

CUERPO EDITORIAL

DIRECTORA

- Dra. Margarita Karol Malpartida Ampudia, Consultorio Médico grupo del Sol, Limón, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlín, Ministerio de Salud (MINSA). Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSA), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario Jose Maria Cabral y Baez, Republica Dominicana.
- Dra. Caridad María Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.
- Mg. Luis Eduardo Travezio Valles, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.
- Dr. Pablo Paúl Ulloa Ochoa, Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Guayaquil, Ecuador.

EQUÍPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srta. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

EDITORIAL ESCULAPIO

50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica
Teléfono: 8668002
E-mail: revistamedicasinerгия@gmail.com



ENTIDAD EDITORA

SOMEA

SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA

Frente de la parada de buses Guácimo, Limón. Costa Rica
Teléfono: 8668002
Sociedadmedicosdeamerica@hotmail.com
<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>





Encefalopatía hepática: una complicación del paciente hepatópata

Hepatic encephalopathy: a complication of the liver patient



¹**Dr. Carlos Andrés Umaña Bermúdez**

Investigador independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-4988-0198>

²**Dra. Geovanna Fabiola Rodríguez Nájera**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-5164-977X>

³**Dr. Fabián Alberto Camacho Barquero**

Investigador independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-4348-4071>

RECIBIDO

13/10/2019

CORREGIDO

16/10/2019

ACEPTADO

23/10/2019

RESUMEN

La encefalopatía hepática (EH) es una complicación grave de la cirrosis caracterizada por múltiples manifestaciones neuropsiquiátricas. La EH suele estar desencadenada por un factor precipitante o en pacientes con una enfermedad hepática grave. El principal mecanismo fisiopatológico es el aumento de amoníaco en sangre con una alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y su metabolismo a glutamina en los astrocitos. El diagnóstico es clínico y las técnicas de neuroimagen pueden ser complementarias. La valoración clínica debe ser dirigida a identificar el desencadenante. Los disacáridos no absorbibles y la rifaximina constituyen el tratamiento de elección.

PALABRAS CLAVE: encefalopatía hepática, rifaximina, glutamina, lactulosa

ABSTRACT

Hepatic encephalopathy (HE) is a serious complication of cirrhosis characterized by multiple neuropsychiatric manifestations. HE is usually triggered by a precipitating factor or in patients with severe liver disease. The main pathophysiological mechanism is the increase in blood ammonia with an alteration of the permeability of the blood brain barrier and its metabolism to glutamine in astrocytes. The diagnosis is clinical and neuroimaging techniques can be complementary. The clinical assessment

¹ Médico general, graduado de la Universidad Internacional de las Américas (UIA).
cod. MED16261.caubz@hotmail.com

² Médico general, graduada de la Universidad Internacional de las Américas (UIA).
cod. MED16258.joha9412@yahoo.com

³ Médico general, graduado de la Universidad Latina de Costa Rica (U.LATINA).
cod. MED16176.fabiankb95@gmail.com



should be directed to identify the trigger. Non-absorbable disaccharides and rifaximin are the treatment of choice.

KEYWORDS: hepatic encephalopathy, rifaximin, glutamine, lactulose

INTRODUCCIÓN

Inicialmente, los términos "coma hepático" y "encefalopatía hepática" se usaron indistintamente. La ictericia precedió al desarrollo de delirio, convulsiones y coma, así como a las fases observadas de "temperamento melancólico, irritable e inquietud", "deambulación silenciosa e inofensiva" y "paroxismos maníacos".

La hepatopatía crónica y la insuficiencia hepática aguda alteran la homeostasis normal y provocan manifestaciones sistémicas que dominan el cuadro clínico de la enfermedad hepática. (1)

En general, la EH se define como una disfunción cerebral causada por insuficiencia hepática y/o una derivación sanguínea portal-sistémica. La EH, abarca una amplia variedad de sutiles manifestaciones psiquiátricas y neurológicas, transitorias y reversibles, que suelen encontrarse en pacientes con hepatopatía crónica e hipertensión portal, pero también se observa en pacientes con insuficiencia hepática aguda. (1,2)

Se desarrolla en un 50-70% de los pacientes con cirrosis y su presencia es un indicador de mal pronóstico con unas tasas de supervivencia proyectadas a 1 y 3 años del 42 y el 23% respectivamente, sin trasplante hepático. (2)

