



Encefalopatía Hepática

La complicación más
frecuente de la cirrosis

Editores:

Dra. María de Fátima Higuera de la Tijera

Dr. Aldo Torre Delgadillo

Dr. José Luis Pérez Hernández

Encefalopatía Hepática

La complicación más
frecuente de la cirrosis

Editores:

Dra. María de Fátima Higuera de la Tijera
Dr. Aldo Torre Delgadillo
Dr. José Luis Pérez Hernández

Derechos Reservados © 2024, por:
Grünenthal de México, S.A. de C.V.®

Editores

Dra. María de Fátima Higuera de la Tijera

Dr. Aldo Torre Delgadillo

Dr. José Luis Pérez Hernández

Cuidado de la edición

Fernando Arreola Coria

Coordinación de arte, diseño y formación

Marissa Elías Morales

Tania Mac Kinney Cortés

Este libro "Encefalopatía Hepática. La complicación más frecuente de la cirrosis" se terminó de imprimir en junio de 2024 en los talleres de MBM Impresora, S.A. de C.V., ubicados en Mirador 77, Col. Ampl. Tepepan, 16020, Ciudad de México. La edición consta de 3,150 ejemplares.

ISBN: 978-607-97926-4-0

Impreso en México || *Printed in Mexico*

Índice

Prólogo	5
Capítulo 1 Perspectiva epidemiológica de la cirrosis hepática en América Latina, México y otras regiones	6
Dr. Nahum Méndez Sánchez, Dra. Mariana M. Ramírez Mejía	
Capítulo 2 ¿Por qué es importante la encefalopatía hepática? Impacto en la gravedad y estancia hospitalaria	16
Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco, Dra. Rosly Aguirre Lázaro y Dr. José Antonio Velarde Chávez	
Capítulo 3 Escalas pronósticas en cirrosis y su relación con encefalopatía hepática	22
Dr. Juan Miguel Abdo Francis y Dr. Jorge Miguel Abdo Rodríguez	
Capítulo 4 El metabolismo del amonio y su importancia en el desarrollo de la encefalopatía hepática. Interacción hígado, músculo y riñón	28
Dr. Diego Sepúlveda González, Dr. Luis Garrido Treviño y Dr. Francisco Bosques Padilla	
Capítulo 5 Otros mecanismos en el desarrollo de la encefalopatía hepática	34
Dr. Jorge Emilio Lira Vera y Dra. Catherine Esther Cardona Trabado	
Capítulo 6 Sarcopenia en cirrosis hepática: vínculos fisiopatológicos con encefalopatía y estrategias terapéuticas	40
Dr. Óscar Morales Gutiérrez	
Capítulo 7 Rol de la genética en la encefalopatía hepática	46
Dr. Antonio Moreno-Loro, Dr. Ignacio López-Bueno, Dr. Alberto Pérez y Dr. Javier Ampuero	
Capítulo 8 Encefalopatía hepática en hipertensión portal no cirrótica	52
Dra. Silvia Johanna Lozada Calle y Dra. Karina Cazarín Chávez	
Capítulo 9 Manejo de la encefalopatía hepática en falla hepática aguda	60
Dr. Nicolás Joaquín Fernández Pérez y Dr. Isaac D. Barrera Chávez	



Capítulo 10	
Encefalopatía hepática mínima: impacto en pacientes cirróticos	66
Dr. Piero Amodio	
Capítulo 11	
Prueba S-ANTI y su valor en el algoritmo de encefalopatía hepática mínima	72
Dra. Ana Delfina Cano Contreras	
Capítulo 12	
Puntaje psicométrico para encefalopatía (PHES)	76
Dr. Ángel Daniel Santana Vargas	
Capítulo 13	
Potencial P300 para detectar encefalopatía hepática mínima	82
Dr. Ángel Daniel Santana Vargas	
Capítulo 14	
Frecuencia crítica de parpadeo (<i>flicker</i>) y su utilidad en el diagnóstico de encefalopatía hepática mínima	88
Dr. Leonardo Samuel Juárez Chávez y Dr. Erinaldo Jacinto Morales Mairena	
Capítulo 15	
<i>Stroop Test</i> : una herramienta diagnóstica para encefalopatía hepática mínima	94
Dr. José Luis Pérez Hernández y Dra. Kenia Michel Bastida Guadarrama	
Capítulo 16	
Diagnóstico diferencial en encefalopatía hepática	100
Dr. Fiacro Jiménez Ponce y Dra. Ylián Ramírez Tapia	
Capítulo 17	
Profilaxis de la encefalopatía hepática, ¿cómo modifico la enfermedad?	106
Dra. María de Fátima Higuera de la Tijera y Dr. Alfredo Israel Servín Caamaño	
Capítulo 18	
Laxantes en encefalopatía hepática	114
Dr. Iván López Méndez, Dr. Juan Pablo Soriano Márquez, Dra. Eva Juárez Hernández y Dra. Graciela Castro Narro	
Capítulo 19	
Antibióticos en el tratamiento de la encefalopatía hepática	120
Dra. Eira Cerda Reyes y Dra. Stephanny Cornejo Hernández	



Capítulo 20	
Uso de probióticos en el manejo de la encefalopatía hepática	126
Dr. Mauricio Castillo Barradas	
Capítulo 21	
L-ornitina L-aspartato en el tratamiento de la encefalopatía hepática mínima, ¿cuál es la evidencia?	130
Dr. María de Fátima Higuera de la Tijera y Dr. Alfredo Israel Servín Caamaño	
Capítulo 22	
Tratamiento de pacientes con encefalopatía hepática grave (grados III-IV)	136
utilizando L-ornitina L-aspartato	
Dr. José Luis Pérez Hernández y Dra. Claudia Gisele Solís Hernández	
Capítulo 23	
Reserva cerebral: ¿Cómo se establece? ¿Cómo la fortalezcó?	142
Dra. Jacqueline Córdova Gallardo	
Capítulo 24	
Soporte vital del paciente con cirrosis y encefalopatía grave	152
Dr. Porfirio Visoso Palacios y Dr. Josué Gerardo Esparza Correa	
Capítulo 25	
Biomarcadores de riesgo de encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis	158
Dra. Rosalba Moreno Alcántar	
Capítulo 26	
Terapias emergentes en encefalopatía hepática: trasplante fecal, albúmina, antioxidante: ¿qué más?	164
Dr. Venny A. Venegas Gómez, Dr. Cruz Eduardo Aguirre Aguilar y Dr. Jesús Alejandro Ruiz-Manríquez	
Capítulo 27	
Astrocito: órgano de choque, pilar en la osmorregulación	172
Dr. Aldo Torre Delgadillo	
Capítulo 28	
Inflamación sistémica y su implicación en la encefalopatía hepática	178
Dr. Isaac Octavio Vargas Olmos y Dr. Aldo Torre Delgadillo	
Capítulo 29	
Encefalopatía hepática en ACLF: ¿Mismo comportamiento? ¿Mismo abordaje?	182
Dra. Nalú Navarro Álvarez	
Dr. Carlos Pérez Monter (*)	



Prólogo

Las enfermedades crónico-degenerativas conllevan un deterioro en la calidad de vida del paciente y de los familiares, amén del gasto que se invierte tanto a nivel público como a nivel privado. El desgaste emocional del propio paciente, así como el de los familiares, es una constante en este tipo de enfermedades; el incremento en la prevalencia de enfermedad hepática terminal por un mayor consumo de alcohol, así como un mayor número de pacientes con obesidad, diabetes, dislipidemia e hipertensión resultará en un incremento de pacientes con cirrosis. El espectro de la cirrosis es extenso, y puede ir desde una etapa inicial que habitualmente es asintomática, pasando por la cirrosis compensada hasta una cirrosis descompensada con el desarrollo de todas sus complicaciones, hasta incluso la muerte del paciente. Quizá la complicación más frecuente de la cirrosis es la encefalopatía hepática (EH), y en ocasiones es al inicio la única complicación que el paciente desarrolla, aunque después se sumarán las otras que están relacionadas a la hipertensión portal como el desarrollo de ascitis, hemorragia variceal, síndrome hepatorenal, síndrome hepatopulmonar, hepatocarcinoma, etcétera. La EH tiene una relevancia particular ya que en pacientes que de inicio no son diagnosticados con cirrosis, se pueden etiquetar con otro tipo de enfermedades neuropsiquiátricas, como demencia, demencia senil, esquizofrenia, neuroinfección, etcétera, pasando un periodo donde el tratamiento puede ser diferente al que se requiere, con evaluaciones diferentes al gastroenterólogo/hepatólogo; por otro lado, aquellos pacientes con el diagnóstico ya de cirrosis, y que desarrollan encefalopatía persistente o recurrente, cuando el tratamiento es incompleto, deberán acudir frecuentemente a los servicios de urgencias e incluso requerir hospitalizaciones frecuentes con el riesgo de tomar infecciones relacionadas a los cuidados de la salud. Por lo que optimizar el diagnóstico para que a su vez se mejoren las opciones terapéuticas es imprescindible, para lograr una remisión completa y sostenida de la EH, logrando así una mejor calidad de vida de los pacientes y familiares, menor número de hospitalizaciones, disminuir el riesgo de infecciones relacionadas con los cuidados de la salud, disminuir los costos de hospitalización ya sea público o privado.

El desarrollo de esta obra es ambicioso, la participación de un grupo selecto de autores mexicanos y extranjeros, con amplia experiencia en el tema, con una visión multidisciplinaria donde se tocan prácticamente todos los puntos relevantes de la encefalopatía desde la fisiopatología con nuevos conceptos, el diagnóstico de la EH mínima, el manejo farmacológico, nuevos elementos en el diagnóstico y tratamiento, hace de esta obra algo muy especial, siendo además el primer libro dedicado en su totalidad a la EH, pensado para todos los médicos que atienden a pacientes con cirrosis, pero particularmente dirigido para nuestros queridos pacientes que llevan con esta enfermedad una carga muy difícil, tratando de optimizar mediante conocimiento y experiencia el diagnóstico y tratamiento de esta complicación.

Agradecemos a todos los autores, coautores, editores y particularmente al laboratorio Grünenthal que creyeron desde un inicio en esta idea, apoyándola de principio a fin, para lograr concretar esta obra. Gracias a todos. Disfrutemos del libro.

Dr. José Luis Pérez Hernández

Presidente de la Asociación Mexicana de Hepatología, A.C., 2024-2026





Capítulo 1

Perspectiva epidemiológica de la
cirrosis hepática en América Latina,
México y otras regiones

1. Perspectiva epidemiológica de la cirrosis hepática en América Latina, México y otras regiones

Dr. Nahum Méndez Sánchez^{1,2}
Dra. Mariana M. Ramírez Mejía^{1,2}

¹ Unidad de Investigación Hepática, Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México

² Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México

Introducción

En el ámbito de la salud pública, la cirrosis hepática representa una de las condiciones más desafiantes y complejas. Esta enfermedad silenciosa afecta a millones de personas en todo el mundo, generando una sobrecarga de los sistemas de salud.¹ Su contexto epidemiológico revela diversas causas, disparidades geográficas y un panorama cambiante de desafíos y oportunidades.² En las últimas décadas se ha producido un aumento alarmante de la prevalencia de la cirrosis hepática. Factores de riesgo crónicos, como el consumo excesivo de alcohol, las infecciones por hepatitis virales, la enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD, por sus siglas en inglés) y aspectos del estilo de vida, como la obesidad, están contribuyendo al crecimiento en el número de casos de cirrosis.³ En este capítulo, profundizaremos en diversos aspectos de la epidemiología de la cirrosis hepática, examinando sus causas, factores de riesgo y estrategias de prevención.

Prevalencia, incidencia y mortalidad

De acuerdo con el *Global Burden of Disease Study* de 2017, la cirrosis fue la causa de más de 1.32 millones de muertes en todo el mundo, lo que corresponde a 2.4% del total de las muertes en 2017.⁴ La prevalencia de la cirrosis hepática es un indicador crucial para determinar cuántas personas viven con esta enfermedad. El estudio reveló que había 112 millones de casos de cirrosis compensada.⁴ La cirrosis compensada se refiere a casos en los que aún no hay complicaciones y el hígado todavía puede realizar muchas de sus funciones a pesar de la presencia de fibrosis. Es importante destacar que las personas con cirrosis compensada pueden no mostrar síntomas hasta que la enfermedad avanza y progresa a una etapa descompensada.⁵

Por otro lado, se reportaron 10.6 millones de casos de cirrosis descompensada, indicando una fase avanzada de la enfermedad caracterizada por la falla hepática y la aparición de complicaciones graves.^{6,7} Un aspecto relevante de la epidemiología de la cirrosis es la tasa de transición de la cirrosis compensada a la descompensada, que ocurre a medida que la enfermedad avanza y la función hepática se deteriora.⁸ De acuerdo con este mismo estudio, se estimó que esta transición se produce a una tasa aproximada de 5-7% por año.⁶ Este dato subraya la naturaleza dinámica de la cirrosis, donde la intervención oportuna y la gestión de los factores de riesgo pueden potencialmente frenar la progresión de la cirrosis compensada a la descompensada.⁹

Las complicaciones de la cirrosis representan aproximadamente un millón de muertes en todo el mundo; la cirrosis y el cáncer de hígado juntos representan 3.5% de todas las muertes a nivel mundial.⁶ Globalmente, las muertes por cirrosis han estado aumentando constantemente desde 1990, pasando de 1.9% (1.8-2%) a 2.4% (2.3-2.6%) en 2017.⁶ La supervivencia media de la cirrosis compensada es de 12 años, en comparación con dos años en pacientes con cirrosis descompensada.¹⁰ La tasa de mortalidad ajustada por edad debido a la cirrosis según la etiología de la enfermedad hepática en 2019 fue de 4.8 (4.1-5.6) para virus de hepatitis C (VHC), 4.0 (3.4-4.8) para virus de hepatitis B (VHB), 4.5 (3.8-5.3) para enfermedad hepática alcohólica (EHA), 1.7 (1.2-2.2) para MAFLD y 3.0 (2.4-3.8) para otras etiologías.¹¹ Un análisis sistemático de 2017 encontró que la etiología de las muertes por cirrosis era diferente para hombres y mujeres; la proporción de muertes debido a cirrosis relacionada con el alcohol era mayor en hombres y la proporción de muertes relacionadas con esteatohepatitis no alcohólica era mayor en mujeres.¹²



Etiología

En la actualidad, se han identificado diversos factores causantes de la cirrosis hepática, incluyendo el consumo de alcohol, la MAFLD, las infecciones virales como el VHB y el VHC, la hemocromatosis, el déficit de alfa-1 antitripsina, la enfermedad de Wilson, la hepatitis autoinmune, la colangitis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria.¹¹ Las principales causas de cirrosis son el VHB, el VHC, la EHA y la MAFLD.² Desde la identificación del VHC en 1989 y el reconocimiento de la MAFLD, la cirrosis criptogénica se ha vuelto poco común.¹³

La infección viral crónica es la principal causa de cirrosis a nivel mundial; un extenso metaanálisis reveló que, entre las personas con cirrosis, 21% tenía infección por VHC y 42% por VHB.¹⁴ No obstante, la etiología de la cirrosis ha cambiado con la introducción de antivirales de acción directa para tratar el VHC, la vacunación contra el VHB y el aumento del síndrome metabólico. La figura 1 muestra las principales causas de cirrosis en diferentes regiones del mundo.^{3,15} Un estudio en Estados Unidos entre 2004 y 2014 indicó que los casos de EHA aumentaron 0.80% al año (IC 95, 0.49-1.12%) y la MAFLD aumentó 0.59% al año (IC

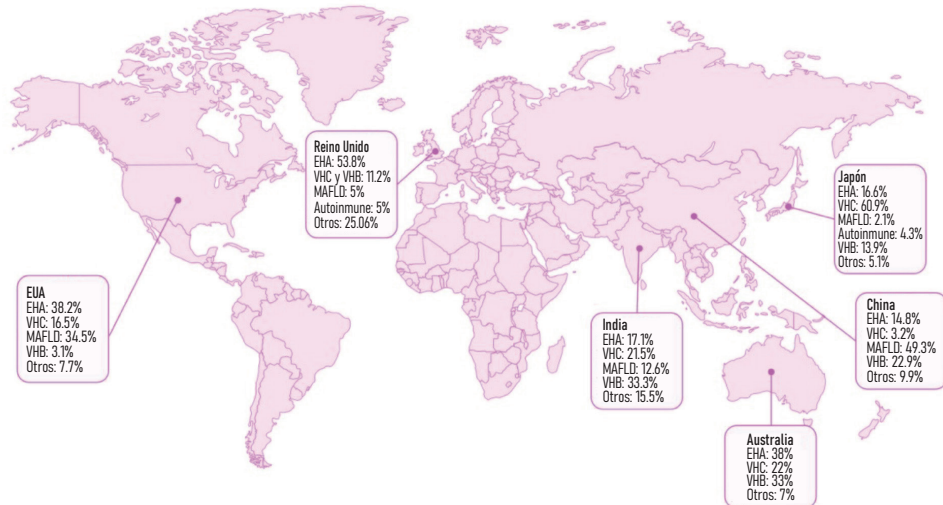
95%, 0.30-0.87%), mientras que los casos de cirrosis debidos a hepatitis viral disminuyeron 1.36% al año (IC 95%, -1.68-1.03%).¹⁶

En México, las principales causas de cirrosis en 2004 fueron EHA, VHC y cirrosis criptogénica,¹⁷ con una proyección de un millón de casos de EHA-cirrosis para 2050.¹⁸ Sin embargo, un estudio observacional reciente mostró que en 2019, la MAFLD se convirtió en la causa más común de cirrosis, aumentando de 14% en 2000 a 36%, seguida por EHA (24%) y la infección por VHC, que disminuyó de 45% en 2000 a 23%.¹⁹ De manera similar, un estudio en Suecia reveló una disminución de 29% en la cirrosis relacionada con el VHC y un aumento de 154% en la cirrosis relacionada con la NAFLD entre 2004 y 2017.²⁰

Factores de riesgo

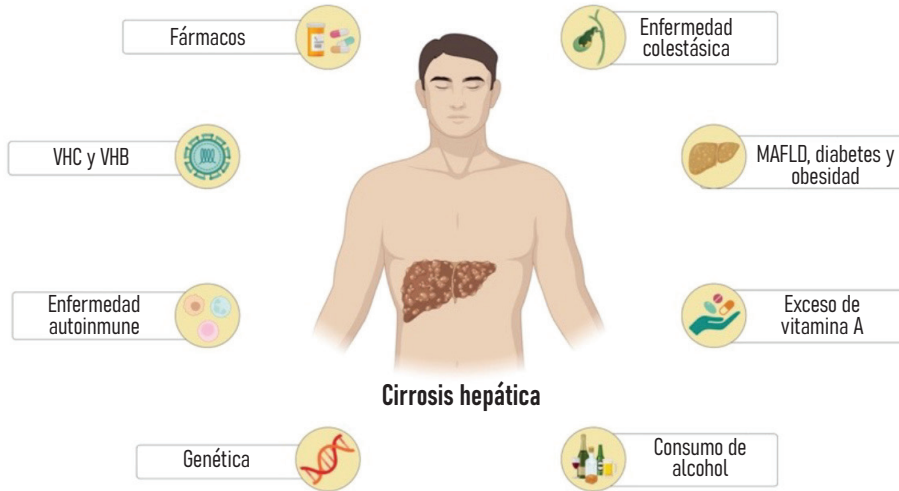
Los estudios epidemiológicos han identificado diversos factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de la cirrosis.²¹⁻²⁷ Mediante análisis rigurosos y una recopilación exhaustiva de datos, los investigadores han destacado la naturaleza multifactorial de esta enfermedad, resaltando la interacción entre la predisposición genética y las influencias ambientales (figura 2).^{15,28}

Figura 1. Tendencia mundial de la cirrosis hepática



Esta figura ilustra la tendencia mundial de la cirrosis hepática, destacando los cambios epidemiológicos clave y la demografía afectada a lo largo del tiempo. A medida que las regiones experimentan diferentes influencias de factores como el consumo de alcohol, la prevalencia de hepatitis viral y cambios en el estilo de vida, la incidencia de la cirrosis hepática muestra fluctuaciones dinámicas.

Figura 2. Diversos factores de riesgo multifacéticos que contribuyen al desarrollo de la cirrosis hepática



Esta figura describe los diversos factores de riesgo multifacéticos que contribuyen al desarrollo de la cirrosis hepática. Desde el consumo crónico de alcohol y las infecciones por hepatitis viral, hasta las predisposiciones genéticas, la enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica (MAFLD) y las enfermedades autoinmunes del hígado. Comprender estos factores de riesgo es fundamental para los esfuerzos preventivos, la detección temprana y las intervenciones específicas.

Consumo de alcohol

El consumo excesivo de alcohol es una de las principales causas de cirrosis. El alcohol, cuando se consume en grandes cantidades durante un periodo prolongado, daña las células hepáticas, lo que provoca inflamación y, finalmente, fibrosis.²⁹ Las pruebas epidemiológicas han demostrado una clara relación dosis-respuesta entre el consumo de alcohol y el riesgo de cirrosis, lo que subraya la importancia de este factor modificable.³⁰

Hepatitis víricas

Las infecciones crónicas por el VHB y el VHC son importantes factores de riesgo de cirrosis.³¹ Estas infecciones afectan al hígado, causan inflamación y, sin el tratamiento adecuado, pueden evolucionar a cirrosis.^{32,33} Además del riesgo que confieren estas infecciones al desarrollo de cirrosis, se ha observado que la presencia de comorbilidades como la diabetes *mellitus*

y la obesidad puede aumentar el riesgo de complicaciones posteriores.^{25,34}

MAFLD

En los últimos años, el aumento de la MAFLD ha captado la atención en el campo de la epidemiología de la cirrosis.³⁵ En la MAFLD, la grasa se acumula en las células hepáticas, desencadenando inflamación y fibrosis.³⁶ Esta enfermedad está estrechamente relacionada con dietas poco saludables, falta de actividad física y comorbilidades metabólicas como la diabetes *mellitus* y la obesidad.³⁷ Los individuos con MAFLD tienen un alto riesgo de desarrollar cirrosis; de acuerdo con un estudio de 8 millones de pacientes de origen europeo, el riesgo de los individuos con MAFLD de desarrollar cirrosis es 4.7 veces mayor en comparación con sujetos sin MAFLD.³⁸ Otros factores de riesgo asociados a la progresión de la cirrosis en pacientes con MAFLD



son el género, la etnia, los antecedentes familiares de rasgos metabólicos y la genética.³⁹

Genética

A pesar de que se reconoce que el desarrollo de la cirrosis está vinculado al consumo de alcohol e infecciones virales como la hepatitis, es esencial conocer las bases genéticas de esta enfermedad para comprender mejor su complejidad.⁴⁰ Existe una asociación entre polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs, por sus siglas en inglés) de PNPLA3, TM6SF2 y MBOAT7 asociada al desarrollo y progresión de la fibrosis en pacientes con MAFLD.⁴¹ En el caso de la cirrosis asociada al consumo de alcohol, se ha reportado un riesgo de 40-60% atribuible a factores hereditarios.⁴² Las variantes genéticas vinculadas al consumo de alcohol más consistentemente replicadas se localizan en los genes del alcohol deshidrogenasa y de la aldehído deshidrogenasa en el cromosoma 4q23. Recientemente, se han identificado otros genes como GCKR, CADM2 y FAM69C en relación con este fenómeno.⁴³

Grupos demográficos y poblaciones vulnerables

Aunque la cirrosis puede afectar a cualquier individuo, hay ciertos grupos demográficos y poblaciones vulnerables que se ven afectados de forma desproporcionada. La cirrosis es una enfermedad que depende de la edad, y el riesgo aumenta significativamente a medida que las personas envejecen.⁴⁴ La capacidad regenerativa del hígado disminuye con la edad, lo que hace que los adultos mayores sean más susceptibles al daño hepático y a la cirrosis.⁴⁵ Además, los estudios han demostrado disparidades de género en la prevalencia y los resultados de la cirrosis.⁴⁶ Históricamente, los hombres han mostrado tasas más altas de cirrosis relacionada con el alcohol, a menudo debido a tasas más altas de consumo de alcohol.⁴⁷ Sin embargo, las tendencias recientes ponen de manifiesto un alarmante aumento de la cirrosis entre las mujeres, atribuido a factores como los cambios en los patrones de consumo de alcohol y la MAFLD.⁴⁸ Además, algunos grupos étnicos presentan una mayor susceptibilidad a la cirrosis debido a predisposiciones genéticas, una prevalencia variable de hepatitis viral y disparidades en el acceso a los servicios de salud.² Por ejemplo, las poblaciones afroamericanas e hispanas tienen tasas más altas de EHA y MAFLD,^{2,17,49} mientras que las poblaciones asiáticas son más susceptibles a la cirrosis relacionada con la hepatitis viral.⁵⁰

Prevención e intervención

Es esencial abordar las causas subyacentes y los factores de riesgo de la cirrosis para reducir su incidencia y mejorar la calidad de vida de las personas afectadas. Los esfuerzos de prevención e intervención eficaces abarcan una serie de iniciativas que van desde la elección del estilo de vida hasta la detección precoz y el tratamiento oportuno.⁵¹ La aplicación de programas eficaces de prevención del abuso de alcohol es fundamental para prevenir la cirrosis. Las campañas educativas que aumentan la concienciación sobre los peligros del consumo excesivo de alcohol son esenciales, junto con las iniciativas comunitarias que proporcionan asesoramiento y apoyo a las personas que luchan contra la adicción al alcohol.⁵² En cuanto a las infecciones por VHB y VHC, los programas de vacunación son la piedra angular de los esfuerzos de prevención.⁵³ Las campañas de vacunación específicas son esenciales, especialmente en poblaciones de alto riesgo como los trabajadores sanitarios, los consumidores de drogas intravenosas y las personas con múltiples parejas sexuales. Garantizando un acceso generalizado a las vacunas y concientizando sobre la importancia de la vacunación, las sociedades pueden reducir significativamente la incidencia de las hepatitis virales y, en consecuencia, de la cirrosis.⁵⁴ Por último, la promoción de estilos de vida saludables es fundamental para prevenir la cirrosis, sobre todo la relacionada con la MAFLD. Las campañas educativas dirigidas a escuelas, lugares de trabajo y comunidades pueden inculcar la importancia de llevar una vida sana desde una edad temprana, fomentando hábitos que protejan la salud hepática durante toda la vida.^{37,38}

La cirrosis en América Latina

En 2016, la tasa de mortalidad estimada por cirrosis fue de 19.9 por cada 100 mil habitantes en América Latina.⁵⁵ Además, durante las últimas tres décadas, la prevalencia de cirrosis compensada aumentó 33.2%, mientras que la cirrosis descompensada se incrementó a 54.8%.⁴ El consumo excesivo de alcohol sigue siendo uno de los principales desencadenantes de cirrosis en América Latina (figura 3). La cultura de consumo de alcohol en ciertas comunidades, combinada con la falta de conciencia sobre los riesgos asociados, ha llevado a altas tasas de cirrosis alcohólica.^{15,17,56} Además, la región experimenta una alta prevalencia de infecciones virales del hígado que también contribuyen significativamente a la carga de la enfermedad.⁵⁷



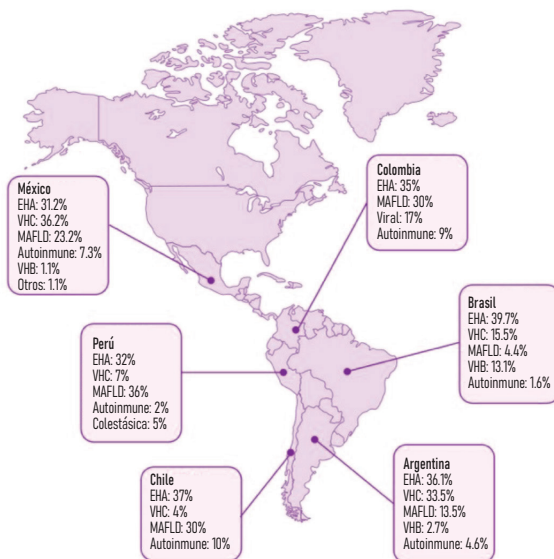
La creciente incidencia de la cirrosis relacionada con la MAFLD es otro punto de preocupación. Con el aumento de la obesidad y la diabetes en América Latina, se ha observado un aumento en los casos de cirrosis asociada a la MAFLD.⁷⁹ Esta intersección entre la obesidad, la diabetes y la cirrosis plantea desafíos significativos para los sistemas de salud en la región.

