



CIRROSIS

Encefalopatía hepática

Juan Córdoba[†] y Rafael Esteban Mur^{*}

Servicio de Hepatología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España
Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España
CIBEREHD, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

Barrera
hematoencefálica;
Encefalopatía hepática

Resumen

La encefalopatía hepática (EH) es una complicación grave de la cirrosis hepática caracterizada por múltiples manifestaciones neuropsiquiátricas. La EH suele estar desencadenada por un factor precipitante o presentarse en pacientes con grave función hepática. La EH mínima se caracteriza por pequeñas alteraciones cognitivas difíciles de precisar pero que suponen un riesgo para los pacientes. Se considera que el aumento del amoníaco en sangre con una alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y su metabolismo a glutamina en los astrocitos es el principal mecanismo fisiopatológico de la EH. El diagnóstico es clínico y las técnicas de neuroimagen pueden ser complementarias. El diagnóstico de EH mínima requiere pruebas neurocognitivas específicas. La evaluación clínica debe ir dirigida a identificar el factor desencadenante. Los disacáridos no absorbibles y la rifaximina constituyen el tratamiento de elección así como la profilaxis de nuevos episodios.

© 2014 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Blood-brain barrier;
Hepatic
encephalopathy

Hepatic encephalopathy

Abstract

Hepatic encephalopathy (EH) is a severe complication of hepatic cirrhosis that is characterized by multiple neuropsychiatric manifestations. EH is usually triggered by a precipitating factor and occurs in patients with severely impaired hepatic function. Minimal EH is characterized by minor cognitive impairments that are difficult to specify but represent a risk for the patients. The primary pathophysiological mechanism of EH is considered to be an increase in blood ammonia with an impairment in the patency of the blood-brain barrier and its metabolism to glutamine in astrocytes. The diagnosis is clinical and neuroimaging techniques can be complementary. The diagnosis of minimal EH requires specific neurocognitive tests. The clinical evaluation should be directed towards identifying the trigger. Nonabsorbable disaccharides and rifaximin constitute the treatment of choice, along with prophylaxis for new episodes.

© 2014 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

^{*}Autor para correspondencia.

Correo electrónico: resteban@vhebron.net (R. Esteban Mur).

¿En qué consiste la encefalopatía hepática?

La encefalopatía hepática (EH) es una complicación grave y frecuente de la insuficiencia hepática. Se caracteriza por ser un trastorno del encéfalo que incluye un amplio espectro de alteraciones neuropsiquiátricas. Sus manifestaciones clínicas son fluctuantes y abarcan desde síntomas leves como disartria o temblor hasta el coma hepático. La presentación más característica es la que corresponde a un síndrome confusional agudo, que se asemeja al de otras encefalopatías metabólicas. Para establecer el diagnóstico de EH es necesario relacionar la alteración hepática con las manifestaciones neurológicas. Se precisa un grado importante de insuficiencia hepática o de derivación de sangre portosistémica para justificar la presencia de EH. El diagnóstico requiere la exclusión de otras enfermedades neurológicas, que pueden presentarse con alteración del nivel de conciencia. La mayoría se diagnostican durante la exploración física junto al uso de determinaciones analíticas que sirven para excluir formas de encefalopatía metabólica no hepática¹.

La forma más frecuente de EH es la asociada a cirrosis que ha sido precipitada por un factor concomitante. Entre los factores precipitantes se encuentran: hemorragia digestiva alta, estreñimiento, infecciones bacterianas, determinados fármacos, insuficiencia renal, deshidratación y alteraciones electrolíticas (tabla 1).

Se denomina EH episódica espontánea cuando no hay factores precipitantes reconocibles; este tipo de EH suele darse en asociación con la presencia de colaterales portosistémicas (espontáneas, quirúrgicas, TIPS —derivaciones portosistémicas por vía transyugular—). Si la EH episódica se presenta en más de 2 ocasiones en un período de 6 meses se denomina recurrente. Finalmente hay otro tipo de encefalopatía hepática denominada mínima, que se define como la que provoca alteración cognitiva que no es detectable en la exploración neurológica convencional y precisa realizar las exploraciones neuropsicológicas. La EH crónica implica la persistencia de alteraciones cognitivas y motoras que provocan un impacto negativo, tanto en el ámbito social como en el funcional, en el paciente. Se considera leve si afecta poco a la vida cotidiana y grave si las manifestaciones clínicas provocan dependencia. Cabe distinguir el episodio de EH que ocurre en un paciente con cirrosis, que se asocia al fracaso multiorgánico. Esta forma de EH está causada por una insuficiencia hepática crónica agudizada (*acute-on-chronic liver failure*) y se caracteriza por tener un muy mal pronóstico, de forma que debe separarse de la EH relacionada con un factor precipitante sin deterioro de la función hepática.