Cuando el hígado falla, la función cerebral cambia. La FHA (falla hepática aguda), sobrepuesta a una hepatopatía crónica se manifiesta inicialmente como un comportamiento anormal y un

compromiso de la cognición. EH en pacientes con enfermedad hepática crónica es potencialmente reversible y manejable, pero la encefalopatía hepática aguda (fulminante) nueva con niveles de amoníaco en sangre en rápido aumento es más difícil de controlar debido al edema cerebral difuso y la lesión estructural del tronco encefálico. (3)

En esta revisión se planea hacer un resumen general de esta complicación, describiendo los principales mecanismos fisiopatológicos, el cuadro clínico, su adecuado diagnóstico y el tratamiento ideal, con el propósito de tener esta complicación en mente en el abordaje del paciente con enfermedad hepática aguda o crónica o en el paciente que presente desorientación o trastornos neurológicos.

MÉTODO

Para el presente artículo de revisión bibliográfica, se revisaron 15 diferentes fuentes bibliográficas que comprenden entre los años 2014 al 2019, con excepción de uno de ellos, del año 2012 que se incluye debido a su relevancia al momento de la revisión. De la totalidad de artículos 12 de ellos, su idioma original es inglés y los otros 3 su idioma es el español. Se incluye países como: España, Suiza, Alemania, Reino Unido y Estados Unidos. La principal fuente de información y consulta fue Pubmed.

La mayoría de los artículos eran de revisión bibliográfica, en donde se incluye la patogénesis, cuadro clínico, clasificación, diagnóstico y el manejo adecuado de esta complicación que aumenta la mortalidad del paciente hepatópata tanto el que sufre de la patología crónica como la aguda.

FISIOPATOLOGÍA

Varios factores solos o combinados, están implicados en el desarrollo de la EH. Estos factores pueden ser diferentes en la hepatopatía aguda o crónica y comprenden la producción de neurotoxinas, la alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y anomalías en la neurotransmisión.

La neurotoxina mejor descrita implicada en la EH es el amoníaco, que se produce principalmente en el colon, donde las bacterias metabolizan proteínas y otros productos basados en el nitrógeno para producir amoníaco.

Los enterocitos sintetizan el amoníaco a partir de la glutamina. Una vez producido el amoníaco entra a la circulación portal, y en condiciones normales se metaboliza y se elimina en los hepatocitos. En la cirrosis con hipertensión portal, la reducción de la función de los hepatocitos y la derivación portosistémica contribuyen al aumento del amoníaco circulante. La hiperamonemia arterial se observa hasta en un 90% de los pacientes con EH, aunque los niveles séricos no son indicadores sensibles ni específicos de su presencia. (2)

Las respuestas neuroinflamatorias pueden desempeñar un papel si una infección o sepsis es responsable de la

encefalopatía hepática en pacientes con enfermedad hepática avanzada. Las citocinas inflamatorias pueden aumentar la neurotoxicidad inducida por amoníaco a través de la barrera hematoencefálica. El aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica incrementa la captación y extracción del amoníaco por el cerebelo y los ganglios basales. La hiperamonemia aguda parece tener un efecto directo sobre el edema cerebral, la tumefacción del astrocito y el transporte de los compuestos activos en las neuronas, como el mioinositol y contribuye a la EH. (2,4)

Otras alteraciones de la EH afectan a la fluidez de la membrana neuronal, a la expresión de neurotransmisores en el sistema nervioso central (SNC) y a la expresión y activación de receptores de los neurotransmisores.

El sistema GABA-benzodiazepinas es el mejor estudiado, si bien los niveles de benzodiazepinas en el SNC y las concentraciones del receptor GABA son invariables en modelos animales de EH, el aumento de la sensibilidad del receptor de benzodiazepinas del astrocito (de tipo periférico), aumenta la activación del sistema GABA- benzodiazepina. Esta activación se produce en parte a través de un sistema de prealimentación en el que la producción de neuroesteroides (alopregnalona y tetrahydrodesoxicorticoesterona) por los astrocitos activa, a su vez, el sistema de receptor GABA de benzodiazepinas. (1) Se ha encontrado diferencias entre la microbiota de la mucosa colónica en pacientes cirróticos con y sin EH, que podrían influir en la producción de sustancias que conducen el desarrollo de EH. Las bacterias del colon y las enzimas de la mucosa descomponen la

proteína digerida, liberando amoníaco del intestino. (5)

Hay otros factores que también influyen en la neurotransmisión del SNC, como la serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]), el óxido nítrico (NO), los péptidos opiodes circulantes, el manganeso y el aumento de la producción de radicales libres de oxígeno, que también se han postulado como contribuyentes de la EH. (6)

Se ha demostrado que distintas mutaciones alélicas del gen de la glutaminasa aumentan el riesgo de EH manifiesta, independientemente de la función de la síntesis hepática o la presencia de EH mínima. Este riesgo puede estar mediado por un incremento de la actividad transcripcional de la glutaminasa, que aumenta el amoníaco y el glutamato.