Adicionalmente en la población latina se ha identificado una prevalencia alta de la variante genética I148M de PNPLA3, la cual como mencionamos previamente se asocia al desarrollo y progresión de la fibrosis.^{58,59} Recientemente, se ha observado que en la población mexicana existe una alta frecuencia (10%) de la variante genética CYP2E1*c2. Esta variante ha sido vinculada con la severidad de la cirrosis relacionada con el consumo de alcohol. Aunque aún no se comprenden completamente los mecanismos subyacentes de esta asociación, se ha sugerido que podría estar relacionada con el estrés oxidativo inducido por esta variante genética.⁶⁰

Uno de los desafíos más apremiantes en la epidemiología de la cirrosis en América Latina es el diagnóstico tardío y el acceso limitado a la atención médica especializada. En muchas comunidades, especialmente en áreas rurales, la falta de instalaciones médicas y la escasez de profesionales de la salud dificultan la detección temprana y el tratamiento oportuno. Esto conduce a una mayor mortalidad y complicaciones relacionadas con la cirrosis.⁶¹

Las disparidades socioeconómicas también juegan un papel crucial en la epidemiología de la cirrosis en América Latina. Las personas de bajos ingresos tienen menos acceso a servicios de salud de calidad, lo que resulta en una atención médica deficiente y diagnósticos tardíos. La falta de recursos económicos dificulta la adherencia al tratamiento y las recomendaciones de estilo de vida, lo que a menudo conduce a un empeoramiento de la condición hepática.⁶²

Figura 3. Principales causas de la cirrosis hepática en América Latina



Esta figura ilustra la tendencia en las principales causas de la cirrosis hepática en América Latina, proporcionando una visión detallada de cómo los factores como el consumo excesivo de alcohol contribuyen al aumento de la incidencia de esta enfermedad en la región.



Conclusión

Nuestra exploración de la epidemiología de la cirrosis revela un desafío de salud pública a nivel global que impacta a millones de vidas anualmente. La prevalencia y mortalidad de la cirrosis continúan aumentando en las últimas décadas. La creciente epidemia de obesidad y diabetes tipo 2 es alarmante debido a su conexión con la prevalencia de la MAFLD y su progresión hacia cirrosis. Es esencial comprender la evolución de estas tendencias, identificar los factores de riesgo emergentes y analizar el impacto de las medidas preventivas para tomar decisiones fundamentadas. La investigación puede revelar patrones sutiles en poblaciones vulnerables, orientando así intervenciones específicas y asegurando una asignación efectiva de los recursos de salud. La prevención sigue siendo el pilar fundamental en la lucha contra la cirrosis. Campañas educativas sobre el abuso del alcohol, medidas para prevenir la hepatitis y cambios en el estilo de vida son cruciales. Además, políticas de salud sólidas son imprescindibles para garantizar el acceso a atención médica asequible y de calidad, así como para la detección temprana e intervenciones oportunas. Las políticas en salud deben priorizar los recursos para la salud hepática, integrando las medidas preventivas en las iniciativas de salud pública. Sólo a través de un enfoque integral y coordinado podemos enfrentar efectivamente este desafío de salud pública y trabajar hacia un futuro donde la cirrosis sea una enfermedad cada vez más prevenible y manejable.

Referencias bibliográficas

1. Balakrishnan M. Public Health Perspectives on Combating Liver Disease. *Clinical Liver Disease* 2020; 16 (5): 186. Doi: <https://doi.org/10.1002/cld.1049>.
2. Huang DQ, Terrault NA, Tacke F, *et al*. Global epidemiology of cirrhosis - aetiology, trends and predictions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2023; 20 (6): 388-398. Epub 20230328. Doi: 10.1038/s41575-023-00759-2. PubMed PMID: 36977794; PubMed Central PMCID: PMC10043867.
3. Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18 (12): 2650-2666. Epub 20190808. Doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.060. PubMed PMID: 31401364; PubMed Central PMCID: PMC7007353.
4. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic

analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5 (3): 245-266. Epub 20200122. Doi: 10.1016/s2468-1253(19)30349-8. PubMed PMID: 31981519; PubMed Central PMCID: PMC7026710.

5. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, *et al*. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology* 2010; 51 (4): 1445-1449. Doi: 10.1002/hep.23478. PubMed PMID: 20077563; PubMed Central PMCID: PMC2882065.
6. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, *et al*. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol* 2019; 70 (1): 151-171. Epub 20180926. Doi: 10.1016/j.jhep.2018.09.014. PubMed PMID: 30266282.
7. Mansour D, McPherson S. Management of decompensated cirrhosis. *Clin Med (Lond)* 2018; 18 (Suppl 2): s60-s65. Doi: 10.7861/clinmedicine.18-2-s60. PubMed PMID: 29700095; PubMed Central PMCID: PMC6334027.
8. Samonakis DN, Koulentaki M, Coucoutsi C, *et al*. Clinical outcomes of compensated and decompensated cirrhosis: A long term study. *World J Hepatol* 2014; 6 (7): 504-512. Doi: 10.4254/wjh.v6.i7.504. PubMed PMID: 25068002; PubMed Central PMCID: PMC4110542.
9. Gustot T, Stadlbauer V, Laleman W, *et al*. Transition to decompensation and acute-on-chronic liver failure: Role of predisposing factors and precipitating events. *Journal of Hepatology* 2021; 75: S36-S48. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.12.005>.
10. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44 (1): 217-231. Epub 20051109. Doi: 10.1016/j.jhep.2005.10.013. PubMed PMID: 16298014.
11. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396 (10258): 1204-1222. Doi: 10.1016/s0140-6736(20)30925-9. PubMed PMID: 33069326; PubMed Central PMCID: PMC7567026.
12. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392 (10159): 1789-1858. Epub 20181108. Doi: 10.1016/s0140-6736(18)32279-7. PubMed PMID: 30496104; PubMed Central PMCID: PMC6227754.
13. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; 371 (9615): 838-851. Doi: 10.1016/s0140-6736(08)60383-9. PubMed PMID: 18328931; PubMed Central PMCID: PMC2271178.



14. Alberts CJ, Clifford GM, Georges D, *et al.* Worldwide prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus among patients with cirrhosis at country, region, and global levels: a systematic review. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7 (8): 724-735. Epub 20220514. Doi: 10.1016/s2468-1253(22)00050-4. PubMed PMID: 35576953; PubMed Central PMCID: PMC9259503.
15. Méndez-Sánchez N, Zamarripa-Dorsey F, Panduro A, *et al.* Current trends of liver cirrhosis in Mexico: Similarities and differences with other world regions. *World J Clin Cases* 2018; 6 (15): 922-930. Doi: 10.12998/wjcc.v6.i15.922. PubMed PMID: 30568947; PubMed Central PMCID: PMC6288506.
16. Orman ES, Roberts A, Ghabril M, *et al.* Trends in Characteristics, Mortality, and Other Outcomes of Patients With Newly Diagnosed Cirrhosis. *JAMA Netw Open* 2019; 2 (6): e196412. Epub 20190605. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.6412. PubMed PMID: 31251379; PubMed Central PMCID: PMC6604080.
17. Méndez-Sánchez N, Aguilar-Ramírez JR, Reyes A, *et al.* Etiology of liver cirrhosis in Mexico. *Ann Hepatol* 2004; 3 (1): 30-33. PubMed PMID: 15118577.
18. Méndez-Sánchez N, Villa AR, Chávez-Tapia NC, *et al.* Trends in liver disease prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. *Ann Hepatol* 2005; 4 (1): 52-55. PubMed PMID: 15798662.
19. Gonzalez-Chagolla A, Olivas-Martinez A, Ruiz-Manriquez J, *et al.* Cirrhosis etiology trends in developing countries: Transition from infectious to metabolic conditions. Report from a multicentric cohort in central Mexico. *Lancet Reg Health Am* 2022; 7: 100151. Epub 20211221. Doi: 10.1016/j.lana.2021.100151. PubMed PMID: 36777654; PubMed Central PMCID: PMC9904121.
20. Hagström H, Lindfors A, Holmer M, *et al.* Etiologies and outcomes of cirrhosis in a large contemporary cohort. *Scand J Gastroenterol* 2021; 56 (6): 727-732. Epub 20210419. Doi: 10.1080/00365521.2021.1912167. PubMed PMID: 33872099.
21. Corrao G, Aricò S, Zambon A, *et al.* Is alcohol a risk factor for liver cirrhosis in HBsAg and anti-HCV negative subjects? Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. *J Hepatol* 1997; 27 (3): 470-476. Doi: 10.1016/s0168-8278(97)80350-9. PubMed PMID: 9314123.
22. El-Serag HB, Kanwal F, Feng Z, *et al.* Risk Factors for Cirrhosis in Contemporary Hepatology Practices-Findings From the Texas Hepatocellular Carcinoma Consortium Cohort. *Gastroenterology* 2020; 159 (1): 376-377. Epub 20200329. Doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.049. PubMed PMID: 32234536; PubMed Central PMCID: PMC8375364.
23. Fang K, Yang Q, Lin Y, *et al.* Global cirrhosis prevalence trends and attributable risk factors-an ecological study using data from 1990-2019. *Liver Int* 2022; 42 (12): 2791-2799. Epub 20220919. Doi: 10.1111/liv.15421. PubMed PMID: 36074563.
24. Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Gonzalez-Gonzalez JA, *et al.* Liver cirrhosis and diabetes: risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (3): 280-288. Doi: 10.3748/wjg.15.280. PubMed PMID: 19140227; PubMed Central PMCID: PMC2653324.
25. Li X, Gao Y, Xu H, *et al.* Diabetes mellitus is a significant risk factor for the development of liver cirrhosis in chronic hepatitis C patients. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 9087. Epub 20170822. Doi: 10.1038/s41598-017-09825-7. PubMed PMID: 28831144; PubMed Central PMCID: PMC5567219.
26. Serfaty L, Chazouilleres O, Poujol-Robert A, *et al.* Risk factors for cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: Results of a case-control study. *Hepatology* 1997; 26 (3): 776-779. Doi: https://doi.org/10.1002/hep.510260334.
27. Thimme R. [Hepatitis B viral load as a risk factor for liver cirrhosis]. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133 (30): 1589-1591. Doi: 10.1055/s-0028-1082772. PubMed PMID: 18642225.
28. Ramos-Lopez O, Martinez-Lopez E, *et al.* Genetic, metabolic and environmental factors involved in the development of liver cirrhosis in Mexico. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (41): 11552-11566. Doi: 10.3748/wjg.v21.i41.11552. PubMed PMID: 26556986; PubMed Central PMCID: PMC4631960.
29. Lackner C, Tiniakos D. Fibrosis and alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2019; 70 (2): 294-304. Doi: 10.1016/j.jhep.2018.12.003. PubMed PMID: 30658730.
30. Roerecke M, Vafaei A, Hasan OSM, *et al.* Alcohol Consumption and Risk of Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2019; 114 (10): 1574-1586. Doi: 10.14309/ajg.0000000000000340. PubMed PMID: 31464740; PubMed Central PMCID: PMC6776700.
31. Lin J, Wu JF, Zhang Q, *et al.* Virus-related liver cirrhosis: molecular basis and therapeutic options. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (21): 6457-6469. Doi: 10.3748/wjg.v20.i21.6457. PubMed PMID: 24914367; PubMed Central PMCID: PMC4047331.
32. Mark AF. Pathogenesis of Hepatitis B Virus Associated Chronic Liver Disease. In: Ahmed L, editor. *Liver Cancer*. Rijeka: IntechOpen; 2018. p. Ch. 2.
33. Pawlowsky JM. Pathophysiology of hepatitis C virus infection



- and related liver disease. *Trends in Microbiology* 2004; 12 (2): 96-102. Doi: 10.1016/j.tim.2003.12.005.
34. Huang SC, Liu CJ. Chronic hepatitis B with concurrent metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: Challenges and perspectives. *Clin Mol Hepatol* 2023; 29 (2): 320-331. Epub 20230201. Doi: 10.3350/cmh.2022.0422. PubMed PMID: 36726053; PubMed Central PMCID: PMC10121303.
35. Kawaguchi T, Tsutsumi T, Nakano D, *et al.* MAFLD: Renovation of clinical practice and disease awareness of fatty liver. *Hepatal Res* 2022; 52 (5): 422-432. Epub 20210917. Doi: 10.1111/hepr.13706. PubMed PMID: 34472683.
36. Ramírez-Mejía MM, Qi X, Abenavoli L, *et al.* Metabolic dysfunction: The silenced connection with fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2023; 28 (6): 101138. Epub 20230717. Doi: 10.1016/j.aohep.2023.101138. PubMed PMID: 37468095.
37. PalSC, Méndez-Sánchez N. Screening for MAFLD: who, when and how? *Ther Adv Endocrinol Metab* 2023; 14: 20420188221145650. Epub 20230121. Doi: 10.1177/20420188221145650. PubMed PMID: 36699945; PubMed Central PMCID: PMC9869195.
38. Alexander M, Loomis AK, van der Lei J, *et al.* Risks and clinical predictors of cirrhosis and hepatocellular carcinoma diagnoses in adults with diagnosed NAFLD: real-world study of 18 million patients in four European cohorts. *BMC Medicine* 2019; 17 (1): 95. Doi: 10.1186/s12916-019-1321-x.
39. Li B, Zhang C, Zhan YT. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Cirrhosis: A Review of Its Epidemiology, Risk Factors, Clinical Presentation, Diagnosis, Management, and Prognosis. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018; 2018: 2784537. Epub 20180702. Doi: 10.1155/2018/2784537. PubMed PMID: 30065915; PubMed Central PMCID: PMC6051295.
40. Carlsson B, Lindén D, *et al.* Review article: the emerging role of genetics in precision medicine for patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51 (12): 1305-1320. Epub 20200507. Doi: 10.1111/apt.15738. PubMed PMID: 32383295; PubMed Central PMCID: PMC7318322.
41. Valenti L. Uncovering the genetics of cirrhosis: New plots for the usual suspects. *Liver Int* 2020; 40 (2): 281-282. Doi: 10.1111/liv.14333. PubMed PMID: 31967399.
42. Reilly MT, Noronha A, Goldman D, *et al.* Genetic studies of alcohol dependence in the context of the addiction cycle. *Neuropharmacology* 2017; 122: 3-21. Epub 20170122. Doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.01.017. PubMed PMID: 28118990; PubMed Central PMCID: PMC6233301.
43. Clarke TK, Adams MJ, Davies G, *et al.* Genome-wide association study of alcohol consumption and genetic overlap with other health-related traits in UK Biobank (N=112 117). *Mol Psychiatry* 2017; 22 (10): 1376-1384. Epub 20170725. Doi: 10.1038/mp.2017.153. PubMed PMID: 28937693; PubMed Central PMCID: PMC5622124.
44. Kim IH, Kisseleva T, Brenner DA. Aging and liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31 (3): 184-191. Doi: 10.1097/mog.000000000000176. PubMed PMID: 25850346; PubMed Central PMCID: PMC4736713.
45. Tajiri K, Shimizu Y. Liver physiology and liver diseases in the elderly. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (46): 8459-8467. Doi: 10.3748/wjg.v19.i46.8459. PubMed PMID: 24379563; PubMed Central PMCID: PMC3870491.
46. Scaglione S, Kliethermes S, Cao G, *et al.* The Epidemiology of Cirrhosis in the United States: A Population-based Study. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49 (8): 690-696. Doi: 10.1097/mcg.000000000000208. PubMed PMID: 25291348.
47. Askgaard G, Grønbaek M, Kjaer MS, *et al.* Alcohol drinking pattern and risk of alcoholic liver cirrhosis: A prospective cohort study. *Journal of Hepatology* 2015; 62 (5): 1061-1067. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.005>.
48. Amir Sherazi SA, Goyal H, Tahir H, *et al.* S1218 Gender Differences in Cirrhosis: Analysis of Demographics, Outcomes and Healthcare Utilization From a National Database. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* 2021; 116: S562. Doi: 10.14309/01.ajg.0000778404.66129.74. PubMed PMID: 00000434-20210001-01219.
49. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, *et al.* Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15 (1): 11-20. Epub 20170920. Doi: 10.1038/nrgastro.2017.109. PubMed PMID: 28930295.
50. Sarin SK, Kumar M, *et al.* Liver diseases in the Asia-Pacific region: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5 (2): 167-228. Epub 20191215. Doi: 10.1016/s2468-1253(19)30342-5. PubMed PMID: 31852635; PubMed Central PMCID: PMC7164809.
51. Wiegand J, Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110 (6): 85-91. Epub 20130208. Doi: 10.3238/arztebl.2013.0085. PubMed PMID: 23451000; PubMed Central PMCID: PMC3583179.
52. Ayares G, Idalsoaga F, Arnold J, *et al.* Public Health Measures



and Prevention of Alcohol-Associated Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol* 2022; 12 (6): 1480-1491. Epub 20220531. Doi: 10.1016/j.jceh.2022.05.005. PubMed PMID: 36340308; PubMed Central PMCID: PMC9630023.

53. Odenwald MA, Paul S. Viral hepatitis: Past, present, and future. *World J Gastroenterol* 2022; 28 (14): 1405-1429. Doi: 10.3748/wjg.v28.i14.1405. PubMed PMID: 35582678; PubMed Central PMCID: PMC9048475.

54. Buti M, Craxi A, Foster GR, *et al*. Viral hepatitis elimination: Towards a hepatitis-free world. *Journal of Hepatology* 2022; 77 (5): 1444-1447. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.06.034>.

55. Meza V, Arnold J, Díaz LA, *et al*. Alcohol Consumption: Medical Implications, the Liver and Beyond. *Alcohol Alcohol* 2022; 57 (3): 283-291. Doi: 10.1093/alcalc/agac013. PubMed PMID: 35333295.

56. Díaz LA, Roblero JP, Bataller R, *et al*. Alcohol-Related Liver Disease in Latin America: Local Solutions for a Global Problem. *Clinical Liver Disease* 2020; 16 (5): 187-190. Doi: <https://doi.org/10.1002/cld.1025>.

57. Díez-Padrisa N, Castellanos LG. Viral hepatitis in Latin America and the Caribbean: a public health challenge. *Rev Panam Salud Publica* 2013; 34 (4): 275-281. PubMed PMID: 24301739.

58. Larrieta-Carrasco E, Acuña-Alonso V, Velázquez-Cruz R, *et al*. PNPLA3 I148M polymorphism is associated with elevated alanine transaminase levels in Mexican Indigenous and Mestizo

populations. *Mol Biol Rep* 2014; 41 (7): 4705-4711. Epub 20140402. Doi: 10.1007/s11033-014-3341-0. PubMed PMID: 24691744.

59. Pontoriero AC, Trinks J, Hulaniuk ML, *et al*. Influence of ethnicity on the distribution of genetic polymorphisms associated with risk of chronic liver disease in South American populations. *BMC Genet* 2015; 16: 93. Epub 20150729. Doi: 10.1186/s12863-015-0255-3. PubMed PMID: 26219465; PubMed Central PMCID: PMC4518515.

60. García-Bañuelos J, Panduro A, Gordillo-Bastidas D, *et al*. Genetic polymorphisms of genes coding to alcohol-metabolizing enzymes in western Mexicans: association of CYP2E1*c2/CYP2E1*5B allele with cirrhosis and liver function. *Alcohol Clin Exp Res* 2012; 36 (3): 425-431. Epub 20110906. Doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01617.x. PubMed PMID: 21895718.

61. Díaz LA, Ayares G, Arnold J, *et al*. Liver Diseases in Latin America: Current Status, Unmet Needs, and Opportunities for Improvement. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2022; 20 (3): 261-278. Epub 20220616. Doi: 10.1007/s11938-022-00382-1. PubMed PMID: 35729970; PubMed Central PMCID: PMC9202671.

62. Vorobioff JD, Contreras F, Tanno F, *et al*. A Latin American survey on demographic aspects of hospitalized, decompensated cirrhotic patients and the resources for their management. *Ann Hepatol* 2020; 19 (4): 396-403. Epub 20200423. Doi: 10.1016/j.aohep.2020.03.007. PubMed PMID: 32418749.