Los pacientes con EH pueden tener una insuficiencia hepática de curso agudo (fallo hepático agudo) o crónico (cirrosis hepática). También se dan casos infrecuentes de en-

Tabla 1 Factores precipitantes de encefalopatía hepática

Factor	Efectos posibles	Mecanismo de acción	Factores asociados
Infección	Incremento del amoníaco en sangre Incremento de la acción de las toxinas en el SNC	Catabolismo proteico Activación de citocinas	Insuficiencia renal Hipotensión arterial
Hemorragia digestiva	Deterioro de la función hepática Incremento del amoníaco en sangre	Hipoperfusión hepática Sobrecarga intestinal de compuestos nitrogenados Modificación en el perfil de aminoácidos plasmáticos	Infección Anemia Hipotensión arterial
Hipokalemia	Incremento del amoníaco en el SNC	Incrementa la permeabilidad de la barrera hematoencefálica	
Insuficiencia renal Deshidratación	Incremento del amoníaco plasmático Incremento del amoníaco plasmático	Generación de amoníaco Hipoperfusión hepática	Hipokalemia Azotemia
Diuréticos	Incremento del amoníaco plasmático	Hipokalemia Azotemia Deshidratación	
Hepatitis aguda	Empeoramiento de la función hepática	Daño hepático	Incremento de los efectos en el SNC
Intervención quirúrgica Estreñimiento	Deterioro de la función hepática Incremento del amoníaco plasmático	Activación de citocinas Hipoperfusión hepática Producción de amoníaco por flora intestinal	Anestésicos
Ingesta de proteínas	Incremento del amoníaco plasmático	Incremento de precursores de amoníaco	
Fármacos psicoactivos	Potencian los efectos en el SNC	Incrementan la neurotransmisión inhibitoria	

SNC: sistema nervioso central.

cefalopatía en relación con la presencia de colaterales portosistémicas en pacientes sin cirrosis². En los pacientes con cirrosis hepática, el desarrollo de EH es un indicador de mal pronóstico. Se ha descrito que la supervivencia al año es aproximadamente del 50%.

¿Qué mecanismos causan la aparición de encefalopatía hepática?

La EH se desarrolla como consecuencia de la exposición del sistema nervioso central (SNC) a sustancias que alteran la función neuronal y que se acumulan en el organismo como consecuencia de un menor aclaramiento hepático, lo que puede ocurrir por la presencia de insuficiencia hepática o por la existencia de colaterales portosistémicas. Está ampliamente aceptado que, de todas las sustancias propuestas, el amoníaco desempeña un papel fundamental en el desarrollo de EH. El amoníaco proviene de diferentes fuentes: dieta, desaminación de la glutamina a través de la glutaminasa intestinal y degradación de la urea por ureasas presentes en la flora colónica. En condiciones normales, la mayor parte del amoníaco (90%) se transforma en urea a nivel hepático. Otros tejidos que participan en la eliminación de amoníaco son el músculo esquelético, donde se transforma en glutamina, y el riñón, donde se elimina con la formación de urea o de glutamina.

El aumento de amoníaco en plasma provoca múltiples alteraciones cerebrales, si bien no se ha podido establecer una buena correlación entre el grado de afectación cerebral y los valores de amoníaco arteriales. Se cree que esta discrepancia puede deberse a la dificultad en establecer un diagnóstico de seguridad, de forma que hay otras formas de encefalopatía metabólica que se desarrollan en los pacientes con cirrosis y que pueden ser indistinguibles de la EH. Asimismo hay una gran variabilidad en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE), lo que dificulta la valoración del impacto neurológico del amoníaco plasmático; no obstante se ha observado una asociación entre la disminución de amoníaco, incluso pequeños cambios, y la evolución de la encefalopatía. Después de atravesar la BHE, el amoníaco se metaboliza a glutamina en los astrocitos. Los mecanismos de lesión neuronal por amoníaco incluyen la lesión mitocondrial, el estrés oxidativo (secundario al gran consumo de energía que supone la metabolización de amoníaco a glutamina), la disfunción celular (debido al alto consumo energético que supone la transformación de amoníaco en glutamina), la afectación de las sinapsis dependientes de glutamato (con acción excitadora) y los efectos del ácido gamma-aminobutírico (GABA, con acción inhibidora).

