



RECEPTOR DE RIESGO

Receptores con encefalopatía crónica

Rubén Ciria, Javier Briceño, Antonio Luque y Pedro López-Cillero*

Unidad de Cirugía Hepatobiliar y Trasplante Hepático, Departamento de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

La encefalopatía hepática (EH) es un síndrome neuropsiquiátrico que comprende un complejo espectro de alteraciones mentales que ocurren en pacientes con enfermedad crónica hepática o en aquellos con fallo hepático agudo de cualquier etiología. La EH es una forma de encefalopatía metabólica que se caracteriza por la alteración del estado mental, que oscila desde la confusión leve hasta alteraciones mentales graves asociadas y, en sus estadios finales, a coma.

La relación entre la encefalopatía y la enfermedad hepática ha sido descrita de forma amplia. No obstante, los signos y los síntomas de la EH no son específicos del fallo hepático y, por tanto, no diferencian la etiología hepática de otros trastornos metabólicos. Es por ello que se necesitan evidencias de enfermedad hepática subyacente para atribuir la encefalopatía a un origen hepático.

Las clasificaciones propuestas para estratificar adecuadamente los diversos grados de EH han sido múltiples. En 1998, en el World Congress of Gastroenterology, Ferenci et al¹ propusieron la clasificación que permanece vigente hasta la actualidad, en la que se divide la EH según su etiología en: asociada a fallo hepático agudo (A), asociada a *shunts* portosistémicos sin enfermedad hepática (B) y asociada a cirrosis e hipertensión portal (C). De acuerdo con las características de las manifestaciones neurológicas, se subdivide en episódica (precipitada, espontánea o recurrente), persistente (leve, grave o dependiente del tratamiento) y mínima.

La etiología de esta afectación neurológica se ha atribuido históricamente a la existencia de *shunts* portosistémicos crónicos y progresivos existentes en los pacientes con enfermedad hepática terminal, algo que no siempre ocurre. Así, con el estudio de los fracasos hepáticos fulminantes por afectación hepática aguda, se pudo observar que la aparición de alteraciones cerebrales similares a la encefalopatía no era siempre dependiente de los flujos retrógrados hepáticos.

Aunque probablemente la etiología tenga como factor común el amonio como el tóxico principal, la teoría multifactorial es la más comúnmente aceptada. Así, se han identificado múltiples tóxicos (ácido gammaminobutírico [GABA], amoníaco, falsos neurotransmisores –como la feniletanolamina y la octopamina–, benzodiacepinas endógenas, ácidos grasos de cadena corta, mercaptanos, neuroesteroídes, manganeso) y factores precipitantes de la afectación neurológica (infecciones, insuficiencia renal, estreñimiento, hemorragia gastrointestinal, trastornos hidroelectrolíticos, etc.).

La evolución de la EH en el postrasplante, su abandono como co-factor de los sistemas de priorización actuales y su importancia como

factor pronóstico, tanto en el pretrasplante como en el postrasplante, son los aspectos que siguen siendo tema de debate en la actualidad.

Evaluación de los candidatos a trasplante hepático con encefalopatía hepática

El sistema de gestión de lista de espera activa para trasplante hepático actual dista mucho del usado clásicamente. La implantación del sistema Model for End-Stage Liver Disease (MELD) como mejor predictor de mortalidad en lista de espera ha supuesto un cambio radical en la gestión clínica de los pacientes con enfermedad hepática terminal en espera de trasplante hepático^{2,3}.

Desde los inicios del trasplante hepático, la situación clínica del paciente estadificada mediante el sistema de clasificación de Child-Pugh y el tiempo de permanencia en lista de espera fueron los métodos utilizados por los equipos de trasplante para priorizar los receptores candidatos a trasplante. La aparición del sistema MELD diferenció la situación clínica por parámetros objetivos analíticos, y se demostró una mejora notable de la mortalidad en lista de espera^{4,5}. Así, la combinación de los valores de sodio, creatinina y bilirrubina plasmática han sido hasta ahora los gestores principales de la situación de los pacientes en espera de trasplante. Sin embargo, son muchos los grupos que critican la ausencia de la relevancia clínica de 3 signos clínicos frecuentes en los pacientes afectados de enfermedad hepática terminal: episodios de hemorragia por varices esofágicas, ascitis y EH.

