

CAPÍTULO XI

Encefalopatía hepática

*Manuel Mojica Peñaranda, MD
Profesor titular de Gastroenterología
Universidad Libre, Barranquilla.*

Vicepresidente Asociación Colombiana de Hepatología

*Elisa Mojica Muñoz, MD
Hospital de Puerto Colombia
Puerto Colombia, Atlántico*

DEFINICIÓN

Es un estado reversible de alteración en la función cognitiva o de la conciencia que ocurre en pacientes con enfermedad hepática aguda o crónica o *shunts* porto-sistémicos. Siendo una alteración funcional neurotransmisora, no tiene sustrato anatomopatológico concreto. Las manifestaciones son consecuencia del trastorno en el sistema nervioso central provocado por la incapacidad del hígado

para metabolizar sustancias neurotóxicas, la mayoría de ellas procedentes del intestino. La aparición de encefalopatía hepática es de mal pronóstico en cualquier enfermedad hepática.

En la cirrosis hepática la encefalopatía está incluida dentro de la clasificación de Child-Pugh.

CLASIFICACIÓN DE CHILD-PUGH

Puntos

Encefalopatía	ausente	1
	I-II	2
	III-IV	3
Ascitis	ausente	1
	leve	2
	a tensión	3
Bilirrubina (mg/dL)	2	1
	2-3	2
	>3	3
Albúmina (gr/dL)	3,5	1
	2,8-3,5	2
	2,8	3
Protrobina (%)	50	1
	30-50	2
	<30	3

A = 5-6
B = 7-9
C = >10

Adaptado de Ghany M, Hiiifnagle H. Approach to the patient with liver disease. En: Harrison's Principles of Internal Medicine 15° Ed. Braunwald F, Fauci A, Kasper D (eds) Mc Graw Hill. New York, 2001.

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de los casos de encefalopatía hepática ocurre en pacientes cirróticos, y menos de 5% se presenta en pacientes no cirróticos. La combinación de encefalopatía hepática y hemorragia de vías digestivas es de muy mal pronóstico.

Luego del primer episodio de encefalopatía hepática debida a cirrosis la supervivencia es de 42% a un año y de 23% a tres años, por lo cual se debe considerar el trasplante hepático.

FISIOPATOLOGÍA

Actualmente se considera un trastorno multifactorial y no existe una teoría única que explique los hallazgos. La reversibilidad de la encefalopatía hepática y la ausencia de alteraciones morfológicas neuronales sugieren que se trata de un trastorno metabólico. Los elementos fundamentales parecen ser las toxinas provenientes del intestino que pasan a la circulación general. El principal factor es el amoníaco; sin embargo, 10-20% de los pacientes con encefalopatía hepática tienen niveles sanguíneos normales de amoníaco, lo que sugiere que no es el único mecanismo responsable.

EVIDENCIAS A FAVOR DEL PAPEL DEL AMONÍACO EN LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA
El amoníaco está aumentado en el 80-90% de los pacientes con encefalopatía hepática.
Los compuestos nitrogenados inducen encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis o <i>shunts</i> portosistémicos.
La glutamina en el LCR, derivada del metabolismo astrocitario del amoníaco, está aumentada en prácticamente todos los pacientes con encefalopatía hepática.
En pacientes con errores congénitos en el ciclo de la úrea, los niveles elevados de amoníaco se asocian con encefalopatía y los tratamientos dirigidos a prevenir/reducir el amoníaco además previenen/mejoran la encefalopatía.
Los tratamientos dirigidos a reducir la llegada de amoníaco y otras sustancias nitrogenadas al sistema nervioso central benefician a los pacientes con tendencia a la encefalopatía hepática.
Se han descrito múltiples mecanismos para la neurotoxicidad del amoníaco.

Tomado de: J. González-Abraldes, A. Mas. Encefalopatía hepática, patogenia y formas clínicas. *Medicine* 2000; 8(10): 508-15.

Las sustancias nitrogenadas proceden de la digestión intestinal y se generan por acción de las bacterias de la flora local sobre las proteínas de la dieta; otra parte viene de la mucosa intestinal, que utiliza la glutamina como fuente de energía y su metabolito es el amoníaco. Luego el amoníaco va por la circulación portal y normalmente es metabolizado en el hígado a través del ciclo de la úrea, la cual es eliminada por el riñón. En los pacientes que tienen *shunts* porto-sistémicos ya sea espon-

táneos, quirúrgicos o por la implantación de una DPPI (Derivación Porto-sistémica Percutánea Intrahepática o *TIPS*), existe deterioro de la función hepatocelular y se disminuye la depuración del amoníaco. Por lo tanto, éste llega al cerebro sin haber sido depurado por el hígado, y con fácil acceso, pues la barrera hematoencefálica tiene una permeabilidad anormal, todo lo cual resulta en la aparición de los signos característicos de la encefalopatía hepática.

