

CLASIFICACION (Tabla 1)

La encefalopatía hepática puede subdividir-

se clínicamente en tres grupos (aguda, intermedia y crónica), dependiendo de la duración y la rapidez de instalación del cuadro.

TABLA 1
Clasificación de la Encefalopatía Hepática

TIPO	CARACTERISTICA	FACTORES PRECIPITANTES	MORTALIDAD (%)
Aguda	Necrosis hepatocelular aguda	Hepatitis viral Hepatitis alcohólica Drogas (halotano) Intoxicación por paracetamol	80
Intermedia	cirrosis + causa precipitante	Desequilibrio hidroelectrolítico Hemorragia Paracentesis Diarrea y vómito Anestesia y cirugía Exceso de alcohol Sedantes Infecciones Estreñimiento	20-30
Crónica	Encefalopatía crónica portosistémica	Cortocircuito portosistémico: - Espontáneo - Quirúrgico Proteínas en la dieta Bacterias del colon	Hasta 100

Aguda

Generalmente se presenta asociada a necrosis hepatocelular severa como la de las hepatitis virales fulminantes. El pronóstico de la hepatitis viral complicada con encefalopatía severa es muy malo, con una mortalidad del 85%. Otras formas de necrosis hepática que se están reconociendo con frecuencia creciente, incluyen la hipersensibilidad del halotano y la intoxicación por paracetamol. El pronóstico es algo mejor en estos casos, con un porcentaje de mortalidad del 50%. Es muy raro que la encefalopatía hepática aguda complique a las enfermedades hepáticas crónicas.

Intermedia

Esta es la forma de encefalopatía que se ve más frecuentemente en cirróticos. El paciente sufre episodios de encefalopatía de frecuencia,

duración y severidad variables. En este tipo, el médico a veces encuentra un factor corregible que ha precipitado la encefalopatía, como ingesta alcohólica, alteración hidroelectrolítica o sangrado gastrointestinal. A menudo el tratamiento de los factores predisponentes hace desaparecer la encefalopatía, en cuyo caso el pronóstico puede ser relativamente bueno, dependiendo de la magnitud de la enfermedad de fondo.

Crónica

La encefalopatía hepática crónica es un desorden raro, pero interesante. Por definición, el paciente tiene persistente evidencia clínica, sicométrica o electroencefalográfica de encefalopatía. Con frecuencia estos pacientes han sido sometidos a una operación de derivación portosistémica, pero podría no existir el antecedente quirúrgico y haberse formado el

cortocircuito en forma espontánea¹. Según Mutchnick et al⁴ el 20% de los pacientes con anastomosis porto-cava desarrollan severa encefalopatía hepática crónica.

MANIFESTACIONES CLINICAS (Tabla 2)

La encefalopatía hepática aguda está caracterizada por anomalías del comportamiento y del nivel de conciencia. Estos cambios, principalmente en estadios iniciales, pueden pasar desapercibidos a no ser que se busquen especialmente y se comprenda su significado. Por tanto, el paciente con hepatitis viral que está bastante letárgico, confuso o irritable, debiera ser vigilado muy de cerca y si estos signos se atribuyen a encefalopatía hepática (un EEG puede ayudar a hacer el diagnóstico), debiera iniciarse un régimen terapéutico apropiado. El encontrar aleteo en las manos o fetor hepaticus, es evidencia útil que confirma la encefalopatía. Al progresar ésta, pueden haber manifestaciones más marcadas, ya sean de manía o de apatía. El cuadro puede ser dominado por comportamiento agresivo o agitación. Mayor deterioro con confusión, somnolencia y estupor, significan grados más severos de encefalopatía. El paciente puede mostrar signos de compromiso piramidal con hiperreflexia, espasticidad, clonus y respuesta plantar extensora (a menudo intermitente). La rigidez en rueda dentada puede deberse a disfunción extrapiramidal. También pueden presentarse contracturas musculares, convulsiones y opistótonos. Eventualmente puede llegarse al coma, presentando hasta actitud de descerebración en los estados profundos. Para evaluar el pronóstico y la respuesta al tratamiento, es útil clasificar la encefalopatía hepática de acuerdo a la severidad, juzgada por el nivel de conciencia. El siguiente es el sistema usado en el Royal Free Hospital de Londres⁵:

- Estadio I : Confusión. Lenguaje lento.
- Estadio II : Somnolencia.
- Estadio III : Estupor. Responde órdenes simples.
- Estadio IV : Coma.
- Estadio V : Coma profundo sin respuesta a estímulos dolorosos ni movimientos espontáneos.

Los anteriores parámetros clínicos se aplican igualmente a la encefalopatía intermedia, excepto en la presencia de hepatopatía crónica que puede manifestarse por signos como ascitis,

hepato y/o esplenomegalia. Aquí generalmente la encefalopatía no es tan severa como en la necrosis hepática aguda y si el paciente pasa al estadio IV o V, este deterioro es mucho más lento, tomando días y no horas en evolucionar. En este tipo de encefalopatía es donde resulta especialmente importante identificar cualquier factor precipitante (Tabla 3).