Finalmente la hiperamonemia, sobretodo en la insuficiencia hepática aguda, también aumenta la producción de glutamina en el astrocito a través de la glutamina sintetasa. El aumento de las concentraciones de glutamato y glutamina en el astrocito contribuye a la disfunción del SNC. (1,2)

CUADRO CLÍNICO Y CLASIFICACIÓN

La EH se puede presentar como un espectro de signos y síntomas neurocognitivos reversibles que van desde leves cambios en la cognición al coma profundo en pacientes con enfermedad hepática aguda o crónica. La EH se precipita a menudo por un episodio desencadenante (como una hemorragia digestiva, anomalías electrolíticas, infecciones, medicamentos o deshidratación). (7)

Se deben de tener en cuenta otras causas de la alteración del estado mental, especialmente: hipoglicemia, hiponatremia, ingesta de medicamentos y anomalías estructurales intracraneales resultantes de una coagulopatía o de un traumatismo, para excluirlas en pacientes con sospecha de EH.

Por lo tanto, para el diagnóstico de EH se exige considerar detenidamente la situación clínica apropiada, para un abordaje mucho más certero del padecimiento.

Las alteraciones en el patrón de sueño diurno (insomnio e hipersomnias) son manifestaciones iniciales comunes de encefalopatía hepática y generalmente preceden a otros cambios en el estado mental o síntomas neuromusculares. A medida que progresa la encefalopatía hepática, los pacientes pueden desarrollar cambios de humor (euforia o depresión), desorientación, comportamiento inapropiado, somnolencia, confusión e inconsciencia. (2,8)

La insuficiencia neuromuscular en pacientes con encefalopatía hepática manifiesta incluye bradicinesia, asterixis (movimientos de aleteo de las manos estiradas y flexionadas), dificultad para hablar, ataxia, reflejos tendinosos profundos hiperactivos y nistagmo. Con menos frecuencia, los pacientes desarrollan pérdida de reflejos, postura transitoria de descerebración y coma.

Los pacientes con encefalopatía hepática generalmente tienen enfermedad hepática crónica avanzada y, por lo tanto, tienen muchos de los estigmas físicos asociados con la disfunción hepática grave.

Los hallazgos físicos pueden incluir desgaste muscular, ictericia, ascitis,

eritema palmar, edema, telangiectasias y hedor hepático. Algunos de estos hallazgos (como desgaste muscular, telangiectasias y eritema palmar) generalmente están ausentes en pacientes previamente sanos con insuficiencia hepática aguda, ya que su desarrollo requiere un período relativamente más largo de disfunción hepática.(9)

Hay tres tipos principales de EH: el tipo A, que se asocia con insuficiencia hepática aguda, el tipo B, que se asocia con derivaciones portosistémicas en ausencia de enfermedad hepática y el tipo C, que se asocia con enfermedad hepática crónica terminal e hipertensión portal. La EH tipo C es la más común. (1)

La gravedad de la encefalopatía hepática se clasifica según las manifestaciones clínicas, mínimo: resultados anormales en pruebas psicométricas o neurofisiológicas sin manifestaciones clínicas, grado I: cambios en el comportamiento, confusión leve, dificultad para hablar, sueño desordenado, grado II: letargo, confusión moderada, grado III: confusión marcada (estupor), habla incoherente, sueño pero excitable, grado IV: coma, no responde al dolor.(7,8)

Los pacientes con encefalopatía de grado I pueden tener asterixis leve, mientras que se observa asterixis pronunciada en pacientes con encefalopatía de grado II o III. La asterixis generalmente está ausente en pacientes con encefalopatía de grado IV, que en cambio pueden mostrar posturas de descorticación o descerebración.

