



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



HEPATOLOGÍA II

Ascitis y encefalopatía hepática

A. Torre

Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Dr. Salvador Zubirán"

Recibido el 1 de junio de 2015; aceptado el 18 de junio de 2015

Introducción

La cirrosis hepática ha pasado a ser un problema de salud serio. En el año 2000 era la quinta causa de muerte y en el momento pasa a ser la cuarta causa de muerte en la población mexicana. Se estima que para 2020 habrá 1,496,000 pacientes cirróticos y hacia el 2050 la cifra alcanzará 1,866,000,¹ por lo que el manejo adecuado y la prevención de sus complicaciones serán prioritarios en esta población. Ante esto los avances han sido importantes en todas las complicaciones, recalcando en este escrito los avances a nivel de encefalopatía (EH), ascitis y disfunción renal.

Encefalopatía hepática

El entendimiento de la fisiopatología de la EH a través de la interacción de hígado, intestino, músculo, riñón y astrocito ha abierto numerosas líneas de investigación sobre tratamiento.

Ante esto Sharifi y cols. estudiaron la neuroinflamación condicionada por el amonio mediante la activación de Toll Like Receptor 4 (TLR-4), lo cual causa activación de factor nuclear kappa β y activación de citocinas. Se estudiaron cuatro grupos de ratones ($n = 10$) por grupo: uno control, otro con hiperamonemia, uno con bloqueo de la vía TLR-4 y otro con vía conservada. Se analizó plasma, tejido cerebral y análisis de espectro-resonancia (de corteza cerebral). La inducción de hiperamonemia (340.9 ± 32 WT-NH₃,

247.6 ± 18.7 TLR4-/NH₃ negativo) resultó en severo daño hepático (albumina 30.3 ± 0.9 WT-NH₃ vs. 26.27 ± 0.9 TLR4-/NH₃, urea 8.3 ± 0.1 WT-NH₃ vs. 7.2 ± 0.4 TLR4-/NH₃ negativo) y renal (creatinina) (11.84 ± 0.7 WT-NH₃ vs. 7.19 ± 0.3 TLR4-/NH₃ negativo). La hiperamonemia también resultó en un incremento del contenido de agua cerebral ($p = 0.05$). La espectroscopia mostró a nivel cortical niveles menores de lactato y de glutamina en los grupos sin hiperamonemia, y en aquéllos sin activación de la vía TLR-4 ($p < 0.05$, $p < 0.004$ respectivamente). Con estos resultados los autores concluyen que el amonio genera daño molecular multiorgánico a través de vías dependientes de TLR-4, producto de la acumulación de lactato y glutamina, lo cual condiciona edema cerebral de bajo grado, explicando la sinergia de amonio e inflamación en la fisiopatología de la EH. La inhibición de TLR-4 puede ser, por lo tanto, un posible foco terapéutico en el tratamiento de la EH.²

Dentro de la fisiopatología igualmente el grupo del Romero Gómez establece el rol de la translocación bacteriana en la elevación de amonio y óxido nítrico en los pacientes con formas ocultas de EH. A nivel intestinal es bien sabido que las bacterias entéricas son las principales productoras de amonio y esto provoca translocación bacteriana. Se estudiaron 40 pacientes consecutivos con cirrosis, ascitis y formas ocultas de EH (ésta diagnosticada con pruebas neuro-psicométricas PHES). Se midió DNA bacteriano, endotoxemia, amonio y niveles de óxido nítrico (29 hombres, edad promedio 60 ± 9.8), y etiología principal por alcohol. Quince pacientes (37.5%) tenían ascitis, con MELD promedio

