

# Fisiopatogenia de la Encefalopatía Hepática Cirrótica. Implicaciones en el Tratamiento

Dr. Diego García-Compean \*, Dr. Henri Michel \*

\* Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México. Instituto de Enfermedades del Aparato Digestivo, Hospital Saint-Eloi, Universidad de Montpellier, 34295 Montpellier Cédex 5, Francia

Recibido para publicación: 12-VII-94. Aceptado para publicación: 12-I-95

**RESUMEN Antecedentes:** La encefalopatía hepática (EH) es un síndrome neuropsicológico de origen multifactorial. Desde hace cuatro décadas se han propuesto algunas teorías para explicar la fisiopatogenia, por lo que se han utilizado múltiples tratamientos de acuerdo con los postulados de dichas teorías. **Objetivo:** Exponer y analizar de forma actualizada las teorías más importantes implicadas en la fisiopatogenia de la EH (amonio, mercaptanos, ácidos grasos de cadena corta, falsos neurotransmisores, ácido gamma aminobutírico y benzodiazepinas endógenas). Asimismo, hacer énfasis en la eficacia terapéutica de los diferentes tratamientos a los cuales dichas teorías han dado origen. **Métodos:** Se realizó una intensa revisión bibliográfica utilizando la base de datos Med-Line y Current Contents, poniendo especial énfasis en los artículos terapéuticos publicados en los últimos diez años. **Resultados:** De todas las teorías propuestas, la amoniaca, actualmente "resucitada", parece explicar mejor la fisiopatología de la EH, por lo que los agentes terapéuticos con mayor efectividad son aquellos que reducen su generación y su absorción en intestino, y que aumentan su eliminación renal. Los autores proponen mecanismos de acción del amonio y de la serotonina a nivel de los neurotransmisores, particularmente en la neurotransmisión glutamatérgica excitatoria. **Conclusiones:** Parece ser que el amonio juega un papel preponderante en la fisiopatogenia de la EH. Probablemente existan otros agentes actualmente poco definidos. Los efectos sobre la neurotransmisión quedan por dilucidarse.

**Palabras clave:** Encefalopatía hepática; amonio; falsos neurotransmisores; GABA; benzodiazepinas endógenas; flumazenil; dietas de proteínas vegetales.

**SUMMARY Background:** Hepatic encephalopathy (HE) is a neuropsychologic syndrome associated with multifactorial metabolic disruptions. Several physiopathogenic theories have been proposed. **Objectives:** To review the most important theories (ammonia, mercaptans, short chain fatty acids, false neurotransmitters, gamma-aminobutyric acid, endogenous benzodiazepines) and to analyze the different therapeutic modalities derived from these theories. **Methods:** An intensive bibliographic review was carried out using Med-Line and Current Contents data base. Randomized therapeutic trials published in the last ten years were particularly analyzed. **Results:** From all theories proposed, the revised ammonia theory better explains pathogenesis of HE based on the information about efficacy of anti-ammonia agents. Authors propose a theory in order to explain the effect of ammonia and serotonin in neurotransmission, particularly excitatory glutamatergic neurotransmission. **Conclusions:** It seems that ammonia has a predominant role in pathogenesis of HE. Some other agents may be involved but its nature is not actually defined. Glutamatergic neurotransmission in HE has been recently studied.

**Key words:** Hepatic encephalopathy; ammonia; false neurotransmitters; GABA; endogenous benzodiazepines; flumazenil; vegetable protein diets.

## INTRODUCCION

La encefalopatía hepática (EH) es un síndrome neuropsicológico secundario a la insuficiencia hepá-

tica crónica<sup>1</sup>. Las manifestaciones clínicas son bien conocidas, por lo que su diagnóstico clínico es relativamente sencillo en la mayoría de los casos. Se distingue por 3 estadios clínicos de gravedad cre-

ciente<sup>2</sup>. Durante el estadio I existen trastornos del sueño (insomnio y somnolencia diurna por inversión del ciclo nictameral), un temblor en aleteo de los miembros superiores (asterixis) y cambios en el estado de ánimo. Durante el estadio II se constata una confusión con inicio de coma y asterixis casi permanente. En el estadio III hay coma profundo, inicialmente hipertónico y posteriormente hipotónico. En la fase terminal pueden observarse convulsiones o rigidez de descerebración<sup>3</sup>. El enfermo emana un olor característico en el aliento: "el hedor hepático", el cual se debe a la eliminación pulmonar de mercaptanos, principalmente dimetil sulfóxido<sup>4</sup>. Sin embargo, no es específico de la encefalopatía hepática<sup>5</sup>.

La intensidad de la EH puede determinarse arbitrariamente mediante el índice de encefalopatía hepática, el cual toma en cuenta el estado mental, la asterixis, la prueba de conexión de números, el amonio en la sangre arterial y el electroencefalograma<sup>6</sup>. La prueba de conexión de números mide la capacidad psicológica y neuromuscular del individuo y se considera como una prueba sensible<sup>7</sup>. Este índice no se utiliza en la práctica clínica común debido a su complejidad; sin embargo, es muy útil cuando se desea evaluar objetivamente el efecto de un tratamiento. Alrededor del 60% de los pacientes cirróticos con estado mental clínicamente normal tienen alteraciones de la esfera intelectual, las cuales sólo son puestas en evidencia mediante pruebas psicométricas sofisticadas<sup>8</sup>. Esta condición recibe el nombre de encefalopatía hepática subclínica (EHS)<sup>9</sup>. Los pacientes que la presentan tienen alterada la capacidad para conducir automóviles, manejar maquinaria de trabajo o desempeñar actividades intelectuales, por lo que es necesario hacer el diagnóstico y prescribir un tratamiento<sup>10,11</sup>.

La hiperamonemia es la alteración de laboratorio más frecuente en la EH. Pese a esto, no se correlaciona con la severidad de la EH<sup>12</sup>. El resto de los exámenes sólo reflejan la insuficiencia hepática y ninguno es específico.

El electroencefalograma muestra disminución bilateral y simétrica de la actividad cerebral espontánea y de la reactividad a los estímulos. Las ondas alfa son substituidas por ondas teta y delta bi- o trifásicas<sup>13</sup>. Estos cambios tampoco son específicos.

### FISIOPATOGENIA

Actualmente, la fisiopatogenia de la EH sigue sin definirse; sin embargo, aún persiste el antiguo concepto de que la EH se debe al efecto de sustancias tóxicas que provienen del tubo digestivo, las cuales son transportadas en la vena porta y vertidas en la