TABLA 2
*Manifestaciones clínicas de la
Encefalopatía Hepática*

Corticales:	Conciencia alterada Cambios de personalidad Anormalidades síquicas Deterioro intelectual
Extrapiramidales incluyendo cerebelo:	Disartria Ataxia Temblor Rigidez en rueda dentada Otras manifestaciones de parkinsonismo
Espinales:	Espasticidad Paraplejia

TABLA 3
*Sustancias incriminadas en la génesis de la
Encefalopatía Hepática*

Amonio
Falsos transmisores neuroquímicos
Acidos grasos de cadena corta
Metionina y otros aminoácidos
Metabolitos del triptofano: indoles y escatoles
Hormonas en sangre portal

En muchos aspectos la encefalopatía hepática crónica es una condición clínica diferente de la aguda y la intermedia. La mayoría de los pacientes tienen una cirrosis inactiva muy bien compensada y presentan un problema más de tipo neurológico que hepático. Otra diferencia especialmente con respecto de la intermedia, radica en la ausencia de factores precipitantes reversibles. La similitud del cuadro

clínico con otros síndromes cerebrales orgánicos crónicos, llevaron al uso del término "degeneración hepatocerebral adquirida" (no wilsoniana) por Victor et al⁶ en su clásico trabajo. Con frecuencia el paciente se presenta con problemas corticales como somnolencia o confusión intermitentes, alteración del ritmo del sueño, pérdida del interés en la apariencia general, comportamiento agresivo o paranoide y con alguna frecuencia, alteración del intelecto. Más raramente la disfunción extrapiramidal y/o cerebelar lleva a temblor (de reposo o intencional), rigidez, habla entrecortada, coreoatetosis, ataxia de la marcha o incoordinación de los miembros. Los haces piramidales dan hiperreflexia, espasticidad y en los casos más severos, paraplejía. Recientemente se ha demostrado que los cirróticos pueden tener función autonómica alterada⁷. Esto puede corresponder a una manifestación de mayor daño neurológico del hasta ahora aceptado en algunas enfermedades hepáticas.

FACTORES PRECIPITANTES

(Tabla 1)

La encefalopatía hepática puede ser precipitada por una complicación de la hepatopatía de fondo, como en casos de sangrado digestivo, o en muchos casos por el médico tratante cuando indica sedantes, diuréticos, anestesia o cirugía. El manejo adecuado de la encefalopatía hepática incluye una actitud vigilante para evitar tales factores. El sangrado puede precipitar la encefalopatía al agregar un sustrato adicional para la producción de sustancias nitrogenadas tóxicas, incluyendo el amonio. Además, los efectos que producen la hipovolemia y la hipoxia en la función renal, cerebral y hepática, pueden contribuir a producir la encefalopatía⁸. La encefalopatía hepática crónica comúnmente es precipitada por exceso de proteínas en la dieta. El desequilibrio hidroelectrolítico generalmente asociado a la terapia diurética es otro factor predisponente para la encefalopatía hepática. El problema más común es el de alcalosis hipocalémica. La acidosis intracelular resultante favorece la difusión de amonio no ionizado al cerebro, donde es convertido a iones amonio. La hipocalemia también puede dar un aumento en la producción renal de amonio y la uremia también predispone a la encefalopatía, probablemente por producción aumentada de

amonio. Las infecciones intercurrentes con la deshidratación asociada y el catabolismo tisular aumentado, pueden también precipitar el cuadro y por ello se ha sugerido que a todos los pacientes con encefalopatía hepática, debería tomárseles hemocultivos y si tuvieran ascitis, hacer cultivo y citología del líquido ascítico. Los sedantes y tranquilizantes siempre deben ser usados con cautela en los pacientes con hepatopatías. Aunque es bien sabido que la morfina y el paraldehído pueden precipitar la encefalopatía en cirróticos, pareciera haber cierta reticencia a aceptar los relativos peligros de las drogas no muy potentes y bastante populares como el clordiazepóxido, diazepam y clorpromacina. También los analgésicos narcóticos en el paciente con hepatopatía aguda o crónica, debieran administrarse con sumo cuidado. Cualquier droga que altere la función del S.N.C. debiera darse sólo si es absolutamente necesaria y en tal caso, con suma precaución. El estreñimiento da una producción y absorción aumentadas del amonio y otras sustancias nitrogenadas, por lo que debiera evitarse. El paciente con hepatopatía aguda o crónica, no tolera bien la anestesia general y/o la cirugía; así, éstas debieran no efectuarse. La paracentesis en cirróticos frecuentemente precipita la encefalopatía, debida a pérdida de proteínas y electrolitos junto a un cambio abrupto en los volúmenes intra y extravasculares. Recientemente los casos de ascitis severa han sido manejados por ultrafiltración continua de líquido ascítico y la reinfusión del concentrado de proteínas de este líquido⁹. Dicha técnica rara vez se complica con encefalopatía importante.

PATOGENESIS

La patogénesis de la encefalopatía hepática continúa siendo una de las grandes controversias de las enfermedades hepáticas. Sin embargo, la reversibilidad de la alteración cerebral (al menos en etapas iniciales), lo difuso del daño y los estímulos experimentales capaces de producirla², sugieren que sea un cambio metabólico. Las diferentes investigaciones se han encaminado, en primer lugar, a determinar la naturaleza del o de los metabolito(s) tóxico(s); en segundo lugar, su vía de llegada al cerebro y en tercer lugar, otras posibles alteraciones del metabolismo cerebral, que pudieran desarrollarse en presencia de un hígado insuficiente^{1 0-1 1-1 2}.

Metabolito(s) tóxico(s)

a) *Amonio*

Es la sustancia que más se ha investigado desde este punto de vista¹¹⁻¹². Sin embargo, otras sustancias también se han mencionado como responsables de producir encefalopatía hepática (Tabla 3). Para valorar al amonio existen puntos a favor y puntos en contra (tabla 4). Aunque tanto en sangre como en el L.C.R.

