

Encefalopatía hepática mínima: Características, diagnóstico e implicaciones clínicas

Dr. Aldo Torre Delgadillo,* Dr. Ignacio Guerrero-Hernández,* Dr. Misael Uribe*

* Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México, D.F.

Correspondencia: Dr. Aldo Torre Delgadillo. Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México, D.F. Tel.: 5487-0900 Ext.: 2706. Correo electrónico: detoal@yahoo.com

Recibido para publicación: 15 de enero de 2006.

Aceptado para publicación: 7 de marzo de 2006.

RESUMEN. El término encefalopatía hepática mínima (EHM) se refiere a los cambios sutiles en la función cognitiva, patrones electroencefalográficos, así como a las alteraciones a nivel de homeostasis de neurotransmisores cerebrales, flujo sanguíneo cerebral, metabolismo, y equilibrio de los fluidos plasmáticos que se observan en pacientes con cirrosis, aun cuando no exista una evidencia clínica de encefalopatía hepática. La prevalencia es tan alta como 84% de los pacientes con cirrosis hepática. Esta complicación de la cirrosis generalmente no es perceptible por el médico, y el diagnóstico sólo puede ser establecido mediante pruebas neuropsicológicas y mediciones especiales como potenciales evocados y estudios de imagen como la tomografía por emisión de positrones. El diagnóstico de encefalopatía hepática mínima puede tener implicaciones pronósticas y terapéuticas en pacientes cirróticos. La presente revisión pretende explorar los aspectos clínicos, terapéuticos, diagnósticos y pronósticos de esta complicación.

Palabras clave: cirrosis hepática, encefalopatía, encefalopatía hepática mínima.

El término encefalopatía hepática mínima (EHM) se refiere a los cambios sutiles en la función cognitiva, patrones electroencefalográficos, así como a las alteraciones a nivel de homeostasis de neurotransmisores cerebrales, flujo sanguíneo cerebral, metabolismo, y equilibrio de los fluidos plasmáticos que se observan en pacientes con cirrosis, aun cuando no exista una evidencia clínica de encefalopatía hepática (EH). La ausencia clínica de EH es el punto clave en el diagnóstico de EHM y puede ser determinada mediante una valoración detallada de la historia del paciente, así como una valoración completa del estado de conciencia y cognitivo, así

SUMMARY. The term minimal hepatic encephalopathy (MHE) refers to the subtle changes in cognitive function, electrophysiological parameters, cerebral neurochemical/neurotransmitter homeostasis, cerebral blood flow, metabolism, and fluid homeostasis that can be observed in patients with cirrhosis who have no clinical evidence of hepatic encephalopathy; the prevalence is as high as 84% in patients with hepatic cirrhosis. This cirrhosis complication is generally not perceived by physician, and diagnosis can only be made by neuropsychological tests and other especial measurements like evoked potentials and image studies like positron emission tomography. Diagnosis of minimal hepatic encephalopathy may have prognostic and therapeutic implications in cirrhotic patients. The present review pretends to explore the clinic, therapeutic, diagnosis and prognostic aspects of this complication.

Key words: Cirrhosis, encephalopathy, minimal hepatic encephalopathy.

como de la función motora. Las características neurofisiológicas de la EHM parten de un desorden de la función ejecutiva, particularmente de la función selectiva y velocidad psicomotora; sin embargo, otras anomalías también pueden observarse.

En diferentes estudios usando valoraciones electroencefalográficas y psicométricas, la prevalencia de EHM entre pacientes con cirrosis oscila en un margen de 30 a 84%.¹⁻³ A pesar de que algunas evidencias apuntan que el diagnóstico de EHM puede ser importante, la mayoría de los médicos considera de poca relevancia su diagnóstico. Este punto de vista nace de la confusión gene-

rada en múltiples estudios donde existió una falta de separación entre los hallazgos fisiopatológicos significativos y las observaciones clínicas relevantes. El enlentecimiento psicomotor, déficit de atención, percepción visual y habilidades visuconstructivas son factores clave, mientras que el desempeño motor siempre se encontrará alterado en estos pacientes.⁴⁻⁵ La encefalopatía hepática mínima puede condicionar la inhabilidad del paciente para conducir un vehículo motorizado y es un factor predictor importante del desarrollo de encefalopatía hepática.^{6,7}

DEFINICIÓN DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA

El término encefalopatía se refiere a una reacción aguda del cerebro a agentes nocivos en ausencia de inflamación o deterioro de la función cerebral o su estructura de acuerdo con el estado previo. Esta definición puede ser apropiada para las anomalías cerebrales que se presentan en pacientes con cirrosis, reflejando la presencia de falla hepatocelular y cortos circuitos sistémico-portales, con subsiguiente alteración de la función neuronal y metabolismo, cambios en los astrocitos, depósito cerebral de Mg, edema cerebral, y pérdida neuronal, pero nunca presencia de inflamación.⁸

