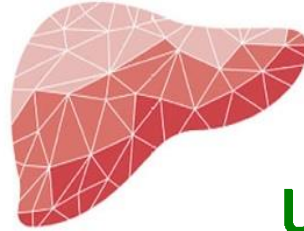


# MÁSTER EN HEPATOLOGÍA



Asignatura: Oportunidades en Hepatología



## “Tratamiento de la Encefalopatía Hepática”

Prof. Dr. Manuel Romero Gómez

Hospital Universitario Virgen del Rocío, IBIS, Universidad de  
Sevilla, CiberEHD, Sevilla



# Outline

1. HE in the literature
2. Staging HE
3. Pathophysiological approach to HE
4. The need to implement personalized medicine in HE
5. Management of Minimal Hepatic Encephalopathy: primary prophylaxis
6. Management of patients after overt HE: secondary prophylaxis
7. Management of patients with overt HE
8. Management of patients with persistent/recurrent HE



1

En la ciudad había dos mudos, y siempre estaban juntos. Cada mañana a primera hora salían de la casa en que vivían y, cogidos del brazo, bajaban por la calle en dirección al trabajo. Los dos amigos eran muy diferentes. El que siempre encabezaba la marcha era un griego obeso y soñador. En verano llevaba un polo amarillo o verde chapuceramente embutido en los pantalones por delante y suelto por detrás. Cuando hacía frío, se echaba encima un informe jersey gris. Tenía la cara redonda y grasienta, de párpados semicerrados y labios que se curvaban en una blanda y estúpida sonrisa. El otro mudo era alto, y en sus ojos brillaba una expresión vivaz, inteligente. Vestía siempre de forma imaculada y sobria.

Cada mañana los dos amigos caminaban silenciosamente juntos hasta alcanzar la calle mayor de la ciudad. Entonces cuando llegaban ante una determinada tienda de frutas y bombones se detenían un momento en la acera. El griego, Spiros Antonapoulos, trabajaba para su primo, el propietario de la frutería. Su trabajo consistía en hacer bombones y dulces, desembalar las frutas y mantener limpia la tienda. El mudo delgado, John Singer, casi siempre ponía su mano en el brazo de su amigo y le miraba durante un segundo antes de separarse de él. Luego, después de esta despedida, Singer cruzaba la calle y se dirigía, solo, a la joyería donde trabajaba como grabador de vajilla de plata.

A última hora de la tarde los amigos se volvían a encontrar. Singer regresaba a la frutería y esperaba hasta que Antonapoulos estaba listo para volver a casa. El griego estaba quizá desembalando perezosamente una caja de melocotones o melones, o leyendo la tira cómica del periódico en la cocina situada en la trastienda, donde preparaba sus golosinas. Antes de marchar, Antonapoulos abría siempre una bolsa de papel que durante el día tenía escondida en uno de los estantes de la cocina. La bolsa en cuestión contenía diversos bocados que el griego había recogido: una fruta, muestras de chocolate, o la parte final de un embutido de hígado. Generalmente, antes de salir, Antonapoulos se acercaba contoneándose suavemente al escaparate de la tienda donde se guardaban las carnes y los quesos. Abría el cristal de la parte trasera del escaparate y su regordeta mano palpaba amorosamente en busca de algún bocado exquisito que había llamado su atención. A veces, su primo, el propietario del negocio, no le veía. Pero si se daba cuenta, miraba a su primo con expresión de advertencia en su tenso y pálido rostro. Entonces, con tristeza, Antonapoulos, se limitaba a cambiar de lugar el bocado en cuestión. En estas ocasiones, Singer adoptaba una postura muy envarada, con las manos en los bolsillos, y mirando en otra dirección. No le gustaba ser testigo de estas escenas entre los dos griegos. Porque, exceptuando la bebida y cierto placer secreto y solitario, a Antonapoulos lo que más le gustaba en el mundo era comer.

Al atardecer, los dos mudos regresaban juntos lentamente al hogar. En casa, Singer no dejaba de hablarle a Antonapoulos. Sus manos formaban rápidas secuencias de palabras. En su cara había ansiedad, y sus ojos, de un tono gris verdoso, centelleaban brillantemente. Con aquellas delgadas pero fuertes manos le contaba a Antonapoulos todo lo ocurrido durante el día.

Antonapoulos se recostaba perezosamente en su silla y miraba a Singer. Era muy raro que se decidiera a mover las manos para hablar... y, cuando lo hacía, era para decir que deseaba comer o beber o dormir. Estas tres cosas las decía siempre con los mismos gestos vagos, torpes. Por la noche, si no se encontraba demasiado bebido, se arrodillaba antes de acostarse y rezaba durante un rato. Sus regordetas manos formaban las palabras «Bendito Jesús», o «Dios», o «Amada María». Éstas eran las únicas palabras que Antonapoulos decía. Singer nunca sabía hasta qué punto su amigo comprendía todas las cosas que él le contaba. Pero esto carecía de importancia.

Los dos hombres compartían la primera planta de una casita situada cerca del barrio comercial de la ciudad. Había en ella dos habitaciones. En el hornillo de petróleo de la cocina, Antonapoulos preparaba todas sus comidas. Había sillas rectas, sencillas, de cocina, para Singer y un sofá demasiado relleno para Antonapoulos. El dormitorio estaba amueblado principalmente con una gran cama doble, cubierta con un edredón confortable, para el voluminoso griego, y un estrecho catre de hierro, para Singer.

Tardaban mucho en cenar, porque a Antonapoulos le encantaba comer, y era muy lento. Después de la cena, el voluminoso griego se recostaba en su sofá y lentamente se relamía cada uno de los dientes con la lengua, bien fuera por cierta delicadeza o porque no deseaba perder el sabor de la comida..., mientras Singer lavaba los platos.

En ocasiones, los mudos jugaban al ajedrez por la noche. Singer siempre había disfrutado mucho con este juego, y años atrás había intentado enseñárselo a Antonapoulos. Al principio su amigo no logró interesarse en las razones por las que se mueven las piezas en el tablero. Más tarde Singer empezó a guardar una

botella de algo bueno debajo de la mesa para tomar después de cada lección. El griego nunca consiguió comprender los movimientos extravagantes de los alfiles y la movilidad arrolladora de las reinas, pero aprendió a efectuar algunas jugadas de apertura corrientes. Prefería las piezas blancas y no jugaba si le tocaban las negras. Después de los primeros movimientos, Singer proseguía el juego solo mientras su amigo observaba soñolientamente. Si Singer realizaba brillantes ataques contra sus propias piezas de modo que al final el rey negro recibiera jaque mate, Antonapoulos se sentía siempre orgulloso y encantado.

Los dos mudos no tenían más amigos y, excepto cuando se hallaban en su trabajo, siempre estaban juntos, y solos. Todos los días eran iguales para ellos, porque estaban tan solos que nada les estorbaba. Una vez por semana acudían a la biblioteca para que Singer retirara una novela de misterio, y el viernes por la noche iban al cine. El día de paga iban siempre a un fotógrafo de diez centavos situado encima del Almacén del Ejército y la Marina para que Antonapoulos pudiera fotografiarse. Éstos eran los únicos lugares a los que acudían con regularidad. Había muchos sectores de la ciudad que jamás habían visto.

La ciudad estaba enclavada en pleno Sur. Los veranos eran largos y los meses de frío invernal, escasos. Casi siempre el cielo ofrecía un aspecto azul, cristalino, y el sol ardía con un resplandor desenfadado. Más tarde venían las lluvias suaves, frías de noviembre, y quizá después las heladas, y unos cortos meses de frío. Los inviernos eran variables, pero los veranos eran siempre abrasadores. La ciudad era bastante grande. En la calle mayor había varias manzanas de tiendas de dos o tres pisos y oficinas comerciales. Pero los mayores edificios de la ciudad eran las fábricas, que daban empleo a un alto porcentaje de la población.

Eran hilanderías muy grandes y florecientes, aunque la mayor parte de los obreros de la ciudad eran muy pobres. Con frecuencia podía observarse en las caras de la gente que caminaba por la calle una desesperada expresión de hambre y de soledad.

Pero los dos mudos no sufrían la soledad. En casa se sentían contentos de comer y beber, y Singer no dejaba de hablar ansiosamente con las manos a su amigo sobre todo lo que le pasaba por la mente. De modo que los años pasaron de esta tranquila manera hasta que Singer llegó a la edad de treinta y dos años, después de diez de vivir con Antonapoulos en la ciudad.

Entonces, un día el griego cayó enfermo. Se incorporó en la cama con las manos sobre su voluminosa barriga, y gruesas y aceitosas lágrimas rodaron por sus mejillas. Singer fue a ver al primo de su amigo, el dueño de la frutería, y arregló también las cosas para poder faltar a su propio trabajo. El médico prescribió una dieta para Antonapoulos, y le dijo que no podría beber vino nunca más. Singer hizo cumplir rígidamente las órdenes del doctor. Durante todo el día se mantenía sentado junto a la cama de su amigo y hacía todo lo que podía para que el tiempo pasara rápidamente, pero Antonapoulos no hacía más que mirarle con irritación por el rabillo del ojo, y no parecía nada satisfecho.

El griego se mostraba muy quejumbroso y no dejaba de encontrar defectos a los zumos de frutas y comida que le preparaba Singer. Constantemente le pedía a su amigo que le ayudara a bajar de la cama para poder rezar. Sus enormes nalgas se desplomaban sobre sus regordetes piecillos al arrodillarse. Describía con las manos las palabras «Amada María», y luego cogía la crucecita de latón que llevaba al cuello pendiente de un sucio

trozo de cordel. Sus grandes ojos subían hacia el techo con una expresión de temor en ellos, y después se mostraba muy malhumorado y no dejaba a su amigo que hablara con él.

Singer era paciente y hacía todo lo que estaba en su mano. Hacía dibujitos y en una ocasión dibujó el retrato de su amigo para divertirle. El retrato hirió los sentimientos del griego, que se mostró ofendido hasta que su amigo retocó el dibujo haciéndole parecer más joven y guapo, coloreándole el pelo de amarillo brillante y los ojos de azul porcelana. Entonces trató de no delatar su agrado.

Singer cuidó a su amigo tan cariñosamente que al cabo de una semana Antonapoulos pudo volver a su trabajo. Pero a partir de aquel momento algo cambió en su manera de vivir. Y empezaron los problemas para los dos amigos.

Antonapoulos ya no volvió a ponerse enfermo, pero en él se había producido un cambio. Se mostraba irritable y ya no se contentaba con pasar las noches tranquilamente en casa. Cuando quería salir, Singer lo seguía muy de cerca. Antonapoulos se dirigía a un restaurante, y mientras se sentaban a la mesa cogía furtivamente terrones de azúcar, o un pimentero o algún cubierto. Singer siempre pagaba sus robos, y no había problemas. En casa reñía a Antonapoulos, pero el corpulento griego se limitaba a mirarle con una blanda sonrisa.

Pasaron los meses, y los hábitos de Antonapoulos no hicieron más que empeorar. Un día salió tranquilamente de la frutería de su primo a las doce del mediodía y orinó en público en la pared del First National Bank, al otro lado de la calle. A veces, al encontrarse en la acera con personas cuya cara no le gustaba tropezaba con ellas deliberadamente y las empujaba con los codos y el vientre. Un

día penetró en una tienda y cargó con una lámpara de pie sin pagarla, y en otra ocasión trató de robar un tren eléctrico que había visto en una vitrina.

