

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

L. Grande, E. Hoyas, D. García, M. Jover, A. Pérez, M. Romero-Gómez

Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas y ciberhd. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

Resumen

La encefalopatía hepática (EH) es una de las complicaciones mayores de la cirrosis hepática, considerándose un signo de enfermedad hepática avanzada y una indicación clínica para la evaluación de trasplante hepático. Los factores que regulan la extracción cerebral de amonio, el desarrollo de edema cerebral de bajo grado, así como las alteraciones hemodinámicas del síndrome de la hipertensión portal y la respuesta inflamatoria sistémica se consideran eventos fundamentales en la fisiopatología de la EH. Dadas las implicaciones pronósticas de la EH, su diagnóstico temprano se hace necesario en el manejo del paciente con cirrosis hepática. El tratamiento de la EH debe ir encaminado a disminuir la producción de amonio, aumentar su eliminación, mejorar la situación hemodinámica sistémica y evitar el desarrollo de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Introducción

La encefalopatía hepática (EH) es una de las complicaciones mayores de la cirrosis hepática, tanto por las serias manifestaciones clínicas, como por las necesidades terapéuticas e implicaciones pronósticas. A pesar de ello, la ausencia de métodos diagnósticos que permitan su prevención y una importante implicación de la disfunción hepática, han hecho que sea la complicación mayor de la cirrosis hepática menos estudiada.

La EH puede definirse como un complejo síndrome neuro-psiquiátrico que acontece en pacientes con disfunción hepática después de la exclusión de otras enfermedades cerebrales. Recientemente, la EH en el cirrótico se ha clasificado, atendiendo a su nomenclatura¹, en: Tipo A asociada a insuficiencia hepática aguda; tipo B asociada a la existencia de comunicaciones porto-sistémicas sin enfermedad hepática intrínseca y; tipo C asociada a cirrosis e hipertensión portal/comunicaciones porto-sistémicas. Respecto a su presentación se diferencia en EH episódica, en relación con factores precipitantes o espontánea, EH persistente, subdividida a su vez en leve (EH grado I), grave (EH II-IV) o dependiente del tratamiento (se desarrolla precozmente tras la supresión del

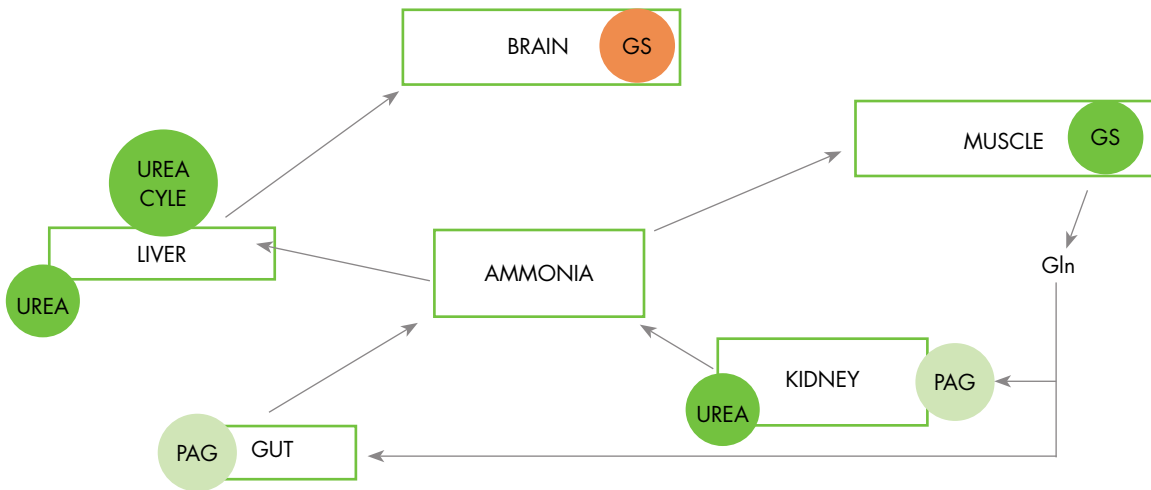
mismo) y en EH mínima como primera manifestación de la EH.

Etiopatogenia de la encefalopatía hepática

Papel del amonio en la patogénesis de la encefalopatía hepática

La hiperamonemia sistémica se encuentra normalmente en pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática. Además, un incremento de amonio en el cerebro se ha asociado a edema astrocitario, llevando a una alteración en la neurotrasmisión asociada a la EH. A pesar del papel central del amonio en la EH existe controversia, ya que algunos aspectos no se pueden explicar. El amonio procedente del intestino y riñón debe ser detoxificado en el hígado y músculo. En pacientes cirróticos con una capacidad detoxificadora mermada la glutamina sintasa periférica (principalmente del músculo) es la principal vía alternativa de detoxificación. Los puntos de máxima controversia son: a) la fuente de producción de amonio, cambiando el foco desde el intestino grueso al intestino delgado y riñón. La deamidación de la Glutamina parece ser la principal fuente de amonio en cirróticos y la actividad glutaminasa regula este proceso; b) correlación entre los niveles de amonio plasmáticos y el daño neurofisiológico². La implicación de la inflamación sistémica en la modulación de la neurotoxicidad del amonio podría explicar este hueco³; c) edema astrocitario y glutamina. La hiperamonemia es responsable del hinchamiento de los astrocitos. Además, si la acumulación de glutamina es la causa del edema o actúa como un caballo de Troya promoviendo la síntesis de radicales libres y la permeabilidad de transición de poro en el metabolismo de la glutamina por la glutaminasa activada por fosfato^{4, 5}.

