

## Diagnóstico y tratamiento de la Encefalopatía Hepática

### Diagnosis and Treatment of hepatic encephalopathy

Castellón Jimenez Jaime<sup>1</sup>, Castro Kenia Vanesa<sup>1</sup>, Sánchez Juan Carlos<sup>2</sup>

#### RESUMEN

La encefalopatía hepática es un síndrome neuropsiquiátrico complejo que se observa con gran frecuencia en el paciente con cirrosis hepática crónica. El aspecto fundamental en su fisiopatología es el acceso de sangre del territorio portal a la circulación sistémica. Esto causa la exposición del cerebro a concentraciones elevadas de sustancias tóxicas, principalmente el amonio, que provocan alteraciones en los astrocitos y defectos en la neurotransmisión.

El diagnóstico se establece al demostrar manifestaciones neurológicas compatibles, signos de enfermedad hepática y haber descartado otras enfermedades neurológicas que pueden ocasionar manifestaciones similares.

El manejo de la encefalopatía hepática se basa en mantener y minimizar complicaciones médicas del paciente con cirrosis hepática, en corregir los factores precipitantes. En la actualidad se están investigando una serie de moléculas que afectan al metabolismo del amoniaco y que podrían tener un papel en la terapéutica como son la lactulosa y la L-Ornitina y L-Aspartato.

#### ABSTRACT

Hepatic encephalopathy is a complex neuropsychiatric syndrome seen with great frequency in patients with chronic liver cirrhosis. The main aspect in its pathophysiology is the access from portal blood to the systemic circulation. This causes the brain's exposure to high concentrations of toxic substances (especially ammonia) which cause changes in astrocytes and defects in neurotransmission.

The diagnosis is established by demonstrating compatible neurological, signs of liver disease and having ruled out other neurological diseases that can cause similar manifestations.

The management of hepatic encephalopathy is based on maintaining and minimizing medical complications of patients with liver cirrhosis and correcting precipitating factors. Currently, they are researching a series of molecules that affect the metabolism of ammonia and could play a role in therapy such as lactulose and L-Ornithine and L-aspartate

#### INTRODUCCIÓN

La encefalopatía hepática (EH) es un síndrome neuropsiquiátrico complejo secundario a insuficiencia hepatocelular y/o derivación sanguínea portosistémica<sup>1,2</sup>. En los últimos años ha cobrado un interés renovado el papel del amoniaco en el desarrollo de la EH<sup>3,4</sup>. Se conoce mejor su metabolismo en pacientes con cirrosis hepática y se han propuesto nuevos mecanismos por los que se explica la disfunción cerebral<sup>4,5</sup>. Para lo cual pertenece al grupo de las encefalopatías metabólicas, y se caracteriza por ser reversible una vez corregido el factor desencadenante o haber mejorado la función hepática<sup>6</sup> (Tabla 1). En la actualidad se están investigando una serie de moléculas que afectan al metabolismo del amoniaco y que podría tener un papel en la terapéutica<sup>7,8,9</sup>.

#### Etiología

A pesar de ser una patología muy frecuente y presentar características clínicas definidas, no se conoce la causa específica de la EH<sup>10</sup>.

#### Fisiopatología

Conceptualmente, la EH se produce a consecuencia del déficit de depuración de sustancias que ejercen un efecto nocivo sobre el sistema nervioso central. Estas sustancias alcanzan la circulación sistémica debido a la derivación de sangre porto sistémica o la presencia de una insuficiencia hepática<sup>6</sup>. De entre ellas, el amonio es la principal neurotóxina mejor caracterizada que puede llevar a una EH<sup>11</sup>.

#### Amonio:

Es un intermediario clave en el metabolismo de proteínas y nitrógeno, su manejo dinámico está bien definido, siendo el aparato gastrointestinal el sitio primario de su producción. Sobre todo del intestino delgado (85%) a través de la actividad de la glutaminasa intestinal; en este proceso interviene de manera predominante la sobrepoblación bacteriana a través de una permeabilidad intestinal incrementada<sup>5,12</sup>.