Como se ha citado, la permeabilidad de la BHE es un factor clave en el desarrollo de la EH; las alteraciones y la activación de la respuesta inflamatoria descritas en el desarrollo de la EH, así como el edema astrocitario que condiciona un aumento del edema cerebral, tienen implicaciones en el cambio de permeabilidad de la BHE. Durante muchos años se pensó que el edema cerebral se presentaba únicamente como complicación del fallo hepático agudo. No obstante, los estudios experimentales y las observaciones en pacientes realizadas en los últimos años han demos-

trado que las alteraciones hídricas a nivel cerebral se presentan tanto en la insuficiencia hepática aguda como en la cirrosis hepática.

¿Cómo se establece el diagnóstico de encefalopatía hepática?

No existe una prueba lo suficientemente específica para establecer un diagnóstico confirmatorio, de forma que para hacer el diagnóstico se requiere reconocer la presencia de cirrosis hepática asociada a un factor externo que ha precipitado la EH (factor precipitante) o una insuficiencia hepática lo suficientemente grave para causar encefalopatía. Se han propuesto algunos métodos adicionales, entre los cuales la determinación del amoníaco plasmático es uno de los más citados. Sin embargo, la correlación entre amoníaco y encefalopatía no es muy alta. A pesar de que siempre se ha considerado la mejoría de la EH tras lactulosa o rifaximina como una consecuencia de la disminución del amoníaco plasmático, no existen datos claros que lo demuestren. Recientemente se ha constatado que un fármaco, HPN 100 (datos todavía no publicados), que favorece la eliminación de equivalentes nitrogenados en orina, se asocia a la disminución de la amonemia y a la mejoría de la encefalopatía. Estos resultados, además de validar la eficacia del fármaco, apoyan la participación del amoníaco en la patogenia de la EH. Otra prueba de gran interés es la medición de glutamina en el SNC con resonancia magnética (RM) espectroscópica. Sin embargo, esta determinación no es lo suficientemente sensible ni específica para usarse al margen de proyectos de investigación.

Por estos motivos, el diagnóstico de EH consiste en la exclusión de otras causas de encefalopatía (básicamente metabólicas: hipoglucemia, hiponatremia, uremia, etc.), para lo que puede ser preciso la realización de pruebas adicionales de neuroimagen, neurofisiología o análisis bioquímicos (tabla 2).

¿Cómo se diagnostica la encefalopatía hepática mínima y qué implicaciones tiene?

El término EH mínima hace referencia a una forma de encefalopatía tan leve que no es evidente sin la realización de pruebas adicionales³. En la exploración neurológica básica no se observan alteraciones físicas, de forma que al someter a los pacientes a una prueba cognitivamente exigente se pone de manifiesto la anormalidad psicológica. Los pacientes con encefalopatía mínima muestran aparentemente un estado mental normal, pero presentan unas pruebas cognitivas anómalas, lo que implica un deterioro psicológico incipiente.

Entre las pruebas neuropsicológicas para la encefalopatía mínima, la más ampliamente utilizada es la batería PHES (*psychometric hepatic encephalopathy score*). Consta de 5 tests sencillos que se llevan a cabo en 15-20 min y dan lugar a una puntuación que se ajusta a la edad y al nivel cultural del paciente. Desarrollada en Alemania, ha sido validada en otros países europeos, incluido España. Los valores de normalidad de la población española se encuentran en la página web de la Red de Encefalopatía Hepática (www.redeh.org).

