

**HOSPITAL PROVINCIAL GENERAL DOCENTE
“DR. ANTONIO LUACES IRAOLA”
CIEGO DE ÁVILA**

Encefalopatía Hepática en la Cirrosis: Conceptos Actuales.

Todos los derechos reservados

Fecha de publicación 30/03/11

Alberto Martínez Sarmiento (1), Manuel Salinas Pérez (2), Dra. Yoselín Ruiz Collado.

RESUMEN

La encefalopatía hepática (EH) es un síndrome neuro-psiquiátrico complejo, que se observa con gran frecuencia en pacientes con cirrosis hepática avanzada. La teoría más aceptada sobre la génesis de este síndrome, es la hipótesis del amonio generado en el intestino grueso, según la cual éste compuesto no sería desintoxicado a nivel del hígado, debido a la presencia de comunicaciones portosistémicas (shunts) y pasaría directamente al cerebro cruzando con facilidad la barrera hematoencefálica. En este artículo, se revisan los principales mecanismos propuestos para explicar la etiopatogenia de esta enfermedad, su cuadro clínico, así como los elementos para establecer su diagnóstico y las opciones terapéuticas con las cuales se cuentan en la actualidad.

Palabras claves: encefalopatía hepática, amonio, ácido gamma amino butírico (GABA), astrocitos, lactulosa, rifaximina.

(1) Especialista de Primer Grado en Gastroenterología. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Máster en Enfermedades Infecciosas. Profesor de Medicina Interna de la Universidad Médica Dr. José Assef Yara. Ciego de Avila

(2) Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Máster en Enfermedades Infecciosas. Profesor de Semiología Clínica y Medicina Interna de la Universidad Médica D. José Assef Yara. Ciego de Avila.

(3) Especialista de Primer Grado en Anatomía Patológica. Profesora de Anatomía Patológica de la Universidad Médica Dr. José Assef Yara. Ciego de Avila. .

I. DEFINICIÓN:

La encefalopatía hepática (EH) se define, como un síndrome neuropsiquiátrico complejo, potencialmente reversible, que aparece en pacientes con disfunción hepática aguda ó crónica, en ausencia de otros desordenes neurológicos. En algunos casos raros puede ocurrir en ausencia de daño hepático (síndromes hiperamoniémicos). La misma se caracteriza, por la presencia de un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que van desde alteraciones mínimas de la función cerebral hasta el coma profundo y se presenta en aproximadamente el 30 al 45 % de los pacientes con cirrosis (1, 2, 3).

II. CLASIFICACIÓN:

En el 11no Congreso Mundial de Gastroenterología, celebrado en Viena en 1998, un grupo de trabajo propuso una clasificación de la encefalopatía hepática, la cual se ha mantenido vigente hasta la actualidad (4, 5, 6):

- Tipo A. Encefalopatía asociada a insuficiencia hepática aguda grave (hepatitis fulminante). Rápida instauración, curso corto y mal pronóstico.
- Tipo B. Encefalopatía en pacientes con comunicaciones portosistémicas sin evidencia de enfermedad hepatocelular intrínseca.
- Tipo C. Encefalopatía asociada a cirrosis hepática con hipertensión portal y comunicaciones portosistémicas, de las cuales existen 3 categorías: encefalopatía hepática episódica, persistente y mínima.

En esta revisión se tratará fundamentalmente la encefalopatía hepática (EH) tipo C o asociada a la cirrosis hepática (tabla 1).

Tabla 1. Encefalopatía hepática asociada a cirrosis hepática ó tipo C	
Tipo	Descripción
EPISÓDICA	Precipitada: con factor descompensante. Espontánea: sin factor descompensante. Recurrente: dos episodios dentro de 1 año.
PERSISTENTE	Leve Severa Dependiente del tratamiento.
MÍNIMA	No tiene síntomas clínicamente reconocibles de disfunción cerebral.

III. PATOGENIA:

Diversas teorías han sido propuestas para explicar el desarrollo de la encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis hepática. Ninguna de ellas por sí sola explica todas las alteraciones y lo más probable es que la entidad sea multifactorial, siendo el amonio (NH_3), el agente causal predominante implicado en su patogenia, a pesar de que se desconozca gran parte de los mecanismos moleculares de toxicidad cerebral (7, 8, 9, 10).

Debido a la pérdida de la capacidad del hígado para depurar metabolitos nitrogenados y a la presencia de comunicaciones portosistémicas, la encefalopatía hepática es el resultado final de la acumulación de sustancias neurotóxicas en el cerebro, dentro de las cuales se encuentran ácidos grasos de cadenas corta, falsos neurotransmisores como la tiramina, octopamina y beta-feniletanolamina, manganeso, amonio, y el ácido gammaaminobutírico (GABA) (2, 11).