En el sistema nervioso central, el amoníaco actúa en varias formas: altera el metabolismo energético cerebral y la formación de potenciales de acción en la membrana postsináptica, interrumpe la recaptación en la hendidura sináptica astrocitaria del glutamato. También se observa un aumento en la neurotransmisión mediada por GABAérgica, que es el principal mecanismo inhibitor del sistema nervioso central.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En la encefalopatía hepática se evidencia aumento del tamaño de los astrocitos con núcleos edematosos y nucleólos prominentes, lo que se denomina degeneración astrocitaria de Alzheimer tipo II. Estos hallazgos, junto con las alteraciones de la neurotransmisión, sugie-

ren que la encefalopatía hepática es el resultado de una disfunción astrocitaria.

CUADRO CLÍNICO

Las alteraciones afectan el comportamiento, personalidad, inteligencia, neuromotricidad y nivel de conciencia. La encefalopatía hepática se clasifica en encefalopatía aguda, crónica y subclínica. La forma aguda es el resultado de un brusco e intenso deterioro de la función hepática, como sucede en la falla hepática aguda, cirrosis y/o derivación porto-sistémica. Los principales factores desencadenantes son la hemorragia digestiva, las infecciones, la insuficiencia renal, la hipocalcemia y el uso de sedantes. Generalmente mejoran al corregir el factor precipitante.

Factores precipitantes	Mecanismo de acción	Estudio
Hemorragia de vías digestivas (várices gastroesofágicas, erosiones gastroduodenales)	Aumento en la producción de amoníaco intestinal por la digestión de la sangre intraluminal	Análisis de heces y/o colocación de sonda nasogástrica
Infecciones (peritonitis bacteriana espontánea, infección urinaria, infección respiratoria)	El aumento del catabolismo tisular supone una carga endógena de nitrógeno que provoca un aumento del amoníaco y puede causar insuficiencia renal prerrenal.	Cultivos de fluidos corporales, especialmente en la ascitis
Insuficiencia renal	Disminuye la eliminación de productos nitrogenados, aumento de secreción digestiva de úrea, que es degradada en el intestino produciéndose amoníaco	Química sanguínea
Desequilibrios hidroelectrolíticos (diuréticos, vómito, diarrea)	La alcalosis metabólica favorece el paso de amoníaco a través de la barrera hematoencefálica. La hipocalcemia favorece la producción renal de amoníaco.	Química sanguínea
Sedantes (benzodiazepinas, barbitúricos, analgésicos)	Niveles anormalmente altos por alteración del metabolismo hepático; en el caso de las benzodiazepinas sensibilidad exagerada por hiperactividad GABAérgica	Uroanálisis para benzodiazepinas, narcóticos y otros sedantes
Estreñimiento	El tránsito intestinal lento deja más tiempo para que las bacterias actúen sobre los sustratos nitrogenados de la dieta y se produzca y absorba más cantidad de amoníaco	Historia clínica
Exceso de proteínas en la dieta	Aumento de la producción de amoníaco en el intestino	Historia clínica

Las manifestaciones clínicas son de dos clases: alteraciones neuropsiquiátricas y alteraciones neuromusculares. Las primeras son las de un síndrome confusional, y pueden desarrollarse en forma rápida o lenta. Las altera-

ciones neuromusculares consisten en asterixis y signos piramidales (paresia, hiperreflexia, clonus y signo de Babinski), los cuales pueden ser unilaterales y complican el diagnóstico diferencial.