Se han desarrollado nuevos conceptos en producción de amonio. Durante la segunda mitad del siglo XX, la hiperamonemia se consideraba como producto de descomposición de la urea por las bacterias intestinales y la mayoría de dianas terapéuticas eran las bacterias del colon. Así se ha

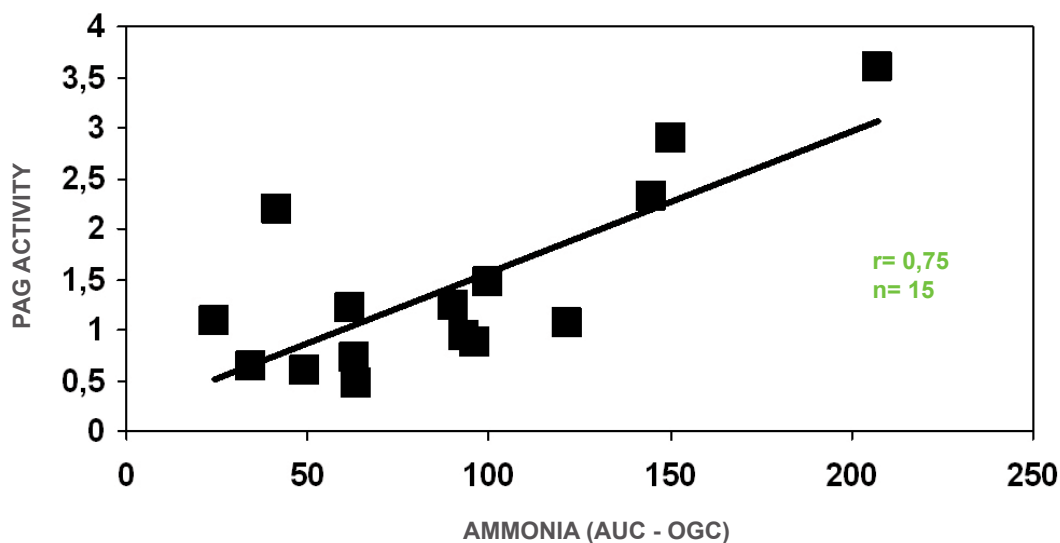

Figura 1

Tráfico de amonio entre órganos: el amonio procedente del intestino y riñón, principalmente debido a la actividad glutaminasa debe ser detoxificado en el músculo debido a la disfunción hepática. La hiperamonemia sistémica alcanza el cerebro e induce edema cerebral de bajo grado y la alteración de la neurotransmisión.

aceptado el origen bacteriano del amonio portal⁶. Sin embargo, se ha encontrado similar hiperamonemia tanto en ratas con derivación porto-cava libre de gérmenes como no libre de ellos, sustentando la teoría de que la hiperamonemia o encefalopatía pueden desarrollarse sin la participación de las bacterias⁷⁻⁹. En pacientes cirróticos la mayor hiperamonemia se ha encontrado en vísceras drenadas por la porta derivada principalmente de la deamidación de la Glutamina¹⁰. En pacientes con TIPS se vio una mayor producción de amonio en las vísceras drenadas por la porta donde había más glutamina. Por otro lado, la glutaminasa activada por fosfato (phosphate-activated glutaminase-PAG) cataliza la hidrólisis de la glutamina (Gln) para dar glutamato (Glu), energía, síntesis de nucleótidos y amonio. Se han descrito dos isoformas principales: tipo renal (K-PAG) y tipo hepática (L-PAG). La K-PAG se encuentra en riñón, cerebro y vellosidad del enterocito, mientras que la L-PAG está en el hígado. En personas sanas, la mayor actividad PAG (> 80%) se encuentra en el

intestino delgado (53 nmol glutamato min⁻¹ mg⁻¹ de proteína y una menor actividad (un 15% de la total actividad PAG) tiene el intestino grueso (20 nmol glutamato min⁻¹ mg⁻¹ de proteína)¹¹. En ratas, la distribución de la actividad PAG se encontró similar que en humanos¹². En un modelo de hiperamonemia crónico, la actividad PAG se encontró aumentada en duodeno e ileon en comparación con ratas control¹³. La actividad PAG duodenal medida en biopsias procedentes de intestino delgado se encontró casi cuatro veces elevada en pacientes cirróticos respecto a controles sanos¹⁴. Además, la actividad PAG está relacionada con la encefalopatía mínima, encontrándose mayor actividad en los pacientes con EHM y prueba de la sobrecarga oral de glutamina alterada (Figura 1).

Otro factor a tener en cuenta es la relación de la inflamación y el amonio. El papel de la inflamación en la patogénesis de la EH ha sido sustentado por diferentes vías como


Figura 2

Área bajo la curva de amonio tras la sobrecarga oral de glutamina se relaciona con la actividad glutaminasa duodenal en cirróticos. Así, podría ésta podría ser un marcador indirecto de la actividad del encima.

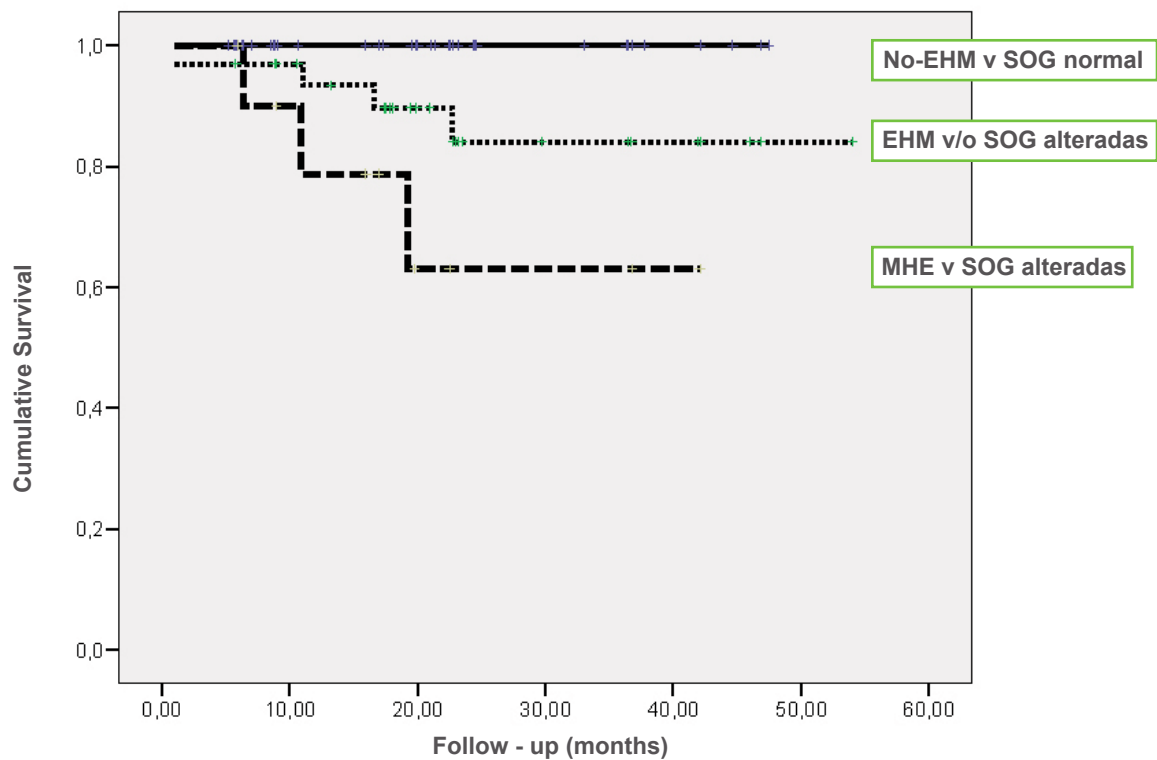


Figura 3

Una sobrecarga oral de glutamina alterada predice la supervivencia en pacientes con encefalopatía hepática mínima. EHM fue detectada mediante la medición de la frecuencia crítica de parpadeo.