Tabla 2 Diagnóstico diferencial de la encefalopatía hepática (EH)

Diagnóstico alternativo	Claves clínicas
<i>Encefalopatías metabólicas</i>	
Hipoxia o hipercapnia	Cianosis, signos respiratorios, gases en sangre
Hipoglucemia	Hepatocarcinoma, tratamiento antidiabético, análisis bioquímicos
Hiponatremia o hipernatremia	Tratamiento diurético, cambio de peso, análisis de sangre
Azotemia	Tratamiento diurético, vómitos, alteraciones bioquímicas, análisis de orina
Coma diabético	Diabetes, análisis bioquímicos
<i>Alteraciones estructurales intracraneales</i>	
Ictus	Signos neurológicos focales. Pruebas de neuroimagen (TC, RM)
Hemorragia subaracnoidea	Cefalea súbita, HTA, punción lumbar. Pruebas de neuroimagen
Tumores intracraneales	Signos neurológicos focales. Pruebas de neuroimagen (TC, RM)
Hematoma subdural	Alcoholismo, trauma craneal, signos neurológicos focales. Pruebas de neuroimagen (TC, RM)
<i>Fármacos o tóxicos</i>	
Alcohol	Historia de abuso de fármacos o drogas de abuso. Toxinas en sangre y orina
Hipnóticos	Historia de abuso de fármacos o drogas de abuso. Toxinas en sangre y orina
<i>Miscelánea</i>	
Meningitis, encefalitis, absceso cerebral	Fiebre, signos meníngeos o punción lumbar, pruebas de neuroimagen
Convulsiones	Historia previa, mordedura de la lengua, incontinencia urinaria, EEG
Encefalopatía de Wernicke	Alcoholismo, actividad piruvato transketolasa, respuesta a tiamina, signos en RM
Abstinencia alcohólica	Historia previa, alucinaciones visuales, cuadro característico

EEG: electroencefalograma; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

Otras pruebas que pueden resultar útiles son la frecuencia crítica de parpadeo (*critical flicker frequency*), que consiste en una luz que parpadea en el campo visual del paciente, inicialmente a una frecuencia alta, por lo que parece que sea una luz constante. Progresivamente, la frecuencia disminuye visualizándose una luz intermitente. Ese momento tiene que ser identificado por el paciente pulsando un botón. Se trata de un examen sencillo y que no se ve influido por la edad ni por el nivel cultural del paciente. Se ha establecido una buena asociación entre esta exploración

y los resultados del PHES. Sin embargo, el resultado de este examen puede verse alterado por problemas visuales. Hay otros métodos neurofisiológicos que ayudan a completar el diagnóstico de EH; no obstante, ninguna de estas técnicas es diagnóstica por sí misma y se ha de valorar en relación con las características del paciente. El diagnóstico neuropsicológico solo implica la existencia de un deterioro cognitivo, pero no puede establecer la causa, que se basa en la presencia de una enfermedad que cause las alteraciones psicométricas (encefalopatía mínima).

Las implicaciones más importantes de la EH mínima son que su presencia aumenta el riesgo de accidentes en la conducción de vehículos, en la actividad laboral y durante la marcha; así, los pacientes con EH mínima se caen más frecuentemente y sufren contusiones y fracturas como consecuencia de ello⁴. Los pacientes con encefalopatía mínima tienen un patrón cognitivo que les dificulta realizar una respuesta psicomotora ágil, lo que explica sus consecuencias en la vida cotidiana. Desde el punto de vista cognitivo, la EH mínima se caracteriza por una respuesta lenta frente a una situación de riesgo de accidente (p. ej., la respuesta ante un coche que invade el carril contrario). Como norma general se recomienda evitar la conducción en los pacientes que presentan EH mínima o hacerlo bajo condiciones especiales (ausencia de tráfico, trazado corto). En ocasiones será preciso una evaluación neuropsicológica más detallada por un experto. En aquellos en los que la conducción represente una actividad de la que no pueden prescindir fácilmente (conductores profesionales) será preciso hacer una valoración por personal especializado.

¿Qué valoración debe realizarse en un paciente con cirrosis que presenta un episodio de encefalopatía?

El desarrollo de EH suele ser secundario a un factor precipitante en un paciente susceptible. Ante la identificación del factor precipitante, el tratamiento se dirigirá básicamente a su corrección. No obstante, un número significativo de pacientes no presenta un factor precipitante obvio. Si la encefalopatía no se corrige rápidamente y no se detecta un factor precipitante se recomienda repetir los estudios para descartar un diagnóstico alternativo, para ello suele resultar útil la RM cerebral y el electroencefalograma. La búsqueda de factores precipitantes ocultos requiere descartar infecciones (p. ej., abscesos), para lo que resulta útil una tomografía computarizada (TC) abdominopélvica. La recuperación de la EH suele ir en paralelo con la curación de la infección. Se han descrito casos de EH refractarios que han respondido a la modificación del tratamiento anti-encefalopatía. Estos casos se han reportado como un ejemplo del éxito de fármacos antibióticos que son considerados de segunda línea para la EH (metronidazol, vancomicina). No obstante, la superioridad de estos fármacos frente a otros antibióticos (p. ej., rifaximina) es cuestionable. Nuestra experiencia ha sido que si la insuficiencia hepática no se considera terminal (bilirrubina elevada), la prioridad ha de ser la búsqueda de un factor precipitante que habitualmente es una infección oculta. Alternativamente, el paciente puede presentar colaterales portosistémicas de gran diá-

