

Trombocitopenia: factor de riesgo para encefalopatía en pacientes con insuficiencia hepática

Angélica Paniagua Pérez,* Guadalupe Flores Alcántar**

RESUMEN

Antecedentes: la insuficiencia hepática crónica es un problema de salud mundial. La encefalopatía hepática es una de sus complicaciones la cual puede llegar al coma y ocasionar la muerte; la prevalencia es de 30-80%. Los factores de riesgo conocidos para esta entidad son: alteraciones electrolíticas, infecciones, sangrado digestivo, fármacos y dieta. En este estudio, proponemos que la trombocitopenia frecuentemente observada en estos pacientes debido a hipertensión portal, hipersplenismo y disminución de tromboopoyetina, es factor de riesgo para el desarrollo de encefalopatía.

Objetivo: evaluar si la trombocitopenia es factor de riesgo para desarrollar encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepática crónica.

Material y método: estudio de casos y controles que incluyó a dos grupos (un grupo de pacientes con encefalopatía hepática y otro sin encefalopatía), en hospitales de la Ciudad de México, de marzo del 2008 a enero del 2010. Se registraron las variables edad, género, tiempo de diagnóstico, comorbilidades, leucocitos, hemoglobina, plaquetas, bilirrubina total, albúmina, AST, potasio. En el análisis estadístico comparamos estas variables con X^2 , t Student, razón de momios e intervalos de confianza.

Resultados: la muestra fue de 60 pacientes, 30 con encefalopatía hepática y 30 sin encefalopatía. Los grupos fueron homogéneos en las variables edad, género, tiempo de diagnóstico, número de episodios previos de encefalopatía, leucocitos, hemoglobina, y albúmina ($p > 0.05$). Hubo diferencia estadísticamente significativa en el número de plaquetas ($p < 0.05$). La trombocitopenia (plaquetas $< 150\ 000$) y asociación de riesgo con una razón de momios de 4.03, IC 95%: 1.3 a 11.8.

Conclusión: la trombocitopenia ($< 150\ 000$) es un factor de riesgo para desarrollar encefalopatía en pacientes con insuficiencia hepática crónica (RM 4.03).

Palabras clave: encefalopatía hepática, factores desencadenantes, insuficiencia hepática, plaquetas, trombocitopenia.

ABSTRACT

Background: Liver failure is a chronic health problem worldwide. Hepatic encephalopathy is a complication that it can to produce coma and death; it has a prevalence of 30-80%. The known risk factors are: electrolyte disorders, infections, gastrointestinal bleeding, diet and drugs. In this study, we propose the thrombocytopenia commonly observed in these patients because portal hypertension, hypersplenism and low thrombopoietin, is a risk factor for encephalopathy development.

Objective: To evaluate if thrombocytopenia is a risk factor for developing hepatic encephalopathy in patients with chronic liver failure.

Methods: Case-control study that included two groups (a group of patients with hepatic encephalopathy and one without encephalopathy) in hospitals in Mexico City in March 2008 to January 2010. Variables were age, gender, time of diagnosis, comorbidities, leukocytes, hemoglobin, platelets, total bilirubin, albumin, AST, potassium.

In the statistical analysis to compare these variables X^2 , t student, odds ratios and confidence intervals.

Results: The sample included 60 patients, 30 with hepatic encephalopathy and 30 without encephalopathy. The groups were homogeneous in the variables age, gender, time of diagnosis, number of previous episodes of encephalopathy, leukocytes, hemoglobin, and albumin ($p < 0.05$). There was a statistically significant difference in the number of platelets ($p < 0.05$). Thrombocytopenia (platelets $< 150\ 000$) and association of risk with an odds ratio 4.03, 95% CI 1.3 to 11.8.

Conclusion: thrombocytopenia ($< 150\ 000$) is a risk factor for developing encephalopathy in patients with chronic liver failure (OR 4.03).

Key words: hepatic encephalopathy, triggers, liver failure, platelets, thrombocytopenia.

* Médico residente de Medicina Interna. Hospital General Ticomán.

** Médico Internista, jefa de Enseñanza e Investigación. Hospital General Xoco. México, DF.

Correo electrónico: angelicapaniagua@msn.com

Recibido: 16 de julio, 2010. Aceptado: septiembre, 2010.

