

Encefalopatía hepática (EH)

Definición

La encefalopatía hepática (EH) es una condición grave, progresiva pero potencialmente reversible caracterizada por un espectro de anormalidades neuropsiquiátricas y desórdenes motores que se observan en pacientes con disfunción hepática de diferentes grados, después de la exclusión de otras causas conocidas de enfermedad cerebral. (2)

La encefalopatía hepática es un tipo de encefalopatía metabólica. Se define como una alteración del sistema nervioso central secundaria a insuficiencia hepática o a derivación de sangre de origen portal al torrente circulatorio sistémico sin pasar por el lecho hepático (derivación portosistémica). (1)

Antecedentes

No se considera una entidad nueva. Desde tiempos muy remotos se hicieron las primeras observaciones de alteraciones en el comportamiento relacionadas con enfermedad hepática. Hipócrates (460-375 a.C.) observó el comportamiento extraño de un hombre con ictericia que a veces no se le entendía, y mostraba un comportamiento agresivo, supuso que la causa era la bilis negra del hígado enfermo que subía a la cabeza del paciente; se reconoció por primera vez la relación entre las enfermedades hepáticas crónicas y el sensorio.

Fueron Nencki y Pavlov en 1893 quienes efectuaron un experimento en perros y describieron por primera vez las consecuencias neuropsicológicas del cortocircuito entre la vena cava inferior y la vena porta utilizando la técnica quirúrgica descrita antes por Eck en 1879 (fístula de Eck). (2)

Clasificación

Según la anormalidad hepática, la EH se puede dividir en tipo A (asociada con enfermedad hepática aguda), tipo B (asociada con bypass portosistémicos sin enfermedad hepatocelular intrínseca) y tipo C (asociada con cirrosis e hipertensión portal y/o cortocircuitos portosistémicos). (2)

Patogénesis

Se han propuesto varias hipótesis para explicar la patogénesis de la encefalopatía hepática (falsos neurotransmisores, hipótesis GABA, tóxica). Ninguna de ellas permite explicar los diversos aspectos

de la misma. El factor patogénico fundamental es el acceso de sustancias provenientes de la circulación portal al torrente circulatorio, que tendrían efecto tóxico en el sistema nervioso central, donde ocasionarían alteraciones de la neurotransmisión. (1)

La EH corresponde a una encefalopatía metabólica reversible y se relaciona con varios grados de edema cerebral. Es causada por el efecto que ejercen en el cerebro sustancias que en situaciones normales son adecuadamente metabolizadas por el hígado. Su patogénesis es multifactorial e incluye varias hipótesis, algunas de las cuales se han comprobado en estudios realizados en animales y humanos. (2)

Hipótesis del amonio

El amonio se considera central en la patogénesis de la EH desde hace más de 100 años. A pesar de que en el pasado ya se habían realizado observaciones acerca del amonio y la enfermedad hepática, fue en 1952 cuando Phillips et al describieron alteraciones en el comportamiento y un síndrome de coma hepático inminente en cirróticos a los que se les administraron ciertas sustancias nitrogenadas, con lo que comenzó la consolidación de la hipótesis del amonio.

En 1991, Lockwood y colaboradores publicaron la primera evidencia de la relación entre el amonio y la patogénesis de la EH utilizando tomografía por emisión de positrones con amonio marcado (^{13}N); demostraron que la captación de amonio por el cerebro de los pacientes con EH era significativamente más alta que en voluntarios sanos, y que las concentraciones arteriales de amonio podían incrementar la captación de amonio por el cerebro mediante un incremento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica al amonio.

En 1999 Clemmesen y colaboradores demostraron que un amonio arterial $>150 \mu\text{mol/L}$ en pacientes con insuficiencia hepática aguda predecía una alta probabilidad de muerte por herniación cerebral.