Si bien la hemorragia por varices esofágicas experimentó un cambio conceptual respecto a la afectación clínica del paciente, después de la implantación del tratamiento estrecho de éstas con el tratamiento endoscópico y el desarrollo de los *shunts* portosistémicos transhepáticos (TIPS), la presencia de ascitis refractaria y de grados elevados de EH no se ha beneficiado de cambios sustanciales.

Ya en el año 2003, poco tiempo después de la aparición del sistema MELD, Yoo et al⁶ analizaron la discordancia entre la puntuación MELD y la presencia de EH, diagnosticada y estratificada mediante valoración clínica, electroencefalografía y tests neuropsicométricos. Se observó que la mayoría de los pacientes con EH clínica obtenían puntuaciones MELD bajas, así como que la distribución de puntuaciones MELD no se afecta por la gravedad de la EH. En este estudio, los autores afirmaron que el sistema MELD debería permanecer como un sistema «experimental» hasta que evidencias ulteriores demostraran

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pedrolcillero@telefonica.net (P. López-Cillero).

una clara mejoría en las supervivencias de paciente e injerto, tasas de trasplante y de fallo primario del injerto, costes y calidad de vida postrasplante. En última instancia, los autores afirmaron que estaban de acuerdo con un sistema objetivo de priorización, pero que no debían ignorarse ni la supervivencia, ni la calidad de vida en busca de la equidad.

En un estudio reciente e interesante de Huo et al⁷, se evaluaron las limitaciones que el sistema MELD tiene para evaluar la mortalidad en pacientes con complicaciones asociadas de origen hepático. Coincidiendo con otro artículo previo⁸, los autores indican la limitación potencial del sistema MELD, porque los pacientes con riesgo alto de mortalidad podrían no identificarse mediante el cálculo aislado del coeficiente MELD. Los autores pudieron comprobar que la presencia de 2 o más complicaciones asociadas a la enfermedad hepática multiplicaban por 6,4 y 26,7 la mortalidad a los 6 y 12 meses, respectivamente ($p = 0,004$ y $p = 0,002$), apareciendo como predictores independientes de mortalidad en el análisis multivariante, junto con la puntuación MELD. La presencia de una complicación en la presentación inicial, también multiplicaba de forma significativa la mortalidad a los 6 y 12 meses (*odds ratio* [OR] = 2,6; $p = 0,029$ y OR = 2,9; $p = 0,002$). De forma global, en este estudio se observó un descenso estadísticamente significativo de la supervivencia en pacientes con alguna complicación asociada a la enfermedad hepática ($p < 0,0001$). Finalmente, los autores apuntan que la aparición de complicaciones relacionadas con la cirrosis es un predictor pronóstico independiente y que, pese a que estos pacientes tienen un peor pronóstico y que el trasplante temprano sería recomendable, no tienen necesariamente puntuaciones MELD elevadas y podrían infravalorarse en la lista de espera.

En otro estudio reciente se analiza la presencia de EH como factor predictor de mortalidad en la evolución del paciente con enfermedad hepática terminal independiente de la puntuación MELD⁹. Los autores analizan de forma retrospectiva el pronóstico de pacientes ingresados por descompensación hepática y de pacientes sometidos a TIPS de forma independiente, de acuerdo con grados crecientes de encefalopatía y MELD. Pese a las limitaciones existentes en este estudio (número bajo de pacientes incluidos, retrospectividad y subjetividad en la valoración de la encefalopatía con variaciones interobservador que afectan a la validez interna del estudio) grados de EH iguales o superiores a 2 en el grupo de pacientes hospitalizados por descompensación e iguales a 3 en el grupo de TIPS, fueron predictores independientes de mortalidad asociados o no al sistema MELD. Ello ha llevado a debates interesantes acerca del papel que la EH tiene en la era MELD¹⁰. Así, se apuntan varios conceptos a destacar frente a los grupos que optan por priorizar a los pacientes con EH recurrente o intratable y puntuaciones MELD bajas. En primer lugar, se postula que se ha de excluir de forma absoluta la presencia de focos sépticos como precipitantes ocultos del proceso encefalopático; en segundo lugar, se propugna el cribado de vasos colaterales dominantes portosistémicos susceptibles de tratamiento quirúrgico o radiológico para mejorar la EH^{11,12}. Entre los receptores con grados elevados de EH y puntuaciones MELD altas, se pone en duda la necesidad de priorizarlos frente a otros receptores con una misma puntuación MELD, debido a la subjetividad de la evaluación de los grados de EH, así como a la posibilidad de que la aparición de grados elevados de EH se deba a deshidrataciones secundarias al inadecuado tratamiento con lactulosa o a factores precipitantes potencialmente tratables.

