

## PUNTO DE VISTA

# La encefalopatía hepática: terminología, etiología y tratamiento

J. C. Quero Guillén, I. Carmona Soria, J. M<sup>a</sup>. García Montes, M. Jiménez Sáenz  
y J. M. Herrerías Gutiérrez

*Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla*

## RESUMEN

La encefalopatía hepática (EH) es un síndrome neuropsiquiátrico que aparece como complicación en pacientes con una insuficiencia hepática y/o con una derivación portosistémica. A partir de 2002 existe una nueva terminología de la EH, que la organiza en encefalopatía de tipo A (asociada con una insuficiencia hepática aguda), de tipo B (asociada con una derivación portosistémica), y de tipo C (asociada con una cirrosis hepática). La encefalopatía de tipo A se caracteriza por una rápida evolución a coma, edema cerebral y un mal pronóstico a corto plazo, por lo que estos pacientes deben ser referidos a un centro de trasplante hepático. El tratamiento estándar de la EH consiste en disacaridasas no absorbibles, antibióticos no absorbibles, una dieta con una cantidad adecuada en proteínas, y también se deben evaluar la posibilidad de un trasplante hepático. En pacientes con una EH refractaria se deben considerar otros tratamientos alternativos, junto con el tratamiento estándar, como el zinc, el benzoato de sodio, la ornitina aspartato, los aminoácidos de cadena ramificada, el flumazenilo, y la bromocriptina.

**Palabras clave:** Encefalopatía hepática. Terminología. Etiología. Diagnóstico. Tratamiento.

---

Quero Guillén JC, Carmona Soria I, García Montes JM, Jiménez Sáenz M, Herrerías Gutiérrez JM. Hepatic encephalopathy: nomenclature, pathogenesis and treatment. *Rev Esp Enferm Dig* 2003; 95: 127-134.

---

## INTRODUCCIÓN

La encefalopatía hepática (EH) es un síndrome neuropsiquiátrico cuyos síntomas oscilan entre trastornos mentales leves (memoria, atención) y coma.

---

Recibido: 11-12-02.  
Aceptado: 18-12-02.

Correspondencia: J. C. Quero Guillén. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Avda. Dr. Fedriani, s/n. 41071 Sevilla. Tel: + 34 955 008801. Fax: + 34 955 008805. e-mail: queroguil-len@yahoo.es

La relación entre el hígado y la mente es conocida desde hace siglos, y no sólo ha sido descrita en la literatura médica, sino también en la literatura clásica. El primer caso clínico de EH fue descrito por Hipócrates (460-370 a. de C.), que describió un hombre con ictericia que a veces no se entendía, ladraba como un perro y tenía un comportamiento agresivo. Hipócrates supuso que la causa de este comportamiento anormal era la “bilis negra” del hígado enfermo, que se le subía al paciente a la cabeza (1). Otro caso clínico de EH fue descrito en la obra teatral “*Twelfth Night*” (1605) de William Shakespeare. Uno de los protagonistas en esta obra es Sir Andrew Aguecheek, un caballero alcohólico, que en la escena 3 del acto 1 comenta: “*I am a great eater of beef, but I believe that does harm to my wit*” (me gusta comer mucha carne, pero me parece que eso daña mi espíritu). En esta obra literaria se describe por tanto un ejemplo clásico del desarrollo de una encefalopatía hepática por intolerancia a las proteínas (2). En la literatura médica esta “intoxicación por carne” fue descrita por primera vez en 1877 en perros con una derivación portocava (3). En las décadas siguientes se confirmó este síndrome neurológico en la enfermedad hepática, que se denominó encefalopatía porto-sistémica a partir del 1954 (4).

Esta denominación sugiere que el síndrome neuropsiquiátrico está relacionado con una derivación portosistémica del flujo sanguíneo, algo que no siempre es cierto, como por ejemplo en el caso de la encefalopatía en una insuficiencia hepática fulminante. Por eso la denominación “encefalopatía hepática” es más completa, ya que cubre todos los síndromes neurológicos que pueden existir en las diversas enfermedades hepáticas. Para obtener más uniformidad en la definición de la EH, se ha propuesto recientemente una nueva terminología (5).

## TERMINOLOGÍA

Habitualmente se utilizan términos como la EH aguda o crónica, que pueden causar confusión en la definición

de la EH. Por ejemplo, la EH aguda se refiere a la encefalopatía que se observa en la insuficiencia hepática aguda, pero también a los episodios reversibles de encefalopatía en pacientes cirróticos. Igualmente, una EH crónica se refiere a una encefalopatía recurrente, pero también a una continua. Además, utilizando esta terminología de aguda o crónica no se puede clasificar la encefalopatía portosistémica (por ejemplo, a causa de una derivación portosistémica). Por esto, recientemente se ha propuesto una nueva terminología de la EH, que la organiza en encefalopatías de tipo A, B o C (5). La encefalopatía de tipo A es la encefalopatía asociada con una insuficiencia hepática aguda. La encefalopatía de tipo B está asociada con derivaciones (*bypass*) portosistémicas, sin que haya enfermedad hepática, y la del tipo C está asociada con una cirrosis hepática (Tabla I).

**Tabla I. Terminología propuesta de la encefalopatía hepática** (Ferenci y cols, Hepatology 2002; 35: 716-21)

Tipo EH	Terminología	Subcategoría	Subdivisión
A	Encefalopatía asociada con una insuficiencia hepática aguda		
B	Encefalopatía asociada con una derivación ( <i>bypass</i> ) portosistémica y sin enfermedad hepática		
C	Encefalopatía asociada con cirrosis e hipertensión portal o <i>shunts</i> portosistémicos	EH episódica	Precipitada Espontánea Recurrente
		EH persistente	Leve Grave Tratamiento-dependiente
		EH mínima	

La etiología es probablemente la misma (multifactorial, siendo el amoníaco la principal toxina) en los diferentes tipos de EH, pero la encefalopatía de tipo A se diferencia de las demás por el desarrollo de un edema cerebral, una rápida evolución a coma, y un mal pronóstico a corto plazo.

