

# Encefalopatía hepática

Andrés Blei

Es posible conceptualizar los cambios en la función mental en pacientes con enfermedad hepática como un espectro lesional. En un extremo pacientes con fallo hepático agudo exhiben edema cerebral e hipertensión endocraneana. En el otro grupo, pacientes con cirrosis hepática y función intelectual aparentemente normal, tienen evidencia de encefalopatía subclínica. Discutiremos conceptos actuales sobre la expresión clínica, patogénesis y tratamiento de esta amplia gama de trastornos.

Clasificación: es posible clasificar los cambios mentales de acuerdo con el tipo de enfermedad hepática:

1. Falla hepática aguda.
2. Cirrosis hepática.
  - a) Coma hepático, edema cerebral.
  - a) Coma hepático, causas precipitantes.
  - b) Encefalopatía portosistémica crónica.
  - c) Degeneración hepatocerebral.
  - d) Encefalopatía subclínica.

1. **Encefalopatía en la falla hepática aguda.** El deterioro del estado mental en pacientes con hepatitis fulminante es un signo de mal pronóstico. En estadios III y IV con estupor o coma, los pacientes desarrollan edema cerebral; el aumento de agua cerebral eventualmente desemboca en hipertensión endocraneana. El edema cerebral no es causa de síntomas o de la encefalopatía; únicamente cuando las estructuras son

---

Dr. Andrés Blei; Profesor Asociado de Medicina de Northwestern University, Chicago ILL, AUSA.

desplazadas o la presión endocraneana aumenta es que pueden aparecer anomalías pupilares, alteraciones del reflejo calórico y convulsiones mioclónicas. Desgraciadamente, las presiones endocraneanas de hasta 60 mmHg pueden ser asintomáticas. De ahí el riesgo de la súbita hernia del lóbulo temporal. La disponibilidad del trasplante hepático de emergencia ha resultado en una experiencia creciente con monitores de presión endocraneana, epidurales o subdurales. No se ha demostrado aún que dicho monitoreo prolonga la supervivencia de estos pacientes; sin embargo, su uso permite un manejo terapéutico más racional: no es sólo la presión endocraneana el parámetro a vigilar; la presión de perfusión cerebral (presión arterial media menos la presión endocraneana) determina el grado de irrigación del cerebro. Valores menores a 40 mmHg implican isquemia cerebral.

**2. Encefalopatía en la cirrosis hepática:** El cuadro clínico progresa en estadios. Las alteraciones del ritmo del sueño pueden ser una manifestación temprana. La presencia de asterixis es un signo sensible pero no específico, en estadios I y II; el clásico "factor hepaticus" no es frecuente. Si los pacientes se presentan en estupor o coma, el diagnóstico diferencial puede ser difícil; la historia de enfermedad hepática y el hallazgo de una causa precipitante tienden a confirmar la sospecha clínica. Las causas precipitantes más comunes son la hemorragia digestiva, uremia y el uso de sedantes.

Infección, constipación, una ingesta elevada de proteínas e hipokalemia deben ser asimismo consideradas.

La encefalopatía portosistémica crónica refleja la importancia de las colaterales portosistémicas en la génesis de este síndrome. Pacientes con shunts quirúrgicos o con grandes colaterales espontáneas (esplenorenales) desarrollan grados variables de alteraciones de conciencia, apraxia y función intelectual. En un grado extremo, la degeneración hepatocerebral se asocia con signos extrapiramidales y en el examen neuropatológico con degeneración del núcleo lenticular.

La encefalopatía subclínica es detectable con pruebas de función psicométrica. Los pacientes son normales al examen físico, aparentan tener una función intelectual normal pero tienen anomalías obvias en la prueba de conexión numérica o en el reconocimiento de símbolos. Su importancia clínica y la necesidad de su tratamiento no se halla aún establecida.

#### PATOGENESIS

##### Encefalopatía en la cirrosis

a) El amoníaco ha sido la teoría clásica, y vive actualmente su renacimiento. Es posible inducir coma hepático con compuestos nitrogenados; en los años 60 fue posible observar dicho cuadro con el uso del cloruro de amonio. La hipótesis fue criticada por la falta de

correlación entre los niveles de amoníaco en sangre arterial y el grado de coma hepático. Sin embargo, las nuevas investigaciones han revelado procesos neuroquímicos que explican el mecanismo por el cual el amoníaco induce encefalopatía. Estos incluyen:

1. Efectos sobre la concentración de glutamato, un neurotransmisor excitatorio en el sistema nervioso central.
2. Aumento de la serotonina intracerebral.
3. Efectos sobre la función astrocitaria.
4. Efectos directos sobre la transmisión neuronal.

