

Encefalopatía hepática

Víctor Idrovo

Introducción

Se define la encefalopatía hepática como un síndrome neuropsiquiátrico en donde se altera el estado mental de pacientes con enfermedad hepática, como consecuencia del desarrollo de una derivación portosistémica de la sangre asociado a la presencia de hipertensión portal. Se puede presentar en individuos con enfermedad aguda del hígado que progresa a falla hepática fulminante (encefalopatía tipo A), o en personas que tienen enfermedad hepática crónica avanzada (Cirrosis) con hipertensión portal (encefalopatía tipo C). En raras ocasiones la encefalopatía se puede presentar por una derivación portosistémica quirúrgica (*Bypass*), en ausencia de enfermedad hepática (encefalopatía tipo B).

La aparición de este síndrome se basa en la derivación de sustancias potencialmente nocivas para el sistema nervioso central, desde la circulación portal a la circulación sistémica. Se ha evidenciado una asociación con sustancias nitrogenadas, fundamentalmente el amonio como principal factor causal de encefalopatía hepática, pero también se ha presentado con otros fenómenos desencadenantes como el uso de sedantes en pacientes cirróticos, o con la presencia de hipoglucemia secundaria a insuficiencia hepática importante.

La encefalopatía hepática se puede detectar con un examen médico y neurológico adecuado, y así poder establecer el grado de severidad. No obstante, se pueden encontrar alteraciones subclínicas que sólo son evidentes con estudios adicionales como son las pruebas psicométricas (conexión numérica, evolución de la firma personal), los potenciales evocados, y el electroencefalograma. Si el cuadro neuropsiquiátrico es irreversible o no, aún no está definido, pues desde el punto de vista clínico hay aparente recuperación completa. Sin embargo, al realizar pruebas sofisticadas neurológicas, aún se pueden detectar alteraciones muy sutiles que persisten en forma indefinida. Si se producen cambios orgánicos y/o estructurales en el sistema nervioso central está aún por definirse.

Esta revisión tratará solamente la encefalopatía hepática clásica de los pacientes con hepatopatía crónica e hipertensión portal (encefalopatía tipo C).

Fisiopatología

Son múltiples las hipótesis que se han descrito como posibles desencadenantes de la encefalopatía hepática, y aunque todas parecen intervenir en la fisiopatogenia de este síndrome, hay tres que parecen predominar en el desarrollo de todo el cuadro neuropsiquiátrico: 1. Hipótesis del amonio, 2. Intervención de falsos neurotransmisores y 3. Aumento de la actividad de ácido gamma aminobutírico (GABA)-benzodiazepinas endógenas.

1. Hipótesis del amonio: el amonio normalmente se genera a partir de la ingestión de proteínas u otras sustancias nitrogenadas. Parte del amonio también se genera de los músculos ejercitados y de los riñones. En condiciones normales fisiológicas, el amonio es convertido en urea a nivel hepático y en menor proporción a glutamina. La urea será luego eliminada por vía renal.

Cuando se presenta un compromiso importante de la función hepática, como en la cirrosis, la detoxificación del amonio se compromete seriamente. Esto se debe al daño de los hepatocitos y por lo tanto no podrán lograr la conversión a urea. Además, por el desarrollo de hipertensión portal y aparición de circulación colateral portosistémica, se va a presentar derivación de sangre rica en amonio de origen intestinal desde el sistema porta a la circulación sistémica.

El exceso de amonio que llega al torrente sanguíneo sistémico logra pasar al cerebro a través de la barrera hematoencefálica, lo cual se hace más evidente cuando se presenta un aumento del pH (p.ej. alcalosis hipokalémica) ya que esto permite un incremento del amonio no ionizado el cual es más permeable.

Una vez en el cerebro, el amonio es convertido a glutamina, lo cual aumenta la relación glutamina/glutamato. El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del cerebro, y ante la presencia de exceso de amonio, se convierte en glutamina que no tiene función excitatoria. Así, se produce un déficit de la función excitatoria del glutamato a nivel de la fun-

Víctor Idrovo C. MD. Gastroenterólogo y Hepatólogo. Fundación Santa Fe y Clínica de Marly. Bogotá D.C.