Hipótesis de la inflamación cerebral por amonio y glutamato

En la disfunción hepática, la síntesis de urea está deteriorada y el cerebro se convierte en una de las vías más importantes de destoxicación de amonio. Los astrocitos que proporcionan el soporte físico y nutricional a las neuronas también eliminan amonio mediante la síntesis de glutamina por amidación del glutamato. La hiperamonemia provoca una acumulación de glutamina en los astrocitos y ésta a su vez produce estrés osmótico, y los astrocitos comienzan a hincharse. Esto último se ha probado

mediante ensayos en humanos utilizando imagen por resonancia magnética (IRM) y midiendo la disminución de la proporción de transferencia de la magnetización cerebral, lo que indica aumento del agua cerebral. Se correlacionaron los hallazgos con la función neuropsicológica y se observó que las anormalidades eran revertidas después del trasplante hepático. (2)

Neurotoxinas

Se ha propuesto que la insuficiencia hepática conduciría al incremento de diversas sustancias que modificarían el metabolismo de diversos neurotransmisores, lo cual tendría un efecto neurotóxico.

El amoníaco reúne varios de los requisitos para ser considerado el principal responsable de la encefalopatía hepática: a) las medidas terapéuticas que disminuyen el amoníaco plasmático mejoran la encefalopatía hepática; b) el mecanismo de acción de diversos factores precipitantes puede explicarse a través de un incremento de los valores de amoníaco plasmático; c) el amoníaco es una toxina que procede principalmente del colon y es en gran parte producida por la flora intestinal, y d) la concentración de amoníaco en sangre portal es elevada y sufre una intensa extracción hepática. Sin embargo, no existe una buena asociación entre los valores plasmáticos de amoníaco y los grados de encefalopatía hepática, hecho que podría explicarse por diferencias en el acceso de amoníaco al sistema nervioso central.

Las benzodiazepinas naturales son sustancias que se unen al receptor GABA que se han encontrado en el plasma, en el líquido cefalorraquídeo y en el tejido cerebral de pacientes con insuficiencia hepática. Se ha propuesto que estas sustancias, que podrían originarse en el sistema nervioso a partir de precursores sintetizados por la flora intestinal, activarían la neurotransmisión inhibitoria GABA y serían los causantes de la disminución del nivel de conciencia. Sin embargo, se considera que estas sustancias sólo tienen una participación leve en la encefalopatía hepática, porque la administración de antagonistas competitivos del receptor GABA tiene efectos beneficiosos únicamente en una proporción baja de pacientes.

El manganeso se acumula en el tejido cerebral, especialmente en los ganglios de la base, donde originaría el característico incremento de la señal T1 que se observa en la resonancia magnética. A semejanza de la intoxicación crónica por manganeso, este sería responsable de los síntomas extrapiramidales que se observan en la encefalopatía hepática crónica. El manganeso se excreta en condiciones normales por la bilis. Se ha demostrado que su concentración plasmática y cerebral se

incrementa por efecto de la derivación de sangre portosistémica y que se acumula de forma preferente en el núcleo pálido. (1)

Cuadro clínico

Encefalopatía aguda

Es la forma más habitual de presentación. Se suele observar en pacientes con cirrosis hepática en el contexto de un proceso intercurrente que desencadena la encefalopatía. Las manifestaciones corresponden a las de un síndrome confusional agudo que puede progresar hasta el coma. El cuadro suele iniciarse con cambios de la personalidad, a los que siguen trastornos y cambios bruscos en el humor, con iras repentinas y euforias injustificadas; con frecuencia se asocian trastornos del sueño, con somnolencia diurna e insomnio nocturno. La disminución de la capacidad intelectual y la desorientación temporoespacial son circunstancias frecuentes que pueden seguirse de trastornos del comportamiento con conductas que son en ocasiones grotescas (lavarse las manos en la sopa, orinar en lugares inapropiados). En otras ocasiones predomina la ideación delirante con síntomas paranoicos, hipomaníacos, alucinatorios o megalomaníacos.