Capítulo 2

¿Por qué es importante la encefalopatía hepática?
Impacto en la gravedad y estancia hospitalaria

2. ¿Por qué es importante la encefalopatía hepática? Impacto en la gravedad y estancia hospitalaria

Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco

Departamento de Clínicas Médicas del Centro Universitario de Ciencias de La Salud, Universidad de Guadalajara
Servicio de Gastroenterología del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde"

Dra. Rosly Aguirre Lázaro

Centro Universitario de Tonalá. Universidad de Guadalajara

Dr. José Antonio Velarde Chávez

Servicio de Medicina Interna. Hospital Civil de Guadalajara "Juan I. Menchaca"

Introducción

La encefalopatía hepática (EH) es definida como el deterioro cognitivo progresivo que conduce al deterioro funcional entre pacientes con enfermedad hepática crónica.¹ Es una complicación importante que se desarrolla de alguna forma y en algún momento en la mayoría de los pacientes con cirrosis hepática (CH).²

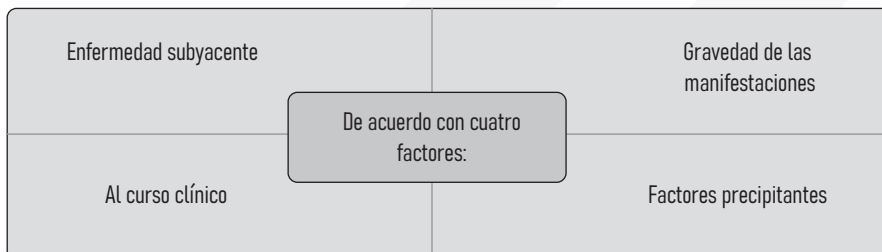
Se ha propuesto que la EH se debe clasificar de acuerdo con cuatro factores (figura 1). Para clasificarla de acuerdo con la gravedad se ha propuesto en: Cubierta (EHM y grado I de *West-Haven*) y manifiesta (a partir del grado II de *West-Haven*).^{3,4} La clasificación de *West-Haven* está compuesta de cinco grados: el grado I se caracteriza por disminución en la atención, temblor y asterixis moderada; el grado II se caracteriza por letargo, desorientación y asterixis obvia; el grado III consiste en somnolencia con excitabilidad, desorientación severa con comportamiento bizarro y rigidez muscular con *clonus* e

hyper-reflexia; el grado IV consiste en coma con postura de descerebración en pacientes con cirrosis, después de la exclusión de anomalías metabólicas y neurológicas.^{5,6}

La EH se caracteriza por una disfunción cerebral que da como resultado una serie de complicaciones neurológicas, las cuales provocan deterioros cognitivos que afectan de manera negativa a la salud física y mental de los pacientes. A su vez, la EH se asocia con importantes cargas económicas y de uso para los pacientes y sus cuidadores.⁵

Se sabe que una vez que aparece un cuadro de encefalopatía, se convierte en indicador de pobre pronóstico para el paciente, con una supervivencia de 1 a 3 años, de 42 a 23%, respectivamente, sin trasplante hepático.⁷ A nivel mundial, la incidencia acumulada de EH en pacientes cirróticos, a 1, 5 y 10 años varía entre 0-21%, 5-25% y 7-42%, respectivamente. En pacientes con cirrosis, los principales factores de riesgo para

Figura 1. Clasificación de la EH de acuerdo con cuatro factores



desarrollar EH manifiesta incluyen: EHM, sarcopenia, hiponatremia, epilepsia, diabetes tipo 2, creatinina elevada, bilirrubina elevada e hipoalbuminemia.⁵ La prevalencia estimada para la EH ocurre en aproximadamente de 30-70% de los pacientes con CH¹ y en 10-50% de los pacientes con derivación portosistémica intrahepática transyugular.²

La EH continúa siendo una carga importante para los pacientes, los cuidadores y la sociedad. Se describe como un espectro de cambios neurocognitivos en la cirrosis, en los cuales la EH, que no se puede diagnosticar clínicamente fácilmente, ocurre en hasta 60% de los pacientes analizados.⁸

Panorama epidemiológico de la encefalopatía grave

La EH manifiesta está presente entre 10-14% de los pacientes en el momento del diagnóstico de cirrosis y se espera que, a lo largo de su vida, casi entre 30-40% de los pacientes con cirrosis experimenten EH manifiesta. Por tanto, las hospitalizaciones de pacientes con cirrosis y EH son comunes y están aumentando y presagian un mal pronóstico.⁹ La mediana de supervivencia de los pacientes con cirrosis es significativamente más corta (0.95 años) en los mayores de 65 años después de que se estableció el diagnóstico de EH.¹⁰

Un análisis nacional reciente reveló que la EH fue la indicación de ingreso en 0.33% de las hospitalizaciones en general, pero se asoció con una mortalidad superior a 15%. Un estudio adicional que siguió a más de 100 pacientes con cirrosis que desarrollaron su primer episodio de EH aguda indicó que sólo 42% sobrevivió un año.⁹ Un estudio prospectivo con 294 pacientes con cirrosis *Child A* y *B* sin EH previa desde julio de 2016 a agosto de 2018, siendo la incidencia de EH al año de 14% en todos los pacientes, de 10% en los pacientes del *Child A* y aumentó a 25% en el *Child B*.¹⁰

La EH grave en pacientes con CH se asocia con una mortalidad de más de 50% sólo en el primer año. La tasa de supervivencia es más de 70% en los primeros 5 años después del trasplante, aunque sólo uno de cada cinco pacientes con insuficiencia hepática fulminante recibe un trasplante.¹¹

Factores de riesgo de mal pronóstico en EH

Existen factores de riesgo particulares asociados con un mal pronóstico en pacientes con EH. En un estudio de pacientes hospitalizados con EH demostró que los sujetos con hiponatremia y alteraciones ácido-base tendían a tener un pronóstico desfavorable

en comparación con el grupo de control. Este aumento de la mortalidad se asoció específicamente con los valores de pH < 7.3 o > 7.55. El género masculino, la función renal alterada, el aumento de bilirrubinas, la disminución de la actividad de la protrombina, el aumento del potasio sérico y la disminución de la albúmina sérica se asociaron de forma independiente con un mal pronóstico.¹²

La cirrosis asociada al consumo de alcohol y la hipertensión portal son factores clave en el desarrollo de la EH, así como el consumo de drogas, los inhibidores de la bomba de protones (IBP), las benzodiazepinas, el ácido gamma-aminobutírico y los opioides son también potencialmente relevantes. Estos hallazgos indican que otros componentes también pueden estar asociados con el desarrollo de EH e influir en la incidencia. De hecho, varios factores, como las derivaciones portosistémicas intrahepáticas transyugulares, respuesta virológica sostenida (RVS) en la infección por VHC, y otros, pueden contribuir al desarrollo de la EH.¹⁰

Carga en los departamentos de urgencias

La EH se asocia significativamente con cargas elevadas en el departamento de urgencias. En Estados Unidos, la tasa general de visitas al servicio de urgencias relacionadas con la EH ha aumentado constantemente durante los últimos años. Según datos del Proyecto de Utilización y Costos de la Atención Médica, el número de visitas al servicio de urgencias relacionadas con esta complicación de la cirrosis aumentó de 42,652 visitas en 2006 a 57,578 en 2014. El número promedio de visitas al servicio de urgencias con EH como diagnóstico principal durante este periodo fue de 46,877. La proporción de visitas que fueron dadas de alta del servicio de urgencias aumentó de 11.1% en 2006 a 14.8% en 2014. El aumento en las tarifas y el número de visitas se combinó con un aumento significativo en los cargos del servicio de urgencias relacionados con la EH de 1,357 dólares en 2006 a 2,858 dólares en 2014. A parte de las cargas directas asociadas con las visitas al servicio de urgencias, un número significativo de pacientes con EH ingresan en el mismo hospital, mientras que otros continúan buscando atención médica en residencias de ancianos y centros de rehabilitación. Es decir, de todas las visitas al servicio de urgencias relacionadas con EH entre 2006 y 2014, un promedio de 86.9% resultó en un ingreso en el mismo hospital. Durante el mismo periodo, 606% de todos los pacientes con EH que visitaron el servicio de urgencias y no



fueron admitidos en el mismo hospital tuvieron un alta de rutina, mientras que 8.4% fueron dados de alta a residencias de ancianos o centros de rehabilitación y 24.7% fueron trasladados a otro a corto plazo. En cuanto a las visitas al servicio de urgencias que resultaron en un ingreso hospitalario, un promedio de 50.2% de los pacientes tuvieron un alta de rutina, 22.2% fueron dados de alta a otra institución de salud, 16.2% fueron transmitidos a atención médica domiciliaria y 3.2% fueron trasladados a otra institución.¹³

Problemática en admisiones hospitalarias y estancia prolongada

Como ocurre con las complicaciones relacionadas con la cirrosis, una gran parte de la carga sanitaria de la EH está relacionada con la hospitalización. Esta carga de hospitalización para el sistema de atención de salud es significativa y ha seguido aumentando durante los últimos años. En Estados Unidos, la EH representa 0.33% de todos los ingresos hospitalarios. La presencia de EH se ha asociado con un aumento en la duración de la estadía hospitalaria (LOS) entre pacientes con cirrosis. En un estudio de pacientes internados entre 1998 y 2003, los sujetos con EH tuvieron una estancia hospitalaria 24% más larga en comparación con los que no tenían encefalopatía. En estudios similares que utilizaron datos de la Muestra Nacional de Pacientes Hospitalizados, la estadía promedio de los pacientes hospitalizados fue de 8.5 días en 2009 y de 8 días en 2014. Los predictores importantes de estancia prolongada en la EH incluyen la puntuación del modelo para la enfermedad hepática en etapa terminal (MELD), el género, el uso de antibióticos (distintos de la rifaximina), ingreso electivo, gravedad extrema de la enfermedad al ingreso, pérdida de peso y número de procedimientos realizados durante la hospitalización.¹³

EH como causa de reingresos hospitalarios

Los reingresos a los 90 días relacionados con la EH representaron aproximadamente 23.7% de los pacientes con cirrosis y se asociaron significativamente con el reingreso en pacientes con cirrosis descompensada. En un gran estudio poblacional sobre las causas y tasas de reingreso por cirrosis, la EH se correlacionó de manera significativa con el reingreso a los 30-90 días. Además, la EH se asocia con un mayor riesgo de caídas y puede causar resultados graves que conducen a una alta comorbilidad y mortalidad en los pacientes.¹⁰

Una revisión sistemática mostró que casi 40% de los pacientes que ingresaron por EH fueron reingresados dentro de un año. Un análisis publicado recientemente sobre los ingresos hospitalarios en el Sistema de Salud de la *Mayo Clinic* mostró que los reingresos relacionados con la EH eran tres veces más comunes en los hospitales comunitarios en comparación con los centros académicos. Aunque las causas de los reingresos por EH varían y pueden estar relacionadas con la progresión de la cirrosis y la hipertensión portal, varios estudios han demostrado que el incumplimiento de la lactulosa fue el factor precipitante más común de reingreso hospitalario por EH.⁹

La EH también se ha citado como una de las causas prevenibles más comunes de reingreso hospitalario en pacientes con cirrosis. Esto se debe al hecho de que aproximadamente 60% de los pacientes calificados con EH no reciben tratamientos profilácticos después del alta hospitalaria. En consecuencia, esta enfermedad se asocia con una importante carga sanitaria relacionada con los reingresos hospitalarios.¹³

Carga económica de EH

La EH también puede presentar una carga financiera significativa para los pacientes y sus familias. La capacidad de trabajo, un contribuyente notable a la estabilidad financiera general de cualquier persona, está sustancialmente limitada en los pacientes con EH.¹⁴ Una carga adicional relacionada con el manejo de la EH es el costo de la terapia médica y la capacidad de acceder a la terapia de EH. Está claro que la terapia combinada con lactulosa y rifaximina es valiosa para prevenir y tratar la EH y son rentables; sin embargo, el costo mensual de la rifaximina puede ser hasta 10 veces mayor que el de la lactulosa.⁹

Los costos siguen siendo problemáticos y parecen estar aumentando. Un metaanálisis publicado recientemente de 16 estudios señaló que los costos generales asociados con la EH varían, oscilando entre 5,370 y 50,120 dólares. Además, los costos tanto indirectos como directos relacionados con las hospitalizaciones por EH son significativos y oscilan entre 25,364 y 58,625 dólares. En total, se estima que los costos anuales asociados con la educación superior en 2009 ascendieron a 2 mil millones de dólares en Estados Unidos. Datos más actualizados nos hablan de que los gastos totales de pacientes hospitalizados a nivel nacional relacionados con la EH en 2014 fueron de 11,900 millones de dólares.^{9,13}



Impacto social de los pacientes que padecen EH

La situación laboral y la capacidad de obtener ingresos son importantes para el sustento y la satisfacción personal, y el deterioro de la capacidad laboral puede afectar negativamente la calidad de vida. Los pacientes con EH en ocupaciones que requieren coordinación psicomotora tienen una calidad de vida reducida. Para investigar esto, Schomerus y cols. evaluaron a 110 pacientes con cirrosis en Alemania en el ámbito de atención ambulatoria. Demostraron que los trabajadores manuales (conductores, carpinteros, trabajadores de fábricas) eran los principales afectados por la EH a diferencia de los trabajadores administrativos (médicos, abogados, académicos).¹⁴

En otro reporte se encontró que 44% de pacientes con EH tenían episodios previos. El 44% dejó de trabajar después del diagnóstico de cirrosis. El 53% de los pacientes redujo sus horas de trabajo, 56% de las familias dejaron de ahorrar debido a los costos médicos, 46% contrajo deudas, 11% no tenía suficiente dinero para comer y 7% se declaró en quiebra. Este estudio destacó el progresivo deterioro financiero que la EH puede causar en la vida de un paciente.¹⁴

En un artículo de revisión de estudios publicados entre 1998 y 2018 que comparaban a los pacientes con y sin EH, los sujetos con la enfermedad tenían una peor calidad de vida en 17 de los 21 estudios realizados hasta la fecha. Los estudios también han demostrado que los antecedentes de EH manifiesta se asocian con deterioros a largo plazo de la función cognitiva global, la memoria de trabajo y el aprendizaje. Estas deficiencias persistieron después del trasplante de hígado. Generalmente, los trastornos del sueño tienden a ser un signo temprano de EH y estos trastornos pueden empeorar aún más el deterioro neuropsiquiátrico.^{6,13,14}

Se ha descubierto que los pacientes con cirrosis tienen niveles más altos de melatonina durante el día que durante la noche, y también hay un retraso en la aparición del nivel máximo de melatonina plasmática nocturna. En general, esto sugiere que los pacientes con cirrosis pueden tener un retraso en el inicio del sueño, y este retraso en el pico de secreción de melatonina se asocia con el grado de insuficiencia hepática.¹⁴

La EH es una complicación debilitante de la cirrosis que conduce a una disminución en la calidad de vida (QOL), dando como resultado un menor desempeño de las actividades diarias, mayor dependencia de los cuidadores y aumento en las hospitalizaciones.¹⁵ La QOL es un concepto multidimensional que aborda

de manera integral todos los aspectos de la persona, abarcando desde capacidades físicas y cognitivas, comportamiento funcional, estado emocional y ajuste psicosocial.¹⁶ En múltiples estudios se ha demostrado que los pacientes con EHM cursan alteración en la QOL relacionada a la salud, por ejemplo, las actividades complejas que requieren atención o procesamiento de información y habilidades psicomotoras se ven afectadas, tal como conducir un automóvil o planear un viaje y, por otro lado, las funciones básicas del cuidado personal diario, como la higiene personal, el vestidor y las compras se preservan.¹⁷ También se ha reportado que estos pacientes tienen un deterioro importante en la interacción social, el estado de alerta, el comportamiento emocional, el sueño, el trabajo, el manejo del hogar, la recreación y los pasatiempos.¹⁶ Se han realizado varios estudios con el objetivo de tratar la EH en pacientes con cirrosis de diferente etiología, en los cuales se utilizó desde rifaximina, lactulosa y combinaciones de lactulosa con rifaximina hasta L-ornitina y L-aspartato. La mayoría de los resultados reportan mejoría en la fatiga, la cual puede impactar en mejorar la QOL de los pacientes. Por tanto, mejorar la HE se asocia con una mejoría en la QOL relacionada a la salud.¹⁵

Pronóstico de la EH grave

Un estudio de cohorte poblacional de pacientes con cirrosis asociada a consumo de alcohol realizado en 2010 demostró una peor mortalidad a un año de 64% en pacientes que desarrollaron EH sola en comparación con una mortalidad a un año de 17% en pacientes que no desarrollaron complicaciones de dicha enfermedad. El desarrollo de EH en esta cohorte también tuvo una peor mortalidad a un año en comparación con los pacientes que desarrollaron hemorragia por vórices o ascitis, lo que sugiere que la EH puede tener potencialmente más valor pronóstico que otros marcadores de descompensación. Asimismo, se han observado tasas de mortalidad más altas a los 28, 90 y 365 días después de la hospitalización en pacientes con descompensación.¹²

Referencias bibliográficas

1. Paulson D, Shah M, Miller-Matero LR, et al. Cognition Predicts Quality of Life Among Patients With End-Stage Liver Disease. *Psychosomatics* 2016; 57: 514-521.
2. Agrawal S, Umapathy S, Dhiman RK. Minimal Hepatic Encephalopathy Impairs Quality of Life. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 2015; 5 (S1): S42-S48.



3. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, *et al*. Hepatic encephalopathy—definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35: 716-721.
4. Dharel N, Bajaj J. Definition and nomenclature of hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol* 2014; 5: s37-s41.
5. Higuera de la Tijera F, Velarde Ruiz Velasco JA, Raña Garbay R, *et al*. Visión actual sobre el diagnóstico y los cuidados integrales en la encefalopatía hepática. *Revista de Gastroenterología de México* 2023; 88: 155-174.
6. Andrew D, Kristal. Measuring sleep quality. *Sleep medicine*. 2008.
7. Rachel H. Westbrook, Natural history of Hepatitis C. *Journal of Hepatology* 2014; 61: S58-S68.
8. Patel AV, Wade JB, Thacker LR, *et al*. Cognitive Reserve Is a Determinant of Health-related Quality of Life in Patients With Cirrhosis, Independent of Covert Hepatic Encephalopathy and Model for End-Stage Liver Disease Score. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2015; 13: 987-991.
9. Rosenblatt R, Yeh J, Gaglio PJ. Long-Term Management Modern Measures to Prevent Readmission in Patients with Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2020; 24: 277-290.
10. Liu YB, Chen MK. Epidemiology of liver cirrhosis and associated complications: Current knowledge and future directions. *World Journal Gastroenterology* 2022; 28 (41): 5910-5930.
11. Wijdicks EF. Hepatic Encephalopathy. *N Engl J Med* 2016; 375 (17): 1660-1670.
12. Krishnarao A, Gordon FD. Prognosis of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2020; 24: 219-229.
13. Elsaid MI, John T, Li Y, *et al*. The Health Care Burden of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2020; 24: 263-275.
14. Reja M, Phelan LP, Senatore F, *et al*. Social Impact of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2020; 24: 291-301.
15. Bhanji RA, Carey EJ, Watt KD. Review article: maximising quality of life while aspiring for quantity of life in end-stage liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 1-10.
16. Agrawal S, Umamathy S, Dhiman R. Minimal Hepatic Encephalopathy Impairs Quality of Life. *J Clin Exp Hepatol* 2015; 5: s42-s48.
17. Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, *et al*. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007; 45: 549-559.





Capítulo 3

Escalas pronósticas en cirrosis y su relación
con encefalopatía hepática

3. Escalas pronósticas en cirrosis y su relación con encefalopatía hepática

Dr. Juan Miguel Abdo Francis Gastroenterólogo Endoscopista del Hospital Ángeles Acoxpa

Ex Presidente de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, del Consejo Mexicano de Gastroenterología y de la Academia Mexicana de Cirugía
Ex Director General Adjunto Médico del Hospital General de México

Dr. Jorge Miguel Abdo Rodríguez

Médico Cirujano egresado de la Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey campus CDMX
Coordinador del Programa Nacional de Campus Cardioprotectados "Código Corazón" del Tecnológico de Monterrey
Residente de Medicina Interna del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

La encefalopatía hepática (EH) es una enfermedad compleja con una amplia gama de etiologías, diversos grados de gravedad y de morbilidad. Es considerada una complicación grave de la cirrosis con gran impacto en la calidad de vida de los pacientes. Se desarrolla en 50-70% de los pacientes con cirrosis y su presencia es un indicador de mal pronóstico, con tasas de supervivencia sin trasplante hepático proyectadas a 1 y 3 años del 42 y 23%, respectivamente. Por lo anterior, las intervenciones preventivas para quienes corren riesgo de sufrir EH son particularmente importantes.

La experiencia personal de los médicos sigue siendo la base principal para la evaluación e identificación de la EH en la práctica clínica, limitando significativamente su diagnóstico y el tratamiento oportuno. Predecir con precisión el riesgo de EH y otorgar una intervención temprana a estos pacientes, puede retrasar o, inclusive, detener la progresión de la enfermedad. Sin embargo, los factores de riesgo para desarrollar EH no se reportan de manera uniforme en todos los países y la capacidad predictiva de estos modelos aún se desconoce. De esta forma, no se satisfacen las necesidades clínicas para un abordaje correcto. En los últimos años, diversos investigadores han construido modelos de predicción de riesgo para el desarrollo de EH con base en las características de la población local y los datos epidemiológicos.

El propósito de los modelos de predicción de riesgos es estimar la probabilidad de que ocurra un evento en un individuo. Estos modelos se dividen en modelos de diagnóstico, que evalúan la presencia o ausencia de una enfermedad o síntoma, y modelos de pronóstico, que determinan si un resultado específico ocurrirá en el futuro. Para evaluar la efectividad de estos modelos, se emplean métricas como el grado de discriminación y calibración.

Un buen grado de discriminación indica que el modelo puede precisamente distinguir la población de alto riesgo con diferentes niveles de riesgo. La exactitud es una métrica clave, donde un valor de área bajo la curva (AUC) de 0.50 sugiere poder predictivo pero discriminación deficiente, 0.51 a 0.70 indica baja discriminación, 0.71 a 0.90 señala una discriminación buena, y valores superiores a 0.90 indican una discriminación alta. Además, la sensibilidad refleja la capacidad de detectar correctamente a pacientes con diagnóstico positivo (tasa de verdaderos positivos), mientras que la especificidad indica la capacidad de determinar correctamente a personas libres de la enfermedad (tasa de verdaderos negativos).

En términos de construcción de modelos, existen dos categorías: modelos de algoritmos estadísticos tradicionales y modelos de algoritmos de aprendizaje automático. Los modelos estadísticos tradicionales, como la regresión logística y los modelos de regresión de riesgo proporcional de Cox, se basan en el análisis estadístico de factores de riesgo. Sin embargo, la diversidad en la construcción de modelos, la falta de consistencia en los indicadores predictivos y las variaciones en la evaluación y población aplicable generan una brecha entre los resultados de la predicción y la realidad.

Los biomarcadores sanguíneos juegan un papel importante en la predicción del riesgo de pacientes con cirrosis. El más destacado es el puntaje del Modelo de Enfermedad Hepática Terminal (MELD), utilizado para la asignación de órganos en la mayor parte del mundo, que se actualizó recientemente para reducir las disparidades. Es un modelo matemático de predicción de la supervivencia de una persona con enfermedad hepática basado en simples valores de laboratorio rutinarios (bilirrubina, INR y creatinina). Es más objetivo y más preciso que la



clasificación de *Child-Pugh*. Va de 6 a 40; a menor puntaje, mejor pronóstico. El puntaje MELD puede predecir la encefalopatía hepática manifiesta (EHM), ya que refleja una función hepática más deficiente, pero puede usarse mejor como complemento en combinación con otras herramientas o biomarcadores.

Al enfocarnos en la predicción de la encefalopatía hepática mínima (EHM), el biomarcador más evidente es el amoníaco, dado su papel clave en la fisiopatología de la EH. Un análisis retrospectivo secundario de datos provenientes de un estudio aleatorizado sobre fenilbutirato de glicerol, que incluyó a 178 pacientes, reveló que el riesgo y la frecuencia de episodios de EH estaban correlacionados con los niveles de amoníaco tanto al inicio como durante el estudio. Además, se observó un notorio aumento en el riesgo de EH cuando los niveles superaban 1.5 veces el límite superior normal. Investigaciones lideradas por Tranah y su equipo arrojaron resultados similares en un estudio multicéntrico y una validación más pequeña, demostró que niveles elevados de amoníaco no sólo se asociaban con el desarrollo de EH, sino también con una mayor frecuencia de hospitalizaciones y mortalidad relacionada con el hígado. Actualmente, este mismo grupo está explorando si la medición de amoníaco es beneficiosa para predecir la EHM, incluso en pacientes con o sin encefalopatía de cambios mínimos (ECM) al inicio del estudio. No obstante, es importante reconocer que la medición de amoníaco puede ser complicada en la práctica diaria, ya que para una interpretación precisa, se requieren análisis previos adecuados: la extracción de sangre debe realizarse sin torniquete, el transporte debe efectuarse en hielo y el análisis de la sonda debe llevarse a cabo en un periodo de tiempo breve.

Otro requisito previo en la fisiopatología de la EH es la presencia de inflamación sistémica. En consecuencia, los marcadores de inflamación sistémica se relacionan no sólo con la presencia de ECM, sino también con su desarrollo. Un estudio realizado en pacientes sin historial previo de EHM reveló que niveles séricos de IL-6 superiores a 6 pg/mL identificaron a aquellos con un primer episodio de ECM en el primer año de seguimiento con una sensibilidad de > 90%. Sin embargo, este descubrimiento aún no ha sido validado externamente, y los marcadores inflamatorios, como la IL-6, podrían no ser apropiados para todos los pacientes con cirrosis, ya que condiciones inflamatorias crónicas podrían distorsionar los resultados. También existen otros posibles biomarcadores sanguíneos, como cadenas ligeras de indol o neurofilamentos, que están

disponibles para la detección de EH, aunque aún no han sido validados para predecir la encefalopatía. Recientemente, estudios de ADN genómico extraído de sangre periférica y genotipado KIR/HLA mediante PCR-SSO han indicado que la disminución de KIR2DL3+ podría considerarse un factor de protección, mientras que la ausencia del epítipo C1+ y el genotipo C2C2 podrían ser factores de susceptibilidad para su desarrollo.

Dado que la EH tiene un impacto importante en la vida diaria de los pacientes afectados, no es sorprendente que los cuestionarios de calidad de vida parezcan tener mérito para identificar a los pacientes con ECM, y también se ha demostrado que identifican a los pacientes con mayor riesgo de EHM en el futuro. Nabi y cols. desarrollaron una puntuación fácil de usar (*Sickness Impact Profile* [SIP] CHE) basada en la edad, el género y las respuestas a cuatro preguntas del SIP, un cuestionario genérico de calidad de vida, que fue capaz de detectar pacientes con EHM con una sensibilidad y especificidad de 80 y 79%, respectivamente. Si bien este estudio no evaluó el valor predictivo de la puntuación SIP CHE con respecto a la predicción de EHM, un estudio de validación danés pudo demostrar que la puntuación SIP CHE tenía una sensibilidad de predicción de 87% para futuros episodios de EHM. Otro estudio alemán eligió un enfoque comparable para desarrollar y validar la puntuación *Clinical Covert* HE (puntuación CCHE), que comprende las variables ascitis, antecedentes de OHE, niveles séricos de albúmina, el subdominio de actividad del cuestionario de EH crónica y el rendimiento en ANT. En una comparación directa publicada posteriormente entre diferentes estrategias de prueba, los resultados patológicos en la puntuación CCHE incluso superaron a PHES o frecuencia crítica de centelleo en la predicción de un primer episodio de EHM. Sin embargo, estos datos están limitados por la falta de validación fuera de Alemania. Un estudio de Tapper y cols. utilizó un enfoque diferente al desarrollar la puntuación BABS con base en una cohorte poblacional de pacientes con cirrosis. La puntuación se basa en la bilirrubina, la albúmina y el uso de estatinas y betabloqueantes no selectivos (BABS). Una ventaja del BABS sobre las dos puntuaciones anteriores es que fue diseñado principalmente para predecir EHM. Se desarrollaron tanto un modelo de referencia como uno longitudinal. El primero proporciona un riesgo EHM a 5 años, el segundo genera un riesgo EHM anual. Dependiendo de los puntos asignados derivados de los cuatro predictores, los pacientes se



estratifican en tres grupos de riesgo con un riesgo creciente de EHM. Respecto al modelo longitudinal, los pacientes con una puntuación ≤ 0 tenían un riesgo de EHM anual de 6%, mientras que los pacientes con una puntuación ≥ 1 tenían un riesgo de EHM anual de 25%. Es importante destacar que la puntuación se desarrolló en una cohorte predominantemente masculina (> 98%).