Rev Colomb Gastroenterol 2003;18:163-167.

ción sináptica del sistema nervioso central. Por otra parte, también se ha identificado que el amonio en el cerebro produce inhibición de receptores especializados de glutamato, denominados NMDA (N-metil, D-aspartato), disminuyendo así la actividad neuroexcitatoria. También, el amonio lleva a la inhibición de la proteinquinasa C, lo cual producirá un aumento de la actividad de la Na-K ATPasa que llevará a una depleción de ATP, fuente de energía del cerebro.

2. Intervención de falsos neurotransmisores: se ha descrito una alteración en el metabolismo normal de aminoácidos por diferentes mecanismos: descarboxilación mediada por bacterias colónicas, desaminación hepática reducida, y metabolismo extrahepático aumentado. Esto conduce a un desbalance de aminoácidos, produciendo un incremento de los aminoácidos aromáticos (fenilalanina, tirosina, triptófano) y una reducción de aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina, valina).

El exceso de aminoácidos aromáticos desencadena la producción de falsos neurotransmisores, tales como feniletanolamina y octopamina, que desplazan neurotransmisores verdaderos, necesarios para la transmisión sináptica, como las catecolaminas (noradrenalina y dopamina). El resultado final es una depresión del sistema nervioso central. Aunque esta hipótesis es muy atractiva, no hay evidencia clara de que se relacione directamente con el desarrollo de encefalopatía hepática.

Se han diseñado fórmulas de nutrición enteral ricas en aminoácidos de cadena ramificada y pobres en aminoácidos aromáticos para ser empleadas en pacientes cirróticos con encefalopatía hepática. Los resultados sobre la resolución de la encefalopatía no son concluyentes, pero se ha visto una mayor tolerancia a este tipo de fórmulas enterales que a otras fórmulas con mezclas convencionales de aminoácidos.

3. Hipótesis del aumento de la actividad de ácido gamma aminobutírico (GABA) y benzodiazepinas endógenas: GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio del cerebro. Se ha postulado que el GABA producido a nivel intestinal escapa el metabolismo hepático, atraviesa la barrera hematoencefálica y penetra al cerebro desencadenando la encefalopatía hepática. Esta hipótesis es controvertida, pues se han hecho mediciones de GABA en el cerebro y líquido cefalorraquídeo y no se encuentran aumentadas en los pacientes cirróticos con encefalopatía hepática.

El GABA actúa a nivel del complejo receptor GABA-benzodiazepina, y más que su propia acción directa, se han identificado benzodiazepinas endógenas que parecen incrementar la actividad neuroinhibitoria GABAérgica. Se ha determinado claramente que el uso de sedantes narcóticos y benzodiazepinas en pacientes cirróticos pueden desencadenar o empeorar la severidad de una encefalopatía hepática. Tam-

bién se ha visto cómo el antagonista de las benzodiazepinas, flumazenil, logra mejorar el grado de encefalopatía en forma transitoria cuando se aplica en cirróticos con alteraciones del estado de consciencia. No obstante, el estudio de las benzodiazepinas endógenas se debe continuar para poder aclarar más el papel de esta hipótesis en el desarrollo de encefalopatía hepática, y así poder disponer de nuevas alternativas terapéuticas en esta entidad.

Otras hipótesis: aunque muy debatidas y no completamente comprobadas, existen otras hipótesis que de alguna manera intentan explicar mecanismos diversos para el desarrollo de encefalopatía hepática.

Toxinas diferentes al amonio y las benzodiazepinas endógenas como los mercaptanos, los fenoles y aminoácidos de cadena corta pueden tener alguna influencia en los trastornos neuropsiquiátricos que se presentan en los individuos con insuficiencia hepática. Parece que estas neurotoxinas tienen un efecto sinérgico con el amonio para desencadenar encefalopatía, pero no hay estudios que confirmen la validez de este mecanismo fisiopatológico.

