

Encefalopatía hepática

FISIOPATOLOGÍA

CLASIFICACIÓN Y CLÍNICA *pág. 102*MÉTODOS DIAGNÓSTICOS *pág. 106*TRATAMIENTO *pág. 111*

JUAN CÓRDOBA
Y BEATRIZ MÍNGUEZ

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

Fisiopatología

Puntos clave

El aspecto fundamental en la fisiopatología de la encefalopatía hepática es el acceso de sangre del territorio portal a la circulación sistémica, que contendría una concentración elevada de sustancias que ejercerían efectos tóxicos en el sistema nervioso central.

La principal sustancia involucrada en el desarrollo de encefalopatía hepática es el amoníaco. Otras sustancias que también intervienen son el manganeso y las benzodiazepinas naturales.

La lesión del sistema nervioso está localizada en los astrocitos, que incrementan su volumen celular; esto podría ocasionar, de forma secundaria, una disfunción neuronal.

Se considera que las manifestaciones clínicas se deben a trastornos de la neurotransmisión, ya que se han descrito diversas alteraciones del principal sistema excitador (glutamato) e inhibitor (GABA).

La encefalopatía hepática (EH) es un síndrome neuropsiquiátrico que se produce por insuficiencia hepática. Se considera que el principal mecanismo fisiopatológico es la derivación de sangre portosistémica, que expone al sistema nervioso central a sustancias que no han sido depuradas por el hígado^{1,2}. Las principales sustancias que se relacionan con el desarrollo de EH son el amoníaco, el manganeso y las benzodiazepinas naturales. En los últimos años se han conocido mejor las alteraciones de la función cerebral inducidas por estas sustancias. Se considera que el principal intermediario es la alteración de la función de los astrocitos, que son células de la glía que rodean las sinapsis. Como consecuencia de la disfunción astrocitaria, se producirían alteraciones en la neurotransmisión, que serían las responsables finales de las manifestaciones clínicas.

Neurotoxinas

Se considera que el efecto neurotóxico no se debe a una única toxina, sino que puede existir un efecto sinérgico de varias de ellas. Algunas son más importantes en el desarrollo de determinadas manifestaciones clínicas (p. ej., las benzodiazepinas naturales en la disminución del grado de conciencia y el manganeso en los trastornos extrapiramidales). Además, los efectos difieren cuando la exposición es aguda o crónica (p. ej., hipertensión intracraneal en la hiperamonemia aguda, mientras que es extraordinario en la hiperamonemia crónica).

Amoníaco

El amoníaco reúne varios de los requisitos para ser considerado el principal responsable de la EH: *a)* las medidas terapéuticas que

disminuyen las concentraciones de amoníaco plasmático mejoran el grado de conciencia³; *b)* el mecanismo de acción de diversos factores precipitantes puede explicarse a través de un incremento de las concentraciones de amoníaco plasmático⁴; *c)* el amoníaco es una toxina que procede principalmente del colon y, en gran parte, es producida por la flora intestinal⁵; *d)* la concentración de amoníaco en sangre portal es elevada y experimenta una intensa extracción hepática (el hígado sano metaboliza el 90% del amoníaco que le llega por la porta)⁶.

Además del incremento en el amoníaco plasmático, en pacientes con EH se produce un aumento en el porcentaje de amoníaco plasmático que entra en el sistema nervioso central⁷, posiblemente en relación con trastornos de la microcirculación cerebral⁸. La existencia de diferencias en la entrada de amoníaco en el lugar donde ejerce su efecto tóxico, justificaría la falta de correlación entre las concentraciones plasmáticas de amoníaco y el grado de encefalopatía. De hecho, los valores de glutamina en el líquido cefalorraquídeo, un índice de la exposición cerebral a amoníaco, guardan buena relación con el grado de EH⁹.

Los efectos deletéreos del amoníaco sobre el sistema nervioso central son múltiples. Por acción directa disminuye la actividad de la enzima α -cetoglutarato dehidrogenasa, por lo que inhibe el metabolismo energético cerebral¹⁰. Además, ejerce efectos directos sobre la formación de potenciales de acción neuronales, que serían responsables de la acción proconvulsiva de concentraciones muy elevadas de amoníaco¹¹, que sólo estarían presentes en la insuficiencia hepática fulminante.