el uso de antibióticos o agentes antiinflamatorios no esteroideos en la prevención de la disfunción cerebral. En pacientes cirróticos con hiperamonemia inducida mediante una solución de aminoácidos mimetizando hemorragia digestiva se ha visto que la aparición de EH depende de la existencia de inflamación sistémica¹⁵.

La inflamación en cirróticos sin infección parece derivar de la translocación bacteriana en el intestino.

No está claro si el amonio promueve la inflamación o son eventos diferenciados. Los astrocitos podrían ser un factor crítico en la interacción entre la hiperamonemia y la inflamación. El amonio es detoxicado en los astrocitos y producen el edema cerebral debido al efecto osmótico de la Glutamina. La hiperamonemia podría incrementar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica a las citoquinas sistémicas¹⁶.

Uno de los aspectos con mayor controversia acerca del papel del amonio ha sido la falta de relación entre sus niveles y el grado de coma hepático. Recientemente se han publicados estudios que correlacionan el amonio venoso y el grado de EH¹⁷. Varios factores incluyendo la respuesta inflamatoria sistémica y la función de la barrera hematoencefálica podrían modular el daño cerebral inducido por la hiperamonemia y podrían explicar el hueco entre los niveles de amonio y daño cerebral en algunos casos.

La sobrecarga oral de Glutamina es una medida indirecta de la actividad glutaminasa intestinal. La actividad glutaminasa en cirróticos se relaciona fuertemente con la producción intestinal de amonio (Figura 2). El amonio venoso se mide antes y tras una hora después de haber tomado 10 gramos de L-glutamina en 100 ml de agua. Tomando la línea

base de amonio y el amonio a la hora, se calcula el área bajo la curva y los pacientes se clasifican en sobrecarga oral de glutamina normal o alterada usando como límite 104 microgramos/ml/hora. El área bajo la curva de la sobrecarga oral de glutamina se relaciona con la disfunción hepática y una menor supervivencia en pacientes con EHM y una sobrecarga oral de glutamina alterada (Figura 3)¹⁸. La medida del metabolismo del amonio en pacientes con EH mínima podría ser útil en el manejo del paciente cirrótico porque permitiría seleccionar a los pacientes con riesgo de encefalopatía hepática y seleccionar candidatos para el trasplante hepático.

Papel del gen de la glutaminasa en el riesgo de encefalopatía hepática

El abordaje de la vertiente genética de la EH nace de la necesidad de explicar por qué cirróticos con similar función hepática y el mismo tipo de complicaciones no desarrollan EH en la misma proporción. También el hecho de que, aunque la EH mínima predispone a la aparición de EH hepática clínica, no todos los cirróticos la desarrollan¹⁹. Dada la importancia de la glutaminasa intestinal de tipo renal en la nueva patogenia de la encefalopatía hepática, ésta se eligió como diana para un estudio realizado por nuestro grupo de trabajo.

En primer lugar se identificaron marcadores genéticos del gen de la glutaminasa, describiendo un ARNm original constituido por 18 exones y 17 intrones y que por maduración alternativa produce las tres isoformas de la glutaminasa intestinal^{20, 21}. Posteriormente, se seleccionaron marcadores de un solo nucleótido Snp en el Gen. La selección de dichos marcadores se hizo en base a su informatividad. Tras dicho análisis se seleccionaron 16 haplotipos, de los que 5 tienen una frecuencia mayor al 1% en caucásicos. A continuación,

Tabla 1. Evaluación del estado mental.

ESTADO MENTAL		ALTERACIÓN NEURO-MUSCULAR
Grado I	Inversión del ritmo del sueño Bradipsiquia	Incoordinación
Grado II	Desorientación en el tiempo	Asterixis
Grado III	Desorientación en el espacio	Hiperreflexia
Grado IV	Coma	Ausencia de reflejos

se diseñaron oligonucleótidos para la amplificación por PCR de las regiones de interés. En el estudio de 81 pacientes con cirrosis hepática y 81 controles sanos, no se encontraron diferencias en la distribución haplotípica ni genotípica. Entre los pacientes cirróticos el haplotipo TACG se asoció a menor producción intestinal de amonio (SOG) y a una mejor función hepática (índice MELD).

En una cohorte de extensión de 131 sujetos con cirrosis hepática y 107 controles sanos, no se encontraron diferencias en la distribución genotípica entre ambas cohortes, analizado de forma global. En el polimorfismo 2, el genotipo GG se encontró sobreexpresado en pacientes con EH clínica con respecto al grupo control (71,4% vs 38,3%; $p < 0,0001$). Además, este genotipo estaba infraexpresado en los pacientes clasificados en el grupo de bajo riesgo de EHM. Por otro lado, el genotipo CC estaba sobreexpresado en los pacientes con EH respecto a los cirróticos sin riesgo (25% vs 6,4%; $p = 0,0027$). El haplotipo TACG se encontró infraexpresado en pacientes con EH clínica frente a controles y cirróticos sin riesgo de EH (2,6% vs 14,45% vs 26,6%; $p < 0,05$). La diferencia en la expresión del haplotipo TACG fue diferente también comparando al grupo de cirróticos sin riesgo de EH frente a los cirróticos con riesgo de EH (26% vs 9,3%; OR: 0,28, IC 95%:0,09-0,83). Dicho haplotipo también se encontró estrechamente relacionado con la función hepática, el riesgo de encefalopatía hepática y la producción intestinal de amonio.

