

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

Montero, Rafael¹

¹Residente del tercer año de medicina interna UCV

La encefalopatía hepática (EH) es un síndrome neuropsiquiátrico potencialmente reversible que afecta primordialmente a pacientes con hepatopatías crónicas avanzadas y/o pacientes que presentan shunts o colaterales portosistémicas significativas. Su clasificación se fundamenta en su origen etiológico y la presentación clínica discriminada en base a los criterios de West Haven.¹

Las formas abiertas y clínicamente evidentes de EH ocurren en 30 a 45% de los pacientes con cirrosis y en 10 a 50% de los pacientes que se someten a colocación de derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS). Así mismo la EH está asociada con aumentos en hospitalizaciones, costos de atención médica y mortalidad, en este sentido se calcula que en los últimos años un promedio de más de 40,000 pacientes fueron hospitalizados en los Estados Unidos de forma anual por un diagnóstico primario de EH que establecen un gasto promedio de \$ 7244.7 millones anuales.¹⁻²

Sobre el diagnóstico; la mayor parte de los pacientes con EH suelen tener una hepatopatía crónica avanzada y por lo tanto podremos observar signos de cirrosis hepática en la exploración física así como una serie de alteraciones analíticas asociadas a la disfunción hepática. Estas alteraciones no estarán presentes en aquellos casos en los que se produzca una EH asociada con un fallo hepático agudo o la presencia de cortocircuitos portosistémicos. En este sentido el diagnóstico de EH en un paciente cirrótico con alteraciones evidentes del estado de conciencia (West Haven 3-4) y en presencia de un factor precipitante no suele requerir de otras investigaciones adicionales, no así en los otros casos donde el clínico deberá ser más asertivo con el diagnóstico. Por este motivo han surgido diversas escalas para la valoración clínica de los grados de EH, siendo los criterios de West-Haven los más ampliamente utilizados en la práctica clínica publicándose con el devenir de los años otras escalas como CHES (*Clinical Hepatic Encephalopathy Staging Scale*), HESA (*Hepatic Encephalopathy Scaling Algorithm*) o aplicaciones móviles como STROOP que permiten orientar al clínico en la exploración del paciente sin ser definitorios para el diagnóstico. Con respecto al NH₃, se mantiene la tendencia a considerar que su medición no es necesaria y no agrega cualquier valor de diagnóstico, estadificación o pronóstico, sin embargo se logro demostrar que pacientes que tenían valores de NH₃ 1.5 veces más alto que el límite superior de la normalidad tenían una mayor probabilidad de desarrollar un episodio de EH en comparación a los pacientes con niveles de NH₃ inferiores a este lo que también se asocio a aumento de las tasas de hospitalizaciones, no obstante otros estudios establecen que de 41% a 49% de los pacientes son diagnosticados erróneamente si se utiliza únicamente como método diagnóstico los valores de NH₃.¹⁻³

Con respecto a la resonancia magnética (RM) cerebral, además de contribuir al diagnóstico diferencial de la EH en la exclusión de otras etiologías de encefalopatía, puede detectar una serie de anormalidades características en los pacientes cirróticos que desarrollan EH como la aparición de señales hiperintensas en los ganglios de la base en la secuencia T1, especialmente en el globo pálido, que se relaciona con depósitos de manganeso debido a la presencia de *shunts* portosistémicos y así mismo la RM espectroscópica ha permitido

denotar la presencia de un incremento en las concentraciones de glutamato/glutamina, asociado con un descenso de la señal de mioinositol y de colina en correlación con la fisiopatología de la EH. ²

Tratamiento.

Los pacientes con encefalopatía hepática leve pueden tratarse de forma ambulatoria, siempre que los cuidadores estén disponibles para buscar signos de empeoramiento de la EH y llevar al paciente al hospital si es necesario. El hospitalizar a pacientes con EH grado II dependerá del grado de letargo y confusión, en caso de no poder garantizarse el cumplimiento del tratamiento o si los cuidadores no están disponibles para el monitoreo del paciente, se determinará que el paciente deba ser ingresado en el hospital. Por último, pacientes con EH grados III a IV requieren ingreso hospitalario, generalmente para una unidad de cuidados intensivos. ³

