

El impacto del tratamiento de la encefalopatía hepática mínima en el pronóstico a largo plazo

The impact of minimal hepatic encephalopathy treatment in long-term prognosis

Manuel Romero Gómez

Médico, Catedrático de Medicina, Director UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

Javier Ampuero, Médico, Hospital Universitario Virgen del Rocío,

Sevilla, España

Carmen Sendra, Médica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

Acceda a este artículo en siicsalud

www.siicsalud.com/dato/experto.php/155428

Recepción: 21/11/2017 - Aprobación: 27/6/2018
Primera edición: 23/7/2018

Enviar correspondencia a: Manuel Romero Gómez, Hospital Universitario Virgen del Rocío, 41013, Sevilla, España
mromerogomez@us.es



+ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.



www.dx.doi.org/10.21840/siic/155428

Abstract

Minimal hepatic encephalopathy (MHE) affects up to 30-50% of cirrhotic patients. The detection of MHE is essential because of its relationship with overt hepatic encephalopathy, impairment of motor vehicle driving abilities, higher risk of falls, quality of life impairment, faster cirrhosis progression and survival. Despite the robust evidence regarding its clinical, prognostic and social relevance, MHE testing is not widespread in routine clinical care. Hepatic encephalopathy spectrum covers various alterations in complex brain functions, requiring more than one test to be quantified. In addition, initial disturbances differ from one patient to another. All this has made it difficult to develop a universal diagnostic strategy. As a consequence, there is a lack of available robust data in the literature to generate evidence-based recommendations related to the impact of MHE treatment on quality of life and survival of these patients, as well as on cost-effectiveness. Therefore, current clinical guidelines suggest MHE testing only when patients have problems with their quality of life, since consequences of the screening procedure are still unclear. Ammonia lowering therapies have been considered the cornerstone of MHE treatment. Beneficial effects of non-absorbable disaccharides (lactulose or lactitol), rifaximin and more recently, probiotics have been reported. Further placebo-controlled trials are needed to assess the efficacy, safety, and cost-effectiveness of available treatment regimes to evaluate the impact of MHE treatment on the long-term prognosis of these patients.

Key words: cirrhosis, lactulose, minimal hepatic encephalopathy, neurophysiological tests, probiotics, psychometric tests, rifaximin

Resumen

La encefalopatía hepática mínima (EHm) afecta del 30% al 50% de los pacientes cirróticos. Su detección es esencial por su relación con la encefalopatía hepática clínica, la alteración de la habilidad para conducir, el mayor riesgo de caídas, la alteración de la calidad de vida, la progresión más acelerada de la cirrosis y la supervivencia. A pesar de la información fidedigna de su relevancia clínica, pronóstica y social, la detección de EHm no está generalizada en la práctica clínica. El espectro de la encefalopatía hepática engloba diversas alteraciones de las funciones cerebrales, por lo que se requiere realizar más de un test para su diagnóstico. Además, las alteraciones iniciales difieren de un paciente a otro. Esto ha dificultado el desarrollo de una estrategia diagnóstica universal. Como resultado, no disponemos de datos suficientes para generar recomendaciones basadas en la evidencia del impacto del tratamiento de la EHm en la calidad de vida y la supervivencia, así como de su rentabilidad. Por lo tanto, las guías clínicas actuales sugieren que se evalúe la EHm cuando se afecta la calidad de vida de los pacientes, ya que no se conocen las consecuencias del tamizaje. Las terapias reductoras de amonio se consideran la piedra angular del tratamiento de la EHm. Los disacáridos no absorbibles, la rifaximina y, más recientemente, los probióticos, han mostrado efectos beneficiosos. Se necesitan más ensayos controlados con placebo para evaluar la eficacia, seguridad y rentabilidad de los regímenes de tratamiento disponibles para evaluar el impacto del tratamiento de la EHm en el pronóstico a largo plazo de estos pacientes.

Palabras clave: cirrosis, lactulosa, encefalopatía hepática mínima, tests neurofisiológicos, probióticos, tests psicométricos, rifaximina

Introducción

La encefalopatía hepática mínima (EHm) afecta del 30% al 50% de los enfermos con cirrosis hepática. En este primer estadio del espectro de la encefalopatía hepática (EH) las alteraciones del funcionamiento cerebral no son detectables clínicamente. Para detectar y cuantificar la EHm se requieren pruebas diagnósticas neuropsicométricas y neurofisiológicas. Entre estas dos estrategias diagnósticas principales existe multitud de herramientas para explorar los distintos mecanismos y las distintas vías de la enfermedad. Esto ha dificultado que los datos obtenidos de los distintos estudios sean comparables para elaborar recomendaciones basadas en la evidencia acerca del diagnóstico y tratamiento de la EHm.

Relevancia clínica y social de la detección de encefalopatía hepática mínima

La EHm ha demostrado tener un impacto en la calidad de vida evaluada mediante cuestionarios genéricos. Afecta la adhesión a las visitas médicas y la toma de medicamentos, la calidad del sueño,¹ la capacidad de trabajo, el nivel socioeconómico y el papel del cuidador.^{2,3} También se ha relacionado con mayor riesgo de caídas en una población particularmente vulnerable a sufrir fracturas.⁴ Las caídas de los pacientes cirróticos se asocian con una gran comorbilidad y consumo de recursos sanitarios. Además, los pacientes con EHm tienen una mayor merma de las habilidades requeridas para conducir y una tasa mayor de accidentes de tránsito que la población general.⁵ De manera trascen-

dente, la EHm predice la aparición de EH clínica.^{6,7} Esta última traduce una fase descompensada de la enfermedad y se relaciona con alto riesgo de recurrencia y disminución en la calidad y la duración de la vida.⁸ De hecho, la EHm se asoció con una menor tasa de supervivencia a cinco años en el estudio de Ampuero y colaboradores.⁹ Por último, recientemente se ha relacionado la presencia de EHm con una progresión más acelerada en los distintos estadios de la cirrosis.¹⁰ Basándonos en este impacto clínico y social, la evaluación rutinaria de la EHm debería tener un papel significativo en la práctica clínica diaria.

