PUNTO DE VISTA

Actualización en el tratamiento de la encefalopatía hepática

R. García Martínez y J. Córdoba Cardona

Servicio Medicina Interna-Hepatología. Hospital Vall d'Hebron. Departamento de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). Barcelona

García Martínez R, Córdoba Cardona J. Actualización en el tratamiento de la encefalopatía hepática. Rev Esp Enferm Dig 2008; 100: 637-644.

INTRODUCCIÓN

La encefalopatía hepática (EH) es un síndrome que incluye un espectro amplio de manifestaciones neurológicas y psiquiátricas, secundarias al efecto tóxico sobre el sistema nervioso de sustancias que en condiciones normales son eliminadas por el hígado (1). Aunque este principio fisiopatológico es sencillo, en él intervienen muchos elementos que afectan el metabolismo de las toxinas, la entrada de estas en el sistema nervioso central o su propio mecanismo lesivo. Además, se ha observado un efecto sinérgico entre varias de ellas sobre el estado mental. La realización de ensayos clínicos que demuestren la eficacia de los diversos tratamientos propuestos se ha visto dificultada por cómo estos múltiples factores pueden influir en la evolución de la EH (2). La mayoría de las recomendaciones terapéuticas se basan en conceptos derivados de estudios experimentales y de observaciones clínicas escasamente documentadas (3).

En los últimos años ha cobrado un interés renovado el papel del amoníaco en el desarrollo de la EH. Se conoce mejor su metabolismo en pacientes con cirrosis hepática (4) y se han propuesto nuevos mecanismos por los que se explica la disfunción cerebral (5). En la actualidad se están investigando una serie de moléculas que afectan al

metabolismo del amoníaco y que podrían tener un papel en la terapéutica.

FISIOPATOLOGÍA

La EH sucede como consecuencia de la exposición del cerebro a sustancias tóxicas por un fracaso en su eliminación hepática (6) (Fig. 1). Esto puede ocurrir por lesión del parénquima hepático o por la existencia de derivaciones portosistémicas. En ambos casos, múltiples sustancias del territorio venoso portal alcanzan la circulación

Fig. 1. Papel del amoníaco en la fisiopatología de la encefalopatía hepática (BHE: barrera hematoencefálica; Gln: glutamina; Glu: glutamato; Gnasa: glutaminasa; NH₃: amoníaco).

Recibido: 23-07-08.
Aceptado: 29-07-08.

Correspondencia: Juan Córdoba. Servicio de Medicina Interna-Hepatología. Hospital Vall d'Hebron. Paseo Vall d'Hebron 119. 08035 Barcelona. e-mail: jcordoba@vhebron.net

sistémica. De todas ellas, se cree que el amoníaco es la más importante. El amoníaco procede mayoritariamente del intestino, en donde se genera tras el metabolismo de los productos nitrogenados de la dieta, la acción de la flora intestinal y el metabolismo de la glutamina por la glutaminasa intestinal. El 90% es metabolizado en el hígado dando lugar a la síntesis de urea que sufre posteriormente eliminación renal. En situación de cirrosis hepática, la contribución de otros órganos a la eliminación de amoníaco puede ser muy importante, destacando el papel del músculo esquelético, por su capacidad para la síntesis de glutamina (4). Una vez que el amoníaco atraviesa la barrera hematoencefálica es metabolizado a glutamina en el interior del astrocito, una reacción que consume mucha energía y podría conllevar estrés oxidativo y disfunción celular. La disfunción astrocitaria podría producir disfunción neuronal con alteración en la neurotransmisión (7). Los principales sistemas de neurotransmisión afectados son el mediado por glutamato (principal neurotransmisor excitador) y el mediado por GABA (principal neurotransmisión inhibitor) (8).

Además del amoníaco existen otros factores que participan en la EH, como el manganeso, una sustancia que se elimina por vía biliar y que se deposita en los ganglios de la base, donde ocasiona un incremento de señal T1 en la resonancia magnética. Otro factor que puede influir es la presencia de benzodiazepinas endógenas, que actúan sobre el receptor GABA. Recientemente ha cobrado especial importancia la inflamación (9). Se ha propuesto que la respuesta inflamatoria puede alterar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica al efecto de diferentes toxinas o exacerbar las alteraciones cerebrales y ser responsable del desarrollo de episodios de encefalopatía hepática aguda en pacientes previamente compensados (10).