metro o un hepatocarcinoma avanzado. La prueba más útil en estos casos es realizar una TC abdominal. En los casos con colateral dominante y bajo flujo portal, ausencia de varices esofagogástricas significativas y sin atrofia marcada del parénquima hepático, puede procederse a ocluir las colaterales con el objetivo de aumentar el flujo portal, lo que suele resultar en una mejoría de la EH.

Después de superar un episodio de EH es necesario considerar si el paciente puede ser candidato a trasplante hepático. La evaluación debe incluir la función neuropsicológica. El trasplante hepático mejora la función cognitiva, sobre todo en los pacientes que han presentado episodios de EH. Aunque en general mejora la función cerebral, en ocasiones no se normaliza, sobre todo en los pacientes que han presentado episodios múltiples de EH. Diversas lesiones cerebrales peritransplante que afectan al SNC pueden dar lugar a alteraciones cognitivas persistentes, que en general suelen ser leves. Entre ellas cabe destacar la EH pretrasplante, la diabetes mellitus y el consumo de alcohol.

¿Qué fármacos se emplean en el tratamiento del episodio de encefalopatía hepática?

Los fármacos más utilizados son los disacáridos no absorbibles (lactulosa, lactitol), que actúan a nivel de la flora colónica. Gracias a su efecto catártico y a que modifican el pH fecal, disminuyen la cantidad de amoníaco que se absorbe en el intestino y consiguen un aumento en su excreción. Los disacáridos no absorbibles favorecen la expulsión de la flora que ha incorporado productos nitrogenados, y se produce un efecto de eliminación fecal y una disminución del amoníaco plasmático. También promueven el crecimiento de la flora sacarolítica sobre la proteolítica, por lo que disminuye la proporción de bacterias que contienen ureasa y la formación de amoníaco a partir de la urea presente en la luz colónica. Un metaanálisis llevado a cabo por Als-Nielsen et al en el año 2004 revisó los estudios de tratamiento de la EH (disacáridos, antibióticos, placebo o no intervención). Los resultados mostraban un beneficio de lactulosa frente a placebo; es de destacar que la eficacia estaba limitada a los estudios de peor calidad metodológica⁵.

Los estudios realizados en los últimos años con disacáridos no absorbibles se han centrado, sobre todo, en la prevención de la recidiva o en el tratamiento de la EH mínima. Sin embargo destaca un estudio realizado en la India que incluye 231 pacientes hospitalizados por EH grado 2 o superior. El tratamiento consistió en la corrección de factores precipitantes asociado a la administración de lactulosa. El tratamiento resultó eficaz antes del día 10 en el 78% de los pacientes, lo que confirma que la respuesta al tratamiento de la EH es elevada. Los pacientes que no respondieron al tratamiento se caracterizaron por tener un valor MELD (del inglés *model for end-stage liver disease*) elevado, leucocitosis, hiponatremia y presencia de hepatocarcinoma. Estos resultados reafirman la importancia de identificar y tratar los factores precipitantes en los pacientes que no presentan una enfermedad hepática terminal⁶. Los resultados de este estudio realizado en la India son, probablemente, extrapolables a otras regiones geográficas. La proporción de pacientes hospitalizados por un episodio de EH que son dados de alta en Estados Unidos es del 85%⁷.

La introducción de antibióticos en el tratamiento de la EH se basa en los efectos sobre la flora intestinal. Inicialmente se planteó que la principal fuente de amoníaco fuese la producción bacteriana, pero esto se rebatió con la demostración experimental de que la ausencia de flora intestinal no previene el incremento de amoníaco causado por la insuficiencia hepática, por lo que actualmente se considera que la flora intestinal contribuye a aumentar la concentración de amoníaco plasmático. Se ha propuesto que los efectos beneficiosos de los antibióticos se deban, en parte, a que se elimina parte de la flora intestinal y, con ello, a que disminuye la fuente de amoníaco. La neomicina, además de su efecto antibiótico, reduce la producción intestinal de amoníaco inhibiendo la actividad de la glutaminasa, una enzima cuya actividad está incrementada en los pacientes con cirrosis hepática. Otro posible mecanismo de acción de los antibióticos podría ser a través de la disminución de la traslocación bacteriana, la presencia de productos bacterianos en plasma y la respuesta inflamatoria a estos. Diversos datos sugieren que los mediadores de la inflamación pueden afectar la función mental y potenciar los efectos del amoníaco en el SNC.