TABLA 4

Resumen de la evidencia a favor y en contra para considerar al amonio como "toxina"

A FAVOR:

1. Niveles aumentados en sangre y en L.C.R. de muchos pacientes con encefalopatía hepática.
2. Precipitación de encefalopatía al dar amonio o sustancias que lo produzcan.
3. Mejoría frecuente de la encefalopatía al reducir la producción y absorción de amonio.

EN CONTRA:

1. Ocasional mala correlación entre la severidad de la encefalopatía y los niveles de amonio en sangre y/o L.C.R.
2. Mayor amonemia necesaria en animales de experimentación (que la de los pacientes en coma) para producir coma.
3. La administración aguda de amonio a pacientes con hepatopatía no siempre produce cambios mentales o del EEG.
4. En el coma hepático, el cerebro no siempre toma amonio de la sangre.

frecuentemente se encuentran niveles aumentados de amonio, en pacientes con encefalopatía hepática, la correlación entre esos niveles y el grado de encefalopatía generalmente no es muy claro. Cabe señalar que el síndrome se puede reproducir en algunos pacientes al dar por vía oral o parenteral sales de amonio o sustancias que al ser metabolizadas producen amonio. Además los niveles de amonio en sangre arterial pueden estar altos en algunos pacientes en coma hepático. Tal amonio puede provenir de los compuestos nitrogenados del intestino, producidos por la acción bacteriana (Fig. 1). También se encuentra en altas concentraciones en la sangre portal y es metabolizado a urea por el hígado¹³. La encefalopatía se puede desarrollar en perros libres de bacterias y fístula de Eck, lo que sugiere que debe haber otras fuentes de amonio aparte de la de las bacterias del colon¹⁴.

También el hígado insuficiente puede ser incapaz de metabolizar el amonio formado por el riñón¹⁵ y en los estados terminales del coma hepático, el producido por los tejidos periféricos y el cerebro¹. La ureasa gástrica es otra fuente de amonio¹⁶. Se anota que en animales de experimentación se necesitan niveles mucho más altos de amonio que los de los pacientes con encefalopatía, para producir tal cuadro neurológico. También en niños con hiperamonemia congénita pueden estar ausentes toda clase de manifestaciones neurológicas, a pesar de niveles sanguíneos de amonio extremadamente altos. Otros hechos en contra, son la ausencia de encefalopatía en algunos enfermos hepáticos y el hallazgo ocasional de amonemias mayores en la sangre que deja el cerebro, comparadas con los niveles de la sangre que entra. El mecanismo por el que el amonio produce toxicidad en el S.N.C. es también controversial. Se ha sugerido que el exceso de amonio en el cerebro aumenta el paso de alfa-cetoglutarato a glutamato con la consiguiente reducción de actividad en el Ciclo de Krebs (Figura 2). Como la mayor parte de la

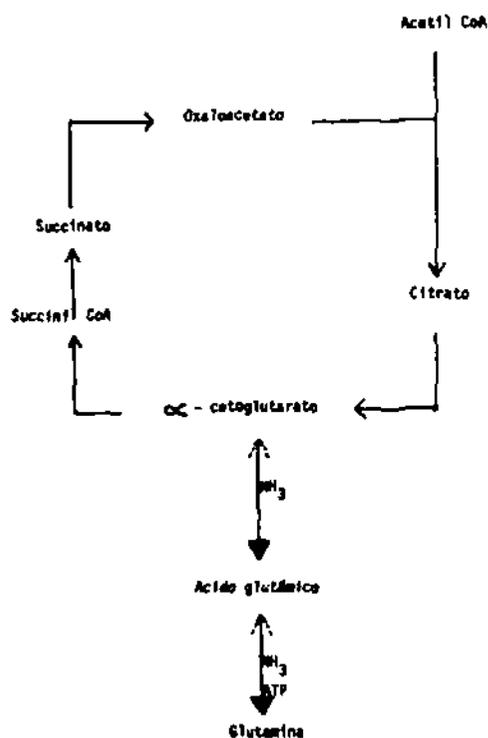


FIG. 2: Probable mecanismo de la intoxicación amoniacal (Modificado de Bessman and Bessman, 1955).

fosforilación oxidativa del cerebro se deriva del Ciclo de Krebs, la utilización de oxígeno y la formación de energía metabólica, disminuyen en relación directa a la menor disponibilidad de alfa-cetoglutarato en el Ciclo. Por lo tanto, la elevación de glutamina en el L.C.R. es un hallazgo más confiable que los niveles de amonemia, en los casos de encefalopatía hepática. Tal teoría sigue siendo la más aceptable para explicar la toxicidad del amonio, a pesar de algunas evidencias contradictorias.

b) Falsos neurotransmisores

Recientemente éstos explican algunas de las manifestaciones de la insuficiencia hepática, incluyendo la encefalopatía¹⁷, (Figura 3). La hipótesis es que algunas aminos biogénicas provenientes de las proteínas de la dieta, son liberadas por las bacterias intestinales; evaden el hígado en los pacientes con algunas hepatopatías y se acumulan en el cerebro reemplazando a la dopamina y la noradrenalina, que son los