Entre los cambios neuromusculares, el *flapping tremor* (asterixis o temblor aleteante) es el más frecuente y característico. Para su exploración se indica al paciente que coloque las manos en hiperflexión dorsal, con los dedos abiertos, posición en la que se observan movimientos irregulares y desordenados de flexión y extensión en las articulaciones de la muñeca y metacarpofalángicas. Estos movimientos responden a pérdidas momentáneas del tono postural, con incapacidad de mantener la actitud, y no deben confundirse con un temblor de cualquier otra naturaleza. La asterixis puede también observarse en pies y lengua y, en casos extremos, en cualquier otro músculo sometido a tensión. Este signo, aunque muy característico, no es patognomónico de la encefalopatía hepática, ya que puede observarse también en otras encefalopatías metabólicas. Otras manifestaciones neuromusculares frecuentes son presencia de hiperreflexia, temblor intencional, disartria o ataxia.

El coma hepático es el grado extremo de la encefalopatía hepática. El nivel de conciencia disminuye hasta que se anula y el paciente entra en un sueño profundo, con respuesta débil o ausente ante los estímulos; los reflejos tendinosos pueden estar inicialmente exaltados, pero en los casos graves aparecen abolidos. Es frecuente la presencia del signo de Babinski; el flapping desaparece y se instauran midriasis y, a menudo, movimientos oculares erráticos; en ocasiones pueden aparecer crisis

convulsivas, favorecidas por la alcalosis. En otras ocasiones, el coma hepático es tranquilo y simula un sueño fisiológico. Puede haber respiración de Kussmaul o de Cheyne-Stokes y, por último, apnea. Ninguno de estos elementos es específico del coma hepático, cuyo diagnóstico se establece por la historia clínica y por los signos que delatan la hepatopatía causal. El denominado *fetor hepático* sólo se advierte en algunos pacientes hepatópatas con encefalopatía, pero su percepción constituye un signo clínico de indudable valor orientativo.

Debido a la variedad de las manifestaciones y al carácter fluctuante de las mismas, se utiliza un índice clínico para graduar la gravedad del episodio agudo que abarca desde las manifestaciones más leves hasta el coma. (1)

La clasificación de Trey (también denominada de Conn) es la más empleada:	
<i>Grado I.</i>	Euforia-depresión. Desorientación temporoespacial. Dificultad en el habla. Insomnio nocturno-somnolencia diurna. Flapping tremor presente pero ocasional.
<i>Grado II.</i>	Acentuación de los signos del grado I. Trastornos del comportamiento. Somnolencia intensa. Flapping tremor evidente.
<i>Grado III.</i>	Pérdida de conciencia (somnolencia constante y profunda, que responde sólo a estímulos intensos). Lenguaje incomprensible. Flapping tremor a menudo inexplorable por falta de colaboración del paciente.
<i>Grado IV.</i>	Coma profundo.

Fetor hepático: Es un olor particular, descrito a veces como agridulce (olor a ratón) que se observa en el daño hepático crónico importante, especialmente cuando hay gran circulación colateral. Su origen es presumiblemente gastrointestinal, ya que disminuye con la evacuación intestinal o con el cambio de flora. Se ha detectado la presencia de mercaptanos en orina de pacientes con fetor. Puede derivar de la metionina, cuyo proceso de demetilación está inhibido en el daño hepático crónico.

Encefalopatía crónica

Este tipo de encefalopatía se suele presentar en pacientes con cirrosis hepática y función hepatocelular relativamente preservada, pero con grandes comunicaciones portosistémicas espontáneas o quirúrgicas, las cuales constituyen el factor predominante de su patogenia («encefalopatía portosistémica»). En esta situación, los síntomas predominantes son disminución de la atención, apraxia, desorientación y pérdida de capacidad intelectual. También es frecuente la bradicinesia; puede haber rigidez, pero es raro el temblor parkinsoniano.

