



Respuesta a Phinder-Puente M.E. et al. Visión actual sobre el diagnóstico y cuidados integrales en encefalopatía hepática

Response to Phinder-Puente ME et al., regarding «Current vision on diagnosis and comprehensive care in hepatic encephalopathy»

Apreciamos y leímos con gran interés la carta al editor enviada por Phinder-Puente M.E. et al., donde destacan la utilidad del amonio sérico en el contexto de la encefalopatía hepática (EH) y consideran que podría ser útil determinar el amonio sérico para realizar o descartar el diagnóstico de EH. Al respecto podemos decir que en el estudio citado en dicha carta y llevado a cabo por Gundling et al.¹, los niveles de amonio venoso $> 65 \mu\text{mol/l}$ tuvieron una precisión diagnóstica apenas del 59%. Si bien la especificidad (E) para el diagnóstico de EH fue del 95%, la sensibilidad (S) fue apenas del 41.7%. Incluso cabe señalar que los propios Gundling et al., en la discusión del artículo refieren que los niveles de amonio «no detectan de manera confiable EH» y no puede considerarse una prueba de cribado útil de EH. Sin embargo, es importante señalar que podría posicionarse como una herramienta para descartar la EH.

En cuanto al trabajo citado por Nicolao et al.², donde se estudiaron 42 pacientes con cirrosis, de estos solo 27 tenían EH, y el objetivo principal del estudio fue determinar si la presión parcial de amoniaco (ppNH₃) era mejor que el amonio arterial o venoso en pacientes con y sin EH. Estos autores reportan que la correlación para la «gravedad» de la EH fue similar entre el amonio arterial ($r=0.76$), el amonio venoso ($r=0.72$) y la ppNH₃ ($r=0.75$). La S y la E, así como el punto de corte, reportados para diagnosticar EH (cabe señalar que tan solo incluyeron 27 pacientes con EH) fue de ppNH₃: $6.4 \text{ mmHg} \times 10^{-5}$, S: 85% y E: 93%, con un área bajo la curva (AUC): 0.92, para amonio venoso $73 \mu\text{g/dl}$, con S: 85% y E: 93%, con AUC: 0.90, y para amonio arterial $101 \mu\text{g/dl}$, con S: 92% y E: 86%, con AUC: 0.93. Es importante señalar que en 17 de estos 27 pacientes estudiados, posterior a lograr resolución completa de los síntomas de EH, persistían elevados los niveles de amonio en sus tres variantes o incluso más aumentados, lo que demuestra que no existe correlación entre el amonio sérico y el cuadro clínico de EH.

En cuanto al pronóstico y a los niveles de amonio, Phinder-Puente et al. citan un artículo de Verma et al.³ en el que se incluyeron 3,009 pacientes con falla hepática aguda sobre crónica (por sus siglas en inglés: ACLF), y efectivamente los niveles de amonio tuvieron asociación con la presencia de EH (OR: 1.007), sin embargo, otros factores tuvieron mayor fuerza de asociación que el amonio sérico en el análisis multivariado, tales como la edad (OR: 1.03), el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) (OR: 1.23), la sepsis (OR: 1.58) y el puntaje de acuerdo al *Model for End-stage Liver Disease* (MELD) (OR: 1.04). Las cifras de proteínas séricas totales se comportaron como un factor protector (OR: 0.73). En cuanto a predictores independientes de progresión de la EH, el modelo del *Asian Pacific Association for the Study of the Liver Acute-on-Chronic Liver Failure*

Research Consortium (AARC) > 9 tuvo OR: 1.15, mientras que los niveles de amonio $> 85 \mu\text{mol/l}$ tuvieron un OR: 1.002. Es importante señalar que ni los niveles de amonio ni las otras variables se utilizaron para hacer diagnóstico de EH.