Otros neurotransmisores como la serotonina y el triptófano, que intervienen en las funciones de excitación e inhibición para la vigilia y el sueño, pudieran tener alguna influencia, pero estudios experimentales en encefalopatía post-derivación portosistémica muestran que el papel de estas sustancias es mínimo.

También se ha visto exceso de manganeso en los cerebros de pacientes con encefalopatía hepática. No se conoce qué papel pueda tener este metal como neurotransmisor inhibitorio, pero se sabe que interviene alterando la actividad dopaminérgica. Estudios con terapia quelante podrán aclarar el verdadero papel de este neurotransmisor.

El posible papel de los opiáceos endógenos son motivo de investigación, pues también se ha visto un incremento de estos neurotransmisores en pacientes con encefalopatía hepática. Se sabe además, que los opiáceos intervienen en el desarrollo del prurito de la colestasis. Se necesita más información, especialmente en estudios con antagonistas de opiáceos, para aclarar el verdadero papel de estas sustancias.

Factores precipitantes de encefalopatía hepática

Múltiples factores asociados pueden contribuir para que un individuo con insuficiencia hepática desarrolle encefalopatía hepática. El sangrado digestivo provee al intestino de substrato para la producción aumentada de amonio. La hipokalemia, frecuentemente desencadenada por el uso excesivo de diuréticos, se asocia con alcalosis metabólica que aumentará la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y permite así el paso más libre del amonio al cerebro. La dieta con gran contenido proteico de origen

animal también se constituye en fuente para la producción intestinal de amonio. El uso de sedantes puede aumentar la depresión del sistema nervioso central ya que debido a la presencia de insuficiencia hepática, estas sustancias no se eliminarán adecuadamente y se acumularán. Por otra parte, el uso de benzodiazepinas puede aumentar la actividad GABAérgica, potenciando así el efecto de las benzodiazepinas endógenas. Las infecciones se asocian con estados hipercatabólicos, en donde se produce un aumento de nitrogenados y por lo tanto de amonio. El estreñimiento permite un mayor contacto de sustancias nitrogenadas con las bacterias intestinales, lo cual lleva a una mayor producción de amonio.

Cabe resaltar por separado, que la introducción del TIPS (derivación transyugular intrahepática portosistémica) ha sido un procedimiento innovador en el manejo de la hipertensión portal, fundamentalmente en el sangrado por várices esofagogástricas y en la ascitis refractaria. No obstante, pacientes con grados importantes de insuficiencia hepática en donde se les practica la colocación de TIPS, el riesgo de encefalopatía hepática aumenta por el incremento de la derivación de la circulación portal a la circulación sistémica. El diámetro del TIPS influye mucho en el deterioro de la función neuropsiquiátrica cuando no se escoge adecuadamente el paciente (p.ej. cirrosis descompensadas), y en algunas ocasiones es necesario revertir este procedimiento para controlar la encefalopatía.

Diagnóstico

La base fundamental para el diagnóstico es la evaluación clínica y el examen físico. Se debe pensar en encefalopatía hepática cuando uno se enfrenta ante un paciente que tiene disfunción hepática severa y alteración neurológica y del estado de conciencia. También se deben realizar exámenes básicos para descartar otras causas de encefalopatía (p.ej. hipoglucémica, por desbalance hidroelectrolítico, por hipoxemia).

Cambios sugestivos de hepatopatía: las alteraciones que en el examen clínico hacen pensar en hepatopatía importante son diversos. Algunos de los más frecuentes son: telangiectasias en araña en la piel, eritema palmar, pérdida de vello púbico y axilar, ginecomastia, aumento del tamaño de parótidas, ictericia, ascitis y circulación colateral, esplenomegalia, xantomas y evidencia de rascado por colestasis.

Pruebas de laboratorio deben incluir un perfil hepático completo en donde se aprecian elevaciones de aminotransferasas, fosfatasa alcalina y bilirrubinas. Es frecuente la prolongación del tiempo de protrombina por coagulopatía, y la leucopenia y trombocitopenia por hiperesplenismo. Los estudios serológicos para investigar etiologías virales, inmunológicas y metabólicas deben ser realizados, así como un

interrogatorio exhaustivo sobre posibles sustancias o medicamentos hepatotóxicos.