Algunos investigadores sostienen que la encefalopatía hepática (EH) es un desorden en la función de los astrocitos, los cuales representan una tercera parte del volumen de la corteza cerebral y juegan un rol importante en la regulación de la barrera hematoencefálica, en el mantenimiento de la homeostasia electrolítica, así como en la desintoxicación de un grupo de sustancias químicas, incluido el amonio. En base a todo esto, las teorías más importantes son la del amonio (NH_3) y la del ácido gammaaminobutírico (GABA) (11, 12).

Teoría del amonio (NH_3)

Actualmente hay evidencia que involucra al amonio como uno de los principales compuestos implicados en la fisiopatología de la encefalopatía hepática (7, 8, 9, 10, 13, 14). El amonio es producido en el tracto gastrointestinal, por la degradación bacteriana de las aminas, aminoácidos, purinas y de la urea. Los enterocitos también convierten la glutamina a glutamato y amonio, por actividad de la glutaminasa duodenal (11).

Normalmente el amonio es desintoxicado a nivel del hígado, por conversión a urea, a través del ciclo de Krebs. También es utilizado en la conversión de glutamato a glutamina, una reacción que depende de la actividad de la enzima glutamina-sintetasa (11).

En la cirrosis existen dos factores que contribuyen a la hiperamonemia. El primero de ellos, es una disminución de la masa de hepatocitos funcionantes y el segundo la existencia de circuitos portosistémicos, los cuales derivan el amonio contenido en la sangre portal, hacia la circulación sistémica, incrementándose así sus niveles en sangre periférica y cerebro (11).

A nivel del cerebro los astrocitos también poseen glutamina-sintetasa, por lo que constituyen un sitio de desintoxicación del amonio a través de la síntesis de glutamina. Cuando altas concentraciones de amonio llegan al sistema nervioso central, producto de un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, los astrocitos y las neuronas lo captan para metabolizarlo a glutamina, por un proceso de aminación dependiente de ATP, elevándose así las concentraciones citoplasmáticas de glutamina en las células y este aminoácido se comporta como una molécula osmóticamente activa que induce entrada de agua a la célula generando lesión osmótica (edema cerebral e hinchazón de los astrocitos) (12, 13, 15).

El amonio también está implicado en alteraciones de la neurotransmisión dependiente del GABA, desencadenando aumento de la actividad inhibitoria de este sistema tanto por efectos directos de interacción con el receptor GABA_A, como por un aumento de la sensibilidad del receptor a otros agonistas como las benzodiazepinas y la glicina. Las concentraciones de GABA de los pacientes cirróticos se encuentran aumentadas en el encéfalo y se ha demostrado que el efecto tóxico del amonio sobre los astrocitos inhibe su captación y metabolismo bajo exposiciones agudas y crónicas (12).

El tejido muscular también participa en el metabolismo del amonio. Las células del músculo esquelético normal, no poseen el mecanismo enzimático del ciclo de la urea, pero sí contienen glutamina-sintetasa. La actividad de esta enzima se incrementa en pacientes con cirrosis y shunt portosistémico, sin embargo la poca masa muscular observada en pacientes con cirrosis avanzada, asociado a una disminución en la síntesis de glutamina, quizás potencializa la hiperamonemia observada en estos pacientes (2, 11, 16).

Los riñones contienen glutaminasa y glutamina-sintetasa, las cuales juegan un importante papel en la producción, metabolismo y excreción del amonio. En estado fisiológico, los riñones regulan el ingreso del amonio a la sangre. En los estados de acidosis crónica, la amoniogénesis aumenta y también la excreción urinaria del amonio como mecanismo compensador (2, 11, 16).

A pesar de la fuerte evidencia que implica al amonio como el factor más importante para que se produzca la encefalopatía hepática, los mecanismos celulares precisos no son bien conocidos. Se postulan múltiples efectos neurotóxicos, que incluyen alteraciones en el transporte de aminoácidos, agua y electrolitos a través de la membrana neuronal, deterioro de la comunicación neuronal-gliar e inhibición de la generación de potenciales postsinápticos inhibitorios y excitatorios (2).

Los argumentos contra la hipótesis del amonio incluyen las observaciones de que aproximadamente el 10% de los pacientes con encefalopatía hepática, tienen niveles normales de amonio en sangre, en

segundo lugar que muchos pacientes tienen niveles elevados de amonio sin evidencia de esta afección y además que el amonio cuando es administrado a pacientes cirróticos no induce los cambios electroencefalográficos clásicos asociados a la encefalopatía hepática (2, 11).

Teoría del ácido gamma-aminobutírico (GABA).

El GABA es una sustancia neuroinhibitoria, producida en el tracto gastrointestinal. A nivel del sistema nervioso central el 24 al 45 % de todas las terminaciones nerviosas cerebrales son GABAérgicas. Durante 20 años, se ha postulado, que la encefalopatía hepática es el resultado del incremento del tono GABAérgico a nivel cerebral. Sin embargo, estudios experimentales están cambiando percepciones relacionadas con la actividad de los receptores complejos del GABA en la cirrosis hepática (2, 11, 12, 16).

