

Tesis doctoral

**BÚSQUEDA DE NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS
EN LA
ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA**

Macarena Simón-Talero Horga

Director: Víctor Vargas Blasco

Departamento de Medicina,
Facultad de Medicina,
Universitat Autònoma de Barcelona
Barcelona, 2015

I. Introducción

- Encefalopatía hepática ... 5
- Epidemiología y pronóstico ... 7
- Fisiopatología ... 8
- Diagnóstico de la encefalopatía hepática... 9
- Tratamiento ... 11
- Papel de la albúmina en la cirrosis hepática ... 13
- EH y colaterales portosistémicas ... 14
- Dificultad de ensayos clínicos en EH ... 15

II. Justificación de la unidad temática de la tesis... 16

III. Estudio 1 ... 18

Efecto de la albúmina endovenosa en pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática aguda: Estudio doble-ciego aleatorizado.

- Introducción ... 19
- Hipótesis ... 20
- Objetivos ... 20
- Método ... 21
- Resultados ... 23
- Discusión ... 27

IV. Estudio 2 ... 31

Embolización de colaterales portosistémicas de gran tamaño en la encefalopatía hepática refractaria: Estudio multicéntrico de seguridad y eficacia.

- Introducción ... 32
- Hipótesis ... 33
- Objetivos ... 33
- Método ... 34
- Resultados ... 36
- Discusión ... 45

V. Conclusiones ... 47

VI. Bibliografía ... 49

Abreviaturas

EH: Encefalopatía hepática

EHM: Encefalopatía hepática mínima

ALF: Acute liver failure

ACLF: Acute on Chronic Liver Failure

TIPS: Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt

EASL: European Association for the Study of the Liver

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases

CHESS: Clinical Hepatic Encephalopathy Staging Scale

IC: Intervalo de confianza

HR: Hazard ratio

PBE: Peritonitis bacteriana espontánea

HESA: Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm

TNF: Tumor necrosis factor

IL: Interleucina

MDA: Malondialdehído

RI: Rango Intercuartílico

VHC: Virus de la hepatitis C

NASH: Esteatohepatitis no alcohólica

CBP: Cirrosis biliar primaria

I. INTRODUCCIÓN

Introducción

Encefalopatía hepática

La encefalopatía hepática (EH) es una complicación frecuente y una de las manifestaciones más invalidantes de la cirrosis hepática. Se define como la disfunción del sistema nervioso central, secundaria a la insuficiencia hepática y/o a la presencia de colaterales portosistémicas.¹⁻³ Esta extensa definición refleja la existencia de un amplio abanico de manifestaciones neuropsiquiátricas, en relación a los diversos mecanismos fisiopatológicos.⁴ Las manifestaciones clínicas pueden abarcar desde mínimos cambios en la personalidad hasta el coma.¹

Así, la EH presenta una semiología amplia y variada, que se entiende como un continuo de menor a mayor gravedad. En un intento de cuantificar la gravedad, para facilitar el manejo clínico y permitir establecer comparaciones en investigación, las manifestaciones de la EH se han clasificado en diferentes grados, dando lugar a distintas escalas clínicas y neuropsicológicas. La EH mínima (EHM) ha sido definida como aquel grado de EH en el que los pacientes presentan una exploración física normal, evidenciándose sin embargo alteraciones en los test neuropsicológicos, más sensibles. Según las últimas recomendaciones de expertos,⁵ se decidió clasificar la EH como “encubierta” (covert), que comprende la EHM y la EH grado I según la escala West-Haven,⁶ y “clínicamente manifiesta” (overt), que abarca los grados II, III y IV según la escala West-Haven (ver tabla 1).

Escala West-Haven	ISHEN	DESCRIPCIÓN
	Sin EH	Examen físico y tests sin alteraciones
Mínima	"Covert"	Sin evidencia clínica de afectación en el estado mental. Alteraciones en test neuropsicológicos.
Grado I		A pesar de estar orientado en tiempo y en espacio, existen alteraciones cognitivas o conductuales: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Menor capacidad de atención ▪ Euforia o ansiedad ▪ Fallos en operaciones simples (sumas o restas) ▪ Sutil alteración del estado de alerta ▪ Alteraciones del ritmo sueño/vigilia
Grado II	"Overt"	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Letargia o apatía ▪ Desorientación en tiempo ▪ Cambios evidentes en la personalidad ▪ Comportamiento inapropiado ▪ Dispraxia ▪ Asterixis
Grado III		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Desde somnolencia a semiestupor ▪ Respuesta a estímulos conservada ▪ Confusión ▪ Desorientación importante ▪ Comportamiento extraño
Grado IV		Coma

Tabla 1. Clasificación de la EH. Modificado de las guías de la práctica clínica de la asociación europea (European Association for the Study of the Liver; EASL) y americana (American Association for the Study of Liver Diseases; AASLD) publicadas en el año 2014.^{2,3}

La mayoría de las manifestaciones clínicas de esta enfermedad son reversibles y pueden controlarse con el tratamiento adecuado,⁷ aunque trabajos recientes apuntan hacia la existencia de secuelas a nivel cognitivo que no se habían valorado hasta ahora.^{8,9}

En la mayoría de pacientes con cirrosis hepática, la presencia de EH se asocia a un mayor grado de disfunción hepática.⁴ Su aparición confiere mal pronóstico y se asocia a una mayor mortalidad.¹⁰ La presencia de EH influye desfavorablemente en la puntuación de Child-Pugh.^{11,12} Un subgrupo especial

de pacientes son aquellos que desarrollan EH debido a la existencia de colaterales portosistémicas (EH tipo B, ver tabla 2).¹⁻³ En ellos, la aparición de EH no se correlaciona con el grado de insuficiencia hepática y puede existir incluso en ausencia de enfermedad hepática.¹³ En pacientes con mala función hepática, el grado de contribución de las colaterales portosistémicas al desarrollo de EH es difícil de cuantificar.

Por tanto, de acuerdo a la enfermedad subyacente, la EH también puede clasificarse como A, B y C (tabla 2).

Tipo A	Pacientes con ALF o ACLF
Tipo B	Existencia de una o varias colaterales portosistémicas, portadores de un TIPS o de un shunt quirúrgico
Tipo C	Cirrosis hepática

Tabla 2. Clasificación de la EH en función de la enfermedad subyacente. Modificado de las guías de la práctica clínica de la asociación europea (EASL) y americana (AASLD) publicadas en el año 2014.^{2,3}

ALF: Acute Liver Failure. ACLF: Acute on Chronic Liver Failure. TIPS: Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt.

Epidemiología y pronóstico

Determinar la verdadera incidencia y prevalencia de la EH es difícil, debido a las diferencias considerables en gravedad que la EH presenta y a los problemas de establecer el diagnóstico de EHM.¹⁴ La encefalopatía hepática clínicamente manifiesta es un evento que define la fase de descompensación de la cirrosis. La mayoría de los pacientes con cirrosis desarrollará un episodio de EH en algún momento de su enfermedad.¹⁵ La prevalencia de encefalopatía hepática manifiesta en el momento del diagnóstico de la cirrosis es 10-14% en general; del 16-21% en aquellos con cirrosis descompensada y del 10-50% en los pacientes portadores de una derivación portosistémica transyugular (TIPS,

de sus siglas en inglés).^{16,17} Su aparición se asocia con una mayor mortalidad (supervivencia estimada del 42% en el primer año y de 23% en 3 años según datos de Bustamante y colaboradores¹⁰) y con una mayor probabilidad de desarrollar un nuevo episodio: prácticamente la mitad de los pacientes que sobreviven a un episodio de EH presentan una recidiva en el siguiente año.¹⁸ Asimismo la EHM ha sido identificada como uno de los factores que predice el desarrollo de EH clínicamente manifiesta.¹⁹

Fisiopatología de la EH

Su fisiopatología es compleja y aún no está bien definida.²⁰ Aunque son muchos los mediadores implicados, se sabe que el amoniaco desempeña un papel clave.²¹ El amoniaco se metaboliza a nivel de los astrocitos y, a pesar de que no hay consenso en cuanto a su mecanismo fisiopatológico, es posible que las alteraciones a nivel de distintos neurotransmisores induzcan edema astrocitario.^{20,22} En el sistema nervioso central, se producen alteraciones funcionales en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.^{23,24} Diversas técnicas han confirmado la presencia de edema cerebral de bajo grado. Estudios mediante espectroscopía por resonancia magnética muestran un incremento en la señal de glutamina/glutamato junto a un descenso en la señal de myo-inositol. Además, en los últimos años se ha otorgado cada vez más importancia al papel que desempeña el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria sistémica en el desarrollo de EH.²⁵⁻²⁷

Se han identificado múltiples factores que pueden precipitar un episodio de EH, como son el estreñimiento, las infecciones, la hemorragia digestiva, las alteraciones hidroelectrolíticas y el uso de diuréticos o de fármacos hipnóticos sedantes.^{28,29} aunque en muchas ocasiones no es posible distinguir ningún factor responsable.²¹ Estudios in vitro han demostrado que no solo la hiperamonemia, sino también la presencia de hiponatremia, de citoquinas inflamatorias o la administración de benzodiazepinas pueden inducir cierto grado de edema cerebral. Es probable que diferentes neurotoxinas actúen de

manera sinérgica en distintos niveles y que ésta sea la causa de que factores precipitantes tan distintos originen un episodio de EH.

Diagnóstico de la EH

El diagnóstico y seguimiento de la encefalopatía hepática es complejo.²¹ Como ya hemos comentado, la EH engloba un amplio espectro de manifestaciones clínicas, de gravedad muy variable, que pueden interpretarse como un continuo: desde formas asintomáticas sólo detectadas mediante tests neuropsicológicos hasta el coma hepático.¹ Por este motivo, las distintas estrategias diagnósticas abarcan desde sencillas escalas clínicas hasta sofisticados tests psicométricos y neuropsicológicos, además de exploraciones complementarias complejas, como son el electroencefalograma, la resonancia magnética, la espectroscopía cerebral o los potenciales evocados. El uso del test apropiado dependerá del grado de afectación y de la velocidad de instauración de la clínica.^{2,3}

El diagnóstico de EH clínicamente manifiesta se establece mediante el examen físico. Las escalas clínicas se emplean para cuantificar la gravedad. El *gold estándar* utilizado es la escala de West-Haven (tabla 1).⁶ Sin embargo, existen otras escalas que ayudan a caracterizar el grado de EH. La escala CHES (Clinical Hepatic Encephalopathy Staging Scale, ver tabla 3), recientemente validada, consiste en la evaluación de 9 signos sencillos de explorar y que sólo admiten respuestas dicotómicas (presencia/ausencia).³⁰ En los casos con puntuación en las escalas West-Haven o CHES elevadas, se recomienda completar valoración con la escala de coma Glasgow,³¹ de uso generalizado en pacientes con un nivel de conciencia disminuido.

	Puntuación	
	0	1
¿Sabe el mes en el que está (por ejemplo: enero, febrero)?	Sí	No o no habla
¿Sabe el día de la semana en el que está (por ejemplo: jueves, viernes, domingo,...)?	Sí	No o no habla
¿Es capaz de contar hacia atrás de 10 a 1 de forma seguida (sin equivocarse ni pararse)?	Sí	No o no habla
Si se le pide, ¿levanta los brazos?	Sí	No
¿Entiende lo que se le dice? (en función a las respuestas 1 a 4)	Sí	No o no habla
¿El enfermo está despierto y alerta?	Sí	No, está somnoliento o muy dormido
¿El enfermo está muy dormido y cuesta despertarle?	No	Sí
¿Puede hablar?	Sí	No habla
¿Puede hablar bien, se entiende todo lo que dice y no se traba la lengua?	Sí	No habla o no habla bien
Para obtener la puntuación se suma la respuesta a cada una de las preguntas. La mejor puntuación es 0 y la peor es 9.		

