

Avances en la fisiopatología de la encefalopatía hepática

Andrés Duarte-Rojo *
José Estradas Trujillo *
Aldo Torre **
Misael Uribe ***

RESUMEN

La encefalopatía hepática es una complicación frecuente de la insuficiencia hepática, que se espera pueda incrementarse en los próximos años. El conocimiento preciso de la fisiopatología subyacente permitirá mejores abordajes preventivos y terapéuticos. La encefalopatía hepática mínima es una variante subclínica que adquiere cada vez mayor trascendencia. Los principales mecanismos involucrados en el desarrollo de la encefalopatía hepática incluyen alteraciones en el metabolismo del amonio; en la neurotransmisión de sustancias como el ácido gama aminobutírico, el glutamato y la serotonina; y la neurotoxicidad por depósitos de manganeso. Múltiples estudios indican que las alteraciones en el metabolismo del amonio constituyen la piedra angular en la fisiopatología de la encefalopatía hepática, además que cada vez se reconoce con mayor importancia el metabolismo no hepático de esta sustancia, especialmente a nivel del astrocito. El edema celular del astrocito, que puede ser identificado mediante técnicas novedosas de imagenología, es una alteración esencial para la encefalopatía hepática y especialmente para la encefalopatía hepática mínima, con posibilidad de reversión. Las medidas terapéuticas basadas en estos hallazgos han logrado notables avances en el control del metabolismo del amonio, que se espera puedan mejorar en los años próximos. (MÉDICAS UIS 2007; 20(3):195-202)

PALABRAS CLAVE: Encefalopatía. Encefalopatía hepática. Hiperamonemia.

INTRODUCCIÓN

La Encefalopatía Hepática (EH) es una complicación neuropsiquiátrica potencialmente reversible que se observa en pacientes con insuficiencia hepática aguda o crónica y derivación portosistémica^{1,2}. Alrededor del 28% de los

pacientes con insuficiencia hepática crónica o cirrosis desarrollarán EH durante el transcurso de su enfermedad³ y logran identificarse alteraciones neuropsiquiátricas subclínicas hasta en 84% de los casos⁴. Esta alta prevalencia, aunada a la creciente incidencia de enfermedades hepáticas crónicas como hepatocarcinoma⁵, esteatosis hepática no alcohólica; y a la mayor sobrevida asociada a terapéutica más eficiente, hacen suponer que la EH pueda llegar a convertirse en un problema frecuente en la práctica clínica y que por lo tanto, deba ser del conocimiento de todo médico. En México, un análisis sobre la tendencia de las enfermedades hepáticas ha previsto que hacia el año 2020 existirán aproximadamente 1,5 millones de casos de hepatopatía crónica que serán susceptibles a padecer EH. Además, se sabe que esta afección incide primordialmente en la población con mayor actividad laboral (35 a 55 años), lo que puede traducirse en una carga económica importante⁵. El conocimiento preciso de los fundamentos fisiopatológicos de la EH permitirá mejores abordajes preventivos y terapéuticos.

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

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

***MD Internista gastroenterólogo. MsC PhD. Jefe del Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México, D.F. México.

Correspondencia: Dr. Torre Aldo. Clínica de Hígado. Departamento de Gastroenterología. Vasco de Quiroga 15. Sección XVI. Tlalpan 14000. México, D.F. México. Teléfono: 52 (55)55733418. Fax: 52 (55)56550942. e-mail: detoal@yahoo.com

Artículo recibido el 17 de marzo de 2007 y aceptado para publicación el 25 de julio de 2007

DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN Y PRESENTACIÓN CLÍNICA

Para definir la EH siempre se debe descartar patología primaria a nivel del sistema nervioso central, o bien medicamentos con acción directa a este nivel. Una vez descartados, la EH es un síndrome definido por la presencia de cambios sutiles en la personalidad, comportamiento inusual, inversión del ciclo sueño-vigilia, disfunción en la memoria, desorientación y confusión, llegando hasta la letargia, estupor y coma. También puede cursar con cambios en la personalidad los cuales pueden ser tenues y sólo evidentes a los familiares o amigos del paciente. Así mismo puede haber deterioro neuromuscular, lo más característico es un temblor en aleteo conocido como asterixis, también pueden ocurrir alteraciones en los reflejos de estiramiento muscular y manifestaciones compatibles con daño a la vía extrapiramidal o Parkinsonismo^{1,2,8}.

La presentación clínica de la EH es diversa e incluye principalmente alteraciones a nivel de la conciencia, comportamiento, funciones cognoscitivas y de coordinación neuromuscular; que pueden tener un curso oscilante con exacerbaciones y remisiones de rápida evolución.