Los principales sistemas de neurotransmisión afec-

<sup>1</sup>Médicos generales egresados de la Universidad Mayor de San Simón  
<sup>2</sup>Médico del Instituto Gastroenterológico Boliviano Japonés

#### Correspondencia a:

Jaime Castellón Jimenez  
jaimecastellonjimenez@gmail.com

**Palabras clave:** Enfermedad Alzheimer, Virus herpes simple, Apolipoproteína E, Placa amiloide.

**Keywords:** Alzheimer disease, Herpes simplex virus, apolipoprotein E, Amyloid plaque.

**Procedencia y arbitraje:** no comisionado, sometido a arbitraje externo.

**Recibido para publicación:**  
4 de junio del 2013  
**Aceptado para publicación:**  
25 de junio del 2013

**Citar como:**  
Rev Cient Cienc Med  
2013; 16(1): 35-39

TIPO	DESCRIPCION
EPISÓDICA	Precipitada :con factor descompensante Espontanea :sin factor descompensante Recurrente: dos episodios de 1 año
PERSISTENTE	Defectos cognitivos que impactan negativamente en su funcionamiento social y ocupacional Leve: EH grado I Severa: EH grado II-IV
MÍNIMA	No tiene síntomas clínicamente reconocibles de disfunción cerebral

Tabla 1: Encefalopatía hepática asociada a Cirrosis hepática o tipo C  
Tomado de: Bustíos C. Hepatic encephalopathy. Acta Med Per 2007; 24(1):40-46

tados son el mediado por el Glutamato que constituye el principal neurotransmisor excitatorio del cerebro, que está presente en varios compartimientos, el glutamato en el compartimiento glial es un importante metabolito y está involucrado en la fijación de amonio en el cerebro<sup>7</sup>.

#### Ácido Gamma – Aminobutírico (GABA)

Es el principal neurotransmisor inhibitorio producido en el intestino y pasa al cerebro por shunts sistémico – portal. Las concentraciones excesivas de GABA en el sistema nervioso central (SNC) influyen en la disminución del nivel de conciencia<sup>13,17</sup>. El aumento del GABA en el SNC pone de manifiesto el fracaso del hígado para depurar eficazmente los aminoácidos precursores o eliminar el GABA.

Otro factor que puede influir en la aparición de EH es la presencia de benzodiazepinas endógenas, que actúan sobre el receptor GABA<sup>12,14</sup>.

Otras sustancias y metabolitos que pueden colaborar a la aparición de EH son:

Los mercaptanos que derivan del metabolismo intestinal de la metionina. El manganeso, una sustancia que se elimina por vía biliar y que se deposita en los ganglios de la base, donde ocasiona un incremento de señal T1 en la resonancia magnética<sup>10,15</sup>.

La depleción cerebral de dopamina y el desplazamiento de dopamina por estos neurotransmisores puede llevar a un deterioro en la neurotransmisión dopaminérgica<sup>5</sup>.

Otro elemento que ha cobrado especial importancia en la patogenia de la EH es la respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)<sup>16,17</sup>.

GRADO 1	Carencia trivial de conciencia Euforia o ansiedad Disminuida duración de atención Disminuida la capacidad para sumar
GRADO 2	Letargia o apatía Cambio ligero de personalidad Comportamiento inadecuado Reducida la capacidad para restar
GRADO 3	Somnolencia a semi-estupor, pero respondiendo a estímulos verbales Confusion Desorientación total
GRADO 4	Coma

Tabla 2: Clasificación clínica de la encefalopatía hepática según los criterios de West Haven\*

\* Modificado el artículo original de: Conn HO. Assessment of mental state. En: Conn HO, editor. The hepatic coma syndromes and lactulose, 1st edition. Baltimore. Williams & Wilkins: 1978:169-188.

## DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la EH se basa en la presencia de manifestaciones neurológicas compatibles, la demostración de signos de insuficiencia hepática y haber descartado otras causas de alteración mental. No existen datos de laboratorio o de neuroimagen que permitan confirmar el diagnóstico<sup>18,19</sup>.

#### Cuadro clínico

La EH engloba un amplio espectro de manifestaciones neuropsiquiátricas que van desde signos mínimos, sólo discernibles con pruebas psicométricas, hasta un estado de coma profundo<sup>20</sup>.

Para realizar un diagnóstico clínico de la EH se pueden utilizar los criterios de West-Haven, que consiste en una escala semi cuantitativa, la cual evalúa de manera subjetiva el estado mental, comportamiento, función intelectual, alteraciones de la conciencia, y la función neuromuscular de paciente<sup>16,20</sup>.

Organizando a la EH en diversos grados que oscilan entre normal, trastornos mentales leves y coma<sup>5</sup>. (Tabla 2).

El diagnóstico clínico de la EH conlleva una variabilidad inter e intra observador, sobre todo en la distinción entre los grados 0 y 120. En la práctica clínica, probablemente no se diagnostica un gran número de pacientes con una EH de grado 1 si se utilizan sólo los criterios de West Haven. Por eso se debe examinar la presencia de la EH de una manera sistemática, como se describe en la (Tabla 3)<sup>16</sup>.

## Pruebas de laboratorio

En todo paciente que se sospeche de EH debe efectuarse exámenes de laboratorio de rutina que debe estar constituido por: hemograma, glicemia, creatinina, nitrógeno ureico, ionograma, pruebas de función hepática, gasometría arterial, amoniaco en sangre<sup>4, 5, 17</sup>.

Ninguna prueba de laboratorio por sí sola hace el diagnóstico de EH.

## Pruebas neuropsicológicas

Para medir las anormalidades cognitivas en pacientes sin evidencia clínica de EH, se utilizan un gran número de pruebas neuropsicológicas que tienen como función identificar selectivamente anormalidades en áreas tales como la atención y la función motora fina que son característicos de la EH mínima<sup>19, 20</sup>.

La prueba de conexión numérica (Number Connection Test) es una de las pruebas psicométricas más utilizadas, sencilla y de bajo costo para el diagnóstico de la EH<sup>3, 17</sup>.

En esta prueba los pacientes deben conectar lo más rápidamente posible los números impresos en el papel, sucesivamente del 1 al 25. La puntuación de la prueba es el tiempo que necesita el paciente para realizarla, incluyendo el tiempo necesario para corregir todos los errores. Una puntuación baja significa una buena ejecución. Sin embargo, la interpretación de este resultado no es tan fácil como parece.

Dentro de otras pruebas se encuentran la prueba de símbolos digitales, la prueba del diseño de bloques, la prueba de Posner y paradigma de Sternber<sup>3, 17</sup>.

## Pruebas neurofisiológicas

El electroencefalograma (EEG) es el método diagnóstico más objetivo para la detección de la EH. Se organiza en 5 grados expresados con letras donde A es normal y E es coma, igual que la clasificación clínica<sup>4, 20</sup>.

El diagnóstico de la EH se establece con la presencia de más de 35% de frecuencia theta (lentificación progresiva fronto-parieto-occipital) en el EEG<sup>6</sup>.

**Diagnóstico diferencial:** Para distinguir el diagnóstico de otras patologías se debe realizarse con otra serie de procesos que cursan con intoxicación alcohólica aguda por ejemplo el Delirium tremens, síndrome de Wernicke-, trastornos hidroelectrolíticos, el hematoma subdural, lesiones ocupantes de espacio intracraneales. Las principales enfermedades que se deben considerar en el diagnóstico diferencial de la EH crónica se muestran en la (Tabla 4)<sup>5</sup>.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la EH consiste en mantener y dis-

