



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA
ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA**

Autor: Miguel Sainz de la Maza Redondo

D.N.I.: 05314003-Z

Tutor: Olga Serrano Garrote

Convocatoria: febrero de 2015

ÍNDICE

1.- RESUMEN Y OBJETIVO	1
2.- INTRODUCCIÓN.....	2
Concepto	2
Clasificación.....	2
Fisiopatología.....	3
Diagnóstico	5
3.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
4.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN	9
Disminución de la producción y absorción de NH ₃	9
Potenciación del metabolismo tisular de NH ₃	13
Reducción de falsos neurotransmisores	14
Antagonismo en el receptor GABA _A	15
Corrección de la deposición de manganeso en los ganglios basales	15
5.- CONCLUSIÓN.....	16
6.- BIBLIOGRAFÍA	17

1.- RESUMEN Y OBJETIVO

La encefalopatía hepática (EH) es una alteración neuropsíquica potencialmente reversible, que aparece como complicación en enfermedades hepáticas. Aunque la causa fundamental se debe a un aumento de amonemia, el incremento de otros compuestos en sangre puede conducir a esta patología. A pesar de que tradicionalmente el tratamiento de referencia ha sido terapia nutricional junto con antibióticos y disacáridos no absorbibles, recientes estudios ponen en entredicho la utilidad de estos últimos. Asimismo, se postulan como tratamientos alternativos ciertas enzimas como L-ornitina-L-aspartato (LOLA). En esta revisión se tratará el arsenal terapéutico, así como las estrategias disponibles para el tratamiento farmacológico de la EH.

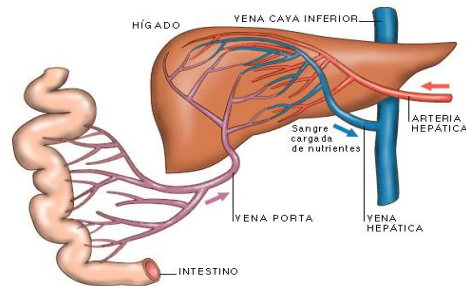
El **objetivo** de este trabajo es revisar las diferentes alternativas terapéuticas disponibles para el tratamiento de los pacientes con encefalopatía hepática (EH) y definir qué lugar ocupan actualmente en el manejo de esta patología

2.- INTRODUCCIÓN

Concepto

La **encefalopatía hepática (EH)** es una alteración neuropsiquiátrica, potencialmente reversible [1], desarrollada en pacientes con algún tipo de insuficiencia hepática. En ella, se produce un acceso de sangre desde el territorio portal a la circulación sistémica exponiendo al cerebro a concentraciones anómalamente altas de sustancias tóxicas como el amonio (**figura 1**), provocando alteraciones en los astrocitos y la neurotransmisión [2]. Es una de las complicaciones mayores de la cirrosis hepática, aunque se puede encontrar, asimismo, en el fallo hepático fulminante así como en pacientes con shunts porto-sistémicos en ausencia de hepatopatía [3].

Figura 1. Flujo sanguíneo fisiológico de sustancias desde el intestino a circulación sistémica. En situaciones de cirrosis o shunts los compuestos alcanzan el torrente sanguíneo sin haber sido correctamente metabolizados.



Clasificación

La EH se puede clasificar de acuerdo a dos criterios: nomenclatura y presentación [4]. Así:

EH por nomenclatura

- **Tipo A.** Asociada a insuficiencia hepática aguda.
- **Tipo B.** Asociada a comunicaciones portosistémicas.
- **Tipo C.** Asociada a cirrosis e hipertensión portal/comunicaciones portosistémicas.

EH por presentación

- **EH esporádica o espontánea.** Determinada por factores precipitantes. Tras su recuperación continúa la ausencia de síntomas de manera indefinida.
- **EH persistente.** Las manifestaciones neurológicas se mantienen pero con oscilaciones de su gravedad. Es dependiente de tratamiento. Puede ser:

- Leve. EH de grado I.
- Grave. EH de grados II-IV.
- **EH mínima (EHM)**. Como primera manifestación de la EH. El paciente no presenta síntomas neurológicos, pero presenta dificultad para superar una serie de test neuropsicológicos, observándose un déficit intelectual, de la memoria a largo plazo y de la capacidad del aprendizaje.