La respuesta clínica favorable a medidas que disminuyen el amoníaco sérico, incluyendo la experiencia reciente con benzoato de sodio (próxima sección), sugiere que el amoníaco sigue siendo un factor patogénico importante.

b) La teoría de los falsos neurotransmisores se origina en un producto metabólico del amoníaco, la glutamina. Esta se intercambiaría a nivel de la barrera hematoencefálica con aminoácidos aromáticos, fenilalanina y tirosina (los niveles elevados contrastan con los disminuidos de aminoácidos de cadena ramificada), que son precursores de la dopamina y noradrenalina. La síntesis se deriva hacia falsos neurotransmisores, como la octopamina, que producirían encefalopatía. Sin embargo, esta hipótesis ha sido cuestionada por la experiencia clínica con aminoácidos de cadena ramificada, que no han tenido un efecto consistente sobre la encefalopatía hepática.

c) El ácido gammaaminobutírico (GABA) es el neurotransmisor inhibitorio más importante en el sistema nervioso central. Basada en modelos experimentales de fallo hepático agudo, la hipótesis del GABA sugiere que el GABA sérico, de origen intestinal, se halla aumentado debido a la presencia de colaterales portosistémicas; este compuesto cruza la barrera hematoencefálica debido a un aumento de su permeabilidad y una vez unido a su receptor, facilita la entrada de cloro a las neuronas, la hiperpolarización y por ende produce neuroinhibición. Es largo analizar la literatura, pero cada uno de estos pasos ha sido refutado. Aun los proponentes de la teoría del GABA sugieren la presencia de una benzodiazepina endógena.

d) La presencia de benzodiazepina endógena es un capítulo fascinante de la biología. Su importancia clínica en la encefalopatía hepática, sin embargo, no es aún clara. Las sustancias agonistas que reaccionan en un radio inmunoensayo para diazepam en líquidos corporales de pacientes en coma hepático parecen ser el mismo diazepam y también desmetildiazepam. Sin embargo, las sustancias antagonistas de los receptores centrales para benzodiazepinas se hallan asimismo presentes.

La experiencia clínica con el flumazenil, un antago-

nista de dicho receptor, sugiere un efecto beneficioso en pacientes que reciben benzodiazepina; en ausencia de uso de dicho fármaco, el flumazenil no ha producido efectos concluyentes.

### Tratamiento

En cuanto a novedades terapéuticas en esta área:

1. La ingesta de proteína vegetal es preferible a la animal. Esto refleja el efecto catártico del aumento de fibra en la dieta.
2. La administración de zinc oral puede mejorar el cuadro clínico en algunos pacientes con encefalopatía. El zinc es un cofactor en varias enzimas del ciclo de la urea y es posible que la génesis de urea se halle aumentada. Los efectos cerebrales también deben ser considerados.
3. La neomicina no es un fármaco fácil de utilizar en forma crónica. Otros antibióticos con efectos favorables en la función mental son el metronidazol y la vancomicina oral.
4. La lactulosa es un fármaco tradicional, aumentando la catarsis y promoviendo la eliminación del amoníaco vía la acidificación del colon. Su uso continuado no es del agrado de algunos pacientes, debido a su gusto dulzón. Una experiencia europea reciente con otro disacárido sintético, el lactitol sugiere una mejor tolerancia individual.
5. El benzoato de sodio se combina con glicina (generada del amoníaco y el bicarbonato) para producir ácido hipúrico eliminado en la orina; la experiencia preliminar sugiere una buena tolerancia y un efecto favorable.

### INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA

La insuficiencia hepática aguda representa uno de los cuadros clínicos más dramáticos de la medicina interna. Los pacientes, muchos de ellos jóvenes, se encontraban bien de salud y súbitamente se hallan gravemente enfermos. El fallo hepático repercute sobre otros órganos, y el manejo de estos enfermos es extremadamente complejo.

#### I. Etiología

La causa más frecuente es de etiología viral (hepatitis A, B y ni A ni B, recientemente descrita como C en casos postransfusionales). En áreas endémicas, la hepatitis B predomina, pero el rol de la hepatitis C en este cuadro es aún incierto (ya que el anticuerpo utilizado en el diagnóstico no aparece en un período temprano de la infección). Otros virus en pacientes inmunocomprometidos incluyen herpes simple, adenovirus y el virus del Epstein-Barr.