Autor de correspondencia: Vasco de Quiroga 15, Col. Sección XVI, Tlalpan, C.P. 14000. México D.F. Teléfono: 26 52 50 25.
Correo electrónico: detoal@yahoo.com (A. Torre)

de 10.9 ± 4.6 . El DNA bacteriano fue identificado en 12 pacientes (30%) y correspondió a bacilos Gram negativos en 10 de ellos. Los niveles séricos de amonio (2.30 ± 0.92 vs. 5.59 ± 1.60 nmol/ μ L), endotoxina (1.76 ± 0.65 vs. 4.40 ± 0.77 UE/mL) y óxido nítrico (15.10 ± 2.54 vs. 26.50 ± 2.60 nmol/mL) fueron mayores en los pacientes con translocación bacteriana ($p < 0.01$ en todos los casos), con cifras promedio de DNA en 28.5 ± 3.9 ng/ μ L. Los niveles de amonio mostraron una correlación positiva con los niveles de endotoxina ($r = 0.74$, $p < 0.01$) y los de óxido nítrico ($r = 0.72$, $p < 0.01$). Entre los pacientes con DNA bacteriano, los niveles de amonio mostraron una correlación positiva con la amplificación bacteriana del DNA ($r = 0.78$, $p < 0.01$) y el puntaje promedio del PHEs fue mayor en los pacientes con translocación bacteriana [-6 (-12 a -4) vs. -8 (-11 a -5), $p = 0.03$]. Los autores concluyen que el antígeno bacteriano producto de la translocación hacia la sangre en los pacientes cirróticos se asocia con formas ocultas de encefalopatía hepática e incremento de amonio y de los niveles de óxido nítrico.³

Papel primordial y de creciente interés es el del músculo dentro de la fisiopatología de la encefalopatía y como posible blanco terapéutico. Dasarathy S. y cols. evaluaron el efecto de la sarcopenia del cirrótico sobre los niveles de miostatina. Se sabe que la sarcopenia provoca una síntesis proteica disminuida, mecanismo que es mediado en parte por la hiperamonemia. Previamente este grupo había reportado que el p65NFkB es activado de forma independiente por sobreexpresión transcripcional de la miostatina a través de la vía IKK, con la posterior disminución de la síntesis de proteínas. Ahora establecen que el eje β -catenina-c-myc activa la biogénesis ribosomal a nivel muscular elevando los niveles de miostatina. En un modelo celular *in vitro* se condicionó hiperamonemia semejante a las condiciones observadas en pacientes cirróticos a nivel muscular, se midió la expresión de β -catenina y se estableció actividad funcional. Los niveles elevados de amonio resultaron en inactivación de la vía GSK3B, con un incremento en expresión de β -catenina y niveles de p65 en la fase aguda de la hiperamonemia. En la fase crónica (4 a 24 h después de la exposición al amonio) se observó activación de GSK3B, degradación de β -catenina y reducción en la expresión de p65, encontrando una interacción entre NF-kB y β -catenina. La activación de β -catenina usando un inhibidor de GSK3B resultó en una reducción de la hiperamonemia mediada por miostatina. Se concluye que la hiperamonemia disminuye la interacción de β -catenina y NFkB, con el posterior aumento de los niveles de miostatina. Estos datos indican que la sobreexpresión de la miostatina es tiempo-dependiente; en las fases tempranas los efectos son mediados vía p65NFkB y en las fases tardías a través de la degradación de β -catenina, lo cual abre nuevas opciones de tratamiento para la encefalopatía por medio de la preservación del músculo.⁴

Por otro lado se ha confirmado el rol de la desnutrición con la presencia de la encefalopatía. Sabiendo que el músculo es el segundo lugar de detoxificación del amonio después del hígado, la afección del mismo se ve reflejada en una mayor incidencia de encefalopatía. Ruiz Margain y cols. observaron en una cohorte de seguimiento de 220 cirróticos por 3 años que la afección nutricional presentaba mayor incidencia de EH. Se diagnosticó desnutrición mediante impedancia con la medición del ángulo de fase $\leq 4.9^\circ$. Con una

media de seguimiento de 34 meses se observó que los pacientes malnutridos (39%) mostraron encefalopatía vs. el grupo sin afección nutricional (13%) ($p = 0.012$). Al análisis de regresión el MELD, la edad y la desnutrición se asociaron con un RR de presentar encefalopatía hepática de 2.12 para desnutrición (1.07-4.21).⁵