Pese a la efectividad ya demostrada del sistema MELD como el mejor predictor disponible en la actualidad de mortalidad en lista de espera y como el mejor gestor de la disponibilidad de órganos¹³⁻¹⁶, su efectividad como predictor de mortalidad postrasplante sigue siendo tema de debate.

Aunque se discute, pensamos que podría ser de utilidad la asociación MELD-encefalopatía para mejorar este sistema de priorización. Así, los grupos de trasplante andaluces, que han sido pioneros en la introducción del sistema MELD como sistema de priorización para los

pacientes incluidos en lista de espera¹⁷, recientemente han consentido la introducción de la encefalopatía recurrente como factor a tener en cuenta en el tratamiento de los pacientes en lista de espera para trasplante hepático.

Evolución de la encefalopatía hepática después del trasplante hepático

El espectro de alteraciones neurológicas secundarias a enfermedad hepática es amplio. En estudios clásicos desarrollados durante los últimos 50 años, se demuestran alteraciones significativas en las células gliales (particularmente, los astrocitos cerebrales) debido a EH tanto en el ámbito clínico como experimental. Pese a los cambios bien establecidos en la morfología astrocitaria, las alteraciones en la citotrofología neuronal tradicionalmente se han desestimado, por ser insuficientes para explicar las alteraciones mentales presentes en la EH. Tradicionalmente, se presuponía la recuperación total de las alteraciones mentales tras el trasplante hepático. No obstante, la aparición de evidencias científicas acerca de la muerte neuronal en pacientes con EH y la atribución de alteraciones postrasplante a teóricas «secuelas» del trasplante, como movimientos coreoatetoides, ataxia, pérdida de memoria, confusión y alteraciones residuales en los tests psicométricos, parece perder peso, y se apunta a la existencia de lesiones cerebrales irreversibles después de restaurar una función hepática adecuada para el injerto^{18,19}.

Hay evidencias que el trasplante hepático mejora la EH, incluso en casos con manifestaciones graves^{20,21}. También se ha mostrado útil en casos de afectaciones neurológicas diversas, tanto autonómicas²² como periféricas²³. Entre los estudios que han evaluado el aspecto cognitivo, hay opiniones dispares entre los que describen mejoría cognitiva²⁴ y los que refieren déficit visuales residuales^{25,26}.

La evidencia científica que atañe al progreso de la encefalopatía después del trasplante hepático tiene que superar el problema de la comparación con grupos control, a los que se les ha de aplicar las mismas medidas de evaluación neurológica que a los pacientes con EH. En el año 2000, Moore et al²⁷ realizaron un estudio de acuerdo con estas premisas, aplicaron los tests de evaluación periódicos, tanto al grupo control como a los casos, y obtuvieron un número total de pacientes de 32. En este estudio, no se observaron diferencias en un número muy importante de procesos cognitivos, resultados similares a los observados por Tarter et al²⁸ en el año 1990, si bien diferentes a los hallados por Mechtheriakov et al²⁶.

La encefalopatía mínima debe considerarse un tema independiente de debate. El término encefalopatía mínima se refiere a los pacientes con cirrosis que parecen no presentar disfunción cognitiva clínica evidente, pero que sí tienen deterioros cognitivos en los tests neuropsicométricos. Desafortunadamente, la estandarización de criterios diagnósticos no se encuentra establecida plenamente, por lo que la prevalencia real de este tipo de encefalopatía –anteriormente conocida como subclínica– no está claramente determinada, si bien se sospecha que podría alcanzar hasta al 70% de los pacientes con cirrosis²⁹, lo que altera funciones sociales, como el rendimiento en el trabajo, y tiene profundos efectos en actividades diarias, como la conducción segura³⁰. Las herramientas diagnósticas para detectar la EH mínima son limitadas y actualmente se basan en los tests neuropsicométricos, electrofisiológicos y de neuroimagen funcional²⁹.