Estas manifestaciones se instauran de manera lenta y progresiva, con posibles exacerbaciones, a menudo sin factores precipitantes. Su curso es crónico y rebelde, ya sea en forma de episodios muy frecuentes de encefalopatía separados por otros de normalidad neurológica (encefalopatía crónica recurrente) o en un estado de encefalopatía permanente (encefalopatía crónica persistente). En algunos casos puede desarrollarse paraplejía espástica sin afección sensitiva por desmielinización de los cordones laterales de la médula (mielopatía hepática) o un síndrome indistinguible de la enfermedad de Parkinson. (1)

Exploraciones complementarias

Después de excluir enfermedad cerebral previa o aguda se valora al paciente mediante examen neurológico, escala de coma de Glasgow y se utilizan los criterios de West-Haven para ubicar al paciente en el grado de encefalopatía (del I al IV).

Análisis de laboratorio

Proporcionan datos poco específicos, que son útiles para detectar la presencia de una enfermedad hepática y demostrar la existencia de factores desencadenantes, pero no permiten establecer el diagnóstico de encefalopatía hepática. La amonemia, arterial o venosa, es un parámetro poco fidedigno, ya que sus variaciones no siempre son paralelas al grado de encefalopatía. (1)

La determinación de amonio sanguíneo no correlaciona con los grados de EH, y en 10 a 15 % de los pacientes con EH no se encuentra elevado (2)

Pruebas neurofisiológicas

El electroencefalograma y los potenciales evocados (visuales, auditivos o somatoestésicos) son pruebas sensibles para detectar la encefalopatía hepática.

Pruebas de neuroimagen

La principal utilidad de la tomografía computarizada y de la resonancia magnética cerebral es descartar lesiones cerebrales de otro origen (hematoma cerebral, encefalitis).

Tratamiento: opciones de manejo disponibles y su eficacia

Una inercia clínica frecuente es asumir que todo sujeto con encefalopatía tiene una evolución grave si éste no mejora en dos o tres días. Primero que nada, en la sala de urgencias se debe investigar sobre las diferentes causas de encefalopatía, identificar la insuficiencia hepática aguda y factores precipitantes de EH crónica.

De suma importancia son las medidas de soporte, restaurar el desequilibrio hidroelectrolítico y cuidar el mantenimiento de los líquidos, prevenir la aspiración, realizar intubación protectora en casos de EH grados III y IV, y estar al pendiente de los cambios en la presión intracraneal para instalar una terapia oportuna o preventiva en caso de hipertensión intracraneal. La hipertensión intracraneal en un paciente con encefalopatía hepática contraindica el trasplante hepático.

Los abordajes terapéuticos en la EH están dirigidos a reducir la producción bacteriana de amonio y/o aumentar su eliminación. El objetivo de esta sección es evaluar las terapias farmacológicas actualmente disponibles para el manejo preventivo y/o terapéutico de la EH. (2)

Disacáridos no absorbibles

Los disacáridos no absorbibles se recomiendan como la terapia de primera línea en las guías actuales. Los disacáridos permanecen sin digerir hasta que llegan al colon, en donde su función es inhibir la producción bacteriana de amonio y atraparlos en forma de amoniaco no absorbible en la luz intestinal. (2)

La lactulosa y el lactitol son disacáridos sintéticos para los cuales el intestino humano carece de disacaridasa. Llegan intactos al colon donde, por acción de la flora sacarolítica, se desdoblan, para producir ácido láctico, con el consiguiente descenso del pH intraluminal; ello determina una disminución de la absorción del amoniaco y un aumento de su eliminación fecal. Ambos originan además un incremento del volumen fecal y facilitan la deposición; pueden producir flatulencia y molestias gastrointestinales. Debe tenerse en cuenta que pueden provocar diarrea y deshidratación, por lo que deberá vigilarse que ello no provoque alteraciones hidroelectrolíticas que agraven la encefalopatía. Las dosis de lactulosa en los casos agudos es de 15-30 mL cada 4-6 h; la dosis óptima de mantenimiento para tratamientos prolongados es la que produce dos deposiciones pastosas diarias. El lactitol se presenta en forma de sobres que contienen polvo cristalino. La dosis es de 1 o 2 sobres

de 10 g cada 8 h, y luego 1 o 2 sobres diarios o la dosis que produce, al igual que la lactulosa, dos deposiciones diarias. (1)