Asimismo, Montaña Loza y cols. observaron que la sarcopenia y la mioestasis conllevan un riesgo mayor de EH en pacientes con cirrosis. Se entiende por mioestasis una reducción en el tamaño de la fibra muscular con un incremento en la proporción inter e intramuscular de grasa. Un total de 678 cirróticos en lista para trasplante hepático fueron estudiados. La sarcopenia y la mioestasis se establecieron mediante tomografía computarizada a nivel de la tercera vértebra lumbar. La causa más común de la cirrosis fue virus C en 256 pacientes (38%). La sarcopenia se confirmó en 291 casos (43%) y en 353 casos se presentó mioestasis (52%). Un total de 216 pacientes (32%) tenían historia de EH (162 grado I-II, 54 grado III-IV). La prevalencia de EH fue significativamente mayor en los pacientes con sarcopenia (40 vs. 26%, $p < 0.001$) y mioestasis (39 vs. 24%). A través del análisis multivariado, edad, género y MELD tuvieron significancia estadística, al igual que la sarcopenia [RR 1.68 (95% CI: 1.04-2.40); $p = 0.03$] y la mioestasis (OR 1.97; 95% CI: 1.32-2.99; $p = 0.001$), para la presencia de EH. Se concluye que la sarcopenia y la mioestasis tienen un riesgo mayor de condicionar EH y que el músculo esquelético parece tener un papel protector en la fisiopatología de la EH, por lo que se deben buscar alternativas terapéuticas orientadas a mejorar la masa muscular.⁶

Dentro de las opciones de tratamiento, la inhibición de la actividad de la glutaminasa intestinal es bien reconocida, siendo el blanco principal los antibióticos, específicamente la rifaximina. Ante esto, Gil Gómez y cols. evaluaron la expresión del gen de la glutaminasa (Gls1) en un modelo animal de EH. La actividad de glutaminasa fue medida por PCR en tiempo real en tejidos diferentes de ratas sometidas a hiperamonemia a través de un cortocircuito porto-cava. De un total de 16 animales, ocho fueron tratados con metformina a razón de 30 mg/kg/día por 2 semanas vs. un grupo control sin tratamiento; se midieron a su vez las concentraciones de amonio y actividad de glutamato deshidrogenasa. La expresión del gen Gls 1 no se moduló en el intestino delgado por la metformina; sólo mostró un incremento de 1.05 ± 0.11 vs. las ratas que no recibían metformina. Por otro lado, la medición de la actividad de la glutaminasa mostró inhibición importante (0.277 ± 0.11 mU/ μ g vs. 0.142 ± 0.07 mU/ μ g; $p < 0.05$). En el grupo control, los niveles plasmáticos de amonio fueron de 238.8 ± 166.1 μ g/dL vs. 110.0 ± 49.1 μ g/dL ($p < 0.01$) del grupo bajo tratamiento. Se concluye que la metformina disminuye la hiperamonemia en un modelo animal mediante la inhibición de la actividad de la glutaminasa intestinal en el intestino delgado, sin modificar la expresión del gen Gls 1, lo cual sugiere un efecto postranscripcional.⁷

Por último, Macías Rodríguez y cols. valoraron la vasoconstricción cerebral posterior a trasplante hepático (TH). Previamente su grupo había establecido que conforme el daño hepático avanza, la activación de los sistemas vasoconstrictores es mayor, y esto se refleja a nivel de sistema nervioso central con la presencia de encefalopatía hepática. Ahora, en el seguimiento de la cohorte basal,

17 pacientes fueron trasplantados y se evaluaron los cambios con Doppler cerebral midiendo el índice de pulsatilidad (IP), el cual es un marcador de integridad vascular, y el índice de apnea respiratorio (IAR), el cual es un reflejo de la reactividad cerebro-vascular. Todos los pacientes tenían mediciones posteriores al TH a 1, 3 y 6 meses. Todos los estudios se acompañaron de la realización de pruebas neuropsicológicas (PHES) y frecuencia crítica de centelleo (Flicker). El Child promedio en los pacientes previo al trasplante era B, con MELD 15.5 (12-17.5), MELD-Na 18, PHES -3 y CFF 38.5 Hz. Antes del TH, 11 de 17 pacientes tenían EH (6 oculta, 4 grado 1 y 1 grado 2). Una disminución en el IP y un incremento en el IAR se observaron en 9 de 17 pacientes (IP 1.01 e IAR 0.77 pretrasplante vs. IP 0.78 e IAR 0.72 posttrasplante; $p < 0.001$ y 0.740 , respectivamente). El cambio en el IP corresponde a un decremento de 22%, mientras que en el IAR es un incremento de 55% después del trasplante hepático. La mejoría cognitiva fue observada en todos los pacientes con formas ocultas después del TH. Estos resultados muestran que una mejoría en la hemodinámica cerebral posterior al trasplante es observada, a través de menor vasoconstricción arterial (disminución en el IP), y con mejora en la autorregulación cerebral (incremento en el IAR), lo cual puede traducir una mejoría cognitiva por disminución en las lesiones de sustancia blanca evidentes en estos pacientes.⁸