Para Singer, aquélla fue una época de gran aflicción. Continuamente tenía que llevar a Antonapoulos al tribunal durante la hora del almuerzo para resolver estas infracciones de la ley. Singer se familiarizó con los procedimientos del tribunal de justicia, y se hallaba en un estado constante de agitación. El dinero que tenía ahorrado en el banco se disipó en fianzas y multas. Todos sus esfuerzos y dinero apenas bastaban para evitar que su amigo fuera a la cárcel, tantas eran las acusaciones de robo, indecencia pública y lesiones.

El primo griego para el que trabajaba Antonapoulos no se había mezclado en todos estos problemas. Charles Parker (éste era el nombre que su primo había adoptado) permitía que Antonapoulos siguiera trabajando en la tienda, pero no dejaba de observarle con su cara pálida, tensa, y no hacía el menor esfuerzo por ayudarlo. Singer experimentaba un extraño sentimiento hacia Charles Parker. Empezó a sentir antipatía por él.

Singer vivía en continua agitación e inquietud. Pero Antonapoulos se mostraba siempre afable, y pasara lo que pasara, su flácida sonrisa no se le borraba de la cara. En todos aquellos años, Singer siempre había tenido la impresión de que había algo muy sutil y sabio en la sonrisa de su amigo, aunque jamás había llegado a saber hasta dónde llegaba la comprensión de Antonapoulos, ni lo que el griego estaba pensando. Ahora, en la expresión de su amigo, a Singer le pareció detectar un deje de astucia y de burla. Sacudía a su amigo por los hombros hasta cansarse, y una y otra vez le explicaba cosas con las manos. Pero de nada servía.

Singer había perdido todo el dinero, y tuvo que pedir un préstamo al joyero para quien trabajaba. En una ocasión no logró pagar la fianza de su amigo, y Antonapoulos tuvo que pasar la noche en la cárcel. Cuando Singer llegó para sacarlo al día siguiente, el griego estaba muy malhumorado. No quería irse. Le había gustado la cena a base de carne de cerdo y pan de maíz rociado con jarabe. Y también sus compañeros de celda y el nuevo sistema de dormir.

Habían vivido tanto tiempo solos que Singer no tenía a nadie que le ayudara en su aflicción. Antonapoulos no permitía que nada le preocupara o le curara de sus hábitos. En casa, a veces preparaba el nuevo plato que había comido en la cárcel, y en la calle nunca había forma de saber cómo se comportaría.

Y entonces a Singer se le presentó el problema final.

Una tarde en que había ido a la frutería a encontrarse con Antonapoulos, Charles Parker le tendió una carta. Ésta explicaba que Parker había hecho preparativos para que su primo fuera internado en un manicomio estatal situado a trescientos veinte kilómetros de allí. Charles Parker había empleado su influencia en la ciudad, y los detalles estaban ya fijados. Antonapoulos iba a marcharse, y sería admitido en el manicomio a la semana siguiente.

Singer tuvo que leer la carta varias veces, y durante un rato fue incapaz de pensar. Charles Parker le decía cosas desde el otro lado del mostrador, pero Singer ni siquiera trataba de leerle los labios y comprender. Al final, Singer escribió en el pequeño bloc que siempre llevaba en el bolsillo:

[...] porque **exceptuando la bebida** y cierto placer secreto y solitario, a Antonapoulos **lo que más le gustaba del mundo era comer.**

Por las noches si no se encontraba bebido, se arrodillaba antes de acostarse y rezaba durante un rato.

El dormitorio estaba amueblado principalmente con una cama doble, cubierta de edredón comfortable, **para el voluminoso griego,**[...]

Más tarde Singer empezó a guardar una botella de algo bueno debajo de la mesa para tomar después de cada lección. El griego **nunca consiguió comprender los movimientos extravagantes de los alfiles y la movilidad arrolladora de las reinas,** pero aprendió a efectuar algunas jugadas de apertura corrientes. Después de los primeros movimientos, Singer proseguía el juego solo mientras su amigo **observaba soñolientamente.**

Entonces, un día el griego **cayó enfermo.** Se incorporó en la cama con las manos sobre su **voluminosa barriga,** y gruesas y aceitosas lágrimas rodaron por sus mejillas. [...] **El medico prescribió una dieta para Antonapoulos, y le dijo que no podía beber vino nunca más.**

[...], pero Antonapoulos no hacía más que **mirarle con irritación** por el rabillo del ojo, y no parecía nada satisfecho.

El griego se mostraba muy **quejumbroso** y no dejaba de encontrar defectos a los zumos de frutas y comida que le preparaba Singer. **Sus enormes nalgas se desplomaban sobre sus regordetes piececillos al arrodillarse.**

Antonapoulos ya no volvió a ponerse enfermo, pero en él se había producido un cambio. **Se mostraba irritable,**[...]Antonapoulos se dirigía a un restaurante, y mientras se sentaba a la mesa **cogía furtivamente terrones de azúcar, o un pimentero o algún cubierto. Un día salió tranquilamente de la frutería de su primo a las doce de la mañana y orinó en público en la pared del First National bank,** al otro lado de la calle.

Un día penetró en una tienda y cargó con una lámpara de pie sin pagarla, y en otra ocasión trató de robar un tren eléctrico que había visto en una vitrina.

Antonapoulos **se mostraba siempre afable,** y pasara lo que pasara, **su flácida sonrisa no se le borraba de la cara.**

Parker había hecho los preparativos para que su primo fuera internado en un manicomio estatal situado a trescientos veinte kilómetros de allí. [...] **Antonapoulos** iba a marcharse, y **sería admitido en el manicomio** a la semana siguiente.



# Hepatic Encephalopathy in NAFLD patients

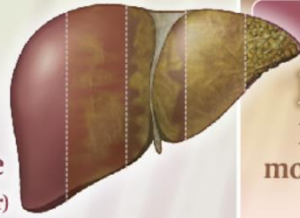
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

## Clinical Outcomes in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease

MULTICENTER, PROSPECTIVE STUDY

**1773**

Adults with  
nonalcoholic  
fatty liver disease  
(median follow-up, 4 yr)



Fibrosis Stage

**F0 to F2**  
No, mild, or  
moderate fibrosis  
N=1237

**F3**  
Bridging fibrosis  
N=369

**F4**  
Cirrhosis  
N=167

Liver-related events

Variceal bleeding

Ascites

Encephalopathy

Hepatocellular carcinoma

Death from any cause

rate per 100 person-yr

0.00

0.04

0.02

0.04

0.32

0.06

0.52

0.75

0.34

0.89

0.70

1.20

2.39

0.14

1.76

Increasing fibrosis stage is associated with increased risks of liver-related complications and death.



9 Studies  
1945 NAFLD  
5460 Controls

# Cognitive dysfunction on NAFLD

## Neuropsychological tests

DST; NCT-A; NCT-B; LDT; SDT (PHES)

Simple reaction Time Test (SRTT); Digit symbol substitution test (DSST); Serial digit learning test (SDLT)

Verbal fluency task (VFT)

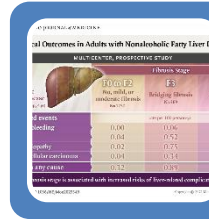
Minimental State examination (MMSE)

Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Animal Naming Test (ANT); Digit Symbol Substitution Test (DSST)

Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)

Logical Memory Delayed (LMd); Visual Reproduction (VRd); The similarities Test (SIM); NCT-A; NCT-B; The Hooper Visual Organization Test (HVOT) (WAIS-R)



## Cognitive deficits

- Memory and attention deficits
- Executive functions

## Confounding factors:

Age – T2DM – Fibrosis Stage

- ✓ MHE in non-cirrhotics
- ✓ DM2 + NAFLD >> Impairs HE

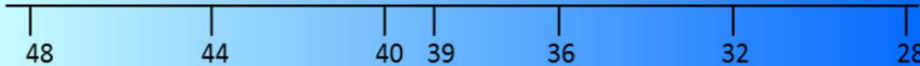
# STAGING HEPATIC ENCEPHALOPATHY

HE 0	MHE	HE 1	HE 2	HE 3	HE 4
<i>no abnormalities</i>	<i>Abnormality in psychometric tests</i>	<i>mild cognitive impairment tremor</i>	<i>flapping tremor desorientation confusion</i>	<i>somnolence precoma</i>	<i>coma</i>

<b>covert HE</b> <i>(flapping tremor absent)</i>	<b>overt HE</b> <i>(flapping tremor present)</i>
-----------------------------------------------------	-----------------------------------------------------

<b>low grade HE</b> <i>(no hospitalization required)</i> <i>(sub-gradation by CFF or PHES)</i>	<b>high grade HE</b> <i>(hospitalization required)</i>
------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------

CFF (Hz)



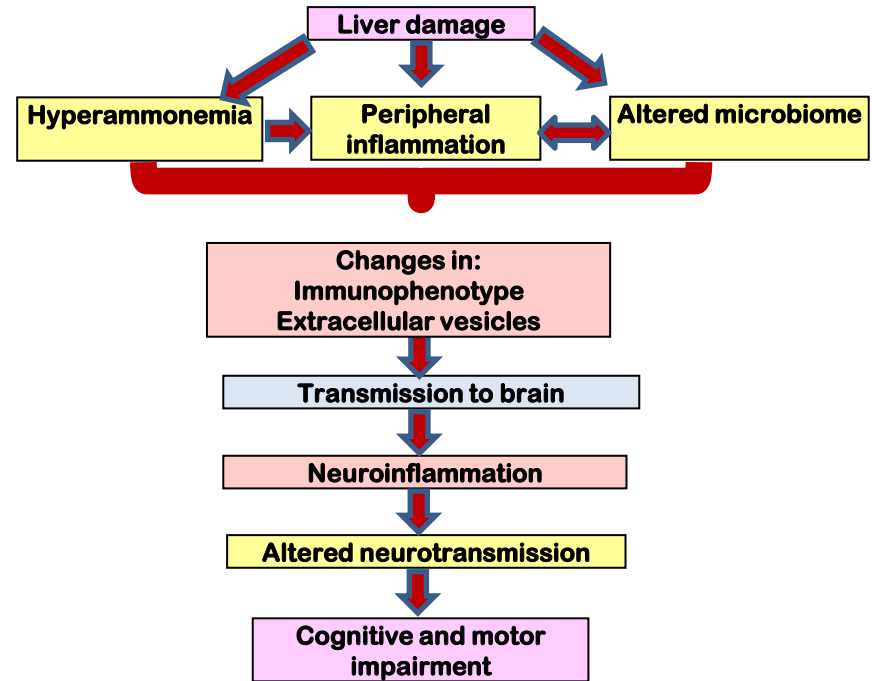
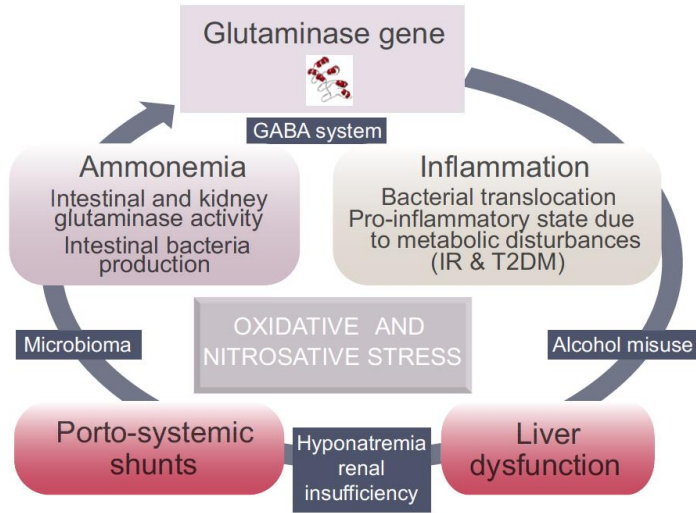
PHES pts