Así mismo, el estudio de Shalimar et al.⁴ fue un estudio prospectivo de cohorte ($n=498$), con 308 sujetos con ACLF (84%) y 197 (58%) con EH. Los autores determinaron predictores de EH en un análisis multivariado: amonio (OR: 1.0), creatinina sérica (OR: 1.46), cociente internacional normalizado (INR) (OR: 1.35), aspartato aminotransferasa (AST) (OR: 1). Los niveles de amonio $> 79.5 \mu\text{mol/l}$ predijeron EH con una S del 56% y una E del 57%, AUC: 0.60. El amonio $> 79.5 \mu\text{mol/l}$ se asoció con más fallas orgánicas, predictor de mortalidad (HR: 1.009, S: 68% y E: 67%). Con lo anterior estamos de acuerdo que los niveles de amonio pueden ser un buen marcador pronóstico e incluso predecir mortalidad; sin embargo, cabe decir que el punto de corte no está del todo estandarizado^{3,4}. Los principales comentarios de hallazgos comentados en estudios hasta este punto analizados se resumen en la [tabla 1](#).

De la misma manera, en la actual guía mexicana⁵ referimos que la información es controversial, ya que en efecto hay estudios que dicen que hay utilidad en los niveles de amonio, en cuanto a gravedad y pronóstico, pero también hay estudios en donde no han encontrado diferencias ni en cuanto a gravedad ni en el pronóstico. Cabe destacar que estos estudios suelen tener limitantes semejantes: particularmente contar con pocos pacientes, los puntos de corte, que encuentran asociación particularmente con pronóstico, como se mencionó antes, no están completamente estandarizados, e igualmente, como se ha visto en el análisis anteriormente expuesto, la gravedad y el pronóstico en EH son multifactoriales y no solo dependen de los niveles séricos de amonio. Kundra et al.⁶ estudiaron pacientes con falla hepática aguda y con cirrosis, en donde midieron niveles de amonio a correlacionar con severidad de la EH, y solo hubo correlación adecuada en aquellos con falla hepática aguda ($r=0.91$, $p<0.05$), ya que en los pacientes con cirrosis no hubo buena correlación ($r=0.30$, $p<0.05$).

Por otro lado, es importante señalar que el amonio no es la única causa de EH en pacientes cirróticos críticos. En un estudio prospectivo de 100 pacientes con cirrosis, el 59% ingresaron a la unidad de cuidados intensivos con EH grado 3, el 46% de los pacientes tuvieron cultivos positivos, y el 22% tuvieron datos de SRIS con cultivos negativos, y la severidad de la EH no correlacionó con los niveles de amonio⁷.

En su carta, Phinder-Puente et al. refieren que las guías de la *European Association for the Study of the Liver* (EASL) recomiendan el uso rutinario de niveles de amonio, y de hecho así lo hacen, ya que si se reporta normal se debe dudar del diagnóstico de EH, y pensar más en un diagnóstico diferencial como el delirio, por ejemplo. También estas guías señalan que existen pacientes sin EH y sin enfermedad hepática que pueden tener niveles elevados de amonio. Por ello, consideramos que el valor predictivo negativo (VPN) del amonio se debe considerar, es decir, en el contexto de excluir la EH tiene valor, pero no como herramienta diagnóstica específica. En dichas guías no se hace una recomendación respecto al corte o al nivel de amonio para tomar como normal o anormal, y es importante señalar que el nivel de evidencia de esta recomendación es «nivel 4», es decir,

Tabla 1 Principales características de estudios sobre amonio y encefalopatía hepática comentados