Tabla 3. Puntuación según la escala CHESS.

No obstante, algunos de los síntomas o signos clínicos valorados pueden estar sometidos a la interpretación subjetiva del examinador (por ejemplo discreto enlentecimiento psicomotor o la falta de atención cuando es sutil). Esto sucede especialmente al examinar pacientes con EH grado I y es el principal motivo de haber planteado la diferencia entre EH encubierta y clínicamente manifiesta.⁵ Para la valoración de la EHM, en los últimos años se ha desarrollado una extensa batería de pruebas neuropsicológicas (Psychometric Hepatic Encephalopathy Score, Critical Flicker Frequency, Continuous Reaction Time, Inhibitory Control Test, Scan Test,...) cuya aplicación es variable en función de la disponibilidad de cada centro.³²

Además, no hay que olvidar que la EH es un diagnóstico de exclusión.² Existen múltiples procesos neurológicos y muchas otras causas de encefalopatía metabólica que ocasionan síntomas y signos evidenciados en la EH (empleo de alcohol, drogas, fármacos hipnóticos, meningoencefalitis,

alteraciones hidroelectrolíticas, estado epiléptico no convulsivo, enfermedad psiquiátrica, ictus, demencia, neoplasia intracraneal, etc.).

Tratamiento de la EH

El primer objetivo en el tratamiento de la EH consiste en establecer una serie de medidas generales (hidratación, nutrición, protección de la vía aérea) y en realizar una búsqueda exhaustiva del factor precipitante (estreñimiento, infección concomitante, hemorragia digestiva, fármacos sedantes, diuréticos, etc.).^{2,3} Si es posible identificar la causa, se administrará el tratamiento correspondiente.

El tratamiento específico de la EH se basa en la disminución de la concentración plasmática de aquellas sustancias con efecto tóxico sobre el sistema nervioso central. La mayoría de los tratamientos tienen como objetivo reducir la cantidad de amoníaco plasmático.⁴

La disminución en la concentración de amoníaco se consigue mediante la reducción en su producción a nivel intestinal o minimizando su absorción.³³ Actualmente, la primera línea en el tratamiento de la EH tanto aguda como crónica se considera el empleo de disacáridos no absorbibles, lactulosa o lactitol, por su efecto catártico y por la modificación que producen en la flora bacteriana a través de la alteración del pH.³⁴ Varios ensayos clínicos han valorado su eficacia, pero la mayoría eran estudios pequeños, abiertos, con pocos pacientes. Una revisión sistemática Cochrane en la que se analizaban aquellos ensayos clínicos llevados a cabo hasta marzo del año 2003,³⁵ concluyó que el empleo de lactulosa o lactitol ejercía un efecto favorable (riesgo relativo de ninguna mejoría: 0.62; IC 95%: 0.46-0.84). Sin embargo, cuando el análisis se cernía a aquellos estudios de alta calidad metodológica, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre el empleo de lactulosa/lactitol y placebo o la no intervención para pacientes con EH aguda o crónica. No obstante, la práctica clínica habitual seguía favoreciendo su

uso.³⁶ Finalmente, en los últimos años se han publicado estudios que valoran la eficacia de la lactulosa administrada vía oral en la prevención de episodios de EH, con resultados favorables.^{18,37}

La utilización de antibióticos que alteran la flora intestinal ha sido otro pilar en el manejo de la EH,³⁵ pero sus efectos secundarios y la preocupación sobre su empleo a largo plazo ha limitado su uso.⁷ La neomicina fue valorada en estudios pequeños^{38,39} y su eficacia frente a placebo nunca ha sido demostrada.³⁵ Dos ensayos clínicos encontraron igualmente efectivo el empleo de esta medicación frente a lactulosa.^{6,40} Sin embargo, sus potenciales efectos secundarios en forma de ototoxicidad y nefrotoxicidad han restringido su uso. El metronidazol, otro antibiótico que parece eficaz en la reducción de flora productora de amoníaco, se ha relacionado con la aparición de neurotoxicidad periférica.⁴¹ El empleo de vancomicina se ha asociado a la aparición de resistencias bacterianas.⁴²

La rifaximina apenas se absorbe, por lo que su perfil de seguridad es mejor.⁴³ Su tolerancia es excelente y no se ha asociado con interacciones farmacológicas con otros medicamentos ni con la aparición de resistencias bacterianas.⁷ Su acción en el tratamiento de la EH ha sido valorada en varios ensayos clínicos: en ellos se demuestra que la rifaximina es equivalente o superior frente a placebo y frente a disacáridos no absorbibles.⁴⁴ Su eficacia para prevenir la recurrencia de la EH también ha sido demostrada. Bass y colaboradores⁴⁵ llevaron a cabo en un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo en el que incluyeron 299 pacientes. El estudio concluyó que el empleo de rifaximina asociado a lactulosa disminuía el número de episodios de EH respecto a la utilización de lactulosa sola, con un hazard ratio (HR) de 0.42 (IC 95%: 0.28-0.64), siendo necesario tratar a 4 pacientes durante 6 meses para prevenir 1 episodio de EH. Asimismo este estudio mostró que el tratamiento con rifaximina reducía el número de ingresos hospitalarios por EH, con un HR de 0.50 (IC 95%: 0.29-0.87), siendo el número necesario a tratar para conseguir evitar una hospitalización de 9 pacientes. Por todo ello se acepta que la rifaximina es útil añadida a la lactulosa (add-on therapy) para la prevención de la recurrencia de la EH.

Otros tratamientos valorados como los antagonistas de los receptores de benzodiazepinas han demostrado únicamente un efecto transitorio en algunos pacientes.⁴⁶ Los aminoácidos de cadena ramificada no consiguieron reducir la recurrencia de HE.⁴⁷ Respecto a la administración de probióticos, aunque parece que resulta eficaz respecto a placebo en la profilaxis secundaria de nuevos episodios de EH, no ha demostrado diferencias significativas frente al tratamiento con lactulosa.⁴⁸ Otros fármacos como la L-ornitina-L-aspartato (LOLA) precisaría de nuevos estudios que confirmasen su eficacia.³⁴ El empleo de L-ornitina fenilacetato ha demostrado su eficacia en modelo animal y está actualmente siendo valorado en estudios clínicos.^{49,50}

Papel de la albúmina en la cirrosis hepática

La albúmina tiene una estructura compleja y es responsable de múltiples funciones biológicas. En los pacientes con cirrosis hepática, no solo su concentración está disminuida, sino que también su capacidad funcional está alterada.⁵¹ En la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y en el síndrome hepatorenal (combinado con medicación vasoconstrictora) la administración de albúmina aumenta la supervivencia.^{52,53} Asimismo el tratamiento con albúmina ha demostrado beneficios tras paracentesis evacuadoras de gran volumen, gracias a la disminución en el riesgo de desarrollar insuficiencia renal.⁵⁴ Un estudio reciente valoró su eficacia en pacientes con infecciones distintas a la PBE, encontrando una tendencia a incrementar la supervivencia, aunque sin llegar a alcanzar la significancia estadística,⁵⁵ dando pie a nuevos estudios.

Respecto a la EH, un ensayo clínico con una muestra pequeña comparó la eficacia de la administración de albúmina versus un coloide en pacientes que habían presentado EH en el contexto del uso de diuréticos.⁵⁶ En aquellos pacientes que recibieron albúmina se evidenció una recuperación más precoz, además de objetivarse una reducción en los marcadores de estrés oxidativo.

EH y colaterales portosistémicas

En la mayoría de los pacientes, la EH se produce en el contexto de una enfermedad hepática, bien un fallo hepático agudo o por la presencia de cirrosis hepática e hipertensión portal. Sin embargo, existe un grupo de pacientes con función hepática conservada, que presentan episodios de EH recurrente o persistente.⁵⁷ En ellos es frecuente observar la presencia de colaterales portosistémicas de gran tamaño,¹ siendo la situación clínica análoga a la de aquellos pacientes portadores de una derivación portosistémica quirúrgica o de un TIPS.⁵⁸

El tratamiento inicial es similar al del resto de pacientes con EH: además de identificar y corregir el factor precipitante, se administran disacáridos no absorbibles; en un segundo tiempo pueden añadirse antibióticos como rifaximina. Como tratamiento alternativo se ha propuesto la embolización de las colaterales de gran tamaño, procedimiento que se lleva a cabo mediante técnicas de radiología intervencionista, empleando diversos materiales (coils, amplatzer, matrix,...) y mediante distintas vías de abordaje (femoral, transyugular, transparietohepática,...). Sin embargo, la experiencia en este procedimiento se basa en comunicaciones de casos aislados⁵⁹⁻⁶¹ o en series pequeñas,⁶²⁻⁶⁴ con resultados contradictorios.

La primera serie se publicó en 1987 y reunía la experiencia obtenida en la embolización de colaterales de gran tamaño en cinco pacientes afectos de EH recurrente o persistente.⁶² Uno de los pacientes falleció por una hemorragia intraperitoneal tras el procedimiento. Otro falleció 8 meses más tarde por una hemorragia por varices. Los tres restantes presentaron una evolución favorable, sin nuevos episodios de EH.

Sakurabayashi y colaboradores recogieron su experiencia en una serie de 7 pacientes.⁶³ Teniendo en cuenta el riesgo de hemorragia observado en el estudio previo,⁶² los pacientes sometidos al procedimiento no tenían varices esofágicas o éstas eran de pequeño tamaño. Además se emplearon coils para evitar la oclusión completa de la colateral portosistémica, y así minimizar el riesgo de incremento de la presión portal y de hemorragia por varices. Cuatro

de ellos tuvieron una evolución favorable tras la embolización, sin nuevos episodios de EH. Uno de ellos desarrolló ascitis de manera transitoria y varices esofágicas de pequeño tamaño.

En la última serie publicada (7 casos),⁶⁴ se observó recurrencia de la EH en el 100% de la muestra, con un rango de tiempo variable (desde inmediatamente tras el procedimiento hasta los 90 días, con una mediana de 15 días). Otro dato significativo de este trabajo fue la elevada mortalidad registrada: 5 de 7 pacientes, tres de ellos durante los 3 primeros meses (dos pacientes debido a sepsis y el tercero a hemorragia por varices esofágicas). En base a los resultados, los autores recomendaron opciones terapéuticas alternativas como el trasplante hepático, considerando la embolización en aquellos casos muy sintomáticos en los que la realización de un trasplante no fuera posible. Cabe destacar que 5 de los 7 pacientes incluidos presentaban una puntuación C según la escala Child-Pugh, hecho que podría contribuir a explicar la elevada mortalidad.

Dificultad de ensayos clínicos en EH

Llevar a cabo estudios clínicos bien diseñados en EH presenta dificultades importantes.⁵ El grupo de pacientes incluidos suele ser heterogéneo, con distinta función hepática. Es frecuente que los pacientes estén expuestos a diferentes factores desencadenantes. Además, la valoración de la EH implica el empleo entre otras herramientas de escalas neuropsicológicas, en ocasiones sujetas a la interpretación del explorador. Todo ello conlleva que la comparación de estos pacientes entre sí sea complicada.^{2,3} Además, cuando se evalúan los efectos de un tratamiento frente a la EH, es importante considerar el curso fluctuante de la misma y el impacto de tratar los factores precipitantes.³⁵

II. JUSTIFICACIÓN DE LA UNIDAD TEMÁTICA DE LA TESIS

Justificación

La EH es una complicación frecuente de la cirrosis hepática. Se puede presentar de forma episódica, recurrente o persistente. Implica una alta morbimortalidad y merma considerablemente la calidad de vida de los pacientes. Además, la EH implica un elevado coste económico tanto por la necesidad de ingresos hospitalarios como por la pérdida de autonomía de los pacientes. Por todo ello, es necesario promover la búsqueda de nuevos tratamientos.