La hepatitis por drogas es la categoría siguiente. Esto incluye agentes anestésicos (halotane y en menor

grado el enflurane), antiinflamatorios no esteroideos (de uso generalizado), y la isoniazida (especialmente combinada con la rifampicina). La ingesta de acetaminofeno con intenciones suicidas es una causa frecuente en Gran Bretaña.

Otras etiologías incluyen isquemia hepática, infiltración maligna del hígado con tumores linfoproliferativos, ingesta de hongos venenosos y en pacientes de < 40 años de edad, la enfermedad de Wilson.

### 2. Cuadro clínico

Es importante diferenciar el fallo hepático agudo de un agravamiento de una enfermedad crónica no detectada. La presencia de un borde hepático firme, esplenomegalia y signos cutáneos sugieren una enfermedad previa.

La ictericia es prominente, salvo en cuadros hiperagudos como es el caso de una hepatitis herpética. Los pacientes no tienen dolor abdominal, pero pueden quejarse de lasitud y fatiga. El desarrollo de síntomas neurológicos puede ser progresivo como súbito. De una etapa inicial con agitación e hipomanía, los enfermos desarrollan estupor y coma. El desarrollo de hipertensión endocraneana resulta en síntomas adicionales (trastornos pupilares, epilepsia mioclonal).

La fiebre e hipertensión arterial son síntomas tardíos, que probablemente reflejan hipertensión endocraneana. La hipoglicemia puede ser asintomática. El riesgo de sangrado, especialmente del área gástrica, se agrava con las múltiples anomalías de la coagulación. La insuficiencia respiratoria puede ser aguda. Un cuadro de insuficiencia renal similar al síndrome hepatorenal (vasoconstricción arteriolar en ausencia de otra patología del parénquima) es otro factor pronóstico severo.

A medida que el manejo de estas complicaciones mejora, la aparición de otros problemas adquiere mayor importancia. Entre ellos, la infección generalizada, tanto por bacterias como por hongos. Muchas unidades cultivan a los pacientes en forma rutinaria.

### 3. Edema cerebral e hipertensión endocraneana

La complicación más temible del fallo hepático agudo es el desarrollo de edema cerebral, que luego evoluciona hacia la hipertensión endocraneana. Junto a la infección y la insuficiencia renal, representa la causa más frecuente de muerte en este síndrome. Paradójicamente es posible corregir la coagulopatía y el cuadro metabólico. El edema cerebral es mucho más difícil de manejar.

Su patogénesis permanece oscura. Muchos de los estudios fisiopatológicos se efectúan en modelos experimentales. La evidencia favorece una etiología

citotóxica (edema celular) más que vasogénica (ruptura de la barrera hematoencefálica, como es el caso en tumores o trauma). Si existen cambios en la permeabilidad de la barrera, representan activación de mecanismos de transporte y no una lesión anatómica. En cambio, estudios neuropatológicos sugieren que son los astrocitos de la corteza cerebral el elemento celular responsable del edema. Dos teorías han sido propuestas para explicar dicha lesión:

a) Inhibición de la  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPasa, enzima que controla la concentración de  $\text{Na}^+$  intracelular. Su inhibición por factores aún no identificados aumentaría la osmolaridad celular y por ende causaría un desplazamiento del agua hacia el compartimiento intracelular.

b) Aumento de la glutamina en los astrocitos. Este aminoácido se origina en el cerebro únicamente en dicha célula, ya que el amoníaco se combina con el glutamato por una reacción catalizada por la glutamina sintetasa. El aumento de osmolaridad intracelular resultaría entonces de la acumulación de aminoácidos.

Una vez que el edema llega a un volumen crítico, se desarrolla la hipertensión endocraneana. El enclavamiento temporal es demostrable en material de autopsia y es prueba concluyente que esta complicación es la causa de muerte.

### Manejo y terapéutica, algunas novedades

1. Cautela con infusiones de dextrosa para evitar hiperglicemia: favorece infecciones, agrava edema cerebral.
2. Administración de bloqueantes de receptores  $\text{H}_2$  para evitar sangrado gástrico.
3. Intubación temprana para manejar el tallo respiratorio súbito.
4. Administración de manitol con signos de hipertensión endocraneana.  
En pacientes con insuficiencia renal, la diálisis evita el desarrollo de hiperosmolaridad plasmática.
5. Uso de tiopental en casos de hipertensión endocraneana que no responden al tratamiento.
6. En centros con acceso a esta tecnología, el trasplante hepático es la alternativa terapéutica para pacientes con coma grados III-IV, que no han respondido al tratamiento y que presentan evidencia de falla hepatocelular grave, evidenciada por niveles disminuidos de factor V. La sobrevivencia de estos enfermos es del 70-75%, muy superior a la que ocurriría espontáneamente,

