



Encefalopatía hepática: historia natural, nueva clasificación y calidad de vida



Juan Miguel Abdo-Francis,* Eira Cerda-Reyes,*† Fátima Higuera-De La Tijera,‡
Said Tufik Abdo-Rodríguez,† Jorge Miguel Abdo-Rodríguez§

* Gastroenterólogo. Hospital Ángeles Acoxpa. † Gastroenterólogo y hepatólogo. Hospital Central Militar.

‡ Gastroenterólogo. Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". § Residente de cirugía. Hospital General Ajusco Medio "Dra. Obdulia Rodríguez".

§ Residente de medicina interna y gastroenterología. Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". CDMX.

Hepatic encephalopathy: Natural history of the disease, new classification and quality of life

REVISTA MEXICANA DE CIRUGÍA DEL APARATO DIGESTIVO / Vol. 15 Núm. 1 / Enero-Marzo, 2026 / p. 7-16

RESUMEN

En México, se dispone de escasos datos epidemiológicos sobre cirrosis, por lo que se desconoce su prevalencia real. En nuestro país ocurren alrededor de 25,000 defunciones por cirrosis cada año, equivalente a 70 ciudadanos por día. En el 2010 era la quinta causa de muerte y el INEGI reportó en 2016 que las enfermedades del hígado eran la cuarta causa más frecuente de mortalidad. Las estimaciones para el año 2020 fueron de 1,496,000 pacientes con cirrosis y hacia 2050 la cifra alcanzará 1,866,000.

Por ello, se realiza el presente análisis de la nueva clasificación como instrumento para el cálculo de la epidemiología de la encefalopatía hepática, así como de la cirrosis en México, y analizar su impacto en la calidad de vida. A partir de las descripciones históricas de la encefalopatía hepática, se revisa la historia natural de este trastorno con enfoque en la nueva clasificación. En los resultados se observa que la encefalopatía hepática mínima requiere, al igual que el de la encefalopatía hepática subclínica, una revisión clínica acuciosa. En cuanto a la calidad de vida diversos investigadores han relacionado la mejoría con el tratamiento de la encefalopatía hepática.

En conclusión, la encefalopatía hepática debe categorizarse en función de la etiología subyacente, la gravedad clínica, el transcurso del tiempo y los factores desencadenantes recomendados por las más recientes guías clínicas internacionales.

Palabras clave. Encefalopatía hepática mínima, encefalopatía hepática manifiesta, historia natural, clasificación, encefalopatía hepática subclínica.

ABSTRACT

In Mexico, there is scarce epidemiological data about cirrhosis; thus, its prevalence is unknown. Approximately 25,000 deaths from cirrhosis occur in our country each year, equivalent to 70 deaths per day. In 2010, cirrhosis was the fifth cause of death and in 2016 INEGI reported that digestive diseases were the fifth most common cause of mortality. Estimates for 2020 were 1,496,000 patients with cirrhosis, and by 2050, this figure is projected to reach 1,866,000.

The aim of this paper is analyzing the new classification as a tool to calculate the epidemiology of hepatic encephalopathy and cirrhosis in Mexico, as well as to evaluate its impact in quality of life. In the results it was observed that minimal hepatic encephalopathy requires, like any other subclinical hepatic encephalopathy, a meticulous clinical testing. Regarding quality of life, several researchers have associated improvement with the treatment for hepatic encephalopathy.

The authors conclude that hepatic encephalopathy must be classified according to the underlying etiology, clinical severity, passing of time, and triggering factors analyzed in the latest international guidelines.

Keywords. Minimal hepatic encephalopathy, overt hepatic encephalopathy, clinical history, classification, subclinical hepatic encephalopathy.

Correspondencia:

Dr. Juan Miguel Abdo-Francis
Correo electrónico: drjuanmiguelabdo@yahoo.com.mx

INTRODUCCIÓN

La encefalopatía hepática (EH) es un término que engloba un amplio espectro de alteraciones neuropsiquiátricas, relacionadas con la disfunción hepática. Esta asociación fue reconocida por Hipócrates (460-371 a.C.), cuando describió la relación de ictericia con cambios en la conducta y reafirmada cuando en el siglo XVIII, G. B. Morgagni (1682-1771) describió las manifestaciones neurológicas de un paciente con cirrosis de Morgagni-Laennec.¹ No obstante, pese a ello y a las buenas descripciones publicadas posteriormente, la relación entre el cerebro y el hígado permanecía elusiva.

Una mejor comprensión del coma hepático resultó de los estudios experimentales del grupo del médico Iván Pavlov, fisiólogo y premio Nobel que, en 1893, nombró a la EH como “encefalitis” relacionada al “síndrome de intoxicación por carne”, en perros con derivación porto-cava. La comprensión de la EH se profundizó cuando Van Cauwelaert, en 1932, demostró que el amonio es capaz de inducir estupor y coma en pacientes con cirrosis. En 1954, la Dra. S. Sherlock acuñó el nombre de “encefalopatía porto-sistémica” y describió los hallazgos clínicos, la fisiopatología y el tratamiento.^{1,2}

Recientemente, tanto la Asociación Europea como la Asociación Americana para el Estudio del Hígado, publicaron de manera conjunta una guía sobre EH, definiéndola como: “La disfunción cerebral causada por la insuficiencia hepática y/o los cortocircuitos porto-sistémicos; manifestada por un amplio espectro de anormalidades neurológicas o psiquiátricas, que van de las alteraciones subclínicas, al coma”.³

EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología de la cirrosis y de la EH es difícil de calcular, porque los pacientes pueden estar asintomáticos incluso durante un decenio,⁴ sin embargo, la cirrosis es una enfermedad con prevalencia alta y en aumento. Se ha reportado que aproximadamente 5.5 millones de estadounidenses tienen cirrosis y que ésta en el 2010, fue la duodécima causa de muerte en Estados Unidos, con una tasa de mortalidad de 31,903/100,000 habitantes,⁵ aunque esta tasa varía de acuerdo con el país, como lo informa la OMS.⁶