Cuando el ácido gamma-aminobutírico (GABA) cruza la barrera hematoencefálica extrapermeable en pacientes con cirrosis, interactúa con receptores postsinápticos supersensibles. Los receptores GABA, en asociación con receptores para benzodiazepinas y barbitúricos, regulan un canal selectivo del ión cloro. La unión del GABA a su receptor permite el ingreso de iones de cloro a la neurona postsináptica, llevando a la generación de un potencial postsináptico inhibitorio. La administración de benzodiazepinas y barbitúricos a pacientes con cirrosis incrementa el tono GABAérgico y predispone a depresión del estado de conciencia (2,11).

Se ha observado además, que el incremento del amonio aumenta la síntesis y liberación en la membrana externa de la mitocondria astrogial de neuroesteroides. Algunos neuroesteroides (tetrahidroprogesterona y tetrahidrodeoxicorticosterona), son potentes agonistas del complejo receptor GABA, en donde hay sitios ~~específicos~~ para ellos, distintos a los de las benzodiazepinas y barbitúricos. . Hoy en día diversos investigadores sostienen, que los neuroesteroides juegan un rol importante en la encefalopatía hepática (2, 11).

En modelos experimentales, diversas neurotoxinas como el amonio y el magnesio, incrementan la producción de receptores de tipo periféricos a nivel de los astrocitos. Estos receptores, estimulan la conversión del colesterol a pregnenolona y neuroesteroides, los cuales se unen a sitios específicos del complejo receptor neuronal GABA y puede incrementar la neurotransmisión inhibitoria, contribuyendo a las manifestaciones clínicas de la encefalopatía hepática en los pacientes con cirrosis hepática (2, 11).

Falsos neurotransmisores

La alteración de la concentración de catecolaminas puede jugar un rol en la patogénesis de la encefalopatía hepática y está asociado con alteraciones en el metabolismo de los aminoácidos. En la cirrosis hepática se ha encontrado niveles bajos de aminoácidos de cadena ramificada (valina, leucina e isoleucina) y elevación del nivel de aminoácidos aromáticos y triptofano en sangre y en cerebro. Altas concentraciones de fenilalanina en el cerebro pueden inhibir la tirosina 3-hidroxilasa, la enzima clave para la síntesis de neurotransmisores catecolaminérgicos. Otras aminas tales como tiramina, octopamina, y feniletanolamina son sintetizadas por vías metabólicas alternas de la tirosina compitiendo con neurotransmisores catecolaminérgicos normales, tales como la dopamina, por el mismo sitio del receptor. La depleción cerebral de dopamina y el desplazamiento de esta por neurotransmisores falsos puede llevar a un deterioro en la neurotransmisión dopaminérgica. La octopamina es también producida fuera del cerebro por las bacterias intestinales, y por deterioro de metabolismo hepático, su concentración en sangre puede incrementarse. Esta teoría ha estimulado

numerosos estudios para definir el rol de los cambios en los patrones de aminoácidos y el deterioro de la neurotransmisión dopaminérgica, sin embargo los resultados aún son controversiales (1, 2, 12, 17).

Glutamato

Es el neurotransmisor excitatorio más importante del cerebro de los mamíferos. Básicamente, se compone de un átomo de carbono central unido a un grupo carboxilo (COOH) y a un grupo amino (NH₃). El glutamato cerebral se deriva únicamente de las fuentes endógenas; principalmente del cetoglutarato, un producto del ciclo de Krebs. El glutamato neuronal actúa como un neurotransmisor durante la comunicación entre las neuronas. Estas neuronas pueden ser excitatorias o inhibitorias. La acción excitadora del glutamato en el cerebro y en la médula espinal de los mamíferos se conoce desde la década de los cincuenta, pero no fue hasta finales de los setenta que se reconoció que el glutamato es el principal transmisor de excitación en el sistema nervioso en los vertebrados (2, 12, 15, 16, 17).

Manganeso (Mn²⁺)

El manganeso (Mn²⁺) es un metal neurotóxico, cuya exposición crónica produce alteraciones neurológicas como rigidez, temblor y alteraciones de la marcha. Tanto la deficiencia como el exceso de manganeso pueden dar como resultado efectos profundos en el sistema nervioso central (SNC). La exposición industrial o experimental a Mn²⁺ se ha asociado con trastornos afectivos y psiquiátricos. En los ganglios basales de pacientes cirróticos se ha encontrado un mayor contenido de Mn²⁺ que en los no cirróticos, y se ha correlacionado con los síntomas extrapiramidales de estos pacientes. El mecanismo de neurotoxicidad del Mn²⁺ no se ha comprendido del todo, aunque se ha propuesto que una disfunción dopaminérgica en los ganglios basales sería una posible causa (2, 12, 16, 17).