Este artículo debe citarse como: Paniagua-Pérez A, Flores-Alcántar G. Trombocitopenia: factor de riesgo para encefalopatía en pacientes con insuficiencia hepática. Med Int Mex 2010;26(6):561-567.

En la literatura nacional existe consenso en torno a la importancia de la mortalidad por cirrosis hepática, como uno de los problemas prioritarios de salud y como una de las manifestaciones más relevantes del impacto de las bebidas alcohólicas sobre la salud pública. La insuficiencia hepática se ha ubicado en las últimas décadas dentro de las primeras 10 causas de muerte.¹

De acuerdo a las estadísticas reportadas en el 2000 por el INEGI la insuficiencia hepática fue la octava causa de muerte entre mujeres y en los hombres es la tercera causa de muerte.²

La insuficiencia hepática constituye una de las 10 principales causas de hospitalización en las instituciones de salud, con una elevada causa de mortalidad, 20.3 defunciones por 100 000 habitantes.³

Encefalopatía hepática

La encefalopatía hepática es una complicación importante de enfermedad hepática crónica con manifestaciones neuropsiquiátricas desde alteraciones del sueño hasta coma. El estímulo de astrocitos y del estrés oxidativo inducido por el amonio, citocinas inflamatorias, que llegan al sistema nervioso central por los cortocircuitos portosistémicos, benzodiazepinas han sido consideradas causas esenciales de HE.¹¹

Desde su primera descripción en 1970, la encefalopatía hepática ha sido diagnosticada en varias ciudades del mundo con una razón de 30 hasta 80%.⁹ En México se considera que la causa principal es por alcoholismo.³

El término encefalopatía porto sistémica es usado y refleja la influencia de cortocircuitos porto-sistémicos en el desarrollo de cambios en el estado mental. La contribución de esos cortocircuitos al estado mental anormal es difícil para separar de la presencia de anomalías en el paciente con insuficiencia hepática.¹⁶

El término encefalopatía aguda es la presencia de episodios reversibles en pacientes con cirrosis. En cambio la encefalopatía crónica fue usada para describir a ambos pacientes con episodios recurrentes de encefalopatía, o bien como sujetos con continuas anomalías en el estado mental.¹⁶

Hay tres componentes fundamentales que interactúan para el desarrollo de este síndrome: derivaciones portosistémicas (que es en donde está implicada la trombocitopenia, secundario al hiperesplenismo ocasionado por la hipertensión portal), disfunción hepatocelular y los factores precipitantes.¹⁸

Todas las teorías que quieren explicar la fisiopatología de la encefalopatía hepática coinciden en alteraciones metabólicas, morfológicas y funcionales, a nivel de las membranas sinápticas neuronales y de sus neurotransmisores.

Para el manejo de los pacientes con encefalopatía hepática, remover las causas precipitantes como sangrado gastrointestinal, ingesta excesiva de proteínas, alcalosis hipocalémica, infección, constipación (con el incremento de niveles de amonio), hipovolemia, hipoglucemia, hipoxia y la administración de sedantes, son importantes.¹¹

Trombocitopenia

La trombocitopenia es una condición en la que existe disminución en el nivel plaquetario en sangre, resulta de un desequilibrio entre la producción y la destrucción de plaquetas.⁶ Se define por un conteo plaquetario menor a 150 000/mcL. Es frecuente en pacientes con cirrosis y es un marcador del estadio de la enfermedad. Más del 75% de pacientes con cirrosis tienen trombocitopenia.⁶

La trombocitopenia es una característica general en pacientes con insuficiencia hepática. Lo que se atribuye al secuestro esplénico aumentado asociado con hipertensión portal.⁵ Siendo esta la relación con la encefalopatía hepática, ya que en la presencia de cortocircuitos portosistémicos, las toxinas metabólicas, que son compuestos nitrogenados, a través de los cortocircuitos llegan al sistema nervioso central y cruzan la barrera hematoencefálica, que se encuentra alterada por el amonio, produciendo efectos neurotóxicos.¹⁹

La hipertensión portal es una complicación de enfermedades que obstruyen el flujo sanguíneo portal, como lo es la cirrosis. En esta enfermedad está incrementada la resistencia vascular al flujo sanguíneo portal. En los pacientes con cirrosis, el incremento de las resistencias vasculares intrahepáticas es resultado tanto de vasoconstricción y otros factores mecánicos como el depósito de colágena y nódulos regenerativos. Hay evidencias de que la vasoconstricción intrahepática contribuye en 25% del incremento de las resistencias vasculares y que esto es resultado de deficiencia de producción de óxido nítrico por las células endoteliales sinusoidales.⁷

La hipertensión portal está también asociada con el desarrollo de circulación colateral portosistémica que descomprime el sistema vascular portal.⁷ La circulación colateral puede favorecer la introducción de sustancias

derivadas del intestino en la circulación sistémica causando encefalopatía.