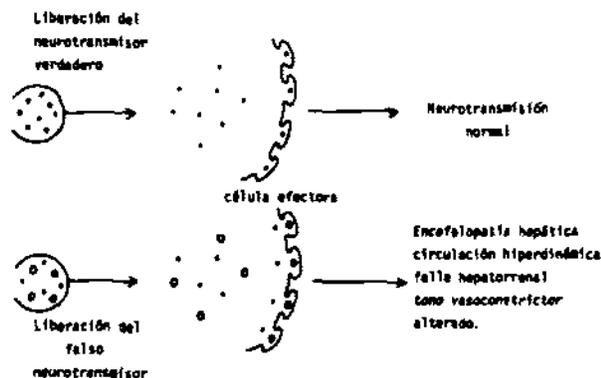


FIG. 3: Concepto de falsos neurotransmisores

transmisores fisiológicos. La clínica de la encefalopatía portosistémica incluye aquinesia, rigidez y temblor que se presentan en el Parkinsonismo, donde existe depleción de dopamina a nivel de los ganglios estriados y basales. Los pasos de la síntesis de los neurotransmisores se resumen en la Figura 4. Los falsos tienen similitud estructural a la dopamina y la noradrenalina. La beta-hidroxilación de los precursores es efectuada por una enzima capaz de hidroxilar gran variedad de precursores. Tanto en pacientes con coma hepático como en animales de experimentación,

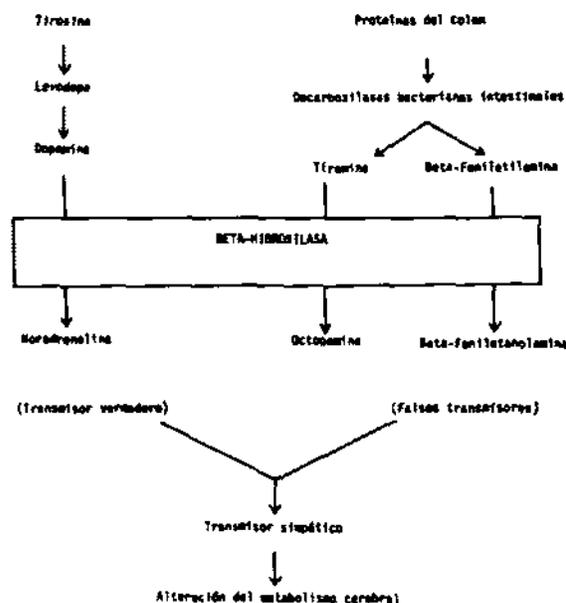


FIG. 4: Esquema de la formación de los neurotransmisores.

se han encontrado niveles elevados de octopamina y en menor grado de tiramina y beta-feniletilamina¹⁷. La respuesta a la levodopa en pacientes con encefalopatía aguda¹⁸ y crónica¹⁹, podría explicarse por una saturación de la levodopa dada la depleción cerebral de dopamina y noradrenalina.

c) Ácidos grasos de cadena corta (A.G.C.C.)

En la encefalopatía hepática aguda existen niveles aumentados de AGCC, en animales de experimentación y en el hombre. Su administración en altas dosis a animales, induce coma reversible, con electroencefalografía similar a la del coma hepático. Ello refleja un aumento del triptofano que produce mayores niveles de serotonina en el cerebro²⁰ (Figura 1). Como en el caso del amonio, a veces no hay buena correlación entre los niveles de AGCC y el grado de encefalopatía.

d) Otras sustancias (aminoácidos, sus metabolitos, hormonas).

En pacientes con hepatopatía crónica, los niveles de insulina aumentan²¹ por insuficiencia hepática y por los cortocircuitos portosistémicos.

cos. Por estos últimos y por aumento de los aminoácidos aromáticos (AAA=tirosina, fenilalanina y triptofano), se produce un catabolismo que estimula la liberación de glucagon²². Por eso a la sangre portal se le atribuye poseer factores hepatotróficos²³⁻²⁴. También el exceso de insulina produce aumento del catabolismo músculo-esquelético de aminoácidos de cadena ramificada (AACR=Valina, leucina e isoleucina), lo que justifica el empleo de dichos aminoácidos en el tratamiento de esta encefalopatía²⁵. La administración de insulina y glucagon también ha mejorado a ratas con hepatitis fulminante²⁶.

e) Cambios en los carbohidratos

La incapacidad metabólica del hígado lleva al aumento en sangre y tejido muscular, de piruvato, lactato, citrato y cetoglutarato.

VALORACION DEL PACIENTE (Tabla 5)

En el paciente con encefalopatía hepática puede llevarse a cabo una cuidadosa valoración de aspectos neurológicos y hepáticos. Aunque el confirmar la hepatopatía pareciera de por demás, no es raro que algunos de estos pacientes estén por algún tiempo en servicios psiquiátricos o neurológicos antes de hacerse el diagnóstico correcto. Un buen examen físico puede aclarar el cuadro. Con frecuencia el paciente con

TABLA 5

Valoración del paciente con sospecha de Encefalopatía hepática

-	Confirmar la existencia de hepatopatía por historia (¿derivación?) Examen físico (soplo o red venosa colateral?) Pruebas funcionales hepáticas Biopsia hepática.
-	Excluir los factores precipitantes.
-	Valoración psicométrica y neurológica.
-	E.E.G. (con carga de proteínas).
-	(Amonio arterial).
-	(Esplenopografía)

encefalopatía hepática aguda está muy enfermo, icterico y a menudo tiene aleteo y fetor hepaticus. El aleteo es indudable, intermitente y se evidencia mejor con los brazos y las muñecas hiperextendidas. Pueden transcurrir algunos