IV. CUADRO CLÍNICO

Las características clínicas de la encefalopatía hepática incluyen un amplio rango de síntomas neuropsiquiátricos que van desde signos leves de alteración de la función cerebral hasta el coma profundo. Ninguno de estos síntomas es específico y su presencia simultánea con una enfermedad hepática crónica, no es suficiente para hacer el diagnóstico de encefalopatía hepática. Por todo esto, se debe hacer una cuidadosa evaluación neurológica y de la función motora para excluir otras enfermedades. Se debe tener en cuenta los cambios sutiles de la vida diaria, alteración del ritmo del sueño, deterioro del estado de conciencia y de la función cognitiva. En el examen de la función motora se puede encontrar aumento del tono muscular, reducción de la velocidad de los movimientos, ataxia, deterioro postural o reflejos posturales, la presencia de movimientos anormales tales como el temblor y particularmente la asterixis (2, 12, 17, 18).

Graduación clínica

El sistema de graduación clínica más utilizado para la encefalopatía hepática es el denominado Sistema de Clasificación de West Haven, el cual se basa fundamentalmente en cambios en el estado de conciencia, la función intelectual y el comportamiento del paciente. Para los estadios III y IV, se puede usar adicionalmente la escala de coma Glasgow (2, 11, 16, 17, 18, 19).

- **Grado 0** – Encefalopatía hepática mínima (anteriormente conocida como subclínica). Falta de cambios detectables en la personalidad ó la conducta. Cambios mínimos en la memoria, concentración, función intelectual y la coordinación. Ausencia de asterixis.

- **Grado I** – Falta trivial de alerta. Acortamiento del lapso de atención. Trastornos de la suma y la resta. Hipersomnio, insomnio, o inversión del patrón del sueño. Euforia, depresión, o irritabilidad. Confusión ligera. Enlentecimiento para realizar tareas mentales. Se puede detectar asterixis.
- **Grado II** – Letargia o apatía. Desorientación. Conducta inadecuada. Lenguaje tropeloso. La asterixis es obvia. Somnolencia, letargia, déficit grosero en la capacidad para realizar tareas mentales, cambios obvios de la personalidad, conducta inadecuada, y desorientación intermitente generalmente en cuanto al tiempo.
- **Grado III** – Somnolencia pero puede despertarse, incapaz de realizar tareas mentales, desorientación en tiempo y espacio, confusión marcada, amnesia, ataques ocasionales de ira, lenguaje presente pero incomprensible.
- **Grado IV** – Coma con o sin respuesta a estímulos dolorosos.

Factores precipitantes de la encefalopatía hepática.

Los factores precipitantes más frecuentemente asociados a la encefalopatía hepática son:

- **Fallo renal:** El fallo renal origina una disminución en el aclaramiento de la urea, amonio y otros compuestos nitrogenados.
- **Sangramiento gastrointestinal:** La presencia de sangre en el tracto digestivo superior, origina un incremento del amonio y de la absorción de productos nitrogenados de la luz intestinal. El sangramiento, predispone también a la hipoperfusión renal con empeoramiento de su función. Las transfusiones de sangre quizás resulten en una hemólisis ligera, originando así una elevación de los niveles de amonio en sangre.
- **Infecciones:** Las infecciones quizás predispongan al empeoramiento de la función renal y a un incremento del catabolismo tisular, originando ambos un incremento de los niveles de amonio en sangre.
- **Constipación:** La constipación incrementa la producción y absorción intestinal de amonio.
- **Medicamentos:** Las drogas que actúan sobre el sistema nervioso central, tales como opiáceos, benzodizepinas, antidepresivos y agentes antipsicóticos pueden empeorar la encefalopatía hepática. El uso de sedantes puede aumentar la depresión del sistema nervioso central ya que debido a la presencia de una insuficiencia hepática, estas sustancias no se pueden eliminar adecuadamente y se acumularán en sangre periférica y cerebro.
- **Terapia diurética:** La disminución de los niveles séricos de potasio y la alcalosis pueden facilitar la conversión del amoniaco (NH_4) a amonio (NH_3).
- **Dieta rica en proteínas:** Esta es una causa infrecuente de encefalopatía hepática. Sin embargo la dieta con gran contenido proteico de origen animal, puede constituir también una fuente para la producción intestinal de amonio (19).

V. EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

V. I - Pruebas de laboratorio

Una elevación de los niveles de amonio en sangre, es la anormalidad de laboratorio clásica observada en pacientes con encefalopatía hepática (11). Sin embargo también puede estar aumentado en pacientes con cirrosis hepática sin signos de encefalopatía hepática y sus mediciones no ayudan a evaluar la evolución ni la respuesta a la terapia de la encefalopatía hepática. Ningún examen de laboratorio por sí solo hace el diagnóstico de esta afección. El valor principal de los exámenes de laboratorio radica en su utilidad para el diagnóstico diferencial de otras encefalopatías metabólicas o la detección de las causas precipitantes de la encefalopatía hepática (2).