Tapper y cols. desarrollaron también un modelo para predecir el riesgo de EHM a 12 meses basado en la puntuación del modelo de enfermedad hepática terminal de sodio (MELDNa), el impacto en la calificación de actividad del cuestionario de deterioro de la actividad laboral, la productividad, la posición de silla dentro 30 segundos y la escala corta de calidad de vida relacionada con la salud (puntuación MASQ-HE) en forma 8 en una cohorte prospectiva de 294 pacientes con cirrosis. La puntuación MASQ-HE proporcionó un área bajo la característica operativa del receptor de 0.82 con respecto al desarrollo de EHM a los 12 meses y un área excelente bajo la característica operativa del receptor de 0.92 en términos de hospitalización asociada a EH.

Takikawa aplicó un análisis de regresión logística para construir un modelo predictivo del riesgo de desarrollar EH, y los hallazgos sugieren que la edad avanzada, el tiempo de protrombina prolongado y la bilirrubina sérica total elevada pueden usarse como predictores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad. Aunque la especificidad de este estudio fue muy alta, su sensibilidad fue baja, lo que indica que la inclusión de los factores anteriores por sí solos no fue suficiente para predecir el desarrollo de EH. En 2019, Labenz utilizó antecedentes de EHM, antecedentes de EH, proteína C reactiva, albúmina, puntuación MELD e interleucina 6 sérica (IL-6) como predictores para establecer un modelo de predicción para validar el valor predictivo de la IL-6, así como para identificar la aparición de EH, y los resultados mostraron que el rendimiento predictivo mejoró sustancialmente (AUC de 0.931).

A diferencia del modelo de regresión logística, el modelo de regresión de riesgo proporcional de Cox utiliza el resultado de supervivencia y el tiempo de supervivencia como variables dependientes, lo que permite el análisis simultáneo de los efectos de numerosos factores sobre la supervivencia para estudiar la incidencia en diferentes momentos. Tapper utilizó datos demográficos, clínicos, de laboratorio y farmacológicos para construir un modelo predictivo del riesgo de desarrollar EH basado

en el modelo de regresión de riesgo proporcional de Cox, y el modelo de predicción final consistió en cuatro predictores: albúmina, bilirrubina, uso o no de estatinas y uso selectivo de betabloqueantes. El modelo se validó y obtuvo un ACU de 0.73, lo que indica un alto grado de discriminación.

Mediante el método de regresión logística se desarrolló un modelo de nomograma para predecir el riesgo de desarrollar EH en pacientes con cirrosis descompensada, los resultados mostraron que el modelo funcionó bien en términos de diferenciación, calibración y aplicabilidad clínica y puede usarse en la práctica clínica. Los resultados obtenidos en este estudio sugirieron que la edad, la diabetes *mellitus* (DM), la ascitis, la peritonitis bacteriana espontánea (PBE), la glutamato aminotransferasa (ALT) anormal y el potasio (K) en sangre anormal son factores de riesgo (predictores) para el desarrollo de EH. Estos predictores finalmente se ingresaron en el análisis posterior y se utilizaron para construir el modelo de nomograma. Se incluyó tanto el potasio como el sodio en los posibles factores de riesgo, y después del análisis estadístico, la diferencia en el potasio fue estadísticamente significativa ($P < 0.05$), mientras que la diferencia en el sodio no fue estadísticamente significativa ($P > 0.05$), por lo que finalmente sólo el potasio formó parte como factor independiente en el modelo de nomograma para la predicción del riesgo de EH. La hipocalcemia se define como una concentración sérica de potasio inferior a 3.5 mmol/L, que se encuentra comúnmente en pacientes con cirrosis hepática, especialmente cuando se combina con ascitis, diuresis, vómitos y diarrea. La hipocalcemia puede provocar alcalosis metabólica, que a su vez promueve la aparición de EH.

En este estudio, se utilizó la curva ROC para evaluar la capacidad predictiva del modelo y se calculó el área bajo la curva ROC para evaluar el rendimiento del modelo. La precisión del modelo se evaluó trazando la curva de calibración. El beneficio clínico del modelo se evaluó mediante análisis de curva de decisión (DCA). DCA es un método para evaluar modelos de predicción calculando el beneficio clínico neto. Los resultados del DCA mostraron que el modelo de predicción de riesgos establecido en este estudio tuvo un buen beneficio clínico tanto en el conjunto de entrenamiento como en el conjunto de validación en comparación con dos escenarios clínicos extremos (es decir, todos los pacientes fueron tratados o ninguno de ellos fue tratado). Esto validó aún más el buen rendimiento y el alto valor de este modelo en el trabajo clínico práctico.



En resumen, este estudio demostró que la edad mayor de 55 años, la diabetes, la ascitis, la peritonitis bacteriana espontánea, la ALT anormal y la concentración anormal de potasio en sangre son factores de riesgo independientes (predictores) para el desarrollo de EH en pacientes con cirrosis, y estos seis indicadores son muy significativos para identificar el riesgo de desarrollar EH en pacientes con cirrosis descompensada. El modelo de nomograma de predicción de riesgo basado en los factores de riesgo anteriores puede predecir de manera efectiva y conveniente el riesgo de desarrollar EH en pacientes con cirrosis descompensada. Este modelo puede ayudar a los médicos a identificar oportuna y tempranamente a los pacientes con alto riesgo de desarrollar EH, para intervenir tempranamente y prevenir la progresión de la enfermedad a tiempo.

En relación con la EH encubierta o de cambios mínimos (ECM), la cual impacta adversamente los resultados clínicos en pacientes con cirrosis hepática, es conocido que su diagnóstico resulta desafiante, requiriendo pruebas psicométricas y la frecuencia crítica de centelleo, entre otros métodos. Con el propósito de establecer un modelo de predicción simple para la ECM basado en parámetros bioquímicos sanguíneos, se llevó a cabo un estudio retrospectivo que incluyó a 439 pacientes evaluados para detectar ECM mediante pruebas neuropsiquiátricas entre enero de 2011 y junio de 2019. En este estudio, se desarrolló una puntuación simple para la ECM (sECM), asignando 1 punto por hipoalbuminemia (≤ 3.5 g/dL) e hiperamonemia (≥ 80 μ g/dL). La asociación entre la puntuación sECM y la presencia de ECM o la EHM fue evaluada mediante regresión logística y modelos de regresión de riesgo competitivos de *Fine-Gray*.

De 381 pacientes elegibles, a 79 (21%) se les diagnosticó ECM. La distribución de las puntuaciones sECM fue de 48% con 0 puntos, 33% con 1 punto y 19% con 2 puntos. Los pacientes con una puntuación sECM ≥ 1 punto tuvo una mayor prevalencia de ECM que aquellos con una puntuación sECM de 0 (27% frente a 14%, $P = 0.002$). Un valor de corte de 1 punto mostró una alta capacidad discriminativa para identificar ECM, con una sensibilidad de 0.67, especificidad de 0.56, valor predictivo positivo de 0.27 y valor predictivo negativo de 0.86. Durante la mediana del periodo de seguimiento de 2.2 años, 58 (15%) pacientes desarrollaron ECM. El análisis multivariado mostró que la puntuación sECM ≥ 1 (índice de riesgo de subdistribución [SHR], 2.69; intervalo de

confianza [IC] de 95%, 1.41-5.15) y ECM (SHR, 2.17; IC de 95%, 1.26-3.73) predijeron de forma independiente la ECM. Los resultados anteriores permitieron concluir que la puntuación sECM es un modelo de detección útil para identificar pacientes con ECM y predecir la aparición de EHM.

En conclusión, el panorama actual nos muestra la existencia de diversas puntuaciones compuestas diseñadas para la detección de pacientes con encefalopatía hepática encubierta (ECM) y la predicción de la encefalopatía hepática manifiesta (EHM). A pesar de estos avances, se hace evidente la necesidad imperante de llevar a cabo una validación externa adicional antes de considerar su implementación rutinaria en la atención clínica. Las variaciones significativas entre distintas poblaciones destacan la importancia de asegurar la generalización y la efectividad de estas puntuaciones en contextos clínicos diversos. Este paso adicional en la validación contribuirá a fortalecer la confiabilidad y la aplicabilidad de estos modelos predictivos en la identificación temprana y precisa de pacientes con ECM y el pronóstico de la EHM.

Lecturas recomendadas

1. Rudler M, Weiss N, Bouzib C, *et al*. Diagnosis and Management of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2021; 25: 393-417. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2021.01.008>
2. Kremers WK, van IJperen M, Kim WR, *et al*. MELD score as a predictor of pretransplant and posttransplant survival in PPTN/UNOS status 1 patients. *Hepatology* 2004; 39: 764.
3. Mellinger JL, Volk ML. Multidisciplinary management of patients with cirrhosis: a need for care coordination. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 11: 217-223. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
4. Nabi E, Thacker LR, Wade JB, *et al*. Diagnosis of Covert Hepatic Encephalopathy without Specialized Testing: A Longitudinal Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12 (8): 1384-1389. e2. Published online 2013 Dec 19. Doi: 10.1016/j.cgh.2013.12.020
5. Schomerus H, Hamster W. Quality of life in cirrhotics with minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2001; 16: 37-41. [PubMed] [Google Scholar].
6. Wunsch E, Szymank B, Post M, *et al*. Minimal hepatic encephalopathy does not impair health-related quality of life in patients with cirrhosis: a prospective study. *Liver Int* 2011; 31: 980-984.





Capítulo 4

El metabolismo del amonio y su importancia
en el desarrollo de la encefalopatía hepática.
Interacción hígado, músculo y riñón

4. El metabolismo del amonio y su importancia en el desarrollo de la encefalopatía hepática. Interacción hígado, músculo y riñón

Dr. Diego Sepúlveda González

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Tec de Monterrey

Dr. Luis Garrido Treviño

Adscripción: *Baylor Scott & White Research Institute*, Dallas, TX, US

Dr. Francisco Bosques Padilla

Facultad de Medicina, UANL, Monterrey, Nuevo León, México

Abreviaturas: EEG: Electroencefalograma; EH: Encefalopatía hepática; LOLA: L-ornitina L-Aspartato; NMDAR: Receptor N-Metil-D-Aspartato; RONS: Especies reactivas de oxígeno y nitrógeno; TIPS: Derivación portosistémica intrahepática transyugular

Palabras clave: Encefalopatía hepática, amonio, amoniaco, fisiopatología

Epidemiología

La encefalopatía hepática (EH) es un síndrome neuropsiquiátrico frecuente en pacientes con cirrosis. Se caracteriza por causar un espectro de alteraciones neurocognitivas y motoras que van desde cambios en el ciclo de sueño hasta el coma.¹

En lo que respecta a epidemiología, 30-40% se encuentra en riesgo de padecer un cuadro de EH en el curso de su enfermedad.² Los pacientes con EH tienen mayor probabilidad de tener accidentes de tránsito,³ caídas y fracturas comparado con la población general.⁴ La supervivencia a 1 y 5 años en pacientes con cirrosis y EH manifiesta es de 36 y 15%, respectivamente.²

En el siguiente apartado se abordará el rol del amonio, la principal toxina implicada en el desarrollo de la encefalopatía hepática.

Fisiopatología de la EH

Metabolismo del amoniaco

La fisiopatología de la EH implica varios procesos de hiperamonemia, estrés oxidativo cerebral, inflamación sistémica y edema de astrocitos.

El amoniaco es un producto derivado del metabolismo de las sustancias nitrogenadas (i.e. proteínas).⁵ Su presentación en soluciones acuosas es en forma gaseosa disuelta (NH₃, amoniaco) y en forma iónica (NH₄, amonio),⁶ aunque en varios textos

lo utilizan de manera intercambiable. Este se produce en el intestino delgado a través de la glutaminasa en los enterocitos, y en el intestino grueso mediante la microbiota. Posterior a su ingreso a la circulación sistémica, su principal vía de metabolismo es hepática. Los hepatocitos periportales eliminan el amoniaco de la circulación al convertirlo en urea. El amoniaco que no es convertido en urea se procesa por los hepatocitos perivenosos, los cuales lo utilizan como sustrato para la formación de glutamina mediante la glutamina sintetasa.⁷

En un paciente con cirrosis, la disminución de hepatocitos funcionales compromete la depuración de toxinas, dando lugar a hiperamonemia. Además, este tipo de pacientes por lo general vienen acompañados de malnutrición que los predispone a una falla en el ciclo de la urea a expensas de deficiencias de aminoácidos como alanina, ornitina y arginina.⁸ Los niveles elevados de amoniaco se desplazan hacia otros órganos, como los miocitos, los astrocitos y las células renales, donde experimentan un proceso metabólico similar. La glutamina sintetasa degrada el amoniaco y lo utiliza para la conversión de glutamato a glutamina en dichas células. La elevada concentración de glutamina intracelular en los astrocitos resulta en un aumento de la presión oncótica. Como mecanismo compensatorio, los astrocitos liberan sustancias osmóticamente activas, como el mioinositol. A largo plazo, esta compensación resulta insuficiente, conduciendo a la acumulación de líquido intraastrocítico y la consiguiente formación de edema cerebral.⁷ Los pacientes que padecen sarcopenia tienen menor capacidad de convertir amoniaco a glutamina en sus miocitos, haciendo que haya un aumento de hiperamonemia y consecuentemente un incremento del riesgo de desarrollar EH.⁵



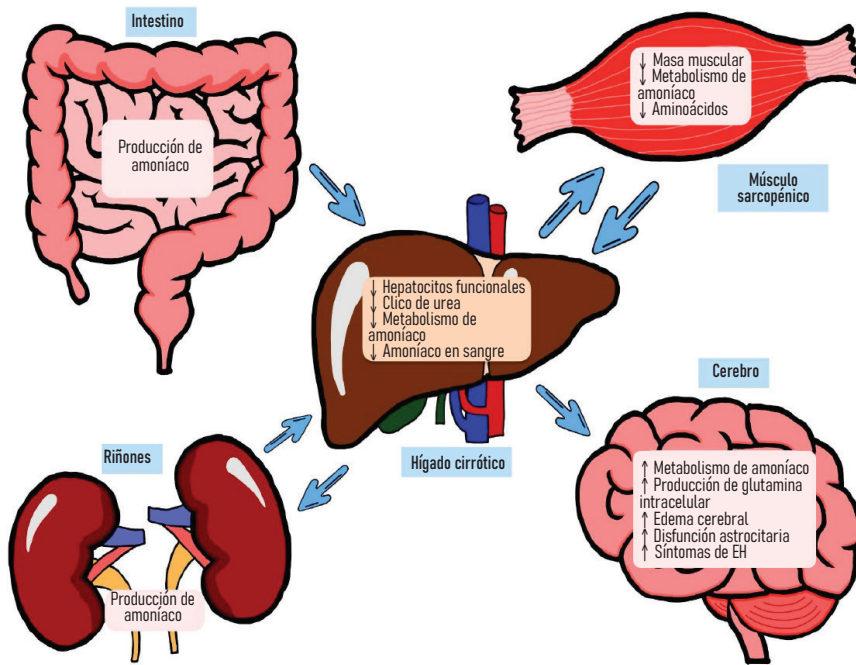
El riñón también tiene un rol en la patogénesis de EH. Un riñón sano tiene la habilidad de controlar los niveles de amonio y glutamina. Este se deshace del amoniaco a través de la formación de glutamina, con las enzimas tubulares renales. Aunque es una función muy útil, esta puede llegar a ser algo limitada. El comportamiento del riñón va a depender del estado clínico del paciente. En presencia de balance electrolítico y normocalemia, el riñón va a absorber aproximadamente la mitad de la glutamina sérica y utilizarla para la producción de enzimas. En presencia de acidosis o hipocalcemia, la glutaminasa renal aumenta para utilizar la glutamina para la excreción de protones y/o la reabsorción de potasio. Adversamente, la utilización de glutamina para esta función genera amonio, que ulteriormente acaba en la circulación sistémica. Esto sucede a través de un canal antipor-

tador de potasio/hidrógeno, que saca protones al lumen y reabsorbe potasio. El protón excretado es producto del metabolismo de glutamina y la conversión de amonio a amoniaco, resultando en acidificación de orina y elevación de amoniaco en la sangre.⁸ El metabolismo del amoniaco se resume en la figura 1.

Estrés oxidativo y neurotransmisión

La hiperamonemia no es la única causa de estrés para los astrocitos. Diversos estudios han demostrado que citocinas inflamatorias, la hiponatremia y el uso de benzodiazepinas desempeñan un papel significativo. Estos agentes inducen alteraciones en las proteínas postraduccionales y cambios en la expresión génica que afectan la señalización y sinapsis neuronal, además de que inducen a la senescencia.⁷

Figura 1. Origen multisistémico de la hiperamonemia



En la EH, varios órganos están implicados en el desarrollo de la hiperamonemia. Los intestinos y los riñones van a encargarse de producir amoniaco. El hígado y los músculos van a disminuir su capacidad de metabolizar el amoniaco. Todo el exceso se irá a los astrocitos para ser metabolizado a glutamina. El exceso de glutamina intraastrocitaria llevará a edema cerebral, subsecuentemente provocando los síntomas de EH.



La despolarización y tensión mecánica en la membrana neuronal, inducidas por los factores precipitantes mencionados, activan el receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDAR), resultando en la elevación de los niveles intracelulares de calcio en el astrocito y la generación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (RONS). Las RONS desencadenan cambios sustanciales en la célula, provocando desequilibrios en la homeostasis proteica y promoviendo la degradación mitocondrial (mitofagia). También participan en la inducción de la senescencia a través de la oxidación del ARN y la activación de p53, un regulador clave del ciclo celular. Además, las RONS contribuyen a la inflamación de los astrocitos mediante la catálisis del cotransportador Na⁺-K⁺-2Cl⁻ (NKCC1).⁷

La neuroinflamación asociada a EH induce un aumento en la captación de glutamato y sodio por parte de los astrocitos cerebelosos. La incorporación de sodio y glutamato intracelular resulta en la expulsión de GABA al espacio extracelular. La elevación del nivel extracelular de GABA se correlaciona con la manifestación de incoordinación motora. Además, estudios en modelos animales han evidenciado niveles elevados de factores proinflamatorios (TNFα, IL-1β) en el hipocampo, sugiriendo un vínculo con el deterioro cognitivo. La elevación de estas

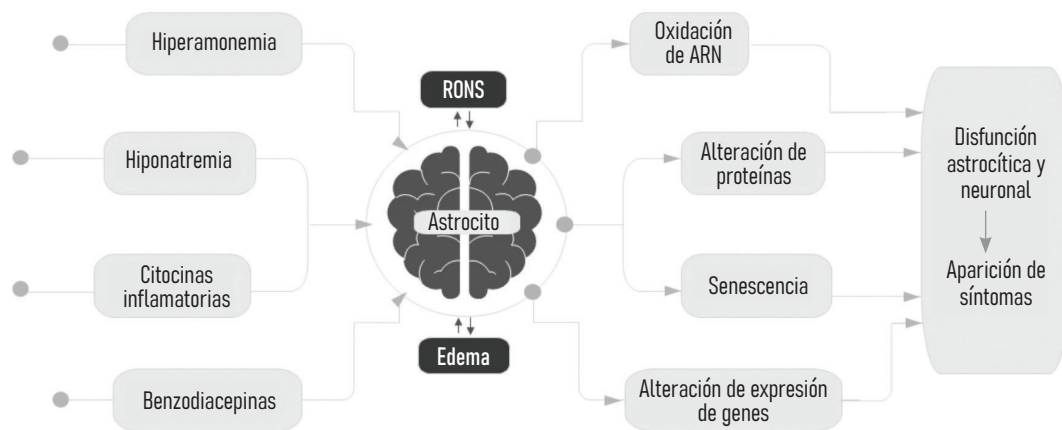
citocinas refleja un estado de inflamación sistémica estrechamente ligado a la fisiopatología de EH. Una alteración del sistema inmune promueve la expansión y proliferación de células TH17, TH22 y CD4, así como las citocinas inflamatorias IL-6, IL-15, IL-17, IL-18, IL-21, IL-22, TNF e IL-1β.⁷ Estas interleucinas también aumentan la difusión de amoníaco a través de la barrera hematoencefálica.⁸ Estos eventos se muestran en la figura 2.

En resumen, habrá varias alteraciones en el sistema nervioso central en EH. En la corteza motora primaria, va a haber una disminución de tono GABAérgico, además de una desaceleración en la coherencia cortico-muscular, dando lugar a retraso en la función motora. En la corteza somatosensorial primaria habrá deterioro en la sensación térmica y táctil. En la corteza occipital habrá niveles de GABA disminuidos al igual que actividad electroencefalográfica reducida, produciendo un bajo procesamiento de estímulos visuales. Últimamente, habrá menos inhibición en el cerebelo.⁷

Diagnóstico

La EH es un diagnóstico de exclusión. Se tiene que tomar en cuenta la historia clínica, las manifestaciones clínicas y algunas

Figura 2. Patogénesis de EH



Factores desencadenantes causan edema y elevación de RONS en los astrocitos. Esto lleva a oxidación de ARN, alteración de proteínas y expresión de genes, además de que induce la senescencia. Todo esto propicia a una disfunción astrocítica y neuronal, que se va a traducir a síntomas de EH.



pruebas psicométricas del paciente. La EH es un espectro de síntomas neuropsiquiátricos de carácter fluctuante que van desde alteraciones del sueño hasta manifestaciones más graves como confusión, somnolencia y coma.⁹ Debe señalarse que a pesar de ser muy relevante en la patogenia, las determinaciones de los valores de amonio en sangre se consideran de utilidad en el escenario de un evento agudo de inconciencia para hacer diagnóstico diferencial, pero rara vez se utiliza en un paciente hepatopata ya conocido que se presenta con alteraciones en su estado mental. Existen diferentes escalas (tabla 1) que clasifican a la EH dependiendo de la enfermedad subyacente, gravedad de las manifestaciones clínicas, curso temporal y existencia de factores precipitantes.¹⁰ Aunque la reproducción de hallazgos clínicos es variable, la escala de *West-Haven* (WH) es la más utilizada para englobar el espectro de manifestaciones en EH. Esta escala se divide en EH mínima, sólo detectada por estudios neuropsiquiátricos como PHES o STROOP,⁹ y progresa de grado I a IV acorde a la gravedad de la enfermedad.