La incidencia y prevalencia de la EH se relacionan con la severidad de la insuficiencia hepática y de los cortos circuitos porto-sistémicos. También están influidas por el amplio espectro de trastornos mentales y motores con que la EH se presenta, así como por los múltiples estudios para su diagnóstico. En términos generales, se considera una prevalencia de 10 a 14% al momento del diagnóstico de cirrosis,^{3,7} de 16 a 21% en los que tienen cirrosis descompensada y del 10 al 50% en pacientes con puentes porto-sistémicos intrahepáticos transyugulares (TIPS, por sus siglas en inglés).³

Las cifras acumuladas indican que la EH manifiesta puede ocurrir en el 30 a 70%, en algún momento durante el curso clínico de la cirrosis.^{3,5} En áreas específicas, en 2009 se reportó una incidencia, en Estados Unidos, de 22,931 pacientes hospitalizados por EH.⁸ De 2009 a 2010, Neff informó un incremento del 21% en los egresos hospitalarios por EH.⁹ Por otro lado, en el estudio CANONIC, que compara los datos de 29 centros en 8 países europeos, de 2,145 pacientes con cirrosis en diferentes grados de la enfermedad hepática, el 21% tenía EH. De 1,348 pacientes ingresados por descompensación aguda, el 34% presentaba EH.^{10,11}

La encefalopatía hepática mínima es muy poco reconocida; no obstante, ocurre en el 20% y hasta en el 80% de los pacientes con cirrosis.^{3,8,9,12} Esta gran variabilidad deriva de los diferentes estudios con los que se busca, lo que se observa en una encuesta entre los miembros de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AASLD), la cual mostró que en la mayoría de las 137 encuestados, el 84% reconocía que la encefalopatía hepática mínima es un problema significativo, que afecta la calidad de vida y el pronóstico, además que requiere de escrutinio; pero el 72% solo lo investigaba en menos de la mitad de sus pacientes o nunca lo hacía. Además, el 85% opinaba que, si el personal clínico realizaba una prueba rápida y certera, se podría aumentar la probabilidad de que se buscara encefalopatía hepática mínima.¹³

En México, se dispone de escasos datos epidemiológicos sobre cirrosis, por lo que se desconoce su prevalencia. En el 2010 era la quinta causa de muerte y el INEGI reportó en 2016 que las enfermedades hepáticas eran la cuarta causa más frecuente de mortalidad (32,728 defunciones por año).¹⁴ En 2013, la cirrosis fue la cuarta causa de muerte. Se estimó para 2020 1,496,000 pacientes con cirrosis y hacia 2050 la cifra alcanzará 1,866,000. No obstante, no contamos con datos sobre EH; con estas cifras no hay duda de que la EH, tanto mínima, como manifiesta, es un importante problema de salud en nuestro país.¹⁵

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA DE ACUERDO CON LA NUEVA CLASIFICACIÓN

La EH está conformada por una constelación de signos y síntomas neuro-psiquiátricos, que se asocian a cirrosis hepática descompensada. Dichos síntomas abarcan desde alteraciones mínimas de la conciencia, que se asocian con baja calidad de vida y pérdida sutil de la atención, hasta el desarrollo de francas manifestaciones clínicas, llegando al coma, en sus grados más avanzados. La EH se clasifica en:^{3,16}

- **Encefalopatía hepática encubierta (EHE).** Incluye la encefalopatía hepática mínima y la EH manifiesta, grado I de la clasificación de West Haven.

EEncefalopatía hepática clínica manifiesta (EHC)

Clasificación de West Haven grados II-IV

La prevalencia de EH es elevada en pacientes con cirrosis hepática, pero suele pasar inadvertida; sin embargo, cuando se le investiga intencionadamente, puede detectarse en el 20 al 80% de los pacientes con cirrosis hepática. La EHE frecuentemente avanza a EHC, y a pesar de no tener manifestaciones clínicas perceptibles, se asocia a una pobre calidad de vida y a un mayor riesgo de accidentes tanto viales, como de trabajo.¹⁷⁻²²

Los pacientes afectados con EHC tienen un mayor riesgo de ser hospitalizados, así como de desarrollar complicaciones asociadas a enfermedad hepática, y de un incremento en la mortalidad, comparados con pacientes cirróticos sin EH. Asimismo, los pacientes con EHE que llevan a cabo trabajos operativos complejos o de manejo de maquinaria, pueden ponerse en peligro y también a sus compañeros de actividad.²³⁻²⁶

Historia natural de la EH

Diferentes estudios sobre la historia natural de EHE han descrito que ésta se asocia no solo al desarrollo de EHM, sino también con una disminución en la sobrevida.^{23-25,27,28} En un estudio de vigilancia que tuvo una duración de cinco años, realizado por Ampuero y cols., se demostró que los pacientes con EHE tenían una sobrevida menor que los pacientes sin EHE (57.4%-68.6% vs. 70-82%). En este mismo trabajo se observó que el 37.1-38.9% de los pacientes con EHE evolucionaron a EHM, comparado con el desarrollo de EHM en el 18.3-24.6% de los pacientes sin EHE.²⁵ Thomsen y cols., en un estudio de seguimiento cercano a un año en 106 pacientes con cirrosis estables, sin historia previa de EHM, describió que el 13.3% de los pacientes con EHE desarrollaron EHM.²² Patidar y cols., en 170 pacientes con cirrosis vigilados durante 13 meses, observó que el 30% presentó al menos un episodio de EHM y que la EHE incrementó no solo el riesgo de EHM, sino también el riesgo de hospitalización, de frecuencia de trasplante y de mortalidad.²³