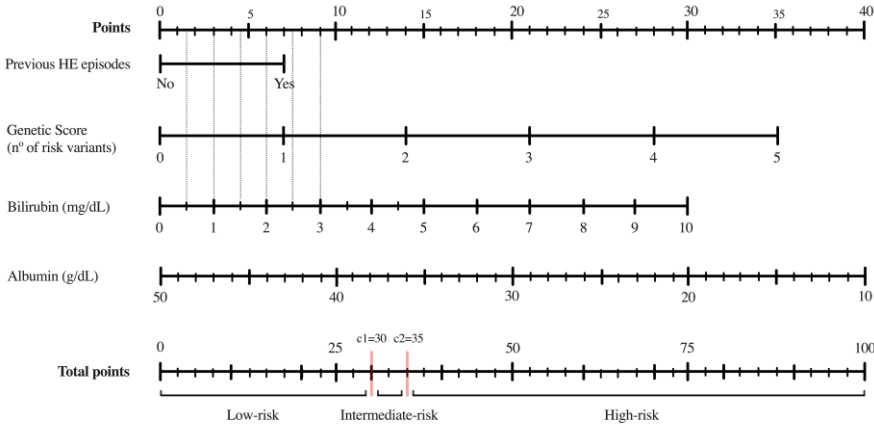
Glasgow coma scale



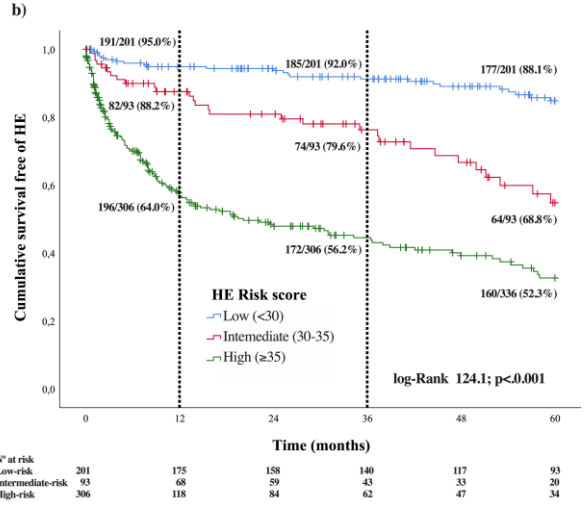
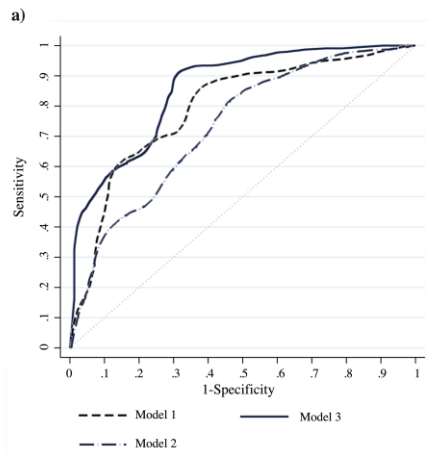
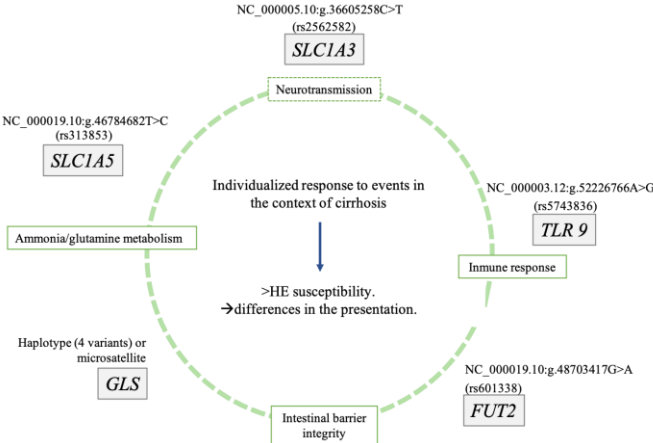
# Pathophysiology-based management of overt HE



# Personalized medicine in Hepatic Encephalopathy

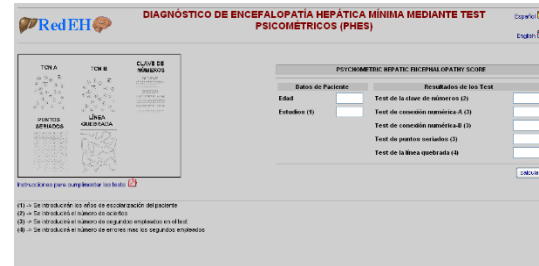
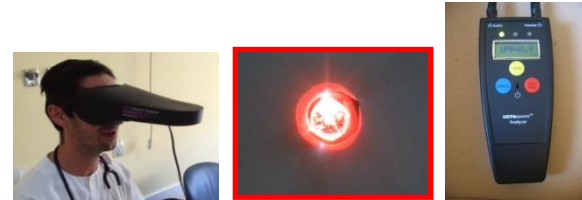


**Figure 4.** Nomogram of the HE Risk score.



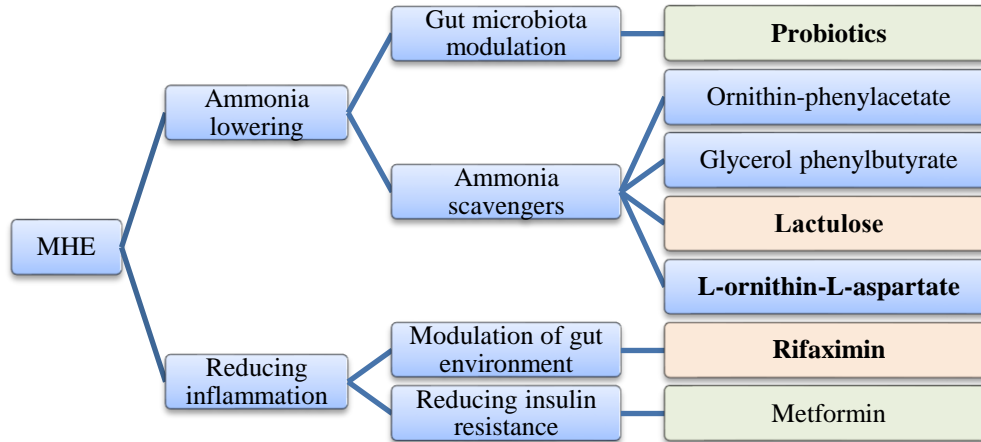
# Clinical Case

- Male 53 years old suffering from Crohn Disease (ileocolitis with fistulae) treated with amino-salicylates in the last 15 years.
- No allergies. No previous surgery.
- 15 years of education. Economist.
- He developed dizziness, loosing some skills in common working activities.
- Exploration:
  - No asterixis. Orientation in time and space. No ascites. No edema. Blood pressure 110/70; HBR 68 spm.
- MELD: 11 points. Child-Pugh: A6 points.
- ✓ Oral glutamine Challenge: pathological (from baseline ammonia: 86 mcg/dL to 1-hour ammonia post intake of 10g of glutamine 145 mcg/dL); delta ammonia: 59 mcg/dL.
- ✓ Animal name test (MHE): 11 animals.
- ✓ PHES: -5 points (MHE)
- ✓ CFF: 38.1 Hz (MHE)

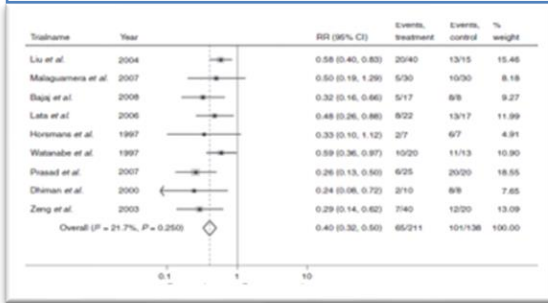


Clinical diagnosis: Minimal Hepatic Encephalopathy

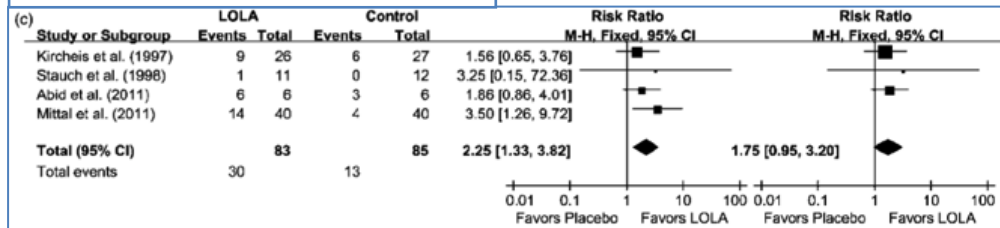
# How to manage MHE?



