



REVISTA DE  
GASTROENTEROLOGÍA  
DE MÉXICO

www.elsevier.es



## ■ Hígado

# Encefalopatía hepática

Aldo Torre-Delgadillo

Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

## ■ Introducción

La encefalopatía hepática (EH) es la complicación neuropsiquiátrica de mayor relevancia en la insuficiencia hepática aguda y crónica. Los síntomas incluyen déficits de atención, alteraciones en el patrón del sueño e incoordinación muscular, que puede progresar a estupor y coma.<sup>1</sup> Alrededor de 28% de los pacientes con insuficiencia hepática crónica o cirrosis desarrolla EH durante el transcurso de su enfermedad<sup>2</sup> y se identifican alteraciones neuropsiquiátricas subclínicas hasta en 84%.<sup>1</sup> Esta elevada prevalencia, aunada a la creciente incidencia de enfermedades hepáticas crónicas (es decir, hepatocarcinoma, esteatosis hepática no alcohólica) y a la mayor sobrevida relacionada con la terapéutica más eficiente, hacen suponer que la EH puede convertirse en un problema frecuente en la práctica clínica y que, por lo tanto, deba ser del conocimiento de todo médico. En México, un análisis sobre la tendencia de las enfermedades hepáticas ha previsto que hacia el año 2020 existirán aproximadamente 1.5 millones de casos de hepatopatía crónica que serán susceptibles de EH,<sup>3</sup> lo cual implicará un serio problema de salud pública.

El motivo de la siguiente revisión es comentar las actualidades en la fisiopatología y tratamiento de la encefalopatía hepática, a través de los trabajos presentados en el Congreso Americano de Hígado (AASLD), Europeo de Hígado (EASLD) y Americano de Gastroenterología (AGA).

## ■ Fisiopatología

Green y colaboradores evaluaron a través de ultrasonido Doppler cerebral la vasoconstricción de la arteria cerebral media en pacientes controles, cirróticos estables y descompensados, que se subdividieron también en la presencia de encefalopatía hepática mínima, grados I y II. Se observó que los índices de pulsatilidad eran menores en los pacientes con cirrosis descompensada y en la encefalopatía clínicamente evidente, además de que los índices de retención eran mayores en este grupo de paciente, todos con relevancia estadística. Ante estos hallazgos se estableció que la activación de los sistemas vasoconstrictores es sistémica, con repercusión en el sistema nervioso central. Los cambios en los índices de pulsatilidad pueden ser reversibles, pero los índices de retención alterados probablemente representen una lesión permanente en la sustancia blanca cerebral, lo cual abre una nueva línea de investigación fisiopatológica y probablemente nuevos focos de tratamiento.<sup>4</sup>

Los pacientes cirróticos se encuentran expuestos a numerosas infecciones, por lo que Lucidi y su grupo se dedicaron a evaluar la función de las infecciones en el desarrollo de encefalopatía hepática mínima en 150 pacientes cirróticos hospitalizados, 31% con Child C y 33% con MELD > 15. La encefalopatía hepática se estableció con base en la clasificación de West Heaven, mientras que las formas mínimas a través de pruebas

**Correspondencia:** Vasco de Quiroga No. 15, Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, C.P. 14000, México, D.F. **Correo electrónico:** detoal@yahoo.com

neuropsicológicas; se evaluaron todos los episodios de infección o respuesta inflamatoria sistémica y el grupo control lo conformaron los pacientes cirróticos sin datos de infección. Las infecciones se diagnosticaron en 50 pacientes y 12 presentaban datos de respuesta inflamatoria sistémica, casi todos secundarios a procedimientos de tratamiento para HCC. La reacción inflamatoria sin datos de infección no se vinculó con encefalopatía clínica o datos de afectación mínima. Entre los pacientes infectados, 33 sobrevivieron y 22 se reevaluaron, con hallazgo de disminución de las alteraciones neurocognitivas: durante la infección, tres pacientes mostraban signos clínicamente evidentes, 14 con datos mínimos y cinco sin alteración; en el seguimiento a tres meses, dos tenían signos clínicamente evidentes, nueve mínimos y 11 nulos. Se concluyó que tanto las formas de la encefalopatía clínicamente evidente como las formas mínimas pueden desencadenarse por procesos infecciosos, pero no por datos de respuesta inflamatoria sistémica. Por otro lado, la resolución de la infección quizá mejore las alteraciones neuropsicológicas, pero aún deben evaluarse los grupos de riesgo y sus secuelas.<sup>5</sup>