Las investigaciones de la historia natural de EHE no controlaron, ni restringieron, tratamientos para el manejo de las complicaciones inherentes a la cirrosis hepática que previnieran el avance a EHM, tales como antibióticos para procesos infecciosos o para el manejo de hemorragia de tubo digestivo por várices esofágicas, ni el uso de lactulosa para constipación, ni infusión de albúmina para control de ascitis o de síndrome hepatorenal. Un estudio prospectivo realizado por Wang A. y cols., sobre la historia natural de la EHE, sin intervención de medicamentos, antes del desarrollo de complicaciones, incluyó a 366 pacientes con cirrosis, sin historia de descompensación hepática. Durante el año

de seguimiento, 35.8% de los pacientes desarrollaron EHE, el 82.4% de ellos sobrevivió y completó el seguimiento; 23 pacientes (17.6%) desarrollaron EHM, 42% continuó persistentemente con EHE y 19.8% tuvo resolución espontánea. Los pacientes con Model for End Stage Liver Disease (MELD) >19 o con alguna complicación de hipertensión portal, tuvieron un mayor riesgo de desarrollar EHM, persistencia de la EHE y mayor riesgo de mortalidad.²⁹ Niveles de albúmina < 3 a 3.5 g/dL se han asociado a un mayor riesgo a desarrollar EHE, en pacientes con cirrosis hepática, sin historia de complicaciones.^{19,29}

Con respecto al impacto en la sobrevida en pacientes con EHM, D'Amico y cols., realizaron una revisión sistemática que incluyó a 23,797 pacientes de 118 estudios, sobre la historia natural de la cirrosis hepática compensada y descompensada, incluyendo EHM. La sobrevida en pacientes con Child-Pugh B a uno y dos años de seguimiento fue de 80 y 70%, respectivamente, y para pacientes con Child-Pugh C fue del 42 y 38%, respectivamente, al año y a los dos años de seguimiento.³⁰

Recientemente, Bajaj JS, y cols., estudiaron a 561 pacientes con EHM (371 grado I-II y 145 grado III-IV). Los pacientes con EHM grado III-IV presentaron una MELD (Model for End Stage Liver Disease, por sus siglas en inglés) más elevada, así como mayor mortalidad que los pacientes con EHM grado I-II. En dicho estudio, mediante análisis de regresión logística, la severidad de EHM se asoció a mayor mortalidad intrahospitalaria, independientemente de otros factores de riesgo como leucocitosis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y MELD elevada.³¹

Se concluye que la EH, independientemente de sus manifestaciones, ya sean subclínicas, o clínicamente establecidas, se asocian a menor sobrevida y calidad de vida. La sobrevida es inversamente proporcional al grado de EH.

CLASIFICACIÓN DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA E IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA Y EN LA SOBREVIDA

La EH es tanto una complicación frecuente, como una de las manifestaciones más debilitantes de la enfermedad hepática. La EH afecta la calidad de vida (QOL) de los pacientes y de sus cuidadores.³² La EH se define como un espectro de anomalías neuro-psiquiátricas.³³

Por ello es fundamental determinar los campos de estudio, aunque hasta hace algunos años, existían confusiones con respecto a la nomenclatura y clasificación de la EH, gran parte de ese problema se resolvió en la primera conferencia de consenso del XI Congreso Mundial de Gastroenterología en Viena, en 1998, y porque se le definió con mayor precisión en 2002, cuando se publicó un enfoque multiaxial de consenso y clasificación de la EH.³⁴

No obstante, esta publicación todavía dejaba algunas confusiones que generaban debate, por lo que la Sociedad Internacional para la Encefalopatía Hepática y el Metabolismo del Nitrógeno (ISHEN), publicó su declaración de consenso, en la que propuso una clasificación y nomenclatura de la EH para desarrollar una guía de consenso sobre el diseño y la realización de futuros ensayos clínicos. Con ello se buscaba contar con un sistema de clasificación más descriptivo y práctico, que tuviera implicaciones en la atención clínica y en los protocolos de investigación de pacientes con EH.³⁵

Recientemente se ha propuesto una nueva clasificación de la EH. Con respecto a la enfermedad subyacente, ésta se subdivide en: 1) tipo A, asociada a insuficiencia hepática aguda; 2) tipo B, asociada con cortocircuitos portosistémicos y 3) tipo C, asociada a cirrosis. También es importante clasificar a los pacientes basándose en la severidad de las manifestaciones, el curso clínico y los factores precipitantes (*Cuadro 1*).^{34,36}

La EH se divide en encefalopatía hepática mínima (EHM) y encefalopatía hepática clínica o evidente (EHC); sin embargo, esta clasificación se ha modificado en función de obtener mayor precisión. Una de dichas modificaciones se basa en

el hecho de que los pacientes muestran desde una función cognitiva normal, hasta otra clínicamente evidente. Se trata de la clasificación de West Heaven, que se muestra en el *cuadro 2*. Estos criterios son los más conocidos y utilizados; sin embargo, son subjetivos sobre todo en grados iniciales.

En los grados II a IV no hay necesidad de realizar pruebas especiales para la confirmación del diagnóstico, pues la exploración física estereotipada es, a menudo, suficiente.

Cuadro 1. Subtipos de encefalopatía hepática.

Tipo	Grado	Tiempo/curso	Factores
A	EHM 1	Cubierta	Episódica
B	2 3	Manifiesta	Recurrente
C	4		Precipitada

EHM: Encefalopatía hepática mínima.

Cuadro 2. Criterios de West-Haven.

EHS / CWH	ISHEN	Descripción	Pruebas sugeridas
Normal, sin EH		Ninguno, sin EH ni historia previa	Pruebas normales
Subclínica	Cubierta	Alteraciones psicométricas y neurofisiológicas, sin evidencia clínica	Pruebas psicométricas y neurofisiológicas anormales, sin manifestaciones clínicas
Grado I	Cubierta	Confusión leve, euforia o ansiedad, déficit de atención, deterioro en sumar o restar, alteración sueño vigilia, temblor, asterixis leve	Orientado en tiempo y espacio. Deterioro cognitivo conductual con respecto al habitual en el paciente
Grado II	Manifiesta	Apatía, letargia, desorientación en tiempo, cambio marcado de la personalidad, comportamiento inapropiado, dispraxia, asterixis	Desorientación en tiempo, al menos 3 de los siguientes: día del mes, día de la semana, mes, estación o año, y los síntomas mencionados
Grado III	Manifiesta	Somnolencia, estupor, confusión, responde a estímulos, desorientación importante, comportamiento inapropiado, rigidez muscular, hiperreflexia, clonus	Desorientación en tiempo y espacio al menos 3 de los siguientes: país, ciudad, estado, y los síntomas mencionados
Grado IV	Manifiesta	Coma	No responde a estímulos dolorosos, postura de descerebración