Ascitis

Hubo pocos trabajos en referencia a la fisiopatología y tratamiento de la ascitis. Pero, interesadamente, Signh y cols. evaluaron el efecto de la insuficiencia adrenal relativa en los pacientes cirróticos con ascitis. Se sabe que la insuficiencia adrenal relativa (IARE) está presente en los pacientes críticamente enfermos y que se asocia con un mal pronóstico. Su prevalencia e impacto se desconocen en los pacientes cirróticos con ascitis. Se evaluaron 66 pacientes cirróticos consecutivos estables hemodinámicamente, sin sepsis y con ascitis. Dentro de las primeras 24 h de su ingreso hospitalario, se realizó la prueba de estimulación con hormona adrenocorticotrópica (250 μ g) para detectar insuficiencia adrenal relativa. Posterior a esto se hicieron mediciones de transcortina, cortisol libre e índice de cortisol libre en todos los pacientes. Un índice de cortisol libre > 12 representó función adrenal normal. Los pacientes fueron seguidos por 3 meses. El Child promedio al inicio de estudio fue de 10.6 ± 1.9 y el MELD de 21.5 ± 7.3 . El síndrome hepatorenal (SHR) estuvo presente en 9 pacientes (13.6%). La prevalencia de IARE fue de 47% (31/66). En los pacientes con peritonitis bacteriana espontánea, insuficiencia renal y SHR fue semejante. La hiponatremia presentó un número mayor de pacientes con insuficiencia adrenal (42 vs. 17%, $p = 0.026$). Los pacientes con IARE tenían valores menores de colesterol, HDL y LDL. Asimismo, se correlacionó con mayor INR, MELD y puntaje Child. Durante el seguimiento no hubo asociación entre la presencia de IARE y la de nuevas infecciones, sepsis severa, SHR tipo 1 y muerte. Se concluye que la IARE es común en los pacientes con ascitis, que se incrementa acorde con la severidad de la enfermedad, y que el tratamiento de la misma con mineralocorticoides puede ser una alternativa en el manejo de la ascitis en estos pacientes.⁹

Por último, Sansoe y cols. evaluaron el efecto del agonismo alfa 1 y 2 solo o en combinación con la terapia diurética estándar en la natriuresis de pacientes con cirrosis. Sabemos que la activación de los sistemas vasoconstrictores (sistema renina-angiotensina-aldosterona) reduce la entrega del líquido a nivel del asa de Henle, lo que provoca disminución de la efectividad de los diuréticos. Los agonistas simpaticolíticos alfa 2 asociados con los diuréticos probablemente mejoren el efecto natriurético de los mismos en pacientes con cirrosis avanzada. A su vez el agonismo alfa 1 quizá mejore la hemodinámica sistémica y la excreción de sodio en este mismo grupo de pacientes. Los autores evaluaron el efecto de la clonidina (agonista alfa 2) y del midodrine (agonista alfa 1) solos o asociados con diuréticos en ratas con cirrosis y ascitis, inducida la primera por CCL4. Se obtuvieron cinco grupos más uno control de solo diuréticos, evaluando la función renal hormonal de la siguientes manera: G1 clonidina sola (0.3 mcg); G2 (0.5 mg/kg furosemida más 2 mg/kg de canrenoato por 11 a 13 semanas) más clonidina (0.2 μ g); G3 clonidina 0.5 μ g; G4 1 μ g, y G5 diuréticos más midodrine 1 mg /kg. En G1 y G2 la excreción de sodio fue superior que en el grupo tratado solo con diuréticos ($p = 0.03$). La filtración glomerular y el flujo plasmático renal fueron mayores en el grupo tratado con clonidina sola (G1) comparado con el grupo de diuréticos ($p = 0.03$). La adición de clonidina al diurético disminuyó la reabsorción tubular de agua libre de 48 ± 12 a 30 ± 8 μ L/min ($p < 0.01$), los niveles séricos de norepinefrina de 423 ± 122 a 169 ± 90 ng/L ($p < 0.01$) y la actividad plasmática de renina de 25 ± 12 a 12 ± 7 ng/mL/h ($p < 0.03$). La adición de midodrine al diurético no mejoró los parámetros renales ni la ascitis. Se concluye que el agonismo alfa 2, pero no el alfa 1, reduce la activación del sistema nervioso simpático y el hiperaldosteronismo, con lo cual se favorece la natriuresis en ratas cirróticas con ascitis, debiendo expandir estas investigaciones a humanos para abrir una nueva opción de tratamiento en el manejo de la ascitis.¹⁰