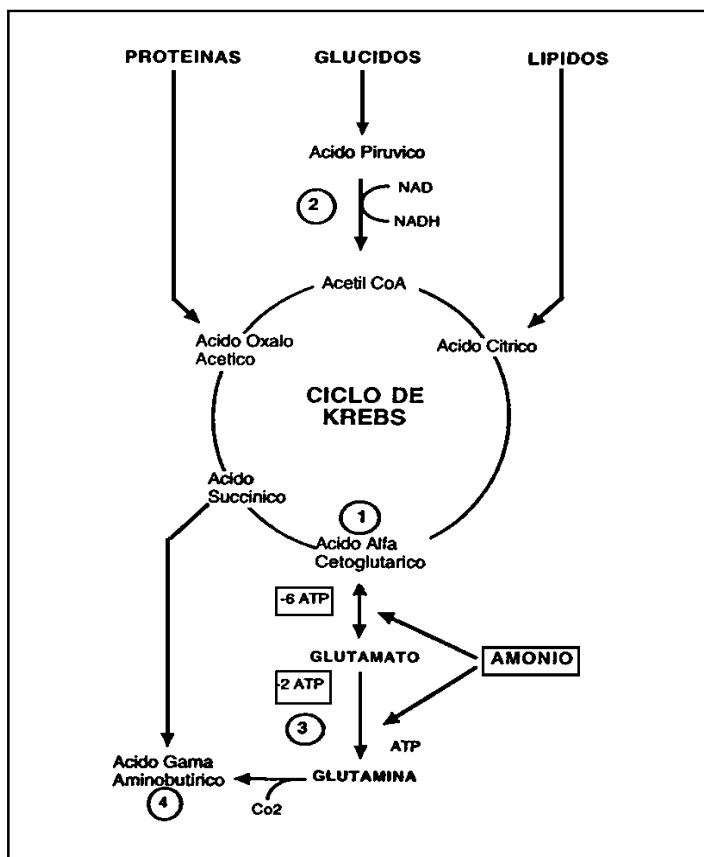
circulación general a través de los puentes intra y extrahepáticos<sup>14</sup>, y posteriormente al cerebro.

Desde hace un siglo se ha intentado identificar la o las toxinas intestinales implicadas. Esta búsqueda ha dado como resultado la identificación de algunas sustancias que se asocian con cierta frecuencia a este síndrome. Sin embargo, hasta la fecha, ninguna ha probado ser la responsable.

Para entender la función psicomotora normal, hay que tomar en cuenta I) la integridad anatómica de las neuronas, II) la suficiencia de la energía cerebral y III) la eficiencia de la neurotransmisión. El trastorno de alguno de estos factores puede producir una encefalopatía<sup>1</sup>.

### I) Integridad anatómica cerebral

Debido a que en algunos padecimientos (accidentes cerebrovasculares, traumatismos craneales, encefalitis, etc...), los cuales se asocian a alteraciones de la conciencia y coma, existen alteraciones orgánicas cerebrales, inicialmente se pensó que la EH se debía a una lesión cerebral. Sin embargo, no existen altera-



**Figura 1.** Toxicidad del amonio en el cerebro: 1) Depleción de ácido alfaacetoglutarico; 2) Trastorno de la descarboxilación del ácido pirúvico; 3) Consumo de ATP en exceso para la desintoxicación del amonio en el proceso de su incorporación al ácido alfaacetoglutarico y al glutamato para formar glutamina; 4) Producción excesiva del ácido gamma-aminobutirico (GABA).

*ciones estructurales cerebrales en la EH.* Sólo se observa hiperplasia de los astrocitos tipo II de Alzheimer (los cuales aumentan en número y tamaño y presentan un núcleo hipertrófico con proliferación de las mitocondrias y del retículo endoplásmico) como un reflejo de hiperactividad metabólica cuyo fin es el de desintoxicar el cerebro de amonio<sup>15</sup>. Puede ocurrir edema cerebral durante la hepatitis fulminante<sup>16</sup>. La ausencia de daño sugiere que la EH es un trastorno metabólico reversible en el 60% de los casos<sup>17</sup>.

## II) Déficit de la energía cerebral

Existen alteraciones del metabolismo energético cerebral en la EH, las cuales están ligadas al exceso de amonio cerebral (*teoría amoniaca antigua*).

El amonio proviene de la degradación de la urea por las bacterias del colon y de la deaminación hepática de 105 aminoácidos, particularmente del grupo A (glicina, serina y treonina). Normalmente, el amonio es utilizado en la síntesis de la urea en el hígado y eliminado en la orina. Esta es la vía más importante de eliminación del amonio. En el cerebro, puesto que no existe ciclo de la urea, el amonio es eliminado por los astrocitos mediante su incorporación al glutamato para formar glutamina. Esta reacción es catalizada por la enzima glutamina sintetasa (GS) y consume ATP (figura 1).

En la insuficiencia hepática crónica, existe disminución de la síntesis de la urea por decremento de la reserva funcional hepática. Además, los puentes portocavales intra y extrahepáticos desvían a la circulación general el amonio absorbido en el intestino. El amonio atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica (BH) y pasa al cerebro, en donde es incorporado a la glutamina, lo cual resulta en un incremento de la concentración de este compuesto en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

La energía que consume el cerebro proviene del catabolismo aeróbico de la glucosa, la cual da lugar a 36 moléculas de ATP en el ciclo de Krebs. El ATP puede disminuir si se consume en exceso o si no se produce debido a un bloqueo del ciclo de Krebs. El consumo excesivo del ATP podría ser secundario al metabolismo cerebral del amonio para incorporarlo a la glutamina, ya que en esta reacción se consumen ocho moléculas de ATP. La deficiencia de ATP podría deberse al bloqueo del ciclo de Krebs por el consumo excesivo de ácido alfa-cetoglutarico por el amonio (figura 1). De igual forma, con base en la teoría de los mercaptanos, habría un consumo excesivo del ATP para transformar la S-adenosil metionina en metionina<sup>18</sup>.

Por otra parte, algunos estudios muestran que el metabolismo energético cerebral evaluado mediante el consumo de glucosa u oxígeno se encuentra reducido<sup>19</sup>. Esta reducción se establece desde el

inicio de la encefalopatía y disminuye aún más a medida que la encefalopatía se agrava. Esto probablemente sería la consecuencia de una disminución de las demandas metabólicas neuronales secundaria a los trastornos de la neurotransmisión serotoninérgica y glutamatérgica provocados por el amonio<sup>20</sup>.

Se ha observado que la concentración de glutamina en el LCR se correlaciona mejor con las manifestaciones clínicas de la EH que la concentración de amonio en sangre<sup>21</sup>.

La facilidad con la cual el amonio difunde a través de la BH podría explicar el hecho de que existe una susceptibilidad variable de los cirróticos a diferentes niveles de amonemia. Sin embargo, hay que recordar que no todos los pacientes con encefalopatía hepática tienen un incremento de la concentración de amonio en sangre y más aún, no todos responden a las medidas terapéuticas tendientes a disminuir la hiperamonemia, por lo que se ha especulado que existen otros factores bioquímicos que intervienen en la fisiopatogenia, los cuales no se han identificado<sup>3</sup>.

Con base en lo anterior Zieve<sup>22</sup>, en 1981, propuso que la EH podría deberse a la participación conjunta de varios agentes químicos con efecto sinérgico a nivel cerebral, particularmente el amonio, los mercaptanos y los ácidos grasos, sobre un terreno facilitador como la hipoxemia, la hipoglucemia, los trastornos electrolíticos y la toxemia bacteriana (*teoría del sinergismo*). Se ha observado que, utilizando curvas de dosis-respuesta en ratas normales, se requieren dosis más pequeñas de metanetiol, ácido octanoico y amonio en forma combinada para causar coma, que las que se requieren cuando se usan individualmente<sup>23</sup>.