Otro estudio de interés es el de Bajaj y colaboradores, en el cual se buscaron los efectos a nivel energético en intestino y cerebro luego de la suspensión del tratamiento con lactulosa. Se valoró a siete pacientes cirróticos con tratamiento de lactulosa por seis meses después de un cuadro de encefalopatía hepática. Tres individuos recurrieron en la encefalopatía a los 38 días promedio de la suspensión del fármaco, todos con pruebas de control inhibitorio positivas. Los niveles de ácido malónico y citrato estuvieron elevados, lo que demostraba compromiso energético. La glicina y la fenilalanina relacionadas con falsos neurotransmisores también se registraron elevadas. La espectroscopia reveló que la colina estaba aumentada, lo que indicaba edema astrocitario y disminución de la inflamación con descenso de la endotoxemia, interferón gamma, factor de necrosis tumoral-alfa, e interleucina 4. Se concluyó que los pacientes que recaen luego del tratamiento con lactulosa presentan alteraciones bioenergéticas, aminoácidos y, en cuanto al metabolismo de la flora intestinal, atenuación de la reacción inflamatoria.<sup>6</sup>

#### ■ Tratamiento

Se ha demostrado que la administración de ornitina y fenilacetato puede experimentar sinergismo

para disminuir los niveles de amonio, con la consecuente disminución del edema cerebral de bajo grado característico del paciente cirrótico. Ante esto, Jover-Cobos trató de identificar el efecto de la ornitina-fenilacetato en la regulación de la glutamina sintetasa y glutaminasa. Se estudiaron 25 ratas con cirrosis inducida, cinco recibieron ornitina-fenilacetato (OP), cinco ornitina, cinco fenilacetato y seis controles con salina. Se efectuaron mediciones de amonio en sangre y expresión de glutamina sintetasa (GS), glutaminasa (GT) y ornitina aminotransferasa (OAT) a través de la prueba Western Blot. Los niveles de amonio se redujeron en el grupo de OP comparado con el grupo de salina a 58.97 contra 102 micromoles/L, con incremento de la expresión de GS hepática de 66% contra 55% ( $p < 0.01$ ) e incremento de la masa muscular (153% vs 142%). Asimismo, previno incrementos en la expresión de glutaminasa (124% vs 163%) y en su actividad (0.45 vs 1.14,  $p < 0.01$ ). Se demostró que este efecto sobre la GT se debe a la ornitina cuando se comparan los grupos por separado (0.46 vs 1.14 mIU/mg respecto de 1.13 vs 1.14 para el fenilacetato). Por último, la OP también incrementó la expresión de OAT en el músculo (142% vs 114%) al compararse con la salina. Con lo anterior, los autores concluyen que el tratamiento con OP en un modelo experimental de cirrosis incrementa la conversión de glutamato a glutamina a través de la estimulación de la OAT y GS en el músculo, así como a través de la normalización de la expresión y actividad de la glutaminasa en el intestino.<sup>7</sup>