Por tanto, y dados los diferentes datos comunicados en la literatura, el gen de la glutaminasa parece el apropiado para el estudio de la influencia genética en el riesgo de desarrollar encefalopatía hepática²². Se ha identificado un haplotipo, el TACG, que parece proporcionar protección frente al riesgo de desarrollar encefalopatía hepática, probablemente

por su relación con una mejor función hepática y una menor producción intestinal de amonio. En futuros estudios se deberá dilucidar cuál de estos dos factores es el predominante, así como si este haplotipo también está relacionado con una menor tasa de otras complicaciones. Actualmente no existen datos en la literatura con los que contrastar nuestros resultados, pero éstos nos revelan la necesidad de investigar a la glutaminasa como una futura diana terapéutica en el manejo del paciente cirrótico.

Diagnóstico de la encefalopatía hepática

La alteración del nivel de conciencia o la aparición de manifestaciones neurológicas en un paciente con cirrosis hepática suelen deberse a un episodio de EH episódica. No existe ninguna alteración patognomónica de esta entidad y por tanto debe realizarse un diagnóstico de exclusión. Debe realizarse una evaluación del estado mental, pues el estadiaje incluye cambios en el nivel de conciencia, función intelectual y comportamiento, siendo útil la escala de Glasgow del coma en pacientes con EH grado III-IV. Aunque las manifestaciones clínicas típicas de la encefalopatía hepática son las alteraciones de la conducta, bradipsiquia y somnolencia, junto a la asterixis, tremor y bradiquinesia (Tabla 1), se han descrito movimientos anormales, ataxia y disartria (signos parkinsonianos) que se relacionan con las alteraciones detectadas en la RM espectroscópica a nivel de los ganglios basales.

En caso de focalidad neurológica se deben excluir otras causas de encefalopatía, entre las que se encuentran las alteraciones hidroelectrolíticas, infecciones del sistema nervioso o accidentes cerebro-vasculares. No debemos olvidar la meningoencefalitis por virus C que, aunque infrecuente, se ha descrito en el contexto de la crioglobulinemia mixta esencial, asociada o no al síndrome de Sjögren o en casos de hepatitis aguda por virus C (Figura 4).

En el diagnóstico de la EH persistente es utilizado clásicamente el índice de encefalopatía porto-sistémica (EPS), escala introducida por Conn en 1977²³, que combina el estado mental, con niveles arteriales de amonio, grado de asterixis, electroencefalograma (EEG) y el test conexión numérica (TCN) (Tabla 2). En la EH episódica, el índice de EPS no ha demostrado ser superior a la exploración clínica limitándose más su uso a la EH persistente, teniendo en cuenta que el uso de unidades para el EEG, el estado mental y el TCN son arbitrarios, no se valora la edad ni el nivel educacional en el TCN y por último la pobre correlación existente entre el amonio arterial y la EH clínica. A pesar de las diferentes pruebas, el diagnóstico de EH puede ser difícil en algunos casos, especialmente en aquellos sin signos claros de cirrosis o asociado a comunicaciones porto-sistémicas. En esta situación la RM espectroscópica puede ser de ayuda ante la presencia de un patrón de alteraciones característico.

Una vez que aparecen los signos y síntomas típicos de la EH como la desorientación temporoespacial, la asterixis o alteraciones de la conducta el diagnóstico no suele ser complicado y el tratamiento, si se elimina el factor precipitante, suele condicionar la reversión de las alteraciones²⁴. Sin embargo, hay que tener presente que el desarrollo de EH condiciona un mal pronóstico a la enfermedad, de forma que se estima que la supervivencia se sitúa en torno al 25% a los 3 años de sufrir un episodio de EH clínica²⁵. Por tanto, un reconocimiento precoz de alteraciones neuropsicológicas que

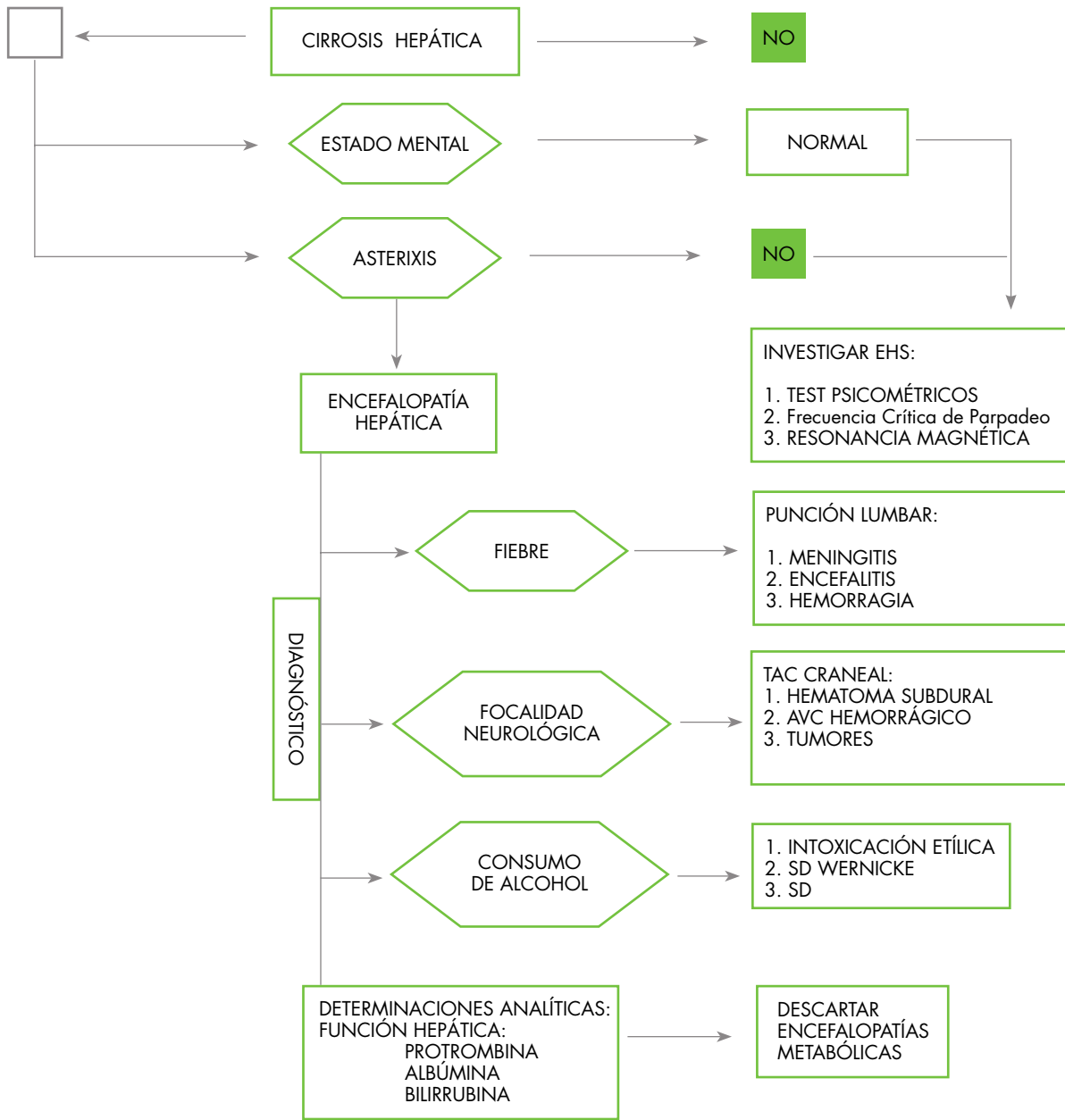


Figura 4

Protocolo diagnóstico de encefalopatía hepática.