segundos antes de ver el aleteo característico. El hígado puede ser de tamaño normal o agrandado, pero con más frecuencia se percute pequeño. Los pacientes con encefalopatía intermedia o crónica pueden presentar signos de cirrosis como la hepatoesplenomegalia, ascitis, edema o ictericia. Sin embargo, no es raro que haya dificultad en encontrar signos de hepatopatía crónica y en tales circunstancias es fácil hacer el diagnóstico de Síndrome Cerebral Orgánico. En el caso de encefalopatía hepática crónica, puede existir el dato quirúrgico de una anastomosis portosistémica previa o en su defecto el hallazgo clínico de cortocircuitos espontáneos: red venosa colateral visible en el abdomen y/o un murmullo venoso audible sobre el abdomen. A veces es necesario llegar hasta la biopsia hepática en la investigación de la hepatopatía, si no están presentes las contraindicaciones de alteraciones severas de la coagulación o estado de agitación importante del paciente. Como ya lo habíamos mencionado, es parte integral de la historia, examen físico y exámenes de laboratorio, el excluir los diferentes factores que puedan precipitar la encefalopatía (Tabla 1). Son mandatorios los exámenes de nitrógeno ureico, creatinina, electrolitos, el buscar sangrado gastrointestinal y la posibilidad de infección. Las valoraciones psicométrica y neurológica son importantes no únicamente como parámetro de la severidad del cuadro, sino como punto de referencia con el cual evaluar la respuesta al tratamiento a instituir. Como la apraxia para construir es muy frecuente en estos casos, un método muy usado para seguir su evolución es el hacer una estrella de cinco picos con palillos y ponerlos a escribir todos los días una misma frase. El test de Reitan que relaciona números y letras podría dar una evaluación más cuantitativa de la encefalopatía²⁷. En el Royal Free Hospital de Londres se ha estado usando recientemente un sistema de evaluación computarizado que permite una mejor valoración de las facultades cognoscitivas y motoras. Más aún, este sistema está diseñado para efectuar observaciones repetidas en un mismo paciente, sin que se aprenda las pruebas, por producir muchos grupos equivalentes y diferentes. Los pacientes con encefalopatía hepática crónica muestran diferentes grados de alteración en una amplia gama de actividades²⁸. Las alteraciones más frecuentes consisten en un enlentecimiento motor en la respuesta a estímulos auditivos y visuales y en mal control de la velocidad y la

exactitud de los movimientos manuales. También hay alteración de la memoria reciente y las facultades visoespaciales que normalmente son difíciles de evidenciar en la historia clínica y examen físico de rutina. También se han encontrado anomalías significativas de las funciones motora y cognoscitiva en cirróticos sin evidencia clínica ni electroencefalográfica de hepatopatía. Esto apoya el concepto de un período "preclínico"²⁹ en el desarrollo de la encefalopatía hepática crónica cuando el paciente está aun asintomático. Tal vez debiera instituirse la terapia desde este momento. El E.E.G. es de gran ayuda en el diagnóstico y pronóstico de la encefalopatía hepática³⁰. Usualmente hay buena correlación entre los cambios del E.E.G., severidad de la encefalopatía y posibilidad de sobrevivir (Figura 5). Debe eso sí recordarse que esos cambios no son específicos y pueden presentarse en algunos

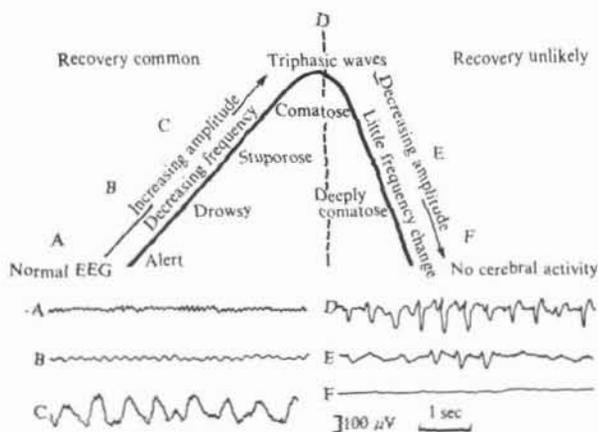


FIG. 5: Evolución del EEG en la insuficiencia hepática. La línea de puntos indica a partir de cuándo la recuperación es remota (según Kennedy et al., 1973).

otros procesos metabólicos incluyendo la insuficiencia renal. El EEG normal tiene una frecuencia dominante de 8-13 c.p.s. La alteración electroencefalográfica más temprana es un enlentecimiento de la frecuencia y un aumento de la amplitud (B-C). Más adelante aparecen las características ondas trifásicas (D), cuya presencia es de mal pronóstico, aunque la muerte todavía podría evitarse en este estadio. Un mayor deterioro del E.E.G. (E) que hace casi imposible la posibilidad de sobrevivir, se caracteriza por disminución de la amplitud, abultamiento de las ondas trifásicas y períodos aplanados. Estos cambios se van acentuando hasta desaparecer toda actividad con un registro

totalmente plano (F). Las ondas trifásicas no se encuentran en menores de 20 años. En caso de duda con respecto al diagnóstico de encefalopatía hepática, un E.E.G. antes y después de una carga proteica, generalmente aclara el diagnóstico (Figura 6).