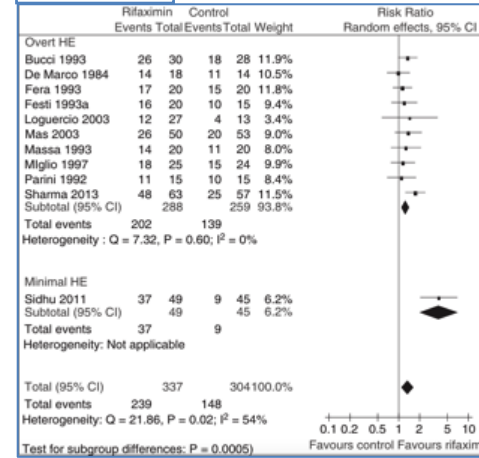
## PROBIOTICS H.R.= 0.40 (95% CI: 0.32-0.50)



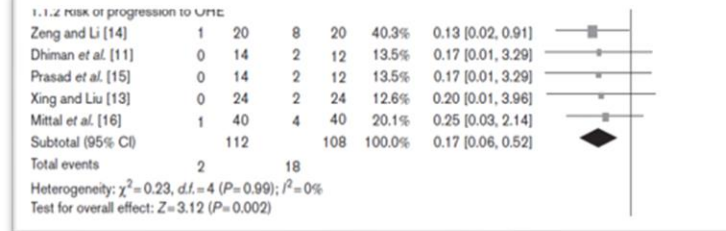
## LOLA H.R.= 0.44 (95% CI: 0.26-0.75)



## RIFAXIMIN

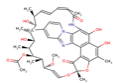


## LACTULOSE H.R.= 0.17 (95% CI: 0.06-0.52)



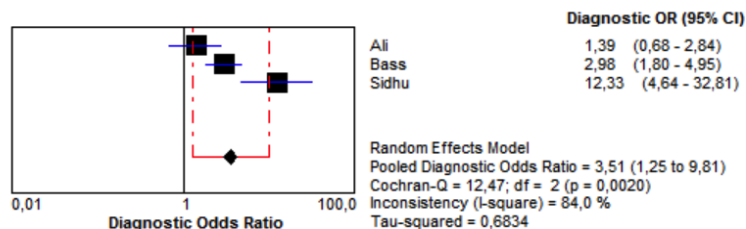
Kimer et al. AP&T 2015;40:123  
Luo et al, Eur J Gastroenterol Hepatol 2011  
Bai M et al. J Gastro Hepatol 2013



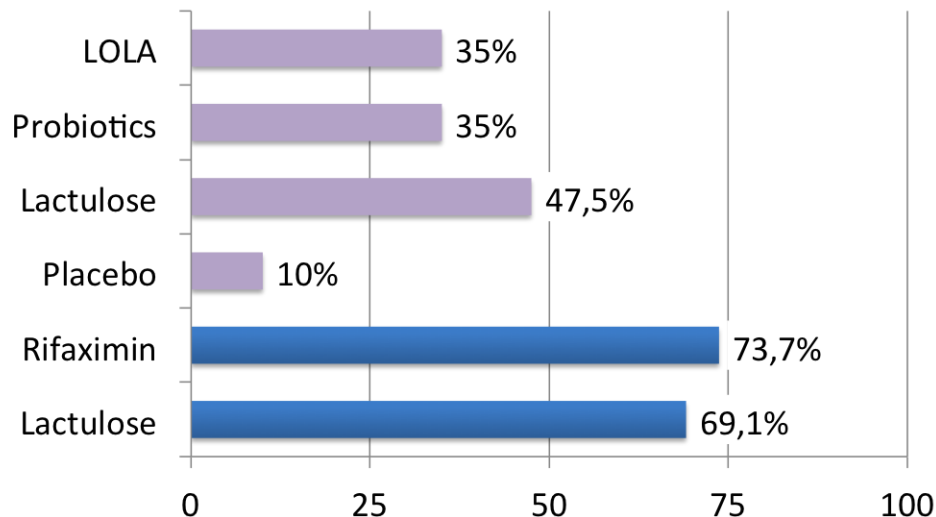


8w

# Rifaximin therapy in MHE



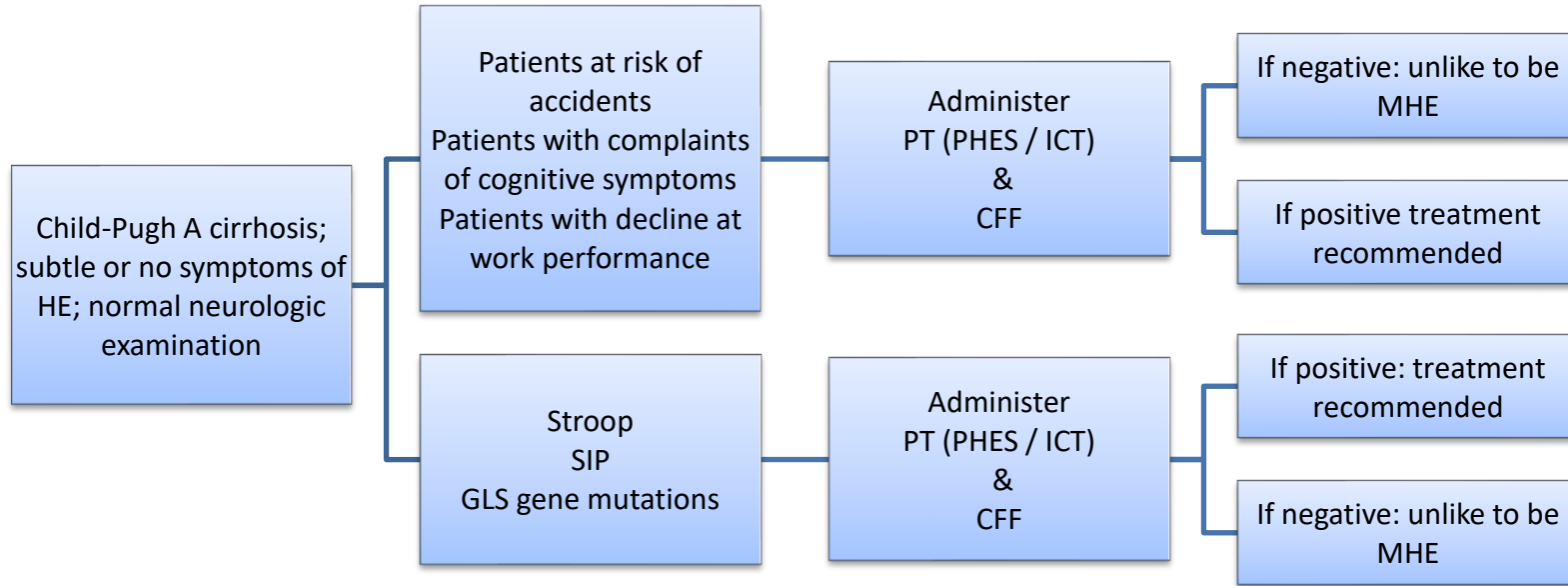
## MHE resolution 3m



Pooled data  
 Mittal VV et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2011  
 Sidhu SS et al. Liver Int 2016  
 Sharma et al Gastroenterology 2011  
 Bass et al. NEJM 2010

Sidhu et al. Am J Gastro 2011;106:307-316  
 Kimer et al. AP&T 2015;40:123

# Treatment Algorithm for Patients with Minimal HE



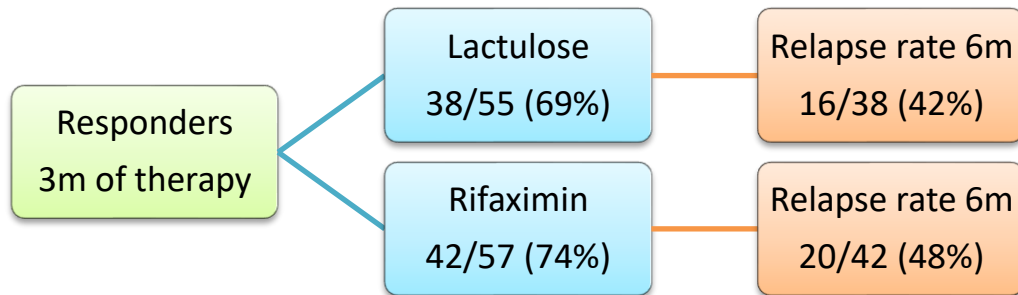
## TREATMENT OF MHE



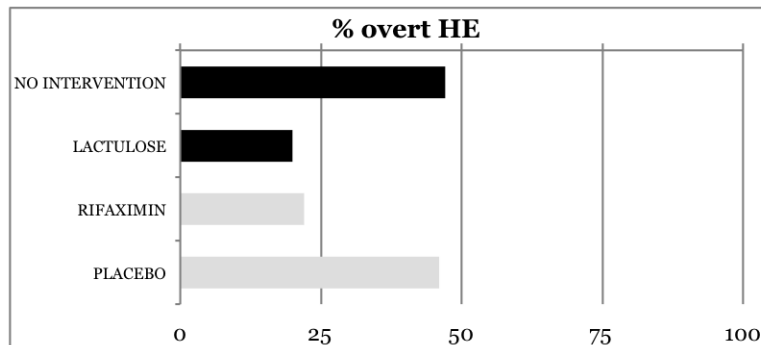
# Secondary prophylaxis. Prevention of new bouts of HE

N=60 MHE treated with lactulose 30-60ml/d 1 month

Baseline parameters	Nonresponders (n=26)	Responders (n=34)	P
Age (mean ± SD) (years)	42.6 ± 11.6	42.6 ± 11.2	0.98
CFF (Hz)	37.4 ± 2.4	36.6 ± 3.5	0.30
P300 ERP (ms)	392.7 ± 19.8	392.7 ± 28.9	0.99
Psychometric tests (s)			
NCT-A	55.2 ± 8.9	57.5 ± 7.7	0.36
NCT-B	152.2 ± 22.0	155.1 ± 16.4	0.64
FCT-A	69.7 ± 5.9	81.7 ± 13.5	0.05
FCT-B	156.7 ± 15.4	167.1 ± 11.0	0.17
Ammonia (µmol/L)	113.4 ± 22.8	76.6 ± 20.7	0.001
MELD score	16.8 ± 5.9	16.6 ± 5.6	0.93
Sodium (mmol/L)	131.1 ± 2.2	134.7 ± 2.6	0.001
Potassium (mmol/L)	3.8 ± 0.33	3.8 ± 0.4	0.8
Spontaneous shunt	6	5	0.1

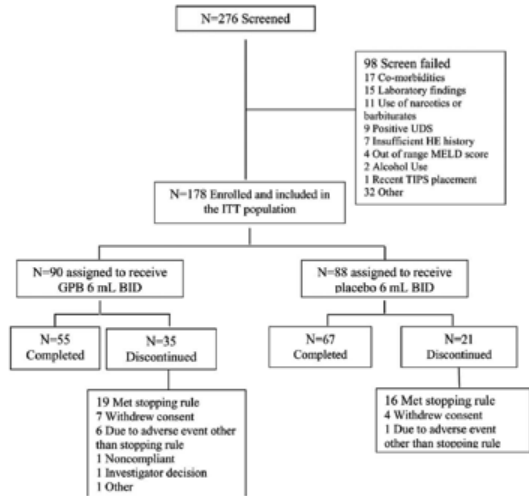


Omesh G et al Ann Hepatol 2016

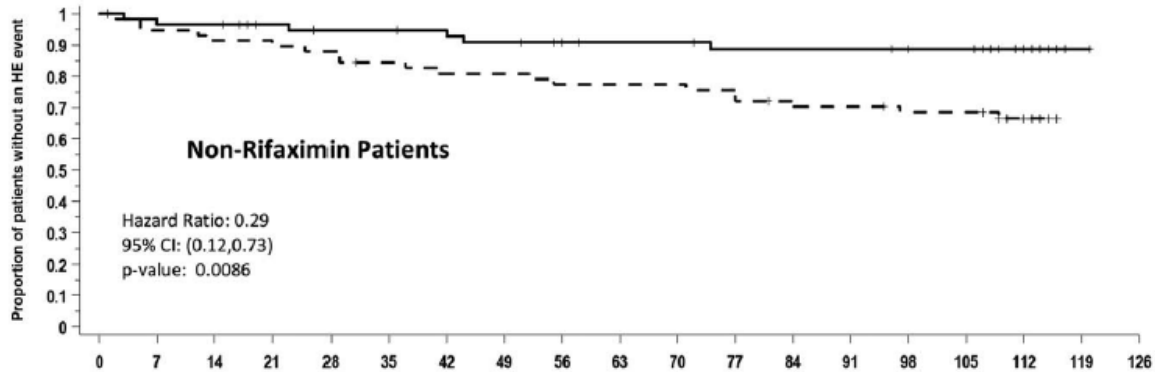
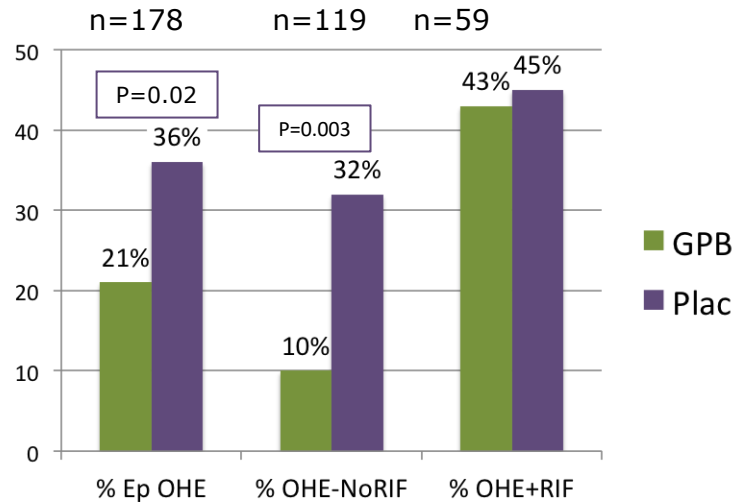