Tabla 2. Índice de encefalopatía porto-sistémica.

		Puntos
Estado mental (x3)	normal	0
	bradipsiquia	1
	desorientación tiempo	2
	desorientación espacio	3
	Coma	4
Asterixis	ausente	0
	aislado	1
	irregular	2
	frecuente	3
	continuo	4
EEG	normal	0
	8,5-12	1
	7-8,5	2
	3-7	3
	<3	4
TCN	<30	0
	31-50	1
	51-80	2
	81-120	3
	>120	4
Amoniemia	<150	0
	151-200	1
	201-250	2
	251-300	3
	>300	4
Total		

Índice de encefalopatía: 0% - 100%.

puedan predecir el desarrollo de esta complicación es fundamental en el manejo del paciente cirrótico, para lo que es preciso investigar la presencia de EH mínima.

La encefalopatía hepática mínima (EHM) se sitúa entre el grado 0 y 1 de encefalopatía, se define como una situación en la que los pacientes con cirrosis hepática compensada muestran un número cuantificable de defectos neurofisiológicos, a pesar de un estado mental y neurológico normal en la exploración clínica rutinaria²⁶.

La importancia diagnóstica de la EHM radica en cuatro aspectos: A) Una alta prevalencia que afecta aproximadamente entre un 25-33% de los pacientes con cirrosis hepática compensada. B) La EHM se ha relacionado con un elevado riesgo de desarrollar EH clínica, por lo que se considera la primera manifestación en el espectro de alteraciones clínicas que tienen lugar en el síndrome de la EH^{27, 28}. El desarrollo de EH condiciona un mal pronóstico a la enfermedad, de forma que se estima que la supervivencia se sitúa en torno al 15-23% a los 3 años de sufrir un episodio de EH clínica²⁹. C) La EHM deteriora la capacidad de conducción³⁰. D) Por último, la EHM condiciona alteraciones en la calidad de vida, valoradas mediante un cuestionario de Perfil de Impacto de la Enfermedad (SIP)³¹, con mayor alteración en las categorías de tiempo libre, alerta, sueño/descanso, interacción social, gestión del hogar, comportamiento emocional y trabajo, donde el deterioro en la actitud laboral se puede considerar como el mayor impacto en la calidad de vida, siendo especialmente importante la afectación en profesiones que requieren destreza manual^{32, 33}.

Desafortunadamente, los test diagnósticos en la EH mínima no son uniformes, lo que da lugar a un debate respecto al diagnóstico de esta entidad, sin un consenso, por lo cual es difícil definir su prevalencia real. Los métodos más utilizados son combinaciones de test psicométricos asociado o no a test neuropsicológicos, como el EEG o potenciales evocados, no existiendo una prueba "oro".

Recientemente, en el diagnóstico de la EHM se ha diseñado una batería de test (el TCN-A, TCN-B, CN, test de la línea quebrada y la serie de puntos) que permite diagnosticar correctamente la existencia de encefalopatía hepática mínima, denominado "Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES), que parece confirmarse como referencia para el diagnóstico de la EHM³⁴. La Red Temática de Encefalopatía ha realizado una validación de estos test en la población española, con la publicación de las tablas de normalidad, que están disponibles de forma gratuita en <http://www.redeh.org>³⁵.

El uso de técnicas neurofisiológicas aporta una cierta objetividad, aunque se presentan problemas metodológicos, son poco accesibles, requieren aparataje sofisticado y análisis especializado, presentando además menor sensibilidad diagnóstica que los tests psicométricos.

El estudio de la frecuencia crítica de parpadeo (una técnica diagnóstica utilizada en la valoración neuropsicológica de diferentes enfermedades como la esclerosis múltiple, o el Alzheimer), permite diagnosticar correctamente la presencia de EHM comparado con los test psicométricos, y es también capaz de predecir el riesgo de EH en el seguimiento en relación con la función hepática^{36, 37}.

Los potenciales evocados (PE) son señales eléctricas registradas por electrodos extracelulares generadas tras la estimulación adecuada de tejidos excitables. En los últimos 20 años se han desarrollado tres modos de estimulación exógena, potenciales evocados visuales (PEV), potenciales evocados auditivos de tronco (BAEP) y potenciales evocados somato-sensitivos (PES), además de un modo endógeno que permite la detección de potenciales retardados (onda P300) auditivos y visuales. De los diferentes trabajos publicados se puede concluir que los potenciales evocados somato-sensoriales y potenciales endógenos (P300) parecen ser las pruebas más objetivas para el diagnóstico de EHM³⁸. La gran desventaja de los test electrofisiológicos comparado con los test psicométricos es la necesidad de un equipo sofisticado y de personal cualificado, lo que implica un mayor coste y dificultad para su realización.