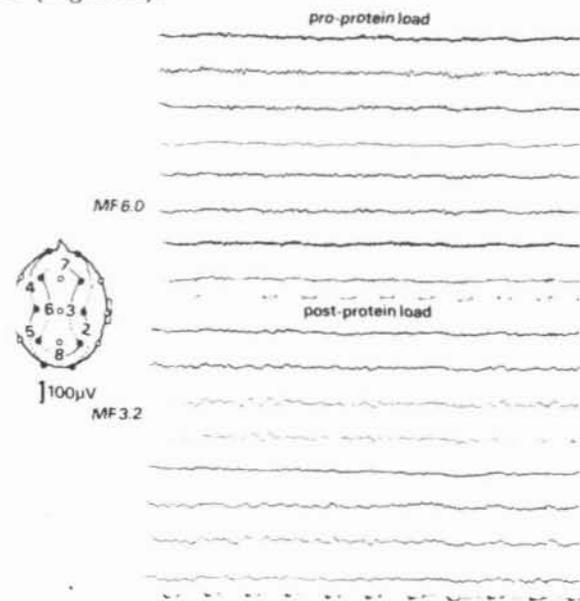


FIG. 6: Deterioro en el trazo del EEG después de una carga proteica (Según Kennedy, 1973).

La esplenoportografía puede ser de ayuda en el paciente con encefalopatía hepática crónica y sin anastomosis quirúrgica portosistémica. Con frecuencia en estos pacientes se encuentra una gran circulación colateral (cortocircuito portosistémico natural) (Fig. 7). Como con las biopsias de hígado, este procedimiento



FIG. 7: Esplenoportografía que muestra gran circulación portosistémica colateral.

debiera evitarse en los pacientes poco cooperadores o con tendencia a sangrar. La ictericia es también una contraindicación relativa. Aunque en los pacientes con encefalopatía hepática es usual encontrar niveles arteriales o venosos elevados de amonio, esta determinación debiera llevarse a cabo sólo en los casos de duda diagnóstica.

TRATAMIENTO
(Tabla 6)

En ocasiones, la encefalopatía hepática responde al corregir los factores precipitantes identificables (Tabla 1). Sin embargo, en algunas ocasiones se requiere llevar a cabo medidas terapéuticas más específicas. La mayoría de ellas están orientadas ya sea a disminuir la producción de amonio o a disminuir la absorción del mismo. Con la excepción de la exclusión colónica, los agentes terapéuticos que se mencionarán pueden aplicarse a pacientes con encefalopatía hepática aguda o crónica. En la aguda se necesitan medidas adicionales³¹. Se incluyen la corrección de hipoglicemia, de alteraciones de la coagulación, el diagnóstico y tratamiento apropiado de las infecciones y el manejo cuidadoso del balance hidroelectrolítico.

TABLA 6
Tratamiento de la Encefalopatía Hepática

- Evitar y corregir los factores precipitantes.
- Enemas de sulfato de magnesio (pH ácido o neutro).
- No dar sedantes.
- No dar proteínas orales.
- Prevenir el estreñimiento.
- Antibióticos (neomicina y tetraciclina, preferiblemente por poco tiempo).
- Lactulosa (Casos crónicos).
- Levodopa o Carbidopa (casos crónicos).
- Exclusión colónica.
- Derivados de aminoácidos.
- (Oxoglutarato).
- (Bromocriptina).
- (Transplante, perfusión hepática).

En la Doceava Noche, de Shakespeare, el divertido Sir Andrew Aguecheek parece haber tenido conciencia de los riesgos de la "intoxicación proteica"³² cuando se quejaba "... pero soy un gran comelón de carne y me parece que ésta daña mi seso". La medida en que debe restringirse la proteína depende de la severidad y duración de la encefalopatía. Se debiera retirar

del todo en pacientes con encefalopatía hepática aguda, mientras que en los crónicos una restricción de 30-50 g/día es suficiente. La constipación debe evitarse en todos estos pacientes y aunque los catárticos parecen mejorar algo al paciente³³, la neomicina a altas dosis es más efectiva en pacientes con encefalopatía hepática crónica. A los pacientes con encefalopatía hepática aguda debiera hacerse enemas con sulfato de magnesio una o dos veces al día. La neomicina y otros antibióticos que se absorben en cantidades mínimas a nivel intestinal, se ha demostrado que beneficián a los pacientes con encefalopatía hepática crónica³³⁻³⁴. Se supone que estos antibióticos disminuyen la actividad de la ureasa por parte de las bacterias y así se produce menos amonio. Como la administración prolongada de neomicina puede causar sordera irreversible³⁵, insuficiencia renal y diarrea, se prefiere usar la lactulosa en los casos de tratamiento prolongado. En los casos agudos se pueden dar dosis de neomicina de 4-6 g/día, pero si se usa por un período más prolongado no debe exceder los 2 g/día. La lactulosa es un disacárido sintético que no se hidroliza ni se absorbe en el intestino delgado³⁶. Sin embargo, en el colon las bacterias saprófitas la metabolizan a ácidos acético y láctico. Para que ello suceda es necesario que haya un pH bajo en las heces. Este facilita el crecimiento de lactobacilos (organismos sin producción de ureasa), y así se disminuye la formación de amonio, a pesar de que las bacterias formadoras de ureasa no disminuyen en cantidad³⁷. La acidificación de las heces aumenta la concentración de NH_4^+ con respecto a la de NH_3 , en el colon, disminuyendo la cantidad de amoniaco que podría reabsorberse por difusión pasiva no iónica³⁸. Así se aumenta la excreción fecal de amonio (Fig. 8), lo cual para algunos todavía es controversial³⁹. La dosis debe regularse de acuerdo a la frecuencia de las