Otro estudio del mismo grupo mostró que la OP prevenía las anomalías neuropsicológicas en un modelo experimental de encefalopatía hepática inducida por sangrado gastrointestinal. Se estudiaron dos grupos de ratas, el primero bajo tratamiento con OP (0.6 g/kg/día) y el segundo con salina. Se realizaron potenciales evocados, los cuales mostraron en el grupo de tratamiento disminución de la amplitud y aumento de la latencia (- 21 vs -1%,  $p < 0.01$  y + 12% vs + 1%, OP y salina, respectivamente). El amonio sanguíneo en el grupo de tratamiento fue de 162 contra 287 micromol, y en tejido cerebral 956 contra 2 029 micromol, ambos con  $p < 0.001$ . En fases iniciales, la OP mostró un aumento de la glutamina a las 4 h (1 127 vs 818 micromol), con descenso posterior a las 8 h (935 vs 1 169 micromol,  $p < 0.001$ ) y aumento en orina de la fenilacetil-glutamina (19 vs

0.3 micromol). Con lo anterior se concluye que la OP previene las alteraciones neuropsicológicas en un modelo de encefalopatía hepática precipitado por sangrado gastrointestinal, a través de un incremento de la síntesis de glutamina y la excreción urinaria de metabolitos del amonio, lo cual previene los cambios de los osmolitos cerebrales.<sup>8</sup>

McPhail y colaboradores evaluaron el efecto de la L-ornitina L-aspartato (LOLA) por cuatro semanas sobre el edema cerebral de bajo grado y el contenido de agua cerebral en 21 pacientes con encefalopatía hepática mínima (EHM) y enfermedad compensada; valoraron la basal y al final del tratamiento las pruebas bioquímicas, neuropsicológicas y de imagen mediante Voxel y FEAT. A nivel bioquímico no se identificaron cambios. En las pruebas neuropsicológicas y cognitivas, el tratamiento con LOLA mejoró los puntajes en memoria, ejecución y cognición. La oxigenación cerebral mostró cambios favorables en las regiones del cíngulo anterior y corteza frontal ventromedial. Se concluyó que la LOLA modifica las alteraciones metabólicas de las regiones mencionadas, lo cual se relaciona con una mejoría en las pruebas neuropsicológicas.<sup>9</sup>

Una herramienta novedosa es el ejercicio. Soriano y su grupo evaluaron el efecto de un programa de ejercicio en la calidad de vida y masa muscular de pacientes cirróticos. Un total de 17 pacientes con daño compensado se aleatorizó para realizar ejercicio (ocho en tratamiento y nueve en control) durante tres meses, tres veces por semana. Se realizaron mediciones antropométricas, calidad de vida, tolerancia al esfuerzo, estrés oxidativo, interleucina 6 y renina plasmática. El grupo de ejercicio incrementó la circunferencia del muslo de 43 a 46 cm, la albúmina de 3.7 a 4 g/dL y la tolerancia al esfuerzo en una caminata de 6 min de 321 a 427 m ( $p < 0.01$ ), con efecto favorable en la calidad de vida a nivel de percepción de la salud general, vitalidad, función social y componente físico. Estos hallazgos sugieren que el ejercicio moderado en los pacientes cirróticos compensados se tolera bien y mejora la calidad de vida y la masa muscular.<sup>10</sup>

El uso de la N-acetil-cisteína (NAC) es novedoso en el tratamiento del paciente con encefalopatía hepática. Dibenedetto evaluó el efecto neuroprotector y antioxidante en un grupo de pacientes con episodios recurrentes de encefalopatía hepática: 10 asignados al tratamiento convencional con adi-

ción de 2 400 mg/día de NAC y cinco controles. Se efectuaron mediciones basales y, al final del tratamiento, de amonio, óxido nítrico, malondealdehído (MDA), glutatión y pruebas neuropsicológicas. Asimismo, se cultivaron astrocitos con y sin presencia de amonio, con y sin NAC 5 mM, y 2 mmol de glutatión. La NAC redujo los niveles *in vivo* de amonio de 1.5 a 1 mg/dL, así como los marcadores de estrés oxidativo. En cuanto al astrocito, el amonio incrementó la producción de MDA, lo cual se revirtió con la NAC y el glutatión exógeno; también se observó una disminución de los transportadores de glutamato, incremento del glutamato extracelular y reducción de las concentraciones de glutamina; la toxicidad extracelular del glutamato se revirtió con el glutatión. Se concluye que el tratamiento con la NAC mejora la encefalopatía hepática, disminuye sus episodios, mejora el metabolismo del amonio y reduce los marcadores de estrés oxidativo.<sup>11</sup>