La neomicina fue el primer antibiótico en introducirse como tratamiento de la EH y en diversos estudios demostró una leve superioridad respecto a los disacáridos no absorbibles. Otros antibióticos utilizados posteriormente fueron el metronidazol y la vancomicina. Estos 3 antibióticos son potencialmente tóxicos si se administran de forma prolongada, por lo que actualmente se recomienda limitar su prescripción. La rifaximina es un antibiótico derivado de la rifamicina con una amplia acción bactericida frente a la flora intestinal. Su absorción es prácticamente nula, lo que hace que sus efectos secundarios sean poco significativos y que pueda administrarse en tratamiento prolongado. Diversos estudios han comparado la eficacia de la rifaximina en monoterapia (1.100-1.200 mg/día) respecto a disacáridos no absorbibles (lactulosa en dosis de 45 a 120 ml/dl o lactitol en dosis de 60 mg/día). Asimismo se ha comparado la eficacia de la rifaximina a la misma dosis frente a neomicina y paromomicina. Los resultados de estos estudios muestran que la eficacia de rifaximina es similar a la de disacáridos no absorbibles (*odds ratio* [OR]: 1,92; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,79-4,98; $p = 0,15$) o a la de otros antibióticos (OR: 2,77; IC del 95%, 0,35-21,83; $p = 0,21$). No obstante, la combinación de los resultados muestra una tendencia a favor de la rifaximina frente al resto de tratamientos (OR: 1,96; IC del 95%, 0,94-4,08; $p = 0,07$). Además, el tratamiento con rifaximina se ha asociado a una mejor evolución de tests psicométricos y de las concentraciones de amoníaco plasmático. La rifaximina muestra un perfil de seguridad superior a otros tratamientos (OR: 0,27; IC del 95%, 0,15-0,59; $p < 0,01$), diferencias que son explicables por una menor frecuencia de diarrea⁸.

¿Qué tratamiento se recomienda para prevenir la recidiva de encefalopatía hepática?

La EH en pacientes con cirrosis hepática se caracteriza por recidivar en una elevada proporción (más del 50%). Por ello

se recomienda administrar tratamiento preventivo después del primer episodio de EH⁹. El tratamiento consiste en el uso de disacáridos no absorbibles, a una dosis que ejerza un leve efecto catártico y prevenga la retención fecal.

La eficacia de la prevención ha sido demostrada en un estudio reciente de profilaxis secundaria realizado en la India, donde se incluyeron 140 pacientes. El estudio tuvo un seguimiento de 1,5 años, durante el cual un número importante de pacientes sin profilaxis mostró recidiva (46%), mientras que esta fue más infrecuente en los pacientes que recibían profilaxis (19,6%). Cabe resaltar que tras un episodio de EH, la función cognitiva era mejor en los que habían recibido lactulosa. Estos hallazgos han conducido a recomendar la administración de lactulosa de forma estándar después de un episodio de EH.

Es posible que debamos separar la EH precipitada por estreñimiento de aquella en la que no hay retención fecal. El punto clave es eliminar la retención fecal, pero no se trata de generar una catarsis abundante, que puede resultar innecesaria o contraproducente. Hay que eliminar los restos fecales presentes en el colon, pero evitar una diarrea que puede ocasionar un estado de deshidratación; otros estudios han demostrado resultados similares^{10,11}.