Autor	Pacientes	Estudio/objetivo	Resultados	Conclusiones
Gundling F. et al. ¹ , 2013	n = 59	Estudio prospectivo para evaluar si niveles de amonio correlacionaban con EH	Niveles de amonio venoso (> 55 $\mu\text{mol/l}$ vs FCP/WH) Niveles de amonio > 65 $\mu\text{mol/l}$, reportaron una E: 95% y S: 41.7%	S: 47% (comparado con WH) y S: 49.2% (comparado con FCP) Precisión diagnóstica: 59% VPP: 77% VPN: 48% AUC para WH: 0.71, y AUC para FCP: 0.86 «No detectan de manera fiable EH» «No puede considerarse una prueba de cribado útil de EH»
Nicolao F. et al. ² , 2003	n = 42	Determinar si la ppNH ₃ era mejor que el amonio arterial o venoso en pacientes con (n = 27) y sin EH (n = 15)	La correlación para severidad de la EH fue similar en ppNH ₃ (r = 0.75), amonio venoso (r = 0.72) y amonio arterial (r = 0.76) La S y E la para discriminar entre EH y no EH fueron similares	Ni el ppNH ₃ ni el amonio arterial son mejores que el amonio venoso
Verma N, et al. ³ , 2021	n = 3,009 pacientes con ACLF 1,315 tenían EH	Estudio retrospectivo La EH se diagnosticó por clínica y escala de WH	Predictores independientes de EH fueron: edad (OR: 1.03), SRIS (OR: 1.23), niveles de amonio (OR: 1.00), sepsis (OR: 1.58), MELD (OR: 1.04) Factor protector: proteínas séricas (0.73) Predictores independientes de progresión EH: AARC > 9 (OR: 1.15), niveles de amonio > 85 (OR: 1.002)	Los niveles de amonio, edad avanzada, SRIS, proteína sérica, sepsis y MELD se asociaron con EH. <i>No se usaron para diagnóstico</i> Los niveles de amonio predicen mortalidad en ACLF (AUC: día 4: 0.79, día 7: 0.84)
Shalimar M, et al. ⁴ , 2016	n = 498 308 con ACLF (84%) 197 (58%) con EH	Estudio de cohorte prospectiva	Predictores de EH avanzada (análisis multivariado): Amonio OR: 1.0, creatinina OR: 1.46, INR: OR 1.35, AST: OR: 1 Niveles de amonio 79.5 como predictor de EH, S: 56% y E: 57%. AUC: 0.60 El amonio > 79.5 se asoció con más fallas orgánicas Predictor de mortalidad (HR: 1.009, S: 68% y E: 67%)	Los niveles de amonio sirven para determinar niveles de severidad de EH. (<i>No para diagnóstico</i>) Además pueden predecir mortalidad y otras fallas orgánicas

AARC: modelo del *Asian Pacific Association for the Study of the Liver Acute-on-Chronic Liver Failure Research Consortium*; ACLF: falla hepática aguda sobre crónica; AUC: área bajo la curva; EH: encefalopatía hepática; E: especificidad; FCP: frecuencia crítica de parpadeo; HR: cociente de riesgo; INR: cociente internacional normalizado; MELD: *Model for End-stage Liver Disease*; OR: razón de momios; ppNH₃: presión parcial de amoniaco; S: sensibilidad; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo; WH: escala de West Haven.

que falta información, y que investigaciones futuras pueden cambiar esta aseveración⁸.

La *American Association for the Study of Liver Disease* (AASLD) en el 2014, en sus guías en conjunto con la *EASL*, refieren que los niveles elevados de amonio sanguíneo no agregan ningún valor diagnóstico, pronóstico y estadifican el grado de EH en pacientes con cirrosis. Sin embargo, en caso de que se realice en algún paciente con EH y resulte normal, el diagnóstico debe ser puesto en duda y, con esto, investigar otras causas de alteración del estado de alerta⁹.

En el consenso de la *Sociedad Internacional para Encefalopatía Hepática y Metabolismo del Nitrógeno* (ISHEN) se refiere que los niveles elevados de amonio pueden estar presentes en ausencia clínica de EH, y estos niveles pueden estar normales en hasta el 60% de los pacientes con cirrosis que se presentan al servicio de urgencias con alteración del estado de alerta; una razón importante es la asociación de las infecciones y la inflamación en la fisiopatología de la EH. Sin embargo, se podrían utilizar los niveles bajos de amonio en un paciente con cirrosis y EH para investigar diagnósticos alternos. Se debe tener en cuenta que factores externos, como el ácido valproico, pueden elevar los niveles de amonio. En este consenso se recomienda que, si se decide tomar muestra para niveles de amonio, que sea sangre venosa, con el paciente en ayuno, en un tubo con un estabilizador, refrigerarlo con hielo inmediatamente, enviarlo al laboratorio y analizarlo de inmediato, de preferencia en 30-60 minutos¹⁰.