Evaluación en la práctica clínica diaria

Los tests neuropsicométricos y neurofisiológicos son necesarios para detectar la disfunción cerebral subclínica relacionada con la insuficiencia hepatocelular o los *shunts* portosistémicos. La alteración en la capacidad de atención, la memoria de trabajo, la inhibición de la respuesta y la coordinación motora se encuentran entre las anomalías neurológicas y psiquiátricas más precoces del amplio espectro de la EH. Cada uno de los métodos disponibles para la detección de EHm evalúa diferentes componentes del desempeño cognitivo y diferentes vías cerebrales.¹¹ Por este motivo, y dado que los pacientes con cirrosis constituyen una población heterogénea en cuanto al tipo de alteraciones neurológicas precoces que presentan, los tests neuropsicométricos y neurofisiológicos se han considerado complementarios para el diagnóstico de EHm. Apoyando esta hipótesis, la falta de concordancia entre estas dos estrategias diagnósticas ha sido ampliamente descrita.¹² Se han utilizado numerosos tests diagnósticos de EHm desde que esta se describió por primera vez. El *Psychometric Hepatic Encephalopathy Score* (PHES) ha sido considerado el método de referencia (*gold standard*) en un intento de homogeneizar esta evaluación.¹³ Está compuesto por una batería de cinco tests neuropsicométricos que se realizan con bolígrafo y papel, y fue desarrollado especialmente para el diagnóstico de EHm. Detecta cambios en la atención y la velocidad psicomotora. Como desventaja, su resultado se ve influido por la edad y el nivel educativo. En España se elaboraron las primeras tablas de normalidad de la población para solventar esta debilidad, y se propuso un puntaje global de menos de -4 puntos para el diagnóstico de EHm.¹⁴ Sin embargo, dado que muchos pacientes con alteraciones neurológicas leves no detectables mediante el PHES pueden ser diagnosticados con tests más sensibles¹² o que exploren diferentes dominios, idealmente la EHm debería evaluarse utilizando una combinación de al menos dos tests.¹⁵ Las herramientas diagnósticas más utilizadas se enumeran a continuación.

Encephal App

Test psicométrico basado en el efecto *stroop* que evalúa la flexibilidad cognitiva y la velocidad psicomotora. Esta última, considerada como el tiempo requerido para completar las tareas en los modos *on* y *off*, ha mostrado ser el mejor discriminante entre los sujetos con EHm y sin ella. Se han elaborado tablas de normalidad de la población en los Estados Unidos, con un valor de corte de 195.9 segundos con el PHES y de 181.0 segundos con el test de control inhibitorio (ICT) como métodos de referencia.¹⁶

ICT

Test psicométrico computarizado que evalúa la atención sostenida y la capacidad de inhibir respuestas a es-

tímulos potencialmente relevantes. Una alta tasa de respuesta a los señuelos y una baja tasa de respuesta a los blancos indican un desempeño psicométrico deficiente. También se requieren tablas de normalidad de la población local ajustadas por edad y nivel educacional. Es un test muy exigente y con una experiencia en su uso limitada.¹⁷

Frecuencia crítica de parpadeo

Es un test neurofisiológico basado en la similitud entre los cambios observados en las células cerebrales y en las células gliales-retinales en pacientes con EH. El dispositivo provoca un estímulo luminoso con una reducción progresiva en la frecuencia de pulso desde 60 a 25 Hz. Los pacientes tienen que registrar el momento en que la luz, que aparenta ser fija, comienza a parpadear. Valores de hasta 39 Hz se consideran patológicos. Es un test fácil de realizar y no está influido por la edad ni el nivel educacional.¹¹

Electroencefalograma

El electroencefalograma detecta cambios en la actividad cortical, sin requerir la cooperación del paciente y sin riesgo del efecto de aprendizaje. Por otro lado, las alteraciones que se identifican no son específicas de EH, y se requiere experiencia en el campo de la neurología para su evaluación y logística.¹⁸

La guía clínica de 2014 de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) establece que en los estudios multicéntricos la EHm debe evaluarse mediante la combinación de al menos el PHES y otro de los tests actualmente validados.¹³ Sin embargo, la selección del test empleado en la práctica clínica debería basarse en el tiempo disponible, la experiencia, la logística y la disponibilidad de medidas de estandarización local.¹⁹ La mayoría de los test disponibles requieren mucho tiempo. Para que se investigue rutinariamente la presencia de EHm en la práctica clínica se necesitan herramientas diagnósticas simples, universalmente aceptadas y fáciles de aplicar. En este sentido, Campagna y colegas mostraron recientemente que el test de fluencia en un minuto con nombres de animales (número máximo de animales nombrados en un minuto) es un método fácil y útil para detectar EHm junto a la cama del paciente.²⁰ Las alteraciones detectadas en el funcionamiento cerebral por cualquiera de los métodos disponibles no son específicas de EHm, y se requiere un diagnóstico diferencial razonado para excluir trastornos neurológicos no relacionados con la EH.

El uso de diferentes métodos diagnósticos ha generado datos heterogéneos. Esta falta de homogeneidad también ha surgido de: 1) el hecho de que exploren diferentes dominios cognitivos;¹⁵ 2) la heterogeneidad de las alteraciones neurológicas iniciales que tienen lugar en cada paciente cirrótico;¹² 3) la dificultad para establecer valores de corte entre los distintos estadios en el espectro continuo de la EH, generando diferentes valores de corte para el mismo método diagnóstico en distintos ámbitos,²¹ y 4) la falta de estandarización local de las diferentes estrategias diagnósticas acorde con las tablas de normalidad de la población local. Como consecuencia, no existe un criterio universal consensuado para el diagnóstico de EHm, lo cual ha representado un obstáculo para la evaluación rutinaria de esta entidad.

