

Diagnóstico y tratamiento de la encefalopatía hepática en España: resultados de una encuesta dirigida a hepatólogos

M. Vergara-Gómez^a, M. Flavià-Olivella^b, M. Gil-Prades^a, B. Dalmau-Obrador^a y J. Córdoba-Cardona^b

^aUnitat de Malalties Digestives. Corporació Parc Taulí. Sabadell. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona.

^bServicio de Medicina Interna-Hepatología. Hospital Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La encefalopatía hepática es una complicación frecuente de la cirrosis hepática. Estudios recientes han cuestionado la eficacia de los disacáridos no absorbibles y han señalado que la restricción proteica podría tener riesgos en pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática.

OBJETIVO: Conocer los hábitos diagnósticos y terapéuticos de los médicos que tratan a pacientes con encefalopatía hepática.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se elaboró un cuestionario de 20 preguntas que se envió por correo a los miembros de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH).

RESULTADOS: Se recibieron 128 encuestas, completadas por médicos con larga experiencia. En referencia a la encefalopatía episódica, los encuestados consideraron que los factores precipitantes más frecuentes fueron las infecciones (22%), los diuréticos (21%) y la hemorragia digestiva (21%). El tratamiento habitual de la encefalopatía episódica consiste en la administración de disacáridos no absorbibles (90%) y en la restricción proteica (52%). La encefalopatía crónica también se trata habitualmente con disacáridos no absorbibles (94%), junto con restricción proteica (40%). Un 59% de los hepatólogos nunca realizan exploraciones neurofisiológicas o neuropsicológicas para el diagnóstico de la encefalopatía hepática mínima.

CONCLUSIÓN: A pesar de las dudas acerca de la eficacia de los disacáridos no absorbibles y de la restricción proteica, éstas son las medidas terapéuticas habituales en la encefalopatía hepática, lo que muestra la importancia de aclarar la eficacia y los riesgos de los disacáridos no absorbibles y de la restricción proteica. La mayoría de los hepatólogos no inver-

tigan nunca la encefalopatía hepática mínima en los pacientes con cirrosis hepática.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY IN SPAIN: RESULTS OF A SURVEY OF HEPATOLOGISTS

INTRODUCTION: Hepatic encephalopathy is a common complication of cirrhosis. Recent studies have challenged the efficacy of nonabsorbable disaccharides and have reported that protein restriction may pose risks to patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy.

AIM: To determine the diagnostic and therapeutic practices of physicians treating patients with hepatic encephalopathy. **MATERIAL AND METHODS:** We designed a 20-item questionnaire, which was mailed to the members of the Spanish Society for the Study of the Liver.

RESULTS: We received 128 questionnaires, completed by physicians with wide clinical experience. They reported that the most common precipitating factors in episodic encephalopathy were infections (22%), diuretics (21%), and gastrointestinal bleeding (21%). The usual treatment of episodic encephalopathy was administration of nonabsorbable disaccharides (90%) and protein restriction (52%). Patients with chronic encephalopathy were also usually treated with nonabsorbable disaccharides (94%) and protein restriction (40%). Fifty-nine percent of the hepatologists never carried out neurophysiologic or neuropsychologic assessment for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy.

CONCLUSION: Although their efficacy has been questioned, nonabsorbable disaccharides and protein restriction are the most commonly prescribed treatments for hepatic encephalopathy. Future studies are needed to assess the efficacy and risks of these treatments. Most hepatologists never assess minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis.

INTRODUCCIÓN

La encefalopatía hepática es un complejo síndrome de alteraciones neuropsiquiátricas secundarias a insuficiencia

Estudio financiado por la Red Nacional de Investigación en Hepatología y Gastroenterología del Instituto de Salud Carlos III (proyecto C03/02).