De acuerdo al Consenso de Viena establecido en el 2002, la EH se clasifica en tres tipos: tipo A, cuando sucede en pacientes con insuficiencia hepática aguda; tipo B, cuando aparece en pacientes con comunicaciones (*bypass*) porto-sistémicas y sin enfermedad hepática; y tipo C cuando la EH ocurre en pacientes con cirrosis hepática, independientemente de la presencia de alguna derivación porto-sistémica⁶. La tipo C, es la más común e incluye a los pacientes con EH mínima que sólo se identifican al demostrarse un bajo rendimiento en pruebas neuropsicológicas como la prueba de conexión numérica o *trail making*, la de símbolos y números o *digit symbol*, entre otras, sin manifestar alteraciones clínicas aparentes⁶. El deterioro en la función cognitiva de la EH mínima es relevante, dado que se ha documentado que estos pacientes tienen riesgo alto para presentar accidentes automovilísticos, y posiblemente para accidentes laborales durante la manipulación de maquinaria⁷.

FISIOPATOLOGÍA

Clásicamente se han descrito varios modelos para explicar los mecanismos que originan y perpetúan la EH, entre los cuáles destacan: el metabolismo del amonio; alteraciones en la neurotransmisión de las benzodiazepinas, del GABA (Ácido Gama Aminobutírico), del glutamato y de la serotonina; depósitos de manganeso; así como la teoría de los falsos

neurotransmisores y otras neurotoxinas. En los últimos años se han desarrollado nuevos conceptos en la fisiopatología de la EH, los cuales estudian: la mayor evidencia del papel del amonio, el metabolismo del amonio en pacientes con cirrosis hepática, la importancia del desarrollo de edema cerebral de bajo grado en la EH tipo C, el papel de la respuesta inflamatoria sistémica en la patogénesis de la EH y por último, la implicación del óxido nítrico intracerebral en la patogénesis de la EH.

A continuación se comentarán estos mecanismos, incluyendo aquéllos que han caído en desuso, y se enfatizarán los conceptos emergentes que tienen relevancia en la práctica clínica.

HIPERAMONEMIA

El papel patogénico del amonio en la EH se ha consolidado y las evidencias acumuladas se basan en la correlación entre concentración de amonio en sangre y el grado de EH, las cuales han tenido resultados controversiales. Sin embargo, el amonio arterial aparece frecuentemente elevado en pacientes con diferentes grados de EH, encontrando en algunos estudios correlación entre los niveles de amonio y gravedad de la EH⁹. Es interesante destacar que en más de la mitad de los pacientes cirróticos sin EH se encuentra hiperamonemia, lo que restaría causalidad al papel del amonio en la EH, siendo explicada esta discrepancia por dos motivos, factores que influyen en la determinación de la amonemia como tabaquismo, cifras altas de Gama-Glutamil Transpeptidasa (GGT), uso de diuréticos, hipopotasemia, pH urinario y sanguíneo, junto con el tiempo que transcurre desde la extracción de la muestra hasta la determinación; y factores que modulan la extracción cerebral de amonio y su neurotoxicidad¹⁰⁻¹².

Otra evidencia es que del 11 al 20% del amonio circulante pasa al cerebro a través de la Barrera Hematoencefálica (BHE)¹³. La concentración de amonio en el cerebro suele ser el doble que en sangre en controles sanos, mientras que en pacientes con cirrosis, el cociente amonio cerebral/amonio plasmático está aumentado, siendo aproximadamente cuatro veces superior el amonio en cerebro¹⁴. El paso del amonio desde la sangre hasta el cerebro a través de la BHE depende de: el pH, estando aumentado en situaciones de alcalosis; el flujo cerebral, de forma que cuando éste disminuye se produce un mayor tiempo de contacto y una mayor difusión; y la permeabilidad de la BHE^{13,14}.

Por último, las concentraciones de glutamina en el líquido cefalorraquídeo, que reflejan el grado del metabolismo cerebral de amonio, tienen buena correlación con el grado de EH en pacientes con

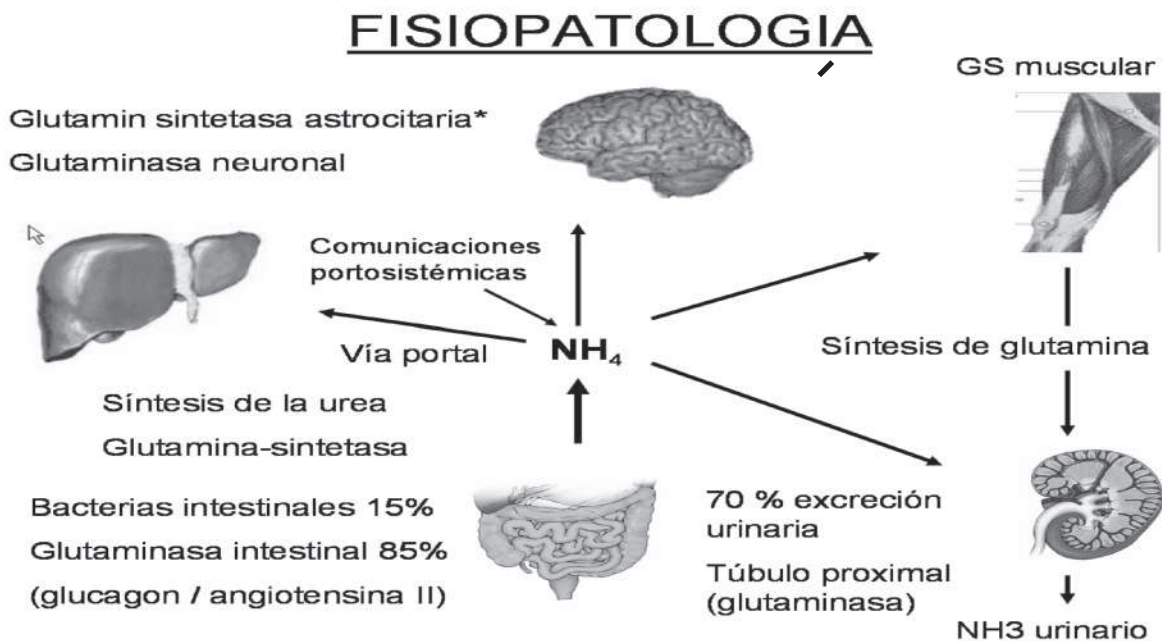
cirrosis¹⁵. Este hallazgo apoya aquellos estudios que han encontrado correlación positiva entre el nivel de amonio sistémico y el grado de EH¹⁵.