La EHM no es perceptible para el médico al examen físico e interrogatorio de costumbre. Por esta razón, el diagnóstico requiere la realización de pruebas especiales en sujetos que no aparentan alteraciones, y que, sin embargo, pueden sufrir este desorden, contrariamente a

los pacientes con encefalopatía clínicamente evidente, estos pacientes manifiestan un síndrome neuropsiquiátrico que comprende un amplio espectro de desórdenes motores y mentales,⁹ que de acuerdo con la clasificación actual propuesta para la encefalopatía hepática, ésta correspondería al tipo C (*Cuadro 1*). Los cambios en la función motora incluyen rigidez, desórdenes para articular palabras, así como temblor inducido tanto por movimiento como en ausencia del mismo, movimientos diadoco-cinéticos retardados, movimientos coreoatéticos, asterixis, hiper o hiporreflexia, y síntomas focales transitorios.¹⁰

PREVALENCIA E HISTORIA NATURAL

En diferentes estudios usando valoraciones psicométricas y electroencefalográficas, la prevalencia de EHM entre los pacientes con cirrosis ha sido encontrada entre 30 y 84% como ya se comentó.^{1,3,11} El factor que determina la historia natural o progresión de la EHM se desconoce hasta la fecha. En un estudio hindú, dos grupos de pacientes con cirrosis, con y sin EHM fueron seguidos por un periodo de 3-8 meses para encontrar si la EHM persistía, se resolvía, aparecía de novo, de forma más importante o evolucionaba hacia EH. Durante el periodo de seguimiento de 5.4 ± 1.3 meses, se encontró que la función hepática valorada mediante el puntaje de Child fue el determinante más importante de la historia natural de EHM. Pacientes con mejor función hepática eran quienes presentaban menores episodios de EHM, con menor número de pruebas anormales, así mismo,

CUADRO 1
NOMENCLATURA PROPUESTA PARA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

• EH tipo	Nomenclatura	Subcategoría	Subdivisiones
A	EH asociada con insuficiencia hepática aguda		
B	EH asociada con bypass porto-sistémico y no enfermedad intrínseca hepática.		
C	EH asociada con cirrosis e hipertensión portal o shunts porto-sistémicos	EH episódica EH persistente EH Mínima	Precipitada Espontánea Recurrente Leve Severa Tratamiento dependiente

dentro de este grupo de pacientes sólo uno (2.9%) desarrolló encefalopatía hepática. En contraste, aquellos pacientes con puntaje de 9 o mayor presentaron una prevalencia mayor de EHM, con una alta tasa mayor de pruebas positivas, y comúnmente (26.3%) desarrollaron una encefalopatía hepática, generalmente precipitada por una complicación asociada de la cirrosis.¹² La encefalopatía hepática mínima parece ser un útil indicador de la reserva hepática. La relación con el desarrollo de encefalopatía hepática parece estar asociada con la función hepática de base. Aquellos pacientes con una función hepática más deteriorada tendrán mayor probabilidad de desarrollar encefalopatía hepática en el contexto de una complicación como pudiera ser el sangrado gastrointestinal, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, que aquéllos con una mejor reserva hepática, mientras que aquéllos con ausencia de EHM no desarrollan encefalopatía hepática aún en el contexto de dichas complicaciones.¹²

DIAGNÓSTICO DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA

El diagnóstico de EHM ha sido un área de intensas investigaciones durante las dos últimas décadas. Las pruebas diagnósticas empleadas para la detección de EHM incluyen valoraciones neuropsicológicas y electroencefalográficas. La alteración más temprana en el estado mental puede ser detectada por las pruebas neuropsicológicas, pero estas pruebas, sin embargo, pueden ser influenciadas por la edad, educación, antecedentes socioculturales y repetición de las pruebas.¹³⁻¹⁵