La encefalopatía de tipo B no es muy frecuente, ya que la función hepática está intacta aunque no toda la sangre sea detoxificada por el hígado. Esta encefalopatía raramente es espontánea, siendo la causa más común una hemorragia gastrointestinal o una infección. Un ejemplo de una encefalopatía de tipo B es la encefalopatía que se puede observar en un carcinoma de cabeza de páncreas con una obstrucción total de la vena porta (sea por infiltración del tumor o trombosis) causando una hipertensión portal.

La encefalopatía hepática de tipo C se organiza en las subcategorías de encefalopatía episódica, persistente, o mínima. La encefalopatía episódica puede ser precipitada, recurrente (2 o más episodios en el periodo de 1 año) o espon-

tánea. La encefalopatía se considera espontánea si se han excluido factores precipitantes como la hemorragia gastrointestinal, uremia, medicamentos psicoactivos, trastornos de electrolitos, infección, estreñimiento o intolerancia a las proteínas. La encefalopatía persistente incluye defectos cognitivos que interfieren en el funcionamiento cotidiano (social o en el trabajo). Se organiza en una encefalopatía leve (de grado 1), grave (de grado 2-4) o de tratamiento dependiente (recurre inmediatamente al dejar el tratamiento). La *encefalopatía hepática mínima* se refiere a defectos neuropsicológicos y neurofisiológicos cuantificables, sin que haya síntomas clínicos de una disfunción cerebral.

### ETIOLOGÍA

La etiología de la EH tiene su origen en el intestino, donde los metabolitos tóxicos de la comida, la sangre, de medicamentos y metabolismo bacteriano no son detoxificados por el hígado, pero son expuestos directamente al cerebro, causando trastornos cerebrales (4).

Se han identificado varias toxinas (amoníaco, falsos neurotransmisores, benzodiazepinas endógenas, GABA, ácidos grasos de cadena corta, mercaptanos, neuroesteroides, manganeso), que podrían causar la EH (6). Por eso, la etiología de la EH se considera multifactorial, en la que un elevado nivel de amoníaco juega un papel importante y central.

Existe una correlación entre el grado de encefalopatía y el nivel de amoníaco. El nivel de amoníaco en la sangre arterial refleja la cantidad de amoníaco que se dirige directamente al cerebro, tras haber pasado (o haber sido derivado) por el hígado enfermo. Por eso, la correlación entre el grado de encefalopatía y el nivel de amoníaco es mejor en la sangre arterial que en la venosa. Además, el amoníaco no sólo se detoxifica en el hígado, sino también en los músculos, el cerebro y en los riñones, lo que explica por qué en algunos pacientes con EH se encuentran niveles normales de amoníaco en sangre venosa (7).

Un nivel elevado de amoníaco arterial no causa siempre una encefalopatía, probablemente porque el cerebro tiene varios mecanismos de protección contra las toxinas. En el caso de amoníaco esta protección se encuentra en los astrocitos, donde es metabolizado (y detoxificado) a glutamina. Por esto en personas jóvenes la frecuencia de EH es menor que en personas mayores con un mismo nivel de amoníaco arterial, ya que el cerebro de estos últimos tiene menos astrocitos (8).

Uno de los mecanismos de detoxificación del amoníaco en el hígado es el ciclo de urea. El cerebro no tiene un ciclo de urea, y metaboliza el amoníaco a glutamina, causando una disminución de los niveles intracerebrales de glutamato, que es uno de los neurotransmisores excitantes más importantes. La toxicidad del amoníaco es probablemente más compleja, ya que también estimula la síntesis de óxido nítrico causando trastornos cerebrovasculares, y los receptores de benzodiazepinas, que a su vez estimulan el receptor GABA (un receptor en el sistema nervioso central

que inhibe potentemente la neurotransmisión excitante) mediante la formación de neuroesteroides (6).

Una de las teorías en la etiología de la EH es la de los "falsos neurotransmisores" (9). En la insuficiencia hepática existe un aumento de los niveles de los aminoácidos aromáticos (AAA) (tirosina, fenilalanina) a causa de un metabolismo hepático disminuido. Igualmente existe una disminución de los niveles de aminoácidos de cadena ramificada (AACR) (valina, leucina, isoleucina) por el catabolismo que existe en la insuficiencia hepática. Los AAA y AACR compiten por el mismo receptor en la barrera hematoencefálica, por lo que en el cerebro también se encuentran niveles elevados de AAA. Estos AAA son precursores de falsos neurotransmisores (feniletanolamina y octopamina), que a su vez compiten con los neurotransmisores verdaderos (dopamina, noradrenalina), causando alteraciones en la neurotransmisión.

Otra hipótesis en la etiología de la EH es la de las "benzodiazepinas endógenas y el ácido gamma-ámico butírico (GABA)" (6). Existen niveles elevados de ambas toxinas en la insuficiencia hepática, y éstas probablemente proceden del intestino, aunque las benzodiazepinas endógenas (diazepam, desmetildiazepam) también pueden tener su origen en el mismo cerebro. La estimulación de los receptores de las benzodiazepinas y el GABA en el cerebro causan una neurotransmisión inhibitoria.

## DIAGNÓSTICO

Para la detección de la EH se dispone de herramientas diagnósticas clínicas (los criterios West-Haven), bioquímicas (el amoníaco), neuropsicológicas (la prueba de conexión numérica) y neurofisiológicas (el electroencefalograma, los potenciales evocados).