El tratamiento de la EH incluye determinar el entorno adecuado para el cuidado, corrigiendo cualquier condición predisponente y reduciendo los niveles de amoníaco en la sangre con medicamentos como lactulosa, lactitol o rifaximina. El control de los factores predisponentes es fundamental puesto que hasta el 80% de los pacientes pueden tener un precipitante, siendo el 90% de estos hemorragias gastrointestinales, presencia de infecciones y/o uso de diuréticos. Incluso, en algunas revisiones se establece que la falta de adherencia al régimen de lactulosa fue responsable de hasta el 38% de los reingresos con EH. ²⁻⁴

Sobre el control sobre los niveles de amoníaco, se ha demostrado que el con el uso de lactulosa el 70 a 80 % de los pacientes presentan mejoría de la EH pero sin mejorar la supervivencia global, así mismo el 22% de los reingresos por EH en 1 mes se podían prevenir si se diera el uso adecuado del tratamiento de mantenimiento con lactulosa y educación del pacientes sobre el tratamiento. Así mismo la asociación terapéutica de lactulosa más rifaximina demostró presentar 66% de reversión completa de los síntomas de EH con respecto a la monoterapia, estableciendo menor estancia hospitalaria con 5,8+/-3,4 días de hospitalización y reducción de la mortalidad que alcanza el 23,8% vs 49,1% de la monoterapia.³⁻⁴

Sobre la antibioticoterapia; la rifaximina es el antibiótico no absorbible más comúnmente usado, aunque la investigación previa ha evaluado el uso de neomicina para la EH, el perfil de efectos secundarios, dado principalmente por la ototoxicidad y la nefrotoxicidad, limitan su uso actual. Otros antibióticos como el metronidazol y la vancomicina han demostrado utilidad terapéutica pero su uso a largo plazo es limitado debido a posibles efectos secundarios. Con respecto a la rifaximina se ha publicado que en el 22% de los casos donde fue utilizado se logro prevenir un episodio de EH manifiesta en comparación al 46% de los pacientes que usaron placebo, estableciendo un numero necesario a tratar (NNT) de 4 pacientes, demostrando además una disminución en las tasas de hospitalización del 23% al 14% con respecto al placebo. ³⁻⁵

Terapias similares con el uso de polietilenglicol (PEG), el cual es un catártico que aumenta la excreción de amoníaco en las heces, demostró una resolución de la EH más rápida (en 24 horas) en comparación a la lactulosa y en este mismo sentido el uso de benzoato de sodio demostró reducir los niveles de amoníaco al reaccionar con glicina favoreciendo su excreción por vía renal a una dosis de 5 g dos veces al día, produciendo mejoras similares en la encefalopatía que la lactulosa con un costo 30 veces menor que esta,

por tanto estableciendo ambas terapias como probables alternativas en el corto tiempo para el tratamiento de la EH. ³⁻⁴

Con respecto al uso de probióticos, múltiples estudios han analizado su uso para el tratamiento en la EH concluyendo que en comparación con el placebo, el uso de probióticos se asoció con una mejora en la cobertura de la EH, con disminución de la hospitalización y disminución de la progresión a EH manifiesta en pacientes con EH mínima. Sin embargo, estos efectos no se observaron cuando se comparó el uso de probióticos con la lactulosa. Además, los probióticos no estaban asociados con algún efecto sobre la mortalidad en comparación con placebo y lactulosa. ⁴⁻⁵

Otro aparte importante es la dieta, donde se establece que la ingesta calórica diaria debe ser de 35 a 40 kcal/kg de peso corporal ideal, estableciendo que la ingesta diaria óptima de proteínas debe ser 1.2–1.5 g /Kg del peso ideal. Así mismo el tratamiento con aminoácidos de cadenas ramificadas (BCAA) no resultó en un beneficio con respecto a la mortalidad, pero tuvo un efecto beneficioso sobre las manifestaciones de la EH y en este sentido la dieta baja en proteínas suplementadas con BCAA orales aumento la probabilidades de mejorar el rendimiento mental a los 3 meses en comparación de la suplementada con caseína en un 80% vs 35 % del segundo. Estudios recientes han demostrado que uso de L-carnitina establece una acción protectora contra la neurotoxicidad por amoníaco, estableciendo que la administración intravenosa mejoró significativamente las pruebas psicométricas después de 30 minutos así como mejoría en los niveles de energía, el funcionamiento general y el bienestar en comparación a aquellos que recibieron placebos. ⁵⁻⁸