La reversibilidad asumida de los déficits cognitivos presentes en la EH mínima comenzó a cuestionarse después de estudios que observaron la persistencia postrasplante de parte de estos déficit. En 2004, en un estudio interesante de Mattarozzi et al³¹ se analizó la evolución de la EH mínima en 23 pacientes con pruebas de evaluación en el pretrasplante y a los 6 y 18 meses en el período postrasplante, así como en 23 controles. En este estudio se observó que los principales déficit pretrasplante, que se centraban en la atención, funciones verbal y visuoespacial y velocidad psicomotora, experimentaban una reversión incompleta tras el trasplante hepático. Se observaron mejorías en la

atención y en las funciones visuoespaciales a los 18 meses después del trasplante. Los autores interpretan esta mejoría como mantenida a lo largo del período postrasplante. Por el contrario, en este estudio las funciones cognitivas que no mostraron mejoría fueron muchas otras; ello, añadido al escaso número de pacientes incluidos en las evaluaciones a los 6 meses, así como la pérdida de 10 pacientes para la evaluación a largo plazo (18 meses), hace que las conclusiones que puedan extraerse de este estudio no puedan ser realmente definitivas. Estos resultados, añadidos a los expresados en otros estudios^{19,26}, incluidos hallazgos de parkinsonismo residual e hipermanganesemia después del trasplante hepático, hacen pensar que el trasplante hepático no revierte completamente los déficit cognitivos presentes en la encefalopatía mínima y que probablemente sean necesarios estudios que determinen tanto las lesiones cerebrales completamente irreversibles presentes en este tipo de encefalopatía, como los pacientes susceptibles de una potencial reversibilidad de sus déficit cognitivos con el trasplante hepático³².

Los datos de neuroimagen también apoyan esta variabilidad de datos que varían desde la resolución a la persistencia de lesiones en la EH. La presencia de lesiones hiperintensas en el globo pálido en la resonancia magnética se ha visto directamente relacionada con la encefalopatía mínima y con signos extrapiramidales³³. Estas lesiones, que se han asociado a la deposición de manganeso en el globo pálido, se han descrito como reversibles tras el trasplante hepático³⁴; sin embargo, también se han descrito persistencia de signos extrapiramidales y de estas lesiones después del trasplante hepático³³.

Especialmente activo en este sentido es el grupo español perteneciente al Hospital Universitario Vall d'Hebron. La evidencia científica actual acerca de la EH se basa, en gran medida, en los avances desarrollados por este grupo. Es un hecho ya constatado la presencia de edema cerebral en pacientes con enfermedad terminal hepática crónica que pueda revertir después del trasplante³⁵⁻³⁷. Este grupo fue también el primero en describir la presencia de lesiones hiperintensas en T2 en la sustancia blanca cerebral, alrededor del tracto corticoespinal, que también experimentaban mejoría tras el trasplante, y se aludía a la presencia de edema cerebral como una de las lesiones fisiopatológicas importantes en el desarrollo de EH³⁸. A este respecto, resulta especialmente interesante uno de sus últimos estudios, publicado recientemente³⁹. Las lesiones de la sustancia blanca presentes en el paciente cirrótico son indistinguibles de las lesiones debidas a enfermedad de pequeño vaso o por envejecimiento cerebral, si bien son reversibles tras el trasplante, hecho que no ocurre en los otros casos. En este estudio –realizado en una cohorte final de 27 pacientes– se evaluó la reducción volumétrica de las lesiones de la sustancia blanca, así como su correlación con la mejoría de los tests psicométricos. Se obtuvo una reducción en la mediana de volumen de las lesiones cerebrales de 1.306 a 0.671 μ l (–21,7%) ($p < 0,001$), así como una mejoría estadísticamente significativa ($p < 0,01$) de los tests psicométricos en las áreas de atención, motora, de percepción visual, memoria, así como global. Especialmente relevante es la asociación existente entre la reducción del volumen de las lesiones cerebrales y la mejoría de los tests psicométricos ($r = -0,063$; $p < 0,001$).