	Cambios en el estado mental	Alteraciones neuromusculares
Grado I	Bradipsiquia, inversión del ciclo de sueño, disminución de la atención, irritabilidad	Incoordinación motora, alteraciones en la escritura
Grado II	Somnolencia, desorientación, alteraciones de la personalidad, comportamiento inapropiado	Asterixis, disartria, ataxia
Grado III	Estupor, amnesia, desconexión del medio, habla incomprendible	Asterixis más intensa
Grado IV	Coma	Hiperreflexia, signo de Babinski, posturas de decerebración

Tomado de: J. González-Abraldes, A. Mas. Encefalopatía hepática, patogenia y formas clínicas. *Medicine* 2000; 8(10): 508-15.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se logra al reunir varios signos clínicos como:

- Alteraciones del estado mental: sirve para graduar el estado de encefalopatía hepática.
- Asterixis: no es específico de encefalopatía hepática, no suele estar presente en las fases más avanzadas de la enfermedad, es el signo más importante que revela la alteración neuromotriz.
- Fetor hepático: es un olor dulzón peculiar en el aliento de algunos pacientes con encefalopatía hepática, no se correlaciona con la intensidad de la misma, es inconstante y difícil de definir.
- Trazados electrofisiológicos: se evidencia lentificación del ritmo y su intensidad se correlaciona con el estado clínico; también muestra alargamiento de latencias y modificaciones en las ondas de los potenciales evocados.

Existen clasificaciones más complejas en las que se valora la intensidad de la asterixis, las alteraciones en el electroencefalograma, el estado mental, el nivel de amonemia y la prueba de conexión numérica, que se usa principalmente para monitorizar los pacientes incluidos en estudios clínico-terapéuticos. La resonancia magnética nuclear, resonancia magnética espectroscópica o la tomografía por emisión de positrones no se incluyen dentro de la valoración clínica habitual, y las dos últimas no se encuentran disponibles en nuestro medio.

AYUDAS DIAGNÓSTICAS

El diagnóstico de encefalopatía es clínico; los exámenes complementarios se utilizan para apoyar un diagnóstico dudoso, graduar en forma objetiva la encefalopatía y la respuesta al tratamiento, detectar pacientes con encefalopatía subclínica y en el diagnóstico diferencial.

La amonemia puede ser útil para apoyar el diagnóstico de encefalopatía hepática en pacientes en los que haya dudas; en 80-90% de los casos se encuentra elevada. Se determina en sangre arterial, aunque también se puede hacer con sangre del lobulillo de la oreja. No sirve hacer mediciones seriadas, pues los niveles no se correlacionan con el grado de encefalopatía.

Las alteraciones del electroencefalograma no son específicas de encefalopatía hepática pero pueden ser de ayuda. Existe correlación entre las alteraciones y la severidad de la encefalopatía.

Hay lentificación difusa del trazado, que de ritmo alfa normal de 8-13 ciclos/seg pasa a ritmo theta de 5-7 ciclos/seg y en las fases más avanzadas a ondas delta de mayor amplitud y menor frecuencia.

Para el diagnóstico de la encefalopatía subclínica se han utilizado los potenciales evocados, que es el registro de la actividad eléctrica que se genera como respuesta a un estímulo visual, auditivo o somatosensitivo. También se han usado pruebas psicométricas. Las neuroimágenes se utilizan sobre todo para excluir otros diagnósticos.

PRINCIPALES DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

	Signos de sospecha	Prueba diagnóstica
Lesiones intracraneales (hematoma subdural, abscesos, ACV y tumores)	Signos neurológicos de focalización, antecedentes de traumatismo para el hematoma subdural	TAC/RMN
Infecciones (meningitis)	Fiebre y leucocitosis	Punción lumbar
Otras encefalopatías metabólicas (uremia, hipercapnia, hipoglucemia, desequilibrios electrolíticos)	Historia clínica	Química y gases sanguíneos
Síndromes relacionados con el alcoholismo (intoxicación aguda, síndrome de abstinencia, encefalopatía de Wernicke)	Alcoholismo y síndrome confusional. En encefalopatía de Wernicke ataxia y alteraciones oculomotoras	Alcoholemia, en encefalopatía de Wernicke prueba terapéutica con tiamina
Status no convulsivo	-	Electroencefalograma

Tomado de: González-Abraldes J, Mas A. Encefalopatía hepática, patogenia y formas clínicas. *Medicine* 2000; 8(10): 508-15.

TRATAMIENTO

Los objetivos principales del tratamiento de la encefalopatía hepática son:

a) En el intestino, disminuir la formación y el paso a la circulación de sustancias nitrogenadas intestinales en general y de amoníaco en particular.

- b) A nivel hepático potenciar el metabolismo de las toxinas.
- c) A nivel de la barrera hematoencefálica, disminuir el paso de amoníaco.
- d) A nivel cerebral contrarrestar las alteraciones en los diferentes sistemas neurotransmisores.

Lo primero es disminuir o suspender las proteínas en la dieta (20 g/día). Se ha intentado administrar preparados proteicos de origen vegetal con 40-80 g de proteína diarios para complementar el aporte disminuido de proteínas de origen animal. Cuando el paciente entre en coma se debe suspender la dieta por vía enteral e iniciar nutrición parenteral total.