Para el diagnóstico, debemos hacer un énfasis en el examen y búsqueda de cambios sutiles en la vida diaria, como una disminución en el nivel de energía; alteraciones en el ciclo sueño-vigilia; deterioro cognitivo, estado de conciencia o de la función motora. Por lo tanto, en el examen del estado mental deberá haber una evaluación cuidadosa del estado de conciencia, atención y capacidad de cooperación con el examinador, la velocidad con la que las tareas son completadas y el efecto sobre las actividades de la vida diaria. El examen neurológico generalmente es normal, los nervios craneales son normales; sin embargo, la disartria e hipomimia pueden estar presentes. Suele ser necesario el examen minucioso para observar movimientos anormales como tremor o asterixis. Anormalidades sutiles pueden ser evidentes en el examen motor como son el incremento del tono muscular, reducción de la velocidad de respuesta o movimientos alternantes torpes, ataxia, e incremento en los

reflejos tendinosos profundos, así como disminución de los reflejos posturales. Ante la evidencia de una focalización, se deberá descartar otro diagnóstico. Un examen neurológico exhaustivo que valore la conciencia, la orientación, función cognitiva, así como la función motora y sensitiva de forma conjunta con el conocimiento de los antecedentes del paciente son necesarios para llegar al diagnóstico de encefalopatía hepática. Un punto importante es que deberá establecerse de forma previa la ausencia de enfermedades neurológicas asociadas.

Teniendo en cuenta lo anteriormente comentado, ahora comprendemos que es necesario el desarrollo de pruebas neuropsicológicas para el diagnóstico de EHM. A este respecto se han desarrollado numerosos estudios para caracterizar el perfil neuropsicológico y la prevalencia de déficit cognitivo en pacientes con cirrosis. Actualmente estas pruebas consisten en la aplicación de una serie de baterías neuropsiquiátricas cortas con énfasis en la detección de dominios frecuentemente anormales como la atención y desempeño psicomotor. Las pruebas comúnmente empleadas como la TMT (Trail Making Test) parte A y B, la prueba de símbolos, diseño en bloques, y tiempo de reacción óptimo.¹⁶ En el contexto de repetir las pruebas un factor a controlar es el aprendizaje de los efectos por parte del paciente.

Otra forma de diagnosticar EHM es mediante pruebas computarizadas que valoran diferentes funciones neuropsicológicas. La mayoría de las pruebas valoran la velocidad de procesamiento mental (tiempo de reacción) y la exactitud; sin embargo, varios dominios cognitivos pueden ser evaluados.¹⁷ La prueba de luz oscilante (Flicker) es una de estas pruebas, la cual recientemente ha sido propuesta como método para cuantificar la encefalopatía de bajo grado,¹⁸ dada su capacidad para valorar el grado de vigilia. Las evaluaciones iniciales han mostrado covariaciones entre el índice dado por la prueba de Flicker y la severidad de la encefalopatía. La capacidad de discriminar la luz oscilante se encuentra alterada en los pacientes con cirrosis aun en ausencia de encefalopatía hepática,¹⁹ lo anterior puede reflejar cambios en la función retiniana o bien cambios en el área cortical visual, los cuales pudieran estar relacionados con la presencia de encefalopatía hepática mínima; sin embargo, otras variables confusoras deberán considerarse.

Otras pruebas para el diagnóstico de EHM son el electroencefalograma y los potenciales evocados (PE). La electrogénesis neuronal está influenciada por numerosos factores, incluyendo la presencia de toxinas circulantes, desbalance de electrolitos, y cambios en el sistema metabólico nutricional.²⁰ No es de sorprender, por

lo tanto, que alteraciones en el electroencefalograma y los PE se detecten en pacientes con cirrosis que no presentan alteraciones clínicas evidentes de encefalopatía hepática, en dichos pacientes la electroencefalografía puede mostrar difusión fronto-central de actividad α y β ,²¹ el ritmo alfa puede estar disminuido en frecuencia y puede ser inestable y distribuido en ondas aleatorias en el rango θ sobre ambos hemisferios; raramente anomalías más severas comprenden una disminución difusa de la actividad electroencefalográfica de base en el rango δ .²² El análisis EEG espectral ha mostrado un incremento en el poder relativo de la actividad θ o un decremento en la frecuencia media de dominio de las derivaciones posteriores en 15-39% de los pacientes con cirrosis que no tienen evidencia clínica de encefalopatía.¹ En estos casos, en ausencia de otras causas de las alteraciones observadas en el EEG, se asume que son secundarias a EHM, ya que éstas se correlacionan fuertemente con los niveles plasmáticos de amonio y otros marcadores de disfunción hepática.

Los potenciales evocados representan la respuesta eléctrica que aumenta en relación con estímulos (PE exógenos), o bien a tareas cognitivas pasivas o activas (PE endógenos). Los PE visuales por un destello, respuesta acústica de tallo cerebral, y potenciales evocados somatosensoriales, han sido utilizados en el estudio de la EHM. En estos pacientes un retraso en la conducción de estímulos a nivel del tallo cerebral se ha identificado con la utilización de potenciales evocados auditivos,²⁴ y de la conducción central utilizando PE somatosensoriales. Sin embargo, estos cambios no son específicos, ya que condiciones como el consumo de alcohol,²⁵ o la presencia de diabetes²⁶ podrían condicionar variables confusas en pacientes con cirrosis. Adicionalmente no se ha podido identificar una relación entre la conducción retardada a nivel de tallo cerebral y el grado de disfun-

ción hepática o progreso crónico de la enfermedad hepática.