Los estudios neurofisiológicos en pacientes que han recibido un trasplante hepático también aportan datos acerca de la reversibilidad postrasplante de alteraciones neurológicas. En estos pacientes, se observan cambios electroencefalográficos que revierten tras el trasplante, si bien hay un grupo de pacientes con cambios persistentes en el electroencefalograma (EEG), a pesar del trasplante. Los propios autores de este estudio⁴⁰ suscriben que la determinación repetida de EEG espectral (sEEG) demostró mejoría en las transcripciones en los pacientes que sobrevivieron a la cirugía, lo que confirma la naturaleza funcional de las alteraciones cerebrales bioeléctricas y su reversibilidad tras la restauración de la función hepática. Sin embargo, también se recalca la importancia de 2 datos interesantes: el primero, es que en 6 de los 21 pacientes trasplantados en los que se realizó análisis a los 6 meses había una anormalidad persistente de la ratio alpha-theta

occipital independiente de la presencia o ausencia de EH pretrasplante; el segundo, con una importante relevancia clínica, es que no hubo correlación entre los tests psicométricos y los resultados de la sEEG en el grupo de pacientes cirróticos frente al grupo control, así como tampoco hubo mejoría comportamental significativa en el grupo de pacientes trasplantados, pese a la mejoría de los valores de sEEG. La conclusión fundamental que aportan los autores tras estos hallazgos es que los tests electrofisiológicos y psicométricos deben medir componentes distintos de la EH, así como que la discrepancia entre sEEG y los tests psicométricos refuerzan el concepto de la naturaleza multifuncional de la EH.

Aspectos peritrasplante del receptor con encefalopatía crónica

En la situación pretrasplante del paciente, debería destacarse la evidencia científica existente en el tratamiento nutricional. Hay casos documentados de encefalopatía precipitada por déficit de cinc, que es deficitario en pacientes cirróticos. En modelos animales, parece que la suplementación con cinc mejora el ciclo de la urea⁴¹. En ensayos humanos, un estudio no mostró mejoría clara⁴²; en otro estudio, se mostró mejoría con el tratamiento con cinc durante 3 meses, si bien el número de pacientes fue escaso y no hubo aleatorización⁴³. Parece haber también cierta evidencia en la suplementación de la dieta con aminoácidos de cadena ramificada en pacientes con historia de encefalopatía, con menor frecuencia y duración de los ingresos hospitalarios antes del trasplante⁴⁴. La restricción proteica en la dieta, tradicionalmente recomendada para pacientes con EH⁴⁵ y tan habitual en la práctica clínica diaria, parece no tener una base científica real. Así, en pacientes con cirrosis de origen etílico, se ha observado una mortalidad mayor en los que recibieron una dieta pobre en proteínas⁴⁶. En un ensayo realizado en 30 pacientes con EH episódica, no se encontraron diferencias en pacientes que recibieron dieta con contenidos normales o bajos de proteínas⁴⁷. Así, mientras que un contenido elevado de proteínas en la dieta puede inducir EH, lo contrario no está demostrado, por lo que la restricción proteica no está recomendada. Si parece haber evidencia bastante más concluyente acerca de 2 tratamientos que parecen mejorar la EH en los pacientes cirróticos: rifaximina⁴⁸ y lactulosa⁴⁹. Tanto la lactulosa como la rifaximina comparten el hecho de ser 2 fármacos cuya estrategia común se basa en reducir la cantidad de amonio circulante. Hay estudios que demuestran su eficacia, si bien hay grupos que apuntan hacia una tolerabilidad mejor con un perfil mejor de efectos secundarios y un número menor de ingresos hospitalarios de la rifaximina frente a la lactulosa o a la neomicina^{50,51}. En la actualidad, se están realizando estudios exitosos que describen mejorías importantes del paciente encefalopático con alimentos probióticos, como el yogur, principalmente en casos de encefalopatía mínima⁵².

En el tratamiento anestésico, sería interesante incidir en el uso de benzodiacepinas. Entre los múltiples factores patogénicos de la EH se ha visto implicado el GABA, con actividad aumentada. Esta neurotransmisión guiada por GABA puede verse aumentada por el uso de benzodiacepinas⁵³. En principio, se recomienda evitar el uso de estos agentes en pacientes con encefalopatía. También hay estudios que apuntan al efecto positivo que el flumazenilo (en este estudio administrado en perfusión intravenosa durante 5 h) podría tener en el estado mental del paciente con encefalopatía⁵⁴.