Evaluación del estado neurológico: no hay cambios neurológicos específicos en la encefalopatía hepática. En general, lo más apreciable es una alteración en el estado de conciencia y una disfunción motora generalizada.

Cambios iniciales pueden presentarse con somnolencia y alteración del patrón normal del sueño. Puede evolucionar hasta el estupor y el coma dependiendo de la severidad del cuadro clínico. Alteraciones en la personalidad y en el nivel intelectual también son evidentes. En estadios iniciales se puede presentar irritabilidad y a veces personalidad agresiva con comportamiento inapropiado, y a medida que va progresando, el estado de conciencia se va deteriorando. La progresión de la encefalopatía se puede evaluar con pruebas psicométricas como el test de conexión numérica. El tiempo para la conexión de números se prolonga en la medida en que la encefalopatía sea más severa.

Los grados de encefalopatía hepática están ampliamente descritos y se dividen así: Grado 1. Alteración leve del estado de conciencia, pero puede haber euforia, pérdida de la capacidad de atención y de cálculo (sumas o restas), Grado 2. Paciente letárgico, desorientación temporoespacial, cambios de la personalidad y comportamiento inapropiado, Grado 3. Somnolencia progresiva y estado estuporoso, desorientación severa, y Grado 4. Coma sin respuesta a estímulos. Hay que tener en cuenta que las pruebas psicométricas sólo son útiles en los grados 1 y 2, y en aquellos individuos con encefalopatía hepática subclínica que no es fácilmente detectable al examen clínico.

Los trastornos motores también hacen parte del cuadro clínico general de encefalopatía hepática. Dentro de los hallazgos físicos más frecuentes está el asterixis, que es básicamente un temblor con aleteo de las manos mediante extensión y flexión rápida, y se aprecia más con los brazos y las muñecas extendidas y los dedos separados. El asterixis es apreciable fundamentalmente en las encefalopatías grado 1 y grado 2.

Otros signos motores evidentes pero menos específicos de encefalopatía hepática son la hiper-reflexia, el signo de Babinski, movimientos parkinsonianos, y los casos de falla hepática fulminante, posturas de descerebración y decorticación.

Estudios que se están realizando son los potenciales evocados sensoriales, que no son de común aplicabilidad en la práctica clínica para la evaluación de encefalopatía hepática, pero que hacen parte de protocolos de investigación. Las imágenes diagnósticas, como la escanografía cerebral o la resonancia magnética, son más útiles en mostrar cambios estructu-

rales relacionados a la cirrosis en sí, pero no relacionados a la encefalopatía. El electroencefalograma muestra cambios inespecíficos, pero se ha documentado la aparición de ondas lentas, de gran amplitud, y trifásicas a medida que el cuadro neuropsiquiátrico empeora. El estudio del líquido cefalorraquídeo no aporta mayor beneficio para el diagnóstico, y puede ser peligroso debido a la presencia de coagulopatía en la mayoría de los pacientes.

Tratamiento

La encefalopatía hepática debe ser manejada teniendo en consideración varios aspectos. Primero, manejo de la encefalopatía en sí; segundo, buscar y corregir los factores precipitantes; tercero, estudio y manejo de la enfermedad hepática de base.

Manejo de la encefalopatía

1. Lactulosa: la base fundamental del tratamiento para la encefalopatía hepática sigue siendo la lactulosa. La lactulosa es un disacárido que al ser ingerido no es absorbido por la mucosa intestinal, y al entrar en contacto con las bacterias colónicas se transforma en componentes ácidos orgánicos, reduciendo así el pH intestinal. De esta manera, disminuirá la absorción del amonio, y se disminuirá la carga que puede llegar al sistema nervioso. Otras funciones importantes de la lactulosa son el aumento de la peristalsis y el efecto laxante osmótico, lo cual favorecerá una más rápida eliminación fecal y por lo tanto de la carga nitrogenada intestinal. La dosis recomendada de lactulosa es de 30 mililitros vía oral 2 a 4 veces al día, hasta que se produzcan deposiciones semilíquidas, sin llevar a diarrea y deshidratación. Cuando no se puede dar vía oral (encefalopatía grados 3 y 4) se puede aplicar por enemas de 300 mililitros disueltos en 700 mililitros de agua. La lactosa y el lactitol pueden ser alternativas con similar efectividad a la lactulosa.