En esta tesis doctoral, se presentan los resultados de dos estudios que valoran dos estrategias terapéuticas de abordaje diferente en pacientes con EH.

En el primer estudio se plantea el beneficio del tratamiento con albúmina en el episodio agudo de EH. La albúmina ha demostrado su utilidad terapéutica en otras complicaciones de la cirrosis. Además de su capacidad osmótica, que podría actuar sobre el edema cerebral, recientemente se ha demostrado su efecto antioxidante. Por ello, y en base a recientes estudios fisiopatológicos, se plantea su posible papel en acelerar la recuperación en el episodio agudo de EH, mostrando los resultados de un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo.

En el segundo estudio se valora otra estrategia terapéutica en un subgrupo especial de pacientes con EH: aquellos pacientes con cirrosis hepática que presentan EH de repetición y en los que se ha evidenciado la presencia de una comunicación portosistémica. Aunque la oclusión de estas colaterales se ha planteado como un tratamiento eficaz para evitar o disminuir el número de episodios de EH, la experiencia existente a este respecto es escasa, basándose en casos aislados o en series pequeñas. Para mejorar los conocimientos en este campo e intentar demostrar la posible utilidad de esta terapia en la EH se realiza un estudio observacional multicéntrico en varios hospitales europeos con experiencia en este procedimiento.

II. ESTUDIO 1

Efecto de la albúmina endovenosa en pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática aguda: Estudio doble-ciego aleatorizado.

Resumen de la hipótesis, objetivo, procedimientos y resultados globales del estudio.

Introducción

La EH es una complicación frecuente de la cirrosis hepática, asociada a una elevada mortalidad.¹⁰ En la fisiopatología de la EH se han implicado el incremento del amoníaco plasmático, la activación de mediadores de la inflamación y alteraciones a nivel de distintos neurotransmisores que inducen edema astrocitario.^{20,21,23,24} Estudios recientes subrayan la importancia del daño astrocitario por estrés oxidativo.²⁵⁻²⁷ Además, los factores precipitantes pueden inducir alteraciones hemodinámicas que impliquen cambios tanto a nivel metabólico como en el flujo sanguíneo cerebral. Actualmente los tratamientos disponibles para el episodio de EH aguda se basan en corregir el factor precipitante y en reducir la hiperamonemia.^{4,21} Sin embargo, la eficacia de dichos tratamientos es limitada y se necesitan ensayar nuevas aproximaciones terapéuticas en la EH episódica.

La albúmina es una proteína con múltiples funciones, cuya concentración y capacidad funcional está reducida en la cirrosis hepática.⁵¹ Su acción biológica está relacionada con su distribución (intravascular, extravascular e intracelular), con su concentración y con su estructura. Su función homeostática se basa en su concentración intravascular y en su carga negativa neta. Además desarrolla una importante función como transportadora plasmática y quelante de muchas sustancias (radicales libres, metales, bilirrubina,...). Se le atribuyen también funciones inmunomoduladoras y se ha postulado su posible papel sobre la permeabilidad endotelial.

La administración de albúmina ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del síndrome hepatorenal, de la PBE y de la ascitis, tras la realización de

paracentesis de gran volumen.⁵²⁻⁵⁴ La base racional para su uso no solo se fundamenta en su efecto hemodinámico, sino también en su acción antioxidante, inmunomoduladora y quelante de otras sustancias.⁵¹ Un ensayo clínico abierto que comparó la eficacia de albúmina frente a otro expansor plasmático parece apoyar la eficacia de esta estrategia, aunque la muestra empleada fue pequeña.⁵⁶

Hipótesis

Con dichos antecedentes, nos planteamos la hipótesis de si el empleo de albúmina puede mejorar el curso de la EH episódica en los pacientes cirróticos

Para demostrar nuestra hipótesis, diseñamos un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, con el objetivo de evaluar la eficacia del tratamiento con albúmina en mejorar el curso clínico del episodio agudo de EH en pacientes cirróticos.

Objetivos

El objetivo principal de este estudio fue valorar la eficacia del tratamiento con albúmina en reducir la duración del episodio de EH. Para ello, se evaluó la presencia de EH en el día 4.

Los objetivos secundarios fueron:

- Valoración de la gravedad de la EH mediante las escalas West-Haven,⁶ CHESS³⁰ y la escala de coma Glasgow,³¹ a intervalos de 12 horas los 3 primeros días y diario a partir de entonces.
- Duración de la estancia media.
- Supervivencia libre de trasplante al mes y a los 3 meses.

- Amoniaco capilar (días 1, 2, 3, 4 y fin del estudio -resolución del episodio de EH o en el día 14-).
- Concentración de renina plasmática, marcadores de estrés oxidativo y citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6, IL-10, malondialdehído y la fracción soluble del CD163) a lo largo del estudio (días 1, 4 y fin del estudio).
- Aspectos de seguridad: efectos adversos relacionados con la administración de albúmina

Métodos

Llevamos a cabo un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, estratificado en dos grupos en función del grado de EH (II-III ó IV). Los hospitales que participaron fueron el Hospital Clínic, el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, el Hospital Parc Taulí y el Hospital Vall d'Hebron.

Se incluyeron pacientes de entre 18 y 85 años con cirrosis hepática y un episodio agudo de EH, con al menos un grado II de EH según la escala West-Haven. Los criterios de exclusión fueron: necesidad de tratamiento con albúmina por otra indicación (PBE, síndrome hepatorenal), presencia de alguna contraindicación para recibir albúmina (insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal avanzada, alergia), patología neurológica o psiquiátrica que imposibilitara la valoración correcta del grado de EH, enfermedad terminal, hemorragia activa o el diagnóstico de "Acute-on-Chronic Liver Failure" (ACLF).⁶⁵

Los pacientes incluidos fueron aleatorizados a recibir albúmina (1.5 g/Kg el día 1 y una segunda dosis de 1 g/Kg el día 3) o placebo (suero salino 0.9% con la misma posología). La elección de la dosis y el patrón de administración se fundamentaron en las pautas utilizadas en el tratamiento de la PBE.⁵² El

enmascaramiento del tratamiento se realizó por una tercera persona en la farmacia hospitalaria del Hospital Vall d'Hebron. Todos los pacientes recibieron las mismas medidas generales para el tratamiento de la EH (tratamiento laxante, rifaximina, hidratación, búsqueda y corrección del factor precipitante).

La presencia o ausencia de EH se definió al 4º día del inicio del tratamiento, mediante un test neuropsicológico específico (escala HESA⁶⁶ - Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm-), que realizaba un evaluador externo, con experiencia contrastada en el uso de esta escala y ajeno a la situación del paciente.

Basándonos en estudios previos,⁶⁷ el tamaño de la muestra calculado para encontrar al menos un 25% de diferencias entre ambos grupos (una mejoría en la recuperación de la EH de un 15 a un 40% el día 4 de estudio), fue de 124 pacientes, suponiendo un 25% de pérdidas.

Todos los análisis estadísticos de este estudio referentes a variables clínicas se llevaron a cabo por intención de tratar. Los análisis referentes a parámetros analíticos se realizaron por protocolo.

Resultados

Desde marzo del año 2009 hasta julio del año 2012 se valoraron un total de 226 pacientes. Cincuenta y seis fueron incluidos en el estudio y 170 fueron excluidos de acuerdo a los criterios de exclusión (ver tabla 4).

	Pacientes
Necesidad de albúmina	34
Insuficiencia cardíaca	32
ACLF	29
Comorbilidad psiquiátrica o neurológica	24
Enfermedad terminal	18
Ventilación mecánica	13
Hemorragia digestiva activa	9
Hemodiálisis	4
Otros	7

Tabla 4. Exposición de las distintas causas de exclusión y número de pacientes excluidos por cada una de ellas.

Tras tres años de reclutamiento, se había incluido la mitad de la muestra estimada inicialmente, aunque con un porcentaje de pérdidas menor (9%). Por todo ello se decidió llevar a cabo un análisis sobre los resultados.

De los 56 pacientes incluidos, 26 fueron aleatorizados a recibir albúmina y 30 a recibir placebo. Esta diferencia se debe, además de a la finalización precoz, al carácter multicéntrico del estudio.

Las características basales de ambos grupos fueron similares: no se observaron diferencias significativas en cuanto a la distribución por edad, sexo, comorbilidades ni función hepática. El grupo de pacientes que recibió placebo presentó una creatinina basal discretamente más elevada que el grupo de tratamiento (mediana de 1.4 mg/dL frente a 0.9 mg/dL, respectivamente). Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a la medicación basal o a los factores precipitantes responsables del desarrollo de EH.

Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron al menos la primera dosis de medicación (día 1). Cinco tuvieron que ser retirados del estudio antes de completar el tratamiento y recibir la segunda dosis el día 3 (tres en el grupo de tratamiento y dos en el grupo placebo, ver figura 1). Las causas de retirada fueron un efecto adverso (paciente en el grupo de tratamiento que presentó un edema agudo de pulmón), necesidad de ventilación mecánica (dos pacientes: uno en el grupo de tratamiento y otro en el placebo), necesidad de recibir tratamiento con albúmina por otros motivos (dos pacientes: uno en el grupo de tratamiento, empleándose albúmina como expansor por presentar un shock séptico, y otro en el grupo placebo tras diagnosticarse de un síndrome hepatorenal). Así, 23 pacientes del grupo de tratamiento alcanzaron el día 4 y 28 del grupo placebo.

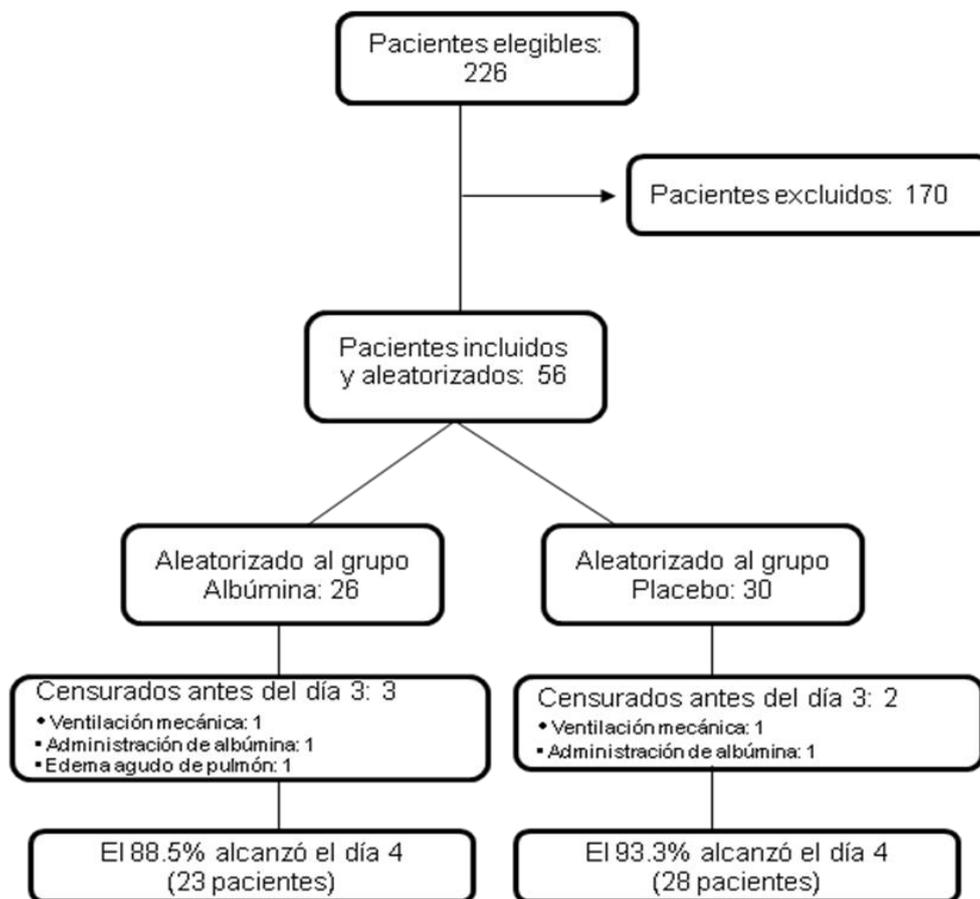


Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes participantes en el estudio.