Por último, el algoritmo diagnóstico propuesto por Phinder-Puente et al., en donde se sugiere realizar niveles de amonio sérico en aquellos pacientes en los que no se puede disponer de exploración neurológica, si se pudiera considerar realizar estos niveles para descartar EH por su elevado VPN; sin embargo, es importante recalcar que, como se ha comentado con antelación, existen pacientes con EH con niveles de amonio normales; por ello, no podemos descartar por completo la EH, y en este contexto se debe seguir con manejo empírico aunado a evaluaciones adicionales como tomografía, resonancia, cultivos, perfil bioquímico completo, etcétera, para poder hacer un correcto diagnóstico diferencial.

Bibliografía

1. Gundling F, Zelihic E, Seidl H, et al. How to diagnose hepatic encephalopathy in the emergency department. *Ann Hepatol*. 2013;12:108–14. PMID: 23293201.
2. Nicolao F, Efrati C, Masini A, et al. Role of determination of partial pressure of ammonia in cirrhotic patients with and without hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2003;38:441–6, [http://dx.doi.org/10.1016/s0168-8278\(02\)00436-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0168-8278(02)00436-1).
3. Verma N, Dhiman RK, Choudhury A, et al. Dynamic assessments of hepatic encephalopathy and ammonia levels predict mortality in acute-on-chronic liver failure. *Hepatol Int*. 2021;15:970–82, <http://dx.doi.org/10.1007/s12072-021-10221-7>.

4. Shalimar, Sheikh MF, Mookerjee RP, et al. Prognostic role of ammonia in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2016;6:321–7, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.30534>.
5. Higuera-de-la-Tijera F, Velarde-Ruiz Velasco JA, Raña-Garibay RH, et al. Current vision on diagnosis and comprehensive care in hepatic encephalopathy. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2023;88:155–74, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmex.2023.04.006>.
6. Kundra A, Jain A, Banga A, et al. Evaluation of plasma ammonia levels in patients with acute liver failure and chronic liver disease and its correlation with the severity of hepatic encephalopathy and clinical features of raised intracranial tension. *Clin Biochem*. 2005;38:696–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2005.04.013>.
7. Shawcross DL, Sharifi Y, Canavan JB, et al. Infection and systemic inflammation, not ammonia, are associated with grade 3/4 hepatic encephalopathy, but not mortality in cirrhosis. *J Hepatol*. 2011;54:640–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2010.07.045>.
8. European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy*. *J Hepatol*. 2022;77:807–24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2022.06.001>.
9. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014;60:715–35, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27210>.
10. Bajaj JS, Lauridsen M, Tapper EB, et al. Important unresolved questions in the management of hepatic encephalopathy: An ISHEN consensus. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:989–1002, <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000000603>.

J.A. Velarde-Ruiz Velasco^a, J.M. Aldana-Ledesma^a y F. Higuera-de-la-Tijera^{b,*}

^a *Departamento de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara «Fray Antonio Alcalde», Guadalajara, Jalisco, México*

^b *Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga», Ciudad de México, México*

* Autor para correspondencia. Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga». Dr. Balmis 148 Col. Doctores, Alcaldía Cuauhtémoc, CDMX, C.P. 07620, Ciudad de México. Teléfono: 27892000 ext. 3047.

Correo electrónico: fatimahiguera@yahoo.com.mx (F. Higuera-de-la-Tijera).

<https://doi.org/10.1016/j.rgmex.2023.08.001>

0375-0906/ © 2023 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).