Aparte, existe aumento de la concentración plasmática de ácidos grasos de cadena corta y media en pacientes con insuficiencia hepática. La administración de estos ácidos puede producir coma en animales de laboratorio<sup>24</sup>. Es conocido el hecho de que la hemorragia del tubo digestivo precipita la EH en el paciente cirrótico. Se ha observado que en incubaciones fecales con sangre y albúmina se producen ácidos grasos de cadena corta y media (C4-C6) (acetato, propionato, butirato, isobutirato, valerato e isovalerato). Con excepción del acetato, el resto de estos ácidos grasos son tóxicos. La adición de lactulosa a dichas incubaciones inhibe la formación de estos ácidos con excepción del acetato<sup>24,25</sup>. No obstante, en estudios con pacientes cirróticos con o sin EH no se observa diferencia de las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos<sup>26</sup>.

La teoría del sinergismo nació de la inconsistencia fisiopatogénica de los agentes anteriormente señalados (analizados por separado), lo cual induce

**CUADRO 1**  
**ESTUDIOS CONTROLADOS CON SOLUCIONES RICAS EN AMINOACIDOS DE CADENA RAMIFICADA (ACR)**  
**EN EL TRATAMIENTO DE LA ENCEFALOPATIA HEPATICA AGUDA Y CRONICA**

Autor	No. de pacientes	Tipo de EH	Substancia control	Resultados generales
Rossi-Fanelli y cols (1982) (30)	34	aguda	lactulosa	ACR superiores
Wahren y cols (1983) (31)	50	aguda	glucosa	ACR ineficaces
Cerra y cols (1985) (32)	59	aguda	neomicina	ACR superior
Michel y cols (1985) (33)	70	aguda	aminoácidos convencionales	ACR ineficaces
Eriksson y cols (1982) (34)	7	crónica	carbohidratos	ACR ineficaces
Mc Ghee y cols (1983) (35)	4	crónica	caseína	ACR ineficaces
Christie y cols (1985) (36)	8	crónica	caseína	ACR ineficaces

a pensar en el origen multifactorial de la EH y al mismo tiempo explica la gran diversidad de los hallazgos bioquímicos en este síndrome.

**III) Alteración de la neurotransmisión**

Más recientemente, el estudio de la fisiopatogenia de la EH se ha enfocado en las alteraciones de la neurotransmisión inhibitoria y excitatoria gracias al desarrollo de las técnicas de neurofisiología. Así, se ha señalado que la EH podría deberse a una alteración de la neurotransmisión dopaminérgica; al efecto de falsos neurotransmisores que reemplazarían a los verdaderos; al aumento del ácido gamma-aminobutírico (GABA) derivado del intestino, el cual es el principal neurotransmisor inhibitorio del cerebro; al efecto de compuestos benzodiazepínicos de origen endógeno o alimentario relacionados con los receptores GABAérgicos y últimamente, como una revalorización de la teoría amoniacal, al efecto del amonio sobre la neurotransmisión serotoninérgica y glutamatérgica.

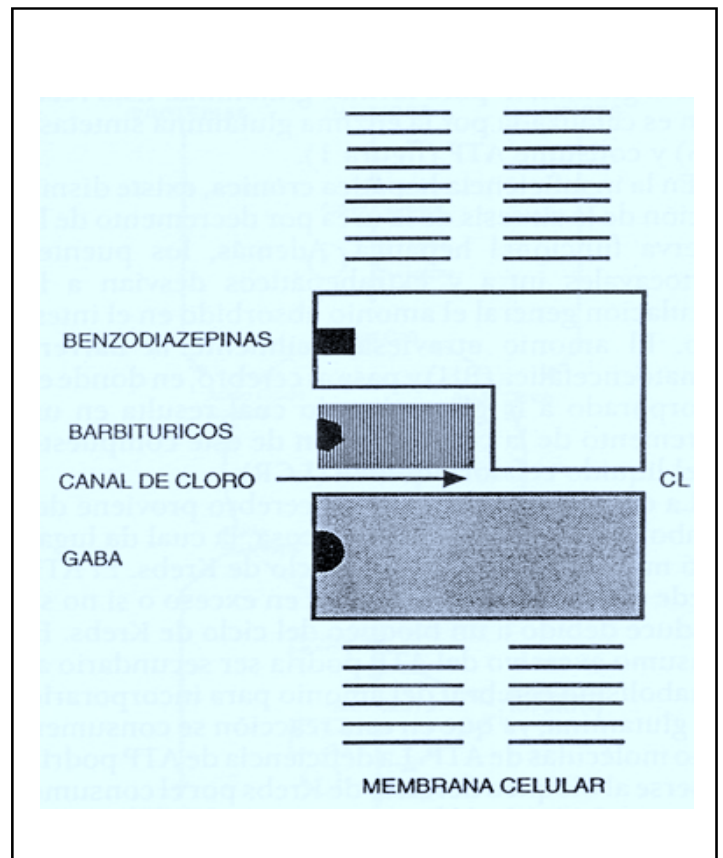
La alteración de la neurotransmisión puede deberse a una modificación de las sustancias neurotransmisoras o a alteración de los receptores postsinápticos.

**1) Modificación de las sustancias neurotransmisoras**

*a) Dopamina y noradrenalina (teoría de los falsos neurotransmisores)*

En 1971, Fisher<sup>27</sup> propuso que en el cirrótico con EH la noradrenalina y la dopamina, neurotransmisores más importantes del sistema nervioso central (SNC), serían desplazados por sustancias con pobre actividad neurotransmisora (octopamina, feniletanolamina y tiramina), las cuales se derivarían de los aminoácidos aromáticos (tirosina y fenilalanina) alimentarios no metabolizados por el hígado insuficiente. A estas sustancias las llamó "falsos

neurotransmisores". Esta teoría dio origen al uso de tratamientos con el propósito de corregir ya sea la neurotransmisión adrenérgica mediante la administración de verdaderos neurotransmisores (L dopa, bromocriptina)<sup>28,29</sup> o el desequilibrio plasmático de



**Figura 2.** Representación esquemática simplificada del complejo ionóforo receptor del GABA, barbitúricos y benzodiazepinas con el canal de cloro. Los ligandos (GABA, barbitúricos o benzodiazepinas), al unirse a los receptores, permiten que los canales de cloro se abran y el cloro pase al interior de la célula. Esto provoca una hiperpolarización de la membrana y depresión de la neurotransmisión.

aminoácidos mediante soluciones ricas en aminoácidos ramificado<sup>30-36</sup>. Los resultados obtenidos con estos tratamientos fueron decepcionantes a pesar de que las soluciones de aminoácidos ramificados corrigieron la relación plasmática de aminoácidos de cadena ramificada/aminoácidos aromáticos (ACR/AAA) (Cuadro 1). Por otra parte, se ha observado que los niveles cerebrales de octopamina, dopamina y noradrenalina son semejantes en los pacientes cirróticos con o sin EH<sup>37</sup> y que no existe correlación entre las manifestaciones clínicas de la EH y el grado de inversión de la relación molar de ACR/AAA<sup>38</sup>.