Las técnicas de neuroimagen pueden tener una significativa contribución en el diagnóstico, evaluación y manejo de pacientes con EH. Modalidades como la resonancia magnética (RM), resonancia magnética espectroscópica (RMs) y la tomografía con emisión de protones (SPECT) permiten una evaluación rápida y no invasiva de la estructura, fisiología y características bioquímicas del cerebro. La RM en pacientes con cirrosis hepática sin evidencia clínica de EH, muestra una señal hiperintensa bilateral y simétrica a nivel de los ganglios basales en las imágenes potenciadas en T1, oscilando su prevalencia entre el 52 –100%. Se ha llegado a considerar que este aumento de la intensidad en los ganglios basales en pacientes con cirrosis hepática, podría ser un marcador morfológico de la EH, siendo su explicación más probable el depósito anormal de manganeso, y que su detección en ausencia de otros trastornos indicaría la existencia de EH mínima³⁹. La Resonancia magnética espectroscópica (RMs) permite detectar la concentración cerebral de ciertos metabolitos que pueden estar implicados en la alteración de la neurotransmisión que acontece en la EH. Su detección, en ausencia de trastornos neuropsicológicos, indicaría la existencia de EH mínima. En la modalidad protónica (RMs-1H) las alteraciones más frecuentemente detectadas en pacientes con EHM o EH, son niveles elevados de Glutamina (o cociente glutamina/glutamato (Glx)) y niveles descendidos de mioinositol (mi) y colina. La tomografía por emisión de fotones únicos (SPECT) es un buen método para medir el flujo sanguíneo a nivel de las diferentes áreas cerebrales. Son muy pocos los estudios realizados hasta la fecha utilizando esta técnica, debido sobre todo a su escasa accesibilidad y alto costo.

En los pacientes con cirrosis hepática compensada debemos controlar periódicamente la evolución de la función hepática y comprobar el desarrollo o no de comunicaciones porto-sistémicas mediante endoscopia oral o ecografía hepato-portal. En pacientes con disfunción hepática (≥ 6 puntos en el estadiaje de Child-Pugh) y con varices esófago-gástricas de mediano o gran tamaño, se debe investigar la existencia de encefalopatía hepática mínima mediante el empleo de tests psicométricos, así como el metabolismo del amonio.

Tratamiento de la encefalopatía hepática

El tratamiento de la EH debe ir encaminado a disminuir la producción de amonio, aumentar su eliminación, mejorar la situación hemodinámica sistémica y evitar el desarrollo de respuesta inflamatoria sistémica (RIS). Cuando se evalúan los efectos de la intervención para la EH se han encontrado

tasas de mejoría en el grupo placebo entre el 40-70%. En este cambio de enfoque, el origen de la hiperamoniemia es diferente según el factor que desencadene la aparición de la EH (Tabla 3). En casos de hemorragia digestiva, disfunción renal por diuréticos o hipopotasemia, la amoniogénesis renal sería la diana terapéutica, mientras que en pacientes con estreñimiento, comunicaciones porto-sistémicas o antecedentes de ingesta proteica excesiva, sería la hiperamoniemia de origen intestinal la que habría que reducir. La identificación y tratamiento de los factores desencadenantes es probablemente más efectivo que ningún tratamiento farmacológico.

Tabla 3. Factores precipitantes de la EH.

- Deshidratación
- Hemorragia digestiva
- Infección (peritonitis bacteriana espontánea, infección urinaria o pulmonar)
- Estreñimiento
- Excesiva ingesta proteica
- Utilización de fármacos psicoactivos
- Hipopotasemia
- Fracaso renal
- Obstrucción urinaria
- Hiponatremia
- Cirugía
- Comunicación transyugular intrahepática porto-sistémica
- Deterioro agudo de la enfermedad de base (hepatitis aguda, hepatotoxicidad por fármacos)
- Carcinoma hepatocelular
- Enfermedad hepática terminal

Tratamiento farmacológico

Los disacáridos no absorbibles junto a la restricción proteica, se consideran el tratamiento de elección de la encefalopatía hepática desde los años 80.

Tradicionalmente, la Lactulosa/Lactitol son el pilar de la terapia de la EH, centradas en reducir los niveles de amonio, con la hipótesis de que el colon es el órgano principal que lo genera. Se acepta que el mecanismo de acción de los disacáridos no absorbibles es a través de la modificación del pH y la flora bacteriana del colon, pero existen datos que sugieren que el lactitol podría afectar la generación de amonio a nivel del intestino delgado mediante un acortamiento del tiempo del tránsito intestinal⁴⁰. Recientemente un meta-análisis ha evaluado los efectos beneficiosos y perjudiciales de los disacáridos no absorbibles en pacientes con EH. En la revisión sistemática se concluye que no existe evidencia suficiente para recomendar o refutar su uso⁴¹. Al comparar los disacáridos no absorbibles con placebo o no intervención, los autores encuentran beneficios ((RR 0,62; IC 95%:0,46-

0,84). Efecto que no se observó cuando se incluyeron los estudios de calidad alta (RR 0,92; IC 95%:0,42-2,04). El efecto beneficioso sólo se observa en los estudios de calidad baja, realizado en pacientes con EH mínima, mal definida, sin dar resultados post tratamiento, lo que refleja un sesgo de mala calidad metodológica de los ensayos.

En comparación con los antibióticos, los análisis demuestran que los antibióticos aparentemente son estadísticamente superiores a los disacáridos no absorbibles para la mejoría de la EH, disminución del amoniaco en sangre y mejoría de los test psicométricos, con un riesgo mayor de ninguna mejoría (RR 0,124; IC 95%:1,02-1,50). No se encontraron diferencias para la mortalidad y efectos adversos. Por último, la revisión realiza un análisis adicional para los enemas de lactulosa/lactitol, cuyo uso en la clínica diaria está basado en un análisis intermedio de un único ensayo pequeño, de tres brazos que compara enemas de lactitol, lactulosa y de agua corriente. El ensayo se detuvo tras un análisis intermedio, que indicó un beneficio significativo de los enemas de lactitol en comparación con los de agua corriente, con un nivel de significación de $p=0,004$, superior a 0,001 nivel de significación aceptado para evitar resultados falsos positivos, por lo tanto la interrupción del estudio es discutible, además no se hallaron diferencias entre los enemas de lactulosa y los de agua corriente.

A raíz de estos resultados, los disacáridos no absorbibles no deberían servir de comparador en los ensayos aleatorizados en la EH. Se requieren ensayos, que comparen los disacáridos no absorbibles frente a placebo sin efecto catártico y otros laxantes. Y con esta finalidad, Prasad y cols han demostrado que la lactulosa mejora significativamente tanto las alteraciones cognitivas como el test de calidad de vida en pacientes con EHM, comparado con un grupo placebo⁴². Otro de los pilares clásicos en el tratamiento de la EH es la restricción proteica, los estudios incluidos en el metaanálisis están basados en una dieta hipoproteica, cuya eficacia ha sido cuestionada en un estudio reciente⁴³. Se observó que la restricción proteica no mejoró la evolución de la EH aguda y se asoció a alteraciones del metabolismo nitrogenado. Por lo tanto, nuestra actitud en no restringir la ingestión de proteínas, se considera necesario un aporte proteico de 1,2 gr/kg/día para conseguir un balance nitrogenado estable, pues en pacientes cirróticos la mayor parte del amonio se extrae del músculo, de ahí la importancia de mantener un buen estado nutricional.