Financiamiento

El autor no recibió financiamiento para la elaboración de este trabajo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Méndez-Sánchez N, Villa AR, Chávez-Tapia N, et al. Trends in liver prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. *Annals of Hepatology* 2005; 4:52-5.
2. Sharifi Y, Wright G, De Chiara F, et al. Ammonia Acts as a Damage Associated Molecular Pattern (DAMP) Producing Multi Organ Injury and Inflammation through a Toll-Like-Receptor-4 (TLR4) Dependent Pathway. Sesión de carteles presentada en: AASLD; 2014 noviembre 7-11: USA, Boston, MA. Sa355.
3. Bellot P, Moratalla A, Zapater P, et al. Bacterial Antigen Translocation in Patients with Cirrhosis and Minimal Hepatic Encephalopathy Is Associated with Increased Serum Ammonia and Nitric Oxide Levels. Sesión de carteles presentada en: AASLD; 2014 noviembre 7-11: USA, Boston, MA. Sa372.

4. Dasarathy S, Tran U, Wessely O, et al. Sarcopenia of Cirrhosis Is Mediated by Hyperammonemia-Mediated Transcriptional Upregulation of Myostatin Due to Impaired β -catenin Signaling. Sesión de trabajos orales presentada en: AASLD; 2014 noviembre 7-11: USA, Boston, MA. 2001.
5. Ruiz Margain A, Macias Rodriguez R, Duarte Rojo A et al. Association between Malnutrition in Patients with Liver Cirrhosis and the Presence of Hepatic Encephalopathy. Sesión de carteles presentada en: AASLD 2014; noviembre 7-11: USA, Boston, MA. Sa362.
6. Montaña Loza AJ, Duarte Rojo A, Rose CF. Sarcopenia and Myosteatosis Increase the Risk of Hepatic Encephalopathy in Cirrhotic Patients. Sesión de carteles presentada en: AASLD; 2014 noviembre 7-11: USA, Boston. MA. Sa371.
7. Gil-Gómez A, Ranchal I, Gomez-Sotelo A, et al. Metformin Reduces Hyperammonemia in Portacaval Shunted Rats Inhibiting Intestinal Glutaminase Activity. Sesión de carteles presentada en: AASLD; 2014 noviembre 7-11: USA, Boston, MA. Sa381.
8. Macias-Rodriguez RU, García Flores O, Ruiz-Margain A, et al. Changes in Cerebral Hemodynamics in Cirrhotic Patients after Liver Transplantation. Sesión de carteles presentada en: EASLD; 2015 abril 22-26: Vienna, Aus. Tu0062.
9. Sihgn V, Sihgn VV, Chawla YK, et al. Relative Adrenal Insufficiency in Cirrhotic Patients with Ascites. Sesión de carteles presentada en: AASLD; 2014 noviembre 7-11: USA, Boston, MA. Sa254.
10. Sansoe G, Aragno M, Mastrocola R, et al. Increased Natriuretic Effects of α 2- vs. α 1-Adrenergic Agonists, Alone or in Combination with Standard Diuretics, in Rats with Experimental Cirrhosis and Ascites. Sesión de trabajos orales presentada en: AASLD; 2014 noviembre 7-11: USA, Boston, MA. 157.