El hiperesplenismo es la causa más común de trombocitopenia en pacientes cirróticos. La función normal del bazo es remover células hematopoyéticas viejas, disfuncionales o dañadas de la circulación. Este proceso involucra reconocimiento de células defectuosas por su inhabilidad de permanecer en el parénquima esplénico.⁴

Los pacientes con cirrosis tienen hiperesplenismo, el cual se caracteriza por exceso de atrapamiento de elementos celulares por el bazo congestivo. Algunos estudios han demostrado disminución de la trombocitopenia después de la descompresión portal, presumiblemente por reducción del secuestro de plaquetas por el bazo.⁴

Así mismo, la trombocitopenia puede ser consecuencia de disminución en la síntesis de trombopoyetina por enfermedad hepática. Igualmente la mielosupresión causada por infecciones por el virus de la hepatitis C, deficiencia de ácido fólico o toxicidad por etanol tienen un efecto negativo sobre la megacariocitopoyesis.⁵

En la enfermedad hepática avanzada y en la cirrosis descompensada pueden ocurrir grados de trombocitopenia más severos.⁶ 13% de pacientes con cirrosis tienen un grado moderado de trombocitopenia, definida como un conteo plaquetario de 50 000 a 100 000.⁶

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de casos y controles realizado en pacientes con insuficiencia hepática crónica de tres hospitales de la Secretaría de Salud del D.F, Ticoman, Xoco, Balbuena, con el diagnóstico de insuficiencia hepática y que requieren hospitalización por encefalopatía hepática u otras causas.

La muestra se juntó captando a los pacientes que se atendieron en el periodo de marzo del 2008 a enero del 2010. Se seleccionaron a los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Se seleccionaron de acuerdo a la presencia o no de encefalopatía hepática en grupo de casos o controles, respectivamente.

El tamaño de la muestra se calculó con la fórmula utilizada para estudios de casos y controles, que se basa en la frecuencia de exposición al factor de riesgo. Requiere la razón de momios que se pretende demostrar, exposición del factor de riesgo entre los controles, la *p* considerada (0.05), error B de 0.20, con lo que se obtiene una N de 30 para casos y 30 para controles.

Se seleccionaron a los que cumplieron con los criterios de inclusión, dividiéndose en grupo de casos, si presentaban encefalopatía y controles si no la presentaban.

Criterios de inclusión y criterios de exclusión. Hombres o mujeres con insuficiencia hepática que ingresen con encefalopatía hepática, hombres o mujeres con insuficiencia hepática que ingresen sin encefalopatía, pero por otras causas. Edad entre 18 y 60 años de edad. El grupo de casos debe cumplir con criterios para encefalopatía. El grupo de controles no debe tener encefalopatía, pacientes que cuenten con determinación de plaquetas obtenidas durante su internamiento, ausencia de cualquier otra patología que cause encefalopatía (hipertensión, insuficiencia renal crónica, medicamentosa).

Se excluyeron los pacientes con encefalopatía de origen diferente a la hepática, con infección, sangrado de tubo digestivo, que tuvieran otras comorbilidades como demencia, delirium o evento vascular cerebral, no dar consentimiento para participar en el estudio, alguna enfermedad hematológica ya diagnosticada.