Pooled data  
 Mittal VV et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2011  
 Sidhu SS et al. Liver Int 2016  
 Sharma et al Gastroenterology 2011  
 Bass et al. NEJM 2010

# Glycerol-Phenylbutyrate to prevent overt HE



6mL/12h



# Efficacy of Rifaximin on HE

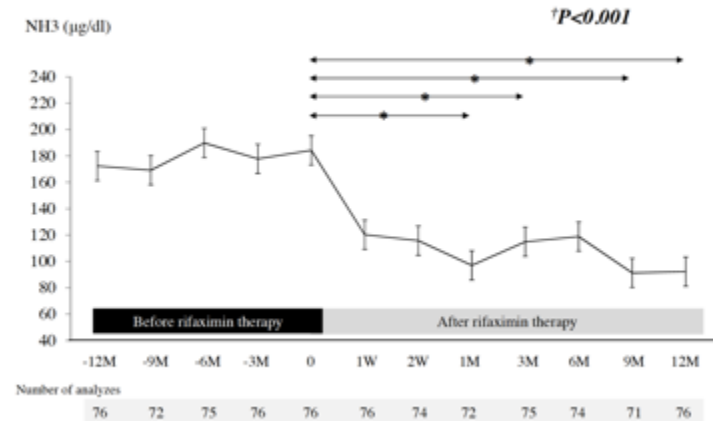
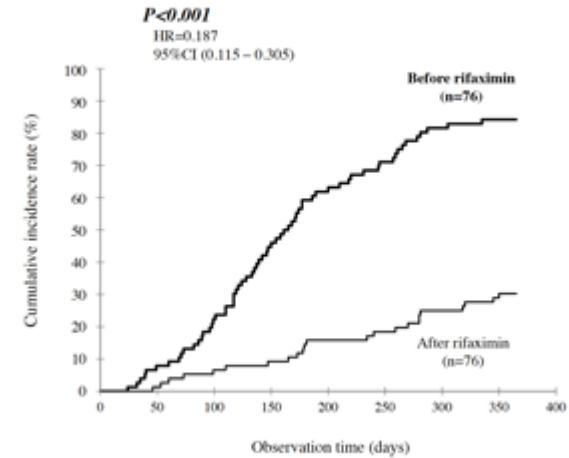
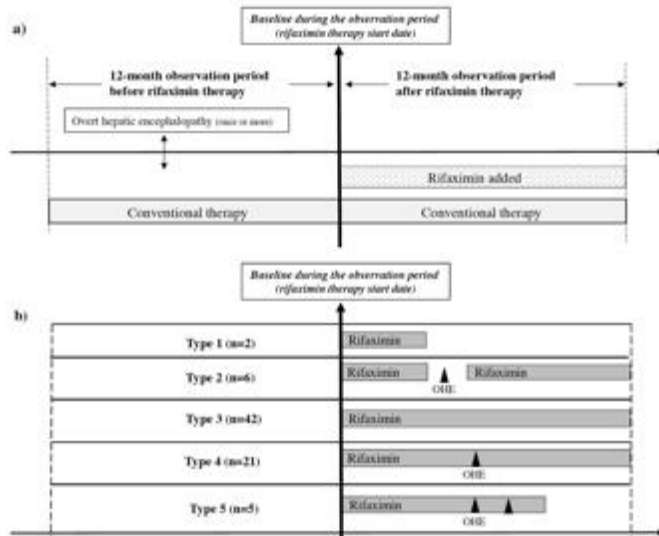
N=76

Overt HE  $\geq$  grade 2 of West Haven in the last 12m before RFX

Bouts of overt HE one year before RFX vs one year after RFX:

2,51 vs. 0.76

RFX decreased overt HE bouts by **0.187** (more than five times)



# Clinical Case 2nd part

- [Our patients was a Male 53 years old suffering from Crohn Disease (ileocolitis with fistulae) treated with amino-salicylates in the last 15 years].
- The patient developed a loss of skills in common activities, inappropriate behaviour and disorientation in space and time.
- During his stay in the hospital a bout of overt hepatic encephalopathy grade 3 was diagnosed and patient was allocated in intermediate ICU.
- Exploration:
  - Asterixis was evident. Disorientation for time and space. No ascites. No edema. Blood pressure 100/75; HBR 78 spm.
- Child-Pugh: A6 points.

## SECCION DE DIGESTIVO

	SUERO			
<a href="#">Acidos biliares totales</a>		*105.7	µmol/L	[0-6]

< Scores	MELD
Serum bilirubin	1.5 mg/dl
Serum Creatinine	1 md/dl (max.4)
INR	1.38
Score : 11.5700	

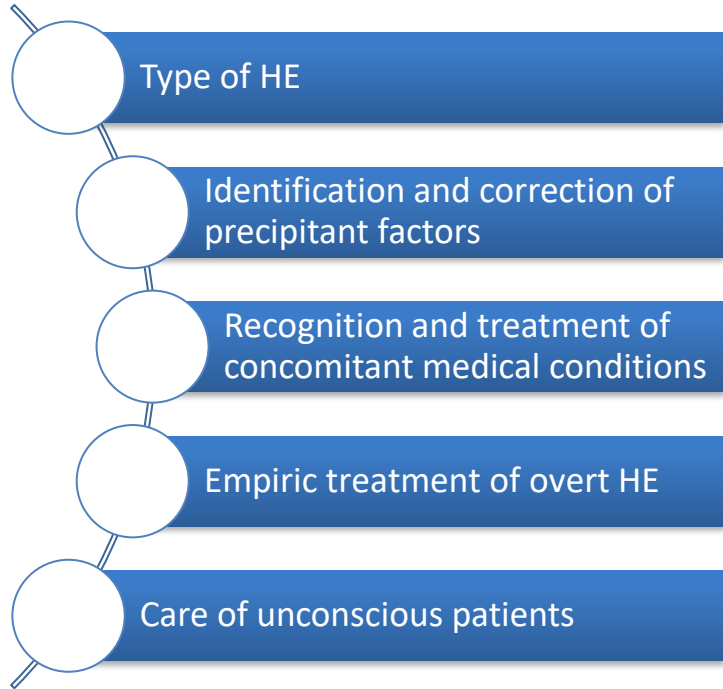
### Description

The MELD – Score (Model for End - Stage Liver Disease), was introduced in 1999 to predict 3 month survival of cirrhotic patients after portosystemic shunt.

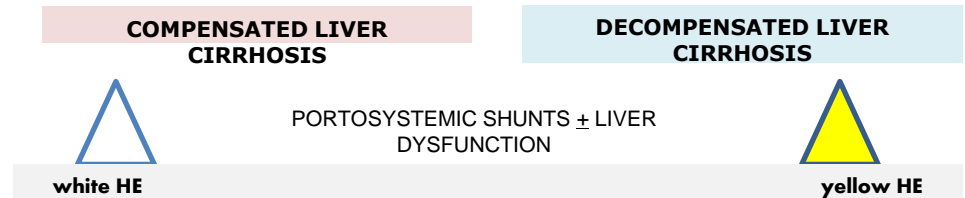
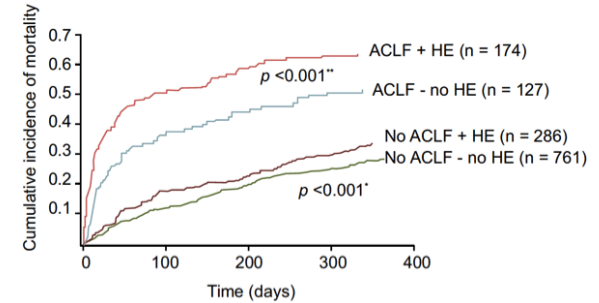
In 2002, the MELD system was implemented by the UNOS to prioritize patients on the waiting list for liver transplantation (transplantation: sickest first).  
 → reduction of waiting list deaths, reduced registrations, improved transplantation rates.



# Practical issues in the management of overt HE



- Type A: HE in acute liver failure
- Type B: HE in porto-systemic by-pass
- Type C: HE in cirrhosis:
- Type D: HE in ACLF



# MANAGEMENT OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY in NINE steps

1. Take care of unconscious patients at ICU
2. Identify and correct precipitating factors
3. Rule out others causes of brain impairment in cirrhosis: intracranial hematomas, drug intoxication, sepsis, thyroid dysfunction, hypoglycemia, hyperglycemia, encephalitis, uremia, hypoxemia, hypercapnia
4. Recognition and treatment of concomitant medical conditions like gastrointestinal bleeding, metabolic abnormalities and infections
5. Eliminate sedatives
6. Administer intravenous fluid and correct electrolyte abnormalities
7. Preserve nutritional status
8. Specific measures:
  - 8.1. Lactulose
  - 8.2. Lactulose + Rifaximin
  - 8.3. Lactulose + Albumin
  - 8.4 Ornithine-phenylacetate
9. Liver transplantation

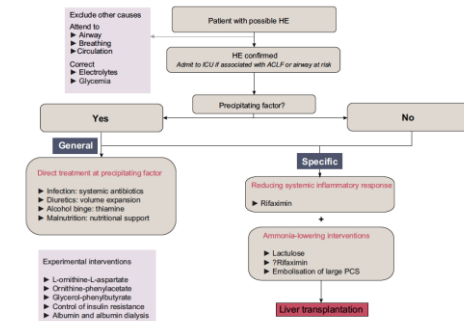
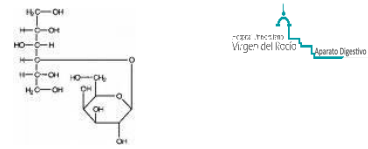


Fig. 4. An algorithm for the management of hepatic encephalopathy in a hospitalized cirrhotic patient.