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La EH engloba un amplio espectro de manifestaciones clínicas, de gravedad muy variable, desde formas asintomáticas y sólo detectadas en test neuropsicológicos hasta el coma hepático (1). La mayoría de los pacientes presentan una cirrosis hepática, pero la EH también puede ser secundaria a trastornos de la vascularización hepática sin lesión del parénquima. En función de las manifestaciones neurológicas se pueden distinguir cuatro formas.

1. *Encefalopatía hepática aguda.* Es la forma más típica. Se caracteriza por una disminución brusca del nivel de conciencia, habitualmente asociada a un factor precipitante. El tratamiento del episodio de EH se dirige fundamentalmente a corregir el factor precipitante. Si se corrige sin que se altere la función hepática, el paciente vuelve a la situación previa al episodio de EH.

2. *Encefalopatía hepática crónica.* Consiste en la existencia de episodios recurrentes de síndrome confusional o síntomas neurológicos persistentes (ataxia, disartria, temblor). Se ve en pacientes con cirrosis hepática que

presentan grandes colaterales porto-sistémicas, bien sean espontáneas, quirúrgicas o secundarias a derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI). Suele revertir con la oclusión de la colateral (11). En algunos pacientes las manifestaciones son graves y consisten en demencia o mielopatía.

3. *Encefalopatía hepática mínima.* Corresponde a un trastorno cognitivo que se pone de manifiesto en pruebas neuropsicológicas o neurofisiológicas puesto que los pacientes muestran un aspecto normal en la exploración neurológica estándar (12). Es muy frecuente y afecta a una gran proporción de pacientes con cirrosis hepática. Se relaciona con el grado de insuficiencia hepática, pero también con la edad y la presencia de derivaciones portosistémicas. A pesar de su carácter subclínico se ha demostrado que empeora la calidad de vida (13), por lo que se ha propuesto explorar la presencia de encefalopatía hepática mínima mediante la realización de pruebas psicométricas a todos los pacientes con cirrosis hepática.

4. *Encefalopatía asociada a colaterales porto-sistémicas sin enfermedad hepática.* Es un síndrome infrecuente asociado a colaterales congénitas (14), trombosis portal (15) o derivaciones quirúrgicas, en ausencia de enfermedad hepática parenquimatosa. Si tienen repercusión clínica suele ser en forma de síndrome confusional agudo o alteraciones neurológicas persistentes.

TRATAMIENTO DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

El tratamiento de la EH se dirige a una serie de dianas que determinan la concentración plasmática de las sustancias que tienen un efecto tóxico en el sistema nervioso central. La mayoría de tratamientos se han diseñado para disminuir la concentración plasmática de amoníaco (16). Además de los fármacos que se emplean para la EH, se deben establecer una serie de medidas generales (nutrición, hidratación, aspiración de secreciones, protección de la vía aérea, tratamiento de infecciones, etc.), cuyo beneficio proviene de la experiencia clínica. En muchos casos no existe una explicación de los mecanismos de acción de estas medidas o son independientes de la acción sobre los potenciales tóxicos. Por ejemplo, se conoce bien que la corrección de la infección mejora la encefalopatía hepática precipitada por esta, pero se desconoce si es porque afecta la concentración de amoníaco o si afecta a mediadores de la inflamación.

Los estudios que avalan las recomendaciones terapéuticas son escasos y en gran número adolecen de un buen diseño. Como se ha comentado previamente, el término EH engloba condiciones clínicas muy diferentes, con pronósticos muy variables. Se ha asumido que si se demuestra la eficacia de un tratamiento para una situación clínica (p. ej. EH aguda sin factor precipitante) será válida para otra situación (p. ej. EH mínima), pero ello puede ser falso. Un número importante de estudios ha compara-

do el tratamiento que se investiga frente a disacáridos no absorbibles, porque han considerado que no era ético compararlo a placebo. Sin embargo, un análisis crítico de los estudios de disacáridos no absorbibles ha llegado a la conclusión que no se ha demostrado su superioridad frente a placebo (3). Por ello actualmente se considera que los estudios con nuevos fármacos deben incluir un brazo con placebo.

Si bien el diagnóstico de la encefalopatía hepática no suele plantear grandes dificultades, su sintomatología es común a un gran número de enfermedades neurológicas con las que se puede confundir. Un número importante de enfermos puede presentar otras formas de lesión neurológica debidas al alcohol o malnutrición, que puede ser difícil de reconocer. Un aspecto controvertido es qué medidas generales deben ser consideradas las estándares. Si bien se considera que el tratamiento de los factores precipitantes es muy importante, los estudios no suelen presentar el algoritmo empleado para el reconocimiento de los factores precipitantes y cómo se corrigieron.