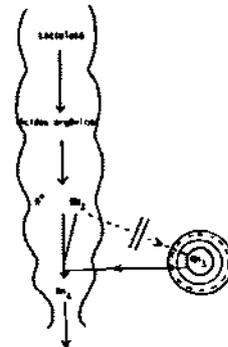
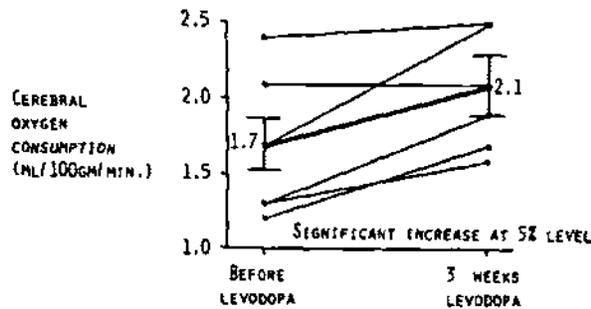


FIG. 8. Mecanismo de acción de la lactulosa.

deposiciones del paciente, de tal manera que produzca una o dos deposiciones blandas al día. Puede variar entre 30-120 ml/día en tres dosis. Esta debe bajarse en caso de dolor abdominal o diarrea. La lactulosa también parece ser útil en los casos agudos⁴⁰, pero aún existen discrepancias en cuanto a su mejor acción con respecto a la de la neomicina, o si una combinación de ambas es lo mejor. Como habíamos mencionado anteriormente, la levodopa mejora a algunos pacientes con encefalopatía aguda¹⁸ y crónica⁹. Según el último de estos estudios, se debe a una mayor formación de dopamina que desplazaría a los falsos neurotransmisores semejantes a ella y de tal manera se aumentaría el consumo cerebral de oxígeno (Figs. 4 y 9).



No hay cambios significativos en el flujo sanguíneo cerebral ni en el consumo cerebral de glucosa.

FIG. 9: Cambios en el metabolismo cerebral debidos a la levodopa en casos de encefalopatía hepática crónica. (Según Lunzer et al., 1974).

Los estudios psicométricos en estos pacientes mostraron mejoría principalmente en los movimientos de las manos y en la capacidad de decisión ante alternativas simples. Sin embargo, las molestias gastrointestinales fueron grandes, por lo que pareciera urgente realizar estudios con carbidopa que tendría el mismo efecto terapéutico pero con menos molestias secundarias⁴¹. La terapia con los ceto análogos de la valina, isoleucina, leucina, metionina y fenilalanina se está experimentando⁴², aunque sus mismos propulsores²⁵ aún tienen varias dudas⁴³. Recientemente se ha encontrado que la administración de Ornitín-alfa-oxoglutarato revierte en parte la alteración bioquímica de la glicólisis anaeróbica, por mecanismos que aún no se conocen. Hasta ahora ha sido demostrado que es capaz de corregir parcialmente las alteraciones

debidas a la utilización cerebral de glucosa que se observan en animales con hiperamonemia y en pacientes con hepatopatías⁴⁰⁻⁴⁴⁻⁴⁵ (Fig. 10). Podría en el futuro tener utilidad terapéutica. También se ha usado con éxito la bromocriptina en casos de encefalopatía crónica (donde se

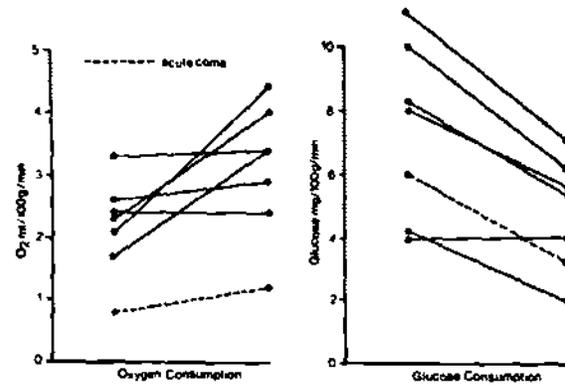


FIG. 10: La ornitín-alfa-oxoglutarato aumenta la captación de oxígeno por parte del cerebro en pacientes en precoma. También produce un descenso en el consumo cerebral de glucosa. (Según James, I.M. y Hamlyn, A., 1974).

supone que existe una alteración de la neurotransmisión dopaminérgica), ya que esta droga actúa como agonista específico a nivel de los receptores de la dopamina⁴⁶. Otros procedimientos que requieren mayor investigación incluyen a los inhibidores de la ureasa, colonización con lactobacilos (Enpac), trasplante de hígado y las diferentes medidas de mantenimiento de la función hepática tales como perfusión hepática autóloga, circulación cruzada y hemoperfusión sobre carbón activado, resinas de adsorción y cromatografía por afinidad. La exclusión quirúrgica del colon, en casos crónicos, tiene tan alta morbi-mortalidad, que casi se ha abandonado.

RESUMEN

La encefalopatía hepática, descrita rudimentariamente desde hace más de 2.000 años por los griegos, se conoce mejor desde 1954, en que Sherlock definió el papel de las sustancias nitrogenadas tóxicas que pasan del intestino al cerebro, sin ser metabolizadas por el hígado. Hoy podemos clasificar esta entidad en aguda, intermedia y crónica según el daño hepático de fondo y los factores precipitantes existentes. Aunque el amonio juega un papel tóxico preponderante, no es la única sustancia involucrada en la génesis de tal encefalopatía. En la actualidad se puede estudiar exhaustivamente

por diferentes métodos y el tratamiento con sustancias como la lactulosa da resultados satisfactorios. Además, la perspectiva que abren el oxoglutarato y/o la bromocriptina es prometedora.