### Diagnóstico bioquímico

El diagnóstico de la EH es un diagnóstico de exclusión: se deben excluir otras encefalopatías metabólicas (deficiencia de vitamina B1, hipoglucemia, hipotiroidismo, etc). Un nivel normal de amoníaco en la sangre arterial excluye una EH, pero no una encefalopatía metabólica que puede coexistir con una enfermedad hepática. Igualmente se deben investigar otras causas orgánicas neurológicas (por ejemplo, hematomas subdurales o intracerebrales), si no mejora la encefalopatía al reducir el nivel del amoníaco.

### Diagnóstico clínico

Para el diagnóstico clínico de la EH se pueden utilizar los criterios West-Haven (10), que organizan la EH en 5 grados de gravedad, que oscilan entre normal (grado 0), trastornos mentales leves (grado 1) y coma (grado 4) (Tabla II). El diagnóstico clínico de la EH conlleva una varia-

**Tabla II. Clasificación clínica de la encefalopatía hepática según los criterios de West-Haven**

<i>Grado 1</i>	Carencia trivial de consciencia Euforia o ansiedad Disminuida duración de atención Debilitada capacidad para sumar
<i>Grado 2</i>	Letargia o apatía Cambio ligero de personalidad Comportamiento inadecuado Debilitada capacidad para restar
<i>Grado 3</i>	Somnolencia a semi-estupor, pero respondiendo a estímulos verbales Confusión Desorientación total
<i>Grado 4</i>	Coma

bilidad inter e intra-observador, sobre todo en la distinción entre el grado 0 y grado 1. En la práctica clínica probablemente no se diagnostica un gran número de pacientes con una EH de grado 1 si sólo se utilizan los criterios West-Haven. El problema de no diagnosticar la EH de grado 1 es que estos pacientes son un peligro para ellos mismos o la sociedad ya que gran parte de ellos conducen un coche (11). Por eso se debe examinar la presencia de la EH de una manera sistemática como por ejemplo se describe en la tabla III. La memoria se evalúa a corto plazo (¿puede el paciente repetir al instante un número de 6 cifras?), a medio-largo plazo (¿puede el paciente repetir una frase o 3 objetos después de 10 minutos?), y a largo plazo (¿está el paciente al corriente de situaciones que afectan al todo el mundo, como nombres de presidentes, guerras, eventos deportivos, etc.?). Para evaluar la atención se pide al paciente hacer un sencillo cálculo (la prueba de los 7 seriales): de la

**Tabla III. Exploración sistemática para la clasificación clínica de la encefalopatía hepática**

<i>Grado 0</i>	Ausencia de $\geq 3$ de los siguientes: Patrón de sueño inverso Trastornos de memoria Errores en hacer cálculos Lentitud en el habla
<i>Grado 1</i>	Presencia de $\geq 2$ de estas anomalías
<i>Grado 2</i>	Presencia de $\geq 2$ de los siguientes: Letargia Desorientación en el tiempo Flapping tremor
<i>Grado 3</i>	Presencia de $\geq 2$ de los siguientes: Una situación en la que hay que insistir al paciente a abrir los ojos o a ejecutar una orden Desorientación en sitio Desorientación en persona
<i>Grado 4</i>	Coma

cifra 100 hay que restar 7, de la cifra que se obtiene otra vez restar 7, y seguir así hasta haber restado 5 veces 7 (al paciente encefalopático se le olvida cual era exactamente el ejercicio cuando llega a la cifra 93 ó 86). Aún utilizando esta exploración sistemática no se diagnostican todos los pacientes con una EH de grado 1, por lo que se requieren otras herramientas diagnósticas.

### Diagnóstico neuropsicológico

La prueba de la conexión numérica (*Number Connection Test*) es una de las pruebas psicométricas más utilizadas para el diagnóstico de la EH (12). En esta prueba los pacientes deben conectar lo más rápidamente posible los números impresos en el papel, sucesivamente del 1 al 25. La puntuación de la prueba es el tiempo que necesita el paciente para realizarla, incluyendo el tiempo necesario para corregir todos los errores. Una puntuación baja significa una buena ejecución. Sin embargo, la interpretación de este resultado no es tan fácil como parece; un punto de corte de 30 segundos, como se sugiere en el Índice de Encefalopatía Portosistémica (10), no es adecuado, ya que el resultado de la prueba depende también de la edad del paciente y su nivel de educación (13). De ahí la necesidad de corrección de los valores de normalidad según la edad. Aun así, un 44% de pacientes con una EH de grado 1 obtiene un resultado normal en la prueba de la conexión numérica (14).

### Diagnóstico electrofisiológico

El electroencefalograma (EEG) es el método diagnóstico más objetivo para la detección de la EH. Se organiza en 5 grados de gravedad (de A [normal] a E [coma]), igual que la clasificación clínica (15). Aunque en menor grado que en la clasificación clínica, en la clasificación electrofisiológica también existe una variabilidad ínter e intra-observador.

Un método electrofisiológico más objetivo para la detección y clasificación de la EH es el análisis espectral del EEG. Es un método computarizado que analiza la distribución de las frecuencias presentes en el EEG del paciente. En un EEG normal predominan las frecuencias alfa (de 8,0 a 13,0 hertzios). Mediante la frecuencia media dominante (FMD), los porcentajes de las frecuencias theta y delta (de 3,5 a 8,0, y de 0,5 a 3,5 hertzios, respectivamente) y la amplitud de las ondas del EEG, se puede clasificar objetivamente la EH del grado 0 al 4. El diagnóstico de la EH se establece con la presencia de más de un 35% de frecuencia theta en el EEG (16).