Al ser un diagnóstico de exclusión se requiere descartar otras etiologías (tabla 2) mediante el uso de estudios paraclínicos y de imagen. Un nivel de amoniaco en suero normal tiene un valor predictivo negativo elevado (80%) para EH. En caso de

presentar signos neurológicos focales se realiza una resonancia magnética o tomografía computarizada de cráneo para descartar patologías o lesiones intracraneales. El electroencefalograma (EEG) es de utilidad para descartar estados epilépticos no convulsivos, así como etiologías infecciosas o tóxicas.⁹

Tratamiento

Los aspectos de tratamiento de la EH serán abordados en forma extensa en otro capítulo, pero en general están orientados a modificar las alteraciones en el metabolismo del amonio y se fundamenta en el manejo de la alteración en la consciencia, de los factores precipitantes, disminución de amoniaco y prevención de recurrencia.⁹ La administración de lactulosa combinado con rifaximina muestra un aumento de probabilidad de resolución y supervivencia, además de una disminución en días de estancia intrahospitalaria y recurrencia de EH.⁹ Una alternativa es la L-ornitina L-aspartato (LOLA) que deriva el amonio a su excreción por vía renal.¹¹ En enfermedad refractaria a tratamiento convencional, se puede utilizar trasplante de microbiota fecal, soporte hepático extracorpóreo y finalmente trasplante de hígado; esta última muestra elevadas tasas de mejora en el funcionamiento cognitivo.¹²

Tabla 1. Clasificaciones de la encefalopatía hepática¹⁰

Enfermedad subyacente	Gravedad de la enfermedad (SONIC)	Gravedad de la enfermedad (<i>West-Haven</i>)	Curso temporal	Factores precipitantes
Tipo A: Resultado de falla hepática aguda	Encubierta: Todavía no hay desorientación o asterixis. Incluye mínima y grado I de <i>West-Haven</i>	Mínima: Se logran ver alteraciones en pruebas psicométricas, pero no hay evidencia clínica de alteraciones mentales	Episódica	Ausentes: Que ocurre de manera espontánea
Tipo B: Resultado de <i>bypass</i> portosistémico	Manifiesta: Ya hay desorientación y/o asterixis. Incluye grado II-IV de <i>West-Haven</i>	Grado I: Presencia de síntomas como ansiedad y alteraciones del sueño, de la memoria y del estado de alerta	Recurrente: Episodios de EH que ocurren en 6 meses o menos	Presentes: Que ocurre secundario a algo (ej. infecciones, sangrados digestivos, sobreuso de diuréticos, desórdenes electrolíticos, etcétera)
Tipo C: Resultado de cirrosis	-	Grado II: Presencia de síntomas como desorientación, apatía, cambios en la personalidad, asterixis y dispraxia	Persistente: Persistencia de alteraciones en el comportamiento	-
-	-	Grado III: Presencia de confusión, somnolencia y/o desorientación grave	-	-
-	-	Grado IV: Coma	-	-



Tabla 2. Diagnósticos diferenciales de encefalopatía hepática⁹

Diagnóstico diferencial	Contexto	Confirmación de diagnóstico
Epilepsia o estados epilépticos	Antecedentes de epilepsia o convulsiones espontáneas	Diagnóstico de epilepsia por EEG
Encefalopatía inducida por drogas	Antecedente de consumo inadecuado de drogas	<i>Antidoping</i> o cuantificación de droga en sangre
Síndrome de mielinolisis central pontina	Alteraciones fluctuantes de natremia. Se puede presentar con paresia facial y tetraparesia	Aumento rápido de la natremia, monitorizada con electrolitos séricos. Lesione pontinas en RM
Infarto isquémico/hemorragico cerebral	Antecedentes de hipertensión y/o riesgo cardiovascular elevado	Lesiones en RM
Síndrome de abstinencia alcohólica	Antecedente de consumo elevado de alcohol. Caracterizado por alteraciones de la consciencia y síntomas simpáticos	Basado en cuadro clínico y antecedente de alcoholismo
Deficiencia de vitamina B1 (tiamina)	Antecedente de desnutrición o alcoholismo. Se puede presentar con alteraciones de la consciencia u anomalías oculomotoras	Basado en cuadro clínico y cuantificación de tiamina en sangre

Referencias bibliográficas

- Dellatore P, Cheung M, Mahpour NY, *et al.* Clinical Manifestations of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2020; 24: 189-196.
- Elsaid MI, Rustgi VK. Epidemiology of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2020; 24: 157-174.
- Bajaj JS, Hafeezullah M, Hoffmann RG, *et al.* Minimal Hepatic Encephalopathy: A Vehicle for Accidents and Traffic Violations. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1903-1909.
- Yeh KT, *et al.* Hepatic encephalopathy increases the risk of hip fracture: a nationwide cohort study. *BMC Musculoskelet Disord* 2020; 21: 779.
- Higuera-de-la-Tijera F, *et al.* Visión actual sobre el diagnóstico y los cuidados integrales en la encefalopatía hepática. *Rev Gastroenterol México* 2023; 88: 155-174.
- Rose CF, *et al.* Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol* 2020; 73: 1526-1547.
- Häussinger D, *et al.* Hepatic encephalopathy. *Nat Rev Dis Prim* 2022; 8: 43.
- Tapper EB, Jiang ZG, Patwardhan VR. Refining the Ammonia Hypothesis. *Mayo Clin Proc* 2015; 90: 646-658.
- Rudler M, Weiss N, Bouzbib C, *et al.* Diagnosis and Management of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2021; 25: 393-417.
- Vilstrup H, *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: Vilstrup, *et al.* *Hepatology* 2014; 60: 715-735.
- Mahpour NY, Pioppo-Phelan L, Reja M, *et al.* Pharmacologic Management of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2020; 24: 231-242.
- Weir V, Reddy KR. Nonpharmacologic Management of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2020; 24: 243-261.





Capítulo 5

Otros mecanismos en el desarrollo
de la encefalopatía hepática



5. Otros mecanismos en el desarrollo de la encefalopatía hepática

Dr. Jorge Emilio Lira Vera

Clínica Potosina de Enfermedades Hepáticas y Digestivas. Hospital Ángeles San Luis Potosí, San Luis Potosí, SLP, México
Clínica de Gastroenterología y Hepatología, División de Medicina Interna. Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", San Luis Potosí, SLP, México

Dra. Catherine Esther Cardona Trabado

Unidad de Terapia Intensiva. Hospital Ángeles San Luis Potosí, San Luis Potosí, SLP, México

La encefalopatía hepática (EH) es una disfunción cerebral causada por insuficiencia hepática y/o derivación portal-sistémica, que se manifiesta como un amplio espectro de anomalías neurológicas y/o psiquiátricas, que van desde alteraciones subclínicas hasta coma.¹ Esta descompensación hepática confiere alta tasa de mortalidad, independientemente de la gravedad de la enfermedad hepática subyacente. Aunque la fisiopatología no está completamente esclarecida, se postula que un componente importante es la alteración del metabolismo del amonio, causada por disfunción hepática intrínseca grave acompañada de cortocircuitos portosistémicos que conducen a la desviación de la sangre portal a la circulación sistémica antes de su depuración. El exceso de amonio plasmático que atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE) potencia el edema cerebral y el mal funcionamiento de los astrocitos, lo que da lugar al desarrollo de la EH. Por este papel tan importante, el amonio sigue siendo el protagonista en la patogenia de la EH. Sin embargo, la falta de correlación consistente entre las manifestaciones clínicas y los niveles de amonio significa que otros factores son importantes en el desarrollo de la EH.²

La contribución de estos factores diferentes al amonio, que también son fundamentales en mayor o menor medida para el desarrollo de la EH, puede ser ampliamente variable (figura 1). Agentes diferentes al amonio incluyen citoquinas inflamatorias que causan inflamación/estrés oxidativo, compuestos similares a las benzodiazepinas y manganeso, que actuando solos o en combinación causan deterioro neuronal funcional y alteración de la BHE. También hay una extensa lista de toxinas intestinales derivadas de cambios en la microbiota que se acumulan en presencia de disfunción hepática, muchas de las cuales pueden entrar en el cerebro. Además, estudios de autopsias y en modelos animales han implicado cambios en los sistemas neurotransmisores, como

neuroesteroides, monoaminas y opioides en el hipocampo y la corteza frontal.³

El propósito del presente capítulo es describir la repercusión fisiopatológica de los factores diferentes al amonio que están implicados en el desarrollo de la EH (figura 2). Por tanto, los blancos que son afectados directamente por la hiperamonemia, así como sus consecuencias, no serán abordados en este texto.

Inflamación sistémica y estrés oxidativo

Evidencia reciente ha resaltado el efecto sinérgico de la hiperamonemia y la inflamación sistémica y estrés oxidativo. Los pacientes con inflamación sistémica, signos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y/o niveles elevados de citoquinas proinflamatorias (como factor de necrosis tumoral- α e interleucina-6) son propensos a desarrollar EH en presencia de hiperamonemia.⁴

Microbiota

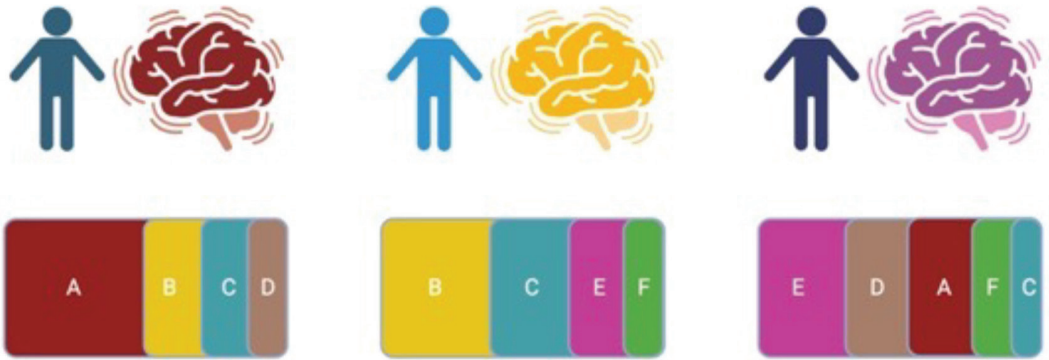
La sobreproducción de amonio en el intestino juega un papel clave en el desarrollo de EH dado que su desarrollo se relaciona con la absorción de sustancias nitrogenadas provenientes del intestino. Los pacientes con cirrosis tienen una capacidad reducida para eliminar los antígenos bacterianos procedentes del tracto gastrointestinal. Además, los daños en la barrera intestinal provocan una mayor tasa de translocación de bacterias intestinales, lo que produce patrones moleculares asociados a patógenos, que interactúan con las células de Kupffer y provocan la activación de la respuesta inmunitaria y la inflamación sistémica.⁵

Alcohol

El alcohol es una causa común de cirrosis y una neurotoxina directa, se considera un factor precipitante clásico de EH en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada de

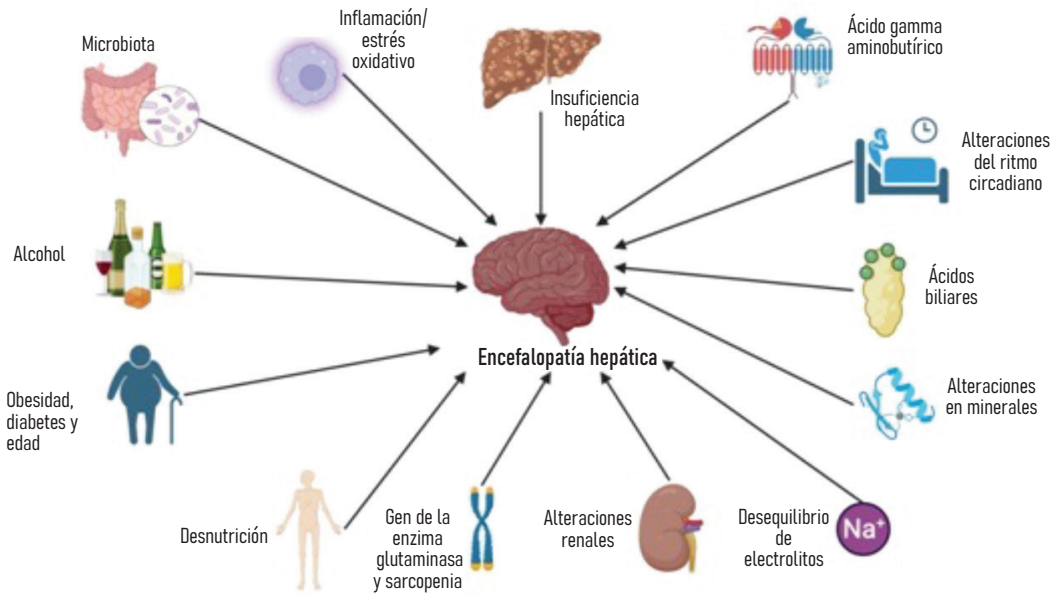


Figura 1. Fisiopatología multifactorial de la encefalopatía hepática



Se ilustra cómo en cada individuo los factores patogénicos que llevan al desarrollo de encefalopatía hepática pueden tener una contribución variable. *A)* Grado de hiperamonemia. *B)* Gravedad de la enfermedad hepática. *C)* Grado de estrés oxidativo e inflamación sistémica. *D)* Gravedad del evento precipitante. *E)* Comorbilidades asociadas. *F)* Edad. Creada con BioRender.com.

Figura 2. Fisiopatología multifactorial de la encefalopatía hepática



El amonio desempeña un papel importante en la patogenia de la encefalopatía hepática. Sin embargo, la falta de correlación consistente entre las manifestaciones clínicas y los niveles de amonio significa que otros factores son importantes en el desarrollo de la encefalopatía hepática. Creada con BioRednder.com.



cualquier etiología. Los estudios *post-mortem* han revelado mayor evidencia de lesión estructural cerebral en los sujetos fallecidos por cirrosis secundaria al consumo de alcohol, en comparación con otras etiologías. Estos cambios pueden repercutir en la evaluación de estos pacientes cuando se utilizan pruebas neuropsicométricas para diagnosticar la EH oculta. En escenarios agudos, en los que los pacientes parecen clínicamente confusos, el síndrome de abstinencia de consumo de alcohol y el síndrome de Wernicke-Korsakoff pueden dificultar el diagnóstico de la EH. Sin embargo, la pérdida de orientación en el espacio y el tiempo rara vez es un rasgo del síndrome de abstinencia de consumo de alcohol, pero es una característica de la EH manifiesta.⁶

Obesidad, diabetes y edad

La diabetes se asocia con frecuencia al desarrollo de cirrosis, y los estudios clínicos sugieren que el riesgo de desarrollar EH es significativamente mayor en estos pacientes, especialmente cuando existe obesidad.⁷ Del mismo modo, el riesgo de EH es mayor con el envejecimiento.⁸ Los mecanismos que originan el mayor riesgo de EH en estas poblaciones no están claros, pero es probable que se deban al empeoramiento de la enfermedad cerebrovascular, la inflamación sistémica, el estrés oxidativo y el efecto de la senectud.⁹

Desnutrición y sarcopenia

El musculoesquelético ha sido considerado como el segundo regulador de la detoxificación del amonio. Los miocitos lo metabolizan incorporándolo a la glutamina mediante la glutamina sintetasa (GS), una enzima esencial en el metabolismo del nitrógeno, aunque su actividad en el músculo es baja. De esta manera, la depuración de amonio y la producción de glutamina pueden superar la falta de metabolismo hepático, pero la sobreproducción de amonio en otros sitios no permite que esta vía complementaria sea suficiente. La desnutrición en el paciente con cirrosis y su pérdida de masa muscular perpetúan y empeoran el desarrollo de EH. La sarcopenia se define como la pérdida de masa, fuerza y función del musculoesquelético. En los pacientes con cirrosis se asocia a mayor mortalidad, mayor tasa de complicaciones (incluyendo EH) y peor calidad de vida. Incluso, confiere peor pronóstico en los pacientes que la presentan y se someten a trasplante hepático. Adicionalmente, el catabolismo por sí mismo genera exceso de glutamina en la

circulación, lo que producirá más amonio a nivel intestinal y renal.¹⁰ La masa muscular de los pacientes con cirrosis tiene una expresión incrementada de miostatina, o factor de crecimiento y diferenciación,⁸ que tiene propiedades inhibitorias de generación y crecimiento muscular gracias a su relación con el receptor para activina IIB. Se ha demostrado que esto es secundario a la acumulación intramuscular de amonio, resultando en vías de activación que contribuyen a la sarcopenia.¹¹

El manejo nutricional de los pacientes con cirrosis es un punto fundamental para el manejo de la EH. La recomendación actual es que reciban una dieta sin restricción proteica, ya que no hay evidencia que sustente que la restricción de proteínas en la dieta prevenga los episodios de EH, por el contrario, dicha restricción favorece la sarcopenia e incrementa la mortalidad.¹² Incluso, sí existe evidencia que respalda que los pacientes con cirrosis descompensada deberían recibir una mayor cantidad de proteínas en la dieta (1.2-2.0 g/kg/día), incluyendo la EH dentro de estas descompensaciones, respecto a las proteínas en la dieta de los pacientes con cirrosis compensada (1.2-1.5 g/kg/día).¹³

Gen de la enzima glutaminasa

La glutaminasa (encontrada en el intestino, riñón y neuronas) activada por fosfato cataliza la hidrólisis de la glutamina en glutamato y amonio. Sus concentraciones intestinales son mayores en pacientes con cirrosis que en sujetos sanos. Tener dos alelos largos de un microsátelite en el gen de la glutaminasa activada por fosfato (tipo renal) se correlaciona con mayores concentraciones de glutaminasa y mayor riesgo de padecer EH manifiesta. Desafortunadamente, a la fecha no existe relevancia clínica para su determinación, pues además de ser limitada a escasos centros para protocolos de estudio, no existe un tratamiento específico para este hallazgo.¹⁴

Alteraciones renales

En condiciones normales, las células tubulares proximales generan amonio a partir de glutamina y crean bicarbonato como subproducto. Los iones de amonio pueden tomar dos vías: excretarse por la orina o alcanzar la circulación sanguínea mediante la vena renal. Este último mecanismo, en personas sanas, representa la mayor parte de la concentración circulante de amonio, y su excreción hacia la vena renal puede modificarse según el estado ácido-base, los niveles de potasio y la función renal. Aunque la glutamina es el principal aminoácido tributario de



la producción de amonio, el glutamato, la glicina y la prolina también son aminoácidos implicados en este proceso. En los pacientes con cirrosis se muestra cómo la vía alterna de mayor acción para poder depurar el amonio, incluso puede llegar a depurarlo hasta en 80% en situaciones de estrés. Por ende, cambios en el estado ácido-base (como alcalosis metabólica), desequilibrio de electrolitos (especialmente hiponatremia) y lesión renal aguda o enfermedad renal crónica pueden modificar la manera en la que los riñones depuran el amonio.¹⁵

Desequilibrio de electrolitos

Existe una relación lineal de riesgo entre los bajos niveles séricos de sodio y el riesgo de padecer EH. Los pacientes con cirrosis presentan a menudo hiponatremia por dilución, que interfiere con otros mecanismos patogénicos de la EH, en particular los centrados en los efectos osmóticos del amonio. Esta hiponatremia dilucional es provocada por la activación persistente de la hormona antidiurética debido a la disminución del volumen arterial efectivo relacionado con la vasodilatación esplácnica. Cuando se perpetúa este estado se origina depleción intracelular de osmolitos orgánicos, que juegan un papel importante en la hidrorregulación intracelular. Los osmolitos presentes en los astrocitos, como el mioinositol y la taurina, proporcionan una defensa celular contra el edema y pueden aumentar o disminuir rápidamente según los sensores osmóticos. Una de las teorías del edema astrocitario es la presencia de hiponatremia crónica como factor que disminuye los osmolitos. Esto, con la permeabilidad presente en la BHE y la vulnerabilidad al ambiente hiperamonémico e inflamatorio, produce edema de bajo grado y la presencia de estrés oxidativo con disfunción de los astrocitos.¹⁶

Minerales

Los minerales desempeñan un papel importante como cofactores de numerosas reacciones enzimáticas. El manganeso (Mn) es un cofactor de la reacción enzimática de eliminación de amonio por la GS. El Mn se excreta normalmente por vía biliar, pero este mecanismo se deteriora en la enfermedad hepática crónica avanzada, conduciendo al depósito de manganeso en los ganglios basales, lo que explicaría el deterioro psicomotor asociado con la EH. Sin embargo, la razón de la acumulación de Mn en regiones cerebrales específicas y los mecanismos subyacentes a su neurotoxicidad en el contexto

de la cirrosis sigue sin resolverse. El Mn es neurotóxico y puede dañar la neurotransmisión dopaminérgica, así como causar estrés oxidativo en los astrocitos.¹⁷

El zinc (Zn) es un cofactor importante en las reacciones enzimáticas llevadas a cabo tanto en el hígado como en el músculo. A nivel molecular, se considera que la carencia de este mineral disminuye la acción de la ornitina transcarbamilasa (una enzima del ciclo de la urea) y la GS, encargadas de la eliminación del amonio en el hígado y el músculo, respectivamente.¹⁸ Se estima que hasta 95% de los pacientes con cirrosis con una puntuación MELD ≥ 15 puntos pueden tener niveles bajos de Zn, lo que correlaciona con mayor incidencia de EH en estos pacientes.¹⁹

Ácidos biliares

Los ácidos biliares son un producto del metabolismo del colesterol y se sintetizan en el hígado mediante la actividad del citocromo p450 en los hepatocitos. Recientemente se demostró la presencia de enormes concentraciones de ácidos biliares en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con cirrosis y EH. En modelos animales, se ha demostrado que las ratas con insuficiencia hepática aguda inducida por galactosamina presentan edema cerebral regional, lo que indica que la BHE ha perdido, al menos en parte, su función de barrera. En un modelo de conductos biliares ligados, se observó un aumento significativo de los ácidos biliares circulantes y compromiso de la integridad de la BHE. El aumento de ácidos biliares en la circulación también se observa durante la falla hepática aguda, la falla hepática aguda sobre crónica y la esteatohepatitis metabólica, e incluso en el LCR de pacientes con cirrosis. Por tanto, el papel directo de la bilirrubina o de los ácidos biliares en el desarrollo de la EH también debería reconsiderarse.²⁰

Alteraciones del ritmo circadiano

Los pacientes con cirrosis y EH presentan con frecuencia alteraciones del ciclo sueño-vigilia que se reflejan tanto en insomnio como en somnolencia diurna excesiva, además de alteraciones de los niveles sanguíneos de melatonina y cortisol. Dado que los astrocitos, junto con las neuronas reloj, participan en la generación de los ritmos circadianos en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, se ha sugerido recientemente que la alteración de la ritmicidad circadiana en la EH es, al menos en parte, consecuencia de la disfunción de los astrocitos.²¹



Ácido gamma aminobutírico

El ácido gamma aminobutírico (GABA) es el neurotransmisor inhibitor más común del sistema nervioso central. Se encuentra en aproximadamente 30% de las sinapsis y tiene propiedades inhibitoras de la actividad neuronal. El concepto de la implicación del GABA en la fisiopatología de la EH sugiere que un aumento de la neurotransmisión inhibitoria de GABA es probablemente la causa del deterioro de la función motora y la reducción de los niveles de conciencia, que son características de la EH. Por otro lado, se ha postulado que los niveles periféricos de GABA pueden ser modulados por la hiperamonemia y la microbiota.²²

Referencias bibliográficas

1. Higuera-de-la-Tijera F, Velarde-Ruiz Velasco JA, Raña-Garibay RH, *et al.* Visión actual sobre el diagnóstico y los cuidados integrales en la encefalopatía hepática. *Rev Gastroenterol Mex* 2023; 88 (2): 155-174.
2. Lira-Vera JE, Cardona-Trabado CE. Encefalopatía hepática: abordaje y tratamiento. *Rev Educ Investig Emer* 2022. DOI: 10.24875/REIE.22000004
3. Neurologic Consequences of Liver Disease. Patidar KR, Bajaj JS. Publicado en el libro: Sanya AJ, Boyer TD, Lindor KD, *et al.* Zakim and Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease (pp. 203-219) 7ma. edición (2017), editorial Elsevier. ISBN-13: 978-0323375917
4. Rudler M, Weiss N, Bouzbib C, *et al.* Diagnosis and Management of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2021; 25 (2): 393-417.
5. Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, *et al.* Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol* 2014; 60 (5): 940-947.
6. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, *et al.* Hepatic encephalopathy. Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol* 2020; 73 (6): 1526-1547.
7. Gairing SJ, Schleicher EM, Labenz C. Diabetes mellitus - risk factor and potential future target for hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis? *Metab Brain Dis* 2023; 38 (5): 1691-1700.
8. Tapper EB, Parikh ND, Sengupta N, *et al.* A risk score to predict the development of hepatic encephalopathy in a population-based cohort of patients with cirrhosis. *Hepatology* 2018; 68 (4): 1498-1507.
9. Görg B, Karababa A, Shafiqullina A, *et al.* Ammonia-induced senescence in cultured rat astrocytes and in human cerebral cortex in hepatic encephalopathy. *Glia* 2015; 63 (1): 37-50.
10. Sarcopenia en el paciente cirrótico. Lira-Vera JE, Morales-Gutiérrez O. Publicado en el libro: Gómez-Mendoza RA, Carrillo-Esper R, Pérez-Hernández JL. Clínicas Mexicanas de Medicina Interna. Volumen 11 Hepatología (pp. 129-136) 1ra. edición (2023), editorial Alfil. ISBN: 978-607-741-322-6
11. Qiu J, Thapaliya S, Runkana A, *et al.* Hyperammonemia in cirrhosis induces transcriptional regulation of myostatin by an NF- κ B-mediated mechanism. *Proc Natl Acad Sci* 2013; 110 (45): 18162-18167.
12. Lai JC, Tandon P, Bernal W, *et al.* Malnutrition, Frailty, and Sarcopenia in Patients With Cirrhosis: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021; 74 (3): 1611-1644.
13. Wang S, Limon-Miro AT, Cruz C, *et al.* CAQ Corner: The practical assessment and management of sarcopenia, frailty, and malnutrition in patients with cirrhosis. *Liver Transpl* 2023; 29 (1): 103-113.
14. Vidal-Cevallos P, Chávez-Tapia NC, Uribe M. Current approaches to hepatic encephalopathy. *Ann Hepatol* 2022; 27 (6): 100757. Doi: 10.1016/j.aohep.2022.100757
15. Kavaria S, Dalal I, *et al.* Hepatic Encephalopathy: A Review. *EMJ Hepatol* 2021; 9 (1): 89-97.
16. Guevara M, Baccaro ME, Torre A, *et al.* Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a prospective study with time-dependent analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (6): 1382-1389.
17. Montagnese S, Russo FP, Amodio P, *et al.* Hepatic encephalopathy 2018: A clinical practice guideline by the Italian Association for the Study of the Liver (AISF). *Dig Liver Dis* 2019; 51 (2): 190-205.
18. González-Regueiro JA, Higuera-de la Tijera MF, Moreno-Alcántar R, *et al.* Fisiopatología y opciones de tratamiento a futuro en la encefalopatía hepática. *Rev Gastroenterol Mex* 2019; 84 (2): 195-203.
19. Sengupta S, Wroblewski K, Aronsohn A, *et al.* Screening for Zinc Deficiency in Patients with Cirrhosis: When Should We Start? *Dig Dis Sci* 2015; 60 (10): 3130-3135.
20. Hadjihambi A, Arias N, Sheikh M, *et al.* Hepatic encephalopathy: a critical current review. *Hepatal Int* 2018; 12 (Suppl 1): 135-147.
21. Häussinger D, Dhiman RK, Felipo V, *et al.* Hepatic encephalopathy. *Nat Rev Dis Primers* 2022; 8 (1): 43. Doi: 10.1038/s41572-022-00366-6.
22. El Khiat A, El Hiba O, Aimrane A, *et al.* Hepatic Encephalopathy: An Overview of Basic Concepts and Mechanisms. *Med Case Rep* 2022; 3 (3): 1-19.