GRADO 0	Ausencia de 3 de los siguientes: Patrón de sueño inverso Trastornos de memoria Errores en hacer cálculos Lentitud en el habla
GRADO 1	Presencia de $\geq 2$ de estas anomalías Patrón de sueño inverso Trastornos de memoria Errores en hacer cálculos Lentitud en el habla
GRADO 2	Presencia de $\geq 2$ de los siguientes: Letargia Desorientación en el tiempo Flapping tremor (asterixis)
GRADO 3	Presencia de $\geq 2$ de los siguientes: Una situación en la que hay que insistir al paciente a abrir los ojos o a ejecutar una orden Desorientación en sitio Desorientación en persona
GRADO 4	Coma

Tabla 3: Exploración sistemática para la clasificación clínica de la encefalopatía hepática\*

\*Modificado el artículo original de: Conn HO. Assessment of mental state. En: Conn HO, editor. The hepatic coma syndromes and lactulose, 1st edition. Baltimore. Williams & Wilkins: 1978:169-188.

minuir las complicaciones médicas del paciente con cirrosis hepática, en corregir los factores precipitantes<sup>10</sup>.

La mayoría de tratamientos se han diseñado para disminuir la concentración plasmática de amoniaco<sup>12</sup>.

**Medidas Generales:** Llevar un registro de los signos vitales, líquidos administrados y eliminados, evitando desbalances. Identificar y tratar factores que precipitan la EH. Evitar colocación de sondas que

### Abreviaturas utilizadas en este artículo:

EH= Encefalopatía Hepática  
GABA= Acido Gamma-Aminobutírico  
EEG= Electroencefalograma  
LOLA= Amonio-L-Onitina-L-Aspartato

	MANIFESTACIÓN DE SOSPECHA	PRUEBA DIAGNÓSTICA
Signos neurológicos focales, historia de traumatismo craneales	Signos neurológicos focales, historia de traumatismo craneales	TC o RMN
Infección (meningitis)	Leucocitosis y fiebre	Punción lumbar y cultivo
Otras encefalopatías metabólicas (uremia, hipoglucemia, desorden de electrolitos)	Historia clínica	Perfil bioquímico y medición de gases en sangre
Síndromes relacionados al etilismo (intoxicación aguda, síndrome de abstinencia, síndrome de Wernicke)	Historia de etilismo y estado confusional. Signos de ataxia y afección oculomotora.	Niveles séricos de alcohol o prueba terapéutica con tiamina en síndrome de Wernicke
Estado epiléptico		Electroencefalograma

Tabla 4: Diagnóstico diferencial de la EH

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

pueden ser factor de desarrollo de infecciones<sup>17</sup>.

#### **Dieta:**

En fases iniciales, no se aconseja una dieta especial, esta puede ser corriente con una cantidad adecuada de proteínas y en lo posible disminuir en uso de sal dependiendo el caso. Ya que la restricción proteica no mejora la evolución de la encefalopatía aguda<sup>6</sup>.

Proporcionar por menos 1 500 calorías al día. En formas leves de EH no es necesario restringir la proteínas, pero en el grado III y IV deben evitarse temporalmente y reiniciar con 10 – 20 gr. /día y aumentar gradualmente cada 5 días. No es recomendable sostener una ingesta de proteínas menor a 40 gr. Ya que se dará lugar a un balance nitrogenado negativo, por lo que se recomienda que la ingesta diaria deba ser 1,2 gr/kg/día<sup>17</sup>.

Una dieta con proteínas de origen vegetal es mejor tolerada que con proteínas animales. Debido al mayor contenido de fibra y bajos niveles de aminoácidos aromáticos.

Confieren mayor peso fecal que produce más evacuaciones y menor absorción de amoníaco<sup>5</sup>.