### PRONÓSTICO

La presencia de la EH en la insuficiencia hepática aguda está asociada con un índice de supervivencia entre un

10 y 40%. Por eso, una EH de grado III o IV es uno de los factores importantes para indicar un trasplante hepático en la insuficiencia hepática aguda según los criterios de *King's College* y el hospital de Clichy (17,18). Con la introducción del trasplante hepático (ortotópico, auxiliar parcial, o parcial de un donante vivo) esta supervivencia ha aumentado a un 60-80% (19).

Igual que la EH de tipo A, la EH de tipo C está asociada con un mal pronóstico. En un estudio reciente se observó una supervivencia de un 42% al año y de un 23% a los 3 años en pacientes cirróticos tras un primer episodio de EH (20). Por eso, los autores concluyen que se debe evaluar la posibilidad de un trasplante hepático en los pacientes cirróticos que presentan un episodio de EH, ya que esto refleja una disfunción hepática grave.

## TRATAMIENTO

### Tratamiento de la EH en cirrosis y/o derivaciones portosistémicas (EH de tipo B o C)

#### *Tratamiento estándar*

La clave del tratamiento de la EH es el tratamiento de los factores que pueden causar una encefalopatía. Por ejemplo, se deben excluir y tratar trastornos de electrolitos (causados por diuréticos), la insuficiencia renal, hemorragias gastrointestinales (causadas por varices gastroesofágicas), infecciones (peritonitis bacteriana espontánea) e interrumpir medicamentos con efectos sobre el sistema nervioso central. En menos de un 10% de los casos la causa de la encefalopatía es únicamente por una insuficiencia hepática o se desconoce la causa.

El objetivo del tratamiento estándar de la EH es reducir la cantidad de nitrógeno que se absorbe del intestino, mediante el uso de disacaridasas no absorbibles (lactulosa, lactitol), antibióticos (neomicina), y la adaptación de la cantidad de proteínas en la dieta (aproximadamente 1,2 gramos/kg/día) (Tabla IV). Con estos tratamientos se pretende reducir el nivel elevado de amoniaco.

—*Lactulosa*. La acción beneficiosa de la lactulosa no es sólo la prevención o el tratamiento del estreñimiento. La lactulosa (una disacaridasa) compite con el nitrógeno en el metabolismo de las bacterias intestinales, y así estas producen menos amoniaco. Además, la lactulosa no se desintegra en el intestino delgado porque los humanos no tenemos una enzima 'lactulasa'. Las bacterias en el colon sí contienen la lactulasa, y metabolizan la lactulosa a ácido láctico. El ácido láctico causa una disminución del pH en el colon (pH < 6), resultando en una difusión del amoniaco (una base) de la sangre al colon y sucesivamente su eliminación por las heces (21).

—*Neomicina*. La neomicina es un antibacteriano aminoglucósido no absorbible de efecto tóxico. Su acción beneficiosa es la eliminación de bacterias que metabolizan proteínas y urea a amoniaco. La combinación con la lactulosa no es lógica, ya que con la erradicación de las bac-

**Tabla IV. Guía práctica del tratamiento de la encefalopatía hepática**

1. *Eliminar factores precipitantes*
2. *Lactulosa oral* (aproximadamente 15-30 ml/2-3 veces al día) con el objetivo de conseguir de 2 a 3 deposiciones semiblandas al día. En la encefalopatía aguda la lactulosa se administra por sonda nasogástrica (45 ml/hora) o enema (300 ml en 1 litro de agua) hasta conseguir una deposición, y después continuar con el tratamiento oral.
3. *Neomicina* (4 x 1 g/día). Este tratamiento preferentemente no continuarlo más de dos semanas, ya que puede causar ototoxicidad y nefrotoxicidad. En el caso de que no se pueda retirar la neomicina, ésta se puede continuar en una dosis más baja (1-2 g/día), pero siempre controlando periódicamente la función renal y la audiometría. Para el uso crónico se pueden utilizar otros antibióticos como el metronidazol (2 x 250 mg/día, neurotoxicidad como efecto secundario) o la rifaximina (3 x 400 mg/día).
4. *Dieta adecuada en proteínas*. En la situación aguda es conveniente no alimentar al paciente el primer día, pero se debe alimentar al paciente al partir del segundo día para corregir el catabolismo. Para este propósito se requiere una cantidad diaria de proteínas entre 1 y 1,5 g/kg. Hay estudios que sugieren más eficacia de una dieta vegetal, probablemente porque ésta contiene más fibras, causando una mayor acidificación en el colon.
5. *Trasplante hepático*. Por su mal pronóstico, se debe evaluar la posibilidad de un trasplante hepático en cada paciente que experimenta un episodio de EH.
6. *Tratamientos alternativos* (siempre *junto* con el tratamiento estándar):
  - a. *Aminoácidos de cadena ramificada*: probablemente eficaz por la corrección del catabolismo, lo que también se puede conseguir, y con menor coste, con una dieta adecuada.
  - b. *Flumazenilo*: bolo intravenoso de 1 mg. Efecto transitorio en pacientes con sospecha de uso de benzodiazepinas.
  - c. *Ornitina aspartato*: resultados prometedores, pero se necesitan más estudios controlados. No disponible en España.
  - d. *Benzoato de sodio*: 2 x 5 g/día. Eficaz en síndromes hiperamonémicos congénitos, y probablemente también eficaz en adultos.
  - e. *Zinc*: acetato de zinc 3 x 200 mg/día. Probablemente eficaz en el caso de deficiencia de zinc.
  - f. *Bromocriptina*: 3 x 5 mg día. Probablemente eficaz en una minoría de pacientes con EH con síntomas extrapiramidales. Introducir lentamente (1,25 mg/día, incrementar a los 3 días) por efectos secundarios graves (náusea, mareos, hipotensión postural) al comenzar el tratamiento.

terias colonicas no se metaboliza la lactulosa. Además, los aminoglucósidos no actúan bien en el ambiente ácido causado por la lactulosa. En una EH complicada sí se puede intentar esta combinación, pero se recomienda controlar el pH de las heces ( $\text{pH} < 6$ ) (22).