Correspondencia: Dra. M. Vergara-Gómez.
Corporació Parc Taulí. Institut Parc Taulí, UAB.
Parc Taulí, s/n. 08208 Sabadell. Barcelona. España.
Correo electrónico: mvergara@cspt.es

Recibido el 3-6-2005; aceptado para su publicación el 14-7-2005.

hepática^{1,2} que abarca alteraciones subclínicas detectables mediante pruebas psicométricas (encefalopatía hepática mínima), alteraciones cognitivas y motoras persistentes (encefalopatía hepática crónica) y un trastorno confusional agudo que puede evolucionar a coma (encefalopatía hepática episódica). El diagnóstico de la encefalopatía consiste en revelar el trastorno neurológico mediante la exploración física, documentar la presencia de una insuficiencia hepática y excluir otras enfermedades neurológicas. La encefalopatía se considera una complicación frecuente de la cirrosis hepática; su forma más leve (encefalopatía hepática mínima) se diagnostica entre un tercio y una cuarta parte de los pacientes con cirrosis hepática cuando se utilizan métodos diagnósticos estandarizados y grupos controles apropiados³⁻⁵. El desarrollo de un episodio de encefalopatía hepática es un indicador de mal pronóstico. Se ha descrito que la supervivencia al año de los pacientes con cirrosis hepática que han presentado un episodio de encefalopatía hepática se sitúa alrededor del 50%⁶.

Los datos que han permitido un mejor conocimiento de la patogénesis de la encefalopatía hepática provienen de estudios en humanos⁷, complementados con estudios experimentales. Se considera que las alteraciones del sistema nervioso central son secundarias a los efectos del amoníaco, que se acumula en el organismo como consecuencia de la insuficiencia hepática. El episodio de encefalopatía hepática, la forma de presentación más importante, aparecería por un incremento en la concentración cerebral de amoníaco o por una potenciación de su efecto tóxico, debido a una serie de factores desencadenantes, como la hemorragia digestiva, las infecciones, las benzodiacepinas de origen farmacológico o la hiponatremia⁸.

Los objetivos terapéuticos son disminuir la concentración de amoníaco mediante fármacos que inhiben su generación intestinal y combatir los factores desencadenantes. Estudios recientes han cuestionado la validez terapéutica de los disacáridos no absorbibles y de la restricción de proteínas de la dieta⁹⁻¹¹. Las críticas provienen de la ausencia de ensayos clínicos que demuestren claramente la eficacia de estas medidas y de un mejor conocimiento de los factores que participan en el metabolismo del amoníaco. A pesar del limitado número de estudios terapéuticos, existe una amplia experiencia clínica y preclínica que ha avalado que diversas sociedades médicas hayan desarrollado recomendaciones terapéuticas^{1,12}. Sin embargo, se desconoce el impacto de estas recomendaciones en la práctica clínica.

Las encuestas sobre los hábitos diagnósticos y terapéuticos son un método útil para sustraer datos de la experiencia de los médicos que atienden a un trastorno complejo e identificar los problemas asistenciales. Un mejor conocimiento de la práctica clínica en la encefalopatía hepática puede facilitar el desarrollo de medidas que fomenten una mejor asistencia. Por todo ello, diseñamos un estudio que consistió en enviar un cuestionario de hábitos diagnósticos y terapéuticos sobre la encefalopatía hepática a los miembros de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH).

MATERIAL Y MÉTODOS

Características del cuestionario

Se elaboró un cuestionario que incluía 20 preguntas sobre diversos aspectos del diagnóstico y tratamiento de la encefalopatía hepática divididas en 2 apartados.

El primer apartado contenía 4 preguntas para caracterizar a los participantes: número de años de actividad clínica especializada, ámbito de la actividad médica diaria (hospitalaria o ambulatoria), número de pacientes con cirrosis hepática y número de pacientes afectados de encefalopatía hepática visitados mensualmente.

El segundo apartado contenía 16 preguntas sobre el diagnóstico y tratamiento de la encefalopatía hepática mínima, episódica, recurrente y crónica. Algunas preguntas permitían varias respuestas.

Características del estudio

Tras obtener el consentimiento de la presidencia de la AEEH, que facilitó las direcciones de sus miembros, se envió el cuestionario a 578 asociados. El cuestionario se acompañaba de una carta de presentación y de un sobre con un sello para devolver la encuesta, que era totalmente anónima y por tanto no contenía los datos personales ni de afiliación del consultado.