Disminución en la producción de amoniaco intestinal

La experiencia clínica relaciona el desarrollo de encefalopatía con el contenido de compuestos nitrogenados en el tubo digestivo. Es por ello que los primeros tratamientos se dirigieron a la reducción de la producción de amonio intestinal. Con este propósito se desarrollaron fármacos que disminuyen la producción de amoniaco por la flora intestinal (disacáridos no absorbibles, antibióticos) y se recomendó disminuir la ingesta de proteínas en la dieta. Estas recomendaciones han constituido la base del tratamiento desde hace décadas. Sin embargo, han sido puestas en entredicho ante la constatación que los datos de los estudios que comparaban disacáridos no absorbibles frente a placebo no demostraban la superioridad de estos y que la reducción drástica de proteínas en la dieta no resultaba en una mejoría de la encefalopatía hepática aguda (17).

Disacáridos no absorbibles

Los disacáridos no absorbibles son moléculas constituidas por dos monosacáridos que no pueden ser absorbidas en el intestino delgado, debido a la ausencia de disacaridasas en la mucosa y llegan sin digerir al colon donde son metabolizadas por la flora intestinal sacarolítica. Existen dos preparados: lactulosa (β -galactosido-fructosa) y lactitol (β -galactosido-sorbitol). Ambos tienen el mismo mecanismo de acción, que consiste en aumentar la incorporación de productos nitrogenados presentes en la luz intestinal a la flora bacteriana. Su acción se asocia a la consecución de un pH ácido, que se consigue por la generación durante su metabolismo bacteriano de ácidos grasos de cadena corta. Esta acidez desplaza el equilibrio del

amoníaco hacia una mayor proporción de ión amonio, al cual resultan impermeables las mucosas. Ello tiene un efecto de atrapamiento que disminuye el paso de amoniaco al compartimento intravascular. Combinado con un efecto catártico, los disacáridos no absorbibles favorecen la expulsión de la flora que ha incorporado productos nitrogenados y se produce un efecto de salida del amoniaco (18). Además, al promover la flora sacarolítica sobre la proteolítica disminuye la proporción de bacterias que contienen ureasa y la formación de amoniaco a partir de urea presente en luz colónica. La consecuencia neta de la administración de disacáridos no absorbibles es una disminución de la concentración de amoniaco plasmático (19). Este mecanismo de acción es compatible con el empleo de fármacos que actúan a otro nivel, como podrían ser los que inhibiesen la acción de la glutaminasa intestinal o favoreciesen la eliminación de amoniaco en forma de urea por la orina. La administración de antibióticos puede eliminar la flora intestinal, que es precisa para que se metabolicen los disacáridos, lo que podría explicar los efectos negativos de la combinación con neomicina observados en un estudio (20). Una manera de comprobar si tiene lugar la metabolización de los disacáridos y por tanto si estos resultan eficaces cuando se combinan con antibióticos, es determinar el pH de las heces, que debe ser próximo a 5. En la práctica no es necesaria la monitorización del pH cuando se administran solos, debido a que este pH se asocia al incremento en el número de deposiciones.

La eficacia clínica de lactulosa y de lactitol es la misma, sin embargo lactitol parece ser tolerado mejor, debido a un mejor sabor y a que produce menos meteorismo (21-23). Existen pocos estudios que comparen los disacáridos no absorbibles con placebo. El análisis combinado muestra que mejora la evolución de la EH. Sin embargo, los resultados no fueron homogéneos y el análisis de los ensayos clínicos de mayor calidad que compararon disacáridos con placebo no encontraron diferencias a favor del grupo de tratamiento. Aunque se ha cuestionado el empleo de disacáridos no absorbibles, cabe destacar que el número de pacientes incluido en estos estudios es muy pequeño (44 pacientes) y que fueron realizados hace más de treinta años. Diversos autores han mostrado su apoyo al uso de disacáridos no absorbibles, que se basa en una larga experiencia de uso y en la demostración experimental de sus efectos sobre el amoniaco (24). Estudios recientes realizados en la India, que son posteriores al metaanálisis, e incluyen un número importante de pacientes han mostrado efectos beneficiosos de lactulosa en la encefalopatía hepática mínima (25,26).

