal) y creatina (Cr).

vel de educación del paciente. Para realizar las pruebas, debe disponerse de un lugar tranquilo, en el que el paciente no se distraiga y esté cómodo. Otro problema es que existe un factor de aprendizaje que dificulta la utilización de estas pruebas de forma repetida. Una alternativa es el uso de pruebas paralelas, pero son escasas las que están bien validadas.

En los últimos años han aparecido dos pruebas neuropsicológicas que están siendo sometidas a validación y tienen la ventaja de ser sencillas de utilizar, por lo que no es necesario disponer de un neuropsicólogo. La batería PHES (Psychometric Hepatic Encephalopathy Score) reúne 5 pruebas de fácil ejecución que se realizan con lápiz y papel en un tiempo de 15 a 20 min⁴⁰. Los resultados de las pruebas se transforman en unos índices que se ajustan a la edad y los años de educación del paciente. Se dispone de valores de normalidad de la población española. Para puntuar la prueba se puede acceder a una página de internet (<http://redeh.org>) donde se calcula un índice que establece la presencia o ausencia de encefalopatía hepática mínima.

La medición de la frecuencia crítica de parpadeo (FCP) se ha propuesto como un método simple, seguro y reproduci-

ble para el diagnóstico de la encefalopatía hepática mínima⁴¹. El test consiste en colocar en el campo visual del paciente una luz que parpadea a una elevada frecuencia, de manera que se ve un foco de luz constante. De forma progresiva disminuye la frecuencia de parpadeo, con lo que la luz empieza a apreciarse como una luz intermitente. El sujeto que realiza el test debe identificar el momento en el que la luz pasa de ser continua a intermitente. La disminución de la atención que caracteriza la encefalopatía hepática mínima causa una disminución de la FCP. Conforme progresa la encefalopatía, la disminución de la FCP es mayor. En un estudio multicéntrico español, se ha observado que los resultados de la FCP se correlacionan con el PHES en aproximadamente el 80% de los pacientes evaluados (Romero-Gómez M, resultados no publicados).

BIBLIOGRAFÍA

1. Blei AT, Butterworth RF. Hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis.* 1996;16:233-338.
2. Haussinger D, Kircheis G, Fischer R, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of as-

