

# Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la encefalopatía hepática

## tratamiento y perspectivas a futuro

**Coordinador general:** Dr. Aldo Torre Delgadillo

**Coordinador:** Dr. Aldo Torre Delgadillo

**Participantes:** Nut. Sonia García Calderón, Dr. Héctor Manuel Huerta Guerrero, Dr. Federico Juárez de la Cruz, Dr. Heriberto Rodríguez Hernández, Dr. Jaime Raúl Zúñiga Noriega

### ¿Cuál es el papel de la dieta hiperproteica en el tratamiento de la encefalopatía?

El papel actual de la dieta en el paciente cirrótico con encefalopatía está orientado a dietas hiperproteicas con ascenso gradual. Las dietas hipoproteicas usualmente prescritas empeoran el estado nutricional por efecto del consumo periférico de proteínas sin mejorar la encefalopatía, mientras que las dietas hiperproteicas son metabólicamente bien aceptadas por el paciente. Pueden ser administradas a dosis inicial de 0.8 g/kg, con incrementos graduales de hasta 1.5 g/kg, aun durante el episodio agudo,<sup>1,2</sup> de los cuales 70% son proteínas de origen vegetal y 30% restante de origen animal. La dieta debe complementarse con alto contenido de fibra, definido como una ingesta de 30 g/día.<sup>3</sup>

La restricción de proteínas no debe ser usada de rutina, dado que los requerimientos proteicos se encuentran incrementados en estos pacientes. La encefalopatía hepática puede y debe ser tratada agresivamente, dado que la ingesta excesiva de proteínas animales es responsable sólo en 7% de los casos de encefalopatía. Por ello, debe intentarse administrar proteínas a razón de 1 a 1.5 g/kg por día con ascenso paulatino. Es bien sabido que otros lugares de detoxificación secundaria, además del hígado son el músculo, el riñón y el cerebro, siendo el músculo el segundo lugar en cuanto a detoxificación de amonio dada

la existencia de glutamin-sintetasa muscular. Por lo tanto, si existe catabolismo proteico indirectamente se compromete el segundo sitio en importancia en cuanto a detoxificación del amonio.

*Nivel de evidencia I, recomendación grado A*

### ¿Cuál es el papel de las medidas antiamonio; cuáles son y cómo aplicarlas?

El papel patogénico del amonio en la encefalopatía hepática se ha consolidado, por lo cual la aplicación de medidas antiamonio es piedra angular en el tratamiento de la encefalopatía.

a) *Disacáridos no absorbibles*

Reducen la absorción de amonio a nivel del colon por efecto catártico y disminuyen la producción al acidificar el contenido intraluminal, disminuyendo el contenido de bacterias productoras de ureasa y generadoras de amonio. Su uso es aplicable en el manejo de encefalopatía hepática crónica tipo C (episódica, espontánea y recurrente).<sup>4</sup>

b) *Lactulosa*

Se administra a dosis de 30 a 120 g por día, con la finalidad de provocar entre 2 y 4 evacuaciones por día.<sup>5-7</sup>

c) *Lactitol*

Se administra a dosis de 30 a 45 gramos por día, con la finalidad de provocar entre 2 y 4 evacuaciones por día.<sup>5-7</sup>

Los enemas de lactosa o lactitol muestran una eficacia del 86 y 78%, respectivamente en pacientes con encefalopatía grado II o mayor. El modo de aplicación es mezclar 200 g de lactosa o lactitol en 1000 mL de agua, con aplicación variable según el grado de encefalopatía del paciente, debiendo estar el mismo en decúbito lateral izquierdo y logrando mantener el enema en recto, por lo menos 5 minutos.<sup>8</sup>

Un meta-análisis reciente comparó 22 estudios clínicos aleatorizados de disacáridos contra placebo, no intervención o antibióticos, concluyendo que no hay evidencia suficiente para determinar que lactulosa o lactitol tienen efecto benéfico en pacientes con encefalopatía hepática; sin embargo, en nuestra experiencia los disacáridos no absorbibles son una medida terapéutica efectiva en pacientes con encefalopatía hepática.<sup>9</sup>