El tipo de inmunodepresión que se ha de usar en este tipo de pacientes es también controvertido. En principio, sería lógico pensar en evitar fármacos inmunodepresores con potencial neurotóxico en pacientes receptores de trasplante con EH. En este sentido, ciclosporina y tacrolimus son dos de los fármacos más usados en la actualidad con un potencial neurotóxico mayor, el cual se ha descrito de forma amplia. Si bien los síntomas leves pueden desaparecer o remitir parcialmente con la reducción de la dosis, en muchas ocasiones será necesaria la sustitución de estos fármacos por otros sin efectos neurotóxicos (sirolimus-mTor, mofetil micofenolato, etc.). Es interesante el

hecho de que la formulación oral de la ciclosporina ha demostrado reducir de forma significativa la gravedad de la neurotoxicidad en receptores de trasplante hepático respecto de su forma intravenosa⁵⁵. En la bibliografía hay casos descritos de síndrome de encefalopatía posterior reversible, asociados a valores elevados de ciclosporina en más de la mitad de los casos⁵⁶. También hay casos de neurotoxicidad inducida por tacrolimus asociada a polimorfismos del gen *MDR1*⁵⁷. Con lo anteriormente expuesto, pese a conocer que la encefalopatía puede ser de origen multifactorial y que su regulación puede ser completamente independiente del mecanismo de acción de estos inmunodepresores, sería deseable realizar en estos receptores de riesgo alto un control exhaustivo del uso de estos inmunodepresores, así como la reducción de su dosis en pacientes con síntomas neurológicos. La EH es uno más de los procesos neurológicos que pueden afectar al paciente trasplantado. Así, como Córdoba y Mínguez⁵⁸ describen, deben evitarse no sólo la toxicidad de los inmunodepresores, sino también los factores de riesgo vascular, como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y la hiperlipemia, que se encuentran también dentro del espectro de efectos secundarios de estos fármacos y que producirían alteraciones cerebrales que, al contrario que algunos casos de EH, serían irreversibles.