Análisis estadístico

Los resultados obtenidos de los cuestionarios se introdujeron y procesaron en la base de datos Access y posteriormente fueron transferidos al paquete SPSS 12 para su análisis. Se realizó un estudio descriptivo. Las variables categóricas se expresan como porcentajes y las continuas como medias con su desviación estándar.

RESULTADOS

Participantes

Se obtuvieron 128 encuestas correctamente cumplimentadas (22% de las enviadas). Los participantes son médicos que en su mayoría (81%) realizan su actividad profesional tanto en hospitales como en ambulatorios, tienen una dilatada actividad especializada (19 ± 11 años) y atienden mensualmente un elevado número de pacientes con cirrosis hepática (34 ± 3 4) y encefalopatía hepática (5 ± 5).

Encefalopatía hepática episódica

Los participantes respondieron que los factores precipitantes más frecuentes en el episodio de encefalopatía hepática fueron las infecciones (22%), el tratamiento diurético (21%) y la hemorragia digestiva (20%). Como reflejo de ello, la exploración diagnóstica que se realiza con más frecuencia son los hemocultivos (tabla I). Las benzodiacepinas se consideran un factor desencadenante infrecuente (5%). Probablemente por este motivo, habitualmente no se determina su concentración plasmática o urinaria. Por otro lado, aunque no se ha demostrado ningún valor diagnóstico en la determinación de amoníaco plasmático, un número importante de encuestados (60%) la utiliza habitualmente o en alguna ocasión. El electroencefalograma y la tomografía computarizada craneal se realizan generalmente en caso de dudas diagnósticas o nivel de conciencia bajo.

TABLA I. Manejo diagnóstico de la encefalopatía hepática por parte de los hepatólogos

	Valores de amonio	Cultivos de sangre	Valores de benzodiacepinas	TC craneal	Electroencefalograma
Habitualmente	16 (13%)	53 (41%)	0 (0%)	1 (1%)	10 (8%)
A veces	37 (29%)	26 (20%)	25 (20%)	61 (48%)	31 (24%)
Nunca	49 (38%)	1 (1%)	48 (37%)	9 (7%)	28 (22%)
Otras (si dudas)		(sólo si signos de infección)	(sólo si ingestión previa)	(sólo si nivel de conciencia bajo)	(si dudas)
	24 (18%)	47 (37%)	54 (42%)	55 (43%)	58 (45%)
No sabe/no contesta	2 (2%)	1 (1%)	1 (1%)	2 (1,6%)	1 (1%)

TC: tomografía computarizada.

TABLA II. Manejo terapéutico de la encefalopatía hepática episódica

	Enema de lactulosa, n (%)	Lactulosa o lactitiol oral, n (%)	Enema de limpieza, n (%)	Neomicina, n (%)
Habitualmente	88 (69)	116 (90)	22 (17)	21 (16)
A veces	26 (20)	6 (5)	22 (17)	46 (36)
Nunca	9 (7)	2 (2)	46 (44)	59 (46)
No contesta	5 (4)	4 (3)	28 (22)	2 (2)

TABLA III. Restricción proteica en la encefalopatía hepática episódica

	Encefalopatía I-II, n (%)	Encefalopatía III-IV, n (%)	Encefalopatía que no mejora, n (%)
60-90 g de proteínas	31 (24)	3 (2)	2 (2)
40-60 g de proteínas	56 (44)	38 (30)	13 (10)
< 40 g de proteínas	10 (8)	39 (31)	26 (20)
Aminoácidos ramificados	7 (5)	33 (26)	60 (47)
No contesta	24 (19)	15 (11)	15 (12)

Otros factores precipitantes que se consideraron menos frecuentes en la encefalopatía hepática episódica son el estreñimiento (14%) o la dieta hiperproteica (6%). En el 14% de los casos no se documenta un factor desencadenante; el 21% de los encuestados considera entonces que una infección era un posible factor causante, aun en ausencia de signos aparentes de infección, e inician tratamiento antibiótico empírico. Un 86% piensa que el tratamiento diurético tiene un papel crucial en la encefalopatía hepática, incluso en ausencia de signos de diselectrolitemia o deshidratación. Por ello, durante el episodio de encefalopatía hepática, los encuestados habitualmente evitan el tratamiento con diuréticos (76%).