Los PE endógenos, en principio, reflejan mejor la presencia de EHM, ya que reflejan fenómenos cognitivos, más que estímulos de conducción. De los PE endógenos sólo el P300 ha sido estudiado en pacientes con cirrosis y ausencia de evidencia clínica de encefalopatía. La amplitud de P300 se considera el reflejo de la cantidad de atención que el paciente dedica a una tarea; la latencia es considerada el reflejo de la velocidad para la clasificación de estímulos antes que se ha iniciado un mecanismo de selección de respuesta. Saxena y cols.²⁷ mostraron que la onda P300 fue provocada por un paradigma activo que se encontró alterado en 20 a 80% de los pacientes cirróticos que tenían evidencia clínica de encefalopatía hepática. Ellos también demostraron, en un estudio de seguimiento, que los cambios en la latencia del P300 puede predecir la ocurrencia de encefalopatía hepática²⁷ (Cuadro 2).

OTROS HALLAZGOS EN PACIENTES CON EHM

Numerosas de otras anomalías han sido descritas en pacientes con cirrosis aun en ausencia de evidencia clínica de encefalopatía hepática, las cuales pudieran reflejar el proceso de la enfermedad y pudiesen tener utilidad diagnóstica como parte de una herramienta multidimensional de evaluación.

Como ya se comentó, síntomas extrapiramidales se han observado en pacientes con cirrosis, estos pacientes desarrollan alteraciones de los movimientos disdiadococinéticos, los cuales incrementan su severidad conforme el grado de encefalopatía se incrementa.²⁸ Dicha anomalía comprende una reducción en la frecuencia máxima disdiadococinética, la cual no es debida a una

CUADRO 2
MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE EHM

a) Valoración neuropsicológica formal.	
b) Pruebas neuropsicológicas cortas.	
c) Pruebas computarizadas:	Prueba de Flicker Tiempo de reacción
d) Estudios neurofisiológicos:	EEG EEG espectral Potenciales evocados
e) Diagnóstico por imagen:	Espectroscopia por resonancia magnética Tomografía computada por emisión de foton único Tomografía por emisión de positrones

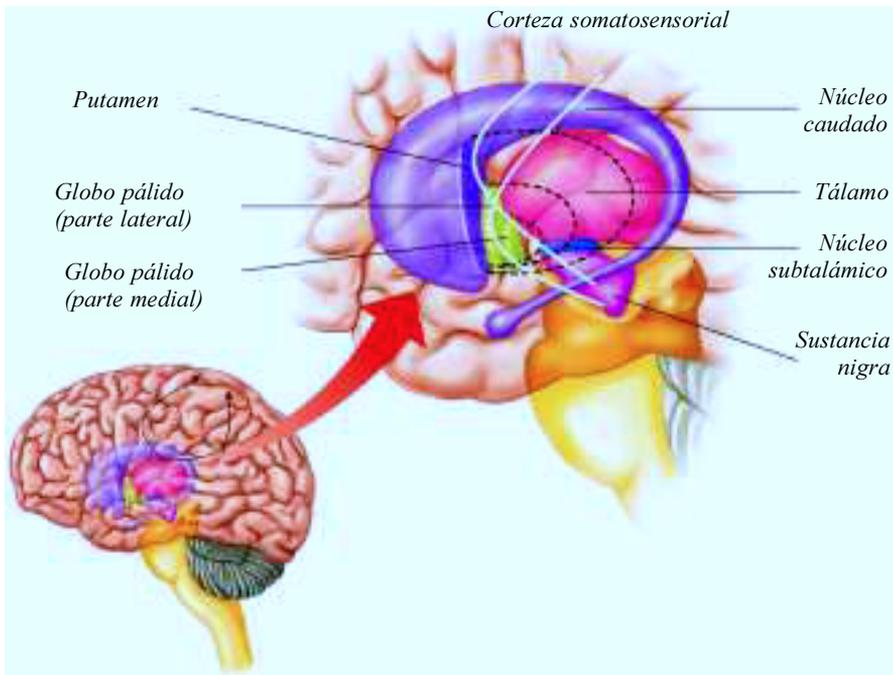


Figura 1. Asas neuronales conectando la corteza frontal y los ganglios basales.

reducción en la velocidad de los movimientos, sino a un retraso en la dirección de cambio de los movimientos.¹⁰ Estos cambios son evidentes con un desorden en el control de los movimientos que difiere de los observados en la enfermedad de Parkinson por la reducción homogénea de la velocidad de los movimientos en esta última. La fisiopatología de esta alteración, sin embargo, aún no se encuentra esclarecida, pero podría estar relacionada con una disfunción en los circuitos de conexión nerviosa en la corteza prefrontal y ganglios basales¹⁰ (Figura 1).