#### b) *Acido gamma-aminobutírico (GABA) (teoría del GABA)*

El GABA es el neuroinhibidor más importante del SNC. La observación de que el conejo con EH inducida por intoxicación con galactosamina tenía registros de EEG similares a los provocados por agonistas del GABA y benzodiazepinas<sup>39</sup> suscitó el interés por demostrar que el GABA podría estar implicado en la patogenia de la EH. Esta idea fue apoyada por el hecho de que el GABA puede ser sintetizado por las bacterias colónicas<sup>40</sup> y que además se observaron concentraciones plasmáticas elevadas de GABA en los pacientes cirróticos con EH<sup>41,42</sup>. Sin embargo, los métodos inicialmente utilizados para medir el GABA sanguíneo no eran específicos, ya que con frecuencia determinaban también la glutamina<sup>43</sup>. Por otra parte, se demostró que el GABA no atraviesa la barrera hematoencefálica<sup>42</sup> y además no se incrementa en el tejido cerebral de pacientes encefalopáticos en estudios de autopsia<sup>44</sup>.

## 2) Alteración de los receptores postsinápticos

### a) *Receptores GABAérgicos/Benzodiazepínicos*

El receptor GABAérgico se localiza en un comple-

jo macromolecular con sitios de unión para el GABA, las benzodiazepinas y los barbitúricos, con un canal ionóforo para el cloro en la membrana postsináptica<sup>45</sup> (Figura 2). Existen interacciones entre estos tres agentes químicos. La activación del complejo receptor es inducida por la presencia de GABA o de sus agonistas en el sitio de unión correspondiente o por la interacción respectiva de los barbitúricos o las benzodiazepinas en sus sitios de unión en presencia de GABA. Esto da lugar a cambios conformacionales del canal de cloro, lo que conduce a su apertura. Este fenómeno promueve la conductancia de la hendidura sináptica a través de la membrana celular hacia el citoplasma y la transformación de la membrana celular de despolarizada a hiperpolarizada y como resultado la neurotransmisión inhibitoria. Este hecho biológico podría ser la razón por la cual los enfermos cirróticos son más sensibles al efecto de los benzodiazepínicos<sup>45</sup>. Inicialmente, en el conejo con EH se puso de manifiesto un incremento del número de los receptores GABAérgicos<sup>46</sup>. Esto no pudo ser confirmado en el perro con EH<sup>47</sup>. En el ser humano, en un bajo porcentaje de pacientes parecería haber un aumento de la afinidad de los receptores postsinápticos para el GABA durante la EH en estudios I a III y disminución de la afinidad de los receptores postsinápticos durante la EH en estadio IV<sup>48</sup>. Sin embargo, estos resultados no han sido reproducidos en otros estudios en pacientes cirróticos<sup>49</sup>.

La administración excesiva de benzodiazepinas induce trastornos neuropsicológicos que semejan a la EH en sujetos normales. Los cirróticos son muy sensibles a las benzodiazepinas y estos fármacos pueden dar lugar a episodios de encefalopatía. En efecto, existe en el cirrótico en EH un aumento del número de los receptores benzodiazepínicos o una afinidad mayor de estos receptores<sup>50</sup>. Por otro lado,

**CUADRO 2**  
ESTUDIOS SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA EH CON ANTAGONISTAS DE LAS BENZODIAZEPINAS (BZ)

Autor	No. de pacientes	Tipo de estudio	Resultados globales	Observaciones
GRIMM y cols. (1988) (54)	8	Abierto	Mejoría parcial en el 62%	
Bansky y cols. (1989) (55)	14	Abierto	Mejoría parcial en el 64%	3 pacientes intoxicados con BZ
Klotz y cols. (1989) (56)	2	CDCA	No mejoría	
Van Der Rijt y cols. (1989) (57)	9	CDCA	No mejoría	Mejoría en los pacientes adicionales intoxicados con BZ
Pomier-Layrargues y cols. (1994) (58)	11	CDCA vs. placebo	44% de mejoría	Dos de los pacientes intoxicados con BZ

CDCA = *cruzado doble ciego aleatorio*

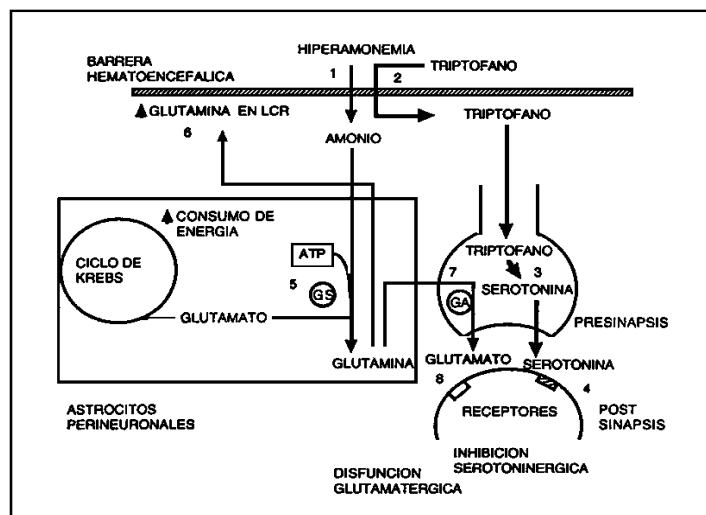
en animales de experimentación y seres humanos cirróticos con EH, se aisló en el líquido cefalorraquídeo una sustancia con actividad benzodiazepínica<sup>51</sup>, por lo que se pensó que esta sustancia, de origen endógeno o alimentario, podría ser la responsable de la EH (*teoría de las endozepinas*)<sup>52</sup>. Esto condujo al uso de antagonistas benzodiazepínicos (flumazenil) en el tratamiento de la EH en el ser humano y en animales de experimentación<sup>53</sup>. Desafortunadamente, los resultados espectaculares de los primeros informes no han podido ser reproducidos en estudios posteriores. En el hombre los resultados son aún más controvertidos (Cuadro 2). En algunos estudios abiertos la eficacia del flumazenil es de 60%<sup>54,55</sup>, mientras que en otros estudios cruzados incluyendo un estudio controlado comparativo con placebo, la eficacia observada es de sólo 27 al 40%<sup>56-59</sup>. Algunos pacientes de los estudios previamente señalados habían ingerido benzodiazepínicos.

#### b) Receptores serotoninérgicos (teoría amoniaca revisada)

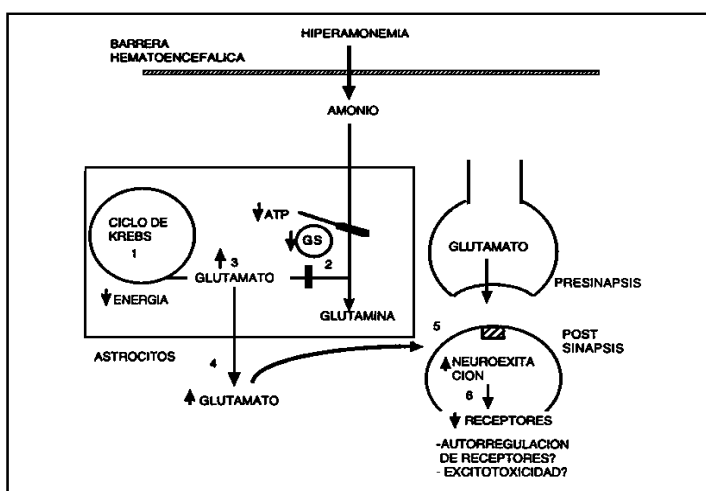
La serotonina es un agente neuroinhibidor cerebral potente. La hiperamonemia provoca un aumento de la captación cerebral de triptófano, el cual es el precursor de la serotonina<sup>60</sup>. En animales de experimentación con EH, existe un incremento de la síntesis de serotonina y de su recambio cerebral a ácido 5 hidroxindolacético (5HIA) en algunas regiones implicadas en el control del sueño<sup>61</sup>. Esto ha podido ser demostrado en el tejido cerebral de pacientes con EH obtenido por autopsia<sup>62</sup>. El trastorno de la transmisión serotoninérgica podría ser un evento inicial en la EH (etapa subclínica). La hiperestimulación de la neurotransmisión serotoninérgica provocaría una disfunción glutamatérgica