#### ABSTRACT

Mental deterioration in patients with fulminant hepatitis is a poor prognosis sign. Patients in stages III or IV with stupor or coma have cerebral edema. The increase in cerebral fluid eventually leads to endocraneal

hypertension. Brain edema is not the cause of encephalopathy, only when the structures are displaced or intracranial pressure increases, pupillary abnormalities, abnormal caloric reflexes and myoclonic seizures appears. Significant elevation of intracranial pressure can be asymptomatic leading to temporal lobe herniation and death. Liver transplantation has changed the prognosis, and subdural and epidural monitoring has been developed in order to evaluate this problem optimally. Monitoring of cerebral perfusion pressure (mean arterial pressure - endocraneal pressure) to assess brain flow is essential. Values of less than 40mmHg imply cerebral ischemia.

In patients with cirrhosis encephalopathy has several stages, and sleep disturbances can present very early. Asterixis is a sensible but not specific sign and the classic "factor hepaticus" is not frequent. Most of the time a precipitating factor can be identified: gastrointestinal bleeding, sedatives, uremia, infections, constipation, high protein intake and hypokalemia, chronic porto-systemic encephalopathy is mainly related to spontaneous porto-systemic collaterals or surgically created shunts. The most important pathogenetic factors are: ammonia, glutamate, increase cerebral serotonin, increase GABA tone and recently the presence of endogenous benzodiazepines. New therapeutic modalities included the administration of flumazenil, vegetable protein, lactulose and sodium benzoate.

Acute hepatic failure represents one of the most dramatic clinical pictures in internal medicine. Most of the time the patient is very young and the picture evolves very rapidly. The most common causes are viral hepatitis (A, B, C), drug toxicity with halothane, non steroidal antiinflammatory agents, isoniazide and suicidal attempts with acetaminophen in England. Other causes are hepatic ischemia, malignant infiltration of the liver, mushroom poisoning and Wilson disease in young people. The clinical picture includes variable jaundice, rapidly progressive encephalopathy, non palpable liver, bleeding diathesis, hypoglycemia, renal failure and infections. The most severe complication is brain edema and endocraneal hypertension that frequently determines the prognosis. Recent advances in management include: mannitol for endocraneal hypertension, early dialysis,  $\text{H}_2$  blockers, barbiturate coma in cases refractory to treatment. Finally liver transplantation in stage III or II coma by centers with good experience can obtain excellent results, with survival rates of 70-75% not obtainable by other therapeutic modalities.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Bengtsson F, Jeppson B, Almdal T, Vilstrup H. Progress in hepatic encephalopathy and metabolic nitrogen exchange. CRC Press, 1991.

2. **Bihari D, Gimson AE, Waterson M, Williams R.** Tissue hypoxia during fulminant hepatic failure. *Crit Care Med* 1985; **13**: 1034-1039.
3. **Blei AT.** Cerebral edema and intracranial hypertension in acute liver failure: distinct aspects of the same problem. *Hepatology* 1991; **13**: 376-379.
4. **Blei AT.** Hepatic encephalopathy. In: Kaplowitz N, ed. Textbook of liver and biliary disorders. Williams & Wilkins, 1991 (in press).
5. **Butterworth RF, Pomier-Layrarques G.** Hepatic encephalopathy, pathology and treatment. Humana Press, 1989.
6. **Lockwood AH, Yap EW, Wong WH.** Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy. *J Cerebral Blood Flow and Metabol* 1991; **11**: 337-341.
7. **Mendenhall CL, Rouster S, Marshall L, Weesner R.** Sodium benzoate, a new therapy for portal-systemic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 1986; **81**: 540-543.
8. **Mullen KD, Szauter KM, Kaminsky-Russ.** "Endogenous" benzodiazepine activity in body fluids of patients with hepatic encephalopathy. *Lancet* 1990; **336**: 81-83.
9. **Norenberg MD.** The role of astrocytes in hepatic encephalopathy. *Neurochem Pathol* 1987; **6**: 13-33.
10. **O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R.** Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; **97**: 439-455.
11. **Schafer DF, Shaw BW Jr.** Fulminant hepatic failure and orthotopic liver transplantation. *Sem Liv Dis* 1989; **9**: 189-194.