Capítulo 6

Sarcopenia en cirrosis hepática: vínculos fisiopatológicos
con encefalopatía y estrategias terapéuticas

6. Sarcopenia en cirrosis hepática: vínculos fisiopatológicos con encefalopatía y estrategias terapéuticas

Dr. Óscar Morales Gutiérrez

Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

La sarcopenia, definida por la pérdida de masa de musculoesquelético y/o fuerza muscular con deterioro de la calidad de vida, es una complicación frecuente de la cirrosis, observada en 50-70% de los casos.¹ La tasa de prevalencia en pacientes con cirrosis es más acentuada en el género masculino (50-70%) en comparación con las mujeres ($\leq 20\%$).² Esta condición no sólo causa descompensación hepática, sino que también disminuye significativamente la supervivencia en la lista de espera y después del trasplante de hígado. La severidad y prevalencia de la sarcopenia en pacientes con cirrosis se correlacionan con mayores grados de *Child-Pugh-Turcotte* y calificación de MELD.³ Además del incremento de riesgo de síndrome de fragilidad en estos casos, la presencia de sarcopenia incrementa el riesgo de desarrollar EH manifiesta. La hiperamonemia contribuye al desarrollo de la sarcopenia a través de diversos mecanismos que incluyen el aumento de la expresión

de miostatina, la fosforilación del factor de iniciación eucariótico 2a, la disfunción mitocondrial y la generación de especies reactivas de oxígeno. Esto disminuye la síntesis de proteínas e incrementa la proteólisis mediada por autofagia.⁴ En la tabla 1 se describen los procesos fisiopatológicos relacionados con la presencia de sarcopenia en el paciente con cirrosis y su relación con el desarrollo de EH manifiesta.

Fisiopatogenia de la sarcopenia en el paciente con cirrosis

El desarrollo de sarcopenia en la enfermedad hepática crónica avanzada es multifactorial, entre las que destacan la disminución en la ingesta de nutrientes, malabsorción, alteraciones metabólicas, factores hormonales, hiperamonemia y el aumento de la pérdida muscular.

Tabla 1. Conceptos clave

Conceptos	Aspectos más relevantes
Definición de sarcopenia	Pérdida de masa de musculoesquelético y/o fuerza muscular con deterioro de la calidad de vida
Hiperamonemia y sarcopenia	Mecanismos: expresión de miostatina, fosforilación del F2a, disfunción mitocondrial y generación de especies reactivas de oxígeno
Fisiopatogenia	Multifactorial: disminución ingesta, malabsorción, alteraciones metabólicas, factores hormonales, hiperamonemia y pérdida muscular
Factores contribuyentes	Anorexia, ascitis, restricción dietética, motilidad intestinal comprometida, sobrecrecimiento bacteriano, disminución flujo biliar, hipermetabolismo y disminución testosterona
Rol de la miostatina	Regulación negativa de células satélite, elevada en cirrosis y aumentada por hiperamonemia
Asociación con amonemia	Hiperamonemia contribuye a sarcopenia mediando vías dependientes de NF- κ B y AMPc, inhibiendo mTOR y favoreciendo autofagia
Relación con encefalopatía	Pérdida muscular y disfunción hepática aumentan riesgo de hiperamonemia y encefalopatía hepática
Efectos neurotóxicos de amonio	Generación de glutamina, edema cerebral, aumento de presión intracraneal y riesgo de herniación cerebral
Medidas preventivas	Rehabilitación física, ejercicio aeróbico, ejercicios de resistencia, valoración nutricional, suplementación con BCAA y testosterona, y terapias para reducción de amonio sérico con LOLA, lactulosa y rifaximina y reversión de hipertensión portal



La escasa ingesta oral suele atribuirse a anorexia inducida por elevación de citocinas proinflamatorias y saciedad temprana debido al aumento de presión intraabdominal por la ascitis y restricción dietéticas de sal.⁵ Además, el compromiso de la motilidad intestinal y sobrecrecimiento bacteriano contribuyen a malabsorción de nutrientes. La disminución del flujo biliar en la cirrosis también contribuye a la malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles. En la enfermedad hepática asociada a consumo inapropiado de alcohol, la insuficiencia pancreática puede contribuir al desarrollo de esteatorrea y malabsorción de grasas.

La cirrosis es un estado hipermetabólico, con limitación en las reservas hepáticas de glucógeno y utilización inapropiada excesiva de grasa corporal y las proteínas musculares destinadas a gluconeogénesis.⁶ El aumento en la utilización de aminoácidos para la gluconeogénesis resulta en niveles bajos de aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) en plasma. Dado que los BCAA son la fuente de energía preferida para los musculoesqueléticos, los bajos niveles de BCAA en plasma pueden conducir a degradación muscular.⁷

El 90% de los pacientes con cirrosis avanzada presentan disminución en los niveles de testosterona, lo cual se correlaciona con disminución en la masa muscular en hombres.⁸ La testosterona favorece la síntesis de proteínas al aumentar los niveles de factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) y la activación subsiguiente de la diana rapamicina en mamíferos (mTOR). Además, la testosterona inhibe la producción de miostatina, lo que resulta en una menor inhibición de la actividad de las células satélite musculares.⁹

En la cirrosis, la proteólisis muscular se estimula mediante la activación de la actividad ubiquitina-proteasoma. Debido a la inflamación crónica en estos pacientes, citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y la interleucina-1 β están significativamente elevadas, estimulando así la autofagia muscular.¹⁰ Además, la autofagia inducida por el consumo de alcohol conduce directamente a la sarcopenia en pacientes con enfermedad hepática alcohólica.

La miostatina regula negativamente la proliferación y diferenciación de las células satélite. Los niveles elevados de miostatina contribuyen a la sarcopenia en pacientes con cirrosis. Recientemente, se demostró que la hiperamonemia aumenta la expresión de miostatina muscular a través de la activación independiente del receptor tipo *toll* del factor nuclear *kappa*B en un modelo animal. Dado que los niveles séricos y musculares de amonio suelen estar elevados debido a la ureagénesis deteriorada y el *shunt*

portosistémico, la expresión de miostatina se incrementa de manera significativa.¹¹

Asociación entre la hiperamonemia y depleción de masa de musculoesquelético

El amonio desempeña un papel fundamental en la patogénesis de la EH manifiesta o encubierta. Los enterocitos en el intestino delgado, a través de la generación de amoniaco a partir de la glutamina, y la microflora colónica, desempeñan un papel relevante en la producción de amonio, que se transporta al hígado a través de la circulación portal. El hígado desempeña una función esencial en la eliminación del amonio. Los hepatocitos periportales, a través del ciclo de la urea, transforman el amonio en urea para su excreción renal. Además, los hepatocitos perivenulares exhiben una marcada actividad de la enzima glutamina sintetasa, eliminando el amonio que pueda eludir a los hepatocitos periportales. Así, el nivel sanguíneo de amonio se regula estrechamente gracias al funcionamiento adecuado del metabolismo de la glutamina y el ciclo de la urea en el hígado.¹²

A pesar de una baja actividad de la enzima glutamina sintetasa, un volumen adecuado de masa de musculoesquelético posibilita la conversión de amoniaco a glutamina y su ulterior excreción renal. En la cirrosis avanzada y la hipertensión portal, la pérdida de hepatocitos funcionales y el desvío del flujo sanguíneo portal debido a la derivación portosistémica disminuyen significativamente la capacidad hepática para eliminar amonio. Además, la producción renal aumentada de amonio contribuye a la hiperamonemia.¹³

De manera inversa, los niveles elevados de amonio en suero y musculoesquelético contribuyen al desarrollo de sarcopenia en la cirrosis, al mediar la transcripción y expresión de la miostatina a través de una vía dependiente de factor nuclear *kappa* Beta (NF- κ B), independiente del receptor tipo *toll*. El amonio también inhibe directamente a mTOR a través de una vía dependiente de la proteína cinasa de monofosfato de adenosina 5' (AMPK).¹⁴

Concentraciones elevadas de miostatina en suero se han asociado con sarcopenia, determinada mediante el índice de músculo psoas por tomografía computarizada, alta concentración de amonio en suero, hipoalbuminemia y mayores puntajes en la escala de *Child-Pugh*.¹⁵

Los niveles elevados de amonio sérico favorecen la autofagia muscular al inducir disfunción mitocondrial y generación de especies reactivas de oxígeno.¹⁶ Además, la hiperamonemia induce inhibición de síntesis de proteínas musculares mediante la activación



de GCN2, que inactiva el factor de iniciación eucariota 2 (eIF2a), y también provoca la inactivación de mTORC1. Los mecanismos exactos y las consecuencias de la activación de GCN2 durante la hiperamonemia y la cirrosis no se conocen, aunque la disminución de la concentración plasmática de BCAA es un mecanismo propuesto para la activación de GCN2.¹⁷

Sarcopenia y su asociación con desarrollo de encefalopatía manifiesta y encubierta

El aumento en la pérdida de masa muscular, junto con la disfunción hepática, incrementa el riesgo de hiperamonemia. Dado que el amonio atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica, niveles neurotóxicos de amonio en los astrocitos cerebrales provocan el desarrollo y/o persistencia de EH.¹⁸ En consecuencia, la prevalencia de EH manifiesta y encubierta es más alta en pacientes con depleción muscular y disminución de la fuerza muscular. De esta manera, la sarcopenia y fragilidad (a menudo subestimadas) son predictores para el desarrollo de EH.¹⁹

En el sistema nervioso central, el amonio actúa como agente osmótico al formar glutamina a partir de glutamato con la ayuda de la enzima glutamina sintetasa. Esto desencadena afección de los astrocitos, generando edema cerebral, incrementando la presión intracraneal y elevando el riesgo de herniación cerebral.²⁰ La disfunción astrocítica también se relaciona con un aumento en la actividad del sistema ácido gamma-amino-n-buti-rico (GABA), lo que resulta en una disminución en la entrega de energía a otras células neuronales y la posterior producción de benzodiazepinas endógenas. Otros factores como la hiponatremia y citocinas inflamatorias favorecen el edema cerebral.

Medidas para prevenir el desarrollo de sarcopenia y encefalopatía en el paciente con cirrosis

Programa de rehabilitación física. Existe evidencia limitada respecto al impacto de la actividad física para la prevención y reversión de sarcopenia en el paciente con cirrosis. Rutinas de ejercicio aeróbico o anaeróbico supervisados durante 6-12 semanas se han asociado con mejoras significativas en la masa muscular, fuerza muscular, consumo de oxígeno, resistencia aeróbica, calidad de vida y reducción del gradiente de presión venosa hepática (HVPG).²¹

Los ejercicios de resistencia mejoran la masa muscular al promover la regeneración del musculoesquelético al inducir ruptura de fibras musculares. Sin embargo, el ejercicio excesivo puede aumentar el gasto energético y puede acelerar el catabolismo proteico. Se

recomienda realizar caminata entre 120-150 minutos por semana y levantamiento de peso ligeros dos o tres veces por semana.

Valoración y plan nutricional. La ingesta adecuada de nutrientes juega un papel importante en el manejo de la EH, la sarcopenia y el síndrome de fragilidad. Estrategias nutricionales adecuadas incluyen consumo de pequeñas y frecuentes porciones, acortando el intervalo entre comidas para aumentar la ingesta total de calorías y proteínas. Esto puede llevar a una disminución en la gluconeogénesis y aumentar la masa y fuerza muscular. Los pacientes con cirrosis tienen requerimientos elevados de proteínas para la síntesis de miocitos y el mantenimiento o restauración de la masa muscular. **Aminoácidos de cadena ramificada (BCAA).** Los niveles de BCAA suelen estar disminuidos en la cirrosis. La suplementación con BCAA enriquecido con leucina proporciona el sustrato para la producción de energía, ya que los BCAA pueden reponer el alfa-cetoglutarato, que se agota durante la hiperamonemia. Los BCAA también son capaces de aumentar la síntesis de proteínas musculares a través de la activación de la vía mTOR, reduciendo la autofagia muscular, disminuyendo los niveles de amonio séricos y previniendo el desarrollo de EH.^{7,22,23}

Terapias dirigidas a reducción de amonio sérico. Estudios recientes han demostrado que la administración de LOLA podría disminuir las concentraciones de amoniaco en suero y músculo, lo cual puede conducir a un incremento en la masa de musculoesquelético y fuerza de prensión. Además, la terapia de reducción de amonio con LOLA revirtió la expresión elevada de miostatina y marcadores de autofagia en modelos animales.²⁴ Los antibióticos no absorbibles, como la rifaximina, disminuyen la concentración de amoniaco y, por ende, podrían regular negativamente la expresión de la miostatina, al tiempo que liberan más BCAA para utilizarse como sustrato energético en los músculos.²⁵ Los efectos de la terapia con testosterona en pacientes con cirrosis y sarcopenia no se han analizado a profundidad. No obstante, se ha sugerido que la terapia con testosterona en hombres con cirrosis podría ser útil para incrementar la masa muscular, la masa mineral ósea y reducir la masa grasa total.²⁶

Terapias dirigidas a reversión de la hipertensión portal. La colocación de un *shunt* portosistémico intrahepático transyugular (TIPS) revierte las complicaciones relacionadas con la hipertensión portal, como la ascitis y riesgo de hemorragia variceal. Se ha sugerido que el TIPS podría ser un tratamiento potencial para la sarcopenia en la cirrosis. El mecanismo de la reversión de sarcopenia relacionada a TIPS incluye la disminución de la presión portal, la reducción de la ascitis, lo que conduce a una disminución del ritmo metabólico,



un aumento del apetito y optimización del estado nutricional. Sin embargo, la sarcopenia se considera un importante e independiente factor de riesgo para el desarrollo de EH después de la colocación del TIPS, por lo cual su uso debe ser individualizado.²⁷

En resumen, la sarcopenia, caracterizada por la pérdida de masa muscular y/o fuerza muscular, es una complicación frecuente en la cirrosis y se asocia con mayor tasa de descompensación hepática, disminución de la supervivencia postrasplante y un aumento en el riesgo de EH. La hiperamonemia desempeña un papel clave en la fisiopatología de la sarcopenia, afectando diversos mecanismos como la expresión de miostatina y la función mitocondrial. La relación entre hiperamonemia y depleción muscular es bidireccional, contribuyendo a la perpetuación de ambos estados. Estrategias terapéuticas, como la rehabilitación física, la nutrición adecuada, la suplementación de BCAA y las terapias dirigidas a reducir la hiperamonemia, son fundamentales para prevenir y tratar la sarcopenia y sus complicaciones, incluida la EH. La colocación de TIPS puede revertir la sarcopenia al reducir la presión portal, pero su implementación debe considerarse cuidadosamente debido al riesgo de encefalopatía posoperatoria, especialmente en pacientes sarcopénicos.

Referencias bibliográficas

- Montano-Loza AJ. Clinical relevance of sarcopenia in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8061-8071.
- Tandon P, Ney M, Irwin I, et al. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: its prevalence and independent prognostic value. *Liver Transpl* 2012; 18: 1209-1216.
- Montano-Loza AJ, Duarte-Rojo A, Meza-Junco J, et al. Inclusion of sarcopenia within MELD (MELD+Sarcopenia) and the prediction of mortality in patients with cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol* 2015; 6: e102.
- Jindal A, Jagdish RK. Sarcopenia: Ammonia metabolism and hepatic encephalopathy. *Clin Mol Hepatol* 2019; 25 (3): 270-279.
- Madden AM, Bradbury W, Morgan MY. Taste perception in cirrhosis: its relationship to circulating micronutrients and food preferences. *Hepatology* 1997; 26: 40-48.
- Roubenoff R. Sarcopenia: effects on body composition and function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58: 1012-1017.
- Tsien C, Davuluri G, Singh D, et al. Metabolic and molecular responses to leucine-enriched branched chain amino acid supplementation in the skeletal muscle of alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 2015; 61: 2018-2029.
- Grossmann M, Hoermann R, Gani L, et al. Low testosterone levels as an independent predictor of mortality in men with chronic liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77: 323-328.
- Beyer I, Mets T, Bautmans I. Chronic low-grade inflammation and age-related sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15: 12-22.
- Qiu J, Thapaliya S, Runkana A, et al. Hyperammonemia in cirrhosis induces transcriptional regulation of myostatin by an NF- κ B-mediated mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 18162-18167.
- Garikipati DK, Rodgers BD. Myostatin inhibits myosatellite cell proliferation and consequently activates differentiation: evidence for endocrine-regulated transcript processing. *J Endocrinol* 2012; 215: 177-187.
- Walker V. Ammonia metabolism and hyperammonemic disorders. *Adv Clin Chem* 2014; 67: 73-150.
- Weiner ID, Verlander JW. Recent advances in understanding renal ammonia metabolism and transport. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016; 25: 436-443.
- Qiu J, Thapaliya S, Runkana A, et al. Hyperammonemia in cirrhosis induces transcriptional regulation of myostatin by an NF- κ B-mediated mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 18162-18167.
- Nishikawa H, Enomoto H, Ishii A, et al. Elevated serum myostatin level is associated with worse survival in patients with liver cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017; 8: 915-925.
- Kosenko E, Venediktova N, Kaminsky Y, et al. Sources of oxygen radicals in brain in acute ammonia intoxication in vivo. *Brain Res* 2003; 981: 193-200.
- Davuluri G, Krokowski D, Guan BJ, et al. Metabolic adaptation of skeletal muscle to hyperammonemia drives the beneficial effects of L-leucine in cirrhosis. *J Hepatol* 2016; 65: 929-937.
- Häussinger D, Schliess F. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. *Gut* 2008; 57: 1156-1165.
- Lucero C, Verna EC. The role of sarcopenia and frailty in hepatic encephalopathy management. *Clin Liver Dis* 2015; 19: 507-528.
- Häussinger D, Kircheis G, Fischer R, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low-grade cerebral edema? *J Hepatol* 2000; 32: 1035-1038.
- Tandon P, Ismond KP, Riess K, et al. Exercise in cirrhosis: translating evidence and experience to practice. *J Hepatol* 2018; 69: 1164-1177.
- Handelsman DJ, Strasser S, McDonald JA, et al. Hypothalamic-pituitary-testicular function in end-stage nonalcoholic liver disease before and after liver transplantation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 331-337.



23. Gluud LL, Dam G, Les I, *et al*. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (9): CD001939.

24. Kumar A, Davuluri G, Silva RNE, *et al*. Ammonia lowering reverses sarcopenia of cirrhosis by restoring skeletal muscle proteostasis. *Hepatology* 2017; 65: 2045-2058.

25. Rose CF. Ammonia-lowering strategies for the treatment of hepatic encephalopathy. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92: 321-331.

26. Sinclair M, Grossmann M, Hoermann R, *et al*. Testosterone therapy increases muscle mass in men with cirrhosis and low testosterone: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2016; 65: 906-913.

27. Hey P, Chapman B, Wong D, *et al*. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion improves muscle mass but not muscle function or frailty measures. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2023; 35 (9): 997-1003.





Capítulo 7

Rol de la genética en la encefalopatía hepática

7. Rol de la genética en la encefalopatía hepática

Dr. Antonio Moreno-Loro

Dr. Ignacio López-Bueno

Dr. Alberto Pérez

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

Dr. Javier Ampuero

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

Instituto de Biomedicina de Sevilla, España

Universidad de Sevilla, España

Introducción

La encefalopatía hepática (EH) es una disfunción cerebral causada por insuficiencia hepática y/o *shunts* portosistémicos, manifestada en forma de alteraciones psiquiátricas o neurológicas. Constituye una de las principales complicaciones de la cirrosis hepática, ocasionando un gran impacto en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes que la sufren.¹ A pesar de que otras áreas de la hepatología han sufrido un gran avance diagnóstico y terapéutico, la EH se mantiene con un diagnóstico clínico y una terapia fundamentalmente basada en disacáridos no absorbibles y antibióticos como la rifaximina. Por ello resulta fundamental profundizar en los elementos etiopatogénicos de la EH, de manera que podamos aplicar la medicina personalizada y de precisión en esta área de gran morbimortalidad. En este capítulo, se aborda la relevancia de la genética en la fisiopatología de la EH y su impacto en el desarrollo clínico de los eventos.

Papel de la genética en la fisiopatología de la EH

Se han descrito múltiples mecanismos fisiopatológicos asociados a los diferentes tipos de EH que pueden existir (tipo A, en relación a fallo hepático agudo; tipo B, en relación a la presencia de colaterales portosistémicas; y tipo C, en relación a la presencia de cirrosis hepática), entre los cuales destacan la hiperamoniemia, la alteración de neurotransmisores y del proceso de neurotransmisión, la alteración del metabolismo energético cerebral, el estado proinflamatorio sistémico, la neuroinflamación y el estrés oxidativo.^{2,3} No obstante, debe destacarse que es habitual la coexistencia de varios de estos factores en el paciente que sufre un episodio de EH.

En los últimos años, se ha extendido el uso de los estudios genéticos en diferentes enfermedades debido a que su *coste* ha disminuido y su disponibilidad ha aumentado. En este sentido, la genética que hay detrás de los niveles elevados de amonio en sangre es probablemente una de las vías fisiopatológicas más estudiada y mejor establecida en la EH. La principal fuente de amonio plasmático, junto con el catabolismo proteico y de la urea por parte de la microbiota intestinal, es el enterocito, que usa la glutamina como principal fuente de energía, catalizando su transformación en amonio y glutamato a través de la glutaminasa.⁴ En presencia de cirrosis hepática, la actividad de la glutaminasa intestinal está aumentada por mecanismos aún no bien conocidos. No obstante, se postula que podría estar en relación con niveles elevados de glucagón y angiotensina II, presentes en la cirrosis hepática, así como con un posible mecanismo compensador ante los elevados niveles de glutamina producidos por el músculo (que trata de suplir, a su vez, la disminución en la capacidad de detoxificación del hígado a través del ciclo de la urea, aumentando la expresión de la glutamina sintetasa).^{4,5} Sin embargo, estos hechos no explican por qué pacientes con características basales similares, incluyendo una función hepática parecida, y que se enfrentan a factores precipitantes de igual intensidad, presentan distinta susceptibilidad al desarrollo de EH. La respuesta a esta cuestión se ha buscado en el genoma. En concreto, se ha observado que en la región promotora del gen GLS (gen de la glutaminasa) existe una secuencia repetida de los pares de bases GCA, cuyo número de repeticiones es variable entre los distintos pacientes con cirrosis. Fisiopatológicamente, la mayor longitud del microsatélite en el promotor del gen GLS modula al alza la expresión del



mismo y, por tanto, la actividad de la glutaminasa, confiriendo finalmente mayor riesgo de EH.⁶

En cuanto al proceso de la neurotransmisión y la alteración de neurotransmisores, especial importancia tienen el ácido gamma-aminobutírico (GABA, por sus siglas en inglés) y su receptor, principal sistema de inhibición del sistema nervioso central (SNC), y el glutamato y su receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), principal sistema de excitación del SNC.^{2,7-9} La síntesis del receptor NMDA viene determinada por la expresión del gen *GluN1* que codifica una subunidad imprescindible para la síntesis del receptor, la subunidad *GluN1*.¹⁰ En un modelo preclínico con ratas se ha observado cómo en situación de cirrosis, hiperamoniemia y EH (evaluada como cambios en la nocicepción) existe un patrón diferente de expresión del gen *GluN1* y, por tanto, de síntesis del receptor NMDA, disminuyendo en la corteza prefrontal y aumentando en el hipocampo. Estos cambios podrían relacionarse con las disfunciones en cognición y percepción que se observan en la EH.¹¹ Una posible explicación es que en situación de exceso de glutamato se inhiba la expresión del gen *GluN1* a nivel de la corteza frontal como mecanismo compensatorio, en un intento de evitar el desbalance entre las señales excitatorias y las inhibitorias. El origen de ese exceso de glutamato estaría en la metabolización de la glutamina producida por el astrocito, tanto en el interior de este como de la neurona, así como en la recaptación disminuida de glutamato por parte del astrocito y la liberación excesiva de glutamato por las neuronas despolarizadas, ambas situaciones provocada por la hiperamoniemia.¹¹⁻¹³ Por tanto, esto reflejaría que la situación de hiperamoniemia da lugar a un cambio de expresión de un gen que podría estar relacionado con la aparición de EH. Estos datos enfatizan la gran complejidad de la fisiopatología de la EH, pues, aunque esta se caracteriza clínicamente por una alteración global de las funciones cerebrales, a nivel de biología molecular parece que las alteraciones no son tan generales sino dependientes de cada localización en el SNC.

Por otro lado, la herramienta de análisis bioinformático conocida como Análisis de Red de Coexpresión Génica Ponderada (WGCNA, por sus siglas en inglés) ha permitido profundizar en los mecanismos de neuroinflamación y estrés oxidativo que se observan en el SNC de pacientes con EH.^{3,14,15} Esta herramienta agrupa genes en módulos que presentan un patrón de expresión similar, es decir, que están fuertemente correlacionados, con la intención de que resulte más sencillo descubrir su función

biológica al analizarlos en conjunto. En cada módulo se identifica un nodo o gen central (*hub gen*, en inglés) que muestra mayor grado de correlación con todos los demás, considerándose esencial para la correcta función del módulo, por lo que son potenciales dianas terapéuticas.¹⁴ Esta tecnología aplicada a muestras cerebrales obtenidas *post mortem* de pacientes con cirrosis ha identificado dos módulos y dos nodos centrales, el gen *CYBB* y el gen *FOXO1*, cuya expresión está significativamente aumentada en pacientes con EH respecto a aquellos sin EH, lo que sugiere que regulan mecanismos importantes en la aparición de la misma.¹⁶ Por su parte, el gen *CYBB* codifica la subunidad catalítica de la enzima NADPH oxidasa fagocítica (NOX2), por lo que un aumento en su expresión puede llevar a un incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno y, por tanto, desencadenar procesos de estrés oxidativo, lo que a su vez puede ser causa de neuroinflamación.¹⁷ En este sentido, de forma adicional, la hiperamoniemia parece ser un inductor de la síntesis de NOX2 en los astrocitos.¹⁸ En cambio, resulta más complicado tratar de dilucidar el papel exacto del gen *FOXO1*, pues codifica un activador de la transcripción que, a su vez, modula la expresión de otros genes en respuesta a distintos estímulos.¹⁹

Como se ha expuesto, el papel de la genética en la fisiopatología de la EH es determinante, situándose como un elemento central en la aparición de los episodios. Es previsible que los próximos años arrojen más luz sobre este campo con la realización de estudios genéticos enfocados directamente en esta complicación de la cirrosis hepática.