Definición de variables

Se consideró trombocitopenia, como una cuenta plaquetaria menor a 150 000, y de esta se clasifica en leve, cuando el conteo plaquetario se encuentra entre 100 000 y 150 000, moderada con plaquetas de 50,000 a 100,000 y severa cuando estas reencuentran menor a 50,000. La encefalopatía hepática se definió como dos o más de los siguientes datos: alteraciones del estado de despierto, asterixis, signo de rueda dentada, hiperreflexia, es decir datos clínicos compatibles con algún estadio de encefalopatía hepática. Otras variables consideradas son edad, definida como el número de años cumplidos en ese momento, tiempo de diagnóstico de insuficiencia hepática, tiempo transcurrido desde que se hace el diagnóstico de insuficiencia hepática, hasta que se capta al paciente para estudio. Bilirrubina total, es aquella reportada en mg/dl, anormal cuando estaba mayor de 3 mg/dl, elevación transaminasa glutámico-oxalacética (AST) cuando se encontraba por arriba de 60 U/L.

Procedimiento

Todos los pacientes al ingresar al Servicio de Medicina Interna, con diagnóstico de insuficiencia hepática se les realizó historia clínica, exploración general, con deteni- miento en la búsqueda de datos clínicos de encefalopatía

hepática, se les midió la tensión arterial, temperatura, frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria. De acuerdo a si tenían datos de encefalopatía se asignaron al grupo de casos y sin datos de encefalopatía al grupo de controles.

Se revisaron los expedientes de cada paciente que cumplió con criterios de inclusión y que tuvieran al menos una determinación de plaquetas en los últimos 30 días. De esta manera se logró tener dos grupos, uno de pacientes enfermos y otro de pacientes no enfermos, para revisar si la exposición al factor de riesgo estuvo presente o ausente (trombocitopenia). Así también se registraron otras variables como edad, sexo, tiempo de diagnóstico de insuficiencia hepática, cuadros previos de encefalopatía, niveles de leucocitos, hemoglobina, albúmina, bilirrubina total, AST y potasio.

Análisis estadístico

Se realiza medidas de tendencia central como media de todas las variables, así como medidas de dispersión, desviación estándar. Se compararon variables demográficas, de contexto, entre ambos grupos para establecer si existen diferencias estadísticamente significativa, utilizando pruebas de la ji al cuadrado y T de Student según el tipo de cada variable.

Se compara el promedio de plaquetas entre casos y controles con la realización de razón de momios, con la finalidad de establecer una relación de riesgo, con aplicación de intervalos de confianza (del 95%) correspondiente.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se reunieron 60 pacientes, de los cuales 30 constituían el grupo de casos, es decir pacientes que cumplían con criterios de definición para encefalopatía hepática y 30 controles quienes son pacientes con insuficiencia hepática pero sin encefalopatía. El grupo de casos estaba constituido por 25 hombres y 5 mujeres, y el de controles por 24 hombres y 6 mujeres, no hubo diferencia significativa entre sexos ($p>0.05$). La edad promedio entre casos fue de 49.4 años y de 48 años para el grupo control. No se encontró diferencia significativa en la edad entre ambos grupos de acuerdo a t de Student ($p>0.05$). (Cuadro 1)

El tiempo promedio de diagnóstico entre los casos fue de 21 meses y de controles de 19 meses, y de acuerdo a la χ^2 para esta variable, no hubo diferencia significativa entre

grupos ($p>0.05$). De los pacientes del grupo de casos, 26% tenía encefalopatía hepática grado 1, 33% encefalopatía hepática grado 2, y 40% grado 3.

En cuanto a la variable de antecedente de cuadros previos de encefalopatía no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p>0.05$).

De las variables de laboratorio, se compararon nivel de leucocitos, hemoglobina, albúmina, en las que no se encontraron diferencias significativas, con una $p>0.05$. Sin embargo en el número de plaquetas, que es el factor de riesgo objetivo en este estudio, sí se encontró diferencia estadísticamente significativa entre casos y controles. (Cuadro 1)

El promedio de plaquetas en el grupo de casos es de 132 856 plaquetas, y en el grupo sin encefalopatía 200 046 plaquetas. La diferencia fue significativa mediante una t de Student ($p<0.05$). Al comparar de acuerdo a la presencia o ausencia de trombocitopenia, con un valor de corte de 150 000 se encontró que los pacientes con encefalopatía, 63% tenían trombocitopenia y 37% no la presentaban. En el grupo sin encefalopatía, solo 30% tenían trombocitopenia y 70% no, con una prueba de χ^2 $p<0.05$. (Cuadro 1)