Históricamente se ha clasificado de 0 a 4, basándose en los criterios de West Haven. En un informe de consenso de

2011, se proponía una nueva nomenclatura, espectro de deterioros neurocognitivos en la cirrosis (SONIC), para reflejar el amplio espectro de hallazgos clínicos y mejorar la clasificación de la EH para estudios de investigación.

A partir de la clasificación SONIC, los pacientes cirróticos se dividen en tres categorías: sin deterioro, EH encubierta y EH manifiesta. Los pacientes sin deterioro no presentan anomalías clínicas, neurofisiológica o neuropsicométricas. Los pacientes con EH encubierta tienen una afectación mínima (pacientes clínicamente normales con resultados anómalos en las pruebas neurocognitivas o neurofisiológicas) o EH de grado 1 según los criterios de West Haven. Los pacientes con EH manifiesta tienen EH de grado 2 o superior según los criterios de West Haven.(1)

DIAGNÓSTICO

El enfoque para el diagnóstico de la encefalopatía hepática incluye: antecedentes y examen físico para detectar las alteraciones cognitivas y neuromusculares que caracterizan la encefalopatía hepática, la exclusión de otras causas de cambios en el estado mental, la evaluación de posibles causas precipitantes de la encefalopatía hepática.

No hay hallazgos de laboratorio específicos que indiquen claramente la presencia de EH. Es habitual medir el amoníaco en la sangre de los pacientes con cirrosis e hipertensión portal, pero no es un valor ni sensible ni específico para detectar su presencia. Otros factores, como la hemorragia digestiva, la ingesta de ciertas sustancias (diuréticos, alcohol,

estupefacientes o ácido valproico), el uso de torniquete cuando se extrae sangre y el retraso en el procesamiento y enfriamiento de una muestra de sangre pueden elevar el nivel de amoníaco en sangre, independientemente de la presencia de EH. (3,9)

La medición de amoníaco arterial no ofrece ninguna ventaja, sobre los valores de amoníaco en la sangre venosa en los pacientes con hepatopatía crónica. El amoníaco en la sangre puede ser un indicador útil de EH en ausencia de cirrosis e hipertensión portal, así como en los pacientes con trastornos metabólicos, que influyen en la generación o el metabolismo del amoníaco, como los trastornos del ciclo de la urea y los trastornos del metabolismo de la prolina.(10)

Los niveles séricos de amoníaco no deben usarse para tamizar la encefalopatía hepática en pacientes asintomáticos o que tienen cambios en el estado mental en ausencia de enfermedad hepática o una derivación portal-sistémica.

Si puede, ser útil en ciertas condiciones (para monitorear la eficacia de la terapia de reducción de amoníaco), pero no es necesario para hacer el diagnóstico de encefalopatía hepática o para el seguimiento a largo plazo de pacientes con enfermedad hepática avanzada. (9)

Para los pacientes con grados leves de EH (mínima o encefalopatía de grado I) en quienes el diagnóstico no está claro, las pruebas psicométricas y electrofisiológicas pueden ser útiles.

En tales pacientes, el enfoque debe ser preguntar primero sobre signos sutiles de estado mental alterado, y si los signos apuntan a la posible presencia de

encefalopatía hepática mínima para realizar pruebas psicométricas.

Para pacientes con EH más grave (grados III y IV), la escala de coma de Glasgow puede ser útil para estratificar aún más la gravedad de la insuficiencia neurológica. (2)

El desarrollo de las pruebas neuropsicométricas y neurocognitivas normalizadas ha llevado a determinar que la evaluación estándar no es sensible para el diagnóstico de EH clínicamente relevante. Pruebas sencillas, como el test del síndrome de encefalopatía portosistémica y la prueba Stroop, evalúan la atención, la concentración, las habilidades de motricidad fina y la orientación del paciente y han demostrado ser altamente específicas para el diagnóstico de EH. (11)

Con el uso de estas pruebas se han encontrado que la EH encubierta es frecuente, influye negativamente en la calidad de vida del paciente y en su capacidad de conducción y aumenta el riesgo de EH manifiesta. Además, el tratamiento de la EH mínima mejora la calidad de vida, los resultados de las pruebas cognitivas y su capacidad de conducción del paciente.