Sobre otras alternativas terapéuticas; se ha incrementado el número de estudios que establecen el uso de L-Ornitina-L-Aspartato, la cual es una sal estable de los aminoácidos ornitina y ácido aspártico, que son convertidos a glutamato reduciendo las concentraciones de amonio sérico, estando disponibles en formulaciones orales y demostrando efectos muy favorables en el tratamiento de la EH. En este mismo sentido, se ha descrito en un estudio en fase II el uso de Fenilbutirato de glicerol (GPB), el cual elimina el nitrógeno en forma de fenilacetilglutamina urinaria lo que permite la excreción de NH₃ demostrando que los pacientes tratados con este presentaron EH manifiesta en un 21% vs 36% del grupo placebo, lo que se reduce al 10% al añadir rifaximina. Igualmente con respecto al Fenilacetato de ornitina (OP) se ha establecido, aun en fase de investigación, que disminuye los niveles plasmáticos de NH₃ en las primeras 24 horas hasta 5 días de su inicio, con disminución de glutamina en plasma sin reporte de eventos adversos graves. Todas estas alternativas aun en estudio pero que establecerán probablemente en el corto a mediano tiempo una alternativa válida en el tratamiento de la EH. ⁹

Sobre el flumazenil, su uso aun es controversial, puesto que pese al sustrato fisiopatológico de la enfermedad, se ha establecido en los distintos estudios que no disminuye la mortalidad en pacientes con EH y no está claro si acelera la resolución de la encefalopatía, demostrando un efecto transitorio con deterioro del paciente a las 2 o 4 horas. En este mismo sentido y para el caso de la sedación, en caso de precisarse, el haloperidol es la opción más segura en comparación a las benzodiazepinas basado principalmente en experiencia clínica. ¹⁰

Pese a los distintos avances estudiados y publicaciones realizadas, aun se mantiene como piedra angular del tratamiento de la EH el uso de los disacáridos no absorbibles (lactitol y lactulosa) y los antibióticos

no absorbibles (rifaximina) dando énfasis en el beneficio de la terapia combinada de esto y las asociación terapéutica de probióticos y adecuadas recomendaciones dietéticas que permiten mejores resultados. Sobre el advenimiento de nuevas opciones terapéuticas aun se encuentran en fase de estudio, y pese a ser en algún caso moléculas ya conocidas, su utilización aun no ha sido aconsejada por las distintas sociedades o guías pero que aparentan ser opciones validas en el corto tiempo. Aparte de esto se hace énfasis en el oportuno diagnóstico de esta condición, considerando los distintos diagnósticos diferenciales y realizando adecuada terapéutica de los factores predisponentes de la EH. 1-4

Bibliografías

- 1) Elwir S, Rahimi RS. Hepatic encephalopathy: an update on the pathophysiology and therapeutic options. *Clin Transl Hepatol* 2017;5(2):142–151
- 2) Weiss, N et al. Understanding hepatic encephalopathy. *Intensive Care Medicine*. May 2017;1:1-4
- 3) Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014; 60:7-15.
- 4) Bajaj JS, Barrett AC, Bortey E, et al. Prolonged remission from hepatic encephalopathy with rifaximin: results of a placebo crossover analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41:39-50
- 5) Dalal R, McGee RG, Riordan SM, Webster AC. Probiotics for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2:9-16
- 6) Martí-Carvajal AJ, Glud C, Arevalo-Rodriguez I, Martí-Amarista CE. Acetyl-L-carnitine for patients with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 1:4-10
- 7) Maharshi S, Sharma BC, Sachdeva S, et al. Efficacy of Nutritional Therapy for Patients With Cirrhosis and Minimal Hepatic Encephalopathy in a Randomized Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14:454-59
- 8) Glud LL, Dam G, Les I, et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 5-10
- 9) Sidhu SS, Sharma BC, Goyal O, et al. L-ornithine L-aspartate in bouts of overt hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2018; 67:700-12-21
- 10) Goh ET, Andersen ML, Morgan MY, Glud LL. Flumazenil versus placebo or no intervention for people with cirrhosis and hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 20-26