V. II - Pruebas neuropsicológicas

Diversas pruebas neuropsicológicas han sido empleadas para el diagnóstico de la encefalopatía hepática, las cuales están basadas fundamentalmente en la detección de déficit en la atención, velocidad del proceso y la función motora fina que son característicos de la encefalopatía hepática mínima (2, 16, 20, 21). Entre las pruebas más comúnmente utilizadas tenemos las que conforman el denominado Síndrome de Encefalopatía Porto-Sistémica, que consta de 5 exámenes: la prueba de conexión numérica- A, la prueba de conexión numérica- B, la prueba de símbolos digitales, prueba de rastreo lineal y prueba de punteo seriado (18, 22).

V. III - Pruebas neurofisiológicas

Dentro de ellas tenemos el electroencefalograma (EEG) y los potenciales evocados (Ej. auditivos, visuales y somatosensoriales), en los cuales, los hallazgos son inespecíficos y no hacen el diagnóstico de encefalopatía hepática (2). Los cambios clásicos en el EEG asociados a la encefalopatía hepática son las ondas de baja frecuencia y de alta amplitud y las ondas trifásicas, que también están presentes en otras encefalopatías. La respuesta visual evocada también demuestra un patrón clásico asociado con la encefalopatía hepática, sin embargo estas pruebas no son de utilidad clínica común (2, 11, 22).

V. IV- Tomografía axial computarizada

Evalúa síntomas neurológicos agudos, y descarta otras enfermedades asociadas a confusión y coma tales como el hematoma subdural, absceso cerebral o tumores. La tomografía también puede demostrar edema cerebral (2, 11).

V. V - Resonancia magnética nuclear

La resonancia magnética nuclear, arroja una típica hiperintensidad del globus pallidum en la imagen T1, hallazgo comúnmente descrito en la encefalopatía hepática. Este hallazgo se correlaciona además, con un incremento del depósito de manganeso en esta porción del cerebro. La hiperintensidad del globus pallidum, no está relacionada con el grado de encefalopatía hepática, pero raramente esta ausente en pacientes con cirrosis y manifestaciones neurológicas (2, 11).

V. VI - Resonancia magnética nuclear con espectroscopia

Esta prueba con apropiado control de calidad y estandarización puede ayudar a cuantificar sustancias químicas en el cerebro (Ej. Glutamina, glutamato, mio-inositol). En la encefalopatía hepática, se ha encontrado un incremento de la glutamina, asociada a una disminución del mio-inositol (2, 23, 24, 25).

VI – DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

Distinguir la encefalopatía hepática de otras causas agudas y crónicas de alteración del estado mental, puede ser difícil en pacientes con cirrosis hepática. Algunas de las enfermedades con las cuales se debe realizar el diagnóstico diferencial son las siguientes (2, 11):

- Lesiones intracraneales tales como hematoma subdural, sangramiento intracraneal, traumas, tumores y abscesos.
- Infecciones como las meningitis, encefalitis y abscesos intracraneales.
- Encefalopatía metabólica como la hipoglucemia, desbalance electrolítico y la uremia.
- Hiperamonemia de otras causas como la secundaria a la ureterosigmoidostomía y errores innatos del ciclo de la urea.
- Encefalopatía tóxica por ingestión de alcohol como la intoxicación aguda, síndrome de abstinencia y encefalopatía de Wernicke.
- Encefalopatía tóxica por medicamentos como los sedantes hipnóticos, antidepresivos, agentes antipsicóticos y salicilatos.
- Síndrome orgánico cerebral.
- Encefalopatía posconvulsiones.

VII - TRATAMIENTO

El tratamiento de la encefalopatía hepática debe iniciarse lo antes posible y el objetivo principal del mismo es corregir los factores precipitantes y actuar directamente sobre los mecanismos fisiopatológicos involucrados en su etiopatogenia, tal como se detalla a continuación (26, 27, 28, 29).

VII. I - Identificar y tratar los factores precipitantes

La encefalopatía hepática en muchos pacientes es resultado de factores precipitantes. Muchas de las causas son tratables y la terapia está asociada con una rápida mejoría de la misma. Los factores precipitantes descritos con anterioridad, deben ser identificados y corregidos antes del diagnóstico final (2, 11, 27, 28).

VII. II - Medidas generales

Entre las medidas generales es importante monitorizar la función cardiovascular, respiratoria y renal; mantener los parámetros metabólicos (electrolitos, glucosa, etc.) y manejar los problemas asociados a la enfermedad hepática crónica como la ascitis y la hemorragia digestiva alta entre otros (2, 11).