La EHM se ha asociado con una disminución de la supervivencia y empeoramiento de la calidad de vida [5]

Fisiopatología

A nivel molecular, la EH se produce como consecuencia del déficit de depuración de sustancias que ejercen un efecto nocivo a nivel central. Estos compuestos, alcanzan la circulación sistémica debido a la derivación de sangre porto sistémica o a la presencia de una insuficiencia hepática [2]. Si bien el amonio ha sido la principal explicación de la patogenia de la EH, en la última década, se han ido describiendo otros factores que estimulan el desarrollo de dicha enfermedad [1].

Amonio

Se considera el principal responsable del desarrollo de la EH. El amonio es un compuesto neurotóxico cuya procedencia en el organismo es doble [1]:

- A. El metabolismo de la glutamina por parte de los enterocitos del intestino delgado y del colon: la glutaminasa (GLS) lleva a cabo la deaminación de la glutamina.
- B. Hidrólisis de la urea por la microbiota intestinal. Ciertos estudios llevados a cabo en los últimos años, ponen en entredicho que la hiperamonemia de la EH provenga de esta vía ya que se probó que la encefalopatía puede desarrollarse sin la participación de bacterias [6].

El amonio procedente de ambas vías, se reabsorbe hacia la circulación portal y, si hay insuficiencia hepática o shunt vascular, aumenta su concentración en la circulación sistémica produciendo toxicidad cerebral [3].

En individuos sanos, la principal ruta implicada en la eliminación de amonio, es el ciclo de la urea que tiene lugar a nivel hepático. Sin embargo, en pacientes cirróticos,

la detoxificación del amonio, tiene lugar en el músculo a partir de la síntesis de glutamina, en una reacción exactamente opuesta a la de formación de amonio y catalizada por la glutamina sintetasa. [1].

Como consecuencia del paso patológico de amonio a circulación sistémica, se produce una hiperamonemia responsable del hinchamiento anómalo de los astrocitos (**figura 2**) [4]. Estas células, son las únicas capaces de metabolizar el amonio en el cerebro gracias a la glutamina sintetasa que poseen en el retículo endoplasmático. Este enzima, al igual que ocurre en el músculo, partiendo de glutamato y amonio, da lugar a glutamina que, al ser osmóticamente activa, provoca la entrada de agua en el astrocito generando edema (**figura 3**) [7].



Figura 2. Los astrocitos se hinchan como consecuencia de la hiperamonemia.

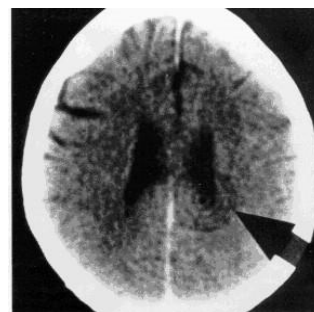


Figura 3. La glutamina es osmóticamente activa, lo que provoca edema cerebral.

Ácido γ -aminobutírico (GABA)

El GABA producido a nivel intestinal puede, de igual forma que el amonio, pasar a circulación sistémica y, de ahí, al cerebro como consecuencia de shunts porto-sistémicos. Concentraciones anómalamente altas de GABA en el cerebro producen una disminución en el nivel de consciencia [2]. Por actuar sobre el receptor del GABA, influyen también las benzodiazepinas endógenas. [2].

Otros compuestos

Se ha visto que los mercaptanos derivados del metabolismo intestinal de la metionina juegan también un papel en la EH, así como el manganeso eliminado por vía biliar que se deposita en los ganglios basales [2] y que se puede ver mediante el aumento de la señal con resonancia magnética nuclear en los ganglios basales, especialmente en el globo pálido (**figura 4**) [8].