El tratamiento más empleado son los disacáridos no absorbibles, muchas veces en enema (tabla II). La neomicina u otros antibióticos (paromicina, rifaximina) se utilizan con menos frecuencia. El flumazenilo no se utiliza como medida habitual (sólo 1 encuestado) y se reserva para los casos en que existe sospecha de intoxicación farmacológica (73%), resistencia al tratamiento convencional

(27%) o cuando hay una disminución profunda del nivel de conciencia (20%). Tras el episodio de encefalopatía hepática, la mayoría de los encuestados (84%) recomienda de forma habitual disacáridos no absorbibles para evitar la recidiva.

Encefalopatía hepática crónica

El tratamiento más empleado en la encefalopatía hepática crónica es la lactulosa o lactitiol oral o en enema (tabla III). No es raro el empleo de neomicina, que el 45% de los encuestados combina con lactulosa habitualmente o algunas veces. De forma excepcional se utiliza la levodopa (10%), el cinc (4%), el flumazenilo (2%) o la bromocriptina (0,8%). Un 16% de los encuestados ha empleado la embolización de colaterales portosistémicas en alguna ocasión.

Encefalopatía hepática mínima

La mayoría de los encuestados (59%) no realiza nunca exploraciones neurofisiológicas o neuropsicológicas para diagnosticar la encefalopatía hepática mínima. El resto de los encuestados sólo las realiza si el paciente refiere un deterioro cognitivo que no es obvio en la exploración física y neurológica.

Nutrición

La restricción de proteínas de la dieta se emplea frecuentemente en la encefalopatía hepática episódica, sólo el 12% de los encuestados no la recomienda nunca. El 52% de los encuestados prescribe siempre una dieta con restricción proteica. El 21% reserva la restricción proteica para las formas graves y el 15% para los casos en que no hay mejoría. La tabla IV muestra la distribución de la cantidad y el tipo de proteínas de la dieta que habitualmente se prescribe en función del grado de encefalopatía hepática. En caso de ser necesaria la nutrición artificial, se prefiere con mayor frecuencia la administración enteral (84%).

TABLA IV. Manejo terapéutico de la encefalopatía hepática crónica

	Lactulosa oral o lactitiol, n (%)	Enema de lactulosa, n (%)	Neomicina, n (%)	Lactulosa oral y neomicina, n (%)	Crema de magnesia, n (%)	Otros antibióticos, n (%)
Habitualmente	120 (94)	31 (24)	6 (5)	13 (10)	—	7 (5)
Algunas veces	4 (3)	57 (44)	35 (27)	45 (35)	15 (12)	42 (33)
Nunca	—	20 (16)	56 (44)	43 (34)	49 (38)	29 (23)
No sabe/no contesta	4 (3)	20 (16)	31 (24)	27 (21)	64 (50)	50 (39)

En la encefalopatía hepática crónica, el 40% de los encuestados instauran habitualmente una dieta con restricción de proteínas. La mayor parte de los encuestados (48%) la prescribe sólo algunas veces. Asimismo, en la encefalopatía hepática crónica los suplementos de aminoácidos ramificados se emplean habitualmente sólo por un 7% de los encuestados, algunas veces por el 44% y nunca por el 36%.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio demuestran que las principales medidas terapéuticas que se emplean para el tratamiento de la encefalopatía hepática son los disacáridos no absorbibles y la restricción de proteínas. Además, revela la existencia de importantes diferencias entre los resultados de los estudios clínicos^{10,13}, las recomendaciones de las sociedades científicas^{1,12} y la práctica clínica habitual. Datos recientes han puesto en cuestión el tratamiento de la encefalopatía hepática¹¹. Un metaanálisis concluye que no existen suficientes evidencias de que los disacáridos no absorbibles (lactulosa y lactitiol) tengan efectos beneficiosos¹³. Por otro lado, el único ensayo clínico que ha investigado los efectos de la cantidad de proteínas de la dieta en la evolución de un episodio de encefalopatía hepática concluyó que la restricción de proteínas no tenía efectos beneficiosos en la evolución de la encefalopatía y empeoraba el metabolismo proteico¹⁰.