El amoníaco puede causar diversas alteraciones de la neurotransmisión¹². Interfiere con la neurotransmisión excitadora porque

Lectura rápida



La encefalopatía hepática es un síndrome neuropsiquiátrico que se produce por la derivación de sangre portosistémica.

Las principales sustancias que se relacionan con el desarrollo de encefalopatía hepática son el amoníaco, el manganeso y las benzodiacepinas naturales.

El amoníaco reúne muchos requisitos para ser considerado el principal responsable de la encefalopatía hepática.

El amoníaco sufre una intensa extracción hepática; su concentración sanguínea se eleva como consecuencia de la insuficiencia hepática.



afecta al tránsito entre neurona y astrocito de glutamato y monoaminas, que son sustratos y compuestos neuroactivos en múltiples sistemas de neurotransmisión excitadora¹³. Además, el amoníaco tiene efectos agonistas sobre la transmisión gabaérgica¹⁴, que es el principal sistema neurotransmisor inhibitorio.

Benzodiacepinas naturales

Se ha descrito la presencia de sustancias que se unen al receptor GABA_A en el plasma, en el líquido cefalorraquídeo y en el tejido cerebral de pacientes con insuficiencia hepática, así como en modelos experimentales de EH¹⁵. Estas sustancias, que no están bien caracterizadas, incrementarían la apertura del canal iónico del complejo GABA y producirían efectos sedantes¹⁶. Para evitar pronunciarse sobre si el origen de estas sustancias es endógeno o exógeno, aunque hay que remarcar que no son productos de síntesis farmacológica, se ha promovido el término benzodiacepinas naturales. Se ha propuesto que la EH se produciría por un incremento en la síntesis cerebral de benzodiacepinas, favorecida por precursores provenientes de la flora intestinal¹⁷. O que, alternativamente, podría deberse a la acumulación de sustancias derivadas del metabolismo de la hemoglobina, que tienen una estructura similar a las benzodiacepinas¹⁸. Además, las benzodiacepinas podrían activar el receptor periférico de benzodiacepinas, que está localizado en los astrocitos y provoca un incremento en la síntesis de neuroesteroides, que son sustancias con efectos agonistas sobre el receptor GABA_A neuronal¹⁹. El principal argumento favorable a un papel patogenético de las benzodiacepinas naturales en la EH es la presencia, en todos los estudios, de un subgrupo de pacientes (en torno al 30%) que responde a la administración de flumazenil²⁰, un antagonista competitivo del receptor de benzodiacepinas.

Manganeso

Se ha constatado la presencia de concentraciones elevadas de manganeso en el plasma de pacientes con cirrosis hepática y en el tejido cerebral de pacientes fallecidos en coma hepático²¹. El incremento de manganeso se produce por derivación de sangre portosistémica y disminución del flujo biliar, por donde se produce parte de la excreción corporal²². Se considera que la acumulación de manganeso origina el característico incremento de la señal T1 que se observa en la resonancia magnética cerebral²³ (fig. 1). Al igual que ocurre en la intoxicación por manganeso, la señal de resonancia magnética es más importante en los

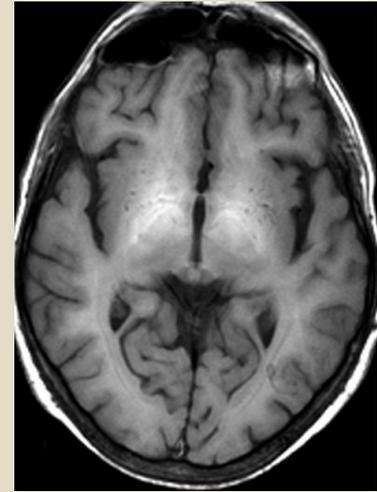


Figura 1. Resonancia magnética cerebral de un paciente con cirrosis hepática. Incremento de la señal T1 en el núcleo pálido. Se interpreta que este incremento de señal se produce por el aumento de manganeso en el tejido cerebral.

ganglios de la base, donde se observa una mayor concentración de este metal²⁴. No hay buena correlación entre las concentraciones plasmáticas de manganeso y las manifestaciones clínicas de EH²⁵. Sin embargo, se cree que por similitud con la intoxicación crónica por manganeso, el incremento de manganeso podría ser el responsable de los síntomas extrapiramidales que se observan con la progresión de la enfermedad hepática. La neurotoxicidad del manganeso afecta principalmente a la neurotransmisión dopaminérgica²⁴.

Astrocitos

Los astrocitos son la célula más abundante 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 regulando la cantidad de iones extracelulares y neurotransmisores en las sinapsis²⁶. El cerebro de los pacientes que fallecen con EH muestra, como hallazgo neuropatológico característico, una degeneración astrocitaria de Alzheimer tipo II, que consiste en un astrocito de núcleo edematoso y lobulado con nucleolo promi-

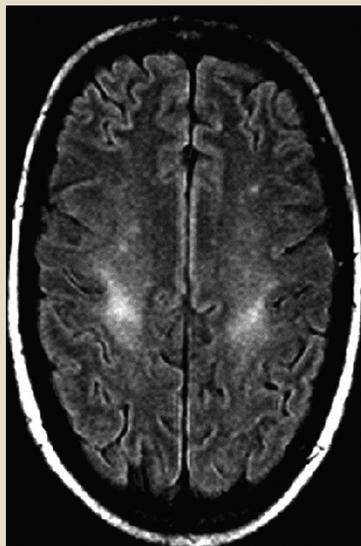


Figura 2. Resonancia magnética cerebral en un paciente con cirrosis hepática utilizando la técnica FLAIR. Se interpreta que el incremento de la señal T2 en el recorrido de la vía corticoespinal se produce tras el desarrollo de edema cerebral leve a lo largo de esta vía.

nente²⁷. Se estima que esta lesión, que se puede reproducir en modelos experimentales, es consecuencia de un incremento de agua en el astrocito.

Se considera que el edema astrocitario se debe a la hiperamonemia²⁸. Se ha propuesto que el edema astrocitario es consecuencia del incremento de la osmolaridad intracelular, que se produce tras la síntesis de glutamina en el astrocito. Además del efecto osmótico del metabolismo del amoníaco, otros factores que podrían intervenir en el desarrollo de edema astrocitario son el efecto de las citocinas y la acción de las benzodiazepinas²⁹. El astrocito dispone de un sistema para contrarrestar el incremento de osmolaridad, que incluye la disminución de mioinositol intracelular³⁰. Este mecanismo explicaría el hallazgo, mediante resonancia espectroscópica, de un incremento de glutamina y una disminución de mioinositol cerebral en la EH³¹. Cuando los mecanismos osmorreguladores no pudiesen contrarrestar el incremento de osmolaridad intracelular, se produciría un incremento del tamaño del astrocito, que conduciría a alteraciones en su función.

Se ha propuesto que la disfunción astrocitaria, debida a edema celular, podría ocasionar alteraciones neuronales, que causan las manifesta-

ciones neurológicas de la EH²⁹. Estudios de neuroimagen han confirmado la presencia de signos de edema cerebral leve en pacientes con cirrosis hepática³². La provocación de EH mínima tras la ingesta de una mezcla de aminoácidos que remedan la sangre se acompaña de un incremento de agua cerebral³³. De acuerdo con lo observado en la resonancia magnética (fig. 2), la vía corticoespinal parece más susceptible al desarrollo de edema astrocitario³⁴. Se ha establecido una asociación entre la función neuronal de la vía corticoespinal y el desarrollo de signos de edema en esta vía³⁵, que apoyarían la hipótesis de que el edema astrocitario causaría una disfunción neuronal.

Neurotransmisión

Desde la aparición de la hipótesis de los falsos neurotransmisores, que hoy día se considera obsoleta, se interpreta que la EH, como otras encefalopatías metabólicas, es consecuencia de una alteración de la neurotransmisión. Los principales sistemas de neurotransmisión afectados son la neurotransmisión mediada por glutamato (principal neurotransmisor excitador) y la mediada por GABA (principal neurotransmisor inhibitor). Se han descrito otras múltiples alteraciones de la neurotransmisión en la EH³⁶, pero debido al insuficiente conocimiento de las bases neuroquímicas del comportamiento, es difícil interpretar correctamente el papel que tiene cada una de ellas en la génesis de la EH.

Glutamato

Se han descrito múltiples alteraciones en el sistema de neurotransmisión glutamatérgica³⁷ (fig. 3). Los valores de glutamato cerebral total están disminuidos en modelos animales de EH y en el tejido de pacientes fallecidos en coma hepático³⁸. La disminución de los valores de glutamato cerebral se interpreta como consecuencia de su consumo durante el proceso de detoxificación de amoníaco, en el que se sintetiza glutamina. A pesar de que los valores totales de glutamato están disminuidos, los de glutamato extracelular están aumentados³⁹. Se han descrito alteraciones en los transportadores y en los receptores de glutamato, pero se desconoce si el incremento de glutamato extracelular es consecuencia de una disminución de la actividad de los transportadores⁴⁰ o de una compensación frente a la disminución del número de receptores⁴¹.

GABA

Diversos datos experimentales involucran a la neurotransmisión GABA en el desarrollo

Lectura rápida



En pacientes con encefalopatía hepática se produce un aumento en el porcentaje de amoníaco plasmático que entra en el sistema nervioso central.

El amoníaco interfiere con la neurotransmisión excitadora porque afecta el tránsito entre neurona y astrocito de glutamato y monoaminas, y tiene efectos agonistas sobre la transmisión gabaérgica, que es el principal sistema neurotransmisor inhibitor.

En la encefalopatía hepática se produce una acumulación de benzodiazepinas naturales en el sistema nervioso central.

Las benzodiazepinas naturales tienen efecto agonista sobre el receptor GABA, que es antagonizado por el flumazenil.



Lectura rápida



La concentración de manganeso se halla aumentada en el tejido cerebral de pacientes fallecidos en coma hepático.

Se considera que el incremento de manganeso cerebral causa un incremento de la señal T1 de resonancia magnética en el núcleo pálido.

El incremento de manganeso cerebral está involucrado en los síntomas extrapiramidales de los pacientes con encefalopatía hepática crónica.

Se ha propuesto que la encefalopatía hepática sea la consecuencia de un edema astrocitario, que ocasionaría, de forma secundaria, disfunción neuronal.

El principal mecanismo de edema astrocitario es el incremento de glutamina intracelular durante el metabolismo del amoníaco.

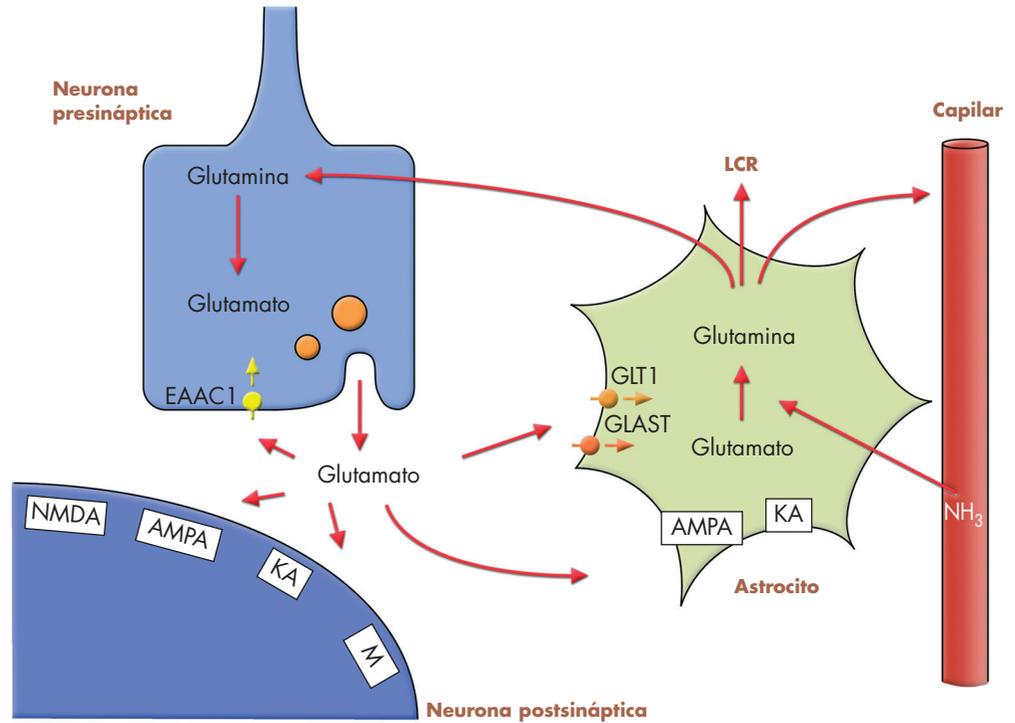


Figura 3. Los principales elementos de la neurotransmisión excitadora glutamatérgica incluyen: a) el ciclo glutamato-glutamina entre astrocito y neurona. En el astrocito se sintetiza glutamina a partir del glutamato recaptado por los transportadores GLT-1 y GLAST. La glutamina llega a la neurona, donde se transforma en glutamato, que se almacena en vesículas junto al glutamato que proviene de la recaptación neuronal mediada por el transportador EAAC1; b) la detoxificación del amoníaco plasmático por parte del astrocito para formar glutamina, que se elimina por el líquido cefalorraquídeo (LCR) y por la sangre venosa, y c) la acción del glutamato extracelular sobre diferentes tipos de receptores situados en la neurona postsináptica (NMDA, AMPA, KA, M) y en los astrocitos (AMPA, KA).

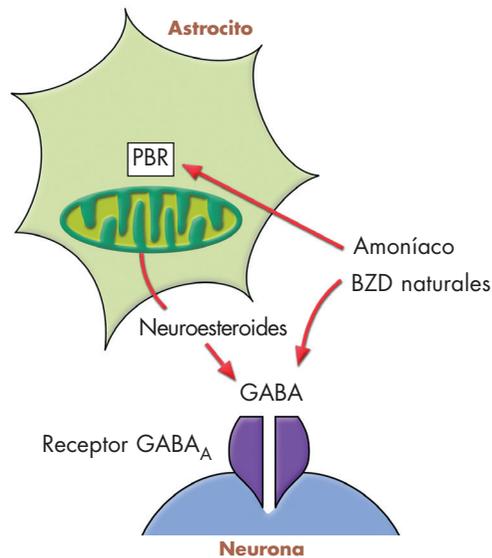


Figura 4. Los mecanismos por los que puede aumentarse la neurotransmisión inhibitoria gabaérgica incluyen: a) presencia de ligandos del receptor $GABA_A$ con efectos agonistas (benzodiazepinas naturales); b) potenciación del efecto de las benzodiazepinas (BZD) naturales sobre el receptor $GABA_A$ por parte del amoníaco; c) activación de la síntesis de neuroesteroides en el astrocito a través del incremento de los receptores periféricos de benzodiazepinas (PBR) situados en la membrana mitocondrial externa como consecuencia de la acción del amoníaco y de las benzodiazepinas naturales. Los neuroesteroides tienen efectos agonistas sobre el receptor $GABA_A$.

de EH (fig. 4). En modelos animales se ha observado que los potenciales evocados visuales son similares a los causados por drogas que potencian el receptor $GABA_A$ ⁴². Además, los animales con EH muestran resistencia a los efectos proconvulsivos de drogas que disminuyen el tono gabaérgico⁴³. También se ha demostrado un incremento en la sensibili-

dad al efecto de fármacos que potencian la neurotransmisión GABA en cultivos neuronales procedentes de animales con encefalopatía⁴⁴. Además de la presencia de benzodiazepinas naturales, cabe señalar que un incremento en la síntesis de neuroesteroides en los astrocitos y el amoníaco potencian la hiperactividad gabaérgica.

Bibliografía



www.ghcontinuada.com
Encontrará enlaces a los
resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis

■ Ensayo clínico controlado

■ Epidemiología

- Cordoba J, Blei AT. Hepatic encephalopathy. En: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, editors. Schiff's diseases of the liver. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003; p. 595-623.
- Blei AT, Butterworth RF. Hepatic encephalopathy. Semin Liver Dis 1996;16:233-338.
- Weber FL Jr, Fresard KM, Lally BR. Effects of lactulose and neomycin on urea metabolism in cirrhotic subjects. Gastroenterology 1982;82:213-7.
- Conn HO. The hepatic encephalopathies. En: Conn HO, Bircher J, editors. Hepatic encephalopathy. Syndromes and therapies. Bloomington, IL: Medi-Ed Press, 1994; p. 1-12.
- Cooper JL, Plum F. Biochemistry and physiology of brain ammonia. Physiol Rev 1987;67:440-519.
- Nomura F, Ohnishi K, Terabayashi J, Nakai T, Isobe K, Takekoshi K, et al. Effect of intrahepatic portal-systemic shunting on hepatic ammonia extraction in patients with cirrhosis. Hepatology 1994;20:1478-81.
- Lockwood AH, McDonald JM, Rieman RE, Gelbard AS, Laughlin JS, Duffy TE, et al. The dynamics of ammonia metabolism in man. Effects of liver disease and hyperammonemia. J Clin Invest 1979;63:449-60.
- Cordoba J. Understanding the mechanisms of cerebral complications in fulminant hepatic failure: fluxes better than levels. J Hepatol 2002;37:878-9.
- Watanabe A, Takei N, Higashi T, Shiota T, Nakatsukasa H, Fujiwara M, et al. Glutamic acid and glutamine levels in serum and cerebrospinal fluid in hepatic encephalopathy. Biochemical Medicine 1984;32:225-31.
- Lai JCK, Cooper AJ. Brain alpha-ketoglutarate dehydrogenase: kinetic properties, regional distribution and effects of inhibitors. J Neurochem 1986;47:1376-86.
- Pappas SC, Ferenci P, Schafer DF, Jones EA. Visual evoked potentials in a rabbit model of hepatic encephalopathy. II. Comparison of hyperammonemic encephalopathy, postictal coma, and coma induced by synergistic neurotoxins. Gastroenterology 1984;86:546-51.
- Basile AS, Jones EA. Ammonia and GABA-ergic neurotransmission: interrelated factors in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. Hepatology 1997;25:1303-5.
- Butterworth RF. Portal-systemic encephalopathy: a disorder of neuron-astrocytic metabolic trafficking. Developmental Neuroscience 1993;15:313-9.
- Ha JH, Basile AS. Modulation of ligand binding to components of the GABA A receptor complex by ammonia: implications for the pathogenesis of hyperammonemic syndromes. Brain Res 1996;720:35-44.
- Mullen KD, Jones EA. Natural benzodiazepines and hepatic encephalopathy. Semin Liver Dis 1996;16:255-64.
- Rothstein JD. Benzodiazepine-receptor ligands and hepatic encephalopathy: a causal relationship? Hepatology 1994;19:248-50.
- Yurdaydin C, Walsh TJ, Engler HD, Ha JH, Li Y, Jones EA, et al. Gut bacteria provide precursors of benzodiazepine receptor ligands in a rat model of hepatic encephalopathy. Brain Res 1995;679:42-8.
- Ruscito BJ, Harrison NL. Hemoglobin metabolites mimic benzodiazepines and are possible mediators of hepatic encephalopathy. Blood 2003;102:1525-8.
- Norenberg MD. Astrocytic-ammonia interactions in hepatic encephalopathy. Semin Liver Dis 1996;16:245-53.
20. Goulenok C, Bernard B, Cadranet JF, Thabut D, Di Martino V, Opolon P, et al. Flumazenil vs placebo in hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2002;16:361-72.
- Krieger D, Krieger S, Jansen O, Gass P, Theilmann L, Lichtnecker H. Manganese and chronic hepatic encephalopathy. Lancet 1995;346:270-4.
- Papavasiliou PS, Miller ST, Cotzias GC. Role of liver in regulating distribution and excretion of manganese. Am J Physiol 1966;211:211-6.
- Cordoba J, Sanpedro F, Alonso J, Rovira A. 1H-magnetic resonance in the study of hepatic encephalopathy in humans. Metab Brain Dis 2002;17:415-29.
- Butterworth RF, Spahr L, Fontaine S, Pomier-Layrargues G. Manganese toxicity, dopaminergic dysfunction and hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis 1995;10:259-67.
- Spahr L, Butterworth RF, Fontaine S, Bui L, Therrien G, Millette PC, et al. Increased blood manganese in cirrhotic patients: relationship to pallidal magnetic resonance signal hyperintensity and neurological symptoms. Hepatology 1996;24:1116-20.
- 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.
- Martin IH, Voss K, Hufnagl P, Wack R, Wassilew G. Morphometric and densitometric investigations of protoplasmic astrocytes and neurons in human hepatic encephalopathy. Experimental Pathology 1987;32:241-50.
- Cordoba J, Blei AT. Brain edema and hepatic encephalopathy. Sem Liver Dis 1996;16:271-80.
- Haussinger D, Kircheis G, Fischer R, Schliess F, Vom Dahl S. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low-grade cerebral edema? J Hepatol 2000;32:1035-8.
- McManus ML, Churchwell KB, Strange K. Regulation of cell volume in health and disease. N Engl J Med 1995;333:1260-6.
- Ross BD, Jacobson S, Villamil F, Korula J, Kreis R, Ernst T, et al. Subclinical hepatic encephalopathy: proton MR spectroscopic abnormalities. Radiology 1994;193:457-63.
- Cordoba J, Alonso J, Rovira A, Jacas C, Sanpedro F, Castells L, 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.
- Balata S, Damink SWMO, Ferguson K, Marshall I, Hayes PC, Deutz NE, et al. Induced hyperammonemia alters neuropsychology, brain MR spectroscopy and magnetization transfer in cirrhosis. Hepatology 2003;37:931-9.
- Rovira A, Cordoba J, Raguer N, Alonso J. Magnetic resonance imaging measurement of brain edema in patients with liver disease: resolution after transplantation. Curr Opin Neurol 2002;15:731-7.
- Cordoba J, Raguer N, Flavia M, Vargas V, Jacas C, Alonso J, et al. T2 hyperintensity along the cortico-spinal tract in cirrhosis relates to functional abnormalities. Hepatology 2003;38:1026-33.
- Butterworth RF. Hepatic encephalopathy: a neuropsychiatric disorder involving multiple neurotransmitter systems. Curr Opin Neurol 2000;13:721-7.
- Butterworth RF. Hepatic encephalopathy and brain edema in acute hepatic failure: does glutamate play a role? Hepatology 1997;25:1032-3.
- Lavoie J, Giguere JF, Layrargues GP, Butterworth RF. Amino acid changes in autopsied brain tissue from cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. J Neurochem 1987;49:692-7.
- Michalak A, Rose C, Butterworth J, Butterworth RF. Neuroactive amino acids and glutamate (NMDA) receptors in frontal cortex of rats with experimental acute liver failure. Hepatology 1996;24:908-13.
- Knecht K, Michalak A, Rose C, Rothstein JD, Butterworth RF. Decreased glutamate transporter (GLT-1) expression in frontal cortex of rats with acute liver failure. Neurosci Lett 1997;229:201-3.
- Peterson C, Giguere JF, Pomier-Layrargues G, Butterworth RF. Selective loss of NMDA-selective 3H-glutamate binding sites in rat brain following portacaval anastomosis. J Neurochem 1990;55:386-90.
- Bassett ML, Mullen KD, Skolnick P, Jones EA. Amelioration of hepatic encephalopathy by pharmacologic antagonism of the GABAA-benzodiazepine receptor complex in a rabbit model of fulminant hepatic failure. Gastroenterology 1987;93:1069-77.
- Ferreira RM, Gammal SH, Jones EA. Resistance to 3-mercaptopropionic acid-induced seizures in hepatic encephalopathy. Hepatogastroenterology 1997;44:766-9.
- Basile AS, Gammal SH, Mullen KD, Jones EA, Skolnick P. Differential responsiveness of cerebellar Purkinje neurons to GABA and benzodiazepine receptor ligands in an animal model of hepatic encephalopathy. J Neurosurg Anesth 1988;8:2414-21.