#### **DISMINUCIÓN EN LA PRODUCCIÓN DE AMONIACO INTESTINAL**

Los primeros tratamientos se administraron para la reducción en la producción de amonio intestinal. Con este objetivo se desarrollaron medicamentos que contraen la producción de amoniaco por la flora intestinal (disacáridos no absorbibles, antibióticos, fijadores metabólicos del amonio) y se recomendó acortar la ingesta de proteínas en la dieta. Por varias décadas se estuvo manejando el mismo protocolo. Sin embargo, han sido puestas en entre dicho ante la constatación que los datos de los estudios que comparaban disacáridos no absorbibles frente a placebo no demostraban la mejoría concluyendo que la reducción de proteínas en la dieta no resultaba en una mejoría de la encefalopatía hepática aguda<sup>18,19,20</sup>.

#### **DISACÁRIDOS NO ABSORBIBLES (LACTULOSA)**

Los disacáridos no absorbibles son moléculas constituidas por dos monosacáridos que no pueden ser absorbidas en el intestino delgado, debido a la ausencia de disacaridasas en la mucosa y llegan sin digerir al colon donde son metabolizadas por la flora intestinal sacarolítica<sup>2,5</sup>.

Se observaron dos preparados: lactulosa ( $\beta$ -galactosido-fructosa) y lactitol ( $\beta$ -galactosido-sorbitol). Ambos actúan de la misma forma, que radica en aumentar productos nitrogenados presentes en la luz intestinal a la flora bacteriana. Su acción se relaciona a la consecución de un pH ácido, que se consigue por

la generación durante su metabolismo bacteriano de ácidos grasos de cadena corta. El pH ácido desplaza el equilibrio del amoníaco hacia una mayor cantidad de ión amonio, al cual aumenta la permeabilidad de las mucosas. Ello tiene un efecto de atrapamiento que disminuye el paso de amoniaco al compartimento intra vascular, produciéndose la disminución de salida de amoniaco<sup>2,10</sup>.

Los disacáridos no absorbibles son fármacos con los que existe una gran experiencia clínica, son bien tolerados y seguros<sup>2,5,17</sup>.

Se pueden administrar por vía oral (40-90 g/día) en 2 ó 3 tomas al día. La dosis se ajusta hasta conseguir 2-3 deposiciones blandas al día<sup>10</sup>.

#### **ANTIBIOTICOS NO ABSORBIBLES**

La búsqueda de fármacos en el tratamiento de la EH se basa en los efectos de estos sobre la flora intestinal<sup>19</sup>.

Su efectividad está demostrada. Inhiben el desarrollo de la flora intestinal y por lo tanto la disminución en la producción de amonio<sup>17</sup>. Entre estos medicamentos se tiene:

-Neomicina 2-4g día, disminuye la producción de amonio intestinal. Sus efectos colaterales, como la ototoxicidad, nefrotoxicidad e hiperproliferación bacteriana (estafilococos).

-Metronidazol 500 mg V.O. cada 8 a 12 horas.

#### **FIJACIÓN METABÓLICA DEL AMONIO L-ORNITINA-L-ASPARTATO (LOLA)**

Es una sal estable de aminoácidos que contiene: ornitina y ácido aspártico.

La LOLA es utilizada como una eficaz alternativa en el manejo de la encefalopatía hepática al reducir la absorción sistémica de amonio estimulando el ciclo de la urea y síntesis de glutamina como forma de eliminación de amonio<sup>1</sup>.

El amonio es convertido a urea por el cual es sometido a un ciclo donde se combina el amonio con glutamato dando lugar a la glutamina. La LOLA activa la degradación de amonio donde estimula la síntesis de urea y glutamina en el hígado. La síntesis de urea es un paso irreversible y específico del hígado se produce en los hepatocitos periportales. L-ornitina activando la enzima carbamoil-fosfato sintetasa necesaria para este ciclo. Dado que L-ornitina es también un precursor de urea, activando el ciclo de la urea, también contribuye a una detoxificación permanente de amonio<sup>10</sup>. La administración de LOLA aumenta la detoxificación de amonio en el cerebro y los músculos mediante el incremento de la producción de glutamina. Este mecanismo es muy importante, sobre todo si nos encontramos en presencia de una extensa red

venosa colateral que reduce aún más la posibilidad de detoxificación de amonio por un hígado dañado. Su administración puede ser oral o intravenosa. Para los grados de encefalopatía II a IV, se recomienda 10 a 30 g cada ocho horas; y para el caso de la vía parenteral de 10 a 40 g cada ocho horas<sup>17</sup>.

