

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

J Aguilar
P Serrano

La encefalopatía hepática (EH) es un trastorno en el que puede aparecer cualquiera de los signos neurológicos o psiquiátricos conocidos. Al tratarse de una alteración neurotransmisora, por lo tanto funcional, no tiene sustrato anatomopatológico concreto.

Las sustancias nitrogenadas procedentes de la digestión intestinal alcanzan el cerebro sin la depuración que supone su paso por el hígado, debido a las derivaciones postsistémicas, y dan lugar a los signos característicos de la EH. La falta de correlación entre el grado de EH y amonemia (venosa o arterial) ha supuesto la consideración de otros factores, como el aumento del tono gabaérgico por incremento del número o de la sensibilidad de los receptores cerebrales de GABA/Benzodiazepinas, o por la presencia en sangre de sustancias semejantes a benzodiazepinas, endógenas, de origen intestinal. Otra hipótesis se basa en el conocido trastorno del patrón de aminoácidos plasmáticos que aparece en los pacientes cirróticos, con aumento de los aromáticos respecto a los ramificados, lo que supondría predominio de los primeros en el paso competitivo al cerebro, con formación de "neurotransmisores falsos", que darían lugar a los signos de la EH al desplazar a los "verdaderos", formados a partir de los aminoácidos ramificados.

Las manifestaciones de la EH afectan a las áreas del comportamiento, carácter, inteligencia, neuromotricidad y nivel de conciencia. Independientemente del fallo hepático fulminante, en el que el cuadro encefalopático se desarrolla en sujetos sin lesión hepática previa y que se trata en otro capítulo, la EH en pacientes con cirrosis y/o derivación portosistémica aparece de forma **aguda** (sin factores desencadenantes y debido a intenso deterioro de la función hepática); **crónica recurrente** (secundaria a hemorragia digestiva, sepsis, alteraciones electrolíticas o de la función renal, medicación sedante, aumento de la ingesta proteica, estreñimiento, intervenciones quirúrgicas), sin alteraciones encefalopáticas entre los episodios determinados por dichos factores; o **crónica permanente** (cuando la intensidad del cuadro clínico sufre oscilaciones sin que llegue a resolverse en ningún momento). Actualmente se acepta la existencia de encefalopatía hepática **subclínica** o latente, consistente en la detección de déficits neuropsicológicos en pacientes sin alteraciones en la exploración neurológica rutinaria. Esta situación puede suponer aumento de riesgo para el desarro-

llo de encefalopatía clínica y empieza a considerarse necesario su diagnóstico y tratamiento

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de EH se hace atendiendo a signos no patognomónicos que, en conjunto, dan lugar a un cuadro característico, aunque puede ser indistinguible de otras situaciones que cursan con encefalopatía:

Alteraciones del estado mental. Su presencia e intensidad han dado lugar a la gradación de la EH en cuatro estadios que suelen constituir la base del diagnóstico y seguimiento clínicos:

- I.-** Confusión leve, euforia o ansiedad, disminución de la atención. Bradipsiquia, alteración del ritmo del sueño.
- II.-** Letargia o apatía, alteración de la personalidad y comportamiento inadecuado, desorientación intermitente en tiempo y espacio.
- III.-** Estupor con respuesta a estímulos verbales. Incapacidad para las tareas mentales, desorientación temporo-espacial, confusión, amnesia e intenso trastorno del lenguaje.
- IV.-** Coma.

Asterixis. Es el signo más relevante de la alteración neuromotriz, aunque no específico de EH, y puede estar ausente en las fases más avanzadas de la EH.

Fetor hepático. Inconstante y difícil de definir, no forma parte de los signos mayores.

Trazados electrofisiológicos. El electroencefalograma muestra enlentecimiento y su intensidad se relaciona con los estadios clínicos. Igualmente se observa alargamiento de latencias y modificaciones en las ondas de los potenciales evocados.