Los disacáridos no absorbibles son fármacos con los que existe una gran experiencia clínica, son bien tolerados y seguros, motivos por los que a pesar de una escasa documentación de su eficacia, siguen considerándose el tratamiento de elección. Se pueden administrar por vía oral (40-90 g/día) en 2 ó 3 tomas al día. La dosis se ajusta hasta conseguir 2-3 deposiciones blandas al día. También

pueden usarse en enemas, mezclados con agua. Con el tiempo puede ser necesario aumentar la dosis para mantener el mismo efecto. Pueden producir diarrea por su efecto catártico. Un error, que no es infrecuente en pacientes hospitalizados, es incrementar la dosis de forma excesiva en pacientes que no mejoran, lo cual puede provocar de forma paradójica un empeoramiento de la EH, debido a deshidratación.

Antibióticos

La introducción de antibióticos en el tratamiento de la EH se basa en los efectos de estos sobre la flora intestinal. Inicialmente se planteó que la principal fuente de amoniaco fuese la producción bacteriana, pero esto se rebatió con la demostración de que la ausencia de flora intestinal no prevenía el incremento de amoniaco causado por la insuficiencia hepática (27). Actualmente se considera que existe una contribución de la flora intestinal en determinar la concentración de amoniaco plasmático, pero que esta es menos importante de lo que se había creído. Se ha propuesto que los efectos beneficiosos de los antibióticos no se deban a que eliminen la flora intestinal que produce amoniaco. La neomicina reduce la producción intestinal de amoniaco inhibiendo la actividad de la glutaminasa (28), una enzima cuya actividad está incrementada en los pacientes con cirrosis hepática, lo que podría explicar en parte el incremento de amoniaco plasmático y la aparición de EH en estos pacientes (28). Otro posible mecanismo de acción de los antibióticos en la EH podría ser disminuyendo la traslocación bacteriana, la presencia de productos bacterianos en plasma y la respuesta inflamatoria a estos (29). Diversos datos sugieren que los mediadores de la inflamación pueden afectar la función mental y potenciar los efectos del amoniaco en el sistema nervioso central (30).

El primer antibiótico que se introdujo en la terapéutica fue la neomicina oral (31), un aminoglucósido que al no ser absorbible obviaba la toxicidad renal o auditiva de este grupo de fármacos. Se realizaron diversos estudios que avalaron su eficacia (32). Estos resultados han sido reafirmados por un meta-análisis, que muestra una leve superioridad frente a los disacáridos no absorbibles (3). Además de la neomicina se han propuesto otros antibióticos que podrían ser más potentes, como el metronidazol o la vancomicina (33). Si bien la experiencia de uso es más limitada (34), existe una preocupación por su potencial efecto tóxico. Estas prevenciones se extienden a la neomicina (35), en especial con su uso prolongado. Por ello la mayoría de autores recomiendan evitar estos compuestos por periodos superiores a seis meses (36).

Un antibiótico que tiene buenas expectativas es la rifaximina (37), una forma no absorbible de la rifamicina. Este fármaco tiene actividad *in vitro* frente a organismos gram-negativos y anaerobios, y ocasiona una disminución importante de la flora bacteriana pocos días después

de iniciado su uso. Su tolerancia es excelente y se ha empleado con éxito en diversos trastornos intestinales, como la diarrea del viajero o la diverticulitis aguda. Al igual que con la neomicina, se ha documentado bien su eficacia en el tratamiento de la EH aguda (38). Se está estudiando su empleo en la prevención de la recidiva y su seguridad a largo plazo. Hasta la actualidad no se ha identificado el desarrollo de mutantes resistentes, como ocurre con la rifampicina, un fármaco de la misma familia.

Medidas dietéticas

Se ha relacionado la EH con el aporte de proteínas en la dieta y la consiguiente producción de amoniaco. De ahí que se haya recomendado la restricción proteica en pacientes con EH. Sin embargo, el hecho que la ingesta de grandes cantidades de proteínas induzca EH, no implica que la restricción proteica mejore su curso. El único ensayo clínico doble-ciego que ha estudiado dos dietas con diferente cantidad de proteínas en la EH aguda observó que no existía una mejoría de la evolución de la EH en el grupo con menor cantidad de proteínas y en cambio presentaban un mayor catabolismo proteico (39).

El metabolismo nitrogenado es complejo y en los últimos años se ha identificado un papel importante de diferentes tejidos, como el músculo esquelético y el riñón (4,40). En este sentido es importante señalar que la cirrosis hepática se acompaña de malnutrición energético-proteica. Debido a que el músculo esquelético contribuye a la eliminación de amoniaco con la síntesis de glutamina, la ganancia de masa muscular podría contribuir a mejorar la encefalopatía hepática. Una dieta hipoproteica, además de haberse asociado a una peor supervivencia (41), puede disminuir la masa muscular y empeorar la EH.