Teniendo en cuenta los efectos secundarios como ototoxicidad y nefrotoxicidad, se debe retirar la neomicina preferentemente a las 2 semanas. En el caso que esto no sea posible, se puede continuar a una dosis más baja, pero siempre controlando periódicamente la función renal y la audiometría (23). Otros antibióticos alternativos para el

uso crónico son el metronidazol (2 x 250 mg/día, neurotoxicidad como efecto secundario) o la rifaximina (3 x 400 mg/día), pero existen pocos estudios controlados con estos fármacos (24,25).

—*Nutrición*. Clásicamente se ha recomendado una dieta baja en proteínas (40-60 g/día) para el tratamiento de la EH crónica. En la situación aguda sí es conveniente mantener a dieta absoluta el paciente el primer día, pero se debe iniciar la alimentación a partir del segundo o tercer día para corregir el estadio de catabolismo que existe, ya que el metabolismo de glutamina en el músculo genera amoniaco. Para este propósito se requiere una cantidad diaria de proteínas entre 1 y 1,5 g/kg de peso corporal (26). Hay estudios que sugieren más eficacia de una dieta vegetariana, probablemente porque ésta contiene más fibras, causando una mayor acidificación en el colon (27).

### *Tratamientos alternativos*

En la encefalopatía que no responde al tratamiento estándar se pueden intentar otros tratamientos alternativos, pero siempre junto con el tratamiento estándar.

—*Aminoácidos de cadena ramificada*. El tratamiento con una dieta enriquecida con aminoácidos de cadena ramificada (AACR) se basa en la hipótesis de los falsos neurotransmisores (9). Con esta dieta se intenta corregir el desbalance entre los aminoácidos aromáticos (elevados, precursores de los falsos neurotransmisores) y los aminoácidos de cadena ramificada. Los resultados de los varios estudios con AACR son controvertidos (28), y sólo existe un estudio controlado que sugiere eficacia de una dieta enriquecida con AACR (29). El mecanismo de esta dieta probablemente no es la disminución de los falsos neurotransmisores (la concentración elevada de éstos es mínima y no tiene ningún efecto cerebral si se administra a un paciente), sino más bien la mejora del catabolismo de la glutamina en el músculo (30).

—*Flumazenilo*. Este tratamiento se basa en la inhibición de la neurotransmisión inhibitoria del receptor GABA. Existen pocos estudios controlados con este medicamento, y los resultados son controvertidos (31). En un estudio se observó una leve mejoría en un 15% de pacientes con una EH de grado 3-4 frente a placebo (32). El flumazenilo se administra por vía intravenosa (no hay disponible una preparación oral en España) y se recomienda su uso (un bolo de 1 mg) en pacientes con sospecha de uso de benzodiazepinas (23).

—*Ornitina-aspartato*. Con este tratamiento teóricamente se aumenta la eliminación del amoniaco por el ciclo de urea (la ornitina estimula este ciclo) y por la formación de glutamina (el aspartato estimula la glutamina sintetasa). Sólo hay dos estudios controlados en revistas internacionales con alto índice de impacto que confirman una eficacia de este tratamiento en la EH (33,34). Sin embargo, estos estudios son del mismo grupo de investigación y algunos de sus autores están asociados con la com-

pañía que comercializa el medicamento, por lo que hay que esperar otros estudios de otros grupos de investigación que confirmen estos resultados esperanzadores. La ornitina-aspartato no se comercializa en España (sí la ornitina).

—*Erradicación del Helicobacter pylori.* El *Helicobacter pylori* contiene una ureasa potente, y ha sido considerado como factor de riesgo para la EH por su elevada producción de amoníaco en el estómago (35). Sin embargo, los estudios de intervención no han demostrado un papel importante del *Helicobacter pylori* en la etiología de la EH. La erradicación del *Helicobacter* resulta en una disminución del amoníaco arterial a las dos semanas, pero esta aumenta a sus niveles originales a los 3 meses (36). Por eso, el efecto transitorio que se observa en el nivel del amoníaco probablemente refleja una alteración de la flora intestinal por los antibióticos, en vez de un efecto específico por la erradicación del *Helicobacter pylori*.

—*Benzoato de sodio.* El benzoato de sodio se utiliza en pediatría para el tratamiento de síndromes hiperamoniémicos por metabolopatías congénitas del ciclo de urea, como la deficiencia de ornitina transcarbamilasa o de carbamil fosfato sintetasa (37). El mecanismo de acción es el aumento de la eliminación renal del amoníaco, mediante la formación de hipurato. Un estudio controlado con benzoato de sodio en adultos muestra una eficacia similar a la de lactulosa en el tratamiento de la EH (38). El benzoato de sodio no es un medicamento comercializado, pero es un conservante de alimentación y medicamentos, y por eso sí se puede conseguir en una farmacia. El coste del benzoato de sodio es de 10 a 30 veces menor que el de la lactulosa.