Se han confeccionado clasificaciones más complejas, valorando la intensidad de la asterixis, de las alteraciones electroencefalográficas, el estado mental, la tasa de amonemia y el tiempo de ejecución del test de conexión numérica, cuya aplicación fundamental es la monitorización de pacientes incluidos en estudios clínico-terapéuticos. Otras técnicas (resonancia nuclear magnética, resonancia magnética espectroscópica o tomografía por emisión de positrones, no están dentro del arsenal clínico habitual.

TRATAMIENTO

La base del tratamiento de la EH consiste en medidas dirigidas a evitar la formación y el paso a la circulación de sustancias nitrogenadas intestinales, en general, y de amoníaco en particular. La primera medida, por lo tanto, es limitar - o eliminar - las proteínas de la dieta. Los fármacos de elección son lactulosa o lactitol, disacáridos sintéticos, no absorbibles que, administrados por vía oral, sufren fermentación por parte de la flora intestinal, ya que no existe un enzima específico para ellos, lo que determina descenso del pH local, aumento de la motilidad y modificaciones de la propia flora y, como consecuencia, descenso de producción y reabsorción de amoníaco. La administración en enemas tiene efecto favorable y superior a la utilización de agua sola. Los antibióticos escasamente absorbibles destruyen las bacterias proteolíticas y por tanto la formación de derivados nitrogenados. Se han utilizado tradicionalmente neomicina o paramomicina, aunque su efectividad ha sido puesta en cuestión.

PAUTA DE TRATAMIENTO

Dieta. Inicialmente se instaura dieta pobre en proteínas (0,5g/kg/día), y aporte calórico suficiente mediante carbohidratos y lípidos, aunque esta medida debe ser limitada en el tiempo y, si no se resuelve el cuadro en 24-48 horas, de modo que el paciente tolere entre 0,8-1gr de proteína/kg/día, es necesario recurrir a medidas asociadas que se relacionan en el apartado correspondiente. La **dieta apteica sólo está justificada si se prevé la resolución en unas horas** (estadios iniciales y factores desencadenantes de fácil eliminación: estreñimiento, sedantes).

Lactulosa. Se administra por vía oral, o a través de sonda, a dosis iniciales de 60-80 g repartidos en 3-4 tomas. Si las condiciones del paciente no permiten esa vía se preparan enemas con 200 g de lactulosa en 700 ml de agua, para aplicar cada 8-12 horas, con sonda con balón hinchable para aumentar el tiempo de retención. Ambas formas pueden asociarse, especialmente en grados avanzados de EH o en casos con hemorragia digestiva que precise rápida evacuación.

Lactitol. Se utiliza a la dosis de 60-80 g vía oral, igualmente en 3-4 tomas, pudiendo prepararse también en enemas. La dosificación de ambos disacáridos debe ajustarse para que el paciente tenga 2-3 deposiciones pastosas al día, evitándose la presentación de diarrea y es necesario mantener la medicación incluso después de resuelto el cuadro encefalopático.

MEDIDAS ASOCIADAS

Generales.- Mantener al paciente en condiciones correctas de hidratación y perfusión, mediante fluidoterapia y transfusiones cuando éstas sean precisas, así como corregir los frecuentes déficits vitamínicos.

Específicas.- a) eliminación del **factor o factores precipitantes** (lo que supone, desde el principio, el diagnóstico de los mismos) mediante actuación sobre la causa de la hemorragia, corrección de desequilibrios electrolíticos, tratamiento de cuadros sépticos, o suspensión de diuréticos, y de sedantes y b) la administración intravenosa de **soluciones de aminoácidos enriquecidas en ramificados** - que se inició sobre la hipótesis de los "neurotransmisores falsos"- ha mostrado efecto beneficioso, aunque se discute si es una medida específica o debería incluirse en las normas generales para mantener el estado nutricional del paciente, que puede llegar a ser determinante en la evolución de la EH. Es necesario complementarlo con hidratos de carbono y, eventualmente, lípidos. Los requerimientos energéticos varían entre 28 y 40 Kcal/kg/día, dependiendo del estado metabólico del sujeto, administrando una parte como suero glucosado (glucosa:4-5g/kg/día; límites 2-7g), aumentando progresivamente la cantidad inicial y vigilando la aparición de hiperglucemia, que deberá ser corregida con insulina rápida (UI por cada 10 g de glucosa- ajustando la dosis con arreglo a la evolución). Las proteínas, según el cálculo antes citado, se suministran simultáneamente, mediante preparados comerciales con alta proporción de aminoácidos ramificados. Actualmente es posible la administración de este aporte por vía oral, que debe utilizarse preferentemente, o enteral en su defecto, reservando la administración intravenosa cuando no sean posibles las anteriores. Si se mantiene la necesidad de este aporte parenteral, debe indicarse nutrición parenteral total. Una vez resuelto el episodio se reinicia la alimentación oral habitual, vigilando su tolerancia.