AMONIAGÉNESIS Y METABOLISMO INTERORGÁNICO DEL AMONIO

El metabolismo del amonio depende de tres reacciones metabólicas: el ciclo de la urea, que permite la eliminación del amonio mediante la síntesis de urea; la síntesis de glutamina por acción de la glutamina sintetasa; y la deaminación de la glutamina por la actividad de la glutaminasa intestinal. La fuente principal del amonio es el intestino delgado, inicialmente se aceptaba que la mayor parte del amonio se producía a partir del desdoblamiento de productos nitrogenados a través de las bacterias colónicas¹⁶. Actualmente, se sabe que el amonio se genera básicamente en el intestino delgado y es producido a partir de la deaminación de la glutamina, siendo el colon responsable del 10 al 15% del amonio generado¹⁷. La enzima fundamental en el desdoblamiento de la glutamina es la glutaminasa mitocondrial fosfato-dependiente. Esta enzima se encuentra elevada cuatro veces en los pacientes con cirrosis hepática en comparación con sujetos sanos, situación favorecida por la hiperglucagonemia generada principalmente en la circulación esplácnica, y los cortocircuitos porto-sistémicos¹⁸, correlacionando los niveles enzimáticos con la presencia de encefalopatía hepática mínima¹⁹.

El amonio producido en el intestino alcanza el hígado por vía portal y es detoxificado mediante el ciclo de la urea, cuyas enzimas se localizan en los hepatocitos periportales. Es la vía metabólica más eficaz, ya que retira más del 80% del amonio portal y no consume energía. En caso necesario, el amonio es metabolizado hacia la síntesis de la glutamina mediante la actividad de la glutamina-sintetasa localizada en los hepatocitos pericentrales. En la cirrosis hepática la capacidad de síntesis de urea disminuye en forma paralela a la función hepática, situación ante la cual el músculo juega un papel fundamental en la detoxificación del amonio, siendo incluso una vía más eficaz que el hígado, liberando el músculo poca glutamina, extrayendo la mayor parte del amonio arterial, y permaneciendo como reserva de amonio no tóxico²⁰.

El riñón posee, al igual que el intestino, actividad glutaminasa, por lo que produce amonio derivado de la deaminación de la glutamina. En condiciones normales un tercio de este amonio es eliminado por la orina, mientras que los restantes dos tercios pasan a la circulación sistémica. En situaciones de hiperamonemia el cociente se invierte. La amoniagénesis renal producida básicamente por la deaminación de la glutamina en el túbulo proximal, depende de la actividad de glutaminasa, de la concentración de glutamina en el túbulo proximal y del flujo luminal²¹. Así también, el metabolismo del amonio y la glutamina a nivel renal parecen estar



GS: Glutamin sintetasa

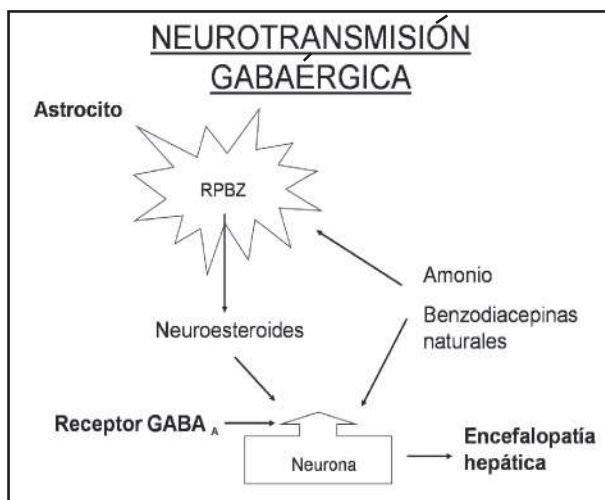
Figura 1. Fisiopatología de la encefalopatía hepática

regulados por el equilibrio ácido-base, el flujo renal y los niveles plasmáticos de angiotensina II, ya que los niveles elevados de estas hormonas regulan el metabolismo del amonio a nivel renal²², de manera que las alteraciones hemodinámicas del síndrome de hipertensión portal están implicadas en la amoniagénesis renal y por ello en la EH (Figura 1).