DIAGNÓSTICO MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA Y TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES

La espectroscopia por resonancia magnética (ERM) se ha considerado recientemente como una herramienta diagnóstica de encefalopatía hepática.²⁹ Estudios recientes han investigado cambios en ERM en la corteza visual, materia blanca occipital, región parietal y ganglios basales, observándose un incremento sustancial de concentraciones de glutamina-glutamato y una disminución de las concentraciones de inositol y colina en pacientes con síntomas de encefalopatía hepática.³⁰ Se ha hipotetizado que los efectos metabólicos (predominantemente la hiperamonemia), los cuales ocurren de forma repetida durante el curso de la cirrosis hepática condicionan una disfunción astrogliar, en particular asociada a la al-

teración en el metabolismo de glutamato-glutamina. La normalización de las concentraciones de amonio condiciona una mejoría importante en las funciones cerebrales en algunos pacientes. Otros pacientes han demostrado un deterioro progresivo del desempeño neuropsicológico aun en ausencia de aumento de los niveles de amonio. Recientemente se han demostrado diferencias particulares entre los patrones metabólicos entre la materia blanca y gris asociadas a déficit visuales y motores en pacientes con EHM lo que sugiere que la ERM podría ser considerada de utilidad en el diagnóstico de EHM.³¹

La tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT) y tomografía por emisión de positrones (PET) han mostrado alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr) y metabolismo de glucosa en pacientes con cirrosis.³³⁻³⁴ También se han encontrado diferencias regionales en cuanto a la reducción del FSCr (15% en lóbulo frontal, 12% en lóbulo parietal o 10% en los lóbulos temporales y occipitales). En el caso de EHM una reducción significativa se ha observado en el FSCr a nivel de los lóbulos frontales y parietales. Las porciones de la corteza en el área premotora y áreas parietales en el área derecha de la región del cíngulo bilateral forman un centro de integración de la atención, capacidades analíticas y de respuesta que se encuentran afectados en EHM.³⁵ La organización interna de la región anterior del giro del cíngulo muestra bandas de células alternantes con conexiones hacia la corteza frontal dorsolateral en las regiones bifrontales y biparietales,

especialmente en el hemisferio derecho, en pacientes cirróticos antes de que una alteración cognitiva se vuelva aparente. Sin embargo, la reducción en FSCr en la región anterior del giro del cíngulo puede ser más importante antes de que la disfunción cognitiva se desarrolle en pacientes con EHM.

Otro estudio mostró que los pacientes con EHM tienen una reducción en FSCr en los ganglios basales derechos y regiones frontotemporales bilaterales,³⁷ sugiriendo que el amonio puede ser el responsable de la disfunción cerebral por un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica al amonio.³⁸

Dam y cols. encontraron que la reducción en FSCr mejora significativamente, prácticamente en todas las áreas, posterior a un trasplante hepático.³³ Los hallazgos anteriores indican que las alteraciones difusas en la perfusión cerebral están relacionadas con la enfermedad hepática más que con un daño anatómico irreversible.

CONSECUENCIAS SOCIALES Y DEL COMPORTAMIENTO POR ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA

Son pocos los estudios que evalúan las consecuencias sociales y del comportamiento en pacientes con EHM, como son el efecto sobre conducir vehículos motorizados y cambios en la calidad de vida, así como el pronóstico de estos pacientes en relación con la selección para un trasplante hepático.^{4,39}

Sería de esperarse que los impactos de la EHM sobre las actividades de la vida diaria afectaran el campo neuropsicológico principalmente. Dado el grado subclínico de la EHM, su efecto sobre actividades tales como: ir de compras, contestar el teléfono, tomar un transporte público; o bien actividades básicas de la vida diaria como: vestirse, higiene personal o comer, no se pueden anticipar. Sin embargo, el efecto de la EHM sobre la atención y ejecución de tareas que requieran destrezas psicomotoras puede condicionar un impedimento para la realización de actividades tales como planear un viaje, hacer cuentas, desempeñar un trabajo o manejar un vehículo.⁴⁰

TRATAMIENTO

El beneficio de tratar la EHM se desconoce. No existen datos en cuanto a si el tratar la EHP mejora la calidad de vida o contribuiría a disminuir la latencia de desarrollar encefalopatía hepática.