- Respecto al objetivo principal, la administración de albúmina no demostró una disminución en la duración del episodio de EH. El porcentaje de pacientes sin EH de acuerdo a la escala HESA el día 4 de estudio fue de 57.7% en el grupo que recibió albúmina frente a 53.3% en el grupo que recibió placebo ($p > 0.05$).

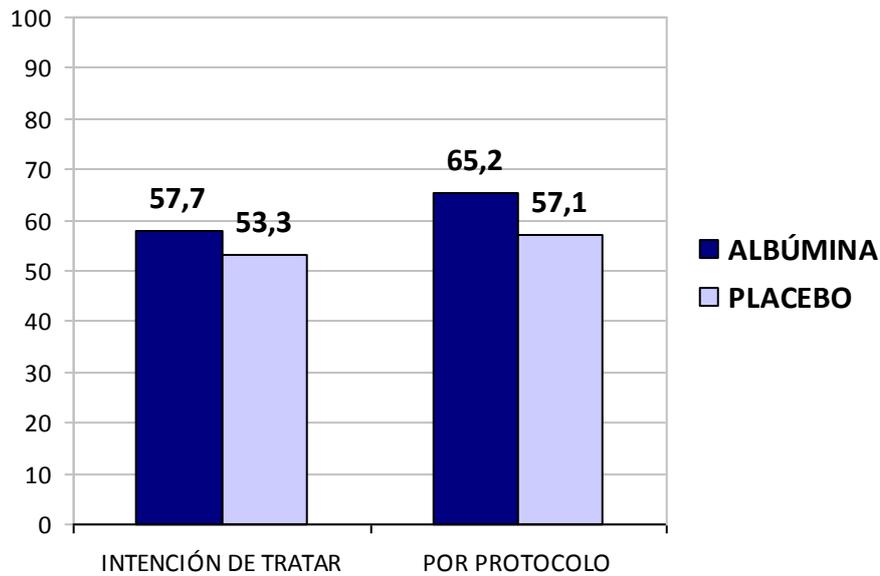


Figura 2. Porcentaje de pacientes sin EH el día 4.

- No se observaron diferencias en la velocidad de recuperación de la EH mediante el empleo del resto de escalas (West-Haven, CHESS o escala de coma Glasgow, ver figura 3).

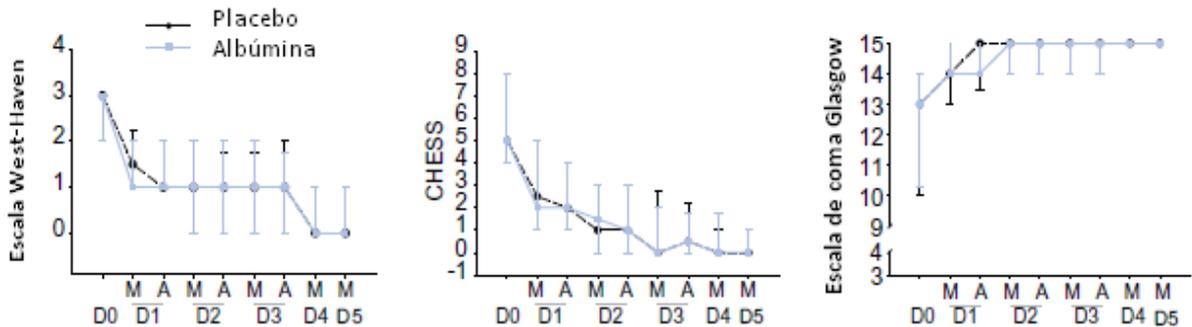


Figura 3. EH según las escalas West-Haven, CHESS y escala de coma Glasgow los primeros 5 días tras la inclusión (M = mañana, A = tarde).

- El tratamiento con albúmina no demostró una reducción en la estancia media hospitalaria, siendo la mediana similar en ambos grupos: 7 días en el grupo que recibió albúmina (rango intercuartílico -RI- de 4.5 a 10.0 días) frente a 7 días en el grupo tratado con placebo (RI de 4.8 a 11.0 días).
- No se encontraron diferencias en los distintos parámetros bioquímicos analizados en ambos grupos (tabla 5).

	Placebo (n = 28)	Albúmina (n = 23)
Amoniaco (mcmol/L)		
Día 1	127 (74-160)	121 (72-154)
Día 2	123 (90-178)	100 (71-141)
Día 3	118 (68-202)	91 (75-152)
Día 4	115 (78-148)	121 (89-158)
Resolución de la EH	113 (54-132)	97 (59-134)
Renina (mIU/mL)		
Día 1	85.4 (28.8-459.7)	107.7 (26.7-675)
Día 4	115.7 (15.2-236.6)	37.7 (13.5-294.9)
Resolución de la EH	138.2 (15.2-392.0)	54.3 (14.0-226.9)
IL-6 (pg/mL)		
Día 1	277.8 (169.3-519.8)	314.2 (195.7-564.4)
Resolución de la EH	276.1 (157.1-642.2)	275.6 (142.2-554.6)
IL-10 (pg/mL)		
Día 1	11.2 (8.1-16.5)	13.3 (6.7-21.4)
Resolución de la EH	13.8 (8.6-18.9)	10.9 (7.2-17.2)
TNF-α (pg/mL)		
Día 1	36.3 (23.9-83.6)	50.4 (23.8-139.6)
Resolución de la EH	34.3 (26.0-68.9)	45.4 (25.6-103.4)
MDA (nmol/mL)		
Día 1	2.3 (2.0-3.0)	2.3 (1.9-2.7)
Resolución de la EH	2.3 (2.1-3.4)	2.4 (2.0-3.1)
sCD163 (ng/mL)		
Día 1	28.2 (25.8-32.0)	26.8 (22.6-31.7)
Resolución de la EH	24.4 (18.6-29.8)	27.9 (23.7-29.6)

Tabla 5. Resultado de los parámetros bioquímicos analizados por protocolo (mediana y rango intercuartílico).

- La supervivencia libre de trasplante hepático a los 90 días sí mostró diferencias entre ambos grupos, evidenciándose un beneficio en aquellos

pacientes que recibieron albúmina (69.2% en el grupo albúmina vs. 40% en el grupo placebo; $p = 0.02$), siendo el HR de 0.37 (IC 95%: 0.16-0.89) (ver figura 4).

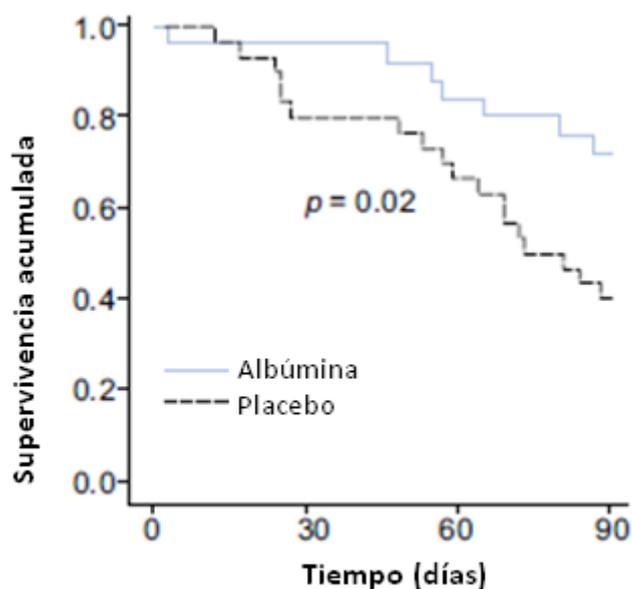


Figura 4. Curva de supervivencia libre de trasplante según el grupo de tratamiento.

Discusión

En este estudio nos planteamos la utilidad de la albúmina en el tratamiento de la EH, basándonos no solo en su efecto hemodinámico, sino también en su acción antioxidante, inmunomoduladora y quelante de sustancias tóxicas.⁵¹

Este estudio es el primer ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y estratificado según el grado de EH, que valora el papel de la albúmina en la EH. Los resultados se ven avalados además por la utilización de diversas escalas neuropsicológicas, que permitían la valoración global del paciente, y por la evaluación del objetivo principal por un neuropsicólogo con experiencia contrastada y que desconocía la evolución del paciente los días previos.

El único estudio llevado a cabo hasta la fecha que planteaba una hipótesis similar fue un estudio abierto, no aleatorizado, con una muestra pequeña.¹⁴ En él, Jalan y colaboradores evaluaron la respuesta al tratamiento con albúmina versus coloides en pacientes que presentaron EH tras el empleo de diuréticos. Se observó que el tratamiento con albúmina aceleraba la recuperación e influía en los marcadores de estrés oxidativo.

A pesar de estos resultados y del teórico papel beneficioso que la albúmina podría tener en la fisiopatología de la EH, teniendo en cuenta además de su acción hemodinámica, su potencial efecto inmunomodulador, antioxidante y quelante de sustancias tóxicas, en nuestro estudio no evidenciamos ningún beneficio clínico en la recuperación del episodio de EH.

Nuestros resultados sugieren que la administración de albúmina en pacientes con encefalopatía hepática aguda no influye en su evolución. No obstante, nuestro trabajo aporta información importante.

Es posible que el mecanismo de acción por el cual teóricamente la albúmina tendría un efecto beneficioso en la EH, no desempeñe un papel significativo en la práctica clínica. En nuestro estudio, no se detectaron diferencias en los niveles de amoníaco ni en los distintos parámetros inflamatorios recogidos entre los grupos de tratamiento y placebo (ver tabla 5). Los parámetros bioquímicos valorados en este sentido fueron distintas citoquinas y marcadores de estrés oxidativo –IL6, IL10, TNF- α y MDA-, además de la fracción soluble del CD163 (biomarcador plasmático que indica activación de macrófagos y que se ha asociado a fallo hepático). Un factor a tener en cuenta es la gran variabilidad entre individuos respecto a estos parámetros de inflamación (hecho que queda reflejado en la tabla 5, en unos rangos intercuartílicos excesivamente amplios). Respecto al resto de valores analizados, la concentración de renina sí que mostró un descenso en el grupo que recibió albúmina (aunque sin alcanzar diferencias significativas), que podemos atribuir a su efecto hemodinámico.

A pesar de algunas limitaciones del estudio, como fueron las dificultades en reclutamiento y el análisis precoz de los resultados, se obtuvieron resultados que de confirmarse tendrían una repercusión clínica importante.