VII. III - Medidas específicas

El tratamiento específico tiene como finalidad actuar sobre las teorías involucradas en la patogénesis de la encefalopatía hepática (2, 11, 27, 28).

VII. IIIa - Disminuir el sustrato del amonio

● Proteínas de la dieta

En el pasado, se recomendaba rutinariamente la restricción de las proteínas. Sin embargo se ha observado que es más importante disminuir la producción de aminoácidos a partir de proteínas endógenas que restringir las proteínas de la dieta. El paciente cirrótico es con frecuencia un paciente desnutrido, con catabolismo proteico importante y pérdida de masa muscular, por lo que debe procurarse mantener un aporte de proteínas adecuado. Si el paciente tolera la vía oral, se prescribirá una dieta normoproteica, ya que la restricción de proteínas no mejora el curso de la encefalopatía

hepática. Muchos pacientes con encefalopatía hepática crónica ligera, toleran más de 60-80 g de proteínas al día (2, 11, 30).

- Recomendaciones:

- Tan pronto se pueda reiniciar la vía oral, aumentar progresivamente las proteínas hasta lograr la dosis máxima (1.2 g/Kg./día), con un rango de 1-1.5 g/Kg./día (6).
- Una dieta con proteínas de origen vegetal es mejor tolerada que con proteínas de origen animal, debido al mayor contenido de fibra, catártico natural, y a los bajos niveles de aminoácidos aromáticos, los cuales son precursores de falsos neurotransmisores (tiramina y octopamina) que inhiben la neurotransmisión dopaminérgica y empeoran la encefalopatía hepática (11).

- Limpieza intestinal

Se conoce que las toxinas responsables de encefalopatía hepática se forman en el intestino y que esto es favorecido por el estreñimiento y el contenido bacteriano (2, 11).

- Recomendaciones:

- Uso de disacáridos no absorbibles (lactulosa/lactitol) u otros catárticos como el hidróxido de magnesio que producen una diarrea osmótica (30).
- Uso de enemas: lactulosa (2).

VII. IIIb - Disminuir la amoniogénesis

- Disacáridos no absorbibles:

Incluye la lactulosa y el lactitol. La lactulosa (galactósido-fructosa), es un disacárido semisintético no absorbible que no puede ser hidrolizado por las disacaridasas intestinales y actúa inhibiendo la producción intestinal de amonio por diferentes mecanismos. La conversión de la lactulosa en ácido láctico, origina una acidificación de la luz gastrointestinal, la cual favorece la conversión del amoníaco (NH_4^+) a amonio (NH_3) y el paso del amonio desde los tejidos hacia la luz. La acidificación de la luz gastrointestinal, inhibe la amoniogénesis por bacterias coliformes, originando además un incremento en los niveles de lactobacilos, no productores de amonio. La lactulosa actúa además como un catártico, produciendo una diarrea osmótica. Algunos de sus efectos adversos son: cólicos abdominales, flatulencia, náuseas, vómitos, diarreas, deshidratación, hipernatremia e hipokalemia (11, 31).

Recomendaciones:

- La dosis inicial de la lactulosa es 30 ml 1-2 veces al día por vía oral, la cual puede ser incrementada hasta lograr 2 a 4 deposiciones pastosas al día. En la encefalopatía hepática severa, se usa a una dosis de 30 ml cada 2-4 horas por vía oral o por sonda nasogástrica, hasta que la evacuación ocurra (11,31).
- La lactulosa en enemas a retener se usa a una dosis de 300 ml en 700 ml de agua, cada 4 horas de ser necesario y con el paciente en posición de Trendelenburg (11).

- Antibióticos:

El uso de antibióticos (Ej. neomicina, metronidazol, vancomicina oral, paromomicina, quinolonas orales y por último la rifaximina), han demostrado tener efectividad en el tratamiento de la encefalopatía hepática, básicamente por disminución de la flora bacteriana intestinal productora de amonio (1, 2, 11).

La neomicina es reservada como agente de segunda línea después del inicio del tratamiento con lactulosa. No existen estudios controlados que demuestren eficacia igual o superior a la lactulosa y su uso crónico induce riesgo de infección por gérmenes oportunistas como el *Clostridium Difficile* así como nefrotoxicidad y ototoxicidad (31).

El metronidazol también disminuye la flora productora de amonio, y no presenta los riesgos de toxicidad que se presenta con la neomicina, sin embargo puede asociarse a neurotoxicidad y provocar malabsorción intestinal o superinfección por estafilococos (2).

Recientemente se ha aprobado en el tratamiento de la encefalopatía hepática, el uso de la rifaximina, antibiótico semisintético y no sistémico, de muy baja absorción intestinal, el cual tiene actividad contra gérmenes gram-positivos y gram-negativos, aerobios y anaerobios. Se ha demostrado que la rifaximina es equivalente o mejor que los disacáridos no absorbibles para el tratamiento de la encefalopatía aguda, por lo que podría ser útil en la prevención de las recidivas (18, 31, 32, 33, 34, 35).