Los medicamentos más usados son la lactulosa y el lactitol por vía oral, disacáridos sintéticos no absorbibles que son fermentados por la flora intestinal, lo cual produce disminución del pH local y disminución de la producción y reabsorción del amoníaco. Se deben mantener luego de haberse resuelto el cuadro de encefalopatía. Algunos efectos secundarios de los disacáridos son flatulencia, diarrea, náuseas y dolor abdominal. Por el sabor, la lactulosa es menos tolerada que el lactitol.

Se administran antibióticos poco absorbibles que destruyen las bacterias proteolíticas y como consecuencia disminuyen la formación de derivados nitrogenados. Se prefieren la neomicina o la paraneomicina. La neomicina, que es tan eficaz como la lactulosa en el tratamiento de la encefalopatía hepática, se prescribe en dosis de 2-4 gr/día. El metronidazol es tan eficaz como la neomicina, en dosis de 800 mg/día.

El paciente debe estar bien hidratado y perfundido. Se administra zinc 600 mg/día, que es cofactor de dos de las cinco enzimas que intervienen en el ciclo de la úrea, y que disminuye los niveles de amonemia con mejoría del cuadro de encefalopatía.

- Dieta: proteínas 0,5 g/kg/día, aporte calórico mediante carbohidratos y lípidos. Si la encefalopatía hepática no se resuelve en 24-48 horas, se debe dar proteínas 0,8-1 g/kg/día. La dieta libre de proteínas sólo está indicada si se prevé que el cuadro se resuelve en pocas horas (estreñimiento, sedantes).
- Lactulosa: por vía oral o sonda nasogástrica, 60-80 g divididos en 3 ó 4 dosis; también se puede usar en enemas con 200 g de lactulosa en 700 mL de agua para aplicar cada 8-12 horas con sonda Foley a fin de prolongar el tiempo de retención. Se pueden unir ambas formas en casos avanzados de encefalopatía hepática y en hemorragia de vías digestivas.
- Lactitol: 60-80 g por vía oral en 3-4 dosis, o en enemas. El objetivo es que el paciente presente 2-3 deposiciones pastosas al día sin que sean diarreicas.

TRATAMIENTO Y MECANISMOS DE ACCIÓN

Acción a nivel intestinal, disminuyendo la producción de neurotoxinas y su paso a la circulación sistémica	Dieta hipoproteica, disacáridos no absorbibles (lactulosa, lactitol), antibióticos no absorbibles
Acción a nivel hepático, potenciando el metabolismo del amoníaco	Suplementos de zinc, formulaciones de ornitina-aspartato
Acción a nivel de la barrera hematoencefálica disminuyendo el acceso de neurotoxinas	Aminoácidos de cadena ramificada
Acción a nivel cerebral, contrarrestando las alteraciones en los diferentes sistemas neurotransmisores	Antagonistas de los receptores de benzodiazepinas (flumazenil)
Trasplante hepático	

TRATAMIENTO ESPECÍFICO

Lo primero es diagnosticar y eliminar los factores desencadenantes: desequilibrios hidroelectrolíticos, hemorragia, sepsis, suspensión de diuréticos y sedantes.

Se ha planteado el tratamiento basado en la hipótesis de los “neurotransmisores falsos”, el cual consiste en la administración intravenosa de soluciones de aminoácidos ramificados (racémicos) que ha mostrado efectos benéficos, aunque no se sabe si se debe incluir como medida general o específica para mantener el estado nutricional del paciente. Los requerimientos energéticos son de 20-30 kcal/kg/día, según el estado metabólico del sujeto.

También se ha administrado benzoato sódico 10 g/día, el cual se combina con el amoníaco para formar ácido hiperúrico y con la glutamina para forma fenilglutamina, que son eliminados en la orina. Produce disminución de la amonemia, eludiendo el ciclo de la úrea. Es tan efectivo como la lactulosa y no tiene efectos colaterales específicos.

La l-ornitina-l-aspartato se administra por vía oral, 18 g/día en tres tomas; reduce en forma significativa la amonemia por el aumento de la síntesis de úrea y glutamina.

El bloqueo de los receptores GABA/benzodiazepina con flumazenil sólo debe usarse cuando se haya establecido que la encefalopatía es precipitada por la ingesta de benzodiazepinas. Existe una revisión Cochrane sobre el flumazenil en encefalopatía hepática aguda y crónica, la cual concluye que no tuvo efecto ni en la recuperación neurológica ni en la supervivencia; sin embargo, sí se vio efecto en la mejoría de la encefalopatía hepática a corto plazo en pacientes con pronóstico favorable.