Modificada de referencias:^{3,16}

Esto no significa que no se deban excluir otras causas metabólicas de encefalopatía. En cambio, las manifestaciones de la EHM no son clínicamente tan obvias, lo que puede influir en la variabilidad en los reportes, sobre su incidencia y prevalencia. Para el diagnóstico de la EHM existen varias herramientas, pero ningún estándar de oro.³²

Cuando aparece un cuadro de encefalopatía, ésta se convierte en indicador de pobre pronóstico para el paciente, lo que significa una sobrevida de 1 a 3 años en 42 a 23% de los casos, respectivamente, sin trasplante hepático.³⁷ La EHM se observa en 30 a 80% de los pacientes con cirrosis y la clínicamente evidente ocurre en 30 a 45% de estos, causando daño cognitivo significativo y morbilidad en los pacientes cirróticos; se le considera un síndrome reversible, una vez que se reconoce esta condición clínica.³⁸

En pacientes con cirrosis, se presume que la EH causa alteración del estado mental, pero datos recientes demuestran que se debe evitar una clasificación precoz. Por ello, se evaluó la alteración del estado mental como causal de la EH, definida por la Sociedad Internacional de Encefalopatía Hepática y Metabolismo de Nitrógeno (ISHEN), se encontró que la causa de la alteración mental se asoció con sepsis/infecciones (23%) trastornos metabólicos (8%), drogas/toxinas exógenas (7%), lesiones estructurales (5%) o anormalidades psiquiátricas (1%) y todas fueron causa de admisión hospitalaria, aunque se demostró que la EH continuó siendo la principal causa de ingreso.³⁹

La nomenclatura y clasificación de la EH evoluciona a medida que avanza nuestra comprensión de este complejo proceso neuropsiquiátrico. Por lo anterior, debido a la evidencia hasta ahora, la EH debe categorizarse en función de la etiología subyacente, la gravedad clínica, el transcurso del tiempo y los factores desencadenantes recomendados por las más recientes guías clínicas internacionales. Esperamos que este sistema de clasificación descriptiva de cuatro ejes perfeccione la descripción y categorización del diagnóstico, proporcione mayor uniformidad en la investigación y los ensayos clínicos, así como que mejore tanto la calidad de la atención, como los resultados, entre los pacientes con EH.³⁶

DIAGNÓSTICO DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA CLÍNICA Y SUBCLÍNICA

Encefalopatía hepática subclínica

La encefalopatía hepática subclínica (EHS), incluye a la encefalopatía hepática mínima (EHM) y al grado I de la clasificación de West Haven (WH). Es una condición clínicamente indetectable, pero que afecta las actividades complejas y las habilidades psicomotrices, con impacto negativo en calidad de vida.¹⁶

El diagnóstico se establece mediante pruebas psicométricas y neurofisiológicas. La elección de éstas dependerá de la disponibilidad y la experiencia que se tenga. Se recomienda realizar al menos dos pruebas para confirmar o descartar EHS.^{40,41}

Pruebas psicométricas

- **Pruebas PHES (Psychometric Hepatic Encephalopathy Score).** Son una batería de estudios que evalúan funciones cognitivas complejas: atención, precisión, velocidad de trabajo y orientación visual. Incluye cinco pruebas: clave de números, conexión numérica A, conexión numérica B, puntos seriados y línea quebrada. Para realizarlas se requiere papel, lápiz y una persona entrenada en la prueba. La calificación deriva del tiempo utilizado en realizarlas. Estas pruebas se encuentran disponibles en diferentes idiomas, validadas en diferentes poblaciones y son de las más utilizadas.¹⁶
- **Prueba de control inhibitorio.** Es una prueba que evalúa mediante una computadora, la inhibición, atención, vigilancia y memoria del paciente. Éste observa una pantalla donde aparecen varias letras en forma aleatoria. El paciente debe concentrarse solo en las letras X y Y; oprime un botón cuando las letras aparecen en secuencia (XY o YX) y no lo oprime cuando aparecen duplicadas (XX o YY). La prueba es positiva cuando los pacientes tienen tiempos largos de reacción, menor tasa de respuestas al objetivo y mayor tasa de respuesta al distractor.²²
- **Tiempo de reacción.** Esta prueba se basa en el registro del tiempo de reacción motora, cada vez que se escucha un estímulo auditivo a través de un audífono. El resultado se mide por medio de un índice del tiempo de reacción.⁴²
- **Prueba Stroop.** Esta prueba evalúa la velocidad psicomotriz y el estado de alerta cognitivo, midiendo el tiempo de respuesta para identificar correctamente una serie de símbolos y palabras con diferentes colores. El tiempo límite para ejecutar esta prueba es 190 segundos, un tiempo mayor identifica pacientes con EHM. Actualmente existe una aplicación gratuita para teléfonos celulares. Es fácil de usar y siempre disponible para detección rápida.⁴³
- **Prueba de frecuencia crítica de parpadeo (neurofisiológica).** Esta prueba mide la eficiencia funcional de la corteza cerebral; la información permite conocer la capacidad de atención y procesamiento visual. Aquí el paciente pulsa un botón cuando nota el parpadeo de un punto luminoso, se le muestran pulsos de luz en una frecuencia inicial de 69 Hz y que es reducida gradualmente por 0.1 Hz por segundo. Un resultado de identificación del

parpadeo del punto luminoso menor de 39 Hz diagnóstica con precisión la EHS. Es una prueba con alta especificidad y sensibilidad moderada. Esta prueba puede afectarse por medicamentos, edad y equipo utilizado.^{16,44}

- **Electroencefalografía.** Es una prueba electrofisiológica que detecta cambios en la actividad cerebral cortical. No requiere la cooperación del paciente, ni existe riesgo efecto de aprendizaje, pero no es una prueba específica ya que puede ser influida por alteraciones metabólicas, además de que existe variabilidad inter-observador e intra-observador. Se requieren equipo, un técnico y un neurólogo.⁴⁵

Los potenciales evocados, visuales, auditivos y somatosensoriales, también se han utilizado para diagnosticar EHS, pero los resultados son variables e inconsistentes. Se sugiere hacer las pruebas de EHS en pacientes con cirrosis con problemas de calidad de vida o riesgo de implicación laboral.¹⁶

Encefalopatía hepática manifiesta

El diagnóstico clínico de la encefalopatía hepática clínica manifiesta (EHC) oscila entre detectar manifestaciones poco aparentes, hasta coma. Por esto han surgido diversas escalas para valorar clínicamente la EH.