A nivel cerebral la principal ruta de detoxificación del amonio es mediante la incorporación de glutamato para formar glutamina, reacción catalizada por la glutamina sintetasa, localizada exclusivamente en los astrocitos²³, mientras que un pequeño porcentaje de amonio es metabolizado por vía de la aminación reductiva del 2-oxoglutarato a glutamato. La acumulación de amonio en el cerebro provoca una serie de cambios neuroquímicos que son responsables, al menos en parte, de las alteraciones neuropsiquiátricas presentes en la EH.

ALTERACIONES EN LA NEUROTRANSMISIÓN

Las concentraciones elevadas de amonio activan los receptores GABA A mediante un aumento en la afinidad del receptor a su ligando, un incremento de los sitios de unión selectivos al GABA y agonistas de benzodiazepinas, disminución de la captación e incremento en la liberación del GABA por el astrocito, y por último sobre-regulación de los receptores periféricos de benzodiazepinas en el astrocito, lo cual lleva a un aumento en la síntesis y liberación de agonistas neuroesteroideos del complejo receptor GABA A, por lo cual directa e indirectamente el amonio tiene el potencial de incrementar la neurotransmisión inhibitoria a través del GABA, manifestando clínicamente deterioros cognitivos y



RPBZ: Receptores periféricos de benzodiazepinas.

Figura 2. Neurotransmisión GABAérgica

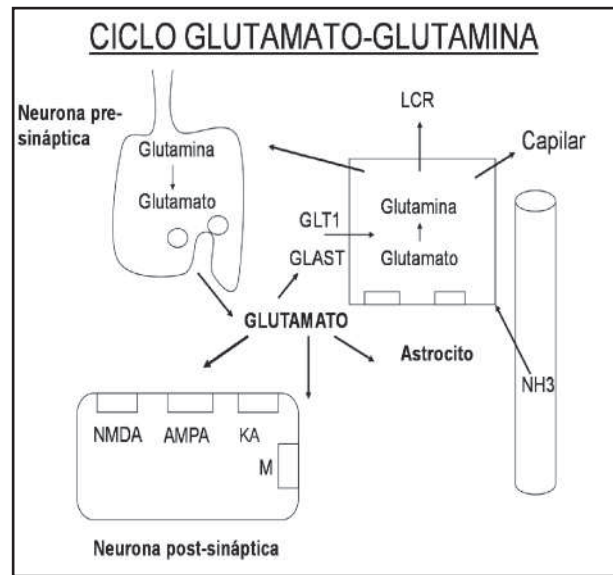


Figura 3. Ciclo glutamato-glutamina

motores en los estadios iniciales de la EH²⁴ (Figura 2). Los receptores periféricos de benzodiazepinas son proteínas heterooligoméricas localizadas en la membrana mitocondrial de las glándulas suprarrenales, riñón y astrocito, su sobre-regulación lleva a la liberación de neuroesteroideos, que a su vez se unen a sitios en el complejo receptor GABA A distintos de los sitios de unión de benzodiazepinas y barbitúricos²⁵.

El glutamato, principal neurotransmisor excitatorio, también muestra alteraciones condicionadas por la hiperamonemia. En estados agudos se presenta una disminución del transportador GLT-1 de glutamato astrocitario, así como una menor expresión del transportador GLAST; lo cual da lugar a un incremento del glutamato extracelular y sobreestimulación de la expresión neuronal de los receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA). En la exposición crónica del amonio también se ha comprobado una reducción de la afinidad por la captación del glutamato, pero confinada en gran medida al cerebelo, sin ser resultado de una pérdida de los sitios en el transportador de glutamato, sino por disfunción astrogliar evidente en la EH crónica²⁶ (Figura 3).

La expresión de MAO-A se encuentra aumentada en pacientes con EH. Esta enzima se localiza en la membrana externa mitocondrial de las neuronas monoaminérgicas y es la encargada de metabolizar la serotonina a 5 hidroxindol acético. Un aumento en su actividad deteriora la neurotransmisión serotoninérgica, especulando que esta alteración puede ser la responsable de la alteración del ritmo del sueño y de las modificaciones en la conducta²⁷.

Tabla 1. Efectos de la hiperamonemia.

Efectos de la hiperamonemia
Disminución de la expresión de la proteína ácida fibrilar glial
Aumento en la permeabilidad mitocondrial
Sobre expresión de RPBZ
Modulación del receptor GABA
Disminución en la captación glutamérgica sináptica
Incremento en glutamina cerebral
Incremento en la síntesis de óxido nítrico
Sobreexpresión de acuaporina IV

MANGANESO

El manganeso es un elemento cuyos niveles se incrementan en pacientes con cirrosis y derivación portosistémica y se ha involucrado en la fisiopatología de la EH. Su depósito en los ganglios basales es responsable de la aparición de una señal hiperintensa en la fase T1 de la resonancia magnética cerebral y se ha asociado al desarrollo de signos extrapiramidales en pacientes con cirrosis hepática. Se sabe que el manganeso afecta la neurotransmisión al generar alteraciones en el transporte neuronal de glutamato y menor remoción por los astrocitos^{9,28}, por lo que, dada su neurotoxicidad, parece ser también responsable de una parte del espectro de manifestaciones clínicas en la EH.