El tratamiento quirúrgico en los pacientes cirróticos con encefalopatía crónica y deterioro progresivo de la condición clínica, es el trasplante hepático. Luego del primer evento de encefalopatía hepática aguda, se deben iniciar los estudios pretrasplante.

FACTORES PRECIPITANTES DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA Y SUS TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS

Factores precipitantes	Tratamiento
Hemorragia digestiva	Aspiración de restos hemáticos por sonda nasogástrica, disacáridos no absorbibles, descontaminación intestinal
Infecciones	Antibioticoterapia según foco, por lo general cefalosporinas de tercera generación
Insuficiencia renal	Tratar el factor desencadenante (retirar AINEs, ajustar dosis de diuréticos, etc)
Desequilibrios electro-líticos (diuréticos, vómito, diarreas)	Tratamiento del factor desencadenante y corregir según química sanguínea, retirar laxantes, ajustar dosis de diuréticos
Sedantes	Retirar benzodiazepinas u otros sedantes, administración de flumazenil
Estreñimiento	Acentuar tratamiento con disacáridos no absorbibles incluyendo su administración mediante enemas
Dieta hiperproteica	Dieta hipoproteica

PRONÓSTICO

El pronóstico depende de la causa desencadenante y de la severidad del cuadro. Por lo general la encefalopatía aguda desencadenada por factores susceptibles de corrección rápida como el estreñimiento, sedantes, hemorragia digestiva, dieta hiperproteica, diuréticos, se soluciona entre 24 horas y una semana. La respuesta está determinada por la reserva funcional hepática del sujeto y por la etapa en que se inicia el tratamiento.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Als-Nielsen B, Kjaergard LL, Gluud C. Benzodiazepine receptor antagonist for acute and chronic hepatic encephalopathy (Cochrane Review). Cochrane Library 2003; (1). Oxford: Update Software.
- Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M, et al. Flumazenil for hepatic encephalopathy grade III and IVa in patients with cirrhosis: an Italian multicenter double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Hepatology* 1998; 28: 374-378.
- Blei AT, Cordoba J. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1968-1976.
- Butterworth RF. Complications of cirrhosis III. Hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2000; 32:171-180.
- Cadranel JF, Lebiez E, Di Martino V, Bernard B, et al. Focal neurological signs in hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: an underestimated entity? *Am J Gastroenterol* 2001; 96:515-518.
- Cordoba J, Blei AT. Treatment of hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1429-1439.
- Gonzalez-Abraldes J, Mas A. Encefalopatía hepática, patógenia y formas clínicas. *Medicine* 2000; 8:508-515.
- Hartmann IJ, Groeneweg M, Quero JC et al. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:2029-2034.
- Haussinger D. Pathogenesis and treatment of chronic hepatic encephalopathy. *Digestion* 1998; 59:25-28.
- Hermenegildo C, Montoliu C, et al. Chronic hyperammonemia impairs the glutamate-nitric oxide-cyclic GMP pathway in cerebellar neurons in culture and in the rat in vivo. *European J Neuroscience* 1998; 10:3201-3213.
- J E J Krige, I J Beckingham. ABC of diseases of liver, pancreas and biliary system: ascitis, encephalopathy and other conditions. *BMJ* 2001; 322:416-418.
- Fernandez J, Mas A. Tratamiento de la encefalopatía hepática, fármacos y mecanismos de acción. *Medicine* 2000; 10:516-521.
- Kramer L, Bauer E, Gendo A, et al. Neurophysiological evidence of cognitive impairment in patients without hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:162-166.
- Lee JH, Seo DW, Lee YS, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) findings for the brain in patients with liver cirrhosis reflect the hepatic functional reserve. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2206-2213.
- Patiño JF. Fisiopatología y tratamiento de la hipertensión portal. En: *Lecciones de Cirugía*. Por JF Patiño. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Bogotá, 2001.
- Romero Gómez M, Boza F, García E, et al. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterology* 2001; 96: 2718-2723.
- Stauch S, Kircheis G, Adler G et al. Oral L-ornitine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study. *J Hepatol* 1998; 25:856-864.
- Hooker J, Gómez C. Encefalopatía hepática. En: *Terapéutica en Hepatología*. 1º edición. Asociación Colombiana de Hepatología. Bogotá, 2001.