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 of the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*. 2002;35:716-21.
2. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33:464-70.
3. Wiesner RH, McDermid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl*. 2001;7:567-80.
4. Botta F, Giannini E, Romagnoli P, Fasoli A, Malfatti F, Chiaronello B, et al. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. *Gut*. 2003;52:134-9.
5. Salerno F, Merli M, Cazzaniga M, Valeriano V, Rossi P, Lovaria A, et al. MELD score is better than Child-Pugh score in predicting 3-month survival of patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Hepatol*. 2002;36:494-500.
6. Yoo HY, Edwin D, Thuluvath PJ. Relationship of the model for end-stage liver disease (MELD) scale to hepatic encephalopathy, as defined by electroencephalography and neuropsychometric testing, and ascites. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1395-9.
7. Huo TI, Lin HC, Wu JC, Hou MC, Lee FY, Lee PC, et al. Limitation of the model for end-stage liver disease for outcome prediction in patients with cirrhosis-related complications. *Clin Transplant*. 2006;20:188-94.
8. Freeman RB. MELD: the holy grail of organ allocation? *J Hepatol*. 2005;42:16-20.
9. Stewart C, Malinchoc M, Kim WR, Kamath PS. Hepatic encephalopathy as a predictor of survival in patients with end stage liver disease. *Liver Transpl*. 2007;13:1366-71.
10. Thornton JG, Mullen KD. The role of hepatic encephalopathy in the era of MELD. *Liver Transpl*. 2007;13:1364-5.
11. Riggio O, Efrati C, Catalano C, Pediconi F, Mecarelli O, Accornero N, et al. High prevalence of spontaneous portosystemic shunts in persistent hepatic encephalopathy: a case-control study. *Hepatology*. 2005;42:1158-65.
12. Moriya K, Kojima H, Matsumura M, Sakurai S, Imazu H, Uemura M, et al. Disappearance of hepatic encephalopathy and improvement of liver function after surgical treatment of portal-systemic shunt in a patient with liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology*. 2003;50:1128-32.
13. Pagliaro L. MELD: the end of Child-Pugh classification? *J Hepatol*. 2002;36:141-2.
14. Ravaoli M, Grazi GL, Ballardini G, Cavrini G, Ercolani G, Cescon M, et al. Liver transplantation with the MELD system: a prospective study from a single European center. *Am J Transpl*. 2006;6:1572-7.
15. Farnsworth N, Fagan SP, Berger DH, Awad SS. Child-Turcotte-Pugh versus MELD score as a predictor of outcome after elective and emergent surgery in cirrhotic patients. *Am J Surg*. 2004;188:580-3.
16. Sachdev M, Hernández JL, Sharma P, Douglas DD, Byrne T, Harrison ME, et al. Liver transplantation in the MELD era: a single-center experience. *Dig Dis Sci*. 2006;51:1070-8.
17. de la Mata M, Cuende N, Huet J, Bernardos A, Ferrón JA, Santoyo J, et al. Model for end-stage liver disease score-based allocation of donors for liver transplantation: a Spanish multicenter experience. *Transplantation*. 2006;82:1429-35.
18. Menegaux F, Keeffe EB, Andrews BT, Egawa H, Monge H, Conception W, et al. Neurological complications of liver transplantation in adult versus pediatric patients. *Transplantation*. 1994;58:447-50.
19. Höckerstedt K, Kajaste S, Muuronen A, Raininko R, Seppäläinen A-M, Hillbom M. Encephalopathy and neuropathy in end-stage liver disease before and after liver transplantation. *J Hepatol*. 1992;16:31-7.
20. Weissenborn K, Tietge UJ, Bokemeyer M, Mohammadi B, Bode U, Manns MP, et al. Liver transplantation improves hepatic myelopathy: evidence by three cases. *Gastroenterology*. 2003;124:346-51.
21. Larsen FS, Ranek L, Hansen BA, Kirkegaard P. Chronic portosystemic hepatic encephalopathy refractory to medical treatment successfully reversed by liver transplantation. *Transpl Int*. 1995;8:246-7.
22. Mohamed R, Forsey PR, Davies MK, Neuberger JM. Effect of liver transplantation on QT interval prolongation and autonomic dysfunction in end-stage liver disease. *Hepatology*. 1996;23:1128-34.
23. McDougall AJ, Davies L, McCaughey GW. Rapid improvement of autonomic and peripheral neuropathy after liver transplantation: a single case report. *Liver Transpl*. 2002;8:164-6.
24. Tarter RE, Hegedus AM, van Thiel DH, Schade RR, Gavaler JS, Starzl TE. Nonalcoholic cirrhosis associated with neuropsychological dysfunction in the absence of overt evidence of hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*. 1984;86:1421-7.
25. Höckerstedt K, Kajaste S, Isoniemi H, Muuronen A, Raininko R, Seppäläinen AM, et al. Tests for encephalopathy before and after liver transplantation. *Transpl Proc*. 1990;22:1576-8.
26. Mechteriakov S, Graziadei IW, Mattioli M, Bodner T, Kugener A, Hinterhuber HH, et al. Incomplete improvement of visuo-motor deficits in patients with minimal hepatic encephalopathy after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004;10:77-83.
27. Moore KA, McL Jones R, Burrows GD. Quality of life and cognitive function of liver transplant patients: a prospective study. *Liver Transpl*. 2000;6:633-42.
28. Tarter RE, Switala JA, Arria A, Plail J, van Thiel DH. Subclinical hepatic encephalopathy. Comparison before and after orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 1990;50:632-7.
29. Stewart CA, Cerhan J. Hepatic encephalopathy: a dynamic or static condition. *Metab Brain Dis*. 2005;20:193-204.
30. Schomerus H, Hamster W. Quality of life in cirrhotics with minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2001;16:37-41.
31. Mattarozzi K, Stracciari A, Vignatelli L, D'Alessandro R, Morelli MC, Guarino M. Minimal hepatic encephalopathy: longitudinal effects of liver transplantation. *Arch Neurol*. 2004;61:242-7.
32. Stewart CA, Smith GE. Minimal hepatic encephalopathy. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007;4:677-85.
33. Lazeyras F, Spahr L, DuPasquier R, Delavelle J, Burkhardt P, Hadengue A, et al. Persistence of mild parkinsonism 4 months after liver transplantation in patients with preoperative minimal hepatic encephalopathy: A study on neuroradiological and blood manganese changes. *Transpl Int*. 2002;15:188-95.
34. Naegele T, Grodd W, Viebahn R, Seeger U, Klose U, Seitz D, et al. MR imaging and (1)H spectroscopy of brain metabolites in hepatic encephalopathy: Time-course of renormalization after liver transplantation. *Radiology*. 2000;216:683-91.
35. Córdoba J, Blei AT. Brain edema and hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis*. 1996;16:271-80.
36. Haussinger D, Kircheis G, Fischer R, Schliess F, Vom Dahl S. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low-grade cerebral edema? *J Hepatol*. 2000;32:1035-8.
37. Rovira A, Córdoba J, Raguer N, Alonso J. Magnetic resonance imaging measurement of brain edema in patients with liver disease: resolution after transplantation. *Curr Opin Neurol*. 2002;15:731-7.
38. Rovira A, Córdoba J, Sanpedro F, Grive E, Rovira-Gols A, Alonso J. Normalization of T2 signal abnormalities in hemispheric white matter with liver transplant. *Neurology*. 2002;59:335-41.
39. Rovira A, Mínguez B, Aymerich FX, Jacas C, Huerga E, Córdoba J, et al. Decreased white matter lesion volume and improved cognitive function after liver transplantation. *Hepatology*. 2007;46:1485-90.
40. Ciancio A, Marchet A, Saracco G, Carucci P, Lavezzo B, Leotta D, et al. Spectral electroencephalogram analysis in hepatic encephalopathy and liver transplantation. *Liver Transpl*. 2002;8:630-5.
41. Riggio O, Merli M, Capocaccia L, Caschera M, Zullo A, Pinto G, et al. Zinc supplementation reduces blood ammonia and increases liver ornithine transcarbamylase activity in experimental cirrhosis. *Hepatology*. 1992;16:785-9.
42. Riggio O, Ariosto F, Merli M, Caschera M, Zullo A, Baldacci G, et al. Short-term oral zinc supplementation does not improve chronic hepatic encephalopathy. Results of a double-blind crossover trial. *Dig Dis Sci*. 1991;36:1204-8.
43. Marchesini G, Fabbri A, Bianchi G, Brizi M, Zoli M. Zinc supplementation and amino acid-nitrogen metabolism in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology*. 1996;23:1084-92.
44. Hasse JM, Crippin J, Blue L, Huang K, DiCecco S, Francisco-Ziller N, Porayko M. Does nutrition supplementation benefit liver transplant candidates with a history of encephalopathy? *JPN*. 1997;21:S16.
45. Riordan SM, Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 1997;337:473-9.
46. Kondrup J, Muller MJ. Energy and protein requirements of patients with chronic liver disease. *J Hepatol*. 1997;27:239-47.
47. Córdoba J, López-Hellín J, Planas M, Sabín P, Sanpedro F, Castro F, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol*. 2004;41:38-43.
48. Leevy CB, Phillips JA. Hospitalizations during the use of rifaximin versus lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci*. 2007;52:737-41.