—*Zinc.* El zinc estimula el ciclo de urea mediante la ornitina transcarbamilasa, y protege el cerebro de los efectos tóxicos de los neurotransmisores implicados en la EH (39). Existen pocos estudios controlados con zinc y los resultados son controvertidos (40, 41). En cirróticos con una deficiencia de zinc sí parece existir un efecto beneficioso en la EH (acetato de zinc 600 mg/día). La deficiencia de zinc es difícil de demostrar en la sangre (preferentemente en leucocitos). Un aumento inmediato de la fosfatasa alcalina en la sangre tras la administración de zinc demuestra indirectamente una deficiencia de zinc (el zinc es un co factor de la enzima fosfatasa alcalina) (42). No se debe continuar el tratamiento con zinc sí no se observa este aumento de la fosfatasa alcalina.

—*Dopamina.* El tratamiento con la dopamina (un neurotransmisor estimulante) o sus derivados (la bromocriptina) inicialmente se basaba en la hipótesis de los falsos neurotransmisores, aunque después también se ha demostrado un aumento en la eliminación renal del amoníaco en ratas (43). Existen sólo dos estudios controlados con bromocriptina. En el primer estudio, el tratamiento estándar de la EH en cirróticos fue superior al tratamiento con bromocriptina (44). En el segundo estudio se añadió la bromocriptina (15 mg/día) al tratamiento estándar en cirróticos con una EH persistente con claros síntomas neu-

rológicos y extrapiramidales que no respondían al tratamiento estándar (45). En estos pacientes sí se observó una mejora en los síntomas neurológicos y extrapiramidales.

### Tratamiento de la EH en la insuficiencia hepática aguda (EH de tipo A)

El tratamiento de la EH de tipo A es similar al tratamiento estándar de la EH de tipo B o C, ya que la etiología (probablemente) es la misma. En algunos pacientes con una EH de tipo A severa, el trasplante hepático también forma parte del tratamiento estándar (17,18).

En la insuficiencia hepática aguda existe un fallo de varios sistemas orgánicos en pacientes críticos, por lo que en realidad no existe un tratamiento específico. El tratamiento es de soporte general en el que entre otros también se presta atención a la insuficiencia renal, pulmonar y los trastornos metabólicos y de coagulación que existen en estos pacientes (46).

La clave del tratamiento de la EH de tipo A está en la prevención y el tratamiento del edema cerebral. Este edema es causado por la detoxificación del amoníaco en el cerebro, acumulándose la glutamina en los astrocitos y causando la 'inflación' de éstos. Este edema de los astrocitos aumenta la presión intracraneal y agrava los trastornos metabólicos cerebrales, que a su vez disminuyen el flujo sanguíneo cerebral. De esta manera se crea un círculo vicioso que aumenta aun más la presión intracraneal, causando una herniación del cerebro y finalmente la muerte del paciente.

El tratamiento de la EH de tipo A ha sido recientemente revisado y se resume en la tabla V y en el texto a continuación (46).

**Tabla V. Guía práctica del tratamiento de la encefalopatía hepática de tipo A**

Estrecha monitorización del grado de EH (¡referir a centro de trasplante!)
Intubación profiláctica en el grado III-IV
Nutrición adecuada (enteral, parenteral)
Reducción de la carga de nitrógeno desde el intestino: <ul style="list-style-type: none"> <li>Disacaridasas no absorbibles</li> <li>Antibióticos</li> </ul>
Prevención del aumento de la presión intracraneal: <ul style="list-style-type: none"> <li>Cabecera &lt; 20 grados</li> <li>No realizar TAC</li> <li>Minimizar la succión traqueal</li> <li>Tratamiento agresivo de la epilepsia</li> <li>Evitar la hipoxia e hipercapnia</li> <li>Mantener la tensión arterial para conservar la presión de la perfusión cerebral (&gt; 50 mmHg)</li> </ul>
Reducción de la hipertensión intracraneal: <ul style="list-style-type: none"> <li>Hiperventilación (pCO<sub>2</sub> 20-35 mmHg)</li> <li>Diuréticos osmóticos: manitol</li> <li>Barbitúricos: tiopental, pentobarbital</li> </ul>

En los pacientes con una insuficiencia hepática aguda hay que monitorizar estrechamente el grado de encefalopatía, ya que algunas anomalías neurológicas, como la hiperextensión o postura de decerebración, pueden ser los primeros síntomas de una herniación cerebral, requiriendo un trasplante hepático urgente.

Se aconseja intubar los pacientes con una encefalopatía de grado 3 ó 4 para prevenir una neumonía por aspiración, que puede desencadenar una sepsis en estos pacientes con vulnerabilidad a las infecciones.

Para mejorar el catabolismo que existe en la insuficiencia hepática aguda, hay que alimentar al paciente adecuadamente, por vía enteral o parenteral. Teniendo en cuenta el catabolismo en este síndrome multiorgánico, no es razonable una nutrición baja en proteínas como tratamiento específico de la EH. Para este último propósito es más adecuado un tratamiento que reduce la carga de nitrógeno del intestino, mediante antibióticos o disacaridasas no absorbibles.

La mortalidad en la insuficiencia hepática se debe mayormente a la hipertensión intracraneal y la sepsis. Por eso es importante prevenir el aumento de la presión intracraneal, que puede aumentar súbitamente en la evolución de la encefalopatía en grado 3 ó 4, pero también con fiebre, agitación o movimientos causando una herniación cerebral. Mediante las siguientes precauciones sencillas se pueden evitar aumentos en la presión intracraneal: a) mantener elevada la cabecera de la cama en 20 grados para mejorar el drenaje venoso y optimizar la perfusión cerebral; b) no transportar el paciente para realizar un TAC, ya que éste no tiene ningún valor diagnóstico añadido (sólo realizar en caso de sospecha de un hematoma intracraneal); c) minimizar la succión traqueal para no agitar al paciente (en caso de ser necesaria la succión es aconsejable la previa anestesia local de la traquea); d) igualmente hay que ser agresivo en el tratamiento de un ataque epiléptico; y no esperar que este ataque se resuelva de manera espontánea; e) tratar la hipoxia e hipercapnia que agravan los trastornos metabólicos y vasculares intracerebrales; y f) evitar la hipotensión arterial para conservar una adecuada presión de la perfusión cerebral (> 50 mmHg).