#### c) Receptores glutamatérgicos (teoría amoniaca revisada)

El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del cerebro. Su interacción con los receptores específicos en las neuronas postsinápticas es responsable de muchas funciones neurológicas<sup>63</sup>. La importancia de la neurotransmisión glutamatérgica y de los receptores al glutamato se puso en evidencia al observarse que la inhibición del sistema reticular activador causada por la ketamina se debía a la modificación de los receptores glutamatérgicos<sup>64</sup>. En efecto, en pacientes cirróticos fallecidos por coma hepático existe una disminución de la actividad de la GS en los astrocitos localizados en el núcleo caudado<sup>65</sup>. Esto posiblemente es secundario a una disminución del ATP necesario para el funcionamiento de la vía metabólica glutamato-glutamina catalizada por la GS o bien al daño a los astrocitos por el exceso de



**Figura 3a.** En la fase inicial el amonio difunde fácilmente a través de la barrera hematoencefálica (1), lo cual facilita la captación cerebral de triptófano (2). Este es captado por las neuronas y metabolizado a serotonina (3). La serotonina se libera al espacio sináptico provocando un incremento de la neurotransmisión serotoninérgica, la cual podría estar involucrada en la alteración del patrón del sueño. Por otra parte, el amonio cerebral es depurado en los astrocitos por el glutamato para formar glutamina por actividad de la glutamina sintetasa (GS), lo cual ocasiona un aumento del consumo del ATP (5). La glutamina cerebral se incrementa (6). La glutamina es transformada a glutamato en las neuronas por actividad de la glutaminasa (GA) (7), incrementándose la liberación de glutamato sináptico (8), dando como resultado un aumento de la estimulación glutamatérgica en la membrana postsináptica.



**Figura 3b.** En fases avanzadas existe un déficit de la energía cerebral por exceso de consumo de ATP (1). Esto podría tener como resultado una disminución de la actividad de GS (2), lo cual provocaría una disminución de la depuración astrocítica de amonio y una acumulación intracelular y extracelular de glutamato (3 y 4). El incremento extracelular de glutamato provocaría un incremento en la estimulación glutamatérgica de la membrana postsináptica (5), lo cual a largo plazo tendría como consecuencia una disminución del número de receptores glutamatérgicos (6), probablemente por un mecanismo de autorregulación (down regulation) o excitotoxicidad.

amonio o por el exceso de glutamato extracelular<sup>65</sup>. Estudios con diálisis cerebral in vivo en animales con encefalopatía hepática muestran un incremento de glutamato en el líquido perfundido procedente del espacio extracelular<sup>66,67</sup>. El mecanismo preciso por el cual la neurotransmisión glutamatérgica podría ser afectada se desconoce. Estudios recientes en otros padecimientos neurológicos crónicos han revelado que la hiperestimulación glutamatérgica podría provocar lesión neuronal<sup>68</sup>. Este proceso ha sido acuñado con el nombre de excitotoxicidad<sup>69</sup>. Se ha encontrado una disminución de la densidad de los receptores glutamatérgicos en algunos modelos animales de encefalopatía hepática<sup>70,71</sup>. Esta reducción podría ser secundaria a una autorregulación (down regulation) o a una destrucción por proceso de excitotoxicidad. Actualmente, la cantidad y la afinidad de los receptores glutamatérgicos no se han determinado en el ser humano<sup>72</sup>.

### IMPLICACIONES TERAPEUTICAS

En conclusión, los mecanismos patogénicos precisos de la encefalopatía hepática siguen sin definirse. La teoría amoniaca antigua fue abandonada hace algunas décadas debido a que no explicaba satisfac-

toriamente las anomalías clínicas y biológicas en todos los casos. La teoría de los falsos neurotransmisores tiene solamente valor histórico, por lo que el uso de la L-dopa, la bromocriptina y los aminoácidos de cadena ramificada no se justifica. La teoría del GABA y los receptores benzodiazepínicos carece aún de bases sólidas. En consecuencia, el flumazenil (antagonista benzodiazepínico) tiene una eficacia limitada y sólo debe indicarse en la EH propiciada por la ingesta de sedantes. Recientemente, la teoría amoniaca se ha fortalecido al descubrirse la importancia del metabolismo del amonio cerebral en la neurotransmisión serotoninérgica y glutamatérgica (*Teoría amoniaca revisada*)<sup>72</sup> (Figuras. 3a y 3b).

En una época en la cual se han logrado más avances en la terapéutica que en la fisiopatología de la EH, es importante enfatizar que la mayoría de los tratamientos que han probado ser eficaces reducen los niveles de amonio en sangre: la lactulosa<sup>73-75</sup>, el lactitol<sup>76,77</sup>, la lactosa<sup>78</sup> (mediante incremento de la eliminación fecal de amonio), los antibióticos no absorbibles, como la kanamicina, la neomicina y la vancomicina<sup>79,80</sup> (mediante reducción de la flora bacteriana ureasa-positiva); el benzoato de sodio<sup>81,82</sup> (eliminando amonio mediante una vía alterna para-

CUADRO 3

ESTUDIOS CONTROLADOS CON DIETAS A BASE DE PROTEINAS VEGETALES (PV) EN PACIENTES CON EH CRONICA

Autor	Núm. de pacientes	Tipo de proteína	Dosis de proteína (g/día)	Parámetros de la EH mejorados por las DV	Tolerancia a la proteína	Resultados generales
Greenberger y cols. (1977) (87)	3	PV vs. PA	24-90	PCN, amonio Índice de EH	buena	PV benéficas
Uribe y cols. (1989) (88)	10	PV vs. PA	40-80	Índice de EH	buena	PV benéficas
Bruijn y cols. (1981) (89)	8	PV vs. PA	40-100	EEG	buena	PV benéficas
Kershavarzian y cols. (1984) (90)	6	PV vs. PA	—	EEG, estado mental	buena	PV mejor tolerados
García-Compean y cols. (1987) (91)	20	PV vs. PA	0.8 g/kg/día	PCN, amonio Índice de EH Balance de nitrógeno	buena	PV y fibra benéficas
Bianchi y cols. (1993) (92)	8	PV vs. PA	50	Pruebas psicométricas	buena	PV benéficas