2. Nutrición: se debe procurar disminuir las fuentes de alimentos que se transforman en amonio por el contacto con las bacterias intestinales. Por lo tanto, es necesario restringir la proteína en la dieta, y luego ir aumentando el aporte de acuerdo a la mejoría que se vaya presentando en el estado de la encefalopatía. La cantidad de restricción puede ir desde ausencia total de dieta proteica, e ir incrementando la cantidad en intervalos de 0,5 miligramos por kilo de peso diarios, hasta 1,0 miligramo por kilo. Si el paciente se encuentra neurológicamente estable, se puede beneficiar de mayores aumentos, hasta 1.4 miligramos por kilo de peso diarios, ya que si se logra obtener un balance nitrogenado positivo, se puede promover la regeneración hepática y la capacidad del músculo para disminuir la carga de amonio en la circulación. Se recomiendan dietas con componente proteico fundamentalmente vegetal, y también son útiles suplemen-

tos de aminoácidos de cadena ramificada.

3. Antibióticos: el uso de antibióticos ha demostrado tener efectividad en el tratamiento de la encefalopatía hepática, básicamente por disminución de la flora bacteriana intestinal productora de amonio.

La neomicina ha sido utilizada por mucho tiempo para el manejo de la encefalopatía hepática. Es un aminoglucósido muy poco absorbible a nivel intestinal; sólo 3% se absorbe, lo cual puede tener potencial nefrotóxico y ototóxico. Por este motivo, su uso cada vez es menor y se ha venido reemplazando por otros antibióticos.

El metronidazol también disminuye la flora productora de amonio, y no presenta los riesgos de toxicidad que se presenta con la neomicina. La dosis recomendada es de 500mg tres veces al día vía oral, o por vía endovenosa cuando hay una alteración marcada del estado de conciencia.

Recientemente se ha introducido en el armamentario para el tratamiento de la encefalopatía hepática un nuevo compuesto antibiótico denominado rifaximina. La rifaximina es prácticamente inabsorbible después de su administración oral, y tiene un perfil de seguridad muy bueno, con efectos secundarios en menos de 1% de los casos, principalmente de tipo gastrointestinal, y urticaria, cefalea, pérdida de peso, y leve aumento de sodio y potasio. La dosis establecida es de 1200 mg diarios en dosis repartidas, con lo cual en los estudios de investigación se vio disminución sérica del amonio, mejoría de la prueba de conexión de números, mejoría de los cambios electroencefalográficos, y por supuesto mejoría de la encefalopatía.

4. L-Ornitina, L-Aspartato: este compuesto aminoácido es un sustrato importante para la producción de urea y de glutamina, logrando así disminuir la concentración de amonio en cirróticos. Se ha visto disminución significativa del amonio con L-Ornitina y con L-Aspartato por separado, pero cuando se usan en un compuesto único, se produce un efecto sinérgico que mejora la efectividad. La dosis establecida de L-Ornitina, L-Aspartato es de uno a dos sobres granulados de 5 gramos cada uno por vía oral, o en casos de encefalopatía hepática grados 3 a 4, la dosis parenteral es de 4 a 8 ampollas diarias de 5 gramos cada una, en infusión continua.

5. Otros medicamentos: se han investigado diversas sustancias que pueden tener efectos benéficos adicionales para el manejo de la encefalopatía hepática, con resultados conflictivos. Entre estas están la suplencia de zinc, el uso de benzoato sódico, los aminoácidos de cadena ramificada, la bromocriptina y el flumazenil.