Una vez que se haya establecido una hipertensión intracraneal, esta se puede reducir mediante la hiperventilación, infusiones con manitol, o farmacológicamente con barbitúricos. El tratamiento con barbitúricos, como el pentobarbital o tiopental, es arriesgado ya que causa una hipotensión arterial que puede comprometer la perfusión cerebral.

Se recomienda una estrecha monitorización de la presión intracraneal mediante transductores, ya que la aparición de síntomas clínicos puede ocurrir cuando la hipertensión intracraneal ya es muy avanzada (47). El índice de complicaciones (hemorragias, infecciones) es más bajo (3.8%) con transductores epidurales, que con transductores subdurales y parenquimatosos (20%). Una estrecha monitorización de la presión intracraneal resulta en

un tratamiento más agresivo del edema cerebral, con lo que teóricamente se gana tiempo para la recuperación espontánea del hígado y para la disponibilidad de un hígado nuevo para un trasplante hepático.

## DISCUSIÓN

Mediante este punto de vista hemos querido hacer resaltar la importancia de un diagnóstico adecuado de la EH, la existencia de tratamientos alternativos, y la necesidad de referir pacientes con EH de tipo A a un centro de trasplante.

Además hemos intentado reavivar el interés por este síndrome neuropsiquiátrico en la enfermedad hepática, que fue descrito varios siglos antes de Cristo. La fisiopatología exacta de la EH no ha sido descifrada por el momento, lo que hace aún más interesante este síndrome. Desde este punto de vista es difícil entender porque la mayoría de los Servicios de Gastroenterología y Unidades de Hepatología no dedican parte de su investigación científica a la EH. Una posible explicación es que la investigación de la EH no genera recursos, y depende principalmente de becas y fondos de investigación, por lo que prestigiosos equipos de trabajo de EH han tenido que ser disueltos. Además, en contraste con la investigación en la hepatitis viral, nuevos medicamentos prometedores como el zinc o el benzoato de sodio tienen un mínimo coste, por lo que también las compañías farmacéuticas muestran poco interés en subvencionar esta línea de investigación.

Un elemento infravalorado de la EH es la importancia de un diagnóstico adecuado. Sólo una minoría de los gastroenterólogos y hepatólogos examinan sistemáticamente la presencia de una EH leve en sus pacientes cirróticos. Por una parte esto se puede explicar por la forzada escasez de tiempo que actualmente tiene el facultativo para atender a su paciente en la consulta externa. Sin embargo, no se puede explicar por qué la mayoría de estos médicos no utilizan métodos sensibles y objetivos (EEG, potenciales evocados) para la detección de EH. Hay que ser consciente de que una EH no diagnosticada tiene un impacto socioeconómico (trabajo, conducir, funcionamiento cotidiano) no sólo para el paciente, sino también para su entorno.

La conciencia médica de la importancia del diagnóstico de EH podría ser el primer paso para la financiación de la investigación en EH por parte de instituciones públicas y privadas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Reuben A. There's nothin like a dame. *Hepatology* 2002; 35: 983-5.
2. Summerskill WH. Aguecheek's disease. *Gut* 1978; 19: 468-9.
3. Eck NV. Voprosu óperev'yazkie vorotnis veni. *Voen Med J* 1877; 130: 1-2.
4. Sherlock S, Summerskill WHJ, White LP, Phear EA. Portal-systemic encephalopathy. Neurological complications of liver disease. *Lancet* 1954; 2: 453-7.