Papel de la genética en el riesgo de desarrollar EH

El desarrollo de EH en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada impacta en su supervivencia y calidad de vida, como ha sido bien documentado.²⁰⁻²² Esta repercusión obliga a la constante búsqueda de biomarcadores o herramientas que permitan predecir qué pacientes están en mayor riesgo de sufrir EH, así como de estrategias profilácticas que permitan disminuir dicho riesgo o terapéuticas que logren su resolución más rápida. En este sentido, la carga genética individual es un marcador de riesgo que puede jugar un papel fundamental en el desarrollo de EH.

En el año 2010, Romero-Gómez y cols. realizaron un estudio prospectivo en una cohorte española, en el que identificaron un microsatélite en la región promotora del gen *GLS* que contenía



un número variable de repeticiones CGA, agrupándolos, según el número de las mismas, en forma corta (< 14) y forma larga (\geq 14). Objetivaron que presentar dos alelos de la forma larga aumentaba el riesgo de desarrollar EH en los pacientes con cirrosis. En concreto, los pacientes con cirrosis y microsatélite largo-largo tuvieron mayor riesgo de EH (40 vs. 19%). Además, llevaron a cabo un análisis funcional que mostró cómo las formas más largas de repetición del microsatélite promovían una mayor actividad *in vitro*, lo que podría aumentar la producción endógena de amonio. Por otro lado, en el mismo estudio se analizó el impacto de la presencia de un haplotipo formado por cuatro polimorfismos (SNP, por sus siglas en inglés) sobre la incidencia de EH. Los autores observaron que, en comparación con el haplotipo TGTG (el más común en el estudio), los haplotipos TACC y CACC eran protectores frente al desarrollo de EH.⁶ Estos datos han sido validados posteriormente. De hecho, en el año 2015, Mayer y cols. obtuvieron resultados similares. Identificaron y clasificaron las variantes alélicas del microsatélite en tres grupos: forma larga (presencia de dos alelos largos), forma corta (presencia de dos alelos cortos) y forma corta-larga (presencia de un alelo corto y otro largo). Se observó que, al igual que en la cohorte española, las formas largas se asociaban de forma significativa a un mayor riesgo de EH.²³ En cambio, en 2017, Ahn y cols. llevaron a cabo un estudio similar en una cohorte asiática. No obstante, no apreciaron una asociación significativa entre las formas larga y corta en los microsatélites del gen de la glutaminasa y el desarrollo de EH. Sin embargo, la cohorte era sensiblemente diferente ya que se excluyeron pacientes con episodios previos de EH, lo que podría haber llevado a un sesgo de selección y, finalmente, a una ausencia de asociación.²⁴

Por otro lado, se han documentado diversos genes que pueden explicar, al menos en parte, la diferencia de riesgo en el desarrollo de EH entre pacientes, destacando los SNP rs601338 (FUT2), rs5743836 (TRL9), rs2562582 (SLC1A3) y rs313853 (SLC1A5). Estos SNPs codifican proteínas que participan en diferentes procesos relevantes, a saber: *a*) SNP rs313853 del gen SLC1A5 codifica un transportador de aminoácidos asociado con el paso de glutamina al interior de la célula para servir de fuente de energía;²⁵ *b*) SNP rs2562582 del gen SLC1A3 codifica un transportador de glutamato asociado con la neurotransmisión excitatoria;²⁶ *c*) SNP rs5743836 del gen TLR9 asociado con la inmunidad innata y la susceptibilidad a infecciones;²⁷ *d*) SNP rs601338 del

gen FUT2 relacionado con la microbiota y la susceptibilidad a infecciones.²⁸ Estos cuatro marcadores genéticos, junto con alteraciones en el gen GLS, han sido incluidos en un *score* predictivo, permitiendo identificar poblaciones con diferente riesgo de EH, de forma independiente y con un efecto aditivo entre ellos. En este sentido, los autores observaron que la presencia de todas estas variantes aumentaba el riesgo de EH hasta 31 veces, mientras que la presencia de una o ninguna variante tenía un valor predictivo negativo de 97% para el desarrollo de EH. Con esta información, elaboraron un *score* clínico-genético para el riesgo de EH, que combina albúmina, bilirrubina, episodios previos de EH y genética, estableciendo tres grupos, de riesgo bajo (< 35 puntos), intermedio (30-35 puntos) o alto (> 35 puntos) de desarrollar EH. Los pacientes con bajo riesgo desarrollaron EH en 5% al año y 12% a los 5 años, mientras que los de alto riesgo tuvieron 36 y 48%, respectivamente.²⁹

Más recientemente, se han estudiado ciertas variantes de riesgo del gen NOD2 (p.R702W, p.G908R, c.3020insC, p.N289S y c.-958T>C). Dicho gen se asocia a deterioro de la función de barrera de la mucosa intestinal y aumento de la permeabilidad de la misma y traslocación bacteriana, por lo que es de potencial interés en el desarrollo de EH. En dicho estudio se demostró asociación entre los marcadores de inflamación sistémica y traslocación bacteriana, así como la presencia de EH y niveles de amonio. Sin embargo, estas variantes genéticas del gen NOD2 no se asociaron a un aumento de la prevalencia de EH ni de marcadores de inflamación ni traslocación bacteriana.³⁰

Conclusiones

La EH es un síndrome multifactorial y complejo, siendo de gran importancia e interés conocer los mecanismos por los que se desarrolla, las consecuencias de la misma a nivel sanitario, familiar e individual, así como los recursos que necesitamos para poder manejarla adecuadamente.²⁰ Dentro de la fisiopatología, el descubrimiento de variantes genéticas nos permitirá no sólo prever qué pacientes podrán presentar EH, sino qué podría abrir la puerta a nuevas terapias dirigidas dentro de un abordaje personalizado. Por tanto, lo anteriormente expuesto enfatiza la necesidad de profundizar en las bases genéticas de la EH, potenciando la investigación experimental y traslacional, desde los modelos preclínicos a los clínicos, para ampliar las herramientas diagnósticas y el arsenal terapéutico disponibles. No obstante, a pesar de estos avances, la determinación de la



carga genética todavía no es una técnica al alcance de todos los hospitales ni se encuentra, de momento, incluidos en las guías de práctica clínica más recientes,¹³¹ por lo que es necesaria más investigación y desarrollo para su inclusión en la práctica diaria.

Referencias bibliográficas

1. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol* 2014; 61 (3): 642-659.
2. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, *et al*. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol* 2020; 73 (6): 1526-1547.
3. Butterworth RF. Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Pathology and Pathophysiology. *Drugs* 2019; 79 (S1): 17-21.
4. Romero-Gómez M, Ramos-Guerrero R, Grande L, *et al*. Intestinal glutaminase activity is increased in liver cirrhosis and correlates with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2004; 41 (1): 49-54.
5. Corvera S, García-Sáinz JA. Hormonal stimulation of mitochondrial glutaminase. Effects of vasopressin, angiotensin II, adrenaline and glucagon. *Biochem J* 1983; 210 (3): 957-960.
6. Romero-Gómez M, Jover M, Del Campo JA, *et al*. Variations in the promoter region of the glutaminase gene and the development of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010; 153 (5): 281-288.
7. Cauli O, Rodrigo R, Llansola M, *et al*. Glutamatergic and gabaergic neurotransmission and neuronal circuits in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2009; 24 (1): 69-80.
8. Cauli O, Mansouri MT, Agustí A, *et al*. Hyperammonemia Increases GABAergic Tone in the Cerebellum but Decreases It in the Rat Cortex. *Gastroenterology* 2009; 136 (4): 1359-1367.e2.
9. Cauli O, Llansola M, Agustí A, *et al*. Cerebral oedema is not responsible for motor or cognitive deficits in rats with hepatic encephalopathy. *Liver Int* 2014; 34 (3): 379-387.
10. Sanz-Clemente A, Nicoll RA, Roche KW. Diversity in NMDA Receptor Composition: Many Regulators, Many Consequences. *The Neuroscientist* 2013; 19 (1): 62-75.
11. Ahmadi S, Poureidi M, Rostamzadeh J. Hepatic encephalopathy induces site-specific changes in gene expression of GluN1 subunit of NMDA receptor in rat brain. *Metab Brain Dis* 2015; 30 (4): 1035-1041.
12. Opong KNW, Bartlett KIM, Record CO, *et al*. Synaptosomal Glutamate Transport in Thioacetamide- Induced Hepatic Encephalopathy in the Rat. *Hepatology* 1995; 22 (2): 553-558.
13. Olde Damink SWM, Jalan R, Dejong CHC. Interorgan ammonia trafficking in liver disease. *Metab Brain Dis* 2009; 24 (1): 169-181.
14. Langfelder P, Horvath S. WGCNA: an R package for weighted correlation network analysis. *BMC Bioinformatics* 2008; 9 (1): 559.
15. Butterworth RF. The liver-brain axis in liver failure: neuroinflammation and encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10 (9): 522-528.
16. Zhang C, Luo G, Lin J, *et al*. Identification of significant modules and hub genes involved in hepatic encephalopathy using WGCNA. *Eur J Med Res* 2022; 27 (1): 264.
17. Keller CW, Kotur MB, Mundt S, *et al*. CYBB/NOX2 in conventional DCs controls T cell encephalitogenicity during neuroinflammation. *Autophagy* 2021; 17 (5): 1244-1258.
18. Reinehr R, Görg B, Becker S, *et al*. Hypoosmotic swelling and ammonia increase oxidative stress by NADPH oxidase in cultured astrocytes and vital brain slices. *Glia* 2007; 55 (7): 758-771.
19. Xing Y, Li A, Yang Y, *et al*. The regulation of FOXO1 and its role in disease progression. *Life Sci* 2018; 193: 124-131.
20. Bajaj JS, Wade JB, Gibson DP, *et al*. The multi-dimensional burden of cirrhosis and hepatic encephalopathy on patients and caregivers. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1646-1653.
21. Cordoba J, Ventura-Cots M, Simón-Talero M, *et al*. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Hepatol* 2014; 60 (2): 275-281.
22. Hirode G, Vittinghoff E, Wong RJ. Increasing Burden of Hepatic Encephalopathy Among Hospitalized Adults: An Analysis of the 2010-2014 National Inpatient Sample. *Dig Dis Sci* 2019; 64 (6): 1448-1457.
23. Mayer LB, Krawczyk M, Grünhage F, *et al*. A genetic variant in the promoter of phosphate activated glutaminase is associated with hepatic encephalopathy. *J Intern Med* 2015; 278 (3): 313-322.
24. Ahn JM, Kim CH, Um SH, *et al*. Validation study associating glutaminase promoter variations with hepatic encephalopathy in East Asian populations. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32 (4): 901-907.
25. Scalise M, Pochini L, Console L, *et al*. The Human SLC1A5 (ASCT2) Amino Acid Transporter: From Function to Structure and Role in Cell Biology. *Front Cell Dev Biol* 2018; 6: 96.



26. Li KC, Palotie A, Yuan S, *et al.* Finding disease candidate genes by liquid association. *Genome Biol* 2007; 8 (10): R205.
27. Fischer J, Weber ANR, Böhm S, *et al.* Sex-specific effects of TLR9 promoter variants on spontaneous clearance of HCV infection. *Gut* 2017; 66 (10): 1829-1837.
28. Hazra A, Kraft P, Selhub J, *et al.* Common variants of FUT2 are associated with plasma vitamin B12 levels. *Nat Genet* 2008; 40 (10): 1160-1162.
29. Gil-Gómez A, Ampuero J, Rojas Á, *et al.* Development and Validation of a Clinical-Genetic Risk Score to Predict Hepatic Encephalopathy in Patients With Liver Cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2021; 116 (6): 1238-1247.
30. Ripoll C, Greinert R, Reuken P, *et al.* Influence of NOD2 risk variants on hepatic encephalopathy and association with inflammation, bacterial translocation and immune activation. *Liver Int* 2023; 43 (8): 1793-1802.
31. Montagnese S, Rautou PE, Romero-Gómez M, *et al.* EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2022; 77 (3): 807-824.





Capítulo 8

Encefalopatía hepática en hipertensión portal
no cirrótica

8. Encefalopatía hepática en hipertensión portal no cirrótica

Dra. Silvia Johanna Lozada Calle

Gastroenterología y Endoscopia

Pontificia Universidad Católica del Ecuador

Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Dra. Karina Cazarín Chávez

Médica Residente de Gastroenterología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Definición

La hipertensión portal (HTP) se define como un gradiente de presión venosa portal entre la vena porta y la vena cava inferior de más de 5 mm Hg, por tanto, es un aumento patológico de la presión del sistema venoso portal, siendo la cirrosis la causa más común.¹

La hipertensión portal no cirrótica (HPNC) es un grupo de enfermedades heterogéneas que tienen en común la presencia de HTP como característica clínica principal y la ausencia de cirrosis en la histología, siendo también diferente de esta última en lo hemodinámico y evolución clínica.² La diferencia entre este grupo de enfermedades reside en el mecanismo patogénico y el nivel donde se desarrolla la HTP, siendo las entidades más frecuentes la obstrucción de la vena porta extrahepática (OVPEH) y la hipertensión portal idiopática recientemente denominada enfermedad vascular portosinusoidal (EVPS), las cuales se clasifican como trastornos vasculares del hígado.³

Historia natural

La historia natural de los pacientes con HPNC se caracteriza por las complicaciones de la propia hipertensión portal, principalmente hemorragia de tubo digestivo alto variceal; la ictericia y encefalopatía hepática (EH) son raras (aproximadamente 2%) y por lo general se observan después de una hemorragia importante o de una cirugía de derivación.⁴

En este apartado se abordará la EH secundaria a HPNC, complicación poco estudiada que es importante identificar y tratar, ya que a muchos pacientes se les puede diagnosticar erróneamente con trastornos psiquiátricos o neurológicos. La EH es un síndrome neuropsiquiátrico que va desde alteraciones subclínicas hasta el coma, es de importancia pronóstica, teniendo un impacto relevante en la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores.⁵

Es importante recordar que, según la enfermedad de base, se

puede dividir en: tipo A, debida a insuficiencia hepática aguda; o en tipo B, secundaria a cortocircuitos portosistémicos que surgen de manera espontánea como resultado de la hipertensión de la vena porta y permiten que la sangre de las vísceras drenadas por la vena porta eviten el hígado y entre directamente a la circulación sistémica; así como en tipo C, que es resultante de cirrosis.⁶

Los pacientes afectados por HPNC representan teóricamente un modelo ideal para estudiar la EH tipo B, ya que mantienen la función hepática preservada durante mucho tiempo, pero tienen hipertensión portal, que es un estímulo importante para la formación de cortocircuitos portosistémicos; estos se desarrollan de forma pasiva, tras la reapertura de los vasos embrionarios colapsados y la inversión del flujo en los vasos preexistentes, como de forma activa gracias a un aumento de los niveles de factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV).⁶

Los cortocircuitos portosistémicos espontáneos (CPSE) que se forman pasivamente actúan como "válvulas de liberación" para reducir la presión portal, pero también actúan como derivaciones del flujo normal, alterando la hemodinámica hepática, haciendo que la sangre procedente del intestino pase por alto el hígado y llegue al cerebro a través de la circulación sistémica, donde estas sustancias tóxicas (amonio) provocan una alteración de la neurotransmisión y aumentan el riesgo de EH, posteriormente la derivación se vuelve lo suficientemente grande como para comenzar a contribuir a la progresión de la enfermedad hepática y mayor número de episodios de EH.⁷

Se evaluó la prevalencia de EH (mínima y manifiesta) en 51 pacientes afectados por HPNC en comparación con la de un grupo de control de pacientes cirróticos,⁶ detectando deterioro cognitivo en menor grado en comparación con los pacientes cirróticos, sin diferencias entre los pacientes con OVPEH y EVPS. En los pacientes con HPNC, el deterioro cognitivo era más a menudo subclínico



(EH mínima/encubierta), pero alrededor de 8% de los pacientes experimentaron al menos un episodio de EH manifiesta en el pasado. El principal factor asociado al deterioro cognitivo en pacientes con HPNC fue la presencia de un gran cortocircuito portosistémico, ya sea espontáneo o iatrogénico, que se detectó en 71% de los pacientes con alteraciones del estado mental y probablemente estuvo asociado al aumento de los niveles de amoníaco venoso observado en el grupo de pacientes con deterioro cognitivo.⁹

Además, se ha observado que la privación crónica del flujo sanguíneo hepático conduce a la extinción del parénquima, provocando hiperamonemia y niveles cerebrales alterados de amoníaco/glutamina en modelos animales experimentales de EH tipo B,⁷ y esto se ha podido observar en estudios transversales tales como resonancia magnética (RM) ponderada en T1, donde se ha demostrado que los pacientes con OVPEH tienen alteraciones cerebrales como el globo pálido hiperintenso, similar a lo observado en EH debido a cirrosis.¹⁰

Se sabe que el amoníaco es un factor importante en la patogénesis de la EH y contribuye al desarrollo del edema cerebral, no sólo porque es tóxico para las células astrocíticas, sino que también participa en la generación de especies reactivas de oxígeno desencadenando la cascada de respuesta inflamatoria, por tanto, la hiperamonemia y la inflamación inducen sinérgicamente déficits cognitivos.¹⁰

En lo que respecta a prevalencia, alrededor de un tercio de los pacientes con HPNC tienen EH mínima (HEM), independientemente del grupo de edad. La EH manifiesta (HEO) es extremadamente rara en HPNC y, por lo general, se asocia con un factor precipitante. La HEM, aunque no está asociado con la mortalidad en HPNC, puede afectar la calidad de vida del paciente.¹¹

Las pruebas y los métodos utilizados para diagnosticar la EH en pacientes con HPNC son los mismos que se utilizan actualmente para el diagnóstico de EH en pacientes cirróticos, tales como la frecuencia crítica de parpadeo, pruebas psicométricas y potenciales auditivos P300.¹¹

Tratamiento farmacológico

En el tratamiento es fundamental un adecuado manejo de la enfermedad hepática subyacente para poder disminuir la morbimortalidad y la recurrencia; es prioritario identificar y corregir el factor precipitante e iniciar el tratamiento específico de la EH, que consiste básicamente en inhibir la síntesis y/o la absorción del amonio.

Hay dos escenarios: el tratamiento dirigido al episodio agudo y las medidas dirigidas a evitar las recurrencias.

Los objetivos del tratamiento agudo es restablecer el estado mental del paciente, corregir o remover el factor precipitante, minimizar la síntesis y absorción del amonio, así como valorar al paciente para trasplante hepático.¹²

A continuación, se detallan las medidas farmacológicas más utilizadas (tabla 1):

- **Disacáridos no absorbibles.** Las terapias estándar que intentan disminuir la cantidad de amoníaco absorbido en el torrente sanguíneo incluyen lactulosa y, en menor medida, lactitol. La lactulosa tiene varios efectos, incluido actuar como laxante y producir un ambiente hiperosmolar que dificulta la capacidad del colon para absorber amoníaco de manera efectiva.¹³
- **Antibióticos.** Se han realizado estudios sobre el uso de antibióticos orales para regular la flora intestinal y disminuir la generación de amoníaco como tratamiento para la EH. Un antibiótico

Tabla 1. Opciones de tratamiento farmacológico en encefalopatía hepática

Medicamento	Aprobación por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos	Año de aprobación
Neomicina	Sí	1970
Lactulosa	Sí	1976
Metronidazol	No	No aplica
Vancomicina	No	No aplica
Rifaximina	Sí	2010
Sistema de recirculación de adsorbente molecular (MARS, por sus siglas en inglés)	Sí	2013



semisintético no absorbible es la rifaximina, tiene cualidades antiinflamatorias y ejerce sus efectos alterando la composición y el metabolismo de la microbiota intestinal.¹⁴

• **L-ornitina L-aspartato (LOLA)**. La producción de glutamina y el ciclo de la urea son dos procesos importantes durante la desintoxicación del amoníaco, los mismos se estimulan cuando se utiliza LOLA como suplemento. En comparación con placebo, los hallazgos basados en metaanálisis muestran que en individuos cirróticos con EH encubierta y manifiesta, la LOLA es superior en la recuperación de los síntomas y la reducción del nivel de amoníaco en sangre.^{13,14}

Tratamiento definitivo

El manejo endovascular es un tratamiento en evolución que está recibiendo interés a nivel mundial. Para el tratamiento de la EH no cirrótica debido a *shunts* portosistémicos existen diferentes técnicas de radiología intervencionista, incluida la obliteración transvenosa retrógrada con balón (BRTO) y la obliteración transhepática percutánea (PTO). Cada una de estas técnicas utiliza para la obliteración una sustancia esclerosante o la colocación de *coils* endovasculares para prevenir la recanalización de los

shunts; sin embargo, estas técnicas ameritan más estudios. El tratamiento endovascular varía de acuerdo con si la derivación se asocia o no a formación de várices; es decir, si la derivación portosistémica se asocia a várices gástricas, debe realizarse la técnica de obliteración transvenosa anterógrada o retrógrada con oclusión con balón (BATO-BRTO, por sus siglas en inglés).

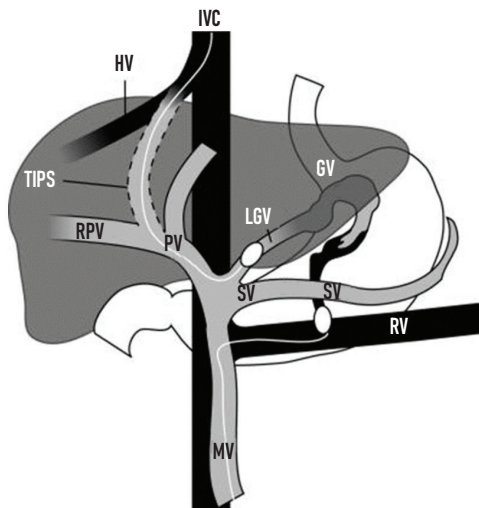
El procedimiento BRTO es una técnica endovascular que provoca la oclusión de *shunts* utilizando un balón de oclusión seguido de la inyección endovascular de un agente esclerosante directamente en el sistema gastrovariceal (figura 1).¹⁵

El éxito técnico de la BRTO para pacientes con derivaciones portosistémicas (sin escleroterapia endoscópica complementaria y/o rescate BATO) oscila entre 79-100%.¹⁵

En un estudio que evaluó el tratamiento primario de várices gástricas con BRTO vs. BRTO + BATO (reservado como una técnica de rescate), las tasas de éxito fueron 84-98% para BRTO y 100% para el tratamiento combinado BRTO + BATO (figura 2).¹⁶

Si la derivación portosistémica no se asocia con várices ectópicas, entonces se puede realizar una embolización con espirales (*coils*) y/o tapones vasculares.

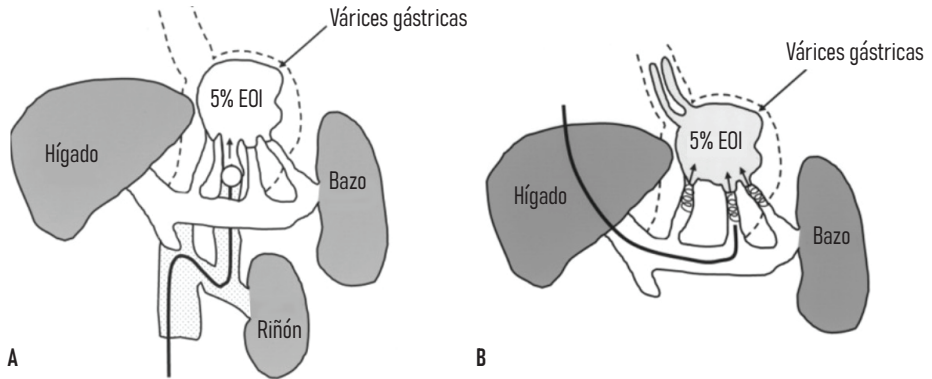
Figura 1. Anatomía básica y quirúrgica de una várice gástrica, con la circulación portal sombreada en gris y la circulación sistémica sombreada en negro



Se ilustra un acceso combinado de obliteración transvenosa anterógrada con balón (BATO) y de obliteración transvenosa retrógrada con balón (BRTO).¹⁵



Figura 2. Escleroterapia transcatéter



A y B: Obliteración transvenosa retrógrada con balón (BRTO)

A) Escleroterapia transhepática percutánea

B) Colocación de etanolamina con iopamidol

En un estudio retrospectivo de 38 pacientes publicado por Toru Ishikawa y cols., se incluyeron pacientes sometidos a espirales endovasculares con BRTO o PTO por EH causada por derivaciones portosistémicas. Se comparó la cantidad de espirales necesarias para una oclusión completa entre las espirales desnudas, de fibra y recubiertas de hidrogel; los hallazgos sugirieron que los espirales recubiertos de hidrogel fueron efectivos para la EH causada por una derivación portosistémica.¹⁷

En caso de que se utilice una embolización con *coils* cuando la derivación se asocia a vórices puede presurizar las vórices y provocar una hemorragia significativa. Esto se debe a que se espera que el cierre parcial o completo de la derivación portosistémica aumente la presión portal y, por tanto, aumente el riesgo de hemorragia por vórices, en particular si el paciente recibe anticoagulación.