La evidencia creciente indica que, como en la EH, el amonio es un factor clave en la patogénesis de EHM.^{41,42}

Un aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica al amonio e índice metabólico cerebral de amonio,⁴¹ y señalización cerebral glutamina/glutamato en la espectroscopia por resonancia magnética⁴² se ha documentado en estos pacientes. También ha sido descrito que el amonio induce alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral y metabolismo de glucosa.⁴³

La lactulosa disminuye el pH colónico como resultado de la producción de ácidos orgánicos por la fermentación bacteriana. El decremento en el pH origina un ambiente hostil para la flora productora de ureasa, con especies de *Klebsiella spp* y *Proteus spp*, y condiciona el crecimiento de especies como lactobacilos y bifidobacterias, resultando lo anterior en la reducción de la producción de amonio en el lumen colónico. De forma adicional la acidificación del colon reduce la cantidad de amonio mediante difusión no-iónica.⁴⁴

Sin embargo, la lactulosa tiene un sabor desagradable y puede condicionar flatulencia, diarrea, dolor abdominal y/o malabsorción intestinal, lo cual no contribuiría en mejorar la calidad de vida de los pacientes. Por lo tanto, la lactulosa no sería una terapia óptima para la mayoría de los pacientes con EHM dado sus efectos adversos y costo, particularmente en terapias a largo plazo.

Otro de los tratamientos que se ha propuesto consiste en compuestos probióticos. Jia y cols.⁴⁵ demostraron en ratas que los probióticos disminuyen de forma significativa los niveles de amonio y endotoxemia, así como, disminución de áreas necróticas centrolobulillares y reacción inflamatoria hepática, normalización de la latencia de los potenciales auditivos de tallo cerebral y un decremento de la incidencia de EHM. Los probióticos podrían ser útiles en el tratamiento de la EHM mediante una disminución de la cantidad de amonio y toxinas total en el flujo portal, reducción de la inflamación y estrés oxidativo en los hepatocitos condicionando un aumento de la aclaramiento hepática de amonio y otras toxinas.⁴⁶

Liu, et al.⁴⁷ documentaron un aumento de microorganismos patógenos como *E.coli* y *Staphylococcus spp* en pacientes cirróticos con EHM, microorganismos que están involucrados en la producción de amonio. La suplementación simbiótica (fibra+probióticos) por un periodo de 30 días mostró una reducción de las cuentas de *E.coli* y *Staphylococcus spp*, con una disminución concomitante de los niveles de amonio en sangre.

Otras alternativas en el tratamiento de pacientes con EHM que han reportado mejoría en las pruebas neuropsicológicas es el uso de una dieta basada en proteínas de

CUADRO 3
TRATAMIENTO DE EHM

-
- | | |
|----|--------------------------------------|
| a) | Lactulosa. |
| b) | Compuestos probióticos. |
| c) | Compuestos simbióticos. |
| d) | Antibióticos? |
| e) | Flumazenil? |
| f) | Dieta a base de proteínas vegetales? |
| g) | Aminoácidos de cadena ramificada ? |
-

origen vegetal,⁴⁸ aminoácidos de cadena ramificada,⁴⁹ así como la administración de flumazenil⁵⁰ (Cuadro 3).

PRONÓSTICO

Los pacientes cirróticos con EHM desarrollan de forma más frecuentes episodios de EH que aquellos con ausencia de EHM.⁵¹ En un estudio se mostró que la probabilidad de desarrollo de EH en un periodo de tres años fue de 56% en aquellos pacientes con EHM, contra sólo 8% de los pacientes con ausencia de EHM; sin embargo, hasta la fecha se desconoce si el tratamiento de la EHM puede prevenir el desarrollo posterior de EH. Es probable que la EHM sea un marcador de enfermedad hepática avanzada, ya que se asocia a una disminución en la supervivencia,⁵² especialmente en aquellos pacientes con altos niveles de amonio venoso posterior a una carga oral de glutamina.⁵³ Por esta razón la EHM se ha propuesto como un indicador de trasplante hepático. En general, la encefalopatía hepática, aun en su expresión mínima, representa un mal pronóstico, y el trasplante hepático debería ser considerado en su contexto.

