



## ■ Hígado

# Encefalopatía hepática

Aldo Torre Delgado

Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, D. F.

## ■ Introducción

La encefalopatía hepática (EH) constituye un síndrome neuropsiquiátrico y es el principal problema clínico en los pacientes con cirrosis. El amonio ha permanecido como el factor precipitante de la encefalopatía y el astrocito se ha constituido en la célula más afectada en la neuropatología de la afección.<sup>1</sup> En fecha reciente, en este último apartado, la función sinérgica de la inflamación y la infección en la modulación de los efectos cerebrales del amonio ha mostrado su relevancia y la disfunción astrocitaria no sólo es consecuencia de la toxicidad por amonio sino efecto también de la disfunción de los neutrófilos y el estrés oxidativo secundarios a la inflamación y la infección.<sup>2</sup>

Por otro lado, alrededor de 28% de los pacientes con insuficiencia hepática crónica o cirrosis desarrolla encefalopatía durante el transcurso de la enfermedad<sup>3</sup> y en una proporción de 84% es posible identificar alteraciones neuropsiquiátricas subclínicas o mínimas.<sup>4</sup> Esta elevada prevalencia, junto con la creciente incidencia de enfermedades hepáticas crónicas, hace suponer que la EH puede llegar a convertirse en un problema de salud pública, con cifras proyectadas al año 2020 de 1.5 millones de personas con cirrosis, lo que representa aproximadamente 400 000 a 500 000 personas con probabilidad de padecer EH.

La siguiente revisión tiene por objeto recopilar los avances en fisiopatología, pronóstico y tratamiento de los pacientes con encefalopatía presentados en los Congresos Americano y Europeo de Hígado, así como en la Semana Americana de Gastroenterología.

## ■ Fisiopatología

El amonio generado en el intestino proviene 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. Dicha relación se confirma en el trabajo de Scarpellini y colaboradores, en el cual se valoró a 56 pacientes cirróticos y 48 controles pareados por edad y sexo. En ambos grupos se cuantificó la sobrepoblación bacteriana (SPB) mediante prueba de aliento, que fue positiva con un resultado basal mayor de 20 rpm o un aumento mayor de 12 rpm luego de la administración de glucosa. La permeabilidad intestinal se valoró con la prueba de Cr-ácido etilildeaminotetraacético. Veintinueve pacientes de 56 (52%) tenían SPB en comparación con dos (4%) de los controles ( $p < 0.001$ ). La SPB se correlacionó con la gravedad de la cirrosis (60.2%, Child C; 56.2%, Child B; y 31.2%, Child A), con la presencia de ascitis (66% vs. 27%) y con el antecedente de peritonitis bacteriana espontánea (92% vs. 48%). Se identificó una importante correlación entre la SPB y la permeabilidad intestinal alterada (Child A,  $R = 0.07$ ; Child B,  $R = 0.35$ ;  $p = 0.005$ ; y Child C,  $R = 0.29$ ;  $p = 0.03$ ) y se concluyó que la SPB tiene elevada prevalencia en los pacientes cirróticos, al correlacionarse con la gravedad de la enfermedad y la permeabilidad intestinal alterada, lo cual abre nuevas opciones terapéuticas en la encefalopatía hepática debido a la generación de amonio a través de bacterias intestinales.<sup>5</sup>

## ■ Diagnóstico

En el año 2010 se han conseguido grandes avances en las pruebas diagnósticas de encefalopatía hepática mínima. Randolph y colaboradores estandarizaron la prueba RBANS (asesoramiento del estado neuropsicológico en cirróticos). Se aplicaron pruebas a 206 pacientes cirróticos de 18 a 70 años con MELD < 25, sin presencia de TIPS, cortocircuitos quirúrgicos o episodios previos de encefalopatía hepática; los resultados fueron los siguientes: hombres, 61%; edad promedio, 55.4 años; y virus C como enfermedad de base mayoritaria, con escolaridad superior a la secundaria. Los autores concluyeron que el RBANS es una herramienta exitosa en la determinación de alteraciones neurocognitivas del paciente cirrótico y que dichas alteraciones no son atribuibles a la edad, educación, MELD o progresión de la hipertensión portal.<sup>6</sup>

Por otro lado, Montagnese y colaboradores analizaron el efecto de diferentes variables clínicas en las alteraciones electroencefalográficas y neuropsicológicas de los pacientes con encefalopatía hepática. Se estudió a 72 individuos con cirrosis, con edad promedio de 54 años, Child de 8.3 y MELD de 12. Se midieron niveles de amonio, electrolitos, proteína C, biometría hemática, indoles, oxiindoles, interleucina 6 y factor de necrosis tumoral. Treinta y tres sujetos tenían el PHEs (*portal hepatic encephalopathy subclinical*) o el EEG (electroencefalograma) alterados, ocho PHEs anormal, 18 EEG anormal, y 13 ambos. Los pacientes con PHEs anormal presentaron concentraciones de sodio menores ( $p = 0.05$ ) y mayores niveles de PCR. Los individuos con EEG anormales tenían concentraciones elevadas de amonio, mientras que las personas con ambas pruebas alteradas presentaron sodio bajo e interleucina 6 elevada, con lo cual los autores concluyeron que las anomalías por EEG o PHEs en los enfermos con cirrosis tienen correlaciones bioquímicas diferentes y se vinculan sólidamente con los niveles de amonio, triptófano y marcadores inflamatorios.<sup>7</sup>