En otras variables de laboratorio donde se encontraron diferencias fueron en la bilirrubina total, niveles de AST, potasio. Así del total de bilirrubina en el grupo de casos el promedio fue de 7.23, y en el de controles de 2.3, con una t de Student significativa ($p<0.05$). Al dicotomizar esta variable con un punto de corte de 3, se encontró que 20 pacientes con encefalopatía y 7 sin encefalopatía presentaron niveles de bilirrubina >3 . Del nivel de AST los valores se encontraron más elevados en pacientes con encefalopatía, con un promedio de 119, mientras que en el grupo sin encefalopatía el promedio fue de 60.2, siendo estadísticamente significativa ($p<0.05$). Al tomar en cuenta un punto de corte de 60, del nivel de AST, se observó que quienes presentaban >60 eran 24 pacientes con encefalopatía y 14 sin encefalopatía, que de acuerdo a la ji al cuadrado hubo diferencia estadísticamente significativa ($p<0.05$).

Finalmente se aplicó prueba de razón de momios (RM) a las variables, cuyos promedios o frecuencias mostraron diferencias entre grupos. Se encontró una RM 4.03 para el factor de trombocitopenia ($<150\ 000$) con IC 95% de 1.3 a 11.83. Demostrándose que esta razón de momios fue significativa como riesgo para el desarrollo de encefalopatía. Para la variable potasio, una razón de momios de 1.33 (con IC del 95% 0.34 a 5.10). La elevación de AST una

Cuadro 1. Comparación entre grupos

Variables	Encefalopatía		Sin encefalopatía		χ^2 o t Student	p	
	X	%	DE	X			%
Edad (años)	49.4		13.6	48.3	8.7	0.053	>0.05
Sexo							
Fem	5	16	6	20		0.11	>0.05
Masc	25	83	24	80			
Tiempo de diagnóstico (meses)	21.6		45.6	19.2	22.3	0.35	>0.05
Cuadros previos							
Si	11		9			0.3	>0.05
No	19		21				
Leucocitos Xmm ³	10.8		6.4	9.4	4.4	1.38	>0.05
Hemoglobina	9.9		2.4	9.5	2.5	0.89	>0.05
Plaquetas	132856.667		200046.667			4.28	<0.05
<150 000	19	63.3	9	30		6.6	<0.05
>150 000	11	36.6	21	70			
Bilirrubina Total	7.23		8.8	2.3	2.5	4.02	<0.05
> 3	20	66.6	7	23.3		11.3	
< 3	10	33.3	23	76.6			
AST	119.8		97.7	60.2	22.3	4.5	<0.05
> 60	24	80	14	46.6		16.8	
< 60	6	20	16	53.3			
Potasio	3.6		0.99	4.05	0.65	2.3	<0.05
< 3.5	7	23.3	4	13.3		1.001	>0.05
> 3.5	23	76.6	26	86.6			

N= número de pacientes, DE = desviación estándar, p= valores de p

razón de momios de 4.57 (IC del 95% de 1.45 a 14.38). Y finalmente los niveles de bilirrubina total con un IR 6.57 (IC 95% 2.10 a 20). (Cuadro 2, figura 2).

DISCUSIÓN

Se hizo un estudio de factores de riesgo para encefalopatía hepática. Hasta la fecha no se ha encontrado algún diseño que tenga como objetivo específico valorar el conteo plaquetario como factor de riesgo para encefalopatía hepática.

En virtud del objetivo planteado, contamos con la ventaja de encontrarnos con un medio donde la insuficiencia hepática es altamente prevalente, conociendo que la mortalidad por esta enfermedad es de 20.3 defunciones por 100,000 habitantes.³ Además que está dentro de las primeras 10 causas de muerte en nuestro país, tanto en hombres como en mujeres.

Para poder demostrar el factor de riesgo hipotetizado en este estudio (trombocitopenia) se aislaron otros factores de riesgo clásicos (en este caso confusores) excluyendo pacientes cuya encefalopatía fue precipitada por infección y sangrado de tubo digestivo.