**Nivel de evidencia I, recomendación grado A**

### ¿Los antibióticos deben ser usados en el tratamiento de la encefalopatía hepática crónica?

El metabolismo del amonio depende de tres reacciones metabólicas: el ciclo de la urea que permite la eliminación del amonio mediante la síntesis de urea; la síntesis de glutamina por acción de la glutamina sintetasa, y la deamidación de la glutamina por la actividad de la glutaminasa intestinal. Actualmente, se sabe que la fuente principal del amonio es el intestino delgado, producido a partir de la deamidación de la glutamina, siendo el colon responsable sólo del 10 al 15% del amonio generado,<sup>10,11</sup> por lo que el uso de antibióticos que inhiben la glutaminasa intestinal fundamenta su uso en pacientes con encefalopatía hepática.

#### a) *Rifaximina*

Es un agente antibacteriano no absorbible derivado de la rifamicina que ha demostrado efectividad en numerosos estudios clínicos, a dosis de 1200 mg al día.<sup>12-16</sup>

**Nivel de evidencia I, recomendación grado A**

#### b) *Neomicina*

Es un aminoglucósido que disminuye el amonio a nivel intestinal. La dosis aceptada

es de 1 a 2 g, llegando incluso a utilizar 6 g por día. El tratamiento prolongado puede condicionar nefro y ototoxicidad, y se aconseja no usarlo por periodos mayores a 6 meses.<sup>17-19</sup>

**Nivel de evidencia I, recomendación grado A**

#### c) *Metronidazol*

Antibiótico con acción contra bacteroides y anaerobios con capacidad de reducir la producción endógena de amonio por efecto directo sobre anaerobios de la flora intestinal. La dosis indicada es de 250 mg cada 12 horas.<sup>20,21</sup>

**Nivel de evidencia III, recomendación grado C**

#### d) *Vancomicina*

Antibiótico no absorbible efectivo contra bacterias anaerobias gramnegativas, parece ser efectivo a dosis de 2 g al día.<sup>22</sup>

**Nivel de evidencia II, recomendación grado B**

### ¿Cuál es la utilidad del flumazenil en el tratamiento de la encefalopatía hepática crónica?

La hiperamonemia condiciona sobreexpresión de receptores periféricos de benzodiazepinas y síntesis de neuroesteroides, que conjuntamente con las benzodiazepinas naturales, favorecen la neurotransmisión inhibitoria a través de la neurotransmisión GABAérgica. El flumazenil es un antagonista competitivo de los receptores de benzodiazepinas, por lo que es una opción terapéutica en algunos pacientes con encefalopatía hepática.<sup>23</sup>

Recientemente un meta-análisis de 6 estudios doble ciego aleatorizados ( $n = 641$ ) comparó flumazenil contra placebo (326 vs. 315) encontrando mejoría clínica en 27% de los pacientes tratados contra 3% del grupo placebo, haciendo mención de que estos pacientes (93%) presentaban encefalopatía grado III o IV. La dosis a administrar son 2 mg a pasar en 5 a 10 minutos.<sup>24</sup>

Por lo tanto, el uso de flumazenil sólo demuestra una mejoría transitoria en el grupo de pacientes cirróticos con encefalopatía hepática, donde se sospeche intoxicación por benzodiazepinas, y predominen los grados III-IV de la misma.

**Nivel de evidencia I, recomendación grado B**

### **¿Cuál es la utilidad de L-ornitina L-aspartato (LOLA) en el tratamiento de la encefalopatía?**

La ornitina y el aspartato son importantes sustratos en la conversión metabólica del amonio a urea y glutamina respectivamente, por lo que la ornitina-aspartato abarca ambas vías en la detoxificación de amonio.<sup>25</sup>