## ■ Tratamiento

Numerosos trabajos se presentaron en referencia al tratamiento, casi todos para las formas mínimas de la encefalopatía. Shukla y colaboradores compararon el uso de lactulosa y probióticos en el

tratamiento de la encefalopatía hepática a través de un meta-análisis: tres estudios cumplieron sus criterios de inclusión y establecieron que el uso de la lactulosa no se relaciona con diferencias en cuanto al éxito al tratamiento con comparación con los probióticos (RR 0.79; IC0.5, 1.2;  $p = 0.34$ ); por lo tanto, se estableció que el uso de ambos fármacos puede ser adecuado en los pacientes con encefalopatía hepática.<sup>8</sup>

El interesante estudio de Basu, que utilizó parches transdérmicos de rivastigmina para el tratamiento de la encefalopatía, se basó en la presunción de que varios estudios sugieren agotamiento cortical de acetilcolina en los pacientes y que la rivastigmina es un inhibidor reversible de la colinesterasa. Se estudió a 30 individuos con EH de grados II o III; todos tenían lactulosa de base, 15 se asignaron a placebo y 15 a rivastigmina (parches de 4.5 mg cada 24 horas por 21 días). La diarrea, xerostomía y retención urinaria fueron los efectos colaterales presentados, ninguno de ellos factor condicionante para suspender el tratamiento; se observó una mejoría significativa a partir de la primera semana en la prueba de reconocimiento de objetos, memoria, *Trail Making Test*, así como las concentraciones de amonio. Este grupo concluyó que la adición de rivastigmina al tratamiento con lactulosa mejora la EH de grados II o III con mínimos efectos colaterales.<sup>9</sup>

Neff y su equipo estudiaron la eficacia de la rifaximina en el mantenimiento de la remisión en los pacientes que habían presentado encefalopatía hepática. Se estudió a 203 pacientes con EH inicial grado II o mayor y MELD promedio de 11, quienes recibieron rifaximina a dosis de 400 a 1 600 mg día, 54 de los cuales continuaron con lactulosa y 149 con rifaximina. Los episodios de EH se presentaron en 38 pacientes (26%) del grupo de rifaximina, con MELD promedio de 19. De los 38 pacientes con rifaximina que presentaron EH, 12 (32%) experimentaron sangrado gastrointestinal, seis (16%) deshidratación, cinco (13%) infecciones y 15 (39%) nuevo cuadro de EH que obligó a la hospitalización. Los autores establecieron que el uso de la rifaximina es efectivo en el tratamiento de la EH, en particular en aquellos pacientes con MELD menor de 20 puntos.<sup>10</sup>

Por último, el antagonismo del sistema cannabinóide ha mostrado efectos benéficos en la progresión de la fibrosis, alteraciones hemodinámicas sistémicas y formación de ascitis. Odena y

colaboradores estudiaron el efecto del rimonabant mediante uso prolongado en la translocación bacteriana, alteraciones hemodinámicas y encefalopatía hepática de un grupo de ratas con ascitis. Se administró rimonabant a razón de 3 mg/kg/día a 10 ratas Sprague Dawley contra un grupo placebo. Se observó en el grupo bajo tratamiento mejoría de la hemodinámica sistémica con incremento de los valores de presión arterial media, mejoría de las concentraciones de bilirrubinas y transaminasas, así como normalización del grado de encefalopatía hepática y niveles de amonio. Estos especialistas señalaron que el uso del rimonabant mejora la vasodilatación sistémica y esplácnica, lo cual se relaciona con una disminución de la incidencia de translocación bacteriana. Esto da lugar a una disminución de las concentraciones de amonio cerebral y edema de bajo grado a nivel astrocitario.<sup>11</sup>

## Referencias

1. Torre A, Terra C, Arroyo V. Encefalopatía porto-sistémica: Patogénesis y nuevos tratamientos. En: Problemas clínicos en hepatología. Uribe Esquivel, Vargas Vorácková F. México: Masson Doyma, 2005:153-656.
2. Shawcross D, Shabbir S, Taylor N, et al. Ammonia and the neutrophil in the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology* 2010;51:1062-1069.
3. Quero Guillen JC, Herrerias Gutierrez JM. Diagnostic methods in hepatic encephalopathy. *Clin Chim Acta* 2006;365:1-8.
4. Torre Delgadillo A, Guerrero-Hernández I, Uribe M. Encefalopatía hepática mínima. Características, diagnóstico e implicaciones clínicas. *Rev Gastroenterol Mex* 2006;71:63-70.
5. Scarpellini E, Immacolata A, Cazzato M, et al. Relationship between small intestinal bacterial overgrowth and intestinal permeability in cirrhotic patients. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. Poster 1269.
6. Randolph C, Bajaj J, Muhammad Y, et al. Mild hepatic encephalopathy (EH) assessed by the repeatable battery for the assessment of neuropsychological status (RBANS) is highly prevalent in ambulatory patients with cirrhosis and unrelated to severe cirrhosis. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. Poster 1272.
7. Montagnese S, Biancardi A, Carraro P, et al. Hepatic encephalopathy: A different pathophysiology for different features. *Hepatology* 2009;A323:457A.
8. Skukla S, Sampath S, Skukla A, et al. Comparison of probiotics and lactulose as treatment options in hepatic encephalopathy: a meta-analysis. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. Poster 1922.
9. Basu P, Shah N, Krisnaswamy N, et al. Transdermal rivastigmine for the treatment of encephalopathy in liver cirrhosis. A randomized placebo controlled trial. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. Poster 1270.
10. Neff G, Kemmer N, Gaddis A, et al. Efficacy of rifaximin in maintenance of remission in patients with hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2009;A415:S155.
11. Odena G, Bartoli R, Galan A, et al. Effect of long term administration of a cannabinoid CB 1 receptor antagonist on systemic hemodynamics, bacterial translocation and hepatic encephalopathy in ascitic cirrhotic rats. *Hepatology* 2009;A368:479A.