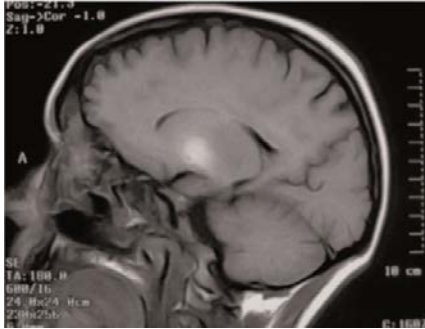


Figura 4. Resonancia magnética nuclear cerebral. Aumento de la intensidad en T1 en globo pálido.

Respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)

La depresión inmunológica que presentan estos pacientes provoca la aparición de infecciones con frecuencia. Durante la infección, las células de la microglía se activan de forma que los astrocitos liberan citoquinas proinflamatorias, fundamentalmente IL-6 y TNF- α que influyen en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica exacerbando las alteraciones neuropatológicas producidas por la hiperamonemia. [7]. Participan, asimismo, las células endoteliales activadas durante la infección, liberando mediadores al cerebro.

Diagnóstico

La primera idea que hay que tener clara, es que no existe un método diagnóstico fiable al cien por cien [2], sino que más bien se trata de un diagnóstico de exclusión [3] en el que se observan signos de enfermedad hepática conjuntamente con manifestaciones neurológicas. Previamente se han descartado otras enfermedades neurológicas que puedan ser la causa de éstas [2].

Para el diagnóstico de una EH, el primer paso es, la observación de una afectación hepática. En cuanto a la afectación a nivel central hay una serie de manifestaciones que se dan en los pacientes con EH y que pueden orientar al facultativo de cara al diagnóstico [4]:

- Manifestaciones clínicas típicas: alteración de la conducta, bradipsiquia, somnolencia, tremor y bradiquinesia. La asterixis es un signo muy característico aunque no exclusivo de éste síndrome (**figura 5**).



Figura 5. En la asterixis se observa un aleteo de muñecas y dedos producido por una breve y rápida relajación de la dorsiflexión de la muñeca.

- Manifestaciones clínicas esporádicas: movimientos anormales, ataxia y disartria.

Se encuentra ampliamente extendido el uso de los criterios de West Haven (**tabla 1**) para el diagnóstico clínico, los cuales evalúan de forma subjetiva el estado mental del paciente, sin embargo, presenta los inconvenientes de dar lugar a variabilidad inter e intraobservador y que la EH de grado I nunca quedaría diagnosticada a través de éstos criterios. [9]. Es por ello, que en multitud de ocasiones se recurre a la evaluación de la EH a través de una manera sistemática como se muestra en la **Tabla 2**.

GRADO 1	Carencia trivial de consciencia Euforia o ansiedad Disminuida duración de atención Disminuida la capacidad para sumar
GRADO 2	Letargia o apatía Cambio ligero de personalidad Comportamiento inadecuado Reducida la capacidad para restar
GRADO 3	Somnolencia a semi-estupor, pero respondiendo a estímulos verbales Confusion Desorientación total
GRADO 4	Coma

Tabla 1. Clasificación clínica de la EH según los criterios de West Haven.

GRADO 0	Ausencia de 3 de los siguientes: Patrón de sueño inverso Trastornos de memoria Errores en hacer cálculos Lentitud en el habla
GRADO 1	Presencia de ≥ 2 de estas anomalías Patrón de sueño inverso Trastornos de memoria Errores en hacer cálculos Lentitud en el habla
GRADO 2	Presencia de ≥ 2 de los siguientes: Letargia Desorientación en el tiempo Flapping tremor (asterixis)
GRADO 3	Presencia de ≥ 2 de los siguientes: Una situación en la que hay que insistir al paciente a abrir los ojos o a ejecutar una orden Desorientación en sitio Desorientación en persona
GRADO 4	Coma

Tabla 2. Exploración sistemática para la clasificación clínica de la EH.