TEORÍA DE LOS FALSOS NEUROTRANSMISORES Y OTRAS NEUROTOXINAS

La hipótesis de los “falsos neurotransmisores” (octopamina, feniletanolamina), mercaptanos, ácidos grasos de cadena corta o el GABA producido a nivel intestinal han ido sumando datos en contra a lo largo de los últimos años, de forma que no se aceptan en el momento actual como eventos patogénicos en la EH¹².

ALTERACIONES DEL ASTROCITO

En estudios neurohistológicos se ha detectado la presencia de astrocitosis tipo II (tipo Alzheimer), tanto en cerebros de pacientes con EH tipo C²⁹, como en cultivos de astrocitos expuestos a amonio³⁰. Se acepta que la hiperamonemia cerebral induce cambios estructurales en el astrocito, de forma que éste adquiere la morfología característica de los astrocitos Alzheimer tipo II, los cuales se caracterizan por un núcleo pálido, con nucleolo prominente y cromatina rechazada a la periferia. La hiperamonemia esta implicada en la sobreexpresión de genes como la acuaporina IV, la cual se encuentra en la membrana del astrocito, lo que favorece el influjo de líquido hacia el astrocito, así como también en el aumento de la permeabilidad de transición mitocondrial, sobreexpresión de los receptores periféricos de

benzodiazepinas y disminución en la expresión de la proteína ácida fibrilar glial, elementos todos ellos implicados en el desarrollo de edema cerebral de bajo grado^{29,30} (Tabla 1).

RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA Y ÓXIDO NÍTRICO

La existencia de respuesta inflamatoria sistémica provoca un empeoramiento de la EH. Se caracteriza por la presencia de al menos dos de los siguientes parámetros³¹: fiebre (>38°C) o hipotermia (<36°C), taquicardia (>90 lpm), taquipnea (>20 rpm), hipocapnia (<32 mmHg) o leucocitosis (>12 000). Las citocinas liberadas pueden alcanzar el cerebro e interactuar con sus receptores en las células endoteliales o generarse en el propio astrocito. La interleucina-1β, secretada por los astrocitos, provoca un aumento en la liberación de óxido nítrico, radicales libres y prostaglandinas, que son elementos que favorecen la neurotoxicidad por amonio. Estas citocinas modulan también la neurotransmisión glutamérgica, inhibiendo la recaptura astrocítica de glutamato e impidiendo la detoxificación de amonio³². Por su parte, el factor de necrosis tumoral modifica el flujo sanguíneo cerebral y a su vez, puede inducir edema astrocitario³³ (Figura 4). Por último, ciertos componentes de la respuesta inflamatoria sistémica como factor de necrosis tumoral, IL-6, e IL 1-β pueden potenciar el efecto neurotóxico del amonio³⁴, pudiendo también la hiperamonemia inducir la síntesis de óxido nítrico intraneuronal que puede bloquear la única vía de detoxificación del amonio a nivel astrocitario y perpetuar su efecto tóxico³⁵.

NEUROIMAGEN

Los avances en neuroimagen y técnicas de espectroscopia continúan abriendo nuevas líneas de

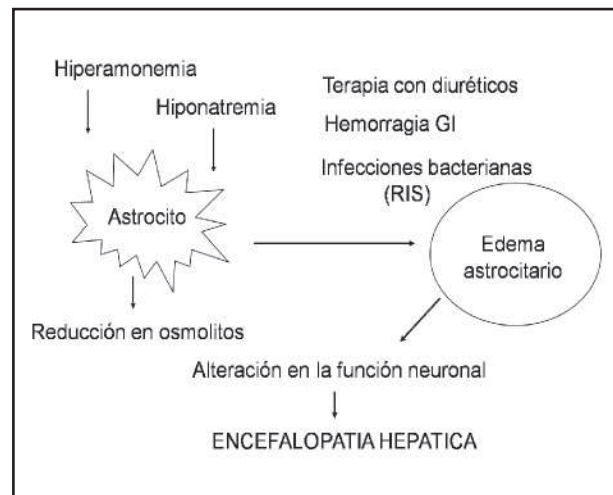


Figura 4. Prevención del edema astrocitario y de la encefalopatía hepática.

investigación en los mecanismos fisiopatogénicos de la EH, entre estas pruebas de imagen se encuentran:

TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES

Varios marcadores han sido usados en el estudio de la EH, la 18F-fluorodesoxiglucosa (en estudios de metabolismo de la glucosa cerebral), 15O-H₂O (flujo sanguíneo cerebral), 13N-NH₃ (captación y metabolismo de amonio cerebral) y 11C-ligandos (neuro receptores). Usando fluorodesoxiglucosa se ha demostrado una disminución de la utilización de la glucosa en regiones corticales selectivas como el cíngulo anterior en pacientes cirróticos en EH moderada³⁶. Esta estructura cerebral se conoce que está implicada en el sistema de atención, en la percepción del estímulo visual y la respuesta a ese estímulo. No es de sorprender por lo tanto una correlación importante entre las zonas del cíngulo anterior con poca captación de glucosa y los resultados en las pruebas neuropsicológicas como la prueba de conexión numérica o prueba de símbolos y números.