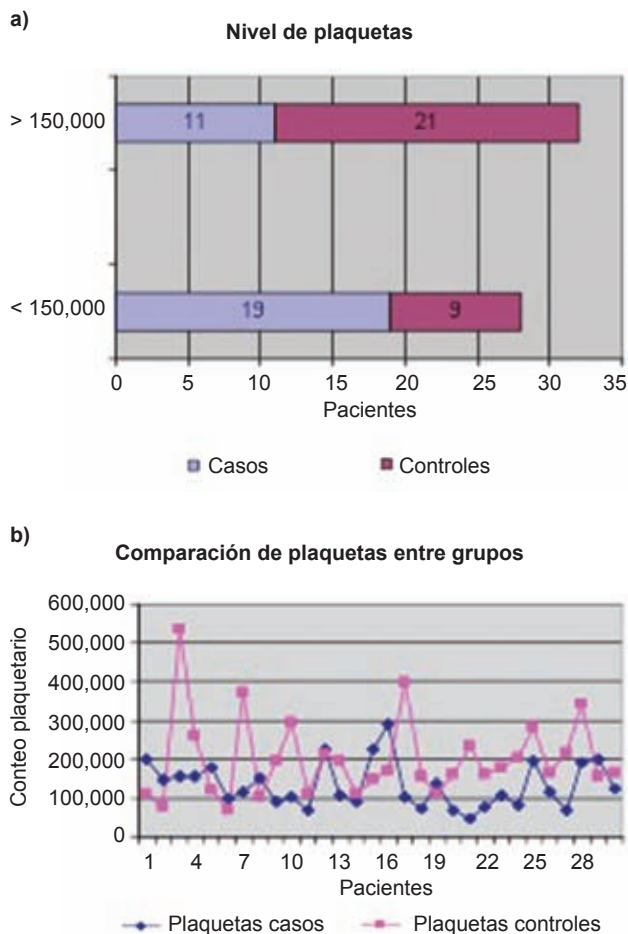


Figura 1. Comparación del conteo plaquetario entre casos y controles. **a)** Comparación del conteo plaquetario entre grupos categorizado como trombocitopenia (plaquetas <150 000) y sin trombocitopenia (>150 000). **b)** Comparación del recuento plaquetario.

Cuadro 2. Razón de momios e intervalos de confianza

Variable	RM	p	IC
Potasio	1.3	>0.05	0.34 - 5.10
Trombocitopenia	4.03	<0.05	1.3 - 11.83
AST	4.57	<0.05	1.45 - 14.38
BT	6.57	<0.05	2.10 - 20.2

RM: razón de momios; p: valor p; IC intervalo de confianza

Con los resultados de este estudio se demostró que la trombocitopenia es un factor de riesgo para insuficiencia hepática, con una razón de momios de 4.03 (IC 95%

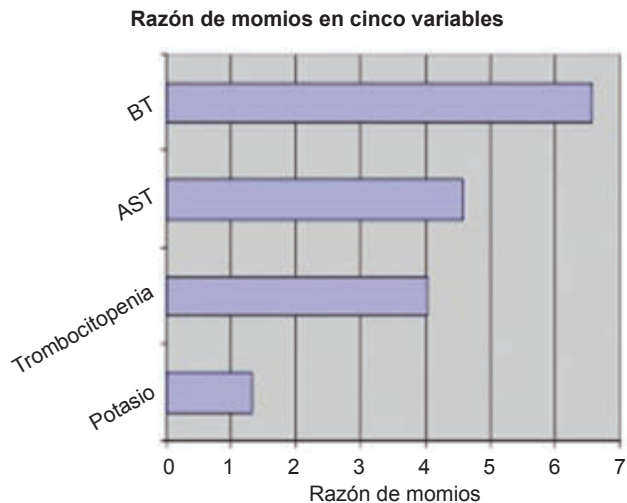


Figura 2. Razón de momios
Observe el valor de razón de momios, por el IC 95% se considera estadísticamente significativa. BT= bilirrubina total. AST= transaminasa glutámico-oxalacética

1.3-11.8). Así mismo se encontró relación con otros factores como el incremento de bilirrubina total y de AST, que como ya se ha descrito en la literatura son marcadores de daño hepático crónico, pero no se han propuesto propiamente como factores precipitantes o marcadores de encefalopatía hepática.

En cuanto a las cifras de potasio al dicotomizar la variable (hipocalemia presente o ausente) no llega a ser estadísticamente significativa en cuanto al riesgo (razón de momios de 1.3 IC 95%: 0.34 a 5.1), sin embargo, al utilizar la variable de manera numérica es evidente que las cifras de potasio son más bajas en el grupo con encefalopatía (t Student 1.38, p<0.05) lo cual es un dato ampliamente conocido.