PA = dietas con proteínas animales

PCN = prueba de conexión de números



## Fisiopatogenia de la Encefalopatía Hepática Cirrótica. Implicaciones en el Tratamiento

lela a la del ciclo de la úrea) y quizá el acetato de zinc<sup>83</sup> (estimulando la actividad de algunas enzimas del ciclo de la úrea o a nivel de la neurotransmisión). La lactulosa se considera actualmente como el tratamiento estándar de la EH. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que el lactitol tiene una eficacia similar, pero con menos efectos colaterales (flatulencia, meteorismo, náuseas, diarrea)<sup>77</sup>. La lactosa administrada por vía oral ha demostrado tener la misma eficacia que la lactulosa en sujetos intolerantes (alrededor del 70% de la población en México). Los disacáridos previamente mencionados pueden también utilizarse por vía rectal en enemas en caso de imposibilidad de su uso por la vía oral (coma hepático). La neomicina es un medicamento frecuentemente utilizado en nuestro país. Se trata de un antibiótico no absorbible y se administra a una dosis de 2 a 3 g/día por vía oral. Se ha reportado que el uso simultáneo de neomicina y lactulosa no presenta ninguna ventaja<sup>84</sup>. La eficacia del zinc es aún controvertida<sup>85,86</sup>, por lo que su uso fuera de protocolos de investigación no se justifica. El benzoato de sodio es un medicamento que ha probado ser tan eficaz como la lactulosa y el lactitol en el tratamiento de la EH aguda y crónica. Este medicamento ha sido comercializado en México y actualmente se encuentra en estudio en otros países. Su ventaja radica en su bajo costo (30 veces menor que la lactulosa), lo cual lo hace atractivo para los países en vías de desarrollo.

Las dietas con suplementos de fibra, cuya eficacia en un principio se atribuyó al contenido supuestamente alto en aminoácidos de cadena ramificada de las proteínas vegetales, son efectivas gracias a su contenido alto en fibra soluble (pectinas, mucílagos, gomas), la cual se metaboliza en el colon al igual que los disacáridos (mediante fermentación anaeróbica) e induce el atrapamiento del amonio por las bacterias de la flora intestinal y la disminución de su absorción al producir un medio ácido en el colon. El resultado es un incremento en la eliminación fecal de nitrógeno y disminución de la concentración de amonio en la sangre (Cuadro 3)<sup>87-93</sup>.

Las dietas con suplementos de fibra son útiles en los pacientes con EH crónica y tienen la ventaja de que aparte de ser bien toleradas, permiten una nutrición adecuada, aspecto frecuentemente olvidado. Además, permiten al mismo tiempo el control de la glicemia en pacientes cirróticos diabéticos<sup>94</sup>.

Posiblemente, la patogenia de la EH es de origen multifactorial, en la cual el amonio tiene un papel preponderante en presencia de otras toxinas aún no definidas sobre un terreno facilitador, como la hipoxemia, la hipoglicemia, los trastornos electrolíticos y la toxemia bacteriana. Esto implica que la prevención y la rápida supresión de los factores desencadenantes

de la EH es fundamental en el tratamiento (infección, hipokaliemia, abuso de diuréticos, hemorragia gastrointestinal, constipación crónica, exceso de proteínas en la dieta, etc.). La existencia de otras toxinas podría explicar los casos de EH con amonio plasmático normal o los resistentes a los tratamientos habituales.

En el futuro, la precisión de los factores (además del amonio) que intervienen en la fisiopatogenia de la EH permitirá comprender los mecanismos de resistencia al tratamiento y optimizar la terapéutica de esta complicación de la cirrosis.

### REFERENCIAS

1. Michel H. Physiopathologie et traitement de l'encéphalopathie hépatique. *Encycl Med Chir. Paris. Glandes-Nutrition* 1983;10385:A20-29.
2. García-Compean D, Valadez Castillo R, Barragán RF. Conceptos actuales de la encefalopatía hepática. *Rev Invest Clin* 1990;42(Supl):113-119.
3. Hoyumpa AM, Schenker S. Hepatic encephalopathy. En BERK JE. Ed *Gastroenterology (BOCKUS)*. Philadelphia, WB SAUNDERS, 1985;3084-3110.
4. Chen S, Zieve L, Mahadevan V. Mercaptans and dimethylsulfide in the breath of patients with cirrhosis of the liver. *J Lab Clin Med* 1970;75:628.
5. Conn HO. Assessment of the severity of hepatic encephalopathy. En "Therapy in liver diseases". Rodes J, Arroyo V. Barcelona, Ed. Dayma, España, 1991;277-291.
6. Conn HO, Leew CM, Vlahcevic ZR et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology* 1977;72:573-583.
7. Vargas F, Maldonado H, Uribe M. Pruebas psicométricas: su utilidad en el paciente con encefalopatía. *Rev Gastroenterol Mex* 1981;46:254-259.
8. Huerta E, Uribe M, García-Compean D et al. Visual evoked responses versus standard methods to detect latent portal systemic encephalopathy (abstract). *Hepatology* 1987;7:1063.
9. Gillin N. Subclinical portal systemic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 1988;83:8-11.
10. Morgan MY, Alonso M, Stanger LC. Lactitol and lactulose for the treatment of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. A randomized cross-over study. *J Hepatol* 1989;8:208-217.
11. Schomerus H, Hamster W, Blundk H et al. Latent porta systemic encephalopathy. I nature of cerebral functional defect and their effects on fitness to drive. *Dig Dis Sci* 1981;26:622-30.
12. Maddrey WC, Weber FL. Chronic hepatic encephalopathy. *Med Clin North Am* 1975;59:937-940.
13. Yaar I, Shapiro MB, Pottala EW. Spectral analysis of the EEG in hepatic encephalopathy treated with levodopa. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1981;62:617-625.
14. Zieve L. Hepatic encephalopathy. Summary of present knowledge with an elaboration of recent developments. En Popper H, Schaffner F, eds. *Progress in liver diseases*. Vol. VI New-York: Grune and Stratton 1979; 327-341.
15. Norenberg MD. A light and electron microscopic study of experimental portal systemic (ammonia) encephalopathy. *Lab Invest* 1977;36:617-627.
16. Ware AJ, D'Agostino AN, Combes B. Cerebral edema: a major complication of massive hepatic necrosis. *Gastroenterology* 1971;61:877-884.
17. Borjes P, Faucherre V, Valmier J et al. Cerebral blood flow and