Las mediciones del flujo sanguíneo cerebral usando 15O-H₂O muestran una redistribución del flujo sanguíneo de las regiones corticales hacia estructuras como tálamo e hipocampo, resultando modificaciones regionales de la función de los neurotransmisores³⁷.

Por su parte el metabolismo del amonio usando 13N-NH₃ ha comprobado rangos incrementados de la captación y metabolismo de amonio cerebral³⁷. Se ha demostrado metabolismo de amonio mayor en los pacientes con EH comparado con aquellos que no la presentan, confirmando también mayor área de superficie de permeabilidad.

RESONANCIA MAGNÉTICA

El 80% de los pacientes cirróticos muestran hiperintensidad bilateral de los ganglios basales en T1³⁷, siendo el globo pálido la estructura mayormente comprometida por esta hiperintensidad, un fenómeno que ha sido atribuido al depósito de manganeso. La eliminación del manganeso depende de la integridad funcional hepatobiliar y se sabe que su acumulación causa neurotoxicidad. Este elemento es tóxico para las neuronas y los astrocitos; particularmente las neuronas dopaminérgicas, estableciendo que los signos parkinsonianos en los pacientes cirróticos que muestran señales de hiperintensidad en globo pálido son secundarios a disfunción de los ganglios basales por toxicidad directa del manganeso³⁸.

La valoración del edema cerebral de bajo grado se lleva a cabo mediante la utilización del coeficiente de transferencia magnética y técnicas FLAIR (Del inglés *Fluid Attenuated Inversion Recovery*). Se ha descrito no sólo edema cerebral a nivel astrocitario, sino a lo largo del tracto cortico-espinal, lo cual posiblemente corresponde a edema perineuronal astrocítico, que desaparece una vez que el paciente ha sido trasplantado³⁹.

ESPECTROSCOPIA

En vivo la espectroscopia da importante información sobre el metabolismo cerebral. El patrón característico de la espectroscopia en los pacientes cirróticos consiste en reducción de señal atribuida a mioinositol y colina, con un incremento en la señal de la glutamina⁴⁰. Esta anomalía se correlaciona con la severidad de la EH en los pacientes cirróticos tratados con TIPS (Corto-circuito portosistémico transyugular, del inglés, *Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunting*). La glutamina es un producto de la detoxificación del amonio a nivel cerebral. Consecuentemente, los hallazgos de un incremento importante de la glutamina cerebral son consistentes con la exposición del parénquima cerebral a concentraciones elevadas de amonio en la insuficiencia hepática crónica. Tanto la glutamina como el mioinositol son osmoefectores en el sistema nervioso central. Ante esto se ha sugerido, que las alteraciones en la intensidad de señal en la espectrorresonancia representan cambios en la hidratación y volumen celulares, pudiendo explicar un incremento en el contenido de agua cerebral de estos pacientes el patrón edematoso observado en el tracto corticoespinal mediante el coeficiente de transferencia magnética o FLAIR⁴¹.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Las principales medidas terapéuticas empleadas en la práctica clínica y que han sobrevivido al paso del tiempo son aquéllas que buscan disminuir los niveles de amonio circulante, actuando a distintos niveles de la fisiopatología de la EH. No debe olvidarse que antes de instaurar cualquier medida antiamonio, deben buscarse y tratarse condiciones precipitantes, presentes hasta en 80% de los casos. Entre éstas se destacan: sangrado gastrointestinal, infección/respuesta inflamatoria sistémica, falla renal, desequilibrio hidroelectrolítico, constipación y uso de fármacos psicoactivos. El tratamiento de infecciones concomitantes que condicionen una respuesta inflamatoria sistémica pareciera ser primordial, como puede suponerse por el papel

favorecedor de EH que generan las citocinas proinflamatorias.

MEDIDAS QUE DISMINUYEN LA ABSORCIÓN DE AMONIO DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

Los disacáridos no absorbibles, como lactulosa, lactitol y lactosa, en individuos con intolerancia, reducen la absorción de amonio a nivel del colon por efecto catártico y disminuyen la producción al acidificar el contenido intraluminal, disminuir el contenido de bacterias productoras de ureasa y generadoras de amonio. Por otra parte, el uso de antibióticos no absorbibles como la neomicina, rifaximina también disminuye la producción de amonio a nivel colónico, al eliminar a las bacterias con actividad de ureasa⁴².