La causa por la que la trombocitopenia se relaciona con la encefalopatía hepática, es secundaria al desarrollo de hipertensión portal y de cortocircuitos portosistémicos que se desarrollan, facilitando la llegada de productos nitrogenados al sistema nervioso central.¹⁹

Grewal et al, han encontrado que la encefalopatía hepática tiene una incidencia de 50 a 70% de pacientes con cirrosis. Los pacientes con encefalopatía hepática tienen alteraciones en las funciones intelectuales, cambios de personalidad, y alteraciones en el nivel de conciencia y disfunción neuromuscular.⁸

Otras variables que se pudieron controlar al seleccionar a cada paciente fueron las comorbilidades, por lo que excluimos a pacientes con enfermedades importantes como las hematológicas. El resto de las variables se controló en el muestreo, la comparación entre grupos mostró alta homogeneidad, sin diferencia estadística entre las variables demográficas, y de contexto.

Las anomalías en el número y función de las plaquetas son comunes en pacientes con enfermedades hepáticas agudas y crónicas.⁵

Al obtener la razón de momios para las variables trombocitopenia, elevación de bilirrubinas, elevación de AST parecen aumentar el riesgo de encefalopatía (RM de 4.03, 6.57, 4.57 respectivamente).

REFERENCIAS

- Narro-Robles J, Gutiérrez H, López M, et al. La mortalidad por cirrosis hepática en México. Características epidemiológicas relevantes. *Salud Pública de Mex* 1992; 34: 378-387.
- Estadística de mortalidad en México: muertes registradas en el año 2000. *Salud Pública de México* 2002;44 (3):266- 282.
- Campollo O, Valencia J, Berumen A, et al. Características epidemiológicas de la cirrosis hepática en el Hospital Civil de Guadalajara. *Salud Pública de México* 1997;39(003): 195-200.
- Trotter J. Coagulation abnormalities in patients who have liver disease. *Clin liver dis* 2006; 10: 665-678.
- Hugenholtz G, Porte R, Lisman T. The platelet and platelet function testing in liver disease. *Clin Liver Dis* 2009; 13: 11-20.
- Dusheiko G. Thrombopoietin agonists for the treatment of thrombocytopenia in liver disease and hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2009; 13: 487-501.
- Moreau R, Lebrec D. Molecular and structural basis of portal hypertension. *Clin Liver Dis* 2006; 10: 445-457.
- Grewal P, Martin P. Care of the Cirrhotic Patients. *Clin Liver Dis* 2009; 13: 331-340.
- Bajaj J. Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life. *World J Gastroenterol* 2008; 14(23): 3609-3615.
- Kalaitzakis E, Josefsson A, Björnsson E. Type and etiology of liver cirrhosis are not related to the presence of hepatic encephalopathy or health related quality of life: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterology* 2008; 8: 46-54.
- Minemura M, Tajiri K, Yukihiko S. Systemic abnormalities in liver disease. *World Gastroenterol* 2009; 15(24): 2960-2974.
- Bernal W, Hall C, Karvellas C, Auzinger G, Sizar E, Wendon J. Arterial Ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology* 2007; 46: 1844-1852.
- Bhatia V, Singh R, Acharya S. Predictive value of arterial ammonia for complications and outcome in acute liver failure. *Gut* 2006; 55: 98-104.
- Monroe D, Hoffaman M. The coagulation cascade in cirrhosis. *Clin Liver disease* 2009; 13: 1-9.
- George T, Ho-Tin-Noe B, et al. Inflammation induces hemorrhage in thrombocytopenia. *Blood*.2008 may 15; 111(10): 4958-4964.
- Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy –Definition, nomenclature, diagnosis and quantification: Final report of the working party at the 11th World Congress of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 35(3), 2002.
- Planas R, Balleste B, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus related cirrosis. *J Hepatol* 2004; 40: 823-830.
- Sherlock S, Dolley J. Hepatic encephalopathy. Blackwell Science, 1997: 87-102.
- Abou Assi, Vlahcevic R. Hepatic encephalopathy: a metabolic consequence of cirrosis often is reversible. *Postgrad Med* 2001; 109:52-70.