Resultados esperados. Existen grandes variaciones individuales del estado general, fase evolutiva de la lesión hepática y calidad de los factores precipitantes entre los pacientes que sufren episodios agudos de EH, lo que hace inviable un pronóstico global. En general, los desencadenados por factores susceptibles de una rápida y eficaz eliminación (hemorragia digestiva limitada, estreñimiento, ingestión proteica excesiva, diuréticos, sedación) se solucionan en un tiempo corto (24 horas-1 semana) dependiendo de la reserva funcional hepática y del grado de EH en que se haya iniciado el tratamiento básico (dieta sin proteínas y disacáridos no absorbibles y, eventualmente, aporte de mezclas de aminoácidos enriquecidas en ramificados), especialmente efectivo si el mecanismo es, fundamentalmente, un aumento de producción intestinal de sustancias nitrogenadas. Cuando el origen es mayoritariamente extraintestinal (hemorragias tisulares, hipercatabolismo, destrucción muscular, sepsis, insuficiencia mantenida de la función renal) o se asocia una extrema incapacidad de detoxificación (anastomosis porto-cava, grave deterioro de la función hepática) hay que recurrir a medidas alternativas y frecuentemente se instaura EH crónica permanente.

Efectos secundarios. Los disacáridos provocan frecuentemente flatulencia, diarrea, náuseas y dolor abdominal como consecuencia de su mecanismo de acción, que suelen desaparecer una vez se ajusta la dosis. La solución comercial de lactulosa provoca mayor intolerancia en algunos pacientes que lactitol, dado su sabor. Se han descrito casos de hipernatremia

mia grave, acompañados o no de azotemia e hipokaliemia, evitables si no se provoca diarrea y debidos al exceso de líquido hipotónico intrainestinal en esta situación. Puede aparecer hiponatremia tras la administración en enemas. Ha sido comunicado puntualmente el desarrollo de neumatosis coli y acidosis láctica con lactulosa, la cual, además, no debe administrarse a pacientes que precisen dieta sin galactosa y, debido a que su presentación contiene lactosa, es necesario prever un efecto mucho más enérgico de lo esperado en sujetos con hipolactasia. No se ha comprobado influencia valorable sobre los niveles de glucemia con ninguno de los dos fármacos. Ambos interfieren la absorción de numerosos medicamentos y son inactivados, al menos parcialmente, por antiácidos

Los efectos colaterales de la administración de aminoácidos son los comunes a la nutrición parenteral, y muy poco frecuentes cuando el período de utilización es corto.

ALTERNATIVAS AL TRATAMIENTO BÁSICO

Antibióticos de escasa absorción.- Neomicina o paramomicina (2-4 g/día, en 2-4 tomas) destruyen la flora proteolítica intestinal y, aunque son otros componentes los que digieren los disacáridos, en algunos casos pueden interferir el efecto de éstos. Suelen administrarse conjuntamente con lactulosa o lactitol en los casos en que éstos no consiguen el efecto deseado, monitorizando el pH de las heces y suprimiendo el antibiótico si provoca elevación del mismo. Aunque su absorción es muy limitada, pueden dar lugar a los efectos colaterales propios de los aminoglucósidos y no es recomendable su uso prolongado. Los beneficios del tratamiento con estos y otros antibióticos (vancomicina, ampicilina, rifamixina) son actualmente discutidos.