En una encuesta realizada por los miembros de la *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) se vio que, a pesar de que el 84% de los clínicos identifican la EHm como un problema importante, y que el

74% piensa que debería evaluarse, solo el 28% evalúa la presencia de EHm en más del 50% de sus pacientes con cirrosis.²² Lo que se ha considerado fundamental como propósito final es que la herramienta diagnóstica utilizada se asocie con la predicción de un impacto negativo desde el punto de vista clínico o social en estos pacientes.

Información actual del tratamiento de la encefalopatía hepática mínima

Las guías clínicas de la AASLD y de la EASL de EH sugieren que solo se evalúe la EHm en los pacientes afectados en su calidad de vida, porque aún se desconocen las consecuencias de este tamizaje.¹³ Tampoco existen todavía estándares de práctica clínica en relación con su abordaje. Distintas terapias farmacológicas han demostrado su efectividad en el tratamiento de la EHm. Algunos autores han considerado incluso el tratamiento dietario como un primer escalón terapéutico razonable.²³ Dado que la EHm representa el primer estadio de la EH, el amonio se ha considerado también la diana terapéutica.²⁴ Se han evaluado las terapias reductoras de amonio para el tratamiento de esta entidad, y se han descrito efectos beneficiosos con disacáridos no absorbibles (lactulosa/lactitol), rifaximina y, más recientemente, con probióticos. Sin embargo, existe poca información acerca de la duración de tratamiento y del pronóstico a largo plazo, ya que la mayoría de los ensayos clínicos incluyen tratamientos cortos.

Disacáridos no absorbibles

La lactulosa se ha considerado la piedra angular del tratamiento de la EH durante décadas. Sus efectos beneficiosos se relacionan, por sus propiedades catárticas y prebióticas, con la disminución en la producción y absorción del amonio intestinal. Numerosos ensayos clínicos han evaluado su eficacia y seguridad en pacientes con EHm, en comparación con placebo o sin intervención. Sus detalles se resumen en la Tabla 1.²⁵⁻³⁷ Luo y colaboradores publicaron en 2011 un primer metanálisis que incluyó nueve ensayos clínicos aleatorizados.^{27-34,38} En comparación con placebo o sin intervención, la lactulosa disminuía el riesgo de no mejorar en los tests neurofisiológicos (riesgo relativo [RR]: 0.52; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.44 a 0.62; $p < 0.00001$) y en los niveles de amonio en sangre (*weighted mean difference* [WMD]: -9.89 $\mu\text{mol/l}$; IC 95%: -11.01 a 8.77 $\mu\text{mol/l}$; $p < 0.00001$) y mejoraba la calidad de vida (WMD: -6.05; IC 95%: -6.30 a -5.20; $p < 0.00001$). Además, prevenía la progresión a EH clínica (RR: 0.17; IC 95%: 0.06 a 0.52; $p = 0.002$), pero no se observaron diferencias significativas en cuanto a mortalidad (RR: 0.75; IC 95%: 0.21 a 2.72; $p = 0.66$). Sin embargo, estos resultados se consideraron limitados por utilizar criterios diagnósticos heterogéneos, tener pequeño tamaño muestral, un tratamiento de corta duración, y por la ausencia de seguimiento tras el tratamiento.

En 2016, Gludd y su grupo publicaron el metanálisis más reciente de los efectos de los disacáridos no absorbibles en la EH, incluyendo 16 ensayos clínicos aleatorizados que evaluaban los efectos del tratamiento en pacientes con EH clínica, y otros 15 en individuos con EHm.^{24-37,39} La lactulosa y el lactitol se mostraron igualmente eficaces. Los efectos beneficiosos se observaron en pacientes con EH clínica, con EHm y en aquellos tratados por prevención primaria o secundaria de EH. Sin embargo, la mortalidad se redujo en los pacientes con EH clínica (RR: 0.36; IC 95%: 0.14 a 0.94; número necesario a tratar [NNT] = 20), pero no en aquellos con EHm (RR: 0.82; IC 95%: 0.24 a 2.86).

Los disacáridos no absorbibles mostraron también menor riesgo de descompensación (insuficiencia hepática, hemorragia por várices, infecciones graves y síndrome hepatorenal) en pacientes con EH clínica, EHm y en aquellos tratados por prevención primaria o secundaria. Este beneficio podría deberse al cambio en el microbioma intestinal y su influencia en la respuesta inflamatoria sistémica exacerbada de los pacientes cirróticos.

En apoyo de esta hipótesis, Moratalla y colegas observaron una disminución en la traslocación del ADN bacteriano en los pacientes con EHm tratados con lactulosa, en comparación con los que no la recibían.⁴⁰ Se desconoce aún si estos hallazgos modificarán las futuras recomendaciones de las guías clínicas de la AASLD y de la EASL para el tratamiento de la EHm. Hay escasa información de la duración óptima de la terapia y del pronóstico a largo plazo de estos pacientes porque la mayoría de los ensayos se han centrado en regímenes de tratamientos cortos, como se detalla en la Tabla 1.

En el estudio de Goyal y su equipo, 112 pacientes con EHm fueron tratados con lactulosa (30-120 mg/día) o rifaximina (1200 mg/día) durante tres meses.⁴¹ Después de ese período, el 73.3% del grupo de rifaximina y el 69.1% del grupo de lactulosa lograron la reversión de la EHm ($p = 0.677$). Tras el tratamiento fueron seguidos por seis meses. La EHm reapareció en casi el 50% de los casos, sin diferencias significativas entre ambos grupos. La incidencia de EH clínica (37.5% vs. 8%) y la tasa de mortalidad (37.5% vs. 0.23%) fueron mayores entre los pacientes que continuaron presentando EHm luego de tres meses de tratamiento. Sharma y colaboradores evaluaron los predictores de no respuesta a lactulosa.⁴² En el análisis multivariado, los niveles basales bajos de sodio y altos de amonio fueron altamente predictivos de no respuesta tras un mes de tratamiento (sensibilidad 88.5% y especificidad 79.4% si los niveles de amonio eran mayores de 93.5 mmol/l ; sensibilidad 76.5% y especificidad 88.5% si la concentración de amonio era más de 132.5 mmol/l).