Los hallazgos más relevantes de este trabajo fueron los referentes a la supervivencia libre de trasplante: aquellos pacientes que recibieron albúmina, presentaron una supervivencia libre de trasplante más prolongada respecto al grupo de pacientes que recibió placebo. Este efecto se observa en el seguimiento inicial a los 30 días, pero alcanza la significancia estadística a los 90 días del tratamiento. El tratamiento con albúmina ya demostró una disminución en la mortalidad en otra complicación de la cirrosis hepática, la PBE; ¹¹ este beneficio clásicamente se ha atribuido a su efecto hemodinámico. En nuestro estudio, el mecanismo a través del cual la albúmina pudo contribuir a mejorar la supervivencia no queda bien establecido. Ni el potencial beneficio de la albumina en el tratamiento del factor precipitante (por ejemplo en los casos en que se trataba de una infección), ni su efecto hemodinámico, ni su teórica influencia en la concentración de amoniaco, mediadores inflamatorios o radicales libres, se asociaron con la mortalidad. Las causas de fallecimiento registradas en ambos grupos fueron las habituales en pacientes con cirrosis hepática (sepsis, fallo multiorgánico, hemorragia digestiva) y no aportan datos adicionales al posible mecanismo de acción de la albúmina. Aun así, el impacto en la supervivencia es un resultado clínicamente relevante y que justificaría el desarrollo de un nuevo estudio diseñado específicamente con este objetivo.

En cuanto a algunas de las limitaciones del presente estudio, al analizar con detenimiento las características basales de los pacientes incluidos, encontramos en el grupo placebo niveles de creatinina discretamente más elevados en el momento de la inclusión. Si bien este hecho pudo haber influido en el estudio de supervivencia, desde el punto de vista clínico, la diferencia en los mismos no parece lo suficientemente marcada como para justificar estos resultados.

Otro de los problemas importantes que afrontamos fueron las dificultades en el reclutamiento. La muestra calculada inicialmente fue de 124 pacientes.

Sin embargo, tras más de tres años de reclutamiento solo fue posible incluir a 56 pacientes, siendo no obstante el porcentaje de pérdidas menor (9% respecto al 25% esperado). Las dificultades en el reclutamiento fueron las que nos llevaron a plantear la realización de un análisis intermedio y la interrupción del estudio sin haber alcanzado la muestra propuesta inicialmente. Entre los diversos problemas de reclutamiento que detectamos, el más limitante fue el tiempo que transcurría desde la llegada al hospital de un paciente con encefalopatía hepática aguda hasta su identificación por el equipo tratante como posible candidato a nuestro estudio. Muchos pacientes mejoraron sustancialmente con el tratamiento estándar en horas, de manera que, en el momento de la valoración, no cumplían con los criterios de inclusión.

En conclusión, este estudio halla un impacto de la infusión de albúmina en la supervivencia a 90 días de pacientes con un episodio agudo de EH. Este resultado es independiente de los posibles efectos de la albúmina en la encefalopatía hepática. Probablemente la presencia de encefalopatía hepática identifica un subgrupo de cirróticos con alta mortalidad que podrían beneficiarse de los efectos de la albúmina.

II. ESTUDIO 2

Embolización de colaterales portosistémicas de gran tamaño en la encefalopatía hepática refractaria: Estudio multicéntrico de seguridad y eficacia.

Resumen de la hipótesis, objetivo, procedimientos y resultados globales del estudio.

Introducción

En la mayoría de pacientes con cirrosis hepática, la EH se presenta en forma de episodios agudos desencadenados por algún factor precipitante (infección intercurrente, estreñimiento...). Sin embargo, existe un grupo de pacientes cirróticos que presentan manifestaciones clínicas de EH de forma persistente o recurrente, a pesar de tener una buena función hepática y de la ausencia evidente de un factor precipitante.^{1,68} En estos pacientes es frecuente detectar niveles de amoníaco en sangre continuamente elevados. En estos casos el tratamiento médico habitual no suele ser suficiente, con el consiguiente incremento en el número de ingresos hospitalarios y deterioro en la calidad de vida.

Se postula que entre un 46-70% de los pacientes con EH recurrente o persistente presentan una comunicación portosistémica de gran tamaño.⁶⁸⁻⁷⁰ La importancia del papel desempeñado por estas colaterales en el desarrollo de encefalopatía se refleja en su inclusión en la definición misma de EH, recientemente revisada por la EASL y la AASLD:^{2,3} “La EH es una disfunción cerebral causada por insuficiencia hepática y/o colaterales portosistémicas (...)”.

Una de las clasificaciones propuestas para la EH, ya comentada en la introducción (ver tabla 2), se basa en la enfermedad subyacente: así, la EH quedaría clasificada como tipo A (secundaria a insuficiencia hepática aguda), tipo B (secundaria fundamentalmente a la presencia de una comunicación portosistémica espontánea o quirúrgica) o tipo C (secundaria a la presencia de cirrosis), siendo las manifestaciones clínicas de la EH tipo B y C similares. Según su curso clínico, otra forma de clasificación subdivide la EH en episódica (permaneciendo el paciente asintomático entre episodios), recurrente

(episodios de EH que ocurren en el plazo de 6 meses o menos) o persistente (que define un patrón de alteraciones en el comportamiento presentes de manera continua y que pueden intercalarse con episodios de EH clínicamente manifiesta).^{2,3}

La existencia de una gran colateral no solo proporciona una explicación a la presencia de EH recurrente o persistente, sino que además ofrece una posible diana terapéutica: estas comunicaciones podrían ser susceptibles de ocluirse, ya sea quirúrgicamente o, mejor, por embolización mediante angiología. Sin embargo, la experiencia respecto a la embolización de las colaterales es escasa y se basa en casos aislados o en series pequeñas,^{59-61,63,71} por lo que es difícil llegar a conclusiones en relación a la eficacia global del procedimiento. Además, la embolización de colaterales no está exenta de riesgos, habiéndose documentado casos de hemorragia digestiva debido al incremento en la presión portal o incluso de trombosis portal.⁶⁸

Por ello, nos planteamos la realización de un estudio que permitiera valorar la eficacia y la seguridad de la embolización de colaterales portosistémicas.

Hipótesis

La embolización de colaterales portosistémicas de gran tamaño puede ser un tratamiento seguro y eficaz en pacientes con EH refractaria (recurrente o persistente).

Objetivos

El objetivo principal fue establecer la eficacia de la embolización de colaterales de gran tamaño en pacientes con EH refractaria. Para ello, se determinó el número de pacientes libres de EH a corto plazo (en los 100 días posteriores al procedimiento) y a largo plazo (en el seguimiento global posterior). Asimismo se valoró la seguridad del procedimiento.

Los objetivos secundarios incluyeron la valoración del peor grado de EH, número y días de hospitalización por EH, cambios en el tratamiento médico y grado de discapacidad a corto y largo plazo.

Métodos

Se diseñó un estudio retrospectivo y multicéntrico para recoger la experiencia en cinco centros europeos (el Hospital Universitario Gasthuisberg en Lovaina, el Hospital Royal Free en Londres y los Hospitales Santa Creu i Sant Pau, Clínic y Vall d'Hebron en Barcelona).

Se definió **EH refractaria** como EH recurrente o persistente. Se consideró **EH recurrente** como la presencia de episodios frecuentes de EH grado II o más según la escala West-Haven, habiendo requerido un mínimo de dos admisiones hospitalarias por este motivo, a pesar del tratamiento médico correcto y sin identificarse un claro factor precipitante. Se definió **EH persistente** como la persistencia de EH 30 días después de haber iniciado tratamiento médico, con requerimiento de ingresos hospitalarios frecuentes. El tratamiento médico estándar fue el empleo de disacáridos no absorbibles (lactulosa o lactitol) a dosis máximas toleradas, con o sin neomicina o rifaximina añadido.

Todos aquellos pacientes con EH refractaria a pesar de tratamiento médico, en los que se identificó una colateral portosistémica de gran tamaño que fuera embolizada, fueron incluidos en el estudio.

Se excluyeron los pacientes con EH sin cirrosis hepática, aquellos con una comunicación portosistémica secundaria a un shunt quirúrgico o a la implantación de un TIPS, los que presentaban una trombosis portal, aquellos diagnosticados de hepatocarcinoma, los pacientes que presentaban una puntuación superior a 13 en la escala Child-Pugh y aquellos casos con seguimiento insuficiente.

El tipo de abordaje y el material empleado para la oclusión se estableció en cada centro en función de las características anatómicas de la colateral y del criterio del radiólogo intervencionista.

Para establecer la eficacia de la embolización, se recogieron variables clínicas y analíticas correspondientes a los periodos de antes y después del procedimiento.

- Se valoraron las descompensaciones en forma de EH antes y después (número de episodios, gravedad, número de ingresos hospitalarios por este motivo). Se determinó el número de pacientes libres de EH en los 100 días posteriores a la embolización (seguimiento a corto plazo) y en el seguimiento global posterior (seguimiento a largo plazo).

- Se recogieron parámetros analíticos y la función hepática según la escala Child-Pugh y MELD score.

- Se valoró la situación funcional antes y después de la embolización. Para cuantificar el grado de discapacidad o dependencia, se empleó la escala Rankin modificada (mRS),⁷² clasificando a los pacientes en función del grado de discapacidad en tres niveles (0-1, 2-3 ó 4-5).

0	Asintomático
1	Sin discapacidad significativa, capaz de llevar a cabo todas las tareas
2	Discapacidad leve: Incapacidad para desempeñar algunas actividades aunque conserva el cuidado de sí mismo sin ayuda
3	Discapacidad moderada: Precisa ayuda, aunque es capaz de caminar sin asistencia
4	Discapacidad moderada-grave: Incapacidad de caminar sin asistencia o de cuidarse y realizar la higiene solo
5	Discapacidad grave: Encamado, incontinente, con requerimiento constante de asistencia

Tabla 6. Puntuación según la escala de Rankin modificada (mRS).⁷²

- La seguridad se estableció en función de las complicaciones inmediatas (episodios de hemorragia, eventos trombóticos, infecciones, anafilaxia, hipotensión,...) y de la existencia de otras descompensaciones antes y después del procedimiento (episodios de hemorragia digestiva, presencia de varices esofágicas o gástricas, presencia y grado de ascitis, necesidad de paracentesis, descompensaciones en forma de PBE).

Resultados

Entre julio del año 1998 y enero del año 2012, 41 pacientes fueron sometidos a una embolización portosistémica por presentar EH recurrente o persistente con una colateral portosistémica de gran tamaño. De estos, 37 fueron finalmente incluidos en el estudio. Las causas de exclusión fueron: ausencia en el seguimiento (2 pacientes), presencia de un TIPS (1 paciente), imposibilidad de caracterizar mediante técnicas de imagen la colateral portosistémica (1 paciente).

En las siguientes tablas se recogen las características basales de los pacientes:

Datos demográficos	
Número de pacientes	37
Seguimiento previo a la embolización (meses)	79 ± 13 (5-328)
Edad en el momento de la embolización (años)	61 ± 2 (29-83)
Sexo (hombres / mujeres)	21 / 16
Etiología de la cirrosis: Alcohólica / VHC / NASH / CBP / autoinmune / criptogénica	17 / 13 / 3 / 2 / 1 / 1
Datos analíticos	
Hemoglobina (g/dL)	11.0 ± 0.4 (7.5-15.3)
Leucocitos (10 ⁹ /L)	4.5 ± 0.4 (1.7-14.5)
Plaquetas (10 ³ /L)	103.0 ± 8.6 (19.0-256.0)
Bilirrubina (mg/dL)	1.8 ± 0.2 (0.5-6.3)
Albúmina (g/dL)	2.9 ± 0.1 (1.5-4.2)
TP (%)	62.2 ± 2.8 (30-88)
INR	1.5 ± 0.1 (0.4-4.2)
Creatinina (mg/dL)	1.1 ± 0.1 (0.4-4.2)

Sodio (mEq/L)	138.1 ± 0.7 (129.2-148.0)
Función hepática previa al procedimiento	
Puntuación Child-Pugh	7.9 ± 0.3 (6.0-13.0)
MELD	13.2 ± 0.9 (5.0-28.0)

Tabla 7. Características basales de los pacientes: datos demográficos, variables analíticas y función hepática. Datos presentados en media ± error estándar de la media (SEM), con el rango entre paréntesis.