5. 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 of the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35: 716-21.
6. Butterworth RF. Neurotransmitter dysfunction in hepatic encephalopathy: new approaches and new findings. *Metab Brain Dis* 2001; 16: 55-65.
7. Stahl J. Studies of the blood ammonia in liver disease: Its diagnostic, prognostic and therapeutic significance. *Ann Intern Med* 1963; 58: 1-24.
8. Quero JC, Hartmann IJC, Meulstee J, Hop WCJ, Schalm SW. The diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis using neuropsychological tests and automated electroencephalogram analysis. *Hepatology* 1996; 24: 556-60.
9. Butterworth RF. Pathogenesis and treatment of portal-systemic encephalopathy: an update. *Dig Dis Sci* 1992; 36: 321-7.
10. Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, Rodgers JB, Maddrey WC, Seeff L, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. *Gastroenterology* 1977; 72: 573-83.
11. McGuire BM, DeLawrence TG, McGwin G, Wells JM, Owsley C, Fallon MB, et al. Patients with hepatic encephalopathy have increased risks of automobile crashes [abstract]. *Hepatology* 2002; 36: 531A.
12. Conn HO. Trailmaking and number-connection tests in the assessment of mental state in portal systemic encephalopathy. *Am J Dig Dis* 1977; 22: 541-50.
13. Zeneroli ML, Cioni G, Ventura P, Russo AM, Venturini I, Casalgrandi G, et al. Interindividual variability of the number connection test. *J Hepatol* 1992; 15: 263-4.
14. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Rückert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001; 34: 768-73.
15. Parsons-Smith BG, Summerskill WHJ, Dawson AM, Sherlock S. The electroencephalograph in liver disease. *Lancet* 1957; 2: 867-71.
16. Van Der Rijt CCD, Schalm SW, de Groot GH, de Vlieger M. Objective measurement of hepatic encephalopathy by means of automated EEG analysis. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1984; 57: 423-6.
17. O'Grady JG, Alexander GJM, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97: 439-45.
18. Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, Dubois F, Lesage G, Yvonne B, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 1986; 6: 648-51.
19. Devlin J, Wendon J, Heaton N, Tan KC, Williams R. Pretransplantation clinical status and outcome of emergency transplantation for acute liver failure. *Hepatology* 1995; 21: 1018-24.
20. 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: 890-95.
21. Lieberthal MM. The pharmacology of lactulose. En: Conn HO, Bircher J, editores. *Hepatic encephalopathy: syndromes and therapies*. Bloomington, Illinois: Medi-Ed Press; 1994. p.165-94.
22. Weber FL. Combination therapy with lactulose or lactitol and antibiotics. En: Conn HO, Bircher J, editores. *Hepatic encephalopathy: syndromes and therapies*. Bloomington, Illinois: Medi-Ed Press; 1994. p. 285-97.
23. Blei AT, Cordoba J. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001; 1968-75.
24. Morgan MY, Read AE, Speller DC. Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole. *Gut* 1982; 23: 1-7.
25. Williams R, James OF, Warnes TW, Morgan MY. Evaluation of the efficacy and safety of rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy: a double-blind, randomized, dose-finding multi-centre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 203-8.
26. Kondrup J, Müller MJ. Energy and protein requirements of patients with chronic liver disease. *J Hepatol* 1997; 27: 239-47.
27. Bianchi GP, Marchesini G, Fabbri A, Rondelli A, Bugianesi E, Zoli M, et al. Vegetable versus animal protein diet in cirrhotic patients with chronic encephalopathy. A randomized cross-over comparison. *J Intern Med* 1993; 233: 385-92.
28. Fabbri A, Magrini N, Bianchi G, Zoli M, Marchesini G. Overview of randomized clinical trials of oral branched-chain amino acid treatment in chronic hepatic encephalopathy. *J Parent Ent Nutr* 1996; 20: 159-64.
29. Marchesini G, Dioguardi FS, Bianchi GP, Zoli M, Bellati G, Roffi L, et al. Long term branched chain amino acid treatment in chronic hepatic encephalopathy. A randomized double-blind casein-controlled trial. *J Hepatol* 1990; 11: 92-101.
30. James JH. Branched chain amino acids in hepatic encephalopathy. *Am J Surg* 2002; 183: 424-9.
31. Ferenci P, Herneth A, Steindl P. Newer approaches to therapy of hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 329-38.
32. Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M, Giancaspro G, Bellomo G, Belloni G, et al. Flumazenil for hepatic encephalopathy grade III and IVa in patients with cirrhosis: An Italian multicenter double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Hepatology* 1998; 28: 374-8.
33. Kircheis G, Niluis R, Held C, Berndt H, Buchner M, Görtelmeyer R, et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology* 1997; 25: 1351-60.
34. Stauch S, Kircheis G, Adler G, Beckh K, Ditschuneit H, Görtelmeyer R, 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.
35. Gubbins CP, Moritz TE, Marsano LS, Talwalkar R, McClain CJ, Mendenhall CL. *Helicobacter pylori* is a risk factor for hepatic encephalopathy in acute alcoholic hepatitis: the ammonia hypothesis revisited. *Am J Gastroenterol* 1993; 11: 1906-10.
36. Quero JC, Hartmann IJC, De Rooij F, Wilson JHP, Schalm SW. Hyperammonaemia and *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1995; 346: 713-4.
37. Batshaw ML, Brusilow S, Waber L, Blom W, Brubakk AM, Burton BK, et al. Treatment of inborn errors of urea synthesis: activation of alternative pathways of waste nitrogen synthesis and excretion. *N Engl J Med* 1982; 306: 1387-92.
38. Sushma S, Dasarathy S, Tandon RK, Jain S, Gupta S, Bhist MS. Sodium benzoate in the treatment of acute hepatic encephalopathy: a double-blind randomized trial. *Hepatology* 1992; 16: 138-44.
39. Riggio O, Merli M, Capocaccia L, Caschera M, Zullo A, Pinto G, et al. Zinc supplementation reduces blood ammonia and increases ornithine transcarbamylase activity in experimental cirrhosis. *Hepatology* 1992; 16: 785-9.
40. Reding P, Duchateau J, Bataille C. Oral zinc supplementation improves hepatic encephalopathy. Results of a randomized controlled trial. *Lancet* 1984; 2: 493-5.
41. Riggio O, Ariosto F, Merli M, Caschera M, Zullo A, Balducci G, et al. Short-term oral zinc supplementation does not improve chronic hepatic encephalopathy. Results of a double-blind crossover trial. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 1204-8.
42. Van der Rijt CCD, Schalm SW, Schat H, Foeken K, de Jong G. Overt hepatic encephalopathy precipitated by zinc deficiency. A case report. *Gastroenterology* 1991; 100: 1114-8.
43. Zieve L, Doizaki WM, Derr RF. Reversal of ammonia coma in rats by L-dopa: a peripheral effect. *Gut* 1979; 20: 28-32.
44. Uribe M, Farca A, Marquez MA, Garcia-Ramos G, Guevara L. Treatment of chronic portal systemic encephalopathy with bromocriptine. *Gastroenterology* 1979; 76: 1347-51.
45. Morgan M, Jakobovits AW, James M, Sherlock S. Successful use of bromocriptine in the treatment of hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 1980; 78: 663-70.
46. Boeker WH. Treatment of acute liver failure. *Metab Brain Dis* 2001; 16: 103-17.
47. Córdoba J, Blei AT. Cerebral edema and intracranial pressure monitoring. *Liver Transpl Surg* 1995; 1: 187-94.