El tratamiento con disacáridos no absorbibles se ha relacionado con efectos adversos gastrointestinales (diarrea, meteorismo, distensión y náuseas).³⁹ Se necesitan más ensayos controlados con placebo para evaluar la eficacia, seguridad y rentabilidad de los regímenes de tratamiento de mayor duración, lo cual podría verse afectado por la adhesión al tratamiento.

Rifaximina

La rifaximina es un antibiótico intestinal no absorbible que ha demostrado ser eficaz en pacientes con EH, con mejor tolerabilidad que la lactulosa. Se ha observado una reducción significativa de la tasa de mortalidad (23.8% vs. 49.1%; $p < 0.05$) y de la estancia hospitalaria (5.8 ± 3.4 días vs. 8.2 ± 4.6 días; $p = 0.001$) cuando se asocia con la lactulosa en pacientes con EH clínica frente al tratamiento con lactulosa en monoterapia.⁴³ El primer ensayo con rifaximina en EHm se realizó en 2011.⁴⁴ Sidhu y su equipo mostraron a las ocho semanas una reversión de la EHm del 75.5% en el grupo de rifaximina vs. 20% en el grupo placebo ($p < 0.0001$). También se describió una disminución significativa en el puntaje *Sickness Impact Profile* (SIP), estrechamente relacionada con la mejora en los tests neuropsicométricos, no presente en el grupo placebo.

Bajaj y colaboradores analizaron el impacto del tratamiento con rifaximina en pacientes con EHm en el rendimiento en un simulador de conducción.⁴⁵ En comparación con placebo, los individuos tratados con rifaximina

Tabla 1. Características de los ensayos clínicos aleatorizados con lactulosa en pacientes con EHM.

Estudio	Pacientes aleatorizados	Enmascaramiento	Test EHM	Episodio previo de EH clínica	Intervención/control	Duración tratamiento (semanas)	Resultados
Mc Clain y col., 1984	32	Doble ciego	Tests psicométricos	No	Lactulosa/placebo (sacarosa)	12	Mejora en los tests psicométricos.
Morgan y col., 1989	20	Simple ciego	EEG Test psicométricos computarizados	-	Lactulosa/lactitol	8	Mejora en los tests psicométricos.
Watanab y col., 1997	75	Abierto	NCT, SDT, BDT, WAIS-R	Sí	Lactulosa/no intervención	8	Reversión de EHM: 50% (vs. 15% en el grupo de no intervención; $p < 0.01$).
Horsmans y col., 1997	14	Doble ciego	NCT, RTT	No	Lactulosa/placebo (lactosa)	2	Mejora en el tiempo requerido para completar los tests NCT (38.1 ± 9.4 vs. 48.0 ± 24.5 ; $p = 0.045$) y RCT (50.7 ± 14.7 vs. 67.1 ± 35 ; $p = 0.017$).
Li y col., 1999	86	Abierto	NCT, DST, NH3	No	Lactulosa/no intervención	4	Riesgo de no mejorar en los tests neurofisiológicos: RR: 0.65 [IC 95%: 0.45 a 0.93].
Dhiman y col., 2000	26	Abierto	NCT, FCT, PCT, BDT	No	Lactulosa/no intervención	12	Disminución del número medio de tests psicométricos anormales (2.9 ± 0.9 vs. 0.8 ± 1.2 ; $p = 0.004$).
Xing y Liu, 2003	45	Abierto	NCT, DST, EEG, NH3	No	Lactulosa/no intervención	4	Disminución de los niveles de amonio en sangre: diferencia media -10.10 [IC 95%: -11.32 a 8-88]. Disminución del riesgo de EH clínica (RR: 0.20 [IC 95%: 0.01 a 3.96]). Riesgo de no mejorar en los tests neurofisiológicos: RR: 0.50 [IC 95%: 0.32 a 0.79].
Zeng y Li, 2003	60	Abierto	NCT, DST, SEP, NH3	No	Lactulosa/no intervención	8-24	Mejora en los tests psicométricos ($p < 0.05$). Disminución del NH ₃ tras 16 semanas de tratamiento ($p < 0.05$). Mejora en la calidad de vida tras 16 semanas de tratamiento ($p < 0.05$). Reducción del riesgo de EH clínica en el grupo de lactulosa de larga duración comparado con el de corta duración y el de no intervención (5% vs. 30% vs. 40%; $p < 0.05$).
Prasad y col., 2007	61	Abierto	NCT, FCT, PCT, BDT	No	Lactulosa/no intervención	12	Disminución del número medio de tests psicométricos anormales (basal 2.74 [IC 95%: 2.40 a 3.08]; a los 3 meses, 0.75 [IC 95%: 0.36 a 1.16]). Mejora de la calidad de vida (puntaje SIP basal 10.39 [IC 95%: 9.36 a 11.43]; a los 3 meses 3.77 [IC 95%: 2.52 a 5.02]) comparado con el grupo de pacientes no tratados (basal 10.36 [IC 95%: 8.98 a 11.73]; a los tres meses 10.39 [IC 95%: 8.36 a 12.42]).
Mittal y col., 2011	80	Abierto	NCT, FCT, BDT, PCT	No	Lactulosa/no intervención	12	Disminución del número medio de tests psicométricos anormales: diferencia media -1.62 [IC 95%: -2.02 a 1.22]. Reducción de los niveles de amonio en sangre: diferencia media -7.95 [IC 95%: -10.96 a 4.94]. Reducción del riesgo de EH clínica: RR: 0.25 [IC 95%: 0.03 a 2.14].

Tabla 1. Continuación.

Jain y col., 2013	60	Abierto	PHES	-	Lactulosa/no intervención	12	Reducción del amonio arterial, TNF- α , IL-6, IL-18, y endotoxinas séricas ($p < 0.0001$). Mejora en el PHES (bien correlacionado con el amonio arterial, TNF- α , IL-6, IL-18 y niveles de endotoxinas séricas).
Yao y col., 2014	40	Abierto	NCT-A, DST, MMSE, P300-ERP	No.	Lactulosa/no intervención	2	Mejora en el NCT-A, MMSE y P300-ERP.
Ziada y col., 2013	60	Simple ciego	Tests psicométricos	No.	Lactulosa/no intervención	4	Mejora en los niveles de amonio en sangre. Mejora en los tests psicométricos. Reduce el riesgo de aparición de EH clínica.

EEG, electroencefalograma; NCT, *Number Connection Test*; SDT, *Serial Dotting Test*; BDT, *Block Design Test*; WAIS-R, *Wechsler Adult Intelligence Scale*; RTT, *Race Track Test*; FCT, *Figure Connection Test*; PCT, *Picture Completion Test*; DST, *Digit Symbol Test*; NH₃, niveles de amonio; SEP, potenciales somatosensitivos evocados; MMSE, *Mini-Mental State Examination*; P300-ERP, *P300 Auditory Even-Related Potential*.

experimentaron una reducción mayor en los errores de conducción (76% vs. 33%; $p = 0.013$), multas por exceso de velocidad (81% vs. 33%; $p = 0.005$) y giros ilegales (62% vs. 19%; $p = 0.012$). También se relacionó con la reversión de EHm y la mejora en el puntaje SIP en ese ensayo.

Se realizó un estudio de rentabilidad del diagnóstico y tratamiento de EHm atendiendo a la reducción de accidentes de vehículos de motor en pacientes con cirrosis hepática. El diagnóstico de EHm seguido del tratamiento con lactulosa podría reducir los costos sociales previniendo los accidentes de vehículos de motor en estos pacientes, en comparación con los que no reciben tratamiento. Sin embargo, el tratamiento con rifaximina no se mostró rentable por ser la rifaximina un fármaco más caro (casi tres veces el precio de la lactulosa).⁴⁶ Además, un ensayo de no inferioridad que comparó la eficacia de ambos medicamentos durante tres meses en la remisión de la EHm no pudo establecer la no inferioridad de la rifaximina sobre la lactulosa.⁴⁷

Probióticos

La inflamación sistémica, la producción de amonio y la endotoxemia desempeñan un papel crucial en la EH. En los últimos años, los probióticos han surgido como una opción potencial de tratamiento por sus interacciones con las bacterias productoras de amonio y la modulación de la microbiota intestinal. Liu y colegas presentaron un primer ensayo clínico aleatorizado en 2004, incluyendo 55 pacientes con EHm. Se observó una reducción de los niveles de amonio ($p < 0.01$) y de la endotoxemia ($p < 0.05$), una mejoría en el puntaje de Child-Pugh en el 50% de los pacientes con probióticos, y una reversión de la EHm del 50% vs. 13%, en comparación con placebo, luego de 30 días de tratamiento ($p = 0.03$).⁴⁸ A pesar de estos prometedores resultados y del aumento del número de ensayos clínicos publicados en los últimos años en pacientes con EHm, la información sigue siendo insuficiente en este escenario. Esto se debe a la presencia de sesgos y la heterogeneidad de los ensayos. Las características de los ensayos clínicos aleatorizados que compararon probióticos con placebo y lactulosa en pacientes con EHm se resumen en la Tabla 2.^{37,48-56} La mayoría de ellos son abiertos y con un tamaño muestral reducido. Ni la duración del tratamiento ni el seguimiento posterior

fueron prolongados, y se administraron diferentes cantidades, grupos de bacterias, especies y cepas. Por tanto, los resultados acerca de la dosis, la duración, la viabilidad de los microorganismos y las cepas ideales para conferir un efecto beneficioso no son generalizables. Se han publicado diversos metanálisis que comparan el uso de probióticos y lactulosa o placebo en pacientes con EH.⁵⁷⁻⁶⁰ En 2017, la base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas presentó el mayor metanálisis en este campo, incluyendo 21 ensayos con 1420 pacientes con EH de cualquier grado, comparando probióticos con placebo, lactulosa o no intervención.⁵⁹

Dalal y colaboradores concluyeron que, en comparación con placebo, podría haber menos ausencia de recuperación (RR: 0.67; IC 95%: 0.56 a 0.79), disminución de la concentración de amonio (MD -8.29 $\mu\text{mol/l}$; IC 95%: -13.17 a -3.41) y descenso en el puntaje SIP (resultados no metanalizados) en pacientes con EHm. Sin embargo, no hubo diferencias en la mortalidad, en comparación con pacientes sin tratamiento (RR: 0.58; IC 95%: 0.23 a 1.44), y la información del beneficio teórico de los probióticos sobre la lactulosa fue insuficiente. No hubo más eventos adversos con los probióticos que con placebo o lactulosa, y no se describió ningún episodio de septicemia asociado con el tratamiento.⁵⁹ Estos resultados reprodujeron en parte los hallazgos previamente observados en los metanálisis liderados por Zhao y Saab.^{56,57} Recientemente, Cao y su grupo publicaron un metanálisis que incluyó 14 ensayos clínicos en los que los probióticos, comparados con placebo o sin tratamiento, reducían los valores en el test *National Car Testing* (NCT) a las 4 semanas, mejoraban la EHm a las 4 y 12 semanas y evitaban la progresión de EHm a 4 semanas. Sin embargo, tampoco se puso de manifiesto el beneficio teórico frente a la lactulosa.⁶⁰

Las pruebas para recomendar su uso siguen siendo insuficientes a pesar de disponerse de mayor cantidad de información desde esta última revisión, por los sesgos de los ensayos, la recolección de datos no estandarizada y el tamaño muestral reducido. Por lo tanto, la verdadera efectividad de los probióticos en la EHm y la EH clínica está aún por determinarse.