Seguimiento global pre-embolización	
Peor grado de EH	3.3 ± 0.1 (2-4)
Número de hospitalizaciones por EH	3.8 ± 0.4 (1-10)
Número de días de hospitalización por EH	41.0 ± 5.7 (8-166)
Seguimiento a corto plazo (100 días pre-embolización)	
Peor grado de EH	2.9 ± 0.2 (0-4)
Número de hospitalizaciones por EH	1.7 ± 0.2 (0-4)
Número de días de hospitalización por EH	19 ± 3.3 (0-100)
Grado de discapacidad	
Autónomo (mRS 0-1)	9 / 37
Discapacidad leve (mRS 2-3)	25 / 37
Discapacidad moderada-grave (mRS 4-5)	3 / 37

Tabla 8. Datos clínicos de los pacientes: Episodios de EH previos a la embolización. Datos presentados en media ± error estándar de la media (SEM), con el rango entre paréntesis.

Todos los pacientes salvo uno, por intolerancia, recibían tratamiento estándar con disacáridos no absorbibles (26, lactulosa, con una dosis media de 80 mL -rango de 30 a 160 mL-; 10, lactitol, siendo la dosis media de 25 mL – rango de 20 a 60 mL). Diecisiete pacientes recibían además tratamiento antibiótico con neomicina (13 pacientes) o rifaximina (4 pacientes).

Presencia de varices (100 días previos al procedimiento)	
Varices esofágicas	17
Grado 1 / 2 / 3-4	11 / 6 / 0
GOV1 / GOV2 / GOV3	18 (16 / 1 / 1)
Gastropatía portal (leve / moderada)	13 (9 / 4)
Antecedentes de hemorragia por varices	0
Profilaxis con tratamiento betabloqueante	12
Presencia de ascitis antes del procedimiento (100 días previos al procedimiento)	
Ascitis (grado 1 / 2 / 3)	13 (3 / 7 / 3)
Paracentesis de gran volumen	1
PBE	2

Tabla 9. Datos clínicos de los pacientes: descompensaciones previas en forma de hemorragia digestiva y ascitis.

En la tabla 9 se observa de manera detallada otras descompensaciones de la cirrosis de los pacientes incluidos. En diecisiete pacientes (45.9%) se habían identificado varices esofágicas antes de ser sometidos a la embolización de la colateral. En ninguno el tamaño de la variz fue superior a un grado 2. Cuatro pacientes (11%) tenían antecedentes de hemorragia digestiva y habían recibido una combinación de tratamiento médico y endoscópico; pero en todos ellos la hemorragia se había producido más allá de los 100 días antes del procedimiento. Doce pacientes (32.4%) recibían tratamiento profiláctico primario con betabloqueantes y un paciente había sido sometido a ligadura de varices como profilaxis primaria por intolerancia a dicha medicación.

En cuanto a la presencia de ascitis, varios pacientes habían presentado ascitis previa a la embolización; en la mayoría había sido posible controlar el grado de ascitis con diuréticos (16 pacientes). Un paciente requería además paracentesis de gran volumen.

Tipo de colateral	
Esplenorrenal	20
Mesentérico-cava	7
Periumbilical	9
Mesentérico-renal	1

Material empleado en la embolización	
Coils	22
Amplatzer	13
Matrix	1
Combinación de Coils + Amplatzer	1
Tipo de abordaje	
Acceso venoso femoral o yugular	23
Transparietohepático	7
Percutáneo	6

Tabla 10. Datos referentes a la comunicación portosistémica y al procedimiento.

En la tabla 10 pueden observarse las características de las colaterales (tipo de colateral identificada, siendo la más frecuente la comunicación esplenorrenal) y la información relativa a la embolización (material empleado y tipo de abordaje). En las colaterales esplenorrenales, mesentérico-renales o mesentérico-cava, la aproximación fue transparietohepática o mediante acceso venoso femoral. En el caso de recanalización de colaterales paraumbilicales, el abordaje fue fundamentalmente percutáneo (ocasionalmente transparietohepático). El material empleado en las embolizaciones fueron coils, amplatzer o matrix o una combinación de estos. La oclusión se confirmó al final del procedimiento en todos los casos.

- Respecto al objetivo principal, en el seguimiento a corto plazo (100 días tras el procedimiento), 59.5% de los pacientes (22 de 37) no volvieron a presentar un episodio de EH ($p < 0.001$). En el seguimiento a largo plazo, el 48.6% de los pacientes permanecía libre de EH tras un seguimiento medio de 697 ± 157 días (18 de 37, $p < 0.001$ respecto a antes de la embolización).

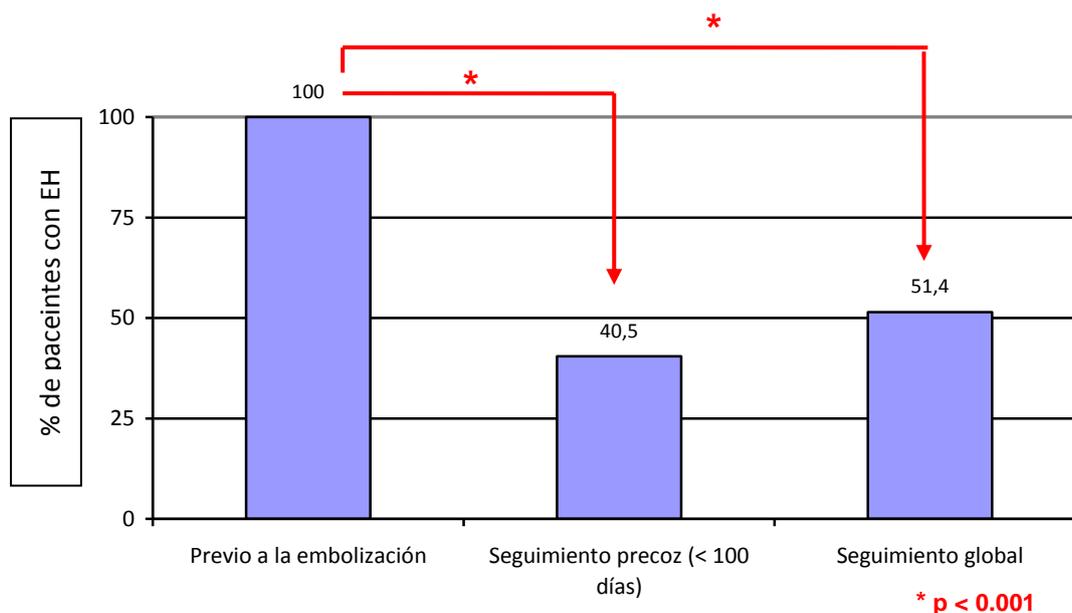
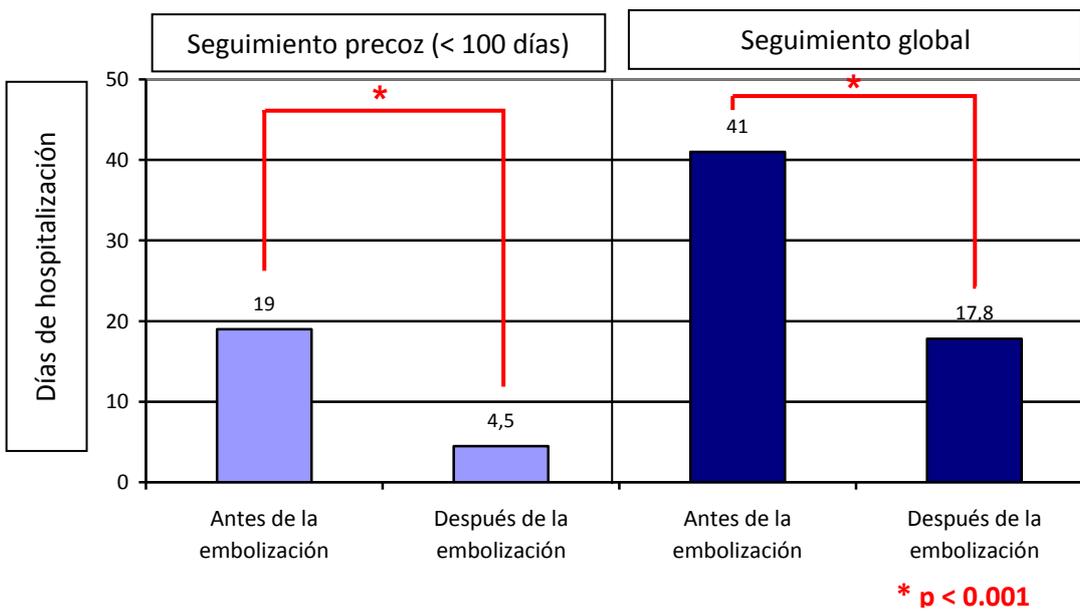
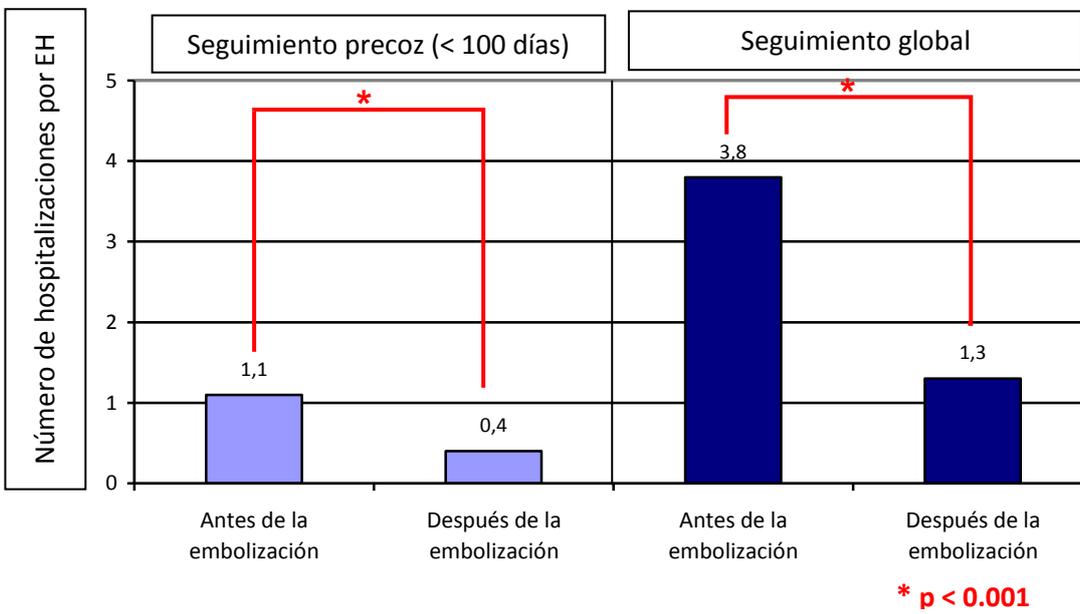
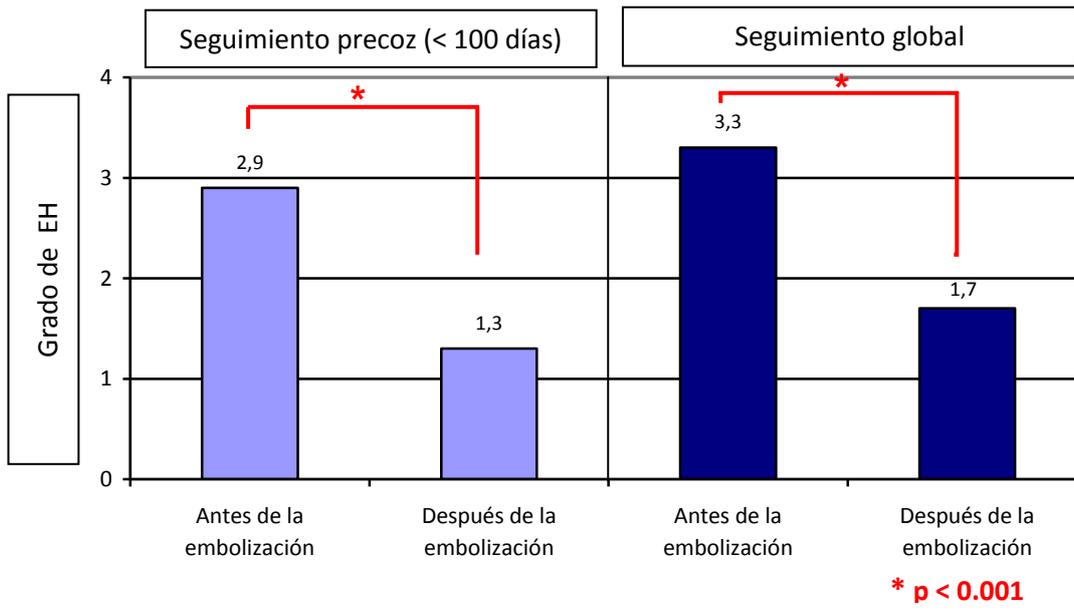