Tal vez, el único que ha podido demostrar un beneficio terapéutico es el flumazenil, que aplicado en pacientes con encefalopatías hepáticas severas, ha producido mejoría transitoria, posiblemente por su

efecto antagonico contra las benzodiazepinas endógenas a nivel del complejo receptor GABA-benzodiazepina. Sin duda, puede ser una alternativa terapéutica en el futuro, si se logra disponer por vía oral.

En general, se espera que un individuo con encefalopatía hepática tenga una respuesta favorable en las primeras 72 horas. De lo contrario, es necesario identificar si existe otra causa de encefalopatía asociada, y es importante determinar si alguna causa precipitante aún persiste.

Corregir factores precipitantes: la presencia de sangrado digestivo debe ser controlada ya sea mediante intervención endoscópica y farmacológica idealmente. Se debe iniciar profilaxis antiulcerosa gastroduodenal. Los procedimientos para control de sangrado digestivo portal hipertensivo de difícil manejo son de tipo quirúrgico (derivaciones) o radiológico (TIPS), pero no son benéficos en pacientes con encefalopatía hepática porque la pueden empeorar.

Cualquier foco infeccioso o séptico debe ser tratado adecuadamente con antibióticos para disminuir el sustrato de amonio desencadenado por las infecciones.

Se deben corregir las alteraciones hidroelectrolíticas, y se deben evitar los diuréticos en el manejo inicial de la encefalopatía.

Están contraindicados los sedantes por el efecto depresor del sistema nervioso central aumentado en los cirróticos. El uso de flumazenil en esta situación puede ser benéfico.

Manejo de la enfermedad hepática de base: al mismo tiempo que se está tratando la encefalopatía hepática, se debe investigar la enfermedad hepática

de base con el fin de tener un plan terapéutico a largo plazo.

Se debe investigar si el desarrollo de la encefalopatía hepática se originó a partir de una falla hepática fulminante o de una hepatopatía crónica avanzada con insuficiencia hepática, y decidir si se está enfrentado ante un caso que requiere evaluación para trasplante hepático.

Sea la etiología que esté presente (viral, inmunológica, metabólica, tóxica, tumoral, criptogénica, post TIPS), se debe dirigir el tratamiento específico para cada una de estas entidades.

Bibliografía

1. **Basile AS, Jones EA.** Ammonia and GABAergic Neurotransmission: Interrelated Factors in the Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy. *Hepatology* 1997;25:1303.
2. **Butterworth RF.** The Neurobiology of Hepatic Encephalopathy. *Sem Liver Dis* 1996;16:235.
3. **Conn HO.** Bleeding Varices and Hepatic Encephalopathy. In: Maddrey WC, Feldman M, eds. *Liver*, 2nd Edition. Philadelphia: Current Medicine 2000; 11-13.
4. **Conn HO, Leiberthal MM.** The Syndrome of Portal Systemic Encephalopathy. In: *The Hepatic Coma Syndrome and Lactulose*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1978:1.
5. **Ferencs P, Herneth A, Steindl P.** Newer Approaches to Therapy of Hepatic Encephalopathy. *Sem Liver Dis* 1996;16:329.
6. **Gitlin N.** Hepatic Encephalopathy. In: Zakim D, Boyer TD, eds. *Hepatology: A Textbook of Liver Diseases*. Philadelphia: WB Saunders Co; 1996: 605.
7. **Idrovo V, Reddy KR.** Complications of Cirrhosis. In: *Conn's Current Therapy*. Philadelphia: WB Saunders Co; 1995.
8. **Mullen KD.** Hepatic Encephalopathy. In: O'Grady JG, Lake JR, Howdle PD, eds. *Comprehensive Clinical Hepatology*, 1st Edition, London: Mosby; 2000:1.
9. **Rössle M, Piokaschke J.** Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt and Hepatic Encephalopathy. *Digestion* 1996;14:12.
10. **Schenker S, Bay MK.** Portal Systemic Encephalopathy. In: LaBrecque DR, ed. *Portal Hypertension*, *Clin Liver Dis* 1997;1:157.