Para identificar las anomalías tanto en la atención como en la función motora fina, se puede recurrir a distintas pruebas neuropsicológicas como la del diseño de bloques, siendo altamente utilizada la prueba de la conexión numérica. Asimismo y siempre teniendo en cuenta su carácter no concluyente, se pueden realizar pruebas de laboratorio que confirmen el daño hepático como un hemograma o la determinación del amoníaco en sangre. De la misma forma, puede ser útil el estudio del

electroencefalograma (EEG), donde es frecuente observar más de un 35% de ondas θ [2].

De cualquier forma, como ya se ha comentado anteriormente, es de capital importancia descartar otras patologías que puedan presentar signos neurológicos similares como el *delirium tremens* o el síndrome de Wernicke. [10]

3.- MATERIAL Y MÉTODOS

Para llevar a cabo esta revisión se realizó una búsqueda bibliográfica en bases de datos de literatura científica destacando la plataforma BUCea del Catálogo Cisne de la Universidad Complutense de Madrid.

Se comenzó con el estudio de artículos en español para conocer el tema y establecer una primera exposición del mismo mediante la búsqueda general de *Encefalopatía hepática*. A continuación, se avanzó hacia literatura en inglés para llevar a cabo un análisis más exhaustivo de la clínica de la patología que nos ocupa acotando la búsqueda mediante *Pathogenesis of hepatic encephalopathy* o, con mayor relevancia debido a la naturaleza de la revisión, *Treatment* o *Drugtherapy of hepatic encephalopathy*.

En la selección de artículos se incluyeron tanto revisiones bibliográficas como estudios clínicos de Servicios de Aparato Digestivo de distintos hospitales universitarios de España así como Institutos de Patología y Universidades de otras partes del mundo.

Para tener una idea más precisa de la evolución del tratamiento, se revisaron artículos desde los años 90 hasta las últimas publicaciones de 2013.

4.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Si bien es cierto que existen tratamientos utilizados en la EH como son el trasplante ortotópico de hígado o la depuración hepática mediante el sistema MARS (molecular adsorbents recirculating system), esta revisión se centra únicamente en la farmacoterapia.

Existen distintas patologías que pueden conducir a un cuadro de EH. La más importante es la cirrosis hepática puesto que la mayor parte de los pacientes desarrollarán complicaciones derivadas de la hipertensión portal, siendo una de las más graves la EH. No obstante, otras alteraciones como el síndrome metabólico o la esteatohepatitis no alcohólica pueden llegar a desembocar en EH. Es por ello, que si se consigue mejorar o estabilizar estos cuadros, pueden no evolucionar a EH. [11].

Aunque no siempre se observa una correlación consistente entre la amonemia y los síntomas de encefalopatía hepática [12], sí se sabe que el amoniaco es la principal neurotoxina que puede conducir a la misma [2]. Es por ello, que el tratamiento de éste síndrome desde su descubrimiento ha estado encaminado a la disminución en sangre de ese compuesto [12]. Hoy en día, y debido a nuevos estudios y descubrimientos, no es la única estrategia terapéutica existente. En este trabajo iremos viendo detalladamente una a una (**Figura 6**)



Figura 6. Secuencia básica en el tratamiento de la EH.

Disminución de la producción y absorción de NH₃

Terapia nutricional

La restricción de la ingesta proteica es una estrategia que persigue la disminución de la producción de amoniaco tanto por parte de los enterocitos como por

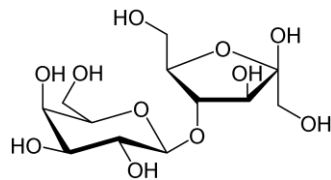
parte de la microbiota colónica [13]. La ingesta de proteínas en pacientes con EH se establece entre 0,8 y 1,0 gramos por kilogramo de peso [12]. En formas leves de EH la restricción de proteínas es innecesaria, mientras que en EH de grado III y IV, deben evitarse temporalmente y reiniciar con de 10 a 20 gramos al día y aumentar gradualmente cada cinco días [2]. Asimismo, los estudios afirman que las proteínas de origen vegetal suelen ser mejor toleradas que las de origen animal debido al mayor contenido en fibra que es no digerible [2, 13].