Asimismo estudios experimentales muestran que la eliminación completa de proteínas en la dieta conducen a un incremento del amoniaco plasmático, debido a que se disminuye la actividad de la carbamil-fosfato-sintetasa, un enzima del ciclo de la urea (42).

La recomendación actual es que los pacientes con cirrosis hepática y EH reciban una dieta normoproteica (0,8-1,0 g/kg/d) (43). En los casos con grados importantes de malnutrición se puede conseguir un balance nitrogenado positivo con el incremento de la cantidad de proteínas en la dieta, pero ello debe realizarse con precaución porque las dosis elevadas pueden inducir EH (44).

En cuanto a las características de la dieta (45), se ha observado una superioridad de dietas con proteínas de origen vegetal respecto a las de origen animal. Es posible que este beneficio se deba a que las dietas con proteínas animales son deficitarias en isoleucina y que la dieta vegetal aporte fibra. Por otra parte, los preparados nutricionales ricos en aminoácido de cadena ramificada pueden ser útiles en pacientes con EH crónica. Sus efectos anabólicos y energéticos a nivel muscular podrían favorecer una disminución del amoniaco y un mejor curso clínico (46).

Durante el episodio de EH aguda suele ser necesario evitar la vía oral debido a la disminución de la conciencia. Al principio se emplean suplementos parenterales de glucosa. Al cabo de tres o cuatro días se reinicia la dieta oral sin restricciones en la cantidad de proteínas o se instaura nutrición artificial, preferiblemente por vía enteral. Es importante evitar el ayuno prolongado por ingestas múltiples de cantidades pequeñas (4-6 veces/día), para evitar la neoglucogénesis. Los datos actuales no demuestran ningún beneficio de la infusión de aminoácidos de cadena ramificada en la EH aguda (47). Además debe tratarse el déficit de vitaminas y minerales. En pacientes con cirrosis alcohólica es aconsejable aportar tiamina y en algunos casos zinc.

Corrección de los factores precipitantes

En la mayoría de los casos de EH aguda y en algunos casos de EH crónica recurrente subyace un factor precipitante. Inicialmente puede ser difícil de objetivar por lo que se ha de realizar una búsqueda sistemática de los mismos (Tabla I). Se han de buscar procesos infecciosos intercurrentes, incluida la peritonitis bacteriana espontánea y la bacteriemia espontánea del paciente cirrótico y ante la mínima sospecha se ha de iniciar tratamiento antibiótico empírico. Asimismo se han de buscar alteraciones hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido base. Estos son muy importantes puesto que la alcalosis favorece el paso del amoníaco a través de la barrera hematoencefálica y la hipopotasemia aumenta la producción renal de amoníaco. Asimismo, la deshidratación dificulta la excreción renal de productos nitrogenados por lo que debe ser tratada y prevenirse. La hemorragia digestiva, el estreñimiento y la dieta hiperproteica son otros factores que cabe identificar y tratar.

Flumazenilo

El flumazenilo es un antagonista del receptor de las benzodiazepinas en el sistema de neurotransmisión mediado por GABA. Su empleo en la EH proviene de la observación de que algunos pacientes presentan en plasma sustancias que reaccionan con este receptor (48). Estas sustancias pueden corresponder al empleo subrepticio de benzodiazepinas farmacológicas, a las que los pacientes muestran mayor susceptibilidad o benzodiazepinas de origen endógeno, cuya naturaleza no está aclarada todavía (49). Se han realizado diversos estudios que muestran mejoría inmediata de la EH en algunos pacientes. Un metaanálisis que incluye 6 estudios y 641 pacientes demostró una mejoría en el grupo de tratamiento pero el efecto fue transitorio y en un subgrupo de pacientes con buen pronóstico (50). No se pudo demostrar beneficio en la mejoría global ni en la supervivencia. Actualmente se reserva el uso de flumazenilo para los pacientes con EH relacionada con el consumo de benzodiazepinas y para enfermos en coma, en los que podría evitar la necesidad de proteger la vía aérea. Se ensaya una dosis y en caso de respuesta, que ha de ser inmediata, se puede repetir o administrar dosis de mantenimiento.