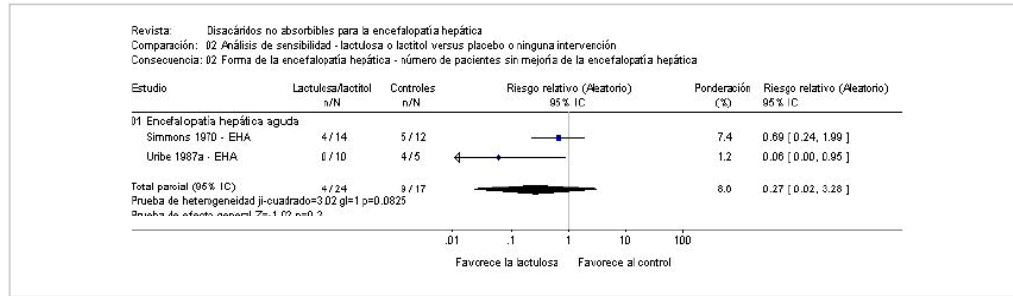
# Management of Hepatic Encephalopathy



## Non-absorbable disaccharides: LACTULOSE / LACTITOL

- Laxative effect.
- Stool acidification.
- Decreases intestinal ammonia production
- Reduces bacterial translocation

### 02.02 Forma de la encefalopatía hepática - número de pacientes sin mejoría de la encefalopatía hepática



**Elliot Tapper**  
@ebtapper

Lactulose is magic #cirrhosis

- 👍 Lactulose works; improves hepatic encephalopathy
- 👍 Lactulose is cheap
- 👍 Lactulose reduces bacterial translocation!
- 👍 Reminder: Lactulose can be hard 2 take.
- 👉 1st 2 develop strategies 2 reduce cramping etc wins



**Lizzie Aby, MD** @lizabmn47 · 16 ago.

En respuesta a @ebtapper @mromerogomez y 2 más  
 Lactulose is incredibly important, but as you said hard to take for many reasons, including the taste! Any tips or tricks on making it more palatable?



**Thomas M Leventhal** @ThomasLeventhal · 16 ago.

As it is so sweet, I will have pts mix the lactulose with 8oz of water - they need the H2O anyhow and it cuts the taste. Gone over well so far 🍷🍷



**Elliot Tapper** @ebtapper · 16 ago.

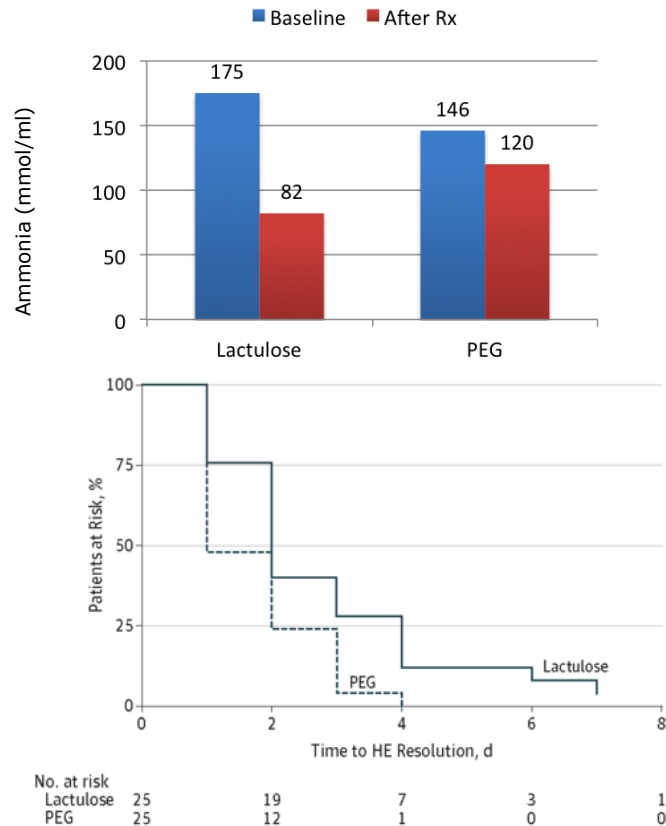
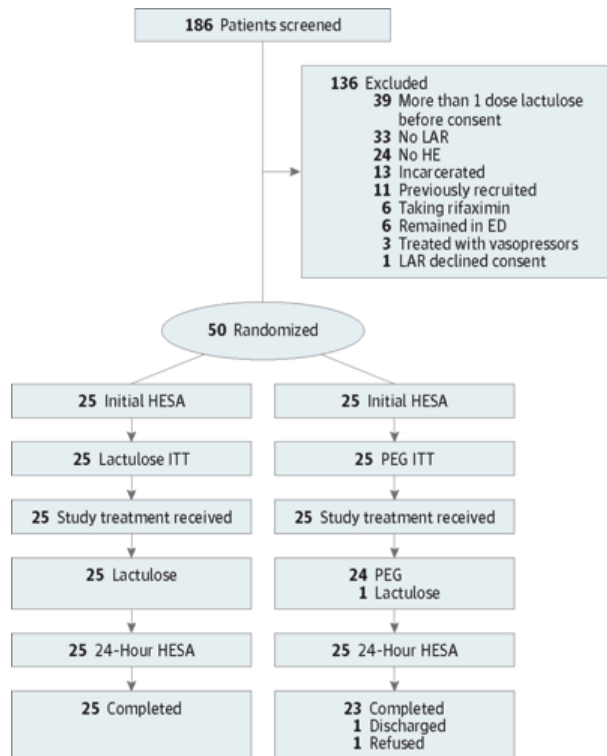
Seconded. I had one patient tell me they sweetened coffee with it. #nojudgement



**Thomas M Leventhal** @ThomasLeventhal · 16 ago.

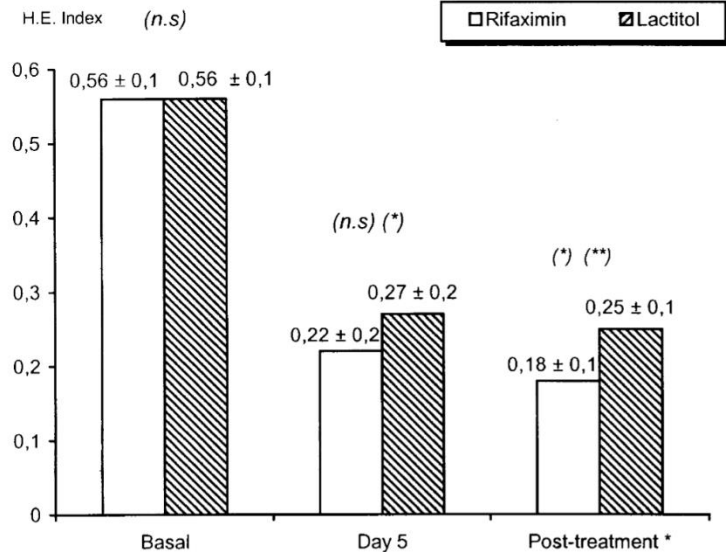
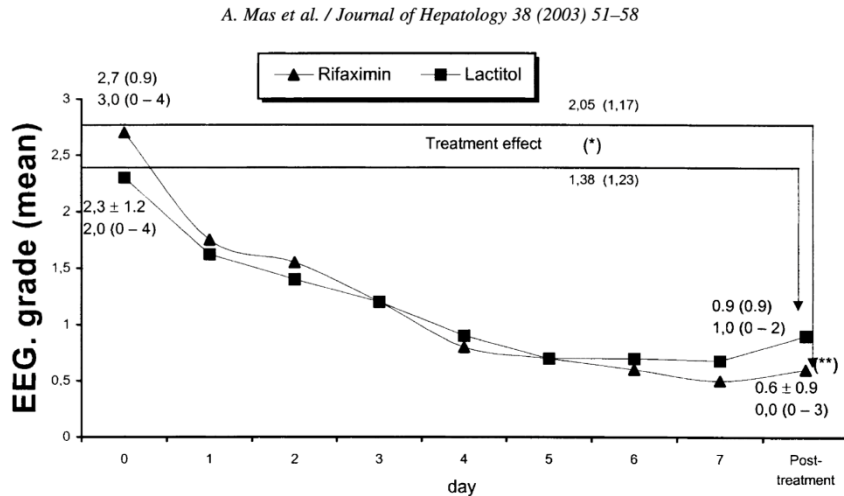
And the coffee is good for their NASH.....  
 So.....  
 WINNING!

# Lactulose vs Polyethylene Glycol 3350-Electrolyte Solution for Treatment of Overt Hepatic Encephalopathy: The HELP Randomized Clinical Trial



# Rifaximin: 1200 mg/day vs. Lactitol 60mg/d

n=103

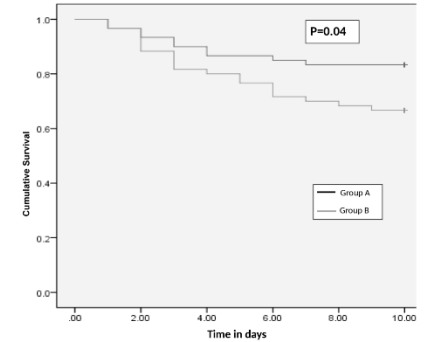


**Fig. 2.** Changes occurring in the PSE index in cirrhotic patients with grade I–III HE following 5–10 days treatment with rifaximin (1200 mg/day) or lactitol (60 g/day). Values are expressed as mean grade (SD); n.s. = 0.05 level; (\*) *P* values versus basal mean values, *P* = 0.0000 in both groups; (\*\*) significant comparison between groups, *P* = 0.0103 in favor of the rifaximin group.

## 2. COMBINATION THERAPY ON OVERT HE

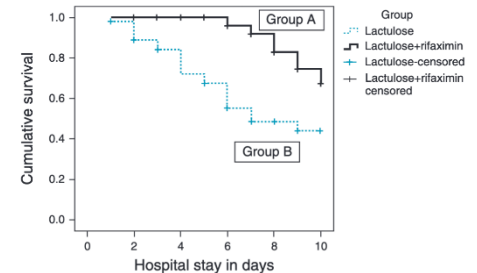
### Lactulose + Albumin

10 days response (n=120) Child-Pugh B & C	Improvement of OHE	Length of hospital stay	Mortality
Lactulose 30-60ml/8h + Albumin 1.5 g/kg/d	<b>75%</b>	6.4 ± 3.4	18.3%
Lactulose 30-60ml/8h	53.3%	8.6 ± 4.3	<b>31.6%</b>
	p=0.03	p=0.01	p<0.05



### Lactulose + Rifaximin

10 days response (n=120) Child-Pugh B & C	Improvement of OHE	Length of hospital stay	Mortality
Lactulose 30-60ml/8h + Rifaximin	<b>76%</b>	5.8 ± 3.4	23.8%
Lactulose 30-60ml/8h	50.8%	8.2 ± 4.6	<b>49.1%</b>
	p=0.004	p=0.001	p<0.05