Conclusión

La trascendencia clínica y social de la EHm se ha descrito ampliamente. Sin embargo, la información para

Tabla 2. Características de los ensayos clínicos aleatorizados con probióticos en pacientes con EHm.

Estudio	Pacientes aleatorizados	Enmascaramiento	Test EHm	Probiótico utilizado en el grupo de tratamiento	Duración del tratamiento (días)	Resultados
Liu, 2004	55	No aclarado	NCT BAEP	4 bacterias no productoras de ureasa + 10 g de fibra fermentable bioactiva	30	Disminución en los niveles de amonio en sangre ($p < 0.01$). Disminución de la endotoxemia ($p < 0.05$). Mejora en el puntaje de Child-Pugh en 50%. Reversión de la EHm: 50% (vs. 13% en el grupo placebo; $p = 0.03$).
Bajaj, 2008	25	Evaluadores de los resultados: a ciego No enmascarado para personal y participantes	NCT-A BDT DST	Yogur probiótico	60	Reversión de EHm: 70% (vs. 0% en el grupo sin tratamiento; $p = 0.003$). Aparición de EH clínica: sin diferencias estadísticamente significativas.
Mittal, 2009	160	Abierto	NCT-A/B FCT-A/B BDT PCT	VSL#3	90	Reversión de EHm: 35% (vs. 10% en el grupo sin tratamiento; $p = 0.006$). Mejora en la calidad de vida ($p < 0.001$).
Saji, 2011	43	Evaluadores de los resultados y participantes: a ciego.	NCT-A/B Respuestas evocadas	125 mil millones de esporas de <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , y <i>Saccharomyces boulardii</i>	30	Sin cambios en los niveles de amonio, respuestas provocadas y NCT comparado con placebo.
Ziada, 2013.	90	Evaluadores de los resultados: a ciego No enmascarado para personal y participantes	NCT-A DST SDT	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	30	Disminución de los niveles de amonio. Disminución del riesgo de EH clínica (RRR: 80%; NNT: 2.3). Mejora en los niveles de neurometabolitos cerebrales en el grupo de probióticos evaluado por MRS. ⁹
Bajaj, 2014	37.	A ciego	NCT-A/B DST BDT	<i>Lactobacillus GG AT cepa 53103</i>	60	Seguro y bien tolerado (fase I). Disminución de la endotoxemia y la disbiosis.
Lunia, 2014	81	No aclarado	Psychometric tests CFF	VSL#3	90	Reversión de la EHm: 52.3% (vs. 12.8% en el grupo sin tratamiento; $p < 0.005$). Disminución del riesgo de EH clínica (<i>hazard ratio</i> : 2.6; IC 95%: 1.30 a 6.43; $p < 0.05$).
Sharma, 2014	124	Abierto	NCT-A FCT-A DST CFF	Velgut	60	Mejora en el puntaje de FCP y de los tests psicométricos ($p < 0.05$).
Shavakhi, 2014	46	Abierto	PHES	<i>Cepas de Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i>	14	Mejora en los tests psicométricos anormales ($p < 0.001$). Efectos de mayor duración comparado con lactulosa.
Mouli, 2015	73	A ciego	NCT P300-ERP	VSL#3	60	No inferior a la lactulosa en la mejora de los test empleados.
Xia, 2018	67	Abierto	NCT-A DST	<i>Clostridium butyricum</i> y <i>Bifidobacterium infantis</i>	90	Mejora en los niveles de amonio ($p = 0.032$). Mejora de la permeabilidad intestinal.

NCT, Number Connection Test; BAEP, Brainstem Auditory Evoked Potentials; BDT, Block Design Test; DST, Digit Symbol Test; FCT, Figure Connection Test; PCT, Picture Completion Test; VSL#3, contiene *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *B. longum*, *B. infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. bulgaricus*; MRS, espectroscopia por resonancia magnética; SDT, Serial Dotting Test; FCP, Frecuencia Crítica de Parpadeo; Velgut, contiene *Lactobacillus acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *Bifidobacterium longum*, *B. infantis*, *B. breve*, *Saccharomyces boulardii*, y *Streptococcus thermophilus*; P300-ERP: P300 potencial auditivo relacionado con el evento.

recomendar su diagnóstico rutinario y posterior tratamiento continúa siendo insuficiente. Se deben hacer esfuerzos para establecer criterios de consenso universales para el diagnóstico de la EHm en la práctica clínica

diaria. Esto permitiría la realización de ensayos clínicos con la suficiente calidad para evaluar el impacto del tratamiento de la EHm en el pronóstico a largo plazo de estos pacientes.