Independientemente de si la derivación está directamente relacionada con las vórices ectópicas o no, todos los pacientes deben someterse a una endoscopia superior para el diagnóstico y el tratamiento preventivo/profiláctico de las vórices esofágicas y ectópicas (incluso si no están directamente relacionadas con la derivación). En estudios a largo plazo (5 años) se ha determinado un riesgo de hemorragia por vórices de 25-30%, por lo que es importante enfocarse en tratamiento endoscópico de vórices y radiointervencionista de *shunts* portosistémicos como abordaje de la EH tipo B.¹⁸

Una de las mayores preocupaciones al cerrar derivaciones portosistémicas grandes y significativas, incluso en presencia de una vena porta permeable, es hacia dónde irá el flujo sanguíneo portal adicional redirigido de regreso a la circulación porta.

El flujo portal adicional generalmente se acomoda mediante la distensibilidad de la vena porta, otros cortocircuitos colaterales más pequeños y la distensibilidad sinusoidal hepática. Si el hígado no se adapta al aumento del flujo sanguíneo dirigido hacia él, se producirá un estancamiento del flujo portal, lo que potencialmente puede aumentar el riesgo de trombosis de la vena porta. Como resultado, se requiere una evaluación *Doppler* cuidadosa después del procedimiento para evaluar la estasis o trombosis del flujo de la vena porta. Históricamente, BRTO para EH ha tenido una excelente respuesta con resolución completa de la enfermedad.

Un estudio multicéntrico realizado por Laleman y cols. con 37 pacientes, demostró buenos resultados con criterios objetivos y reducción de los niveles de amoníaco. La resolución completa de la encefalopatía hepática se determinó en el 75% de los pacientes, mientras que la mejora se estableció en el 50% de ellos hasta 24 meses después de la oclusión de las derivaciones portosistémicas.¹⁶

En un estudio publicado por Mukund y cols. en el que se evaluaron 20 pacientes que se sometieron a obliteration transvenosa retrógrada con balón para EH, la respuesta clínica fue de 80% a los 24 meses con una reducción estadísticamente significativa en el nivel de amoníaco sérico.



La evaluación de la mejora clínica de la EH tipo B se realiza mediante criterios psicométricos/cognitivos objetivos, reducción de los niveles séricos de amoníaco y la reducción o no requerimiento de medicamentos como disacáridos o antibióticos utilizados para controlar la EH¹⁹

Manejo quirúrgico

El tratamiento quirúrgico es el procedimiento de elección para la corrección de las derivaciones portosistémicas. Desafortunadamente, la oclusión completa de forma aguda del vaso anormal a menudo no es tolerada por la vascularización hepática alterada, que no podría resistir el flujo sanguíneo adicional procedente de la desviación hemodinámica posterior. Esta condición causaría hipertensión portal que ocasionaría la formación de derivaciones sistémicas adquiridas o la muerte.¹⁹

En el momento inmediatamente posterior a la cirugía las condiciones hemodinámicas no varían, sólo lo harán varias semanas después de la operación, por lo que es importante mantener las medidas antiamonio varias semanas después de la intervención quirúrgica.¹⁹

Se ha visto que la oclusión del *shunt* permite el desarrollo de la circulación portal intrahepática incluso en aquellos pacientes

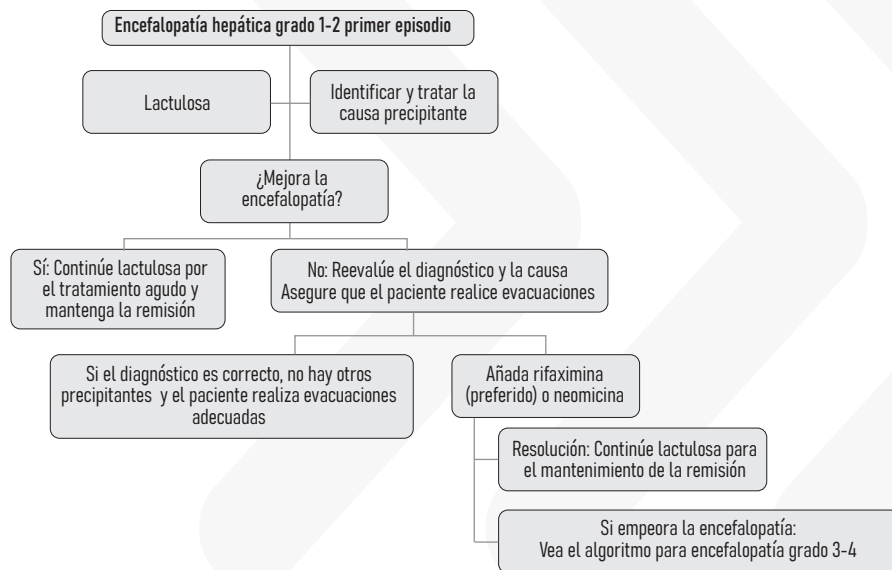
diagnosticados con hipoplasia severa o agenesia portal, pudiendo evitar, e incluso revertir, las complicaciones derivadas de *shunts* portosistémicos congénitos.²⁰ Así, en pacientes tratados con oclusión del *shunt* se ha observado disminución de la hiperamonemia y mejoría de la encefalopatía, mejoría del síndrome hepato-pulmonar y estabilización de la hipertensión pulmonar e, incluso, regresión de algunos tumores benignos; los pacientes sometidos a cierre del *shunt* han desarrollado circulación intrahepática y normalización de las cifras de amonio.²¹

Referencias bibliográficas

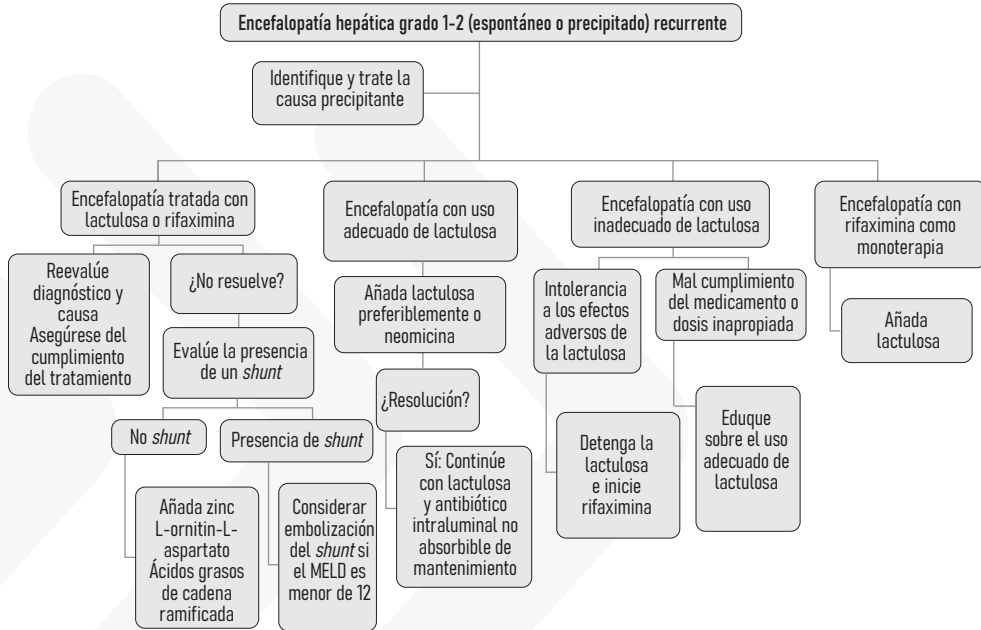
- Häussinger D, Dhiman RK, Felipo V, *et al.* Hepatic encephalopathy. *Nature Reviews Disease Primers* 2022; 8 (1). <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00366-6>
- Gioia S, Nardelli S, Riggio O, *et al.* Cognitive Impairment in Non-Cirrhotic Portal Hypertension: Highlights on Physiopathology, diagnosis and management. *Journal of Clinical Medicine* 2021; 11 (1): 101. <https://doi.org/10.3390/jcm11010101>
- Gioia S, Nardelli S, Ridola L, *et al.* Causes and management of non-cirrhotic portal hypertension. *Current Gastroenterology Reports* 2020; 22 (12). <https://doi.org/10.1007/s11894-020-00792-0>.

Algoritmos de manejo

Algoritmo 1. Manejo de la EH grado 1-2²²



Algoritmo 2. Manejo de la EH recurrente grado 1-2²²



4. Giri S, Singh A, Angadi S, *et al.* Prevalence of hepatic encephalopathy in patients with non-cirrhotic portal hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Indian Journal of Gastroenterology* 2023; 42 (5): 642-650. <https://doi.org/10.1007/s12664-023-01412-1>

5. Roy A, Pasumarthy A, Kulkarni, *et al.* Updates in noncirrhotic portal hypertension. *Clinical liver disease* 2023; 22 (2): 62-69. <https://doi.org/10.1097/clid.0000000000000050>

6. Nicoară-Farcău O, Rusu I, Ștefănescu H. Diagnostic challenges in non-cirrhotic portal hypertension - porto sinusoidal vascular disease. *World Journal of Gastroenterology* 2020; 26 (22): 3000-3011. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i22.3000>

7. Gioia S, Riggio O, Nardelli S, *et al.* Identifying patients at high risk of developing Non-Cirrhotic portal hypertension. *Hepatic Medicine: Evidence and Research* 2021; 13, 105-111. <https://doi.org/10.2147/hmer.s282674>

8. Nicoletti V, Gioia S, Lucatelli P, *et al.* Hepatic encephalopathy in patients with non-cirrhotic portal hypertension: description, prevalence and risk factors. *Digestive and Liver Disease* 2016; 48 (9): 1072-1077. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.06.014>

9. Goel A, Yadav SK, Saraswat VA. Cerebral edema in minimal hepatic encephalopathy due to extrahepatic portal venous obstruction. *Liver International* 2010; 30 (8): 1143-1151. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2010.02289.x>

10. Nardelli S, Gioia S, *et al.* Radiological intervention for shunt related encephalopathy. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 2018; 8 (4): 452-459. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.04.008>

11. Khanna R, Sarin SK. Noncirrhotic portal hypertension. *Clinics in Liver Disease* 2019; 23 (4): 781-807. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2019.07.006>

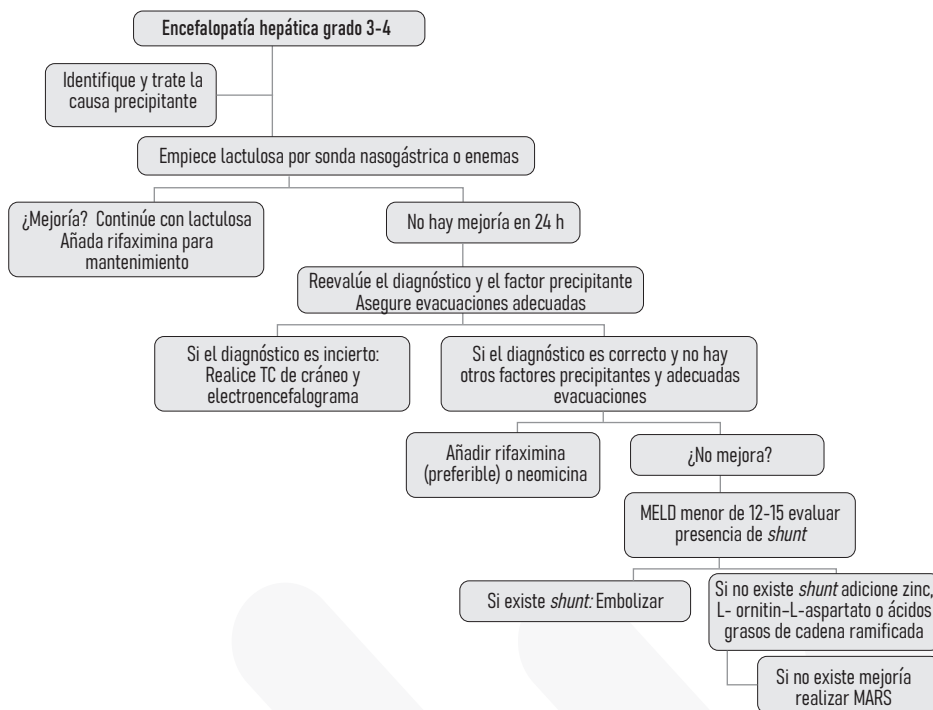
12. Ninoi T, Nakamura K, Kaminou T, *et al.* TIPS Versus Sclerotherapy for Gastric Varices. *Am J Roentgenol* 2004; 183 (August): 369-376.

13. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; Issue 2. Art. No.: CD003044. DOI: 10.1002/14651858.CD003044.pub2. Accessed 09 October 2023.

14. Morcillo Muñoz AF, Morcillo Muñoz JA, Rodríguez Pantoja DA, *et al.* Encefalopatía hepática: Diagnóstico y tratamiento en 2019. *Rev Ecuatoriana Neurol* 2020; 29 (1): 104-114.



Algoritmo 3. Manejo de la EH recurrente grado 3-4²²



15. Saad WEA. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration of gastric varices: Concept, basic techniques, and outcomes. *Semin Intervent Radiol* 2012; 29 (2): 118-128.

16. Laleman W, Simon-Talero M, Maleux G, et al. Embolization of large spontaneous portosystemic shunts for refractory hepatic encephalopathy. A multicenter survey on safety and efficacy. *Hepatology* 2013; 57 (6): 2448-2457.

17. Ishikawa T, Imai M, Endo S, et al. Effectiveness of different coils for endovascular coiling for intractable hepatic encephalopathy caused by a portosystemic shunt. *Ann Palliat Med* 2022; 11 (6): 1954-1960.

18. Mullen KD, Sanyal AJ, Bass NM, et al. Rifaximin Is Safe and Well Tolerated for Long-term Maintenance of Remission From Overt Hepatic Encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* (Internet) 2014; 12 (8): 1390-1397.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2013.12.021>

19. Mukund A, Rajesh S, Arora A, et al. Treating portal systemic encephalopathy with balloon-occluded retrograde transvenous obliteration (BRT0): a road less travelled Radiological Society of North America 2013 Scientific Assembly and Annual Meeting, December 1 - December 6, 2013, Chicago, IL.

20. Vicente N, Pérez M, Gander R, et al. Shunt portosistémico congénito. Importancia del tratamiento precoz. *Cir Pediatr* (Internet) 2015; 28 (2): 67-73. Available from: https://www.secipe.org/coldata/upload/revista/2015_28-2_67-73.pdf

21. Dagenais MH, Bernard D, Marleau D, et al. Surgical treatment of severe postshunt hepatic encephalopathy. *World J Surg* 1991; 15 (1): 109-113; discussion 113-114. doi: 10.1007/BF01658978. PMID: 1994594.

22. Aguilar JR. Encefalopatía hepática, *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, Volume 11, Issue 11, 2012, Pages 652-659. ISSN 0304-5412, [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(12\)70362-1](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(12)70362-1).





Capítulo 9

Manejo de la encefalopatía hepática
en falla hepática aguda

9. Manejo de la encefalopatía hepática en falla hepática aguda

Dr. Nicolás Joaquín Fernández Pérez

Departamento de Medicina Interna, Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Endoscopia Digestiva. Hospital Ángeles, León, Guanajuato, México

Dr. Isaac D. Barrera Chávez

División de Ciencias de la Salud, Universidad de Guanajuato, León, Guanajuato, México

Introducción

La falla hepática aguda FHA (o insuficiencia hepática aguda) es un síndrome caracterizado por el deterioro rápido del funcionamiento hepático normal posterior a un insulto agudo sin patología hepática previamente conocida. Está compuesto por el deterioro en las pruebas de funcionamiento hepático, con potencial involucrado y disfunción en otros órganos. Su desarrollo clínico involucra la presencia de ictericia, coagulopatía (prolongación del INR > 1.5) y encefalopatía hepática (EH).^{1,2}

La EH se define como la disfunción cerebral causada por insuficiencia hepática (aguda o crónica) y/o derivación portosistémica, manifestada por un amplio espectro de anomalías neurológicas y psiquiátricas, que van desde las alteraciones subclínicas, al coma.³ Es de una gravedad compleja y diversa. El factor de riesgo más común para la ocurrencia de la EH es la cirrosis, la cual ha aumentado constante y gradualmente durante los últimos años.⁴

La disfunción cerebral que se produce puede ocurrir bajo múltiples condiciones con o sin enfermedad hepática, por ello la EH no debe definirse por síntomas específicos, sino por la presencia de cirrosis o FHA y la presencia de hiperamonemia, el agente causal. Muchos otros cofactores pueden actuar sinérgicamente con la hiperamonemia para producir o agravar la EH, pero por sí mismos o en forma aislada, los expertos no los consideran causantes exclusivos de la EH; es decir, en ausencia de hiperamonemia. Los pacientes con cortocircuitos portosistémicos (CPS) sin enfermedad hepática pueden también cursar con disfunción cerebral asociada a hiperamonemia a pesar de contar con un hígado funcional o normal; estos pacientes también pueden beneficiarse de terapias específicas que detoxifiquen amoníaco/amonio.³

Falla hepática aguda

La definición más aceptada de la FHA es la establecida por O'Grady y la divide en tres tipos de acuerdo con el inicio de la

EH respecto al inicio de la ictericia (figura 1). La importancia de esto radica en el establecimiento de la posible etiología, manejo y el pronóstico del paciente.¹

Hiperaguda. EH en los siete días posteriores al inicio de la ictericia. Causas como acetaminofén (paracetamol), hepatitis A, hepatitis E, hipoperfusión hepática tienen esta presentación. Habitualmente la necrosis es masiva con una probabilidad de recuperación espontánea del 20-30%; sin embargo, tiene mayor riesgo de falla multiorgánica. Suele presentarse con aumento importante de transaminasas, coagulopatía severa y alto riesgo de edema cerebral (lo que eleva la presión intracraneal y ocasiona aumento de la mortalidad por sí sola sin manejo) y alta mortalidad sin trasplante.^{1,5}

Aguda. EH que se presenta entre los 7-28 días de iniciada la ictericia. Atribuida principalmente a hepatitis B. Presenta moderada elevación de transaminasas, bilirrubinas y coagulopatía, con riesgo intermedio de edema cerebral y mejor sobrevida comparado con la forma hiperaguda.

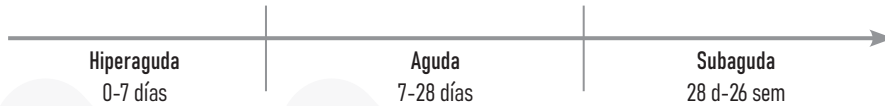
Subaguda. EH que se presenta entre los 28 días y 26 semanas de iniciada la ictericia. Se suele presentar en el daño hepático por fármacos o *Drug Induced Liver Injury* (DILI), hepatitis autoinmune y etiologías desconocidas. Se manifiesta por leve elevación de transaminasas, importante elevación de bilirrubinas, bajo riesgo de edema cerebral y baja mortalidad a corto plazo; sin embargo, la sobrevida espontánea es menor a 10%, requiriendo en su mayoría de un trasplante para sobrevivir.^{2,5,6}

Manifestaciones clínicas de la EH en la FHA

La EH que se presenta en la FHA se clasifica como tipo A (tabla 1). Las manifestaciones neurológicas de la FHA pueden ir desde la hiperamonemia asintomática, la EH manifiesta con los hallazgos clínicos habituales, hasta el edema cerebral con incremento de la presión intracraneal (PIC), lo cual puede condicionar daño neurológico y muerte.



Figura 1. Clasificación según el intervalo entre ictericia y la aparición de encefalopatía



Modificado de: O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993; 342 (8866): 273-275.

Tabla 1. Clasificación y manifestaciones clínicas de la encefalopatía hepática

Tipo	Grado	Escala de West-Haven	Manifestaciones clínicas	Curso en el tiempo	Factor precipitante
A	Encubierta	Mínima	Detectable por alteraciones en pruebas psicométricas o neurofisiológicas	Episódica	Espontánea
		I	Alteración trivial del estado de conciencia Euforia o ansiedad Lapsos de alteración en la atención Dificultad para sumar o restar Alteración ciclo sueño/vigilia	Recurrente	
B	Manifiesta	II	Letargia o apatía Desorientación en tiempo Cambio evidente en personalidad Comportamiento inapropiado Asterixis, dispraxia	Persistente	Precipitada Infecciones Hemorragia Deshidratación Estreñimiento Diuréticos Transgresión en dieta DHE
		III	Somnolencia, estupor Responde a estímulos Confusión Desorientación evidente (espacio, persona) Conducta bizarra		
C		IV	Coma		

Cuadro resumen de manifestaciones clínicas y clasificación de la EH. Referencia: 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; 60:2

Se debe realizar un abordaje diagnóstico de exclusión de otras causas de alteración neurológica. El diagnóstico diferencial debe hacerse principalmente con etiologías infecciosas como malaria, leptospirosis, dengue, rickettsia, fiebre tifoidea, síndrome hemofagocítico, así como enfermedades neurológicas que cursen con estado mental alterado, coagulopatía e ictericia.⁷

Manejo de la EH en la falla hepática aguda

Medidas generales

Los pacientes con falla hepática aguda y encefalopatía grado 2 o mayor, deben ser monitorizados en una unidad de cuidados intensivos. Aquellos con grados 3 y 4 deben ser intubados para protección y manejo adecuado de la vía aérea.



Edema cerebral y aumento de la presión intracraneal

El edema cerebral en los pacientes con FHA causa incremento en la PIC. Los pacientes con alto riesgo de aumento en la PIC son aquellos con fenotipos hiperagudos o agudos, edad joven, compromiso renal e incremento en los niveles de amonio ($> 200 \mu\text{m/L}$). La elevación persistentemente arriba de $> 200 \mu\text{m/L}$, inclusive posterior al inicio del tratamiento y medidas antiedema, es altamente sugestivo de incremento en la PIC.⁹

Los pacientes con FHA, EH y riesgo de aumento en la PIC deben ser manejados en un ambiente tranquilo, con vigilancia del sodio sérico (manteniendo niveles entre 140-145 mm/L), y medidas para manejo de EH con lactulosa y rifaximina. Dentro de las medidas generales se sugiere levantar la cabecera a 30 grados, evitar hipo o hiperglucemia, así como la fiebre, aunque no existe evidencia concluyente para recomendar rutinariamente la hipotermia como medida de control de la PIC. Tampoco existe evidencia concluyente para recomendar la instalación de monitores para evaluar la PIC en pacientes con FHA, ya que esta estrategia no modifica la mortalidad en comparación con las medidas estándar que no incluyen su monitorización. Si se cuenta con el recurso y se realiza (centros con experiencia y pacientes bien seleccionados), se debe mantener entre 20-25 mm Hg, con una presión de perfusión cerebral arriba de 50 mm Hg.¹⁰ Cuando la PIC es mayor a 25 mm Hg se debe agregar al tratamiento bolos de solución salina hipertónica o manitol intravenoso a 20%.¹¹ La profilaxis contra el edema cerebral es de suma importancia, porque la hipertensión intracraneal establecida puede provocar daños cerebrales permanentes y los tratamientos retrasan el problema, pero no revierten la patogénesis subyacente del edema astrocitario.¹²

Medidas antiamonio

Los disacáridos no absorbibles (principalmente la lactulosa) son el tratamiento estándar de la EH, reducen los niveles de amonio mediante la acidificación del colon con la resultante conversión del amoniaco a amonio, modificando la flora bacteriana del colon productora de ureasa a no productora de ureasa.¹³ Se recomienda una dosis inicial de 25 mL (16.7 g) cada 1-2 horas hasta lograr al menos dos evacuaciones blandas, en aquellos pacientes que por su estado neurológico estén lo suficientemente alertas y puedan deglutir sin

riesgo de compromiso de la vía aérea (EH grados 1-2). Debe garantizarse su adecuada administración a través de sonda nasogástrica en pacientes cuyo estado neurológico los incapacite para una adecuada deglución o que requieran protección de la vía aérea mediante intubación endotraqueal (EH grados 3-4), aunque algunos desaconsejan su administración de esta manera, ya que se debe tener en mente el efecto secundario frecuente que es la distensión abdominal, si se considera la posibilidad de trasplante hepático a corto plazo, ya que esto dificulta técnicamente la maniobrabilidad quirúrgica.¹⁴

Los antibióticos no absorbibles como la rifaximina, modifican la microbiota intestinal disminuyendo los microorganismos productores de amonio. Es un antibiótico que se une a la subunidad β de la ARN polimerasa dependiente del ADN e impide la síntesis del ARN.¹⁵ Las últimas recomendaciones sugieren que la rifaximina es efectiva como terapia aditiva a la lactulosa como profilaxis secundaria, por lo que se recomienda su uso en conjunto con esta. Varios centros de trasplante han implementado su uso en la FHA por estas razones.^{8,16}

A pesar de lo anterior, no existe evidencia concluyente para recomendar a favor o en contra el uso de lactulosa o rifaximina para el tratamiento de la encefalopatía en pacientes con FHA, a diferencia de la EH tipