

Encefalopatía hepática

TRATAMIENTO

FISIOPATOLOGÍA pág. 97

CLASIFICACIÓN Y CLÍNICA pág. 102

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS pág. 106

VÍCTOR VARGAS

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

Tratamiento

Puntos clave

El tratamiento de la encefalopatía hepática ha de centrarse en realizar medidas generales o de soporte, tratar los factores desencadenantes y administrar fármacos que disminuyan la producción o absorción de sustancias tóxicas para el hígado o que antagonicen el efecto de estas toxinas en el cerebro.

Los principales factores desencadenantes a tratar son: hemorragia gastrointestinal, infecciones, alteraciones hidroelectrolíticas, medicación psicoactiva, estreñimiento e ingesta excesiva de proteínas.

En la encefalopatía hepática episódica o aguda, los disacáridos no absorbibles (lactulosa, lactitol) representan el tratamiento estándar. Otras medidas incluyen limpieza colónica, restricción proteica no prolongada, flumacénil. Los antibióticos (neomicina o rifaximina) pueden ser tratamientos alternativos a los disacáridos no absorbibles.

En la encefalopatía hepática persistente o crónica debe mantenerse al paciente de forma permanente con disacáridos no absorbibles. El uso de aminoácidos de cadena ramificada podría tener utilidad.

La encefalopatía hepática (EH) es una manifestación de la insuficiencia hepática grave y su tratamiento no puede separarse del tratamiento de la insuficiencia hepática. No obstante, algunas medidas específicas parecen ser beneficiosas para el tratamiento "exclusivo" de la EH¹.

De forma general, el tratamiento ha de ir dirigido a realizar medidas de generales o de soporte, a tratar los factores desencadenantes y a administrar fármacos que disminuyan la absorción o producción de sustancias tóxicas o que antagonicen los efectos de estas toxinas en el cerebro. Adicionalmente, el tratamiento ha de completarse con el correcto control de la enfermedad hepática subyacente, y si es posible, con la corrección de la circulación portosistémica anómala².

En este capítulo nos referiremos al tratamiento de la EH del paciente con cirrosis, y más concretamente al tratamiento del episodio de EH aguda (en la nomenclatura actual, EH episódica, C1). En la parte final del capítulo se comentará el tratamiento de los pacientes con cirrosis y EH crónica (EH persistente, C2).

Medidas generales o de soporte

Durante los episodios de encefalopatía se deben utilizar los procedimientos habituales de cuidados generales para pacientes hospitalizados. Hay que tener presente que el estado mental puede cambiar rápidamente, por lo que se requiere un control estricto. Cuando existe depresión del grado de conciencia deben prevenirse las caídas y las consecuentes lesiones; si la disminución del grado de conciencia es importante se precisa una vigilancia intensiva que incluya el registro de constantes vitales y de la saturación de oxígeno. Si se pro-

duce coma deberá valorarse la posibilidad de intubación orotraqueal.

Si el paciente está agitado, se recomienda adoptar medidas de sujeción física, y si deben emplearse sedantes, la utilización cuidadosa de benzodiazepinas de vida media-corta, cuyo efecto pueda revertirse con flumacénil en caso de sobredosificación. Hay que recordar que los sedantes pueden empeorar la encefalopatía y que los pacientes con insuficiencia hepática son especialmente sensibles a ellos².

Identificación de factores precipitantes

En la mayoría de casos de EH aguda o crónica se halla un factor desencadenante que es preciso tratar (tabla 1). Sobre todo, deben investigarse los siguientes factores: hemorragia gastrointestinal, infecciones (infección urinaria, neumonía, peritonitis bacteriana espontánea), alteraciones hidroelectrolíticas (insuficiencia renal, alcalosis metabólica, hipocaliemia, deshidratación, efectos indeseables de los diuréticos), uso de medicación psicoactiva (benzodiazepinas, narcóticos y otros sedantes), estreñimiento, ingesta excesiva de proteínas en la dieta y deterioro agudo de la función hepática. Esta última situación puede incluir la presencia de una hepatitis alcohólica sobreañadida, la presencia de una disfunción circulatoria aguda (p. ej., trombosis portal) o la alteración hepática posterior a la realización de una intervención quirúrgica. Un factor precipitante que también cabe considerar es la presencia de una derivación portosistémica quirúrgica o intrahepática³.

En casos de EH sin un factor precipitante claro hay que sospechar la posibilidad de que exista una circulación colateral anómala con existencia de grandes cortocircuitos colaterales portosistémicos (p. ej., anastomosis esplenorenal espontánea)⁴.

Lectura rápida



La encefalopatía hepática es una manifestación de la insuficiencia hepática grave; por tanto, el tratamiento de la encefalopatía hepática no puede separarse del tratamiento general de un paciente con insuficiencia hepática.

En general, el tratamiento ha de ir dirigido a realizar medidas generales o de soporte, a tratar los factores desencadenantes y a administrar fármacos que disminuyan la producción o absorción de sustancias tóxicas para el hígado o que antagonicen el efecto de estas toxinas en el cerebro.

Los principales factores desencadenantes que es preciso tratar incluyen: hemorragia gastrointestinal, infecciones, alteraciones hidroelectrolíticas, medicación psicoactiva, estreñimiento, ingesta excesiva de proteínas, deterioro agudo de función hepática y presencia de una derivación portosistémica (quirúrgica o intrahepática).



Medidas específicas de tratamiento

Reducción de la carga nitrogenada de origen intestinal

Disacáridos no absorbibles. Representan el tratamiento estándar para el tratamiento de la EH aguda, a pesar de que su utilidad nunca se ha validado en estudios bien diseñados y con gran número de pacientes⁵. Existen 2 preparados: lactulosa (β -galactósido fructosa) y lactitol (β -galactósido sorbitol). Interacciona con las bacterias colónicas y produce un descenso en la generación de productos nitrogenados en el intestino. En la tabla 2 se resumen los estudios controlados que han utilizado estos fármacos⁶⁻¹⁴.

En la EH aguda, se administran en una dosis inicial elevada (p. ej., 30-50 ml por vía oral cada 1-2 h) o bien en forma de enema (300 ml en 1-3 l de agua).

Una vez se inicia la catarsis, se disminuye la dosis oral (15-30 ml/6-8 h), que posteriormente se ajusta para mantener 2-3 deposiciones blandas al día². Ambos fármacos pueden producir flatulencia y molestias intestinales, aunque se ha sugerido que el lactitol tiene mejor sabor¹⁵⁻¹⁶.

Antibióticos. La neomicina⁷ y otros antibióticos (rifaximina, vancomicina, metronidazol)¹⁷⁻²⁰ son una alternativa para los pacientes que no toleran los disacáridos no absorbibles o

en los que parecen ser poco eficaces. Actúan disminuyendo el amoníaco producido por la flora intestinal, y en el caso de la neomicina, alterando la actividad de la glutaminasa en los villi²¹. En ensayos controlados la neomicina (1-2 g/día)^{7,9,20} y la rifaximina¹⁷ se han demostrado tan eficaces como la lactulosa o el lactitol (tabla 2). No se recomienda, sin embargo, la administración de neomicina durante largos períodos debido a su posible toxicidad renal.

Por último, es recomendable evitar la administración conjunta de disacáridos no absorbibles y antibióticos, porque estos últimos pueden eliminar la flora intestinal e impedir el metabolismo colónico de los disacáridos²².

Limpieza del colon. Como las toxinas responsables de la EH se originan en el intestino, la limpieza intestinal es una parte importante del tratamiento²³. La limpieza colónica reduce el contenido de amonio y sus concentraciones sanguíneas en los pacientes con cirrosis. La práctica habitual es la aspiración de sangre cuando hay hemorragia digestiva y la administración de enemas de limpieza. Los enemas con lactulosa son un procedimiento común como parte del tratamiento inicial de la encefalopatía aguda, especialmente si el paciente tiene un trastorno de conciencia¹. Posteriormente, puede administrarse lactulosa por vía oral, dado que no se ha demostrado que sea más útil la administración en forma de enemas.

Tabla 1. Factores precipitantes

Factor precipitante	Diagnóstico	Tratamiento
Hemorragia gastrointestinal	Examen del contenido gástrico y rectal, endoscopia digestiva	Tratamiento de la hemorragia Enema de limpieza
Estreñimiento	Historia clínica	Enema de limpieza
Dieta hiperproteica	Historia clínica	Enema de limpieza
Psicofármaco	Historia clínica, determinación del fármaco en plasma u orina	Antídotos (flumazenil, naltrexona)
Insuficiencia renal	Determinación de creatinina en plasma, ecografía renal	Suspender diuréticos y fármacos nefrotóxicos. Tratamiento específico de la causa
Alteración de electrolitos	Determinación de electrolitos plasmáticos	Suspender diuréticos, corregir alteración de electrolitos
Infección	Cultivos de sangre u otras muestras corporales; paracentesis (ascitis) o toracocentesis (derrame pleural)	Ante la sospecha, iniciar antibióticos de amplio espectro a la espera de los resultados de los cultivos
Lesión hepática sobreañadida	Historia clínica, enzimas hepáticas, ecografía hepática, biopsia hepática	Algunos casos pueden beneficiarse de medidas específicas (p. ej., hepatitis alcohólica)

Nutrición

Clásicamente se ha indicado la restricción proteica en la EH aguda¹; el grado de la restricción está en relación con la gravedad de la encefalopatía. En la actualidad se piensa que la restricción proteica puede no ser imprescindible. Además, si es prolongada, puede favorecer la malnutrición, que es un parámetro asociado con mal pronóstico en los pacientes con cirrosis hepática. Además, parece que mantener o incrementar la masa muscular con una nutrición proteica adecuada podría ayudar controlar la EH, ya que facilita el metabolismo del amoníaco mediante su transformación en glutamina²⁴. Por otra parte, en un estudio reciente, se ha observado que la restricción proteica no mejoró la evolución de la EH aguda²⁵.

Habitualmente, durante el episodio de encefalopatía aguda se suspende la dieta oral y se administra suero glucosado. Cuando se reintroduce la ingesta oral se administra una dosis moderada de proteínas (40 g) y, posteriormente, se va incrementando progresivamente el contenido proteico hasta alcanzar los 70-80 g/día². En los pacientes que no toleren dosis elevadas de proteínas se recomienda administrar proteínas vegetales y derivadas de la leche que, a igualdad de consumo, producen menos encefalopatía que las proteínas cárnicas, probablemente debido a su alto contenido en fibra²⁶.

Psicofármacos

Debido a que la actividad gabaérgica puede estar aumentada en la EH, se ha propuesto la utilización de un antagonista de las benzodiazepinas, el flumazenil. Este fármaco tiene un efecto beneficioso sobre el grado de conciencia, pero éste es muy transitorio, por lo que tiene poca utilidad clínica²⁷. Se puede emplear en pacientes con EH inducida por la ingesta de benzodiazepinas².

Dado que la acumulación de manganeso puede favorecer el desarrollo de sintomatología extrapiramidal por lesión dopaminérgica en pacientes con EH crónica, se ha sugerido que la bromocriptina o la levodopa pueden ser útiles en esta situación cuando se añaden al tratamiento convencional²⁸.

Manipulación de la circulación esplénica

Los episodios de encefalopatía espontánea (en ausencia de factor desencadenante) pueden deberse a la existencia de grandes colaterales esplenorrenales o gastrorrenales. Si éstas se confirman por exploraciones de imagen, se pueden intentar ocluir por vía angiográfica usando espirales metálicas; esta técnica está restringida a centros con experiencia en radiología intervencionista²⁹ (fig. 1).

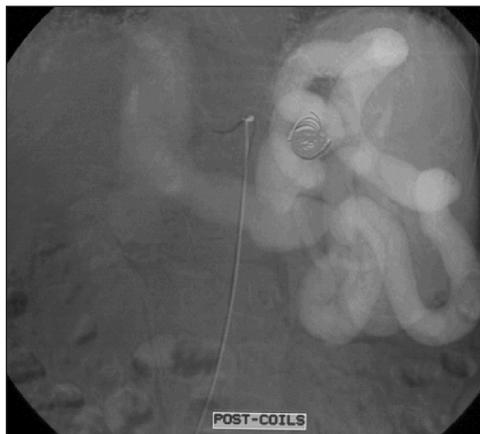


Figura 1. Embolización de una colateral esplenorrenal en un paciente con episodios de encefalopatía hepática sin causa precipitante evidente.

Otras opciones

Los fármacos que activan el ciclo de la urea pueden ser útiles para disminuir la amonemia. La ornitina aspartato es un fármaco aún no comercializado que facilita sustratos para la ureagénesis y la síntesis de glutamina, mecanismos capaces de eliminar amonio de la sangre portal. En un estudio, la ornitina aspartato fue más eficaz que placebo en el tratamiento de la EH³⁰. También el cinc (cofactor de las enzimas del ciclo de la urea) puede ayudar a reducir las concentraciones sanguíneas de amonio³¹. El benzoato es un producto que, tras formar fenil acetil glutamina que se excreta por la orina, elimina 1 o 2 átomos de nitrógeno por molécula. En un estudio se ha descrito que es tan eficaz como la lactulosa en el episodio de encefalopatía aguda³².

Tratamiento a largo plazo y tratamiento de la encefalopatía hepática crónica

Dado que el paciente que ha presentado un episodio de EH tiene un riesgo elevado de recurrencia, y a pesar de que no existen estudios que lo apoyen, es práctica habitual administrar un disacárido no absorbible después de un primer episodio de encefalopatía. Teniendo en cuenta el mal pronóstico de un episodio de encefalopatía, estos pacientes deben ser evaluados como posibles candidatos a un trasplante hepático³³.

Los pacientes que presentan EH crónica o EH persistente pueden beneficiarse de algunas medidas complementarias. Una de ellas puede ser la administración de aminoácidos de cadena ramificada. Aunque su eficacia no se ha de-

Lectura rápida



Si hay encefalopatía hepática episódica sin factor desencadenante, hay que sospechar la existencia de cortocircuitos portosistémicos, ya sean naturales o quirúrgicos.

Los disacáridos no absorbibles (lactulosa, lactitol) representan el tratamiento estándar de la encefalopatía hepática episódica y persistente.

Los antibióticos como la neomicina y la rifaximina son un tratamiento alternativo a los disacáridos, especialmente en pacientes con mala tolerancia o escasa eficacia. Se recomienda evitar la administración conjunta de disacáridos no absorbibles y antibióticos.

La limpieza colónica es parte importante del tratamiento. La práctica habitual consiste en la aspiración de sangre del estómago y la administración de enemas de limpieza con lactulosa.



Lectura rápida



Aunque suele recomendarse restricción proteica, no es conveniente que sea prolongada; es más recomendable la administración de proteínas vegetales y derivadas de la leche que las proteínas cárnicas.

El flumacenil tiene efecto beneficioso sobre el grado de conciencia, pero su efecto es transitorio.

Los pacientes que han presentado un episodio de encefalopatía hepática, dada su baja expectativa de supervivencia, deben ser evaluados para trasplante hepático.

Los pacientes con encefalopatía crónica o persistente deben recibir disacáridos no absorbibles y, posiblemente, aminoácidos de cadena ramificada.

Después de una encefalopatía hepática episódica es habitual seguir el tratamiento con disacáridos no absorbibles como medida de profilaxis de nuevos episodios.



Tabla 2. Estudios de disacáridos no absorbibles y antibióticos en pacientes con cirrosis hepática y encefalopatía

Estudio	Tratamiento	Control	Tipo de encefalopatía hepática	N	Efecto
Simmons et al, 1970 ⁶	Lactulosa	Placebo (glucosa)	Aguda	21	+
Atterbury et al, 1978 ⁷	Neomicina + sorbitol	Lactulosa	Aguda	45	=
Uribe et al, 1981 ⁸	Neomicina + enema limpieza	Enemas de lactosa + placebo	Aguda	18	=
Orlandi et al, 1981 ⁹	Neomicina + MgSO ₄	Lactulosa	Aguda + crónica	173	=
Morgan et al, 1982 ²⁰	Metronidazol	Neomicina	Aguda	36	=
Uribe et al, 1987 ¹⁰	Lactitol/enemas de lactosa	Enemas de limpieza	Aguda	20	+
Uribe et al, 1987 ¹⁰	Enemas de lactitol	Enemas de lactosa	Aguda	40	=
Morgan et al, 1987 ¹¹	Lactitol	Lactulosa	Aguda	28	=
Heredia et al, 1987 ¹²	Lactitol	Lactulosa	Aguda	40	=
Strauss et al, 1992 ¹³	Neomicina	Placebo	Aguda	39	=
Bucci et al, 1993 ¹⁷	Rifaximina	Lactulosa	Aguda	58	+
Blanc et al, 1994 ¹⁴	Neomicina + lactulosa	Placebo	Aguda	80	=
Mas et al, 2003 ¹⁸	Rifaximina	Lactitol	Aguda	103	=
Elkington et al, 1969 ³⁵	Lactulosa	Placebo (sorbitol)	Crónica	7	+
Germain et al, 1973 ³⁶	Lactulosa	Placebo (sacarosa)	Crónica	18	+
Conn et al, 1977 ²²	Neomicina + sorbitol	Lactulosa	Crónica	33	=
Tarao et al, 1990 ¹⁹	Vancomicina	Lactulosa	Crónica	24	=
Blanc et al, 1992 ¹⁵	Lactitol	Lactulosa	Crónica	77	=
Camma et al, 1993 ¹⁶	Lactitol	Lactulosa	Crónica	72	=

+: el tratamiento tiene algún efecto beneficioso sobre la encefalopatía hepática; =: no hay diferencias entre el grupo de tratamiento y control.

mostrado en todos los estudios, un estudio con un gran número de pacientes demostró que los pacientes que tomaban estos aminoácidos presentaron menos episodios de encefalopatía³⁴. Debe insistirse, asimismo, en mantener los disacáridos no absorbibles de forma crónica in-

tentando que el paciente tenga 2-3 deposiciones al día^{15,16,19,22,35,36} (tabla 2).

Como se ha comentado, existe la posibilidad de administrar bromocriptina a pacientes con encefalopatía crónica con sintomatología extrapiramidal asociada²⁸.

Bibliografía



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

● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis

■ Ensayo clínico controlado

1. Cordoba J, Blei AT. Hepatic encephalopathy. En: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC. Schiff's diseases of the liver. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003; p. 595-623.
2. ●● Blei AT, Cordoba J, and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Hepatic encephalopathy. Am J Gastroenterol 2001;96:1968-76.
3. Blei AT. Hepatic encephalopathy in the age of TIPS. Hepatology 1994;20:249-52.
4. Takashi M, Igarashi M, Hino S, et al. Portal hemodynamics in chronic portal-systemic encephalopathy. Angiographic study in seven cases. J Hepatol 1985;1:467-76.
5. Riordan SM, Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy. N Engl J Med 1997;337:473-9.
6. ● Simmons F, Goldstein H, Boyle JD. A controlled clinical trial of lactulose in hepatic encephalopathy. Gastroenterology 1970;59:827-32.
7. Atterbury CE, Maddrey WC, Conn HO. Neomycin-sorbitol and lactulose in the treatment of acute portal-systemic encephalopathy. A controlled, double-blind clinical trial. Am J Dig Dis 1978;23:398-406.
8. Uribe M, Berthier JM, Lewis H, Mata JM, Sierra JG, Garcia-Ramos G, et al. Lactose enemas plus placebo tablets vs neomycin tablets plus starch enemas in acute portal systemic encephalopathy. A double-blind randomized controlled study. Gastroenterology 1981;81:101-6.
9. ● Orlandi F, Freddara U, Candelaresi MT, et al. Comparison between neomycin and lactulose in 173 patients with hepatic encephalopathy: a randomized clinical study. Dig Dis Sci 1981;26:498-506.
10. Uribe M, Campollo O, Vargas F, Ravelli GP, Mundo F, Zapata L, et al. Acidifying enemas (lactitol and lactose) vs non-acidifying enemas (tap water) to treat acute portal-systemic encephalopathy: a double-blind, randomized clinical trial. Hepatology 1987;7:639-43.
11. ● Morgan MY, Hawley KE. Lactitol vs lactulose in the treatment of acute hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: a double-blind, randomized trial. Hepatology 1987;7:1278-84.
12. Heredia D, Caballeria J, Arroyo V, Ravelli G, Rodes J. Lactitol versus lactulose in the treatment of acute portal systemic encephalopathy (PSE). A controlled trial. J Hepatol 1987;4: 293-8.
13. 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-Gastroenterol 1992; 39:542-5.
14. Blanc P, Daures JP, Liautard J, Buttigieg R, Desprez D, Pageaux G, et al. Association lactulose-neomycine versus placebo dans le traitement de l'encephalopathie hepatique aigue. Resultats d'un essai controle randomise. Gastroenterol Clin Biol 1994;18:1063-8.
15. Blanc P, Daures JP, Rouillon JM, Peray P, Pierrugues R, Larraye D, et al. Lactitol or lactulose in the treatment of chronic hepatic encephalopathy: results of a meta-analysis. Hepatology 1992;15:222-8.
16. Camma C, Fiorello F, Tine F, Marchesini G, Fabbri A, Pagliaro L. Lactitol in treatment of chronic hepatic encephalopathy. A meta-analysis. Dig Dis Sci 1993;38:916-2.
17. Bucci L, Palmieri GC. Double-blind, double-dummy comparison between treatment with rifaximin and lactulose in patients with medium to severe degree hepatic encephalopathy. Curr Med Res Opin 1993;13:109-18.
18. Mas A, Rodés J, Sunyer L, Rodrigo L, Planas R, Vargas V, et al. Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial. J Hepatol 2003;38:51-8.
19. Tarao K, Ikeda T, Hayashi K, et al. Successful use of vancomycin hydrochloride in the treatment of lactulose resistant chronic encephalopathy. Gut 1990;31:702-6.
20. Morgan MH, Read AE, Speller DC. Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazol. Gut 1982;23:1-7.
21. Hawkins RA, Jessy J, Mans AM, et al. Neomycin reduces the intestinal production of ammonia from glutamine. Adv Exp Med Biol 1994;368:125-34.
22. Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, Rodgers JB, Maddrey WC, Seeff L, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. Gastroenterology 1977;72: 573-83.
23. Wolpert E, Phillips SF, Summerskill WH. Ammonia production in the human colon. Effects of cleansing, neomycin and acetohydroxamic acid. N Engl J Med 1970;283:159-64.
24. 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.
25. Cordoba J, Sanpedro F, Lopez-Hellin J, Planas M, Sabin P, Esteban R, et al. A low protein diet does not improve the outcome of acute hepatic encephalopathy. Results of a pilot study using enteral nutrition [abstract]. Hepatology 2001;34:187A.
26. Bianchi GP, Marchesini G, Fabbri A, Rondelli A, Bugianesi E, Zoli M, et al. Vegetable versus animal protein diet in cirrhotic patients with chronic encephalopathy. A randomized cross-over comparison. J Intern Med 1993;233:385-92.
27. Pomier-Layrargues G, Giguere JF, Lavoie J, Perney P, Gagnon S, D'Amour M, et al. Flumazenil in cirrhotic patients in hepatic coma: a randomized double-blind placebo-controlled crossover trial. Hepatology 1994;19:32-7.
28. Morgan MY, Jakobovits AW, James IM, Sherlock S. Successful use of bromocriptine in the treatment of chronic hepatic encephalopathy. Gastroenterology 1980;78:663-70.
29. Cordoba J, Olive G, Alonso J, Rovira A, Segarra A, Perez M, 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.
30. 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;25:1351-60.
31. Reding P, Duchateau J, Bataille C. Oral zinc supplementation improves hepatic encephalopathy: results of a randomized controlled trial. Lancet 1984;2:493-5.
32. Sushma S, Dasarathy S, Tandon RK, Jain S, Gupta S, Bhist MS. Sodium benzoate in the treatment of acute hepatic encephalopathy: A double-blind randomized trial. Hepatology 1992;16:138-44.
33. ● Bustamante J, Rimola A, Ventura P, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. J Hepatol 1999;30:890-5.
34. Marchesini G, Dioguardi FS, Bianchi GP, Zoli M, Bellati G, Roffi L, et al. Long-term oral branched-chain amino acid treatment in chronic hepatic encephalopathy. A randomized double-blind casein-controlled trial. J Hepatol 1990;11:92-101.
35. Elkington SG, Floch MH, Conn HO. Lactulose in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double-blind clinical trial. N Engl J Med 1969;281:408-12.
36. Germain L, Frexinos J, Louis A, et al. Etude en double aveugle du lactulose chez 18 malades atteints d'encephalopathie hepatique chronique apres shunt portocave. Arch Pathol 1973;62:293-301.

Bibliografía recomendada

Blei AT, Cordoba J, and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Hepatic encephalopathy. Am J Gastroenterol 2001;96:1968-76.

Guía realizada a instancias del American College of Gastroenterology. Se exponen las bases teóricas de cada uno de los tratamientos y, posteriormente, las recomendaciones prácticas para su implementación.

Ferenci P, Herneth A, Steindl P. Newer approaches to therapy of hepatic encephalopathy. Semin Liv Dis 1996;16:321-8.

Aunque han transcurrido algunos años desde su publicación, expone correctamente los múltiples tratamientos que se han ensayado en el tratamiento de la encefalopatía hepática.

Riordan SM, Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy. N Engl J Med 1997;337:473-9.

Revisión concisa del tratamiento de la encefalopatía hepática y clasificación de los tratamientos atendiendo a su mecanismo de acción (reducción de producción y absorción de amoníaco, aumento del metabolismo del amoníaco, reducción de falsos neurotransmisores, inhibición de los receptores de benzodiazepinas, corrección del depósito de manganeso en ganglios basales y trasplante hepático).

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.

Capítulo del conocido libro americano, en el que se exponen los fármacos y se describe una aproximación al tratamiento de la encefalopatía aguda o crónica. Se deben destacar sus tablas, donde se resumen los estudios practicados con diversos fármacos.