# Ammonia-lowering drugs

## Trojan Horse hypothesis

Ammonia Production

Ammonia Detoxification

Glutaminase activity

Bacterial production

Urea cycle

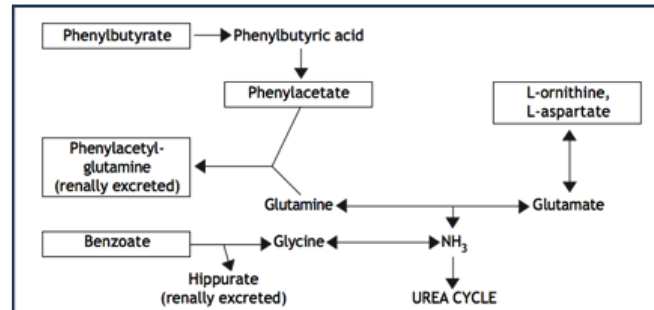
Glutamine synthesis

Glutaminase inhibitor

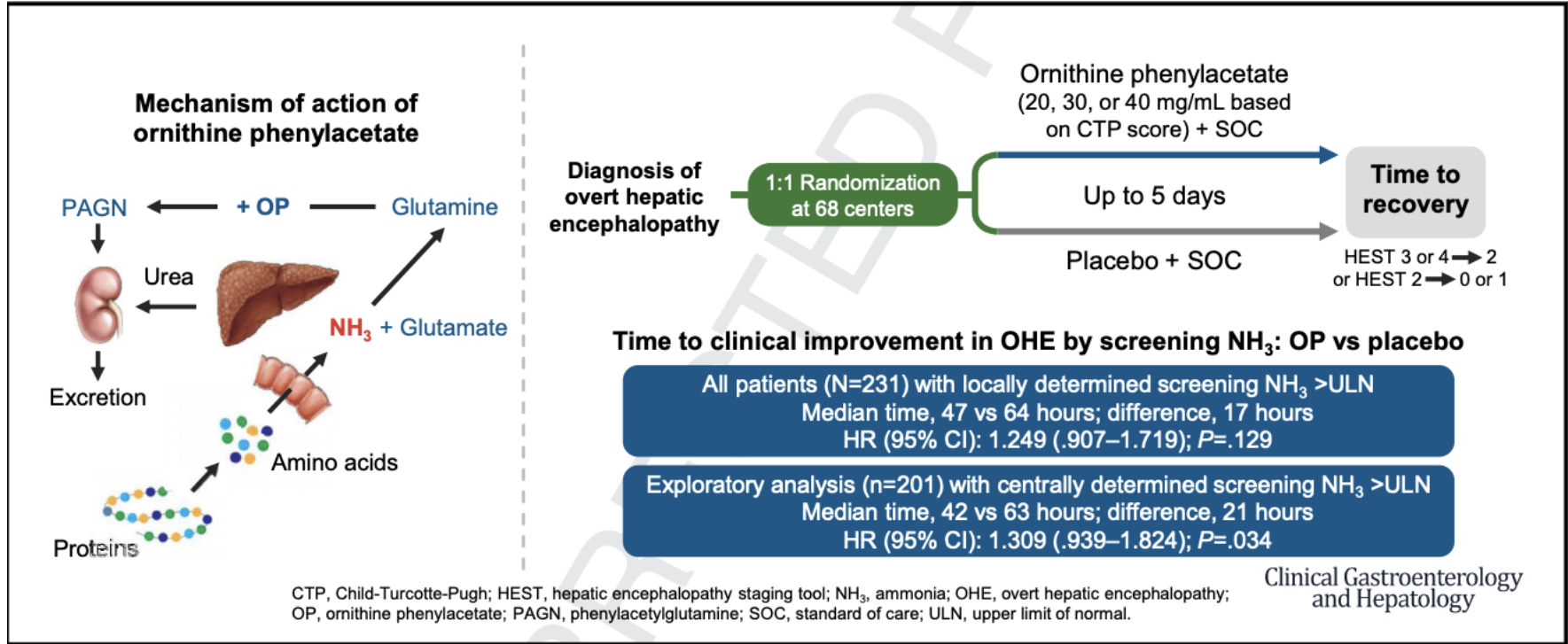
Trojan Horse Hypothesis

CB-839

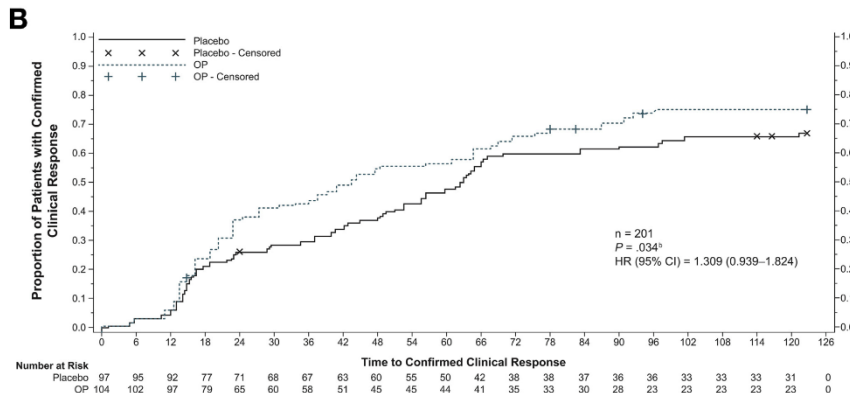
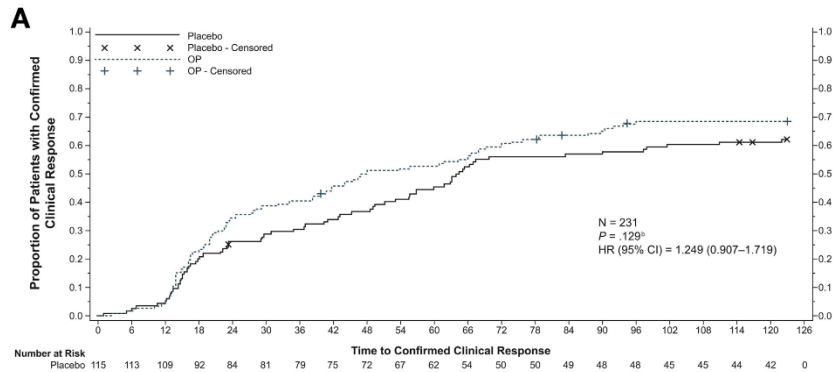
ORNITHIN-PHENYLACETATE  
 GLYCEROL PHENYLBUTYRATE



# Efficacy and Safety of Ornithine Phenylacetate for Treating Overt Hepatic Encephalopathy in a Randomized Trial



# Efficacy and Safety of Ornithine Phenylacetate for Treating Overt Hepatic Encephalopathy in a Randomized Trial



**Table 3.** Incidence of Treatment-Emergent AEs (Safety Population)

	OP dose/24 h				Placebo (n = 112)	P value <sup>a</sup>
	10 g (n = 29)	15 g (n = 59)	20 g (n = 26)	Total (n = 114)		
Any AE	20 (69)	42 (71)	18 (69)	80 (70)	79 (71)	> .999
Treatment-related AE	5 (17)	10 (17)	3 (12)	18 (16)	14 (13)	.568
Serious AEs	10 (34)	13 (22)	6 (23)	29 (25)	33 (29)	.552
Discontinued because of an AE	3 (10)	4 (7)	0	7 (6)	9 (8)	.614
Most common AEs occurring in ≥5% of patients in the OP or placebo groups						
Anemia	5 (17)	6 (10)	3 (12)	14 (12)	8 (7)	.262
Hepatic encephalopathy <sup>b</sup>	2 (7)	7 (12)	1 (4)	10 (9)	11 (10)	.822
Hypokalemia	3 (10)	4 (7)	2 (8)	9 (8)	8 (7)	> .999
Urinary tract infection	2 (7)	3 (5)	3 (12)	8 (7)	4 (4)	.375
Pyrexia	1 (3)	3 (5)	2 (8)	6 (5)	8 (7)	.593
Hypophosphatemia	2 (7)	2 (3)	1 (4)	5 (4)	9 (8)	.283
Hypotension	1 (3)	3 (5)	1 (4)	5 (4)	4 (4)	> .999
Headache	2 (7)	2 (3)	1 (4)	5 (4)	2 (2)	.446
Nausea	2 (7)	2 (3)	1 (4)	5 (4)	4 (4)	> .999
Pneumonia	2 (7)	3 (5)	0	5 (4)	2 (2)	.446
Edema	0	4 (7)	0	4 (4)	3 (3)	> .999
Peripheral edema	1 (3)	1 (2)	2 (8)	4 (4)	3 (3)	> .999
Hypomagnesemia	1 (3)	3 (5)	0	4 (4)	4 (4)	> .999
Acute renal failure	1 (3)	0	2 (8)	3 (3)	6 (5)	.331
Ascites	1 (3)	0	2 (8)	3 (3)	5 (4)	.497
Pain	2 (7)	0	1 (4)	3 (3)	1 (1)	.622
Abdominal distension	0	3 (5)	0	3 (3)	1 (1)	.622
Hyperkalemia	0	3 (5)	0	3 (3)	2 (2)	> .999

NOTE. The number of patients (%) are shown.

AE, adverse event; OP, ornithine phenylacetate.

<sup>‡</sup>2-sided Fisher exact test.

<sup>a</sup>Defined as worsening disease; not statistically significant.

## Conclusions

Overall, OP was safe and well tolerated in hospitalized patients with cirrhosis and OHE. In patients with HE grades of 2 or higher and ammonia levels greater than the ULN confirmed by a central laboratory, OP showed proof of concept of its ammonia-scavenging mechanism with improvement in OHE.

# Clinical Case 3rd part

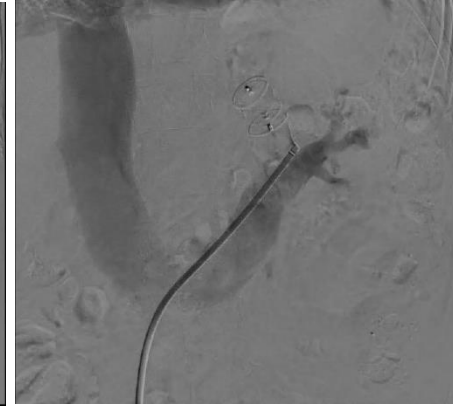
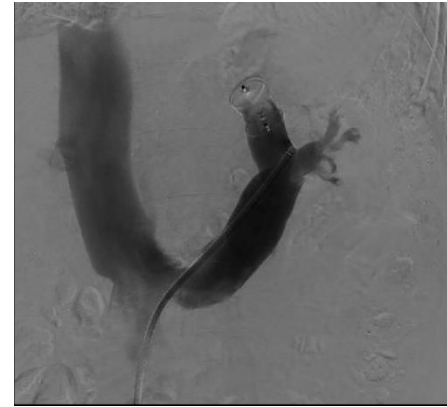
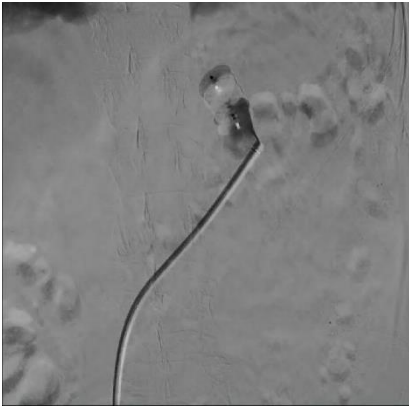
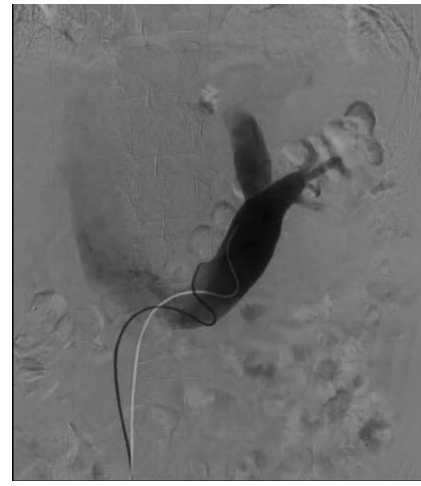
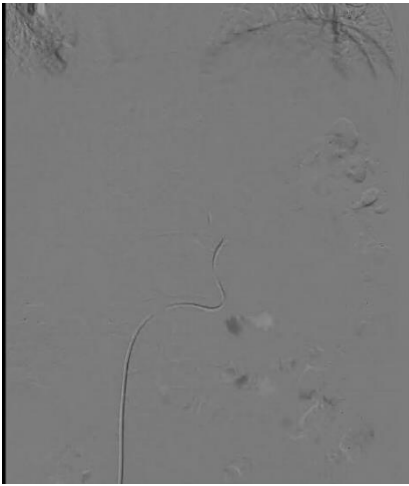
- [Our patients was a Male 53 years old suffering from Crohn Disease (ileocolitis with fistulae) treated with amino-salicylates in the last 15 years].
- Three months after discharge developed a loss of skills in common activities and disorientation in time.
- Was treated as outpatient with Lactulose + Rifaximin combination therapy with no disappearance of minimal hepatic encephalopathy and suffering 3 bouts in 4 moths.