La utilización de LOLA para el tratamiento de EH grado II a IV permite disminuir o revertir esta condición en menor tiempo, por lo tanto también la estancia intrahospitalaria<sup>1</sup>.

## REFERENCIAS

1. Abdo JM, Pérez JL, Hinojosa A, Hernández JR. **Disminución de la estancia hospitalaria con el uso de L-ornitina L-aspartato (LOLA) en pacientes con encefalopatía hepática.** *Rev de Gastroenterol Mex.* 2010; 75(2): 135-41.
2. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. **Disacáridos no absorbibles para la encefalopatía hepática.** En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
3. Bosques FJ, Gaytán JO. **¿Cómo prevenir la encefalopatía hepática?** *Med. Univer.* 2009; 11(43):122-8.
4. Bosques FJ, et al. **Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la encefalopatía hepática. Fisiopatología y diagnóstico.** *Rev Gastroenterol Mex*, 2009; 74(2):164-69.
5. Bustíos C. **Hepatic encephalopathy.** *Acta Med Per* 2007; 24(1):40-46.
6. Córdoba H, Córdoba J. **Encefalopatía Hepática.** *Medicine.* 2008; 10(11):713-19.
7. Debbie L, Shawcross, Shabnam S, Shabbir, Nicholas J, Taylor, Robin D. **Ammonia and the Neutrophil in the Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis.** *HEPATOLOGY* 2010; 51(3):1062-69.
8. Farreras. *Med. Interna* 14ª Edición Parte II. Cap. 40. **Insuficiencia hepática aguda grave y encefalopatía Hepática.**
9. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei T. **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(3): 716-21.
10. García R, Córdoba J. **Actualización en el tratamiento de la encefalopatía hepática.** *Rev. Esp Enferm Dig* 2008; 100(10): 637-44.
11. Gavilanes A, Cedeño R, Carló M. **Efficacy of lactulosa/L-ornitina- L-aspartate combined therapy vs. lactulose in hyperammonemic hepatic encephalopathy: a retrospective study at "Luis Vernaza" hospital, Guayaquil, Ecuador. From January 2006 to December 2010.** *Rev. Med. FCM-UCSG.* 2010; z 16 (4): 257-65.
12. Harrison. *Med. Interna* 16ª Edición parte II. Cap. 288. **Hepatopatía Alcohólica.**
13. Irfan Ahmad, Anwaar A. **L-Ornithine-L-Aspartate Infusion Efficacy in Hepatic Encephalopathy.** *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan* 2008; 18 (11): 684-87.
14. Jiang Q, Jiang X H, Zheng M H, Chen Y P. **L-Ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis.** <http://www3.interscience.wiley.com/journal/121419710/abstract>.
15. Mojica M. **Guías para manejo de urgencias.** Cap. XI. **Encefalopatía hepática.**
16. Prakash R, Mullen K. **Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy.** *D. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 7: 515-25.
17. Saravia J, **enfermedades gastrointestinales hepatobiliares y pancreáticas**, 1 edición, cap.8, complicaciones de la cirrosis hepática.
18. Soárez PC, Oliveira AC, Padovan J, Parise ER, Ferraz MB. **A critical analysis of studies assessing L-ornithine-L-aspartate (LOLA) in hepatic encephalopathy treatment.** *Arq Gastroenterol.* 2009; 46(3): 241-47.
19. Stephen M. Riordan, M.D, Roger Williams, M.D. **Treatment of hepatic encephalopathy.** *The New England Journal of Medicine.* 1997; 337(7): 473-79.
20. Torre A. **Encefalopatía hepática.** *Rev Gastroenterol Mex.* 2010; 75(1): 190-92.