Un meta-análisis reciente incluyó la revisión de 36 estudios clínicos e informes relacionados al tratamiento con LOLA en la encefalopatía hepática crónica, incluyendo al final sólo 3 estudios que cumplían con los criterios de calidad establecidos por el meta-análisis. Fueron evaluados 212 pacientes. De éstos, sólo 20 se compararon contra lactulosa y el resto contra el placebo. Se concluye que la terapia con LOLA mejora la encefalopatía hepática sin mostrar diferencia en el grupo de tratamiento con lactulosa. En el subanálisis de LOLA vs. placebo, se encontró una mejoría en la encefalopatía hepática grados I-II en los pacientes tratados con LOLA, sin evidenciar mejoría en los pacientes con encefalopatía hepática mínima.<sup>26</sup>

La L-ornitina L-aspartato parece ser un medicamento útil por la farmacocinética del mismo, pero se deben realizar más estudios para confirmar su beneficio en pacientes con encefalopatía grados III y IV. Por otro lado, no existen datos suficientes para rechazar su uso en pacientes con daño renal, por lo que en este grupo su uso debe ser cauteloso. Por lo tanto, bajo la evidencia actual, la aplicación de LOLA debe ser orientada principalmente a los grados I y II de encefalopatía.

*Nivel de evidencia I, recomendación grado A*

### **¿Cuál es el papel del trasplante hepático en el tratamiento de la encefalopatía?**

El trasplante hepático mejora significativamente la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con insuficiencia hepática crónica descompensada.<sup>27</sup> Los pacientes con encefalopatía hepática sin trasplante tienen una supervivencia a 1 y 3 años de 42 y 23%, comparado con 80 y 70% de los pacientes que llegan a ser trasplantados.<sup>28-29</sup> También se ha visto que hay regresión de las

alteraciones a nivel de los osmolitos cerebrales, así como del edema cerebral de bajo grado en los pacientes sometidos a trasplante hepático un año posterior al mismo.<sup>30</sup>

*Nivel de evidencia II, recomendación grado B*

### **¿Cuáles son las terapias a futuro en el tratamiento de la encefalopatía hepática crónica?**

El conocimiento actual sobre la fisiopatología de la encefalopatía hepática permite tener a futuro algunas alternativas de tratamientos.

#### *a) Probióticos*

Actúan disminuyendo la actividad de la ureasa bacteriana, con disminución en la absorción del amonio por disminución en el pH y de la permeabilidad intestinal, lo cual favorece mejoría en el aporte nutricional del epitelio intestinal, disminución en la oxidación y estrés oxidativo, con posible impacto favorable en la encefalopatía hepática.<sup>31,32</sup>

*Nivel de evidencia III, recomendación grado C*

#### *b) Sistema molecular recirculante absorbente (MARS)*

El MARS es un método de detoxificación basado en diálisis por albúmina, por lo que es un procedimiento efectivo en pacientes con encefalopatía hepática.<sup>33</sup>

Un estudio clínico reciente aleatorizado controlado, reporta que el uso de MARS se asocia con una rápida mejoría en los pacientes con encefalopatía hepática grados III-IV, por lo que puede ser una modalidad potencialmente efectiva para el tratamiento de la encefalopatía hepática en pacientes descompensados.<sup>34-35</sup>

*Nivel de evidencia II, recomendación grado A*

#### *c) Metionin sulfoximina*

Inhibidor directo de la glutamin-sintetasa bloqueando el efecto tóxico directo del amonio sobre la permeabilidad mitocondrial y mejora en el estrés oxidativo, evidenciando mejoría en la encefalopatía hepática con descenso gradual en los niveles de glutamina.<sup>36</sup>

Tabla 1.

Algoritmo de tratamiento para la encefalopatía hepática tipo C

Cirrosis con clasificación Child-Pugh A, B o C con síntomas o signos clínicos de EH



#### Identificar y corregir factores precipitantes

- Excluir otras causas.
- Vigilar signos vitales y volumen circulante.
- Evaluar y tratar sangrado gastrointestinal o infección.
- Exámenes de laboratorio en búsqueda de hipoxemia, hipoglicemia, anemia, hipocalemia, alcalosis metabólica, y otras potenciales anormalidades metabólicas.
- Resonancia magnética o tomografía computada cerebral, cuando la sospecha neurológica sea una opción.
- Imagen (angiogramografía) abdominal buscando vasos colaterales portosistémicos grandes, como causa de EH refractaria.
- Eliminar sedantes o tranquilizantes.
- Administrar líquidos IV y corregir alteraciones electro-líticas.