No obstante, es de una importancia capital no reducir la ingesta de proteínas hasta conseguir un balance nitrogenado negativo debido a que se podría perder masa muscular que, como se comentó en la introducción, supone el tejido principal de eliminación de amoníaco en pacientes cirróticos [1].

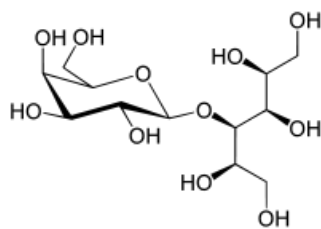
Disacáridos no absorbibles.

La terapia con disacáridos no absorbibles ha sido durante alrededor de 25 años el tratamiento de primera línea [12]. Las moléculas usadas son:

- **Lactulosa (β-galactósido fructosa)**



- **Lactilol (β-galactósido sorbitol)**



El metabolismo de estos compuestos por las bacterias colónicas da lugar a ácido acético y ácido láctico que producen una disminución en el pH [1] que tiene efectos a varios niveles.

Por un lado, produce un desplazamiento del equilibrio en la reacción de formación de amonio:



El amonio generado, produce un aumento en la permeabilidad de las mucosas lo que da lugar a un atrapamiento que disminuye el paso de amoniaco al compartimento vascular [13].

Por otro lado, el ambiente ácido es hostil para las bacterias productoras de amoniaco [1 y 13] que proliferarán menos, mientras que estimulan el crecimiento de bacterias no productoras de ureasa como *Lactobacillus*.

Debido al uso tan extendido en el tiempo de estos compuestos, se tiene gran información sobre ellos y, aunque actualmente su uso el tratamiento de la EH se encuentra en entredicho, son bien tolerados y seguros [2].

La posología del **lactilol** en EH es 0,5-0,7 g/kg/día en 3 tomas con las comidas. [14]. Su uso está contraindicado en casos de hipersensibilidad, obstrucción intestinal y galactosemia. Se debe controlar el nivel de electrolitos. Es un medicamento que



interacciona con neomicina, lo cual es importante debido a que es un antibiótico empleado en el tratamiento de la EH. Entre las reacciones adversas que puede producir el lactilol se encuentran molestias abdominales, principalmente meteorismo y flatulencia [14].

En cuanto a la **lactulosa** en prevención y tratamiento de EH portosistémica, la posología es algo distinta al encontrarse en forma líquida. En adultos se administra 30-45 ml (20-30,15 g) 3 veces al día y se fija hasta conseguir un máximo de 2-3 deposiciones al día. En el caso de niños el cálculo se realiza a partir de la dosis de adultos [14].

Asimismo, en estadios avanzados de EH, en pacientes que no pueden tomarlos por vía oral, se puede administrar como enemas de 200 a 800 gramos de dos a tres veces cada 24 horas hasta la resolución del episodio.



Antibióticos frente a bacterias productoras de ureasa

Neomicina y paromomicina. Pertenecen al grupo de los amoniglucósidos y su acción está basada en la unión a la subunidad 30S del ribosoma impidiendo la síntesis de proteínas y produciendo así la muerte de la bacteria [1]. Puesto que solo se absorbe un porcentaje muy bajo en el tracto gastrointestinal [12], ejercerán su acción sobre el intestino donde producirá irremediamente la muerte de parte de la microbiota y por tanto la producción de amoniaco se verá mermada [1].

La **neomicina** no representa, no obstante, la mejor opción a la hora de elegir antibiótico debido a su ototoxicidad y nefrotoxicidad [1; 2; 13]. Actualmente se reservan para aquellos pacientes que no toleran otros antibióticos.

En cuanto a la posología, la neomicina se ha utilizado a diferentes dosis. Los artículos sobre la EH hablan 2-4 g al día [2], mientras que la información que aparece en su ficha técnica indica, en afecciones hepáticas graves, 4-12 g al día en 2-3 tomas [14]. En el caso de la **paromomicina**, la posología en EH es 4g cada 24 horas administrados en 2-4 tomas durante 5-6 días.