Antibióticos

La meta de la terapia con antibióticos en el tratamiento de la EH es reducir la cantidad de bacterias entéricas productoras de amonio. Aunque la eficacia de los antibióticos con asimilación sistémica ha sido demostrada, los efectos adversos y la preocupación sobre su seguridad han limitado su uso. (2)

La rifaximina y otros antibióticos (metronidazol, vancomicina, neomicina) han mostrado efectos beneficiosos sobre la encefalopatía hepática. Su principal beneficio se da en la prevención de la recurrencia, administrados en combinación con disacáridos no absorbibles. Se cree que el mecanismo de acción incluye la disminución de amoníaco generado en el intestino. De los diversos antibióticos se prefiere la rifaximina, porque es sobre la que se tiene más experiencia y mejores resultados de tolerancia a largo plazo. La neomicina ha demostrado una eficacia similar a la lactulosa a corto plazo, pero el tratamiento prolongado con neomicina (un aminoglucósido) u otros antibióticos puede resultar tóxico. (1)

Otras terapias: Ornitina-aspartato

La L-ornitina-L-aspartato (LOLA) disminuye los valores séricos de amonio al proveer los sustratos para la conversión metabólica intracelular del amonio a urea y glutamina (hígado, músculo y cerebro)

Flumazenil El uso de este antagonista del receptor de benzodiazepinas se basa en la hipótesis del GABA-benzodiazepinas. (2)

Nutrición

Actualmente se considera que la presencia de encefalopatía hepática no debe ser un motivo para modificar la dieta. Debe evitarse la administración de dietas hiperproteicas, porque podrían inducir hiperamonemia y precipitar encefalopatía. Si es necesario para mejorar el estado nutricional, el incremento de proteínas debe realizarse de forma progresiva y bajo supervisión continuada.

Durante el episodio de encefalopatía aguda se suspende la ingesta oral y se administran soluciones glucosadas por vía parenteral. En la mayoría de los casos se produce una recuperación de la encefalopatía en pocos días y es posible reintroducir la ingesta oral. En pacientes con cirrosis hepática

se considera que es necesario un aporte proteico elevado (0,8-1,2 g/kg de peso y día) para conseguir un balance nitrogenado estable. Si Para la misma cantidad de nitrógeno, las proteínas vegetales y las derivadas de la leche son menos amoniogénicas que la carne. En las proteínas vegetales se cree que el efecto beneficioso se debe en parte a su elevado contenido en fibra.

Los preparados nutricionales ricos en aminoácidos de cadena ramificada pueden ser útiles en algunos pacientes con encefalopatía hepática crónica y mala tolerancia a las proteínas de la dieta. Estos preparados tienen efectos anticatabólicos, probablemente por sus efectos energéticos en el músculo, y a través de este mecanismo podrían favorecer la disminución de la amonemia. (1)

Pronóstico

El pronóstico en EH aguda es malo, con una letalidad de 80 a 85% que puede disminuir o aumentar dependiendo de la gravedad y de la velocidad de destrucción del parénquima hepático. Según lo reportado en la literatura, en los episodios agudos de la enfermedad crónica mueren 10 a 20% de los pacientes con EH grado I, 40 a 50% en grado II y 80 a 90% en los grados III y IV (2)

BIBLIOGRAFIA

1. P. Farreras Valentí y C. Rozman “Medicina Interna, Enfermedades Del Aparato Digestivo Gastroenterología y hepatología” (2014) Elsevier España, S.L. Capitulo 22, pag.223.
2. Eduardo Pérez Torres, Juan Miguel Abdo Francis, Fernando Bernal Sahagún y David Ker shenobich Stalnikowitz “Gastroenterología” (2012) Hospital General de México, Editado por McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V. Capitulo 55, pag.451.