Oclusión de colaterales portosistémicas

La relación entre colaterales porto-sistémicas y el desarrollo de EH es bien conocido. La oclusión de las mismas podría ser una buena opción terapéutica en pacientes adecuadamente seleccionados (51). Los mejores candidatos son pacientes con EH recurrente, con función hepática relativamente preservada y bajo riesgo de hemorragia por hipertensión portal (52). La técnica de elección en pa-

Tabla I. Factores precipitantes

<i>Factor precipitante</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Tratamiento</i>
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 (flumazenilo, naloxona)
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 en 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

cientes con cirrosis es por radiología intervencionista, por ser más segura y presentar menos complicaciones que la cirugía. En el caso de las colaterales portosistémicas congénitas debe descartarse previamente la presencia de hipoplasia severa de la vena porta puesto que la oclusión de la colateral podría desencadenar hemorragia digestiva por hipertensión portal.

La DPPI es un recurso terapéutico en pacientes con ascitis refractaria o hemorragia digestiva por varices. Uno de los principales efectos adversos de esta técnica es la aparición de encefalopatía. Suele aparecer en los primeros meses tras el procedimiento en una tercera parte de los pacientes. Los factores de riesgo asociados a la aparición de la misma son: episodios previos de encefalopatía, edad avanzada (> 65 años) y una mala función hepática previa (Child-Pugh C). Se ha propuesto el uso profiláctico de disacáridos no absorbibles o antibióticos sin embargo no se pudo demostrar que su uso disminuya la incidencia de encefalopatía en estos pacientes (53). Por ello no se recomienda el uso de tratamiento preventivo. En casos de episodios de encefalopatía hepática grave tras la colocación de DPPI se debe plantear la colocación de una prótesis de menor calibre valorando el riesgo de hemorragia por hipertensión portal secundario a dicha manipulación (54).

Terapias futuras

Moduladores del metabolismo del amoniaco

Existe una serie de fármacos que están siendo investigados para reducir el amoniaco plasmático a través de diferentes mecanismos. Algunos de ellos han sido empleados con éxito en pacientes con trastornos del ciclo de la urea (55), otros se han desarrollado específicamente para el tratamiento de la EH en pacientes con cirrosis hepática (56).

L-Ornitina L-aspartato (LOLA) es un fármaco con el que existe experiencia en Asia y Latinoamérica (57), que está disponible en Alemania y Austria, pero no se ha comercializado en España. Es una sal que se emplea por vía endovenosa, constituida por dos aminoácidos naturales, que constituyen un sustrato en el catabolismo del amoniaco. Inducen un aumento del metabolismo hepático y muscular del amoniaco a urea y glutamina. Se ha promovido como factor nutricional. Precisaría nuevos estudios que confirmasen su eficacia en la EH.

L-Ornitina fenilacetato es un nuevo fármaco con un doble mecanismo de acción (58). L-Ornitina estimula la síntesis de glutamina en el músculo a expensas de amoniaco. El fenilacetato excreta la glutamina dependiente de la L-Ornitina por la orina. Es un fármaco en fase experimental con resultados positivos en modelos animales.

Los probióticos se han empleado en estudios piloto (59,60) en los que han demostrado una mejoría de la EH.

El mecanismo de acción parece que relaciona la disminución de amoniaco plasmático con la colonización de bacterias no productoras de ureasa ácido-resistentes. Sin embargo su uso no se ha generalizado y su papel en la práctica clínica habitual está por definir.

Terapias de detoxificación

La diálisis con albúmina (MARS) se ha propuesto como un sistema sustitutivo de detoxificación en situaciones de insuficiencia hepática aguda grave y en situaciones de hepatopatía crónica con un deterioro agudo grave. Los trabajos publicados tienen muchas limitaciones de diseño (número muy reducido de pacientes, estudios no controlados) sin embargo esta técnica parece ofrecer resultados positivos en cuanto a que mejora la situación hemodinámica, la sintomatología derivada de la hiperbilirrubinemia y la EH. Estos resultados parecen alentar su uso en pacientes viables y como terapia de soporte en pacientes pendientes de trasplante hepático. Se ha realizado un ensayo clínico en pacientes con EH en situación de insuficiencia hepática grave, en el que ha mostrado que es superior al tratamiento estándar (61). La mejoría sobre la EH parece clara, pero al no tener efectos sobre supervivencia queda por definir su papel en la terapéutica.