Un meta-análisis reciente que comparó la efectividad de los disacáridos contra antibióticos favoreció a los últimos y puso en tela de juicio la efectividad de los primeros⁴³. Sin embargo, en nuestra experiencia, los disacáridos no absorbibles son una medida terapéutica efectiva en estos pacientes. Se ha sugerido que la administración de probióticos no productores de ureasa como *Lactobacillus acidophilus* y *Enterococcus faecium* SF68, que actúan modificando el contenido bacteriano colónico y favorecen la menor producción de amonio, puedan ser de utilidad en el tratamiento de la EH.

FÁRMACOS QUE ACTÚAN EN EL CICLO DE LA UREA

El aminoácido L-ornitina-L-aspartato ha obtenido cada vez mayor reconocimiento como un agente altamente efectivo que actúa como sustrato para el ciclo de la urea y para la síntesis de glutamina, reduciendo así los niveles de amonio circulante³⁵.

MODIFICACIÓN DE LA DIETA

Tradicionalmente se ha considerado que los pacientes con EH deben llevar una dieta con restricción proteica como parte de su tratamiento. Un estudio aleatorizado demostró que este tipo de dieta no brinda algún beneficio y puede resultar deletérea para el estado nutricional⁴⁴.

ANTAGONISTAS DE BENZODIACEPINAS

Debido a que este medicamento sólo produce una mejoría transitoria en el estado mental no debe utilizarse con finalidad terapéutica, aunque puede administrarse ante la sospecha de consumo de benzodiazepinas como causa de la EH⁴².

SUMMARY

Up to date in hepatic encephalopathy pathophysiology. Hepatic encephalopathy is a common complication among patients with hepatic insufficiency and it is expected that its frequency will increase in the following years. A precise knowledge of its pathophysiology will allow an improved preventive and therapeutic approach. Minimal hepatic encephalopathy is subclinical presentation with increasing relevance. The main molecular mechanisms involved in the development of hepatic encephalopathy have included: ammonia metabolism abnormalities; an erratic neurotransmission within gamma aminobutyric acid, glutamate and serotonin; and magnesium neurotoxicity. Several studies have shown that ammonia metabolism abnormalities play a central role on this disease, and that the extrahepatic metabolism of ammonia is progressively more accepted as crucial for its pathophysiology, especially within the astrocyte. Edema at the level of the astrocyte can currently be recognized with novel radiologic techniques, and it is a necessary condition for minimal and clinical hepatic encephalopathy, with potential reversibility. Therapeutic approaches taking into account these findings have accomplished better outcomes on ammonia metabolism, which are believed to improve even more in subsequent years. (MÉDICAS UIS 20(3):195-202)

Key words: Hepatic Encephalopathy. Hyperammonemia

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Torre A, Terra C, Arroyo V. Encefalopatía porto-sistémica: Patogénesis y nuevos tratamientos. En: Problemas Clínicos en Hepatología. Uribe Esquivel M, Vargas Vorácková F. Editorial Masson Doyma. México 2005. 153-66.
2. Quero-Guillen JC, Herreras-Gutiérrez JM. Diagnostic methods in hepatic encephalopathy. Clin Chim Acta 2006;365:1-8.
3. Lizardi-Cervera JL, Almeda P, Guevara L. Hepatic encephalopathy: a review. Ann Hepatol 2003;2:122-30.
4. Torre-Delgado A, Guerrero-Hernández I, Uribe M. Encefalopatía hepática: características, diagnóstico e implicaciones clínicas. Rev Gastroenterol Mex 2006;71:63-70.
5. Méndez-Sánchez N, Villa AR, Chávez-Tapia NC, Ponciano-Rodríguez G, Almeda-Valdés P, González D, Uribe M. Trends in liver prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. Annals of Hepatology 2005;4:52-5.
6. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy. Definition, nomenclature, diagnosis and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology. Viena, 1998. Hepatology 2002;35:716-21.
7. Ortiz M, Jacas C, Córdoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. J Hepatol 2005;42:S45-53.
8. Stewart CA, Cerhan J. Hepatic encephalopathy: a dynamic or static condition. Metab Brain Dis 2005;20:193-204.
9. Ong JP, Aggarwal A, Krieger D, Easley KA, Karafa MT, Van Lente F, et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. Am J Med 2003;114:188-93.