Los enfermos con EHC pueden presentar alteración en:

- **La conciencia.** Desde confusión leve, letargia, estupor y coma.
- **Síntomas neuropsiquiátricos.** Caracterizados por afectación de la personalidad, comportamiento, conciencia, habla, capacidad intelectual, disminución en la capacidad de la atención, lentitud en la elaboración de procesos mentales simples, desorientación en tiempo y espacio. Puede haber irritabilidad, apatía, bradipsiquia, inversión sueño-vigilia, dificultad de la expresión, agitación psicomotriz, delirio.
- **Síntomas neuromusculares.** Asterixis grado II y III de WH. Este signo se presenta al extender los brazos con manos en dorsiflexión, presentando aleteo característico de las palmas de las manos por pérdida momentánea del tono muscular normal. Este signo también puede verse en lengua y extremidades inferiores. En fases más avanzadas de EH hay flacidez e hiporreflexia, con ausencia al estímulo doloroso. Hiperreflexia y signo de Babinski en el grado IV.

Para descartar otras etiologías es importante tomar en cuenta que habitualmente no hay afección sensitiva, focalización, ni rigidez de nuca. Tampoco síntomas parkinsonianos como distonías, temblores posturales, ni convulsiones.

Criterios de West Haven y descripción clínica

Encefalopatía hepática grado 0	Encefalopatía hepática mínima	Encefalopatía hepática grado 1	Encefalopatía hepática grado 2	Encefalopatía hepática grado 3	Encefalopatía hepática grado 4
No datos clínicos	No signos clínicos, criterios psicométricos alterados (PHES)			Somnolencia	Estado de coma
Encefalopatía hepática encubierta		Encefalopatía hepática manifiesta			
Bajo grado de encefalopatía hepática *no requiere hospitalización		Clasificación con PHES o la frecuencia crítica de parpadeo (FFC)		Alto grado de encefalopatía hepática * requiere hospitalización	

Clasificación de la gravedad de la encefalopatía hepática (EH). Según los criterios de West Haven, la encefalopatía hepática (EH) se clasifica en cuatro estadios (EH 1-4), además de la EH mínima (EHM), que solo presenta anomalías en las pruebas psicométricas.

La clasificación encubierta/manifiesta resume la EHM y la EH 1 como encubierta, y la EH 2-4 como EH manifiesta, donde la presencia de desorientación define la EH manifiesta. La clasificación de bajo/alto grado define la EH de bajo grado como una enfermedad que no requiere hospitalización y describe la gravedad dentro del rango de EH de bajo grado mediante los resultados de la frecuencia crítica de parpadeo (FFC) o la puntuación psicométrica de encefalopatía hepática (PHES).

Traducido y modificado de Dieter Häussinger, Radha K Dhiman, Vicente Felipe, Boris Görg, Rajiv Jalan, et.al. Hepatic encephalopathy. Nat Rev Dis Primers . 2022 Jun 23;8(1):43. doi: 10.1038/s41572-022-00366-6.

Figura 2. Criterios de West Haven y descripción clínica de la encefalopatía hepática

Diagnóstico

Las manifestaciones clínicas de EH son evidentes ante un paciente con cirrosis, en presencia de un factor precipitante; sin embargo, se debe descartar alteraciones electrolíticas, sepsis, patología intracraneal como hemorragia subaracnoidea, accidente cerebrovascular o hematoma subdural (frecuente en paciente alcohólico). A veces se requieren exploraciones complementarias (*Figura 1*).

Determinación de niveles de amonio

Esta determinación no tiene evidencia de precisión diagnóstica, existe la posibilidad de falsos positivos y negativos por lo que no es fiable. El aumento de amonio únicamente es diagnóstico si hay clínica de EH; si el amonio no se encuentra elevado en un paciente con cirrosis hepática y clínica de encefalopatía, no la descarta. Los pacientes con cirrosis hepática pueden presentar elevación de amonio por insuficiencia hepática, pérdida de masa muscular, derivaciones portosistémicas.

Estudios de imágenes

Entre los estudios que pueden utilizarse se encuentran la tomografía cerebral para excluir otras patologías intracraneales; la tomografía helicoidal hepática que identifica derivaciones portosistémicas y trombosis vasculares; la resonancia magnética que es útil para excluir otras patologías intracraneales. También es útil para detectar anomalías características de la EH, como hiperintensidad en ganglios basales en la secuencia T1, especialmente en el globo pálido, que se relaciona con depósitos de manganeso por derivaciones portosistémicas. También detecta atrofia y edema cerebral.⁴⁶

La resonancia magnética con espectroscopía permite detectar metabolitos cerebrales. Es característico un incremento en las concentraciones glutamato/glutamina, con descenso en la señal de mioinositol y colina en pacientes con EH.

CALIDAD DE VIDA

En su Constitución, la Organización Mundial de la Salud (OMS) define la salud como «un estado de bienestar físico, mental y social completo, no sólo la ausencia de enfermedades». Asimismo, define la calidad de vida (QOL) como «la percepción individual de su posición en la vida, en el contexto de la cultura y los sistemas de valores en los que viven y en relación a sus metas, expectativas, estándares y preocupaciones». Es un concepto amplio que se ve afectado por diferentes condiciones: la salud física de la persona, el

estado psicológico, las creencias personales, las relaciones sociales y su relación con las características sobresalientes de su entorno.