La elevada frecuencia del empleo de disacáridos no absorbibles y de la restricción proteica se debe probablemente a que la mayoría de los especialistas considera que el amoníaco es importante en la patogénesis de la encefalopatía¹⁴. Por este motivo, a pesar de la ausencia de correlación entre la concentración plasmática de amoníaco y el grado de encefalopatía hepática^{15,16}, un número importante de encuestados determina su concentración con fines diagnósticos. La percepción de un efecto beneficioso de los disacáridos no absorbibles se apoya en la observación de una mejoría inmediata de la encefalopatía precipitada por retención fecal. Su empleo se fundamenta en que disminuye la concentración de amoníaco plasmático¹⁷. Además, son medicamentos bien tolerados, cuyo único efecto indeseable proviene de una catarsis excesiva.

La ingesta de proteínas induce un incremento posprandial de la concentración de amoníaco plasmático, por lo que se asumió que la disminución de la cantidad de proteínas de la dieta conduciría a una mejoría de la encefalopatía¹⁸. Datos recientes demuestran la complejidad del metabolismo del amoníaco¹⁹. En pacientes con cirrosis hepática se ha demostrado que el tejido muscular desempeña un papel muy importante en el metabolismo del amoníaco²⁰. A corto plazo la restricción proteica probablemente no tenga efectos importantes sobre la masa muscular, pero si ésta es prolongada, podría causar su pérdida y provocar un empeoramiento de la encefalopatía. En modelos experimentales se ha demostrado que la restricción proteica prolongada (varios días) tiene un efecto paradójico y provoca un incremento de la concentración de amoníaco plasmático²¹.

Los riesgos de la malnutrición han sido los principales argumentos que llevaron a que las guías de la sociedad europea de nutrición (ESPEN) recomiendan evitar la restricción proteica y prescribir aminoácidos ramificados en caso de intolerancia a las proteínas de la dieta¹². A pesar, de que los suplementos de aminoácidos ramificados son caros y no han demostrado mejorar la encefalopatía episódica²², la encuesta demuestra que se prescriben en un porcentaje importante de los casos graves. En cambio, su empleo en la forma crónica es infrecuente, a pesar de los resultados positivos en estudios de larga duración^{23,24}.

El curso de la encefalopatía hepática suele ser paralelo a la evolución de la función hepática y de los factores precipitantes, sobre los que se dirigen los principales esfuerzos terapéuticos. Destaca la importancia que los encuestados dan a la posibilidad de que una infección precipite la encefalopatía; casi la mitad realiza hemocultivos habitualmente y el resto, a veces o ante signos de infección. En este sentido, estudios recientes^{25,26} han observado que la respuesta inflamatoria participa en la patogénesis de la encefalopatía. La importancia de la búsqueda activa de una infección lo resalta la constatación de que un número importante de infecciones en pacientes con cirrosis hepática pueden ser subclínicas²⁷. Igualmente, la hipótesis de que la encefalopatía hepática podría ser la manifestación clínica de un edema astrocitario²⁸ estaría de acuerdo con los resultados de la encuesta que resaltan la percepción de un efecto pernicioso de los diuréticos. Los diuréticos pueden disminuir la osmolaridad plasmática, incrementar el edema astrocitario y empeorar la encefalopatía.

Aunque el empleo de diversos antibióticos se suele recomendar como alternativa a los disacáridos no absorbibles¹, una revisión sistemática de 22 estudios aleatorizados encontró que los primeros son más eficaces que los segundos en el tratamiento de la encefalopatía¹³. El antibiótico que se utiliza de forma más habitual es la neomicina, porque podría tener un efecto directo en la glutaminasa intestinal. Se ha señalado que el tratamiento prolongado con neomicina, como con otros aminoglucósidos, puede resultar nefrotóxico²⁹⁻³¹. Es por ello que probablemente sólo un pequeño porcentaje de los encuestados la emplea habitualmente. Lo que contrasta con la experiencia de México, en donde la neomicina era utilizada por el 80% de los especialistas³². A pesar de los resultados favorables en algunos estudios, el empleo de otros antibióticos, como la rifaximina, es infrecuente.