Recientemente, un estudio realizado por Bass et al en 2010 ha demostrado la eficacia de la rifaximina respecto a placebo en la profilaxis de nuevos episodios de encefalopatía¹². El estudio es doble ciego, comparado con placebo y en él se incluyeron 299 pacientes. Todos ellos habían presentado al menos 2 episodios agudos de encefalopatía de grado ≥ 2 en los últimos 6 meses. Como tratamiento añadido en ambos brazos podía emplearse lactulosa (el 90% lo recibía). El resultado de este trabajo confirma que la rifaximina (combinada si es necesario con disacáridos no absorbibles) es más eficaz que el placebo en la prevención de nuevos episodios de encefalopatía y que, además, disminuye el número de ingresos hospitalarios. Estos resultados muestran que después de un segundo episodio de EH en un corto plazo de tiempo (iniciado antes de 3 meses) se debe iniciar tratamiento con rifaximina. El tratamiento con rifaximina disminuye del 46 al 22% el riesgo de presentar un nuevo episodio de encefalopatía durante los primeros 6 meses de tratamiento. Dado que el 90% de los pacientes recibió lactulosa, la recomendación es combinar lactulosa con rifaximina. Es posible que mejorías tan relevantes en la EH se extiendan a la calidad de vida. Un estudio realizado por Sanyal et al comparó la calidad de vida medida por un cuestionario específico (CLDQ). Los resultados muestran que a las 4 semanas de tratamiento hay una clara mejoría de la calidad de vida en los pacientes que reciben rifaximina¹³. No obstante cabe resaltar que la mayoría de pacientes mostraba una cifra de MELD < 19 , por lo que es posible que pacientes con puntuaciones superiores no experimenten una mejoría debido a la gravedad de la insuficiencia hepática. Alternativamente puede verse una mejoría por la existencia de una hepatitis aguda (viral, alcohólica).

Un aspecto que no está totalmente establecido es el empleo de medidas dietéticas para prevenir la recidiva. Durante años se restringió el uso de proteínas; sin embargo, un estudio realizado por nuestro grupo¹⁴, en el que se administraron dosis bajas de proteínas comparado con restricción proteica en pacientes con un episodio de EH, no demostró

diferencias en el curso clínico. Así, hoy en día no se recomienda reducir el aporte proteico en pacientes que presentan un episodio de EH, por lo que el tratamiento estándar actual es administrar una dieta normoproteica. De forma similar, el uso de aminoácidos ramificados en el tratamiento a largo plazo no ha dado lugar a mejorías clínicas relevantes, por lo que no se considera actualmente el tratamiento estándar.

En conclusión, tras el primer episodio de EH se debe administrar lactulosa o lactitol y después del segundo episodio rifaximina o neomicina, esta última por un tiempo limitado. Es posible que la rifaximina sin lactulosa sea igual de eficaz, pero hay que combinarla con un laxante. Por tanto deben realizarse estudios para comparar la lactulosa con la combinación de rifaximina y lactulosa.

Otra indicación muy útil que no ha sido evaluada es que la rifaximina fuese equivalente al norfloxacin en la prevención de la peritonitis bacteriana espontánea. Finalmente, la eficacia de la rifaximina podría extenderse a la encefalopatía mínima, pero faltan estudios para confirmarlo.

Bibliografía

1. Córdoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2011;54:1030-40.
2. Laleman W, Simon-Talero M, Maleux G, Pérez M, Ameloot K, Soriano G, et al; EASL-CLIF-Consortium. Embolization of large spontaneous portosystemic shunts for refractory hepatic encephalopathy: a multicenter survey on safety and efficacy. *Hepatology.* 2013;57:2448-57.
3. Ortiz M, Jacas C, Córdoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol.* 2005;42 Suppl 1:S45-53.
4. Bajaj JS, Pidnkerton SD, Sanyal AJ, Heuman DM. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology.* 2012;55:1164-71.
5. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomized trials. *BMJ.* 2004;328:1046.
6. 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.* 2011;107:1043-50.
7. 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;10:1034-41.
8. Rivkin A, Gim S. Rifaximin: new therapeutic indication and future directions. *Clin Ther.* 2011;33:812-27.
9. Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology.* 2009;137:885-91.
10. Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Predictors of nonresponse to lactulose in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22:526-31.
11. Sharma P, Agrawal A, Sharma BC, Sarin SK. Prophylaxis of hepatic encephalopathy in acute variceal bleed: a randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26:996-1003.
12. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2010;362:1071-81.

13. Sanyal A, Younossi ZM, Bass NM, Mullen KD, Poordad F, Brown RS, et al. Randomised clinical trial: rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy - a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:853-61.
14. Les I, Doval E, García-Martínez R, Planas M, Cárdenas G, Gómez P, Flavià M, et al. Effects of branched-chain amino acids supplementation in patients with cirrhosis and a previous episode of hepatic encephalopathy: a randomized study. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:1081-8.