La EH conduce a una disminución en la QOL, causa mayor dependencia de los cuidadores para el desempeño de las actividades diarias, así como un aumento en las hospitalizaciones.⁴⁷ Por su parte, en múltiples estudios se ha demostrado que los pacientes con encefalopatía hepática mínima (EHM) cursan con alteración en la QOL relacionada con la salud, por ejemplo, en las actividades complejas que requieren atención o procesamiento de información y habilidades psicomotrices, como conducir un automóvil o planificar un viaje, además de afectarse las funciones básicas del cuidado personal diario, como la higiene personal, el vestirse y realizar compras.⁴⁸ También se ha reportado que estos pacientes tienen un deterioro importante en la interacción social, el estado de alerta, el comportamiento emocional, el sueño, el trabajo, el manejo del hogar, la recreación y los pasatiempos.⁴⁹ Se han realizado estudios con el objetivo de tratar la EH en pacientes con cirrosis de diferente etiología, en los cuales se utilizó desde rifaximina, lactulosa y combinaciones de lactulosa con rifaximina hasta L-ornitina y L-aspartato. La mayoría de los resultados reportan mejoría en la fatiga, lo cual puede mejorar la QOL. Por lo tanto, mejorar la EH se asocia con una mejoría en la QOL relacionada a la salud.⁴⁷

En ese sentido, los resultados de las pruebas relacionadas con la salud en los pacientes con enfermedad hepática crónica, muestran disminución en la calidad de vida en quienes tienen síntomas como dolor abdominal, calambres musculares, fatiga, prurito, depresión o EH.

Ampuero y cols., Bustamante y cols.,^{25,50} entre muchos otros investigadores, han referido que la EH tiene un impacto socioeconómico relevante que reduce la calidad de vida, asociándose a un mayor rango de mortalidad.

Dada la importancia del tema, la OMS, en colaboración con 15 centros a nivel internacional, desarrolló dos instrumentos para medir la calidad de vida: el WHOQOL-100 y el WHOQOL-BREF. Éste, una versión abreviada de 26 ítems del WHOQOL-100, está disponible en más de 20 idiomas y evalúa cuatro dominios principales: relaciones físicas, psicológicas, sociales y el medio ambiente. Por su parte, la valoración cuantitativa del formato Salud-Relacionada a Calidad de Vida (HRQL), permite cuantificar los impactos relativos de la EH en las actividades diarias del paciente, para evaluar las estrategias del tratamiento específico.

La EHE puede impactar la adherencia de los pacientes al tratamiento y pueden perder habilidad para conducir automóviles, y para el manejo de maquinaria.

Prasad y cols.,⁴⁸ describieron que los pacientes con EHE demostraron una deficiencia significativa en 11 escalas del

Perfil de Impacto de Enfermedad (SIP), las sub escalas psicosociales y físicas, y en el puntaje total del SIP, particularmente en la interacción social, el estado de alerta, el comportamiento emocional, el sueño, el trabajo, en el manejo casero, así como recreación y pasatiempos.

Das y cols.,⁵¹ reportaron una prevalencia de 30-50% de encefalopatía hepática mínima (EHM) en pacientes con cirrosis a quienes se les realizaron pruebas neuropsicológicas como: marcador psicométrico de EH o pruebas neurofisiológicas como la frecuencia crítica de parpadeo (*flicker*).

Patel y cols.,⁵² estudiaron la reserva cognitiva en el paciente con cirrosis con EHM comparado con sujetos sin encefalopatía. Reportaron que la reserva cognitiva (RC) fue menor en los pacientes con enfermedad hepática crónica, no encontraron diferencia en la RC en los pacientes que tuvieran o no dolor crónico, ansiedad o depresión; el grupo de reserva cognitiva promedio sí tuvo puntajes de Perfil de impacto de enfermedad (SIP) totales, físicos y psicosociales significativamente más altos, lo que indica una peor HRQOL en aquellos con menor reserva cognitiva. Ellos comentaron que los pacientes con RC limitada, pueden requerir una intervención más precoz y una terapia de rehabilitación cognitiva agresiva para prevenir una mayor disminución de la función diaria representada por la HRQOL.

Picinbono-Larose y cols.,⁵³ reportaron que los pacientes con cirrosis, comparados con los controles, mostraron una menor puntuación en el funcionamiento físico ($p = 0.03$) y la salud general ($p = 0.03$), ambas partes del dominio de salud física de SF-36. Además, los pacientes con cirrosis desnutridos muestran disminución de los aspectos físicos de la HRQOL en comparación con los pacientes con cirrosis bien nutridos ($P < 0.01$). Por otra parte, Maharsh y cols.,⁵⁴ estudiaron 120 pacientes con cirrosis y EHM divididos en dos grupos: "A" a quienes se les dio una dieta de 30-35kcal/kg/d y 1.0-1.5 g de proteínas vegetales/kg/d y el grupo "B" sin dieta especial durante 6 meses. Se encontró que la mejoría en puntaje psicométrico de encefalopatía hepática (Δ PHE 3.86 ± 3.58 vs. 0.52 ± 4.09 ; $p = 0.001$) y HRQOL (Δ SIP 3.24 ± 3.63 vs. 0.54 ± 3.58 ; $p = 0.001$) fue mayor en el grupo A, en comparación con el grupo B. La resolución de EHE fue también mayor en el grupo A (71.1% vs. 22.8%; $p = 0.001$).

Diversos investigadores han resaltado la mejoría en la calidad de vida, con el tratamiento de la EH. Muchos se han enfocado en la encefalopatía hepática mínima, con diferentes tratamientos como dieta, aminoácidos orales de cadena ramificada, monosacáridos no absorbibles, antibióticos no absorbibles como la rifaximina, neomicina, metronidazol, flumazenil, y el uso de la L-ornitina-L-aspartato.