Por otro lado, si bien el flumazenilo ha mostrado ser eficaz en el tratamiento de la encefalopatía hepática³³, uno de los hallazgos llamativos de la encuesta es la poca importancia que se le da a la encefalopatía precipitada por benzodiacepinas y la escasa percepción de los efectos beneficiosos del flumazenilo fuera de esta situación. Estos resultados contrastan con el efecto positivo demostrado en un metaanálisis que incluyó 6 estudios aleatorizados; en 5 de ellos se excluyó a los pacientes con ingesta previa de benzodiacepinas o fármacos psicotropos³⁴. Otro aspecto interesante de la encuesta es constatar un número significativo de encuestados que ha empleado la embolización de colaterales.

La encefalopatía hepática mínima tiene una creciente importancia clínica (alteración en la calidad de vida, riesgo aumentado de desarrollar encefalopatía hepática episódica)^{3,35,36} y social (incremento en el riesgo de accidentes de tráfico), por lo que llama la atención en la encuesta realizada la escasa importancia que se da al diagnóstico de la encefalopatía hepática mínima. Un 59% de los hepatólogos nunca realizan pruebas específicas para su diagnóstico. Ello se debe probablemente a la ausencia de pruebas diagnósticas bien estandarizadas, la existencia de una escasa información sobre sus consecuencias y las dudas sobre los efectos beneficiosos del tratamiento.

Consideramos que los resultados de esta encuesta reflejan la realidad del diagnóstico y tratamiento de la encefalopatía hepática en nuestro país. Una de las posibles limitaciones es que sólo el 22% de los médicos a los que se les envió la encuesta la respondieron. Sin embargo, pensamos que los resultados son altamente significativos dado que los especialistas que respondieron tenían una experiencia media de 19 años en el tratamiento de la cirrosis hepática y visitaban a lo largo del mes a un número importante de pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática. Es posible que los que no respondieran fuesen miembros de la AEEH con una actividad científica no asistencial o que no se dediquen a atender a este tipo de enfermos.