Respecto a los antibióticos, se cree que el mecanismo de acción es a través de la disminución de amoniaco generado por la flora intestinal, sin embargo existen datos para pensar que el mecanismo de acción de la Neomicina es sobre el metabolismo de la mucosa intestinal, mediante la inhibición de la actividad glutaminasa intestinal en ratas sometidas a derivación porto-cava⁴⁴. El tratamiento prolongado con Neomicina puede resultar tóxico. Existe un antibiótico, la Rifaximina, sin absorción a nivel intestinal y que surge como una alternativa a los aminoglucósidos. En los diferentes estudios realizados, la Rifaximina es comparable o superior a otros antibióticos y disacáridos no absorbibles, obteniendo una mejoría clínica más precoz en comparación con los disacáridos no absorbibles con una mejor tolerancia⁴⁵. Finalmente, los pacientes en tratamiento con Rifaximina requieren un menor número de hospitalizaciones, con una estancia hospitalaria más corta respecto a los pacientes en tratamiento con disacáridos⁴⁶. Rifaximina fue probablemente significativamente más efectiva

que la lactulosa, quizás en parte por una mejor tolerancia y menos efectos secundarios. Sin embargo, estos estudios son retrospectivos, y serían necesarios realizar estudios prospectivos para confirmar el coste-efectividad de este tratamiento.

Uno de los mayores riesgos asociados con el uso prolongado de antibióticos es la creación de resistencia a los mismos. Una solución podría ser el uso de Rifaximina de forma intermitente alternando con otros tratamientos como probióticos o disacáridos.

Por otro lado, la vía más importante de eliminación de amonio y que no requiere consumo de energía es el ciclo de la urea y, en pacientes cirróticos la mayor parte del amonio se extrae del músculo. La L-ornitina-L-aspartato (LOLA) es un complejo aminoacídico que estimula tanto el ciclo de la urea, al tiempo que aumenta la síntesis proteica muscular. En dos estudios randomizados y doble ciego para el tratamiento de la EH tipo C, LOLA fue superior a placebo en la mejoría del estado mental, el descenso de la hiperamoniemia y mejoría de los test psicométricos, tanto administrado vía oral como intravenosa^{47, 48}. De los datos se deduce que la LOLA es más efectiva por vía intravenosa que oral, probablemente porque en la administración oral parte del aspartato sufre transaminación en la mucosa intestinal de forma que la eficacia de la LOLA viene más determinada por la molécula L-ornitina.

Entre las medidas terapéuticas encaminadas a modular la neurotransmisión, el Flumazenilo, un antagonista de los receptores benzodiazepínicos del complejo receptor GABA-A, aunque no influye en la supervivencia ni en la tasa de recuperación final, podría ser beneficioso en un tercio de pacientes ya que mejoraría el estado mental a corto plazo⁴⁹. El Flumazenilo podría utilizarse como fármaco de elección en pacientes con EH desencadenada por el uso de benzodiazepinas y sería un fármaco de segunda línea en pacientes con EH no respondedores a medidas habituales, basándose en su efecto beneficioso en la capacidad de disminuir el tono GABAérgico, aumentado por la síntesis de neuroesteroides provocada por la hiperamoniemia.

El uso de probióticos en el tratamiento de la EH ha obtenido efectos beneficiosos, como descenso de niveles de citoquinas. Aunque su papel podría ser más en asociación con otras terapias como antibióticos⁵⁰.

Aunque el amoniaco es crítico en la patogénica de la EH, existen otros factores importantes en modular el efecto de la hiperamoniemia, entre ellos el papel de la RIS para favorecer la neurotoxicidad del amonio, como se pone de manifiesto en pacientes sometidos a hiperamoniemia donde sólo se detectan manifestaciones de EH en pacientes con RIS.

Por último, dado que el desarrollo de un episodio de EH se acompaña de una baja tasa de supervivencia al año, estimada entre el 42% y el 58%, el trasplante hepático debe ser el tratamiento definitivo de esta complicación mayor de la cirrosis hepática.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT et al. Hepatic encephalopathy- Definition, Nomenclature, Diagnosis, and Quantification: Final report of the working party