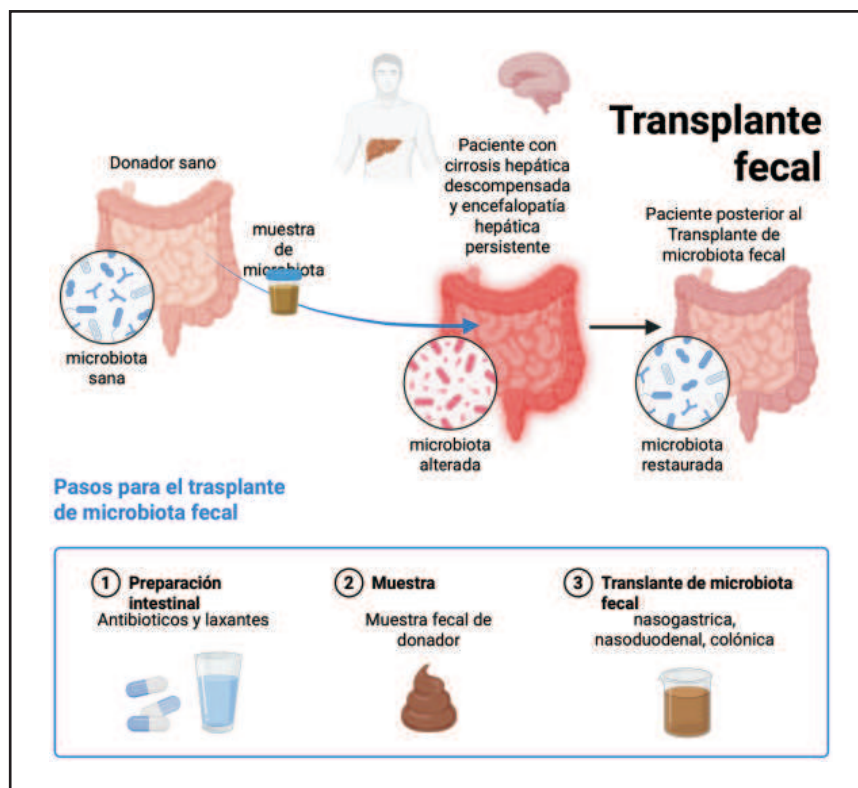


Figura 2. Pasos para la realización de trasplante de microbiota fecal (realizado por Biorender).

Terapias emergentes en encefalopatía hepática persistentes (transplante de microbiota fecal)

Los pacientes con cirrosis y EH manifiesta previa que ya reciben lactulosa y rifaximina necesitan terapias adicionales para prevenir la recurrencia. El transplante de microbiota fecal (TMF) demostró ser seguro en estudios de fase I, en un ensayo de fase II con pacientes con cirrosis y EH en tratamiento, se evaluaron de 0 a 3 dosis de TMF (por vía oral y rectal). El TMF fue seguro, sin hospitalizaciones ni eventos adversos graves relacionados. Como resultado secundario, el TMF se asoció con una reducción de la recurrencia de la EH, independientemente de la dosis o la vía de administración (Figura 2).⁵⁵

REFERENCIAS

1. Amodio P. Hepatic Encephalopathy: Historical Remarks. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 2015; 5(S1): s4-s6.
2. Sherlock S, Summerskill WHJ, White LP, Phear EA. Portal-systemic encephalopathy. Neurological complications of liver disease. *Lancet* 1954; 267(6836): 454-7.
3. EASL/AASLD. 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(3): 642-59.
4. Lim YS, Kim WR. The global impact of hepatic fibrosis and end-stage liver disease. *Clinics in Liv Dis* 2008; 12(4): 733-46.
5. Jawaro T, Yang A, Dixit D, Bridgeman MB. Management of Hepatic Encephalopathy: A Primer. *Annals of Pharmacotherapy* 2016; 50(7): 569-77. doi: 10.1177/1060028016645826
6. WHO European MDB. 2011 (www.data.euro.who.int).
7. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H.. The clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010; 51(5): 1675-82.
8. Stepanova M, Mishra A, Venkatesan Ch, Younossi ZM. In-Hospital Mortality and Economic Burden Associated With Hepatic Encephalopathy in the United States From 2005 to 2009. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10(9): 1034-41. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2012.05.016
9. Neff GW, Kemmer N, Duncan Ch, Alsina A. Update on the management of cirrhosis – focus on cost-effective preventative strategies. *Clinical Economics and Outcomes Research* 2013; 12(5): 143-52.
10. Cordoba J, Ventura-Cots M, Simón-Talero M, Amorós À, Pavesi M, Vilstrup H, et al. CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. 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(2): 275-81. doi: 10.1016/j.jhep.2013.10.004
11. Shawcross DL, Dunk AA, Jalan R, Kircheis G, de Knecht RJ, Laleman W, et al. How to diagnose and manage hepatic encephalopathy: a consensus statement on roles and responsibilities beyond the liver specialist. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28(2): 146-52. doi: 10.1097/MEG.0000000000000529
12. Bajaj JS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31(5): 537-47.
13. Torlot FJ, McPhail MJW, Taylor-Robinson SD. Meta-analysis: critical flicker frequency in minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37(5): 527-36.
14. INEGI. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Principales causas de mortalidad 2011. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp>
15. Torre DA. Complicaciones de la cirrosis: Encefalopatía, estado nutricional y ascitis. *Revista de Gastroenterología de México* 2013; 78(Supl 1): 103-5.
16. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, 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(2): 715-35.
17. Iwasa M, Sugimoto R, Mifuji-Moroka R, Hara N, Yoshikawa K, Tanaka H, et al. Factors contributing to the development of overt encephalopathy in liver cirrhosis patients. *Metab Brain Dis* 2016; 31(5): 1151-6.
18. Romero-Gómez M, Boza F, García-Valdecasas MS, García E, Aguilar-Reina J. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(9): 2718-23.
19. Riggio O, Amodio P, Farcomeni A, Merli M, Nardelli S, Pasquale C, et al. A Model for Predicting Development of Overt Hepatic Encephalopathy in Patients with Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(7): 1346-52.
20. Mina A, Moran S, Ortiz-Olvera N, Mera R, Uribe M. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life in patients with decompensated cirrhosis. *Hepatol Res* 2014; 44: e92-e99.
21. Wang JY, Zhang NP, Chi BR, Mi YQ, Meng LN, Liu YD, et al. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life evaluations in hospitalized cirrhotic patients in China. *World J Gastroenterol* 2013; 19(30): 4984-91.
22. Bajaj JS, Hafeezullah M, Franco J, Varma RR, Hoffmann RG, Knox JF, et al. Inhibitory control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2008; 135(5): 1591-600.
23. Thomsen KL, Macnaughtan J, Tritto G, Mookerjee RP, Jalan R. Clinical and Pathophysiological Characteristics of Cirrhotic Patients with Grade 1 and Minimal Hepatic Encephalopathy. *PLoS One* 2016; 11(1): e0146076.
24. Patidar KR, Thacker LR, Wade JB, Sterling RK, Sanyal AJ, Siddiqui MS, et al. Covert hepatic encephalopathy is independently associated with poor survival and increased risk of hospitalization. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(11): 1757-63.
25. Ampuero J, Simon M, Montoliú C, Jover R, Serra MÁ, Córdoba J, Romero-Gómez M, et al. Minimal hepatic encephalopathy and