Los prebióticos y los simbióticos son otras alternativas en el tratamiento de los pacientes con formas mínimas de encefalopatía. Sesenta y un pacientes recibieron tratamiento: 29 asignados a prebióticos y 32 a simbióticos. Ocho pacientes (27%) del grupo de prebióticos y cinco (16%) de simbióticos presentaban EHM. En el grupo de prebióticos, 21 (72%) tenían niveles elevados de amonio sin datos de encefalopatía y en el grupo de simbióticos 27 (84%). Los niveles de amonio se modificaron en el primer grupo de 77 a 58  $\mu\text{mol/L}$  y en el segundo de 83 a 40. Los autores concluyeron que los simbióticos tienen un mayor efecto en la disminución del amonio en los pacientes cirróticos; en aquéllos con formas mínimas, las pruebas neuropsicológicas pueden mejorar.<sup>12</sup>

## Referencias

1. Torre A, Terra C, Arroyo V. Encefalopatía porto-sistémica: patogénesis y nuevos tratamientos. En: Uribe-Esquivel M, Vargas-Voráčková F, editores. Problemas clínicos en hepatología. México, D.F. Editorial Masson Doyma, 2005:153-166.
2. Lizardi-Cervera JL, Almeda P, Guevara L. Hepatic encephalopathy: a review. *Ann Hepatol* 2003; 2: 122-30.
3. Mendez-Sanchez N, Villa AR, Chavez-Tapia N, et al. Trends in liver prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. *Ann Hepatol* 2005; 4:52-5.
4. Green M, Macias-Rodriguez RU, Baruch-Diaz R, et al. Abnormal cerebral hemodynamics in hepatic cirrhosis and encephalopathy. Sesión plenaria de la AASLD presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago IL. 624.
5. Lucidi C, Merli M, Gianelli V, et al. Bacterial infections increase the prevalence of both overt and minimal hepatic encephalopathy: results of a prospective study. *Hepatology* 2010; 52 (Suppl 1): S 899A.
6. Bajaj J, Patel N, Sanyal A, et al. Derangements in energy, amino-acid and gut microbial metabolism in hepatic encephalopathy: a metabolomic approach. *Hepatology* 2010; 52 (Suppl 1): 909A.
7. Jover-Cobos M, Noiret L, Habtesion A, et al. The mechanism behind syner-

- gistic action of L-ornithine and phenylacetate to reduce ammonia in cirrhotic rats. *Hepatology* 2010; 52 (Suppl 1): 889A.
8. Oria M, Romero-Gomez M, Arraz JA, et al. Ornithine phenylacetate (OP) prevents neurophysiological abnormalities in an experimental model of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2010; 52 (Suppl 1): S376.
  9. McPhail MJ, Leech R, Grover VP, et al. Functional core modulation following treatment of minimal hepatic encephalopathy with L ornithine L aspartate? A potential novel mechanism of action. *Hepatology* 2010; 52 (Suppl 1): S75.
  10. Soriano G, Roman E, Torrades MT, et al. Impact of an exercise programme on quality of life, effort tolerance and muscle mass in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2010; 52 (Suppl 1): S 81.
  11. Dibenedetto A, Donnini D, Domenis L, et al. Beneficial effect of N acetyl cysteine on hepatic encephalopathy *in vivo* and *in vitro* study. *J Hepatol* 2011; 54: S 241.
  12. Moreno Luna LE, Fafitus Morris M, Segura-Ortega JE, et al. Prebiotic vs. symbiotic to decrease ammonia levels in cirrhotic patients with and without minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2010; 52 (Suppl 1): 919A.