CONCLUSIONES

La EHM es frecuente en pacientes con cirrosis hepática, y se puede observar aun en pacientes con Child A. La progresión a EH sobregregada es directamente proporcional al grado de deterioro de la función hepática, sin embargo, el simple hecho de tener EHM condiciona una probabilidad mayor de padecer EH en comparación con aquellos pacientes que no la padecen. La amplia prevalencia de la EHM entre pacientes con encefalopatía hepática impacta de forma adversa la calidad de vida de estos pacientes, al mismo tiempo que condiciona un riesgo para el desarrollo de actividades que requieren destreza, como es el conducir vehículos de motor. El tratamiento de la EHM a largo plazo debe ser reservado, en

la actualidad, para aquellos individuos con EHM persistente en donde no se pueden identificar factores reversibles, especialmente si se verá comprometida la calidad de vida del paciente.

REFERENCIAS

1. Quero JC, Schalm S. Subclinical hepatic encephalopathy. *Semin Live Dis* 1996; 16: 321-8.
2. Dhiman RH, Saraswat VA, Verma M, et al. Figure connection test: a universal test for assessment of mental state. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10: 14-23.
3. Gitlin N, Lewis DC, Hinkley L. The diagnosis and prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in apparently healthy, ambulant, nonshunted patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1986; 3: 75-82.
4. Schomerus H, Hamster W. Quality of life in cirrhosis with minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2001; 16: 37-41.
5. Watanabe A. Cerebral changes in hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 752-60.
6. Watanabe A, Tuchida T, Yata Y, et al. Evaluation of neuropsychological function in patients with liver cirrhosis with special reference to their driving ability. *Metab Brain Dis* 1995; 10: 239-48.
7. Das A, Dhiman RK, Saraswat VA, et al. Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 531-5.
8. Córdoba J, Sanpedro F, Alonso J, et al. 1H magnetic resonance in the study of hepatic encephalopathy in humans. *Metab Brain Dis* 2002; 17: 415-29.
9. Ferenci P, Loockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final report of the working party at the 11th World Congress of Gastroenterology, Vienna 1998. *Hepatology* 2002; 35: 716-21.
10. Joebges EM, Heidemann M, Schimke N, et al. Bradykinesia in minimal hepatic encephalopathy is due to disturbances in movement initiation. *J Hepatol* 2003; 38: 273-80.
11. Yang SS, Wu CH, Chiang TR, et al. Somatosensory evoked potentials in subclinical portosystemic encephalopathy: a comparison with psychometric tests. *Hepatology* 1998; 27: 357-61.
12. Ananya D, Radha KD, Vivek AS, et al. Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis. *J of Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 531-5.
13. Zeneroli M, Ciono G, Ventura P, et al. Interindividual variability of the number connection test. *J Hepatol* 1992; 16: 263-4.
14. Weissenborn K, Ruckert N, Hecker H, et al. The number connection test A and B interindividual variability and use for the assessment of early hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 1998; 28: 646-53.
15. Conn HO. Trailmaking and number connection tests in the assessment of mental state in portal systemic encephalopathy. *Am J Dig Dis* 1977; 22: 541-50.
16. Weissenborn K, Ennen JC, Rückert N, et al. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001; 34: 768-73.
17. Amodio P, Marchetti P, Del Piccolo F, et al. Study on the Sternberg paradigm in cirrhotic patients without hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1998; 13: 159-72.
18. Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, et al. Critical flicker frequency for quantification of low grade hepatic encephalopathy: the diagnostic value of evoked potentials. *J Hepatol* 1995; 22: 101-10.
19. Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, et al. Critical flicker frequency for quantification of low grade hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2002; 35: 357-66.
20. Niedermeyer E. Metabolic central nervous system disorders. In: Niedermeyer E, Lopes Da Silva F (eds.). *Electroencephalography. Basis Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1994, p. 416-31.