- oxidative metabolism in cirrhotic hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 1985;2:196S.
18. Phear EA, Quebner B, Sherlock S, Summerskill WHJ. Methionine toxicity in liver diseases and its prevention by chlortetracycline. *Clin Sci* 1956;15:93-117.
  19. Hinfelt B, Plum F, Duffy TE. Effects of acute ammonia intoxication on cerebral metabolism in rats with portocaval shunts. *J Clin Invest* 1977;59:386-396.
  20. Hawkins RA, Mans AM. Brain energy metabolism in hepatic encephalopathy. En *Hepatic encephalopathy: Pathophysiology and treatment*. RF Butterworth, G Pomier-Layrargues (eds). Clifton NJ, Humana Press, 1989;159-176.
  21. Zieve L. Hepatic encephalopathy. En *Diseases of the liver*, 5th ed. L. Schiff, ER. Schiff (eds). Philadelphia, Lippincott, 1982;433-459.
  22. Zieve L, Sieve L, Doizaki WM, Gilsdorf R. Synergism between ammonia and fatty acids in the production of coma: implications for hepatic coma. *J Pharmacol Exp Therap* 1974;191:10-16.
  23. Zieve L. The mechanism of hepatic coma. *Hepatology* 1981;1:360-368.
  24. Mortensen PB, Rasmussen HS, Holtug K. Lactulose detoxifies in vitro short-chain fatty acids production in colonic contents induced by blood: implication for hepatic coma. *Gastroenterology* 1988;94:750-754.
  25. Mortensen PB, Holtug K, Bonnen H, Claussen MR. The degradation of aminoacids, proteins and blood to short-chain fatty acids in colon is prevented by lactulose. *Gastroenterology* 1990;98:353-360.
  26. Clausen MR, Mortensen PB, Bendtsen F. Serum levels of short chain fatty acids in cirrhotics and hepatic coma. *Hepatology* 1991;14:1040-1045.
  27. Fischer JE, Baldessarini RJ. False neurotransmitters and hepatic failure. *Lancet* 1971;2:75-80.
  28. Michel H, Solere M, Granier P *et al*. Treatment of cirrhotic hepatic encephalopathy with L-Dopa. A controlled trial. *Gastroenterology* 1980;79:207-211.
  29. Uribe M, Farca A, Márquez MA *et al*. Treatment of chronic portal systemic encephalopathy with bromocriptine. *Gastroenterology* 1979;76:1347-1351.
  30. Rossi-Fanelli F, Riggio O, Cangeano C *et al*. Branched chain aminoacids vs lactulose in the treatment of hepatic coma. A controlled study. *Dig Dis Sci* 1982;27:927-935.
  31. Wahren J, Denis J, Desurmont P *et al*. Is intravenous administration of branched chain aminoacids effective in the treatment of hepatic encephalopathy? A multicenter study. *Hepatology* 1983;3:475-480.
  32. Cerra FB, Cheung NK, Fischer JE *et al*. Disease-specific aminoacid infusion (F080) in hepatic encephalopathy: a prospective, randomized, double blind, controlled trial. *JPEN* 1985;9:288-295.
  33. Michel H, Bories P, Aubin JP *et al*. Treatment of acute hepatic encephalopathy in cirrhotics with a branched chain aminoacids enriched versus a conventional aminoacids mixture. A controlled study of 70 patients. *Liver* 1985;5:282-289.
  34. Eriksson LS, Persson A, Wahren J. Branched-chain amino acids in the treatment of chronic hepatic encephalopathy. *Gut* 1982;23:801-806.
  35. McGhee A, Henderson M, Millikan WJ *et al*. Comparison of the effects of hepatic acid and casein modular diet on encephalopathy, plasma aminoacids and nitrogen balance in cirrhotic patients. *Ann Surg* 1983;197:288-293.
  36. Christie ML, Sack DM, Pomposelli J *et al*. Enriched branched chain aminoacid formula versus a casein basal supplement in the treatment of cirrhosis. *JPEN* 1986;9:671-678.
  37. Cuilleret G, Pomier-Layrargues G, Michel H. Changes in brain catecholamine levels in human, cirrhotic hepatic encephalopathy. *Gut* 1980;21:565-569
  38. González J, García-Compean D, Gil S, Uribe M *et al*. Concentración de aminoácidos plasmáticos y su correlación con encefalopatía hepática (resumen) *Rev Med Int Mex* 1986;2:44.
  39. Schaffer DF, Jones EA. Hepatic encephalopathy and the gamma-aminobutyric acid neurotransmitter system. *Lancet* 1982;i:18-20.
  40. Schaffer DF, Fowler JM, Jones EA. Colonic bacteria: a source of gammaaminobutyric acid in blood. *Proc Soc Exp Med* 1981;167:301-303.
  41. Schaffer DF, Thakur DK, Jones EA. Acute hepatic coma and inhibitory neurotransmission. Increase in gammaaminobutyric acid levels in plasma and receptors in brain. *Gastroenterology* 1980;79:1123-1128.
  42. Baraldi M. Blood brain barrier permability to gammaaminobutyric acid in hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1985;5:343-344.
  43. Ferenci P, Ebner J, Zimmerman C *et al*. Is blood GABA increased in hepatic encephalopathy? (abstract). *Hepatology* 1986;6:1157.
  44. Lavoie J, Guiguere JF, Pomier-Layrargues G, Butterworth RF. Aminoacid changes in autopsied brain tissue from cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *J Neurochem* 1987;49:692-697.
  45. Bakti G, Fisch HV, Kazlganis G *et al*. Mechanism of the excessive sedative response to benzodiazepines: model experiments with triazolam. *Hepatology* 1987;7:629-638.
  46. Schaffer DF, Jones EA. Hepatic encephalopathy and the gamma-aminobutyric acid neurotransmitter system. *Lancet* 1982;2:18-19.
  47. Roy S, Pomier-Layrargues G, Butterworth RF, Heret PM. Hepatic encephalopathy in cirrhotic and portacaval shunted dogs: lack of changes in brain GABA uptake, brain GABA levels brain glutamic acid decarboxylase activity and brain postsynaptic GABA receptors. *Hepatology* 1988;8:845-849.
  48. Ferenci P, Riederer P, Jellinger K *et al*. Changes in cerebral receptors for gamma-aminobutyric acid in patients with hepatic encephalopathy. *Liver* 1988;8:225-230.
  49. Butterworth RF, Lavere J, Guiguere JF, Pomier-Layrargues G. Affinities and densities of high affinity (3H) muscimol (GABA-A) binding sites and of central benzodiazepine receptors are inchanged in autopsied brain tissue from cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1988;8:1084-1088.
  50. Samson Y, Bernuau J, Pappata S *et al*. Cerebral uptake of benzodiazepine measured by positon emission tomography in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 1987;316-414.
  51. Rossle M, Deckert J, Jones EA. Autoradiographic analysis of GABA. Benzodiazepine receptors in an animal model of acute hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1989;10:143-147.
  52. Mullen KD, Martin JV, Mendelson WB *et al*. Could an endogenous ligand contribute to hepatic encephalopathy? *Lancet* 1988;1:457-469.
  53. Pomier-Layrargues G, Guiguere JF, Lavoie J *et al*. Pharmacokinetics of benzodiazepine antagonist Ro 15-1788 in cirrhotic patients with moderate or severe liver dysfunction. *Hepatology* 1989;10:969-972.
  54. Grimm G, Ferenci P, Katzenschlager R *et al*. Improvement of hepatic encephalopathy treated with flumazemil. *Lancet* 1988;2:1392-1394.
  55. Bansky G, Meier P, Riederer E *et al*. Effects of benzodiazepine receptor antagonist flumazemil in hepatic encephalopathy in humans. *Gastroenterology* 1989;97:744-760.
  56. Klotz U, Walker S. Flumazenil and hepatic encephalopathy. *Lancet* 1989;1:155-156.
  57. Van Der Rijt CCD, Schalm SW, Meulstee J, Stijnen TH. Flumazemil therapy for hepatic encephalopathy: a double blind crossover study. *Hepatology* 1989;10:590-595.
  58. Pomier-Layrargues G, Guiguere JF, Lavoie J *et al*. Flumazemil in cirrhotic patients in hepatic coma. A randomized double blind placebo-controlled crossover trial. *Hepatology* 1994;19:32-37.
  59. Cadranel JF, Younsi ME, Pidarb B *et al*. Immediate improvement of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients by flumazemil. Results of a double-blind cross-over study. *J Hepatol* 1991;13(suppl 2):S140.
  60. Jessy J, Mans Am, De Joseph MR, Hawkins RA. Hyperammonemia causes many of the changes found after portocaval shunting. *Biochem J* 1990;272:311-317.
  61. Bergeron M, Swain MS, Reader TA, Grundin L, Butterworth RF. Effect of ammonia on brain serotonin metabolism in relation to function in the portocaval shunted rat. *J Neurochem* 1990;55:222-229.
  62. Bergeron M, Reader TA, Pomier-Layrargues G, Butterworth RF. Monoamines and metabolites in autopsied brain tissue from cirrhotic