Figura 5. Eficacia a corto y largo plazo de la embolización: Porcentaje de pacientes con EH antes del procedimiento, a los 100 días tras el mismo y durante todo el seguimiento.

Tras la embolización, el 78.4% de los pacientes (29 de 37) presentaron mejoría en alguna de las variables estudiadas. La gravedad de los episodios, el número y duración de los ingresos por EH y el grado de discapacidad mejoraron de forma significativa.



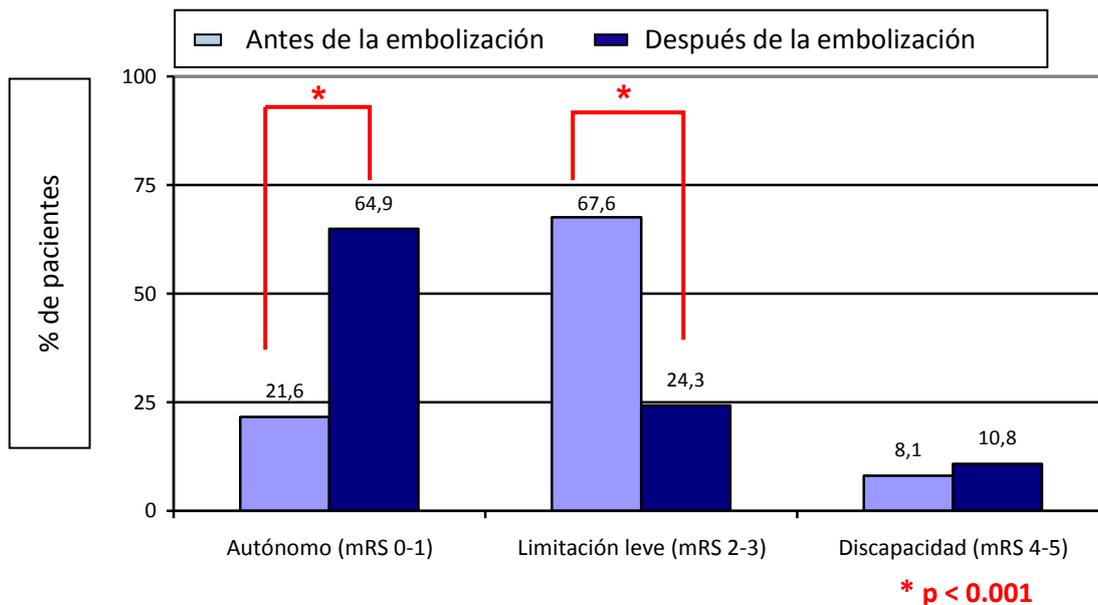


Figura 6. Cambios respecto al peor grado de EH, número de hospitalizaciones, días de ingreso por EH y grado de discapacidad (mRS) antes y después de la embolización. Datos de seguimiento a corto y largo plazo expresados en media.

Ocho de los 37 pacientes precisaron mantener el tratamiento con disacáridos no absorbibles de forma continuada.

En el análisis univariado y la posterior regresión logística sobre las distintas variables estudiadas, se identificaron el sexo femenino (OR 16.67, IC 95% 1.03-200.00, $p = 0.048$) y una mayor puntuación en la escala MELD previa a la embolización (OR 1.52, IC 95% 1.07-2.18, $p = 0.019$) como predictores de recurrencia de EH tras el procedimiento. La realización de una curva ROC permitió definir una puntuación en la escala MELD de 11 puntos como el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad (sensibilidad 68.4% y especificidad 77.6%) para identificar a los pacientes que más se beneficiaban de la embolización.

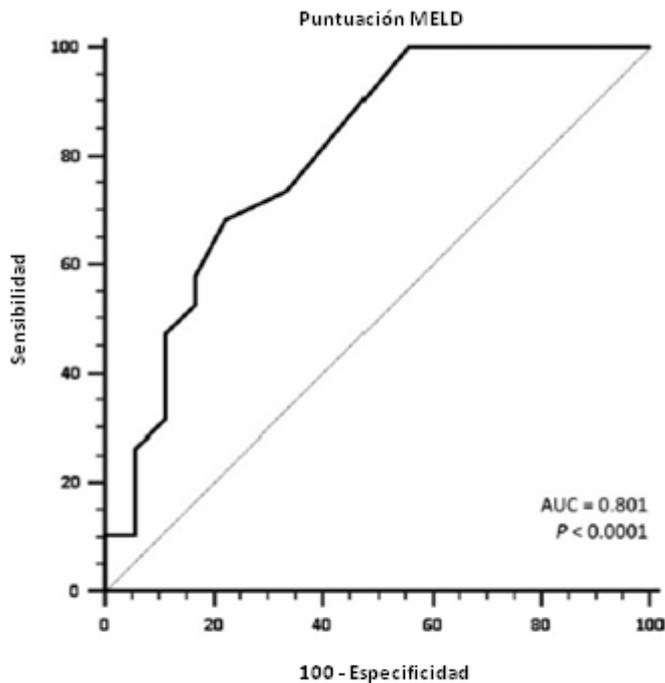


Figura 5. Predictor de recurrencia de EH según la puntuación MELD. Utilización del área bajo la curva ROC.

Respecto a la seguridad, el 24.3% de los pacientes (9 de los 37) presentaron efectos adversos relacionados con el procedimiento. Siete pacientes (18.9%) mostraron efectos clasificados como leves: infección cutánea (1 paciente), nefropatía inducida por el contraste (1 paciente), hematomas localizados en el punto de punción (3 pacientes) y fiebre autolimitada (2 pacientes). Se identificaron 2 complicaciones clasificadas como graves (5.4%): un paciente presentó una hemorragia subcapsular tras un abordaje transparietohepático, que se complicó con un shock hipovolémico y que requirió cirugía urgente; otro paciente presentó hipotensión mantenida tras el procedimiento, descartándose hemorragia y que recuperó progresivamente.

En cuanto a las complicaciones a largo plazo, no observamos un empeoramiento significativo de la hipertensión portal tras el procedimiento. No se evidenció un incremento en el número de pacientes con varices

gastroesofágicas (48.6% pre-embolización vs 52.0% postembolización, $p = 0.94$) ni con gastropatía portal (50% vs 60%, $p = 0.18$). Dos pacientes que no habían presentado previamente varices, desarrollaron varices esofágicas grado 1 y grado 2, respectivamente. Un único paciente con varices ya conocidas presentó un episodio de hemorragia por varices 55 meses tras el procedimiento, que se manejó con tratamiento endoscópico y medicación.

Tampoco se evidenciaron diferencias significativas en el número total de pacientes con ascitis, antes y después de la embolización (35.1% vs 40.5%, $p = 0.92$). Sin embargo, de los 15 pacientes que presentaron ascitis tras el procedimiento (40.5%), 7 precisaron paracentesis de gran volumen y en 6 el desarrollo de ascitis fue de novo. Cabe destacar que 6 de estos pacientes no respondieron adecuadamente a la embolización y continuaron presentando EH refractaria.

En 4 pacientes se diagnosticó una trombosis portal (1 paciente) o una trombosis de una de sus ramas (3 pacientes) con un rango de 1 a 1670 días. Dos pacientes recibieron tratamiento con heparina de bajo peso molecular, con recanalización de la trombosis. El paciente diagnosticado de trombosis de una rama portal inmediatamente tras el procedimiento presentaba una función hepática muy deteriorada (MELD de 35) y manifestó al mismo tiempo un nuevo episodio de EH.

Discusión

Se ha descrito que entre un 46% y un 70% de los pacientes con EH persistente o recurrente presenta una comunicación portosistémica de gran tamaño.⁶⁸ Estos shunts se implican en la fisiopatología de la EH y por tanto constituyen posibles dianas terapéuticas. No obstante, hasta la actualidad, solo la publicación de casos aislados o de pequeñas series de casos han aportado información sobre la eficacia y seguridad de su embolización.⁶⁻⁸

Este trabajo constituye la mayor serie de casos de pacientes con cirrosis hepática y encefalopatía hepática sometidos a la embolización de colaterales portosistémicas.

Un estudio previo, llevado a cabo por Zidi y colaboradores,⁸ concluía que la embolización no era un procedimiento seguro, sugiriéndose que el manejo más óptimo de los pacientes con comunicaciones portosistémicas de gran tamaño sería el trasplante hepático. Sin embargo, si el principal problema de estos pacientes es la EH, dicha sintomatología no implicará un aumento en la puntuación en la escala MELD (criterio utilizado en muchos países para llevar a cabo la priorización de la lista de trasplante) y, por tanto, a no ser que además el paciente presente un cierto grado de insuficiencia hepática, es probable que se mantengan meses o años en las listas de espera hasta poder ser trasplantados, con el consiguiente detrimento en su calidad de vida. En este sentido, nuestro estudio aporta datos que consideramos pueden ser relevantes en el manejo de estos pacientes.

Respecto a la eficacia, en la mayoría de los pacientes la incidencia de EH disminuyó tras la embolización: hasta el 59.4% de los pacientes se mantuvo sin EH durante los 100 primeros días tras el procedimiento, y hasta un 48.6% durante el seguimiento total que se prolongó hasta los 697 ± 157 días. La mayor parte de los pacientes que presentaron recurrencias mostraron episodios únicos o aislados que respondieron al tratamiento médico habitual. En un pequeño porcentaje, se evidenció la apertura de nuevas colaterales, precisando nuevas embolizaciones.

A través de un análisis univariado y multivariado se identificó que la puntuación en la escala MELD se relacionaba con la respuesta al tratamiento, pudiéndose definir a través de una curva ROC un punto de corte de 11 puntos (sensibilidad 68.4% y especificidad 77.6%). Así, aquellos pacientes con buena función hepática (MELD \leq 11) presentaban una mayor probabilidad de éxito, minimizando el riesgo de complicaciones. En los pacientes con mala función hepática, la respuesta era peor. Es probable que en aquellos pacientes con mala función hepática la colateral no desempeñe un papel preponderante, añadiéndose además estos pacientes son más frágiles y más susceptibles de presentar complicaciones durante el procedimiento.