Recomendaciones:

- Rifaximina: 400 mg 3 veces al día ó 550 mg 2 veces al día por vía oral (11, 33, 34).
- Neomicina: En la encefalopatía hepática aguda, la dosis recomendada es de 1 g cada 6 horas por vía oral y en la crónica 1-2 g al día (31).

VII. IIIc - Incrementar el aclaramiento del amonio en sangre

- L-Ornitina-L-Aspartato (LOLA)

Es una sal estable formada por 2 aminoácidos: ornitina y ácido aspártico. La l- ornitina, estimula el ciclo de la urea, originando una disminución de los niveles de amonio. Su uso está basado en que la ornitina y el aspartato son convertidos en glutamato, con la consiguiente utilización del amonio en la conversión de glutamato en glutamina y la participación de la enzima glutamina- sintetasa. Se presenta en formulaciones para su uso por vía oral y endovenosa (11, 36, 37).

- Benzoato, fenilbutirato y fenilacetato de sodio

El benzoato interactúa con la glicina para formar hipurato, el cual es excretado por los riñones, originando así una disminución del ión amonio en sangre. Se usa a una dosis de 5 gramos 2 veces al día y por vía oral, sobre todo en pacientes con síntomas de una encefalopatía hepática severa. El fenilbutirato, es convertido en fenilacetato, el cual reacciona con la glutamina para formar fenilacetilglutamina, sustancia química que es excretada por la orina y que se acompaña también de una disminución de los niveles de amonio en sangre. Estos 3 medicamentos pueden ser usados en pacientes con hiperamonemia, asociada sobre todo, a trastornos del ciclo de la urea (11, 38).

- Zinc

El déficit de zinc es frecuente en pacientes cirróticos. Este metal, mejora la hiperamonemia incluso en pacientes que no tienen déficit, por incremento de la actividad de la ornitina transcarbamilasa, enzima que participa en el ciclo de la urea. El subsecuente incremento de la ureogenesis, origina una disminución del ión amonio (11).

VII. IV Transplante hepático

El desarrollo de encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis, está asociada a una disminución de la supervivencia menor del 50% al año. Por esta razón, el transplante hepático debe ser considerado como un objetivo en el tratamiento de estos pacientes. Muchos países, han adoptado el Modelo para el Estadio Final de la Enfermedad Hepática conocido como Índice MELD, para la evaluación de estos pacientes, el cual prioriza la asignación de órganos a receptores con peor pronóstico. (16, 18, 31).

Perspectivas para el futuro

- Probióticos

Los probióticos son microorganismos vivos, no patógenos, que benefician la salud del huésped. La terapia con probióticos ha demostrado que mejora la sintomatología de la encefalopatía hepática mínima, modifica la flora intestinal, reduce los niveles de amonio en sangre y puede reducir la inducción de mediadores inflamatorios (39). Existen estudios que reportan una mejoría neuropsicológica en pacientes con encefalopatía hepática mínima (40, 41). Otros estudios con probióticos son necesarios (31).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1-Idrovo V. Encefalopatía hepática. *Rev Col Gastroenterol* 2003; 18 (3): 40-47.
- 2-BS Carla. Encefalopatía hepática. *Acta Med Per.* 2007; 24 (1): 40-46.
- 3-Poordad FF. The burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: Suppl 1:3-9.
- 4-Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35: 716–21.
- 5-Mullen KD. Review of the final report of the 1998 Working Party on definition, nomenclature and diagnosis of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25(Suppl 1): 11–6.
- 6-Lawrence KR, Klee JA. Rifaximin for the treatment of hepatic encephalopathy. *Pharmacotherapy.* 2008; 28(8):1019-1032.
- 7-Willian R. Review article: bacterial flora and pathogenesis in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 25(1): 17-22.
- 8-Av SP. Hepatic encephalopathy: pathophysiology and advances in therapy. *Trop Gastroenterol.* 2007; 28(1): 4-10.
- 9-Wright G; Jalan R. Management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007; 21(1): 95- 110.
- 10-McPhail MJ, Bajaj JS, Thomas HC, Taylor- Robinson SD. Pathogenesis and diagnosis of hepatic encephalopathy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010; 4(3): 365- 78.
- 11-C Wolf D. Encephalopathy hepatic [página en internet]. *Medscape*; 2010[actualizado 18 Ag 2010; citado 18 Ag 2010]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/186101-print>.
- 12-Márquez-Aguirre AL, Canales-Aguirre AA, Gómez-Pinedo U, Gálvez-Gastélum F.J. Aspectos moleculares de la encefalopatía hepática. *Neurologia.*2010; 25 :239-47.
- 13-Larson AM. Diagnosis and management of acute liver failure. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010; 26(3): 214-221.
- 14-Riordan SM, Williams R. Gut flora and hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2010. 362: 1140-1142.
- 15-Lemberg A; Fernández MA. Hepatic encephalopathy, ammonia, glutamate, glutamine and oxidative stress. *Ann Hepatol.* 2009;8(2): 95-102.
- 16-Córdoba J, Mínguez B. Hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis.* 2008;28(1):70-80.
- 17-Eroglu Y; Byrne WJ. Hepatic encephalopathy. *Emerg Med Clin North Am.* 2009; 27(3): 401-14.
- 18-Bajaj JS. The modern management of hepatic encephalopathy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2010. 31(5): 537-547.
- 19-Blei AT, Cordoba J, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1968-1976.
- 20-Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Prevalence of abnormal psychometric tests and critical flicker frequency after clinical recovery of overt hepatic encephalopathy. *Neurol India* 2010; 58:220-4.
- 21-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.