- trocyte swelling and low-grade cerebral edema? *J Hepatol.* 2000;32:1035-8.
3. Cordoba J, Sanpedro F, Alonso J, et al. 1H-magnetic resonance in the study of hepatic encephalopathy in humans. *Metab Brain Dis.* 2002;17:415-29.
 4. Martin H, Voss K, Hufnagl P, et al. Morphometric and densitometric investigations of protoplasmic astrocytes and neurons in human hepatic encephalopathy. *Experimental Pathology.* 1987; 32:241-50.
 5. Cordoba J, Blei AT. Cerebral edema and intracranial pressure monitoring. *Liver Transplant Surg.* 1995;1:187-94.
 6. Donovan JP, Shafer DF, Shaw BW Jr., et al. Cerebral oedema and increased intracranial pressure in chronic liver disease. *Lancet.* 1998;351:719-21.
 7. Swain MS, Blei AT, Butterworth RF, et al. Intracellular pH rises and astrocytes swell after portacaval anastomosis. *Am J Physiol.* 1991;261:R1491-6.
 8. Norenberg MD. The role of astrocytes in hepatic encephalopathy. *Neurochemical Pathology.* 1987;6:13-33.
 9. Kimelberg HK, Jalonen T, Walz W. Regulation of the brain microenvironment: transmitters and ions. En: Murphy S, editor. *Astrocytes: pharmacology and function.* San Diego: Academic Press; 1993. p. 193-228.
 10. Norenberg MD. Immunohistochemistry of glutamine synthetase. En: Hertz L, Kvamme E, McGeer EG, editores. *Glutamine, glutamate, and GABA in the Central Nervous System.* New York: Alan R. Liss; 1983. p. 95-111.
 11. Cordoba J, Blei AT. Brain edema and hepatic encephalopathy. *Seminars in Liver Disease.* 1996;16:271-80.
 12. Takahashi H, Koehler RC, Brusilow SW, et al. Inhibition of brain glutamine accumulation prevents cerebral edema in hyperammonemic rats. *Am J Physiol.* 1992;261:H825-9.
 13. Norenberg MD, Baker L, Norenberg LO. Ammonia-induced astrocyte swelling in primary cultures. *Neurochem Res.* 1991;16: 833-6.
 14. Norenberg MD. Astrocytic-ammonia interactions in hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis.* 1996;16:245-53.
 15. Bosman DK, Deutz NE, Maas MA, et al. Amino acid release from cerebral cortex in experimental acute liver failure, studied by in vivo cerebral cortex microdialysis. *J Neurochem.* 1992; 59:591-9.
 16. McManus ML, Churchwell KB, Strange K. Regulation of cell volume in health and disease. *N Engl J Med.* 1995;333:1260-6.
 17. Ross BD, Jacobson S, Villamil F, et al. Subclinical hepatic encephalopathy: proton MR spectroscopic abnormalities. *Radiology.* 1994;193:457-63.
 18. Cordoba J, Gottstein J, Blei AT. Glutamine, myo-inositol and other organic osmolytes after portacaval anastomosis in the rat. Implications for ammonia-induced brain edema. *Hepatology.* 1996;24:919-23.
 19. Haussinger D, Laubenberger J, vom Dahl S, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy studies on human brain myo-inositol in hypo-osmolality and hepatic encephalopathy. *Gastroenterology.* 1994;107:1475-80.
 20. Butterworth RF. Portal-systemic encephalopathy: a disorder of neuron-astrocytic metabolic trafficking. *Developmental Neuroscience.* 1993;15:313-9.
 21. Butterworth RF. Evidence that hepatic encephalopathy results from a defect of glutamatergic synaptic regulation. *Mol Neuropharmacol.* 1992;2:229-32.
 22. Patel N, White S, Dhanjal NS, et al. Changes in brain size in hepatic encephalopathy: a coregistered MRI study. *Metab Brain Dis.* 2004;19:431-45.
 23. Kreis R, Ross BD, Farrow NA, et al. Metabolic disorders of the brain in chronic hepatic encephalopathy detected with H-1 MR spectroscopy. *Radiology.* 1992;182:19-27.
 24. Lee JH, Seo DW, Lee Y-S, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) findings for the brain in patients with liver cirrhosis reflect the hepatic functional reserve. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:2206-13.
 25. Geissler A, Lock G, Frund R, et al. Cerebral abnormalities in patients with cirrhosis detected with proton magnetic resonance spectroscopy and magnetic resonance imaging. *Hepatology.* 1997;25:48-54.
 26. Iwasa M, Kinosada Y, Watanabe S, et al. Hepatic cirrhosis: magnetization transfer contrast in the globus pallidus. *Neuroradiology.* 1998;40:145-9.
 27. Cordoba J, Alonso J, Rovira A, et al. The development of low-grade cerebral edema in cirrhosis is supported by the evolution of 1H-magnetic resonance abnormalities after liver transplantation. *J Hepatol.* 2001;35:598-604.
 28. Cordoba J, Ragner N, Flavia M, et al. T2 hyperintensity along the cortico-spinal tract in cirrhosis relates to functional abnormalities. *Hepatology.* 2003;38:1026-33.
 29. Rovira A, Cordoba J, Sanpedro F, et al. Normalization of T2 signal abnormalities in hemispheric white matter with liver transplant. *Neurology.* 2002;59:335-41.
 30. Riggio O, Efrati C, Catalano C, et al. High prevalence of spontaneous portal-systemic shunts in persistent hepatic encephalopathy: a case-control study. *Hepatology.* 2005;42:1158-65.
 31. Ohnishi K, Saito M, Sato S, et al. Direction of splenic venous flow assessed by pulsed Doppler flowmetry in patients with a large splenorenal shunt. Relation to spontaneous hepatic encephalopathy. *Gastroenterology.* 1985;89:180-5.
 32. Cordoba J, Olive G, Alonso J, et al. Improvement of magnetic resonance spectroscopic abnormalities but not pallidal hyperintensity followed amelioration of hepatic encephalopathy after occlusion of a large spleno-renal shunt. *J Hepatol.* 2001;34: 176-8.
 33. Romero-Gomez M, Grande L, Camacho I, et al. Altered response to oral glutamine challenge as prognostic factor for overt episodes in patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2002;37:781-7.
 34. Romero-Gomez M, Grande L, Camacho I. Prognostic value of altered oral glutamine challenge in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2004;39:939-43.
 35. Morgan MY. Noninvasive neuroinvestigation in liver disease. *Semin Liver Dis.* 1996;16:293-314.
 36. Nolte W, Wiltfang J, Schindler CG, et al. Bright basal ganglia in T1-weighted magnetic resonance images are frequent in patients with portal vein thrombosis without liver cirrhosis and not suggestive of hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 1998;29: 443-9.
 37. Spahr L, Vingerhoets F, Lazeyras F, et al. Magnetic resonance imaging and proton spectroscopic alterations correlate with parkinsonian signs in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2000;119:774-81.
 38. Quero JC, Schalm SW. Subclinical hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis.* 1996;16:321-8.
 39. McMcrea M, Cordoba J, Vessey G, et al. Neuropsychological characterization and detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Arch Neurol.* 1996;53:758-63.
 40. Weissenborn K, Ennen JC, Rückert N, et al. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2001; 34:768-73.
 41. Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, et al. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2002;35:494-6.