- at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35(3): 716-721.
2. Lockwood AH. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004; 19:345-9.
 3. Wright G, Jalan R. Ammonia and inflammation in the pathogenesis of hepatic encephalopathy: Pandora's box? *Hepatology* 2007; 46:291-4.
 4. Häussinger D, Laubenberger J, vom Dahl S, Ernst T, Bayer S, Langer M, Gerok W, Hennig J. Proton magnetic resonance spectroscopy studies on human brain myo-inositol in hypo-osmolarity and hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 1994; 107:1475-80.
 5. Albrecht J, Norenberg MD. Glutamine: a Trojan horse in ammonia neurotoxicity. *Hepatology* 2006; 44:788-94.
 6. Sherlock S. Chronic portal-systemic encephalopathy: update 1987. *Gut* 1987; 28:1043-1048.
 7. Nance FC, Kline DG. Eck's fistula encephalopathy in germ-free dogs. *Ann Surg* 1971; 174:856-861.
 8. Warren KS, Newton WL. Portal and peripheral blood ammonia concentrations in germ-free and conventional guinea pigs. *Am J Physiol* 1959; 197:717-720.
 9. Weber FJL, Veach GL. The importance of the small intestine in gut ammonium production in the fasting dog. *Gastroenterology* 1979; 77:235-240.
 10. Olde Damink SW, Jalan R, Redhead DN, Hayes PC, Deutz NE, Soeters PB. Interorgan ammonia and amino acid metabolism in metabolically stable patients with cirrhosis and a TIPSS. *Hepatology* 2002; 36:1163-71
 11. James LA, Lunn PG, Middleton S, Elia M. Distribution of glutaminase and glutamine synthase activities in the human gastrointestinal tract. *Clin Sci* 1998; 94:313319.
 12. James LA, Lunn PG, Elia M. Glutamine metabolism in the gastrointestinal tract of the rat assessed by the relative activity of glutaminase (EC 3.5.1.2) and glutamine synthetase (EC 6.3.1.2). *Br J Nutrition* 1988; 79:365372.
 13. Hawkins RA, Jessy J, Mans AM, Chedid A, DeJoseph MR. Neomycin reduces the intestinal production of ammonia from glutamine. *Adv Exp Med Biol* 1994; 368:125-34.
 14. Romero-Gomez M, Ramos-Guerrero R, Grande L, de Teran LC, Corpas R, Camacho I, Bautista JD. Intestinal glutaminase activity is increased in liver cirrhosis and correlates with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2004; 41:49-54.
 15. Shawcross DL, Davies NA, Williams R, Jalan R. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 40:247-54.
 16. Wong D, Dorovini-Zis K, Vincent SR. Cytokines, nitric oxide, and cGMP modulate the permeability of an in vitro model of the human blood-brain barrier. *Exp Neurol* 2004; 190:446-55.
 17. Ong JP, Aggarwal A, Krieger D, Easley KA, Karafa MT, Van Lente F, Arroliga AC, Mullen KD. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am J Med.* 2003 Feb 15; 114(3):188-93.
 18. Romero-Gomez M, Grande L, Camacho I. Prognostic value of altered oral glutamine challenge in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2004; 39:939-43.
 19. Romero-Gómez M, Boza F, García Valdecasas MS, García E, Aguilar-Reina J. Subclinical Hepatic Encephalopathy Predicts The Development Of Overt Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2718-23.
 20. Modi WS, Pollock DD, Mock BA, Banner C, Renauld JC, Van Snick J. Regional localization of the human glutaminase (GLS) and interleukin-9 (IL9) genes by in situ hybridization. *Cytogenet Cell Genet* 1991; 57:114-16.
 21. Elgadi KM, Meguid RA, Qian M, Souba WW, Abcouwer SF. Cloning and analysis of unique human glutaminase isoforms generated by tissue-specific alternative splicing. *Physiol Genomics* 1999; 1: 51-62
 22. Romero-Gómez M. Role of phosphate-activated glutaminase in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2005; 20:319-25.
 23. Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, Rodgers JB, Maddrey WC, Seeff L, Levy LL. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology* 1977; 72:573-583.
 24. Blei AT, Cordoba J. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001; 196(7):1968-1976.
 25. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999; 30(5):890-895
 26. Gitlin N, Lewis DC, Hinkley L. The diagnosis and prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in apparently healthy, ambulant, non-shunted patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1986; 3: 75-82.
 27. Das A, Dhiman RK, Saraswat VA, Verma M, Naik SR. Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16(5):531-535.
 28. Hartmann IJ, Groeneweg M, Quero JC, Beijeman SJ, de Man RA, Hop WC et al. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(8):2029-2034.
 29. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999; 30(5):890-895
 30. Wein C, Koch H, Popp B, Oehler G, Schauder P: Minimal Hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology* 2004; 39: 739-745.
 31. Groeneweg M, Quero JC, De Buijn I et al. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology* 1998; 28: 45-49.
 32. Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, Hop WCJ, Krabbe PF, Shalm SW. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2000;32:748-753.
 33. Schomerus H, Hamster W. Quality of life in cirrhotics with minimal hepatic encephalopathy. *Metabolic Brain Disease* 2001; 16:37-41.
 34. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Ruckert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001; 34(5):768-773.
 35. Romero Gómez M, Córdoba J, Jover R, del Olmo J, Fernández A, Flavia M, Company L, Poveda MJ, Felipe V: En nombre de la Red Nacional de investigación de Encefalopatía Hepática. Normality tables in the Spanish population for phycometric test used in the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Med Clin(Barc)* 2006; 127:246-9.
 36. Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schitzler A, Haussinger D. Critical flicker frequency for quantification of low grade hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2002; 35:357-366.
 37. Romero Gómez M, Córdoba J, Jover R, Del Olmo JA, Ramírez M, Rey Ramón et al. Value of the critical Flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007 en prensa.
 38. Kullmann F, Hollerbach S, Holstege A, Schölmerich J. Subclinical hepatic encephalopathy: The diagnostic value of evoked potentials. *J Hepatol* 1995; 22: 101-110.

39. Kulisevsky J, Pujol J, Balanzo J, Junqué C, Deus J, Capdevilla A, Villanueva C. Pallidal hyperintensity on magnetic resonance imaging in cirrhotic patients: clinical correlation. *Hepatology* 1992; 16:1382-1388.
40. Masini A, Efrati C, Merli M, et al. Effect of lactitol on Blood Ammonia response to oral glutamine challenge in cirrhotic patients: Evidence for an effect of Nonabsorbable disaccharides on small intestine ammonia generation. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3323-3327.
41. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Disacáridos no absorbibles para la encefalopatía hepática (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).
42. Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, Sharma A, Agarwal R. Lactulose improves cognitive function and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007; 45:549-559.
43. Córdoba J, López-Hellín J, Planas M, et al. Normal protein diet for episodic Hepatic Encephalopathy, *J Hepatol* 2004; 41:38-43.
44. Hawkins R, Jessy J, Mans A.M, Chedid A, DeJoseph M.R. Neomycin reduces the intestinal production of ammonia from glutamine. Hepatic encephalopathy. Hyperammonemia, and ammonia toxicity. Edited by V. Felipe and S. Grisola, Plenum, New York, 1994.
45. Kenneth R. Lawrence, Pharm.D, and Jacqueline A.Klee, Pharm D. Rifaximin for the treatment of Hepatic Encephalopathy. *Pharmacology* 2008; 28(8):1019-1032.
46. Leevy B, Phillips JA. Hospitalizations during the use of rifaximin versus lactulose for the treatment of Hepatic Encephalopathy. *Dig Dis Schi* 2007; 52:737-741
47. Stauch S, Kircheis G, Adler G, Beckh K, Ditschuneit H, Gortelmeyer R, Hendricks R, Heurser B, Kukliniski B, Meister H, et al. Oral L-ornithine-L.aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study. *J Hepatol* 1998; 28:856-64
48. Kircheis G, Nilius R, Held C, Berndt H, Buchner M, Gortelmeyer R et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: result of a placebo-controlled, double blind study. *Hepatology* 1997; 25:1351-60
49. Als-Nielsen B, Kjaengard LL, Gluud C. Benzodiazepine receptor antagonists for acute and chronic hepatic encephalopathy. (Revisión Cochrane). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2003 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2003 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).
50. Loguercio C, Federico A, Tuccillo C, Terracciano F, D Auria MV, De Simone C et al. Beneficial effects of a probiotic VSL 3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39:39-46