Modificación de la dieta protéica.- Aparte de la administración intravenosa, se ha ensayado la ingestión de aminoácidos ramificados en pacientes que no toleran una dieta proteica suficiente, así como de preparados proteicos de origen vegetal (40-80g de proteína día), para complementar un aporte reducido de las de origen animal o en sustitución de las mismas. Estos procedimientos, con resultados irregulares, han permitido, en muchos de los casos, aportar las cantidades de proteína necesarias con menor incidencia de EH. La administración de fibra colabora al efecto de estas dietas.

Actuación sobre el amoniaco extraintestinal.- El **benzoato sódico** tiene capacidad para combinarse con amoniaco y dar lugar a ácido hipúrico, que se elimina por orina y supone una vía alternativa para el aclaramiento del amonio. Produce descenso de amoniemia eludiendo el ciclo de la urea y se ha comprobado tan efectivo como lactulosa en un estudio controlado y sin efectos colaterales específicos. La administración oral de 18g/día en 3

tomas de l-ornitina-l-aspartato reduce significativamente la amoniemia debido al incremento de la síntesis de urea y glutamina. Estas nuevas vías terapéuticas parecen permitir la ingestión de cantidades suficientes de proteína y estarían especialmente indicadas en la encefalopatía crónica permanente.

Antagonistas de los receptores GABA/benzodiacepina. El bloqueo de estos receptores mediante **flumazenil** sólo debe emplearse en casos precipitados por la toma de benzodiazepinas.

Tratamiento quirúrgico. Los cirróticos con encefalopatía crónica y estadio evolutivo avanzado son tributarios de trasplante hepático.

RESUMEN

Episodio encefalopático

- Dieta hipoprotéica (excepcionalmente sin proteínas).
- Lactulosa o lactitol, 60-80 g vía oral en 3-4 tomas, ajustando la dosis hasta conseguir 2-3 deposiciones pastosas/día y/o enemas de 200g en 700ml de agua, para administrar 2-3 veces cada 24 horas. Mantener hasta que se compruebe tolerancia a una dieta proteica suficiente.
- Mezcla de aminoácidos enriquecida en ramificados + carbohidratos+ lipidos en las proporciones citadas, por vía oral preferentemente, enteral o parenteral si no es posible, a menos que el episodio se resuelva en pocas horas. Mantener hasta la desaparición de los síntomas neurológicos.
- Medidas asociadas generales.

Recurrir a medios terapéuticos alternativos en encefalopatía crónica o en casos concretos.

BIBLIOGRAFÍA

Aguilar Reina J, Romero Gómez M. Evaluación clínica y tratamiento de la encefalopatía hepática. *Rev And Pat Dig.* 1995; 18: 75-80

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

Butterworth RF. Complications of cirrhosis III. Hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2000; 32 (supp 1): 171-180

Conn HO, Bircher J. Hepatic encephalopathy . Medi-Ex Press, Bloomington, 1994

Cordoba J, Blei AT. Treatment of hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1429-39

Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, et al. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2000; 32: 748-53

Latifi R, Killam RW, Dudrick SJ. Nutritional support in liver failure. *Surg Clin North Am* 1991; 71: 567-78

Lockwood AH. "What´s in a name" Improving the care of cirrhotics. *J Hepatol* 2000; 32: 859-861

Morgan MY. Branched chain aminoacids in the management of chronic liver diseases. Facts and fatasies. *J Hepatol* 1990; 11: 133-41

Norenberg MD. Astrocytic-ammonia interactions in hepatic encephalopathy. *Sem Liver Dis* 1996; 16: 245-53

Romero Gómez M, Boza F, García E, et al. Is subclinical hepatic encephalopathy a condition for further episodes of overt hepatic encephalopathy? *Hepatology* 1998; 28: 556^a

Stauch S, Kircheis G, Adler G et al. Oral L-ornitine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encefalopathy :results of a placebo -controlled double-blind study. *J Hepatol* 1998; 25: 856-64