#### Tratamiento para la encefalopatía hepática tipo C

##### Grados I-II

- Iniciar lactulosa oral buscando producir de 2 a 3 evacuaciones al día.
- Si la lactulosa no es tolerada o es inefectiva, considerar terapia con metronidazol, rifaximina o LOLA.
- En pacientes con intolerancia a proteínas considerar dieta con predominio de vegetales y zinc.
- Considerar trasplante hepático en pacientes con encefalopatía hepática persistente o recurrente.

##### Grados III-IV

- Hospitalizar (idealmente en UTI) para monitoreo neurológico.
- Vigilar vía aérea, iniciar antibióticos IV, nutrición parenteral y ventilación asistida si es necesario.
- Iniciar terapia con lactulosa (enema y/o administración enteral) o LOLA.
- Si la lactulosa no es tolerada o no es efectiva iniciar antibióticos.
- Considerar flumazenil si el paciente se encuentra en coma.
- Evaluar trasplante hepático.

#### Nivel de evidencia II, recomendación grado C

Con base en lo anterior, proponemos un algoritmo de tratamiento que se muestra en la **Tabla 1**.

## Bibliografía

1. Cordoba J, Lopez Hellin J, Planas M *et al*. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol* 2004;41:38-43.
2. Gheorghe L, Iacob R, Vădan R *et al*. Improvement of hepatic encephalopathy using a modified high calorie high protein diet. *Roma J Gastroenterology* 2005;14: 231-8.
3. Bianchi G, Marchesini G, Fabri A *et al*. Vegetable versus animal protein diet in cirrhotic patients with chronic encephalopathy. A randomized cross-over comparison. *J Intern Med* 1993;233:385-92.
4. Mas A. Hepatic encephalopathy: from pathophysiology to treatment. *Digestion* 2006;73 (Suppl 1):86-93.
5. Weber FL, Fresard KM, Lally BR. Effects of lactulose and neomycin on urea metabolism in cirrhotic subjects. *Gastroenterology* 1982;82:213-217.
6. Uribe M, Campollo o Vargas F *et al*. Acidifying enemas (Lactitol and lactosa vs. nonacidifying enemas (tap water) to treat acute portal systemic encephalopathy. A double blind, randomized clinical trial. *Hepatology* 1987;7:639-643.
7. Blank P, Daurest JP, Rouillon JM *et al*. Lactitol vs. lactulosa in the treatment of acute hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: Result of a meta-analysis. *Hepatology* 1992;15:222-228.
8. Uribe M, Berthier JM, Lewis H *et al*. Lactulosa enemas plus placebo tablets vs. neomycin tablets plus starch enemas in acute portal systemic encephalopathy. A double blind randomized controlled study. *Gastroenterology* 1981;81:101-6.
9. Als Nielsen B, Gluud L, Gluud Ch. Benzodiazepine receptor antagonists for hepatic encephalopathy. *BMJ* 2004;328:1046-1052.
10. Olde Damink SW, Jalan R, Readhead DN *et al*. Interorgan ammonia and amino acid metabolism in metabolically stable patients with cirrhosis and TIPS. *Hepatology* 2002;36:1163-1171.
11. Torre A, Terra C, Arroyo V. Encefalopatía porto-sistémica: Patogénesis y nuevos tratamientos. En: Uribe-Esquivel M, Vargas-Voráčková F, editores. Problemas clínicos en hepatología. 1a. ed. México. Masson Doyma, 2005:153-166.
12. Williams R, Bass N. Rifaximin a nonabsorbed oral antibiotic in the treatment of hepatic encephalopathy: antimicrobial activity, efficacy and safety. *Rev Gastroenterol Disord* 2005;5(Suppl 1):10-18.
13. Levy C, Phillips J. Hospitalizations during the use of rifaximin vs. lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 2007;52:737-741.
14. Neff G, Kemmer N, Zacharias V *et al*. Analysis of hospitalizations comparing with rifaximin vs. lactulose in the management of hepatic encephalopathy. *Transplant Proc* 2006; 38: 3552-3555.
15. Bucci L, Palmieri G.C. Double blind double dummy comparison between treatment with rifaximin and lactulose in patients with medium to severe degree hepatic encephalopathy. *Curr Med Res Opin* 1993;12:109-118.