BIBLIOGRAFIA

1. Summerskill, W.H.J., Davidson, E.A., Sherlock, S., Steiner, R.E. (1956). *Quarterly Journal of Medicine*, 25, 245.
2. Phillips, G.B., Schwartz, R., Gabuzda, G.J., Davidson, C.S. (1952) *New England Journal of Medicine*, 247, 239.
3. Sherlock, Summerskill, W.H.J., White, L.P., Phear, E.A., (1954) *The Lancet*, II, 453.
4. Mutchnick, M.G., Lerner, E., Conn, H.O. (1974). *Gastroenterology*, 66, 1005.
5. Kennedy, J. (1973) *Nutrition*, 27, 325.
6. Victor, M., Adams, R.D., Cole, M. (1965), *Medicine*, 44, 345.
7. Lunzer, M.R., Manghani, K., Newman, S.P., Sherlock, S. (1973), *Gut*, 14, 820.
8. Schenker, S., Breen, K.J., Hoyumpa, A.M. (1974). *Gastroenterology*, 66, 121.
9. Parbhoo, S.P., Adjuikiewicz, A., Sherlock, S. (1974) *The Lancet*, I, 949.
10. Sherlock, S. (1961), *Gastroenterology*, 41, 1.
11. Webster, L.T. Jr. (1965), *Gastroenterology*, 49, 698.
12. Zieve, L. (1966) *Archives of Internal Medicine*, 118, 211.
13. White, L.P., Phear, E.A., Summerskill, W.H.J., Sherlock, S. (1955) *Journal of Clinical Investigation*, 34, 158.
14. Nance, F.C., Kline, D.G. (1971) *Annals of Surgery*, 174, 856.
15. Whear, L., Gabuzda, G.J. (1970) *American Journal of Clinical Nutrition*, 23, 614.
16. Sherlock, S. (1976) *Diseases of the Liver and Biliary System*, Blackwell Scientific Publications, Oxford, p. 90.
17. Fisher, J.E., Baldessarini, R.J. (1971) *The Lancet*, II, 75.
18. Parkes, J.D., Sharpstone, P., Williams, R. (1970) *The Lancet*, II, 1341.
19. Lunzer, M.R., James, I.M., Weinman, J., Sherlock, S. (1974), *Gut*, 15, 555.
20. Zieve, L., Nicoloff, D.M. (1975). *Annual Review of Medicine*, 26, 143.
21. Marco, J., Diego, J., Villanueva, M.L., Díaz-Fierros, M., Valverde, I., Segovia, J.M. (1973). *New England Journal of Medicine*, 289, 1107.
22. Soeters, P.B., Fischer, J.E. (1976). *The Lancet*, II, 880.
23. Starzl, T.E. et al (1973). *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 137, 179.
24. Popper, H. (1974). *Gastroenterology*, 66, 1227.
25. Fischer, J.G., Yoshimura, N., Aguirre, A. (1974). *American Journal of Surgery*, 127, 40.
26. Farivar, M., Wands, J.R., Isselbacher, K.J., Bucher, N.L.R. (1976) *New England Journal of Medicine*, 295, 1517.
27. Zeegan, R., Drinkwater, J.E., Dawson, A.M., (1970). *British Medical Journal*, II, 633.
28. Elithorn, A., Lunzer, M.R., Weinman, J. (1974), *Gut*, 16, 630.
29. Read, A.E., McCarthy, C.F., Adjuikiewicz, A.B., Brown, G.J.A. (1968). *The Lancet*, II, 999.
30. Kennedy, J., Parbhoo, S.P., MacGillivray, B., Sherlock, S., (1973). *Quarterly Journal of Medicine*, 42, 549.
31. Sherlock, S., Parbhoo, S.P. (1971). *Post-*

- graduate Medical Journal*, 47, 493.
32. Summerskill, W.H.J., (1955), *The Lancet*, II, 288.
 33. Dawson, A.M., McLaren, J., Sherlock, S. (1957), *The Lancet*, II, 1263.
 34. Fisher, C.J., Faloon, N.W. (1956). *New England Journal of Medicine*, 255, 589.
 35. Berk, D.P., Chalmers, T. (1970). *Annals of Internal Medicine*, 73, 393.
 36. Bircher, J., Muller, J., Guggenheim, P., Haemmerli, V.P. (1966), *The Lancet*, I, 890.
 37. Zeegan, R., Fenton, J.C.B., Vince, A., Dawson, A.M. (1970), *Quarterly Journal of Medicine*, 39, 245.
 38. Elkington, S.G., Floch, M.H., Conn, H.O. (1969), *New England Journal of Medicine*, 281, 408.
 39. Agostini, L., Down, P.F., Murison, J., Wrong, O.M. (1972), *Gut*, 13, 859.
 40. Fessel, J.M., Conn, H.O. (1973). *The American Journal of Medical Sciences*, 266, 103.
 41. Sherlock, S. (1977), *British Journal of Hospital Medicine*, 17, 144.
 42. Maddrey, W.C., Weber, F.L., Coulter, A.W., Chura, C.M., Chapanis, N.P., Walser, M. (1976) *Gastroenterology*, 71, 190.
 43. Fischer, J.E., Baldessarini, R.J. (1976). *Progress in Liver Disease*, Vol. 5 (editado por Popper, H., Schaffner, F.) Grune and Stratton, New York, p. 363.
 44. James, I.M., Hamlyn, A.N. (1974). Strasbourg International Symposium: 16-18 May 1974, 137.
 45. James, I.M., Hamlyn, A.N., Brant, P.C., Hildrew, P. (1975), *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 38, 214.
 46. Morgan, Marsha Y., Jakobovits, A., Elithorn, A., James, I.M., Sherlock, Sheila (1977). *New England Journal of Medicine*, 296, 793.