Metronidazol. Este antibiótico se ha mostrado tan eficaz como la neomicina y la paromomicina, pero su elevada absorción y su neurotoxicidad, junto con su metabolismo hepático, que incrementa el riesgo en enfermedad hepática, hacen que actualmente esté en desuso para el tratamiento de la EH [1]. La dosis que aparece en la literatura es 500 mg por vía oral cada 8-12 h [2].

Rifaximina. Es un antibiótico no absorbible derivado de la rifampicina que supone una alternativa probada a dosis diarias de 1200 mg [13]. De hecho, se ha postulado como la mejor alternativa debido a que se puede administrar por vía oral y es un antibiótico de amplio espectro escasamente absorbible (< 0,4%) lo que disminuye la aparición de efectos secundarios y de resistencias [1]. Además no precisa modificación de dosis en caso de afectación renal. Una de las grandes ventajas de su uso es la rapidez de su acción que provoca una disminución del número de bacterias de la microbiota en cuestión de días [1] y presenta un perfil de seguridad favorable.



La rifaximina ha probado mejorar tanto los resultados de los test prismaticos como la calidad de vida y, si bien es cierto que es más cara que los disacáridos no absorbibles, se ha visto que reduce el número de hospitalizaciones y la estancia. La posología con la que se trabaja es 400 mg cada 8 horas durante, al menos, seis meses [1]

Probióticos

La idea de utilizar microorganismos vivos no patógenos presentes en los alimentos para poblar el colon con bacterias no productoras de ureasa se comenzó a poner en práctica hace unos 45 años y se trabajó con *Lactobacillus acidophilus* [13]. El objetivo que se buscaba era mejorar la respuesta inflamatoria y reducir la producción intestinal de amoniaco.



Estos complementos alimenticios son bien tolerados y su índice de complicación es excelente.

Estos productos están compuestos por varias cepas de diferentes probióticos [1]. Es importante mencionar que, si bien, se ha concluido que reducen la concentración de amoniaco, su efecto real en la clínica no está tan claro [15].

Potenciación del metabolismo tisular de NH₃

Tanto la ornitina como el aspartato son sustratos importantes en la conversión metabólica de amonio a urea y a glutamina respectivamente [13] a través de la ruta bioquímica conocida como ciclo de la urea (**Figura 7**).

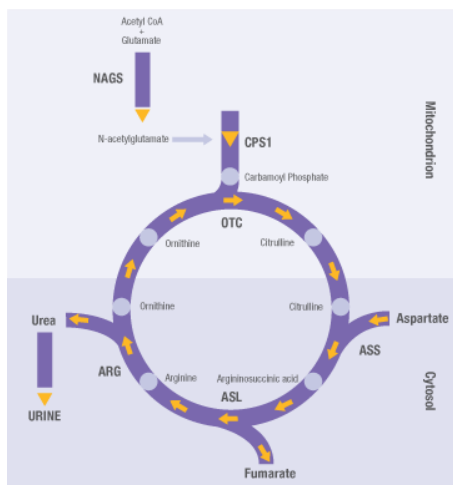
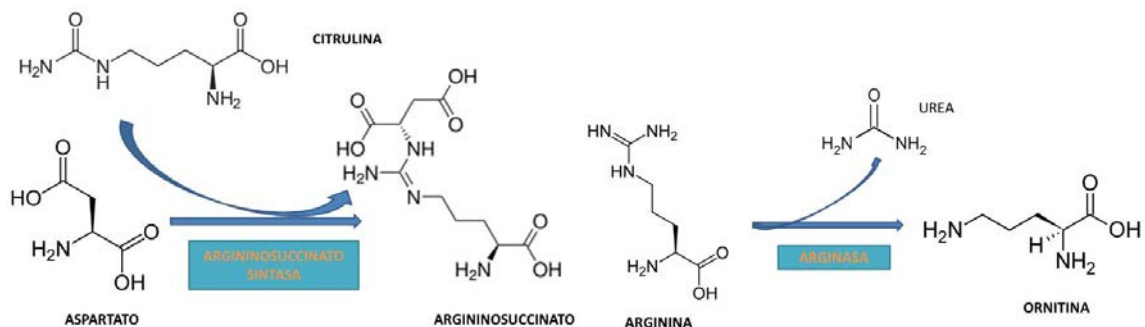


Figura 7. Ciclo de la urea

Las reacciones concretas que tienen lugar son las siguientes:



Ambas reacciones, contribuyen a la formación de urea en el ciclo natural de eliminación de amoníaco. El aspartato de ornitina, por tanto, proporciona sustrato para ambas reacciones de detoxificación [12]. La **L-ornitina-L-aspartato (LOLA)** estimula, por tanto, el ciclo de la urea pero también la síntesis proteica en el tejido muscular [1].