49. 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;45:549-59.
50. Williams R, Bass N. Rifaximin, a nonabsorbed oral antibiotic, in the treatment of hepatic encephalopathy: antimicrobial activity, efficacy, and safety. *Rev Gastroenterol Disord*. 2005;5 Suppl 1:S10-8.
51. de Melo RT, Charneski L, Hilas O. Rifaximin for the treatment of hepatic encephalopathy. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65:818-22.
52. Bajaj JS, Saeian K, Christensen KM, Hafeezullah M, Varma RR, Franco J, et al. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1707-15.
53. Basile AS, Hughes RD, Harrison PM, Murata Y, Pannell L, Jones EA, et al. Elevated brain concentrations of 1,4-benzodiazepines in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med*. 1991;325:473-8.
54. Dursun M, Caliskan M, Canoruc F, Aluclu U, Canoruc N, Tuzcu A, et al. The efficacy of flumazenil in subclinical to mild hepatic encephalopathic ambulatory patients. A prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Swiss Med Wkly*. 2003;133:118-23.
55. Wijdicks EF, Dahlke IJ, Wiesner RH. Oral cyclosporine decreases severity of neurotoxicity in liver transplant recipients. *Neurology*. 1999;52:1708-10.
56. Chtiou H, Zimmermann A, Dufour JF. Unusual evolution of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) one year after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2005;11:588-90.
57. Yamauchi A, Ieiri I, Kataoka Y, Tanabe M, Nishizaki T, Oishi R, et al. Neurotoxicity induced by tacrolimus after liver transplantation: relation to genetic polymorphisms of the ABCB1 (MDR1) gene. *Transplantation*. 2002;74:571-2.
58. Córdoba J, Mínguez B. Hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis*. 2008;28:70-80.