21. Kullmann F, Hollerbach S, Holstege A, et al. Subclinical hepatic encephalopathy: the diagnostic value of evoked potentials. *J Hepatol* 1995; 22: 101-10.
22. Amodio P, Marchetti P, Del Piccolo F, et al. Spectral versus visual EEG analysis in mild hepatic encephalopathy. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 1334.
23. Amodio P, Del Piccolo F, Petteno E, et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2001; 35: 37-45.
24. Menhdiratta MM, Sood GK, Sarin SK, et al. Comparative evaluation of visual, somatosensory, and auditory evoked potentials in the detection of subclinical hepatic encephalopathy in patients with nonalcoholic cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 799-803.
25. Suzuki C, Osaki I, Tanosaki M, et al. Peripheral and central conduction abnormalities in diabetes mellitus. *Neurology* 2000; 54: 1932-7.
26. Virtaniemi J, Kuusisto J, Karjalainen L, et al. Improvement of metabolic control does not normalize auditory brainstem latencies in subjects with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Otolaryngol* 1995; 16: 172-6.
27. Saxena N, Bathia M, Joshi YK, et al. Auditory P300 event related potentials and number connection test for the diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. A follow up study. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 322-7.
28. Jover R, Compañy L, Gutiérrez A, et al. Minimal hepatic encephalopathy and extrapyramidal signs in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1599-604.
29. Ross BD, Danielsen ER, Blum S. Proton magnetic resonance spectroscopy: the new gold standard for diagnosis of clinical and subclinical hepatic encephalopathy? *Dig Dis* 1996; 14(Suppl 1): 30-9.
30. Ross BD, Jacobson S, Villamil F, et al. Subclinical hepatic encephalopathy: proton MR-spectroscopic abnormalities. *Radiology* 1994; 193: 457-63.
31. Mechtcheriakov S, Shocke M, Kugener A, et al. Chemical shift magnetic resonance spectroscopy of conjugate grey matter in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Neuroradiology* 2005; 47: 27-34.
32. Weissenborn K, Heidenreich S, Giewekemeyer K, et al. Memory function in early hepatic encephalopathy. *J of Hepatol* 2003; 39: 320-5.
33. Dam M, Burra P, Tedaschi U, et al. Regional cerebral blood flow changes in patients with cirrhosis assessed with ^{99m}Tc-HM-PAQ single photon emission computed tomography: effect of liver transplantation. *J Hepatol* 1998; 29: 78-84.
34. Catafau AM, Kuliesevisky J, Berná L, et al. Relationship between cerebral perfusion in frontal-limbic-basal ganglia circuits and neuropsychologic impairment in patients with subclinical hepatic encephalopathy. *J Nucl Med* 2000; 41: 405-10.
35. Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci* 1990; 13: 25-42.
36. Posner MI. Attention in cognitive neuroscience: an overview: the cognitive neuroscience. In: Gazzaniga MS (ed.). Cambridge Massachusetts: MIT press; 1995, p. 615-24.
37. Trzepacz PT, Tarter RE, Shah A, et al. SPECT scan and cognitive findings in subclinical hepatic encephalopathy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994; 6: 170-5.
38. Lockwood AH, Murphy BW, Donnelly KZ, et al. Positron emission tomographic localization of abnormalities of brain metabolism in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1993; 18: 1061-8.
39. Groeneweg M, Quero JC, De Bruijin I, et al. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology* 1998; 28: 45-9.
40. Ortiz M, Jacas C, Córdoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol* 2005; 42: S45-53.
41. Lockwood AH, Yap EW, Wong WH. Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; 11: 337-41.
42. Córdoba J, Alonso J, Rovira A, et al. The development of low grade oedema in cirrhosis is supported by the evolution of (1) H-magnetic resonance abnormalities after liver transplantation. *J Hepatol* 2001; 35: 598-604.
43. Lockwood AH, Yap EW, Rhoades HM, et al. Altered cerebral blood flow and glucose metabolism in patients with liver disease and minimal hepatic encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; 22: 331-6.
44. Riordan SM, Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 1997; 337: 473-9.
45. Jia L, Zhang MH. Comparison of probiotics and lactulose in the treatment of minimal hepatic encephalopathy in rats. *World J Gastroenterol* 2005; 11 (6): 908-911.
46. Solga SF. Probiotics can treat hepatic encephalopathy. *Med Hypotheses* 2003; 34: 768-73.
47. Liu Q, Ping Duan Z, Kang Ha S, et al. Synbiotic modulation of gut flora: Effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39: 1441-9.
48. de Bruijin KM, Blendis LM, Zilm DH, et al. Effect of dietary protein manipulation in subclinical portal-systemic encephalopathy. *Gut* 1983; 24: 53-60.
49. Egberts EH, Schomerus H, Hamster W, et al. Branched chain amino acids in the treatment of latent protosystemic encephalopathy. A double-blind placebo-controlled crossover study. *Gastroenterology* 1985; 88: 887-95.
50. Gooday R, Hayes PC, Bzeizi K, et al. Benzodiazepine receptor antagonism improves reaction time in latent hepatic encephalopathy. *Psychopharmacology* 1995; 119: 295-8.
51. Yen CL, Liaw YF. Somatosensory evoked potentials and number connection test in the detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Hepato-Gastroenterol* 1990; 37: 332-4.
52. Romero-Gómez M, Grande L, Camacho I, et al. Altered response to oral glutamine challenge as prognostic factor for overt episodes in patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2002; 37: 781-7.
53. Bustamante J, Rimola A, Ventura P, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999; 30: 890-95.