AGRADECIMIENTOS

La Dra. Rita García Martínez disfruta de una Beca post-Formación Sanitaria Especializada del Instituto de Salud Carlos III. CIBEREHD está financiado por el Instituto de Salud Carlos III.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology. Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35 (3): 716-21.
2. Córdoba J, Mínguez B, Vergara M. Treatment of hepatic encephalopathy. *Lancet* 2005; 365 (9468): 1384-5.
3. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *Br Med J* 2004; 328: 1046.
4. Olde Damink SW, Jalan R, Redhead DN, Hayes PC, Deutz NE, Soeters PB. Interorgan ammonia and amino acid metabolism in metabolically stable patients with cirrhosis and a TIPSS. *Hepatology* 2002; 36 (5): 1163-71.
5. Balata S, Damink SWMO, Ferguson K, et al. Induced hyperammonemia alters neuropsychology, brain MR spectroscopy and magnetization transfer in cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37 (4): 931-9.
6. Córdoba J, Mínguez B. Hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 2008; 28 (1): 70-80.

7. 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 (6): 1035-8.
8. Butterworth RF. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: new insights from neuroimaging and molecular studies. *J Hepatol* 2003; 39 (2): 278-85.
9. Blei AT. Infection, inflammation and hepatic encephalopathy, synergism redefined. *J Hepatol* 2004; 40 (2): 327-30.
10. Wright G, Davies NA, Shawcross DL, et al. Endotoxemia produces coma and brain swelling in bile duct ligated rats. *Hepatology* 2007; 45 (6): 1517-26.
11. Ishikawa Y, Yoshida H, Mamada Y, et al. Surgical disconnection of patent paraumbilical vein in refractory hepatic encephalopathy. *J Nippon Med Sch* 2008; 75 (3): 152-6.
12. Ortiz M, Jacas C, Cordoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol* 2005; 42 (Supl. 1): S45-S53.
13. Arguedas MR, DeLawrence TG, McGuire BM. Influence of hepatic encephalopathy on health-related quality of life in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2003; 48 (8): 1622-6.
14. Ortiz M, Cordoba J, Alonso J, et al. Oral glutamine challenge and magnetic resonance spectroscopy in three patients with congenital portosystemic shunts. *J Hepatol* 2004; 40 (3): 552-7.
15. Minguez B, Garcia-Pagan JC, Bosch J, et al. Noncirrhotic portal vein thrombosis exhibits neuropsychological and MR changes consistent with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2006; 43 (4): 707-14.
16. Blei AT, Cordoba J. Hepatic encephalopathy. Practice guidelines of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (7): 1968-76.
17. Shawcross DL, Jalan R. Dispelling myths in the treatment of hepatic encephalopathy. *Lancet* 2005; 365: 431-3.
18. Weber Jr FL, Fresard KM. Comparative effects of lactulose and magnesium sulfate on urea metabolism and nitrogen excretion in cirrhotic subjects. *Gastroenterology* 1981; 80: 994-8.
19. Weber FL, Jr., Fresard KM, Lally BR. Effects of lactulose and neomycin on urea metabolism in cirrhotic subjects. *Gastroenterology* 1982; 82: 213-7.
20. Blanc P, Daures JP, Liautard J, 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 (12): 1063-8.
21. Blanc P, Daures JP, Rouillon JM, et al. Lactitol or lactulose in the treatment of chronic hepatic encephalopathy: results of a meta-analysis. *Hepatology* 1992; 15 (2): 222-8.
22. 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 (5): 916-22.
23. 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 (6): 1278-84.
24. Blei AT. Treatment of hepatic encephalopathy. *Lancet* 2005; 365 (9468): 1383-4.
25. Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, Sharma A, Agarwal R. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007; 45 (3): 549-59.
26. Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. An open-label randomized controlled trial of lactulose and probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20 (6): 506-11.
27. Schalm SW, van der Mey T. Hyperammonemic coma after hepatectomy in germ-free rats. *Gastroenterology* 1979; 77 (2): 231-4.
28. Romero-Gomez M, Ramos-Guerrero R, Grande L et al. Intestinal glutaminase activity is increased in liver cirrhosis and correlates with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2004; 41 (1): 49-54.
29. Frances R, Zapater P, Gonzalez-Navajas JM, et al. Bacterial DNA in patients with cirrhosis and noninfected ascites mimics the soluble immune response established in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2008; 47 (3): 978-85.
30. Ahboucha S, Jiang W, Chatauret N, Mamer O, Baker GB, Butterworth RF. Indomethacin improves locomotor deficit and reduces brain concentrations of neuroinhibitory steroids in rats following portacaval anastomosis. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20 (8): 949-57.