## Fisiopatogenia de la Encefalopatía Hepática Cirrótica. Implicaciones en el Tratamiento

- patients with hepatic encephalopathy. *Neurochem Res* 1989;14:853-859.
63. Gasic GP, Hollman M. Molecular neurobiology of glutamate receptors. *Annu Rev Physiol* 1992;54:507-536.
  64. Kemp JA, Foster AC, Wong EH. Non competitive antagonists of excitatory aminoacids. *Trends Neurosci* 1988;11:294-298.
  65. Lavoie J, Guiguere JF, Pomier-Layrargues G, Butterworth RF. Aminoacid changes in autopsied brain tissue from cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *J Neurochem* 1987;42:692-697.
  66. Tossmann U, Delin A, Eriksson S, Ungerstedt U. Brain cortical aminoacids measured by intracerebral dialysis in portocaval shunted rats. *Neurochem Res* 1987;12:265-269.
  67. De Knecht RJ, Schalm SW, Van Der Rijt CCD, Fekkes D, Dalm E, Hekking-Weima I. Extracellular brain glutamate during acute liver failure and during acute hyperammonemia simulating acute liver failure. An experimental study based on in vivo brain dialysis. *J Hepatol* 1994;20:19-26.
  68. Lipton SA, Rosenberg PA. Excitatory aminoacids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med* 1994;330:613-622.
  69. Olney JW. Neurotoxicity of excitatory aminoacids. En: McGeer EG, Olney JW, McGeer PL eds. *Kainic acid as a tool in neurobiology*, New York Raven Press 1978:95-121.
  70. Peterson C, Guiguere JF, Cotman CW, Butterworth RF. Selective loss at NMD sensitive 3H-glutamate binding sites in rat brain following portocaval anastomosis. *J Neurochem* 1990;56:386-390.
  71. Maddison JE, Watson WEJ, Dodd PR, Johnston GAR. The glutamate receptor complex in canine congenital portosystemic encephalopathy (PSE). *J Hepatol* 1990;10:S14.
  72. Guiguere JF, Besnard AM, Lavoie J, Pomier-Layrargues G, Butterworth RF. Activities of glutamate related enzymes in autopsied brain tissue from cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. En *Hepatic encephalopathy: pathophysiology and treatment* (RF Butterworth and G. Pomier-Layrargues eds.), Clifton NJ Humann Press 1989;436-445.
  73. Orlande F, Brunelli E, Benedetti A, Macarri G. Clinical trials of lactulose therapy in hepatic encephalopathy. En Conn HO and Bircher J eds. *Hepatic encephalopathy: management with lactulose and related carbohydrates*. 1st ed. Michigan Medi-Ed Press 1988:191-198.
  74. Mortensen PB. The effect of oral administered lactulose on colonic nitrogen metabolism and excretion. *Hepatology* 1992;16:1350-1352.
  75. Weber FL Jr. The effect of lactulose on urea metabolism and nitrogen excretion in cirrhotic patients. *Gastroenterology* 1979;77:518-523.
  76. Uribe M, Toledo H, Pérez F et al. Lactitol, a second generation disaccharide for treatment of chronic portal-systemic encephalopathy: a double blind, crossover randomized clinical trial. *Dig Dis Sci* 1987;32:1345-1353.
  77. Blanc P, Daures JP, Rouillon JM et al. Lactulose or lactitol in the treatment of chronic hepatic encephalopathy. Results of a meta-analysis. *Hepatology* 1992;16:222-228.
  78. Uribe M. Management of portal systemic encephalopathy with lactose. En *Hepatic encephalopathy: Management with lactulose and related carbohydrates*. H. Conn and J. Bircher. East Lansing Mich Medi Ed Press. 1989;:283-295.
  79. Silen W, Harper HA, Mandsley DL. Effect of antibacterial agents on ammonia production within the intestine. *Proc Soc Exp Biol* 1985; 88:138-140.
  80. Tarao K, Ikeda T, Hayashi K et al. Successful use of vancomycin hydrochloride in the treatment of lactulose resistant chronic hepatic encephalopathy. *Gut* 1990;31:702-706.
  81. Uribe M, Bosques F, Marin E et al. Derivación metabólica del amonio plasmático con benzoato de sodio como método de tratamiento en pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática portosistémica. Informe interino de un estudio multicéntrico doble ciego. *Rev Inv Clin (Méx)* 1990;42:149-154.
  82. Sushma S, Dajarathy S, Tandun RK et al. Sodium benzoate in the treatment of acute hepatic encephalopathy a double blind randomized trial. *Hepatology* 1992;16:138-144.
  83. Reding P, Duchateau J, Bataille CH. Oral zinc supplementation improves hepatic encephalopathy. Results of randomized controlled trial. *Lancet* 1984;2:443-445.
  84. Blanc P, Daures JP, Pierrugues R, Buttigieg B, Hanslik B, Michel H. Treatment of acute hepatic encephalopathy (HE): lactulose-neomycin versus placebo. Randomized bioequivalence assay (abstract). *J Hepatol* 1990 suppl 2, 58.
  85. Riggio, Arlosto F, Merli M et al. Short term oral zinc supplementation does not improve chronic hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 1991;36:1204-1208.
  86. García-Compean D, Pérez-Martínez C, Cuéllar JA, Barragán RF. Concentration sérique du zinc chez les malades cirrhotiques avec et sans encéphalopathie hépatique chronique. Résultats d'une étude prospective. *Gastroenterol Clin Biol* 1994;18:295-296.
  87. Greenberger NJ, Carley J, Schenker S et al. Effect of vegetable and animal protein diets in chronic hepatic encephalopathy. *Am J Dig Dis* 1977;22:845-855.
  88. Uribe M, Márquez MA, García Ramos G et al. Treatment of chronic portal systemic encephalopathy with vegetable and animal protein diets: a controlled crossover study. *Dig Dis Sci* 1982;27:1109-1116.
  89. Bruijn KM, Blendis LM, Zilm DH et al. Effect of dietary protein manipulations in subclinical portal systemic encephalopathy. *Gut* 1983;24:53-60.
  90. Kerhavarzian A, Meek J, Sutton VM. et al. Dietary supplementation from vegetable sources in the management of chronic portal systemic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 1984;79:945-949.
  91. García-Compean D, Uribe M, Rico N et al. Fiber rather than protein determines tolerance to nitrogen load in chronic portal systemic encephalopathy. *Hepatology* 1987;7:1034.
  92. Bianchi GP, Marchessini G, Fabbri A et al. Vegetable vs animal protein diet in cirrhotic patients with chronic encephalopathy. A randomized cross-over comparison. *J Intern Med* 1993;233:385-392.
  93. García-Compean D, Michel H. Protein diets and the cirrhotic patient. *J Intern Med* 1994;236:101-102.
  94. Uribe M, Dibildox M, Malpica S et al. Beneficial effect of vegetable protein diet supplemented with *Psyllium plantago* in patients with hepatic encephalopathy and diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1985;88:901-907.