- critical flicker frequency are associated with survival of patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2015; 149(6): 1483-9.
26. Stewart CA, Smith GE. Minimal hepatic encephalopathy. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4(12): 677-85.
 27. Allampati S, Duarte-Rojo A, Thacker LR, Patidar KR, White MB, Klair JS, *et al.* Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy Using Stroop EncephalApp: A Multicenter USBased, Norm-Based Study. *Am J Gastroenterol* 2016; 111(1):78-86.
 28. Montagnese S, Balistreri E, Schiff S, De Rui M, Angeli P, Zanusi G, *et al.* Covert hepatic encephalopathy: agreement and predictive validity of different indices. *World J Gastroenterol* 2014; 20(42): 15756-62.
 29. Wang AJ, Peng AP, Li BM, Gan N, Pei L, Zheng XL, *et al.* Natural History of covert hepatic encephalopathy: An observational study of 366 cirrhotic patients. *World J Gastroenterol* 2017; 23(34): 6321-9.
 30. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44(1): 217-31.
 31. Bajaj JS, O'Leary JG, Tandon P, Wong F, Garcia-Tsao G, Kamath PS, *et al.* Hepatic Encephalopathy is associated with mortality in patients with cirrhosis independent of other extrahepatic organ failures. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15(4): 565-74.
 32. 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. *Journal of Hepatology* 2014; 30: 300.
 33. Kristal AD. Measuring sleep quality. *Sleep Med* 2008; 9(Suppl 1): s10-s7. doi: 10.1016/S1389-9457(08)70011-X.
 34. 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(3): 716-21.
 35. Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, Amodio P, Shawcross DL, Butterworth RF, *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(7): 739-47.
 36. Dharel N, Bajaj JS. Definition and nomenclature of hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol* 2014; 5(Suppl 1): s37-s41.
 37. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of Hepatitis C. *Journal of Hepatology* 2014; 61(1 Suppl): s58-s68.
 38. Rahimi RS, Rockey C. Hepatic encephalopathy: how to test and treat. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30(3): 260-72.
 39. Umaphy S, Dhiman RK, Grover S, Duseja A, Chawla YK. Persistence of Cognitive Impairment After Resolution of Overt Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(7): 1011-9.
 40. Patidar K, Bajaj JS. Hepatic Encephalopathy: *Diagnosis and Management Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(12): 2048-61.
 41. Randolph C, Hilsabeck R, Kato A, Kharbanda P, Li YY, Mapelli D, *et al.* Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int* 2009; 29(5): 629-35.
 42. Lauridsen M, Thiele M, Kimmer M, Vilstrup H. The continuous reaction times method for diagnosing, grading and monitoring minimal/covert hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2013; 28(2): 231-4.
 43. Bajaj JS, Heuman DM, Sterling RK, Sanyal AJ, Siddiqui M, Matherly S, *et al.* Validation of EncephalApp Smartphone-Based Stroop test for the diagnosis of Covert Hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(10): 1828-35.
 44. Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Häussinger D. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2002; 35(2): 357-66.
 45. Guerit JM, Amantini A, Fischer C, Kaplan PW, Mecarelli O, Schnitzler A, *et al.* Neurophysiological investigations of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int* 2009; 29(6): 789-96.
 46. Krieger S, Jauss M, Jansen O, Theilmann L, Geissler M, Krieger D. Neuropsychiatric profile and hyperintense globus pallidus on T1-weighted magnetic resonance images in liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1996; 111(1): 147-55.
 47. Bhanji RA, Carey EJ, Watt KD. Review article: maximising quality of life while aspiring for quantity of life in end-stage liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46(1): 16-25.
 48. Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, Sharma A, Agarwal R. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in cirrhotic patients. *Hepatology* 2007; 45(3): 549-59.
 49. Agrawal S, Umaphy S, Dhiman RK, Grover S, Duseja A, Chawla YK. Minimal Hepatic Encephalopathy Impairs Quality of Life. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(7): 1011-9.
 50. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, Rodés J. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrosis. *J Hepatol* 1999; 30(5): 890-5.
 51. Das A, Dhiman RK, Sarawat VA, Verma M, Naik SR. Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16(5): 531-5.
 52. Patel AV, Wade JB, Thacker LR, Sterling RK, Siddiqui MS, Stravitz RT, *et al.* Cognitive Reserve is a Determinant of Health-Related Quality of Life in Patients with Cirrhosis, Independent of Covert Hepatic Encephalopathy and MELD Score. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(5): 987-91.
 53. Picinbono-Larose C, Lamoussenerie A, Tremblay M, Huard G, Rose C, Bémour C, *et al.* Impact of nutritional status on hepatic encephalopathy and quality of life in patients with chronic liver disease: preliminary results of a prospective study. *J Clin and Experimental Hepatol* 2017; 7(Suppl 1): S63-S64.
 54. Maharshi S, Sharma BC. Efficacy of nutritional therapy on quality of life in liver cirrhosis with minimal hepatic encephalopathy- randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14(3): 454-60.
 55. Bajaj JS, Fagan A, Gavis EA, Sterling RK, Gallagher ML, Lee H, *et al.* Microbiota transplant for hepatic encephalopathy in cirrhosis: The THEMATIC trial. *J Hepatol* 2025; 83(1): 81-91.