Puede ser administrada tanto por vía oral, a dosis de 3 g tres veces al día, como intravenosa en perfusión, 20g al día (más efectiva, pero menos segura) y ha demostrado mayor actividad que placebo no solo en disminuir la hiperamonemia, sino también en mejorar la capacidad mental [1]. Estos resultados han sido confirmados por un metaanálisis que evaluó la utilidad de LOLA en la EH concluyendo su utilidad en grados I y II, no así en III y IV [16].

Otro tratamiento que se ha probado como efectivo es el basado en la administración de benzoato o fenilacetato que reaccionan con glicina para formar hipurato o con glutamina para formar fenilacetilglutamina [12].

Un fármaco más novedoso, aunque aún solo probado como efectivo en animales, es la **L-ornitina-fenilacetato** que combina ambas estrategias. Al estar compuesto por L-ornitina (componente activo de LOLA) estimula la síntesis de glutamina en el músculo y por fenilacetato, excreta la glutamina dependiente de la L-ornitina por la orina. [1].

Por último, dentro de esta estrategia de estimulación de la eliminación del amoníaco tisular, se puede recurrir a la administración de **zinc**. Este metal, cuya deficiencia es habitual en pacientes cirróticos debido a la pérdida por orina, está relacionado con la actividad de dos de los cinco enzimas que participan en el ciclo de la urea [12]. Se han registrado casos de pacientes con EH en los que ésta ha revertido mediante la suplementación oral con **sulfato de zinc**.

Reducción de falsos neurotransmisores

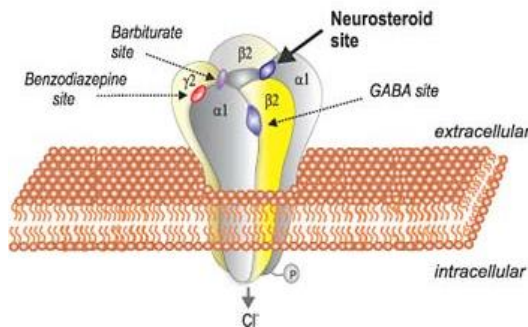
Esta estrategia terapéutica está basada en la hipótesis de que bajas concentraciones de aminoácidos con cadenas ramificadas como leucina, isoleucina o valina y altas concentraciones de aminoácidos aromáticos como la fenilalanina, la tirosina o el triptófano, pueden potenciar la EH mediante la producción de falsos

neurotransmisores. Por tanto, el tratamiento consiste en la administración de formulaciones ricas en aminoácidos ramificados y muy pobres en aminoácidos aromáticos [1]. Sin embargo, los estudios no son concluyentes en cuanto a su posible beneficio en pacientes con EH por lo que se suelen preferir otras alternativas terapéuticas.

Antagonismo en el receptor GABA_A

Las benzodiazepinas (BZD) se unen a un sitio específico del receptor GABA_A distinto al de unión de su ligando natural: el ácido γ -aminobutírico. Se ha visto, que los pacientes con EH presentan en el sistema nervioso central un compuesto similar a las BZD capaz de unirse al receptor de GABA (**figura 8**). [13].

Figura 8. Receptor GABA_A



En base a este hecho, se propuso y testó el uso de antagonistas del receptor GABA_A como el **flumazenilo**. Sin embargo, los resultados de los ensayos con este fármaco en un número reducido de pacientes, no han mostrado una mejora clínica en la mayor parte de los pacientes. [17].