Bibliografía

1. Schomers H, Hamster W. Quality of life in cirrhotics with minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 16:37-41, 2001.
2. Bajaj JS, Riggio O, Allampati S, et al. Cognitive dysfunction is associated with poor socioeconomic status in patients with cirrhosis: an international multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 11:1511-1516, 2013.
3. Bajaj JS, Wade JB, Gibson DP, et al. The multi-dimensional burden of cirrhosis and hepatic encephalopathy on patients and caregivers. *Am J Gastroenterol* 106:1646-1653, 2011.
4. Soriano G, Román E, Córdoba J, et al. Cognitive dysfunction in cirrhosis is associated with falls: a prospective study. *Hepatology* 55:1922-1930, 2012.
5. Bajaj JS, Saeian K, Schubert CM, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: the reality beyond the driving test. *Hepatology* 50:1175-1183, 2009.
6. Romero-Gómez M, Boza F, García-Valdecasas MS, et al. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 96:2718-2723, 2001.
7. Romero-Gómez M, Grande L, Camacho I et al. Altered response to oral glutamine challenge as prognostic factor for overt episodes in patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 37:781-787, 2002.
8. Romero-Gómez M, Montagnese S, Jalan R. Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 62:437-447, 2015.
9. Ampuero J, Simón M, Montoliú C, et al. Minimal hepatic encephalopathy and critical flicker frequency are associated with survival of patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 149:1483-1489, 2015.
10. Ampuero J, Montoliú C, Simón-Talero M et al. Minimal hepatic encephalopathy identifies patients at risk of faster cirrhosis progression. *J Gastroenterol Hepatol* 2017 (in press).
11. Romero-Gómez M, Córdoba J, Jover R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 45:879-885, 2007.
12. Giménez-Garzó C, Garcés JJ, Urios A, et al. The PHES battery does not detect all cirrhotic patients with early neurological deficits, which are different in different patients. *PLoSOne* 12:e0171211, 2017.
13. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. 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* 61:642-659, 2014.
14. Romero-Gómez M, Córdoba J, Jover R, et al. Red Nacional de Investigación en Encefalopatía Hepática. Normality tables in the Spanish population for psychometric tests used in the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Med Clin* 127:246-249, 2006.
15. De Rui M, Montagnese S, Amodio P. Recent developments in the diagnosis and treatment of covert/minimal hepatic encephalopathy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 10:443-450, 2016.
16. Allampati S, Duarte-Rojo A, Thacker LR, et al. Diagnosis of minimal hepatic encephalopathy using Stroop Encephal App: A multicenter US-based, norm-based study. *Am J Gastroenterol* 111:78-86, 2016.
17. Bajaj JS, Hafeezullah M, Franco J, et al. Inhibitory control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 135:1591-1600, 2008.
18. Guerit JM, Amantini A, Fischer C, et al. Neurophysiological investigations of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int* 29:789-796, 2009.
19. Romero-Gómez M, Ampuero J. Deciphering the spectrum of low-grade hepatic encephalopathy in clinical practice. *Gastroenterology* 146:887-890, 2014.
20. Campagna F, Montagnese S, Ridola L, et al. The animal naming test: An easy tool for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 66:198-208, 2017.
21. Torlot FJ, McPhail MJ, Taylor-Robinson SD. Meta-analysis: The diagnostic accuracy of critical flicker frequency in minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 37:527-536, 2013.
22. Bajaj JS, Etemadian A, Hafeezullah M, et al. Testing for minimal hepatic encephalopathy in the United States: An AASLD survey. *Hepatology* 45:833-834, 2007.
23. Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: international society for hepatic encephalopathy and nitrogen metabolism consensus. *Hepatology* 58:325-336, 2013.
24. Romero-Gómez M. Pharmacotherapy of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Expert Opin Pharmacother* 11:1317-1327, 2010.
25. McClain CJ, Potter TJ, Kromhout JP, et al. The effect of lactulose on psychomotor performance tests in alcoholic cirrhotics without overt hepatic encephalopathy. *J Clin Gastroenterol* 6:325-329, 1984.
26. 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* 8:208-217, 1989.
27. Watanabe A, Sakai T, Sato S, et al. Clinical efficacy of lactulose in cirrhotic patients with and without subclinical hepatic encephalopathy. *Hepatology* 26:1410-1414, 1997.
28. Horsmans Y, Solbreux PM, Daenens C, et al. Lactulose improves psychometric testing in cirrhotic patients with subclinical encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 11:165-170, 1997.
29. Li Z, Zhang H, Hong Y. Clinical effect of lactulose in the treatment of subclinical hepatic encephalopathy. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 9:13-15, 1999.
30. Dhiman RK, Sawhney MS, Chawla YK, et al. Efficacy of lactulose in cirrhotic patients with subclinical hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 45:1549-1552, 2000.
31. Xing Q, Liu L. Research of lactulose in the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *World Chinese Journal of Digestion* 11:108-109, 2003.
32. Zeng Z, Li YY. Effect of lactulose treatment on the course of subclinical hepatic encephalopathy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 83:1126-1129, 2003.
33. Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, et al. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 45:549-559, 2007.
34. Mittal VV, Sharma BC, Sharma P, et al. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 23:725-732, 2011.
35. Jain L, Sharma BC, Srivastava S, et al. Serum endotoxin, inflammatory mediators, and magnetic resonance spectroscopy before and after treatment in patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol* 28:1187-1193, 2013.
36. Yao C, Huang G, Wang M, et al. Chinese herbal medicine formula Jiedu huayu granules improves cognitive and neurophysiological functions in patients with cirrhosis who have mi-

nimal hepatic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Complement Ther Med* 22:977-985, 2014.

37. Ziada DH, Soliman HH, El Yamany SA, et al. Can *Lactobacillus acidophilus* improve minimal hepatic encephalopathy? A neurometabolite study using magnetic resonance spectroscopy. *Arab J Gastroenterol* 14:116-122, 2013.

38. Luo M, Li L, Lu CZ, et al. Clinical efficacy and safety of lactulose for minimal hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 23:1250-1257, 2011.

39. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 64:908-922, 2016.

40. Moratalla A, Ampuero J, Bellot P, et al. Lactulose reduces bacterial DNA translocation, which worsens neurocognitive shape in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *Liver Int* 37:212-223, 2017.

41. Goyal O, Sidhu SS, Kishore H. Minimal hepatic encephalopathy in cirrhosis- how long to treat? *Ann Hepatol* 16:115-122, 2017.

42. Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Predictors of nonresponse to lactulose for minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Liver Int* 29:1365-1371, 2009.

43. Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, et al. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 108:1458-1463, 2013.

44. Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP, et al. Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME Trial). *Am J Gastroenterol* 106:307-316, 2011.