- 22-Bajaj JS. Management Options for Minimal Hepatic Encephalopathy. *Rev Gastroenterol Hepatol.* 2008;2(6):785-790.
- 23-Galanaud D, Nicoli F, Confort-Gouny S, Le Fur Y, Dormont D, Girard N, et al. [Brain magnetic resonance spectroscopy]. *J Radiol* 2007 Mar;88(3 Pt 2):483-96.
- 24-Bob Grover VP, Dresner MA, Forton DM, Counsell S, Larkman DJ, Patel N, et al. Current and future applications of magnetic resonance imaging and spectroscopy of the brain in hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol* 2006;12(19):2969-2978.
- 25-McPhail MJ, Taylor-Robinson SD. The role of magnetic resonance imaging and spectroscopy in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* (2010) 25:65–72.
- 26-Sundaram V; Shaikh OS. Hepatic encephalopathy: pathophysiology and emerging therapies. *Med Clin North Am.* 2009; 93(4):819-36.
- 27- Phongsamran PV, Kim JW, Cupo Abbot J, Rosenblatt A. Pharmacotherapy for hepatic encephalopathy. *Drugs.* 2010;70(9): 1131-48.
- 28- Bass NM. Review article: the current pharmacological therapies for hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 25(1): 23-31.
- 29-Romero-Gómez M. Pharmacotherapy of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2010; 11(8): 1317-27.
- 30-Córdoba Cardona J. Encefalopatía hepática. En: Montoto Hueguet M, García Pagán JC. editores. *Manual de Emergencias en Gastroenterología y Hepatología.* [monografía en internet]. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología; 2010 [citado 18 ag 2010]. Disponible en: http://www.aegastro.es/docs/manual_emergencias_gastro_hepato.pdf.
- 31-Schiano ThD. Treatment Options for Hepatic Encephalopathy. *Pharmacotherapy.* 2010;30(5):16S-21S.
- 32-Cottreau J, Baker SF, Du Pont HL, Garey KW. Rifaximin: a nonsystemic rifamycin antibiotic for gastrointestinal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010; 8(7): 747-60.
- 33- Sanyal AJ, Mullen KD, Bass NM. The treatment of hepatic encephalopathy in the cirrhotic patient. *Gastroenterol Hepatol.* 2010; 6(4): 1-12.
- 34-Bass MN, ChB, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2010;362:1071-1081.
- 35-Lawrence KR, Jacqueline A. Klee JA. Rifaximin for the treatment of hepatic encephalopathy. *Pharmacotherapy.* 2008;28(8):1019-1032.
- 36-Jiang Q, Jiang XH, Zheng MH, Chen YP. L-Ornithine-l-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009; 24 (1): 9-14.
- 37-Abdo-Francis J, Pérez Hernández J, Hinojosa-Ruiz A, Hernández-Vázquez J. [Use of L-ornitin L-aspartate (LOLA) reduces time of hospital stay in patients with hepatic encephalopathy.] *Rev Gastroenterol Mex.* 2010; 75 (2): 135-141.
- 38-McGuire BM, Zupanets IA , Lowe ME, Xiao X , Syplyviy VA , Monteleone J , et al. Pharmacology and safety of glycerol phenylbutyrate in healthy adults and adults with cirrhosis. *Hepatology* 2010; 51(6): 2077-2085.
- 39-Bosques-Padilla FJ, Flores-Rendón AR. Tratamiento de la encefalopatía hepática con probióticos y prebióticos. *Rev Gastroenterol Mex* 2005; 70(3): 372-374.
- 40-Malaguarnera M, Greco F, Barone G, Gargante MP, Malaguarnera M, Toscano MA. *Bifidobacterium longum* with fructo-oligosaccharide (FOS) treatment in minimal hepatic encephalopathy: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Dig Dis Sci* 2007; 52:3259–65.
- 41-Bajaj JS, Saeian K, Christensen KM, et al. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1707–15.