16. Massa P, Vallerino E, Doderio M. Treatment of hepatic encephalopathy with rifaximin: double blind double dummy vs. lactulose. *Eur J Clin Res* 1993;4:7-18.
17. Atterbury CE, Maddrey WC, Conn HO. Neomycin-sorbitol and lactulose in the treatment of acute portal systemic encephalopathy. A controlled double-blind clinical trial. *Am J Dig Dis* 1978;23:398-406.
18. Orlandi F, Freddara U, Candelaresi MT *et al*. Comparison between neomycin and lactulose in 173 patients with hepatic encephalopathy: a randomized clinical study. *Dig Dis Sci* 1981;26:498-506.
19. Conn HO, Leevy C, Vlahcevic Z *et al*. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal systemic encephalopathy: a double blind controlled trial. *Gastroenterology* 1977;72:573-583.
20. Maddrey W. Role of antibiotics in the management of hepatic encephalopathy. *Rev Gastroenterol Disord* 2005;5(Suppl 1):S3-9.
21. Morgan MH, Read AE, Speller DC. Treatment hepatic encephalopathy with metronidazole. *Gut* 1982;23:1-7.
22. Tarao K, Ikeda T, Hayashi K *et al*. Successful use of vancomycin hydrochloride in the treatment of lactulose resistant chronic hepatic encephalopathy. *Gut* 1990;31:702-6.
23. Amrein R, Hetzel W, Hartmann D, Lorscheid T. Clinical pharmacology of flumazenil. *Eur J Anaesthesiol* 1988;2(Suppl 1):65-80.
24. Goulenok C, Bernard B, Cadranet JF *et al*. Flumazenil vs. placebo in hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *Alimen Pharmacol Ther* 2002;16:361-372.
25. Kilcheis G, Nilius R, Held C *et al*. Therapeutic efficacy of L ornithine L aspartate infusion in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy. Results of a placebo controlled, double blind study. *Hepatology* 1997;25:1351-1360.
26. Jiang Q, Jiang XH, Zheng MH *et al*. L Ornithine L aspartate in the management of hepatic encephalopathy: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:9-14.
27. D'Amico G, Garcia Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systemic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217-231.
28. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ *et al*. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999;30:890-895.
29. Yu AS, Keeffe EB. Liver transplantation. In: Zakim D, Boyer TD, editors. *Hepatology: A textbook of liver disease*. 4th edition. Philadelphia. Elsevier, 2003:1617-1656.
30. Rovira A, Córdoba J, Sanpedro F *et al*. Normalization of T2 signal abnormalities in hemisphere White matter with liver transplant. *Neurology* 2002;59:335-341.
31. Jia L, Zhang MH. Comparison of probiotics and lactulose in the treatment of minimal hepatic encephalopathy in rats. *World J Gastroenterol* 2005;11:908-911.
32. Solga SF. Probiotics can treat hepatic encephalopathy: *Med Hypotheses* 2003;34:768-773.

33. Schmidt LE, Tofteng F, Strauss GI *et al.* Effect of treatment with the molecular adsorbents recirculating system on arterial amino acid levels and cerebral amino acid metabolism in patients with hepatic encephalopathy. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:974-80.
34. Hassanein T, Tofteng F, Brown RS *et al.* Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:1853-1862.
35. Pares A, Deulofeu R, Cisneros L *et al.* Albumin dialysis improves hepatic encephalopathy and decreases circulating phenolic aromatic amino acids in patients with alcoholic hepatitis and severe liver failure. *Critical Care* 2009;13:1-8.
36. Tanigami H, Rebel A, Martin LJ *et al.* Effect of glutamine synthetase inhibition on astrocyte swelling and altered astroglial protein expression during hyperammonemia in rats. *Neuroscience* 2005;13:437-49.