**MELD: 11p; Child-Pugh: A5**  
**CFE: 39 Hz; PHES: -5p**  
**EH recurrent/persistent**

## SECCION DE DIGESTIVO

	SUERO		
<a href="#">Acidos biliares totales</a>	*105.7	µmol/L	[0-6]

## Spontaneous portosystemic Shunt occlusion in patient with refractory HE



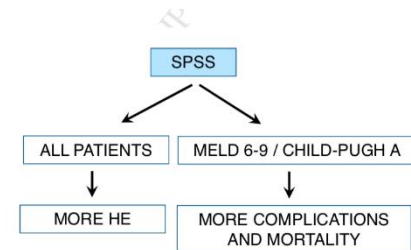
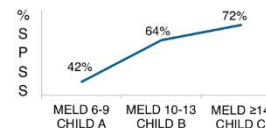
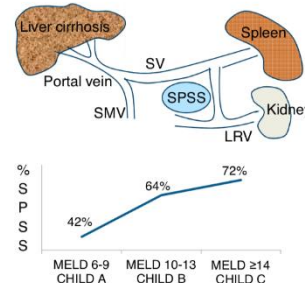
Mediante punción de vena femoral común derecha, cateterizamos el shunt esplenorenal y realizamos flebografía, visualizando permeabilidad de dicho shunt que presenta un gran calibre (18-20 mm aproximadamente). Colocamos tapón vascular Amplatzer de 22 mm.

# SPSS in cirrhosis

N=1729

- Higher prevalence of large SPSS (28,2%) than expected (> 8mm diameter).
- Types: Splenorenal (46%); paraumbilical (27%)
- Large Spontaneous Porto-systemic shunts were related to:
  - Younger, T2DM, Alcohol, Liver dysfunction
  - More HE, GI bleeding, ascites and SBP.
- No related to refractory ascites neither HCC.

	Total (n=1729)	L-SPSS (n= 488)	S-SPSS (n =548)	W-SPSS (n = 693)	p
HE	33	48*	34¥	20§	<0.001
Recurrent or persistent HE#	45	52	44	37§	0.007
HE West-Haven grade III-IV#	45	45	44	47	0.658
GI bleeding	20	21	25¥	15§	0.004
Ascites	58	63	70¥	46§	<0.001
Refractory ascites&	30	30	33	27	0.397
Spontaneous bacterial peritonitis	13	16	17¥	9§	<0.001
Other infections:	30	31	28	30	0.730
- Spontaneous bacteremia	4	2	5	4	0.139
- Pneumonia	8	8	8	7	0.877
Hepatorenal syndrome	12	13	14¥	9	0.041
Hepatocellular carcinoma	20	18	22	19	0.552
TIPS	6	7	9¥	4§	0.011



Gastroenterology



# EMBOLIZATION OF LARGE SPONTANEOUS PORTOSYSTEMIC SHUNTS FOR REFRACTORY HEPATIC ENCEPHALOPATHY



Author/ country/year	Patients (n/n)*	Techniques utilized	Long-term outcomes	Major complications	Unique findings
	Study type			PHT clinical events and complications	
Philips et al/ India/2017 <sup>35</sup>	21/21	BRTO, CARTO, PARTO, gelfoam, surgical shunt occlusion	71% showed no overt hepatic encephalopathy at 9 months	One death due to hemoperitoneum and multiple organ failure	Largest single-center series, CTP >11 as the cut-off for excluding patients from shunt embolization, first to demonstrate amelioration of cirrhosis-associated Parkinson disease with shunt embolization
	Retrospective, single center			AVB in one, new-onset ascites in two	
Lynn et al/ USA/2016 <sup>33</sup>	18/20	CARTO, PARTO	92% showed no overt hepatic encephalopathy at 6–12 months	Hemobilia and bacterial cholangitis in one	Inclusion of patients with prior liver transplantation
	Retrospective, single center			Ascites in six patients	
An et al/ Korea/2014 <sup>32</sup>	17/17	CARTO, PARTO, gelfoam	60% showed no overt hepatic encephalopathy at 24 months	None	Presence of a matched control group, increase in liver volume postshunt embolization, MELD ≥15, and baseline presence of hepatocellular carcinoma predicted mortality at the end of 1 year
	Retrospective, single center			Ascites in three patients	
Naeshiro et al/ Japan/2014 <sup>31</sup>	14/14	BRTO, CARTO	93% showed no overt hepatic encephalopathy at 27 months	None	Suggested CTP ≤10 as the cut-off for selection for shunt embolization to prevent post-procedural complications, suggested splenectomy or splenic artery embolization post-shunt embolization to prevent worsening of PHT complications
	Retrospective, single center			None	

## SUMMARY:

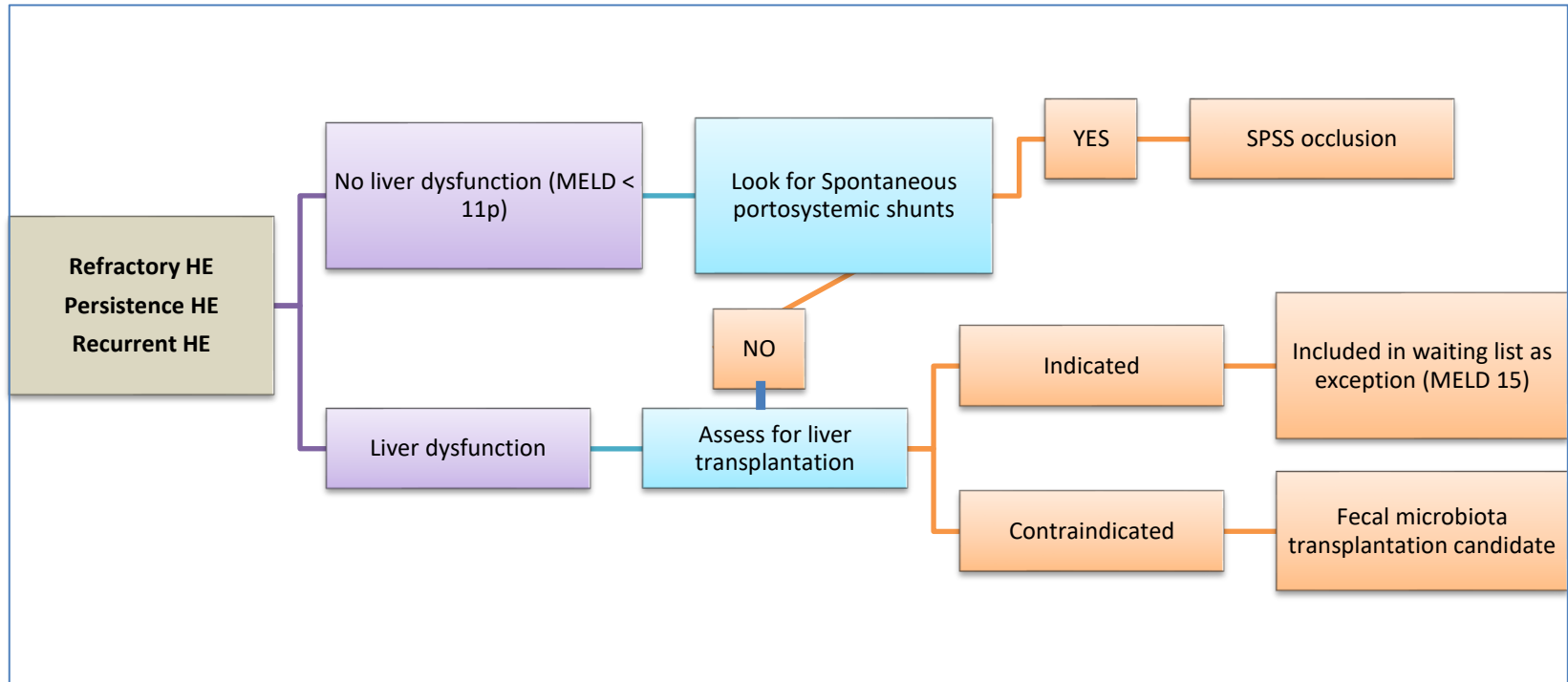
- Large PS shunts causes recurrent and refractory HE.
- Embolization of large SPSS improve hepatic encephalopathy falling events, hospitalizations and degree.
- Embolization of large PS shunts are feasible, effective and safe provided sufficient liver function (MELD <11)

## Fecal microbiota transplantation in HE

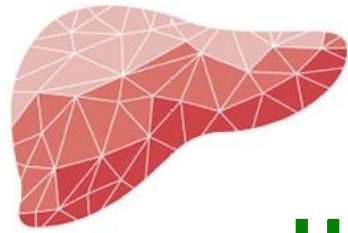
- ✓ Chronic liver disease is associated with alterations in gut microbial function and composition, which can propagate the disease process in the presence of altered systemic and local immune changes.
- ✓ Two small RCT demonstrated safety and potential benefit in HE, which was also associated with reduction in antibiotic resistance genes.
- ✓ Changes in human gut-liver axis can be transmitted to germ-free mice post-FMT.

FMT in HE	
Risk/Benefit	Not established
Duration and dose of therapy	No dose-ranging studies
Likelihood of long-lasting therapy or cure	Maybe from a limited perspective i.e. cognitive function but liver transplant still needed
Route of therapy tried and efficacy	Enema, colonoscopy and capsules have all been tried
Pre-procedure antibiotics	One trial used it, but rest did not
Antibiotics withheld post-FMT	Two trials did not hold rifaximin, third did not include people on rifaximin
Possibility of harm	ESBL bacteremia was reported

# Management of recurrent/persistent HE







# MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

**UAM**  
Universidad Autónoma  
de Madrid

 Universidad  
de Alcalá