45. Bajaj JS, Heuman DM, Wade JB, et al. Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 140:478-487, 2011.

46. Bajaj JS, Pinkerton SD, Sanyal AJ, et al. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology* 55:1164-1171, 2012.

47. Sidhu SS, Goyal O, Parker RA et al. Rifaximin vs. lactulose in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Liver Int* 36:378-385, 2016.

48. Liu Q, Duan ZP, Ha DK, et al. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients

with cirrhosis. *Hepatology* 39:1441-1449, 2004.

49. Bajaj JS, Saeian K, Christensen KM, et al. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 103:1707-1715, 2008.

50. Mittal VV, Sharma BC, Sharma P, et al. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 23:725-732, 2011.

51. Saji S, Kumar S, Thomas V. A randomized double blind placebo controlled trial of probiotics in minimal hepatic encephalopathy. *Trop Gastroenterol* 32:128-132, 2011.

52. Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, et al. Randomised clinical trial: *Lactobacillus GG* modulates gut microbiome, metabolome and endotoxemia in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 39:1113-1125, 2014.

53. Lunia MK, Sharma BC, Sharma P, et al. Probiotics prevent hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 12:1003-1008, 2014.

54. Shavakhi A, Hashemi H, Tabesh E, et al. Multistrain probiotic and lactulose in the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *J Res Med Sci* 19:703-708, 2014.

55. Xia X, Chen J, Xia J, et al. Role of probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy in patients with HBV-induced liver cirrhosis. *J Int Med Res* 2018; doi: 10.1177/0300060518776064 (in press).

56. Pratap Mouli V, Benjamin J, Bhushan Singh M, et al. Effect of probiotic VSL#3 in the treatment of minimal hepatic encephalopathy: A non-inferiority randomized controlled trial. *Hepatol Res* 45:880-889, 2015.

57. Zhao LN, Yu T, Lan SY, et al. Probiotics can improve the clinical outcomes of hepatic encephalopathy: An update meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 39:674-682, 2015.

58. Saab S, Suraweera D, Au J, et al. Probiotics are helpful in hepatic encephalopathy: a meta-analysis of randomized trials. *Liver Int* 36:986-993, 2016.

59. Dalal R, McGee RG, Riordan SM, et al. Probiotics for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD008716, 2017.

60. Cao Q, Yu CB, Yang SG et al. Effect of probiotic treatment on cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy: A meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 17:9-16, 2018.

Información relevante

El impacto del tratamiento de la encefalopatía hepática mínima en el pronóstico a largo plazo

Respecto al autor

Manuel Romero Gómez. Médico, Catedrático de Medicina, Universidad de Sevilla, Sevilla, España. Jefe del Departamento de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. Jefe del grupo de investigación translacional en enfermedades hepáticas (SeLiver), Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS). Coordinador, Registro Español de NAFLD / NASH (HepaMET). Co-coordinador, Registro Europeo de NAFLD respaldado por EASL. Investigador principal, Grupo de investigación en Área de Hepatitis Viral, Red Española de Investigación en Enfermedades Digestivas y Hepáticas (CiberEHD).



Respecto al artículo

La encefalopatía hepática mínima afecta del 30% al 50% de los pacientes cirróticos. Su detección es esencial por su relación con la encefalopatía hepática clínica, la alteración de la habilidad para conducir, el mayor riesgo de caídas, la alteración de la calidad de vida, la progresión más acelerada de la cirrosis y la supervivencia.

El autor pregunta

La falta de criterios diagnósticos universales de encefalopatía hepática mínima (EHm) ha sido un obstáculo para la evaluación rutinaria de dicha afección. Se han utilizado numerosos tests de EHm a nivel mundial desde que esta entidad se describió por primera vez, generando datos heterogéneos. En un intento de homogeneizar la evaluación de esta disfunción cognitiva subclínica, el *Psychometric Hepatic Encephalopathy Score* se ha considerado el método de referencia.

¿Por qué las herramientas diagnósticas disponibles proporcionan datos heterogéneos cuando se evalúa la presencia de EHm?

- A Exploran diferentes dominios cognitivos.
- B Las alteraciones neurológicas iniciales difieren entre pacientes.
- C Por la dificultad en establecer valores de corte.
- D Por la falta de estandarización local de las estrategias diagnósticas.
- E Todas las respuestas son correctas.

Corrobore su respuesta: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/155428

Palabras clave

cirrosis, lactulosa, encefalopatía hepática mínima, tests neurofisiológicos, probióticos, tests psicométricos, rifaximina

Key words

cirrhosis, lactulose, minimal hepatic encephalopathy, neurophysiological tests, probiotics, psychometric tests, rifaximin

Lista de abreviaturas y siglas

EHm, encefalopatía hepática mínima; EH, encefalopatía hepática; PHES, *Psychometric Hepatic Encephalopathy Score*; ICT, test de control inhibitorio; EASL, Asociación Europea para el Estudio del Hígado; AASLD, *American Association for the Study of Liver Diseases*; RR, riesgo relativo; IC, intervalo de confianza; WMD, *weighted mean difference*; NNT, número necesario a tratar; SIP, *Sickness Impact Profile*; NCT, *National Car Testing*.

Cómo citar

Romero Gómez M, Sendra C, Ampuero J. El impacto del tratamiento de la encefalopatía hepática mínima en el pronóstico a largo plazo. *Salud i Ciencia* 23(1):34-42, May-Jun 2018.

How to cite

Romero Gómez M, Sendra C, Ampuero J. The impact of minimal hepatic encephalopathy treatment in long-term prognosis. *Salud i Ciencia* 23(1):34-42, May-Jun 2018.

Orientación

Clínica, Diagnóstico, Tratamiento

Conexiones temáticas

Los informes de *Salud(i)Ciencia* se conectan de manera estricta (i) o amplia (▶) con diversas especialidades.