La prueba de conexión de números (prueba de Reitan): la prueba psicométrica más utilizada es la prueba de conexión de números y se aplica e interpreta fácilmente. Los pacientes sin encefalopatía hepática deben finalizar la prueba en una cantidad de segundos menor o igual a su edad en años. En otras palabras, si un paciente tiene 50 años, debería poder terminar la prueba en menos de 50 segundos. (1)

En cuanto a los estudios electroencefalográficos, generalmente

estos se usan para detectar encefalopatía hepática leve, se utiliza el monitoreo de electroencefalograma (EEG), potenciales evocados y pruebas críticas de frecuencia de parpadeo. Sin embargo, ninguna de estas pruebas es ampliamente utilizada.(11)

Las imágenes radiológicas se usan principalmente para excluir otras causas de cambios en el estado mental. Por lo general, obtenemos una tomografía computarizada de la cabeza sin contraste cuando los hallazgos clínicos sugieren que puede estar presente otra causa de los cambios en el estado mental del paciente (como un hematoma subdural por trauma). (2)

TRATAMIENTO

Los tratamientos para la EH se orientan principalmente hacia la eliminación o corrección de factores desencadenantes (es decir hemorragia, infección, hipopotasemia, medicamentos o deshidratación), la reducción del amoníaco en sangre y la evitación de los efectos tóxicos del amoníaco en el SNC. El cuidado que debe tener el paciente con encefalopatía hepática, incluye proporcionar un soporte nutricional adecuado, evitar la deshidratación y las anomalías electrolíticas, y proporcionar un entorno seguro. Deben tomarse precauciones para prevenir caídas en pacientes desorientados.(12)

En el pasado, la restricción de las proteínas de la dieta se consideraba un componente importante del tratamiento de la EH. En un trabajo posterior se ha sugerido que limitar la ingesta de proteínas y calorías no tienen efectos favorables para los pacientes con EH. Puede ser preferible usar proteínas

vegetales y lácteas y no otras proteínas de origen animal en la dieta, debido a una relación calorías-nitrógeno más favorable.(12,13)

A pesar de que el transporte de aminoácidos de cadena ramificada puede mejorar ligeramente los síntomas, los beneficios de estos suplementos no son suficientes para justificar su uso habitual.

Los disacáridos no absorbibles han sido la piedra angular del tratamiento de la EH. La lactulosa, se metaboliza por las bacterias del colon y dan lugar a subproductos que parecen tener efectos favorables al provocar un efecto laxante y reducir el pH intestinal, lo que inhibe la absorción del amoníaco.(14)

Estos agentes mejoran los síntomas en los pacientes con EH aguda y crónica en comparación con el placebo, pero no mejoran los resultados de las pruebas psicométricas ni la mortalidad. Los efectos secundarios son frecuentes e incluyen dolor cólico abdominal, flatulencia, diarrea y desequilibrio electrolítico.

También se ha utilizado antibióticos orales para tratar la EH, con el objetivo de modificar la flora intestinal y bajar el pH de las heces para aumentar la excreción de amoníaco.

En general los antibióticos se usan como fármacos de segunda línea para los pacientes que no han mejorado en 48 horas o que no pueden tomar lactulosa o lactitol, se utiliza tratamiento con rifaximina.

La dosis de rifaximina es de 400 mg por vía oral tres veces al día o 550 mg por vía oral dos veces al día. Como regla general, se agregan antibióticos a la lactulosa o lactitol, en lugar de sustituirlos.(15)

El benzoato sódico, fenilbutirato sódico y el fenilacetato sódico, sustancias que aumentan la excreción de amoníaco en la orina, están aprobados para el tratamiento de la hiperamonemia resultantes de los efectos enzimáticos del ciclo de la urea y pueden mejorar la EH en pacientes con cirrosis.(1)

También se administra cinc en estos pacientes, debido a la carencia de este elemento en los pacientes con hepatopatía crónica y esta última aumenta la actividad de la ornitina transcarbamoylase, una enzima que participa en el ciclo de la urea, también puede mejorar la EH. (1,2)

CONCLUSIONES

La encefalopatía hepática describe el espectro de anormalidades neuropsiquiátricas potencialmente reversibles observadas en pacientes con disfunción hepática. Los hallazgos cognitivos en pacientes con encefalopatía hepática varían desde déficits sutiles que no son aparentes sin pruebas especializadas (encefalopatía hepática mínima) hasta hallazgos más evidentes, con alteraciones en la atención, el tiempo de reacción y la memoria de trabajo.

De acuerdo con la revisión bibliográfica se establece que todo paciente en el que se sospeche de EH debe realizarse una exhaustiva historia clínica y examen físico, para detectar impedimentos neuromusculares que caracterizan la encefalopatía hepática, pruebas psicométricas si la encefalopatía hepática mínima se sospecha y exclusión

de otras causas que produzcan cambios en el estado mental como infecciones y desordenes metabólicos. Las concentraciones de amoníaco arterial y venoso a menudo están elevadas en pacientes con encefalopatía hepática, no se requiere un nivel elevado de amoníaco para hacer el diagnóstico.

Las diversas hipótesis de la patogénesis de la EH no son mutuamente excluyentes. Parece probable que muchas de las anomalías descritas puedan estar presentes al mismo tiempo y ser responsables del desarrollo de la EH.

La acción sinérgica del amoníaco con otras toxinas, puede explicar muchas de las anomalías que ocurren en la insuficiencia hepática, como los cambios en el transporte de sangre al cerebro de los precursores de neurotransmisores y el metabolismo de los neurotransmisores de aminoácidos. Estos cambios pueden conducir a la activación de inhibidores (ácido gamma-aminobutírico, serotonina) y al deterioro de los sistemas neurotransmisores excitadores (glutamato, catecolaminas), lo que resulta en una mayor inhibición neural. La sepsis, la neuroinflamación y las alteraciones en la flora intestinal parecen ser factores adicionales en el desarrollo de la función cerebral alterada en la enfermedad hepática avanzada.

La lactulosa es la piedra angular del tratamiento del paciente con encefalopatía hepática, de segunda línea se utiliza la rifaximina, con el propósito de disminuir los niveles de amonio a nivel sérico.

REFERENCIAS

1. Feldman, M., Friedman, L. and Brandt, L. (2017). *Slie ssenger y Fordtran Enfermedades Digestivas y hepáticas*. 10th ed. España, pp.1577-1580
2. Wijdicks E. Hepatic Encephalopathy. *N Engl J Med*. 2016;375(17):1660-1670. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1600561>
3. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, Weissenborn K, Wong P. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study Of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014 07 08;60(2):715-735. <https://doi.org/10.1002/hep.27210>
4. Swaminathan M, Ellul M, Cross T. Hepatic encephalopathy: current challenges and future prospects. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*. 2018 03;Volume 10:1-11. <https://doi.org/10.2147/hmer.s118964>
5. Sawhney R, Jalan R. The gut is a key target of therapy in hepatic encephalopathy. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2014 Oct 28;12(1):7-8. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.185>
6. Karagiannis A, Sylantyev S, Hadjihambi A, Hosford PS, Kasparov S, Gourine AV. Hemichannel-mediated release of lactate. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2015 Oct 23;36(7):1202-1211. <https://doi.org/10.1177/0271678x15611912>
7. García-Martínez R. Ascitis, insuficiencia renal aguda y encefalopatía hepática. *Medicine*. 2016;12(11):617-26. <https://www.medicineonline.es/es-ascitis-insuficiencia-renal-aguda-encefalopatia-articulo-S0304541216300609> <https://doi.org/10.1016/j.med.2016.05.012>
8. Khungar V, Poordad F. Hepatic Encephalopathy. *Clinics in Liver Disease*. 2012 05;16(2):301-320. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2012.03.009>
9. Weissenborn K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs*. 2019;79(1):5-9. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1018-z>
10. Nardone R, Taylor AC, Höller Y, Brigo F, Lochner P, Trinkka E. Minimal hepatic encephalopathy: A review. *Neuroscience Research*. 2016 Oct;111:1-12. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2016.04.009>
11. Córdoba J, Mur R. Hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37(2):74-80. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210570514700731?via%3Dihub> [https://doi.org/10.1016/S0210-5705\(14\)70073-1](https://doi.org/10.1016/S0210-5705(14)70073-1)
12. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014; 60:715. <https://doi.org/10.1002/hep.27210>
13. Aldridgea D, Tranaha E, Shawcross D. Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy: Role of Ammonia and Systemic Inflammation. *J Clin Exp Hepatol*. 2015;5(1):7-20. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2014.06.004>
14. Tapper EB, Jiang ZG, Patwardhan VR. Refining the Ammonia Hypothesis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2015 05;90(5):646-658. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.03.003>
15. Leise M, Poterucha J. Management of Hepatic Encephalopathy in the Hospital. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(2):241-53 [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(13\)01038-0/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(13)01038-0/fulltext)