Respecto a la seguridad, se detectó una incidencia de complicaciones graves relativamente baja (5.4%). Un paciente presentó un hematoma subcapsular y otro un episodio de hipotensión mantenida. En nuestra serie, no se evidenció un incremento en el número de casos de hemorragia por varices ni una mayor incidencia de ascitis refractaria. Probablemente, en la baja incidencia de efectos adversos graves, influyó que la mayoría de los pacientes que se sometían al proceso disponían de una fibrogastroscoopia reciente en la que no se evidenciaban varices de gran tamaño y, en el caso de presentar ascitis, ésta estaba bien controlada con tratamiento farmacológico.

Por tanto, este trabajo demuestra un papel de las colaterales portosistémicas grandes en la encefalopatía hepática recurrente o persistente y apoya la eficacia de su embolización especialmente en aquellos pacientes con una suficiente reserva funcional hepática. La principal limitación de este trabajo es que se trata de una revisión retrospectiva con las inherentes limitaciones de este tipo de estudios. Aun así, consideramos que los datos obtenidos son de gran interés y aplicabilidad, pudiendo ayudar a definir nuevos patrones en la práctica clínica.

III. CONCLUSIONES

Conclusiones

En esta tesis se valora el papel de nuevas estrategias terapéuticas en la encefalopatía hepática.

Se presentan dos estudios: el primero valora la relación de la albúmina con la EH y el segundo estudia el papel desempeñado por la embolización de colaterales portosistémicas.

Como resultado del primer trabajo, podemos concluir:

- La albúmina no es un tratamiento eficaz en la encefalopatía hepática
- Sin embargo su administración puede ser eficaz para reducir la mortalidad en aquellos pacientes cirróticos con encefalopatía hepática.

Fruto del segundo trabajo, las conclusiones obtenidas son:

- La embolización de colaterales portosistémicas de gran tamaño es un procedimiento seguro y eficaz.
- Los pacientes con buena función hepática son los candidatos al procedimiento

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35:716-21.
2. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European association for the study of the liver and the american association for the study of liver diseases. *J Hepatol* 2014;61:642-59.
3. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014;60:715-35.
4. Blei AT, Cordoba J. Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1968-76.
5. Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy--an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:739-47.
6. Conn HO, Leevy 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;72:573-83.
7. Bass NM. Review article: the current pharmacological therapies for hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25 Suppl 1:23-31.
8. Garcia Martinez R, Rovira A, Alonso J, et al. A long-term study of changes in the volume of brain ventricles and white matter lesions after successful liver transplantation. *Transplantation* 2010;89:589-94.
9. Rovira A, Minguez B, Aymerich FX, et al. Decreased white matter lesion volume and improved cognitive function after liver transplantation. *Hepatology* 2007;46:1485-90.
10. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999;30:890-5.
11. Child C. *The Liver and Portal Hypertension* Philadelphia: W. B. Saunders Co.; 1964.
12. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-9.
13. Ortiz M, Cordoba J, Alonso J, et al. Oral glutamine challenge and magnetic resonance spectroscopy in three patients with congenital portosystemic shunts. *J Hepatol* 2004;40:552-7.
14. Kircheis G, Fleig WE, Gortelmeyer R, Grafe S, Haussinger D. Assessment of low-grade hepatic encephalopathy: a critical analysis. *J Hepatol* 2007;47:642-50.
15. Poordad FF. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25 Suppl 1:3-9.
16. Nolte W, Wiltfang J, Schindler C, et al. Portosystemic hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis: clinical, laboratory, psychometric, and electroencephalographic investigations. *Hepatology* 1998;28:1215-25.
17. Papatheodoridis GV, Goulis J, Leandro G, Patch D, Burroughs AK. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: A meta-analysis. *Hepatology* 1999;30:612-22.
18. Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology* 2009;137:885-91, 91 e1.
19. Romero-Gomez M, Boza F, Garcia-Valdecasas MS, Garcia E, Aguilar-Reina J. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2718-23.

20. Haussinger D, Schliess F. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. *Gut* 2008;57:1156-65.
21. Cordoba J, Minguez B. Hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 2008;28:70-80.
22. Norenberg MD, Baker L, Norenberg LO, Blicharska J, Bruce-Gregorios JH, Neary JT. Ammonia-induced astrocyte swelling in primary culture. *Neurochem Res* 1991;16:833-6.
23. Butterworth RF. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: new insights from neuroimaging and molecular studies. *J Hepatol* 2003;39:278-85.
24. Jalan R, Bernuau J. Induction of cerebral hyperemia by ammonia plus endotoxin: does hyperammonemia unlock the blood-brain barrier? *J Hepatol* 2007;47:168-71.
25. Norenberg MD. Oxidative and nitrosative stress in ammonia neurotoxicity. *Hepatology* 2003;37:245-8.
26. Blei AT. Infection, inflammation and hepatic encephalopathy, synergism redefined. *J Hepatol* 2004;40:327-30.
27. Rolando N, Wade J, Davalos M, Wendon J, Philpott-Howard J, Williams R. The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology* 2000;32:734-9.
28. Sherlock S, Senewiratne B, Scott A, Walker JG. Complications of diuretic therapy in hepatic cirrhosis. *Lancet* 1966;1:1049-52.
29. Cordoba J, Ventura-Cots M, Simon-Talero M, et al. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Hepatol* 2014;60:275-81.
30. Ortiz M, Cordoba J, Doval E, et al. Development of a clinical hepatic encephalopathy staging scale. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:859-67.
31. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974;2:81-4.
32. Cordoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2011;54:1030-40.
33. Bajaj JS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:537-47.
34. Jover-Cobos M, Khetan V, Jalan R. Treatment of hyperammonemia in liver failure. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014;17:105-10.
35. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003044.
36. Riordan SM, Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 1997;337:473-9.
37. Sharma P, Sharma BC, Agrawal A, Sarin SK. Primary prophylaxis of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: an open labeled randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1329-35.
38. Strauss E, Tramote R, Silva EP, et al. Double-blind randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology* 1992;39:542-5.
39. Blanc P, Daures JP, Liautard J, et al. [Lactulose-neomycin combination versus placebo in the treatment of acute hepatic encephalopathy. Results of a randomized controlled trial]. *Gastroenterol Clin Biol* 1994;18:1063-8.
40. Atterbury CE, Maddrey WC, Conn HO. Neomycin-sorbitol and lactulose in the treatment of acute portal-systemic encephalopathy. A controlled, double-blind clinical trial. *Am J Dig Dis* 1978;23:398-406.
41. Morgan MH, Read AE, Speller DC. Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole. *Gut* 1982;23:1-7.
42. Tarao K, Ikeda T, Hayashi K, et al. Successful use of vancomycin hydrochloride in the treatment of lactulose resistant chronic hepatic encephalopathy. *Gut* 1990;31:702-6.

43. Eltawil KM, Laryea M, Peltekian K, Molinari M. Rifaximin vs. conventional oral therapy for hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2012;18:767-77.
44. Mas A, Rodes J, Sunyer L, et al. Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial. *J Hepatol* 2003;38:51-8.
45. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362:1071-81.
46. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Benzodiazepine receptor antagonists for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD002798.
47. Les I, Doval E, Garcia-Martinez R, et al. Effects of branched-chain amino acids supplementation in patients with cirrhosis and a previous episode of hepatic encephalopathy: a randomized study. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1081-8.
48. Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1043-50.
49. Oria M, Romero-Gimenez J, Arranz JA, Riudor E, Raguer N, Cordoba J. Ornithine phenylacetate prevents disturbances of motor-evoked potentials induced by intestinal blood in rats with portacaval anastomosis. *J Hepatol* 2012;56:109-14.
50. Ventura-Cots M, Arranz JA, Simon-Talero M, et al. Safety of ornithine phenylacetate in cirrhotic decompensated patients: an open-label, dose-escalating, single-cohort study. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:881-7.
51. Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, Gines P, Arroyo V, Jalan R. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology* 2013;58:1836-46.
52. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403-9.
53. Sagi SV, Mittal S, Kasturi KS, Sood GK. Terlipressin therapy for reversal of type 1 hepatorenal syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:880-5.
54. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology* 2012;55:1172-81.
55. Guevara M, Terra C, Nazar A, et al. Albumin for bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. A randomized, controlled study. *J Hepatol* 2012;57:759-65.
56. Jalan R, Kapoor D. Reversal of diuretic-induced hepatic encephalopathy with infusion of albumin but not colloid. *Clin Sci (Lond)* 2004;106:467-74.
57. Garcia-Martinez R, Simon-Talero M, Cordoba J. Prognostic assessment in patients with hepatic encephalopathy. *Dis Markers* 2011;31:171-9.
58. Conn HO. Portal-systemic shunting and portal-systemic encephalopathy: a predictable relationship. *Hepatology* 1995;22:365-7.
59. Vavasaur D, Duvoux C, Cherqui D, et al. Chronic hepatic encephalopathy due to spontaneous splenorenal shunt: successful treatment by transhepatic shunt embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1994;17:298-300.
60. Potts JR, 3rd, Henderson JM, Millikan WJ, Jr., Sones P, Warren WD. Restoration of portal venous perfusion and reversal of encephalopathy by balloon occlusion of portal systemic shunt. *Gastroenterology* 1984;87:208-12.

61. Cordoba J, Olive G, Alonso J, et al. Improvement of magnetic resonance spectroscopic abnormalities but not pallidal hyperintensity followed amelioration of hepatic encephalopathy after occlusion of a large spleno-renal shunt. *J Hepatol* 2001;34:176-8.
62. Uflacker R, Silva Ade O, d'Albuquerque LA, Piske RL, Mourao GS. Chronic portosystemic encephalopathy: embolization of portosystemic shunts. *Radiology* 1987;165:721-5.
63. Sakurabayashi S, Sezai S, Yamamoto Y, Hirano M, Oka H. Embolization of portal-systemic shunts in cirrhotic patients with chronic recurrent hepatic encephalopathy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1997;20:120-4.
64. Zidi SH, Zanditenas D, Gelu-Simeon M, et al. Treatment of chronic portosystemic encephalopathy in cirrhotic patients by embolization of portosystemic shunts. *Liver Int* 2007;27:1389-93.
65. Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatol Int* 2009;3:269-82.
66. Hassanein TI, Hilsabeck RC, Perry W. Introduction to the Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm (HESA). *Dig Dis Sci* 2008;53:529-38.
67. Cordoba J, Lopez-Hellin J, Planas M, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol* 2004;41:38-43.
68. Riggio O, Efrati C, Catalano C, et al. High prevalence of spontaneous portal-systemic shunts in persistent hepatic encephalopathy: a case-control study. *Hepatology* 2005;42:1158-65.
69. Ohnishi K, Sato S, Saito M, et al. Clinical and portal hemodynamic features in cirrhotic patients having a large spontaneous splenorenal and/or gastrosplenic shunt. *Am J Gastroenterol* 1986;81:450-5.
70. Lam KC, Juttner HU, Reynolds TB. Spontaneous portosystemic shunt: relationship to spontaneous encephalopathy and gastrointestinal hemorrhage. *Dig Dis Sci* 1981;26:346-52.
71. Akahane T, Iwasaki T, Kobayashi N, et al. Changes in liver function parameters after occlusion of gastrosplenic shunts with balloon-occluded retrograde transvenous obliteration. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1026-30.
72. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1044-54.