Corrección de la deposición de manganeso en los ganglios basales

La observación clínica revela que los pacientes con cirrosis presentan un acúmulo patológico de manganeso en el globo pálido. Se ha planteado el posible beneficio, aún muy inmaduro, de la quelación de manganeso con EDTA. [13].

5.- CONCLUSIÓN

A pesar de que la EH es una patología relativamente bien conocida que se lleva tratando desde hace décadas, lo cierto es que no se puede afirmar que se disponga de una evidencia definitiva sobre los efectos de los fármacos pertenecientes a las distintas estrategias terapéuticas descritas en esta revisión. Adicionalmente, en los últimos diez años, no han aparecido prácticamente nuevas recomendaciones con respecto al tratamiento de esta patología.

No obstante, respecto a lo que sí hay consenso es a que el tratamiento se debe abordar de acuerdo a tres frentes:

1. Identificación y eliminación, en la medida de lo posible, del factor o factores desencadenantes.
2. Reducir los niveles de amonemia mediante la inhibición de su producción intestinal, la absorción de amonio y la estimulación del metabolismo de dicho compuesto. La terapia estándar incluye principalmente lactulosa, lactitol y rifaximina.
3. Mantener, e incluso mejorar, el estado nutricional del paciente.

6.- BIBLIOGRAFÍA

- [1]. Ampuero-Herrojo J, Romero-Gómez M. **Manejo actual de la encefalopatía hepática.** Revista andaluza de patología digestiva 2012; 35 (5): 378-85.
- [2]. Castellón J, Castro V, Sánchez JC. **Diagnóstico y tratamiento de la Encefalopatía Hepática.** Revista científica ciencia médica 2013; 16 (1): 35-9.
- [3]. Couto I, Tizón MI, Souto J, Bello L. **Encefalopatía hepática.** Cad. Aten. Prim 2009; 16 (4): 300-3.
- [4]. Grande L, Hoyas E, García D, Jover M, Pérez A, Romero-Gómez M. **Encefalopatía hepática.** Revista andaluza de patología digestiva 2009; 32 (2): 121-30.
- [5]. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, et al. **Prognostic significance of encephalopathy in patients with cirrhosis.** J Hepatol. 1999; 30 (5): 890-5.
- [6]. Weber FJL, Veach GL. **The importance of the small intestine in gut ammonium production in the fasting dog.** Gastroenterology 1979; 77:235-240
- [7] Shawcross DL, Shabbir SS, Taylor NJ, Hughes RD. **Ammonia and the neutrophil in the Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis.** HEPATOLOGY 2010; 51 (3): 1062-69.
- [8] Aguilar Reina J. **Encefalopatía hepática.** Medicine 2012. 11 (11): 652-9.
- [9]. Prakash R, Mullen K. **Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy.** D. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2010; 7:515-25.
- [10]. Bustíos C. **Hepatic encephalopathy.** Acta Med Per 2007; 21(1): 40-46.
- [11]. Sanyal AJ, Mullen KD, Bass NM. **The treatment of hepatic encephalopathy in the cirrhotic patient.** Gastroenterology and Hepatology 2010; 6 (4): 1-9.
- [12]. Shawcross D, Jalan R. **Dispelling myths in the treatment of hepatic encephalopathy.** Lancet 2005; 365: 431-33.

[13]. Riordan SM, Williams R. **Treatment of Hepatic Encephalopathy**. The New England Journal Of Medicine 1997; 337 (7): 473-79.

[14]. Vademécum Internacional Medicom. Medimedia-Medicom, S.A.. Madrid 2003.

[15]. McGee RG, Bakens A, Wiley K, Riordan SM, Webster AC. **Probiotics for patients with hepatic encephalopathy**. Cochrane Database Syst. Rev CD008716 (2011).

[16]. Jiang Q, Jiang XH, Xheng MH, Chen YP. **L-ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis**. J Gastroenterol Hepatol. 2009; 24(1): 9-14.

[17]. Grimm G, Ferenci P, Katzenschlager R, et al. **Improvement of hepatic encephalopathy treatment with flumazenil**. Lancet 1988; 98: 29-34.