Bibliografía recomendada

Cordoba J, Blei AT. Hepatic encephalopathy. En: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, editors. Schiff's diseases of the liver. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003; p. 595-623.

Revisión actualizada de la encefalopatía hepática. Incluye una revisión detallada de aspectos fisiopatológicos.

Blei AT, Butterworth RF. Hepatic encephalopathy. Semin Liver Dis 1996;16:233-338.

Monografía dedicada principalmente a los aspectos fisiopatológicos de la encefalopatía hepática. A pesar de su publicación en 1996 sigue siendo imprescindible.

Cordoba J, Sanpedro F, Alonso J, Rovira A. 1H-magnetic resonance in the study of hepatic encephalopathy in humans. Metab Brain Dis 2002;17:415-29.

Revisión de los estudios de resonancia magnética cerebral que investigan la encefalopatía hepática en humanos.

Butterworth RF. Hepatic encephalopathy: a neuropsychiatric disorder involving multiple neurotransmitter systems. Curr Opin Neurol 2000;13:721-7.

Resumen de los últimos datos que apoyan que la encefalopatía hepática se debe a trastornos de la neurotransmisión.

Haussinger D, Kircheis G, Fischer R, Schliess F, vom Dahl S. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low-grade cerebral edema? J Hepatol 2000;32:1035-8.

Postula la hipótesis fisiopatológica que relaciona edema astrocitario y encefalopatía hepática.