10. Yurdaydin C. Blood ammonia determination in cirrhosis: still confusing after all these years? *Hepatology* 2003;38:1307-10.
11. Nicoliar F, Efrati C, Masini A. Role of determination of partial pressure of ammonia in cirrhotic patients with and without hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2003;38:441-446.
12. Campollo O, MacGillivray BB, McIntyre N. Asociación entre los niveles de amonio y GABA plasmáticos y el grado de encefalopatía hepática. *Rev Inv Clin* 1992;44:483-90
13. Alman RW, Ehrmantraut WR, Fazekas JF, Ticktin HE. Cerebral metabolism in hepatic insufficiency. *Am J Med* 1956;21:843-9.
14. Lockwood AH, Yap EW, Wong WH. Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991;11:337-41.
15. Watanabe A, Takei N, Higashi T, Shiota T, Nakatsukasa H, Fujiwara M, et al. Glutamic acid and glutamine levels in serum and cerebrospinal fluid in hepatic encephalopathy. *Biochem Med* 1984;32:225-31.
16. Wolpert E, Phillips SF, Summerskill WH. Ammonia production in the human colon. Effects of cleasing, neomycin and acetohydroxamic acid. *N Eng J Med* 1970;283:159-64.
17. 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 TIPPS. *Hepatology* 2002;36:1163-71.
18. Romero-Gómez M, Grande L, Camacho I, Benítez S, Irlés JA, Castro M. Altered response to oral glutamine challenge as prognostic factor for overt episodes in patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2002;37:781-7.
19. Grande L, Ramos Guerrero R, Collantes de Terán L. Actividad glutaminasa mitocondrial del enterocito en la encefalopatía hepática incipiente. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26:(Suppl 2):67.
20. Lockwood AH, McDonald JM, Reiman RE, Gelbard AS, Laughlin JS, Duffy TE, Plum F. The dynamics of ammonia metabolism in man. Effects of liver disease and hyperammonemia. *J Clin Invest* 1979;63:449-60.
21. Good DW, DuBose TD Jr. Ammonia transport by early and late proximal convoluted tubule of rat. *J Clin Invest* 1987;79:684-91.
22. Hamm LL, Simon EE: Ammonia transport in the proximal tubule. *Miner Electrolyte Metab* 1990;16:283-90.
23. Norenberg MD, Martínez-Hernández A. Fine structural localization of glutamine synthetase in astrocytes of rat brain. *Brain Res* 1979;161:303-10.
24. Jones EA. Ammonia the GABA neurotransmitter system, and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2002;17:275-81.
25. Lambert JJ, Bellelli D, Hill-Venning C, et al. Neurosteroids and GABA A receptor function. *Trends Pharmacol Sci* 1995;16:295-303.
26. Butterworth FR. Glutamate transporters in hyperammonemia. *Neurochem Intern* 2002;41:81-5.
27. Butterworth RF. Neurotransmitter dysfunction in hepatic encephalopathy: new approaches and new findings. *Metab Brain Dis* 2001;16:55-65.
28. Vaquero J, Butterworth RF. The brain glutamate system in liver failure. *J Neurochem* 2006;98:661-9.
29. Norenberg MD. The role of astrocytes in hepatic encephalopathy. *Neurochem Pathol* 1987;6:13-33.
30. Gregorios JB, Mozes LW, Norenberg MD. Morphologic effects of ammonia on primary astrocytes cultures. Electron microscopic studies. *J Neuropathol Exp Neurol* 1985;44:404-14.
31. Muckart DJ, Bhagwanjee S. Definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. *Crit Care Med* 1997;25:1789-95.
32. Hu S, Sheng WS, Ehrlich LC, Peterson PK, Chao CC. Cytokine effects on glutamate uptake by human astrocytes. *Neuroimmunomodulation* 2000;7:153-9.
33. Bender AS, Rivera IV, Norenberg MD. Tumor necrosis factor induces astrocyte swelling. *Trans Am Neurochem* 1992;23:113.
34. Shawcross D, Deutz NEP, Olde-Damink SWN, et al. Hepatic encephalopathy in liver failure. A multiorgan perspective. In: *Progress in the treatment of liver diseases*. Ed. Arroyo V, Forns X, García Pagan JC; Rodés J. pp 51-60.
35. Romero Gómez M, Bautista JD, Grande L, et al. Nuevos conceptos en la fisiopatología de la encefalopatía hepática y perspectivas terapéuticas. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27(Suppl 1):40-8.
36. Lockwood AH, Weissenborn K, Bokemeyer M, et al. Correlation between cerebral glucose metabolism and neuropsychological test performance in non-alcoholic cirrhotics. *Metab Brain Dis* 2002;17:29-40.
37. Lookwood AH, Weissenborn K, Butterworth RF. An image of the brain in patient with liver disease. *Curr Opin Neurol* 1997;10:525-33.
38. Spahr L, Vingerhoets F, Lazayras F, et al. Magnetic resonance imaging and proton spectroscopic alterations correlate with parkinsonian signs in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2000;119:774-81.
39. Rovira A, Cordoba J, Sanpedro F, Grivé E, Rovira-Gols A, Alonso J. Normalization of T2 signal abnormalities in hemispheric white matter with liver transplant. *Neurology* 2002;59:335-41.
40. Seery John P, Taylor-Robinson S. The application of magnetic resonance spectroscopy to the study of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 1996;25:988-98.
41. Butterworth RF. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: new insights from neuroimaging and molecular studies. *J Hepatol* 2003;39:278-85.
42. Mas A. Hepatic encephalopathy: from pathophysiology to treatment. *Digestion* 2006;73(Suppl 1):86-93.
43. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2004;328:1046-51.
44. Cordoba J, Lopez-Hellin J, Planas M, Sabin P, Sanpedro F, Castro F, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol* 2004;41:38