En conclusión, a pesar de las dudas acerca de la eficacia de los disacáridos no absorbibles, ésta es la principal medida terapéutica en nuestro país. Asimismo, la restricción proteica se emplea muy frecuentemente a pesar de la falta de evidencia científica y de sus posibles riesgos. Los resultados de esta encuesta muestran la importancia de aclarar la eficacia y los riesgos de los disacáridos no absorbibles y de la restricción proteica en el tratamiento de la encefalopatía hepática. Los resultados de esta encuesta muestran, asimismo, la poca valoración que se realiza de la encefalopatía hepática mínima por parte de los hepatólogos de nuestro país, por lo que es preciso desarrollar pruebas diagnósticas estandarizadas, concienciar de las posibles consecuencias de este trastorno e investigar los efectos del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Blei AT, Cordoba J. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:1968-76.
- 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;35:716-21.
- Groeneweg M, Quero JC, De Bruijn I, Hartmann IJ, Essink-Bt ML, Hop WC, et al. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology*. 1998;28:45-9.
- Romero-Gomez M, Grande L, Camacho I. Prognostic value of altered oral glutamine challenge in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2004;39:939-43.
- Jover R, Company L, Gutierrez A, Zapater P, Perez-Serra J, Girona E, et al. Minimal hepatic encephalopathy and extrapyramidal signs in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98:1599-604.
- Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 1999;30:890-5.
- Blei AT. MARS y el tratamiento de la encefalopatía hepática. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28:100-4.
- Fessel JN CHO. An analysis of the causes and prevention of hepatic coma. *Gastroenterology*. 1972;62:191-4.
- Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomized trials. *BMJ*. 2004;328:1046-57.
- Cordoba J, Lopez-Hellin J, Planas M, Sabin 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.
- Shawcross D, Jalan R. Dispelling myths in the treatment of hepatic encephalopathy. *Lancet*. 2005;365:431-3.
- Plauth M, Merli M, Weimann A, Ferenci P, Mueller MJ. ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. *Clinical Nutrition*. 1997;16:43-55.
- Als-Nielsen B, Gluud L, Gluud C. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;CD003044.
- Blei A. Encefalopatía hepática. En: Rodes J, editor. *Tratado de Hepatología Clínica*. Barcelona: Masson; 2005. p. 855-76.
- Ong JP, Aggarwal A, Krieger D, Easley KA, Karafa MT, Van Lente F, et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am J Med*. 2003;114:188-93.
- Romero GM, Bautista JD, Grande L, Ramos Guerrero RM, Sanchez MD. New concepts in the physiopathology of hepatic encephalopathy and therapeutic prospects. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27 Suppl 1:40-8.
- Clausen MR, Mortensen PB. Lactulose, disaccharides and colonic flora. Clinical consequences. *Drugs*. 1997;53:930-42.
- Sherlock S. Medical treatment of cirrhosis: general review. *Union Med Can*. 1974;103:2054-7.
- Jalan R, Shawcross D, Davies N. The molecular pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Int J Biochem Cell Biol*. 2003;35: 1175-81.
- 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;36:1163-71.
- Felipo V, Hermenegildo C, Montoliu C, Llansola M, Minana MD. Neurotoxicity of ammonia and glutamate: molecular mechanisms and prevention. *Neurotoxicology*. 1998;19:675-81.
- Eriksson LS, Conn HO. Branched-chain amino acids in the management of hepatic encephalopathy: an analysis of variants. *Hepatology*. 1989;10:228-46.
- Marchesini G, Dioguardi FS, Bianchi GP, Zoli M, Bellati G, Roffi L, et al. Long-term oral branched-chain amino acid treatment in chronic hepatic encephalopathy. A randomized double-blind casein-controlled trial. The Italian Multicenter Study Group. *J Hepatol*. 1990;11:92-101.
- Marchesini G, Bianchi G, Merli M, Amodio P, Panella C, Lucherio C, et al. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology*. 2003;124:1792-801.
- Shawcross DL, Davies NA, Williams R, Jalan R. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *J Hepatol*. 2004;40:247-54.
- Vaquero J, Polson J, Chung C, Helenowski I, Schioldt FV, Reisch J, et al. Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology*. 2003;125: 755-64.
- Such J, Frances R, Munoz C, Zapater P, Casellas JA, Cifuentes A, et al. Detection and identification of bacterial DNA in patients with cirrhosis and culture-negative, nonneutrocytic ascites. *Hepatology*. 2002;36:135-41.
- Haussinger D, Schliess F, Kircheis G. Pathogenesis of hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17 Suppl 3: S256-S9.
- Atterbury CE, Maddrey WC, Conn HO. Neomycin-sorbitol and lactulose in the treatment of acute portal-systemic encephalopathy. A controlled, double-blind clinical trial. *Am J Dig Dis*. 1978;23:398-406.

30. Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, Rodgers JB, Maddrey WC, Seeff L, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology*. 1977;72:573-83.
31. Orlandi F, Freddara U, Candelaresi MT, Morettini A, Corazza GR, Di Simone A, et al. Comparison between neomycin and lactulose in 173 patients with hepatic encephalopathy: a randomized clinical study. *Dig Dis Sci*. 1981;26:498-506.
32. Vargas VF, Campollo RO, Uribe EM, Lopez JF, Cervera CE. Knowledge, application, and diffusion of results of clinical research: the case of porto-systemic encephalopathy. *Rev Gastroenterol Mex*. 1992;57:191-8.
33. Pomier-Layrargues G, Giguere JF, Lavoie J, Perney P, Gagnon S, D'Amour M, et al. Flumazenilo in cirrhotic patients in hepatic coma: a randomized double-blind placebo-controlled crossover trial. *Hepatology*. 1994;19:32-7.
34. Goulenok C, Bernard B, Cadanel JF, Thabut D, Di M V, Opolon P, et al. Flumazenilo vs. placebo in hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:361-72.
35. Das A, Dhiman RK, Saraswat VA, Verma M, Naik SR. Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16:531-5.
36. Romero-Gomez M, Boza F, Garcia-Valdecasas MS, Garcia E, Aguilar-Reina J. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2718-23.