31. Fisher CJ, Faloon WW. Blood ammonia levels in hepatic cirrhosis. Their control by the oral administration of neomycin. *N Eng J Med* 1957; 256: 1030-5.
32. Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology* 1977; 72 (4 Pt 1): 573-83.
33. Tarao K, Ikeda T, Hayashi K, et al. Successful use of vancomycin hydrochloride in the treatment of lactulose resistant chronic hepatic encephalopathy. *Gut* 1990; 31 (6): 702-6.
34. Rothenberg ME, Keeffe EB. Antibiotics in the management of hepatic encephalopathy: an evidence-based review. *Rev Gastroenterol Disord* 2005; 5 (Supl. 3): 26-35.
35. Curioso WH, Monkemuller KE. Neomycin should not be used to treat hepatic encephalopathy. *BMJ* 2001; 323 (7306): 233.
36. Forbes A, Murray-Lyon I. Vancomycin in resistant hepatic encephalopathy. *Gut* 1990; 31 (12): 1424.
37. Adachi JA, DuPont HL. Rifaximin: a novel nonabsorbed rifamycin for gastrointestinal disorders. *Clin Infect Dis* 2006; 42 (4): 541-7.
38. Mas A, Rodes J, Sunyer L, 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 (1): 51-8.
39. Cordoba J, Lopez-Hellin J, Planas M, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol* 2004; 41: 38-3.
40. Olde Damink SWM, Jalan R, Deutz NE, et al. The kidney plays a major role in the hyperammonemia seen after simulated or actual GI bleeding in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37 (6): 1277-85.
41. Kondrup J, Muller MJ. Energy and protein requirements of patients with chronic liver disease. *J Hepatol* 1997; 27 (1): 239-47.
42. Felipe V, Miñana D, Grisolia S. Control of urea synthesis and ammonia utilization in protein deprivation and refeeding. *Arch Biochem Biophys* 1991; 285: 351-6.
43. Plauth M, Cabre E, Riggio O, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr* 2006; 25 (2): 285-94.
44. Kondrup J, Nielsen K, Juul A. Effect of long-term refeeding on protein metabolism in patients with cirrhosis of the liver. *Br J Nutr* 1997; 77: 197-212.
45. Mullen KD, Weber FL, Jr. Role of nutrition in hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1991; 11 (4): 292-304.
46. Marchesini G, Bianchi G, Merli M, et al. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind randomized trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 1792-801.
47. Morgan MY. Branched chain amino acids in the management of chronic liver disease. Facts and fantasies. *J Hepatol* 1990; 11: 133-41.
48. Mullen KD, Jones EA. Natural benzodiazepines and hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996; 16 (3): 255-64.
49. Yurdaydin C, Walsh TJ, Engler HD, et al. Gut bacteria provide precursors of benzodiazepine receptor ligands in a rat model of hepatic encephalopathy. *Brain Res* 1995; 679 (1): 42-8.
50. Goulenok C, Bernard B, Cadranet JF, et al. Flumazenil vs. placebo in hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2002; 16: 361-72.
51. Uflacker R, Silva A, d'Albuquerque LA, Piske RL, Mourao GS. Chronic portosystemic encephalopathy: embolization of portosystemic shunts. *Radiology* 1987; 165 (3): 721-5.
52. 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.
53. Riggio O, Masini A, Efrati C, et al. Pharmacological prophylaxis of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled study. *J Hepatol* 2005; 42 (5): 674-9.
54. Maleux G, Heye S, Verslype C, Nevens F. Management of transjugular intrahepatic portosystemic shunt induced refractory hepatic encephalopathy with the parallel technique: results of a clinical follow-up study. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18 (8): 986-92.
55. Enns GM, Berry SA, Berry GT, Rhead WJ, Brusilow SW, Hamosh A. Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-

- cycle disorders. *N Engl J Med* 2007; 356 (22): 2282-92.
56. Kircheis G, Nilius R, Held C 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 (6): 1351-60.
57. Poo JL, Gongora J, Sanchez-Avila F, et al. Efficacy of oral L-ornithine-L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy. Results of a randomized, lactulose-controlled study. *Ann Hepatol* 2006; 5 (4): 281-8.
58. Jalan R, Wright G, Davies NA, Hodges SJ. L-Ornithine phenylacetate (OP): A novel treatment for hyperammonemia and hepatic encephalopathy. *Med Hypotheses* 2007.
59. Liu Q, Duan ZP, Ha DK, Bengmark S, Kurtovic J, Riordan SM. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39 (5): 1441-9.
60. Read AE, McCarthy CF, Heaton KW, Laidlaw J. *Lactobacillus acidophilus* (enpac) in treatment of hepatic encephalopathy. *Br Med J* 1966; 5498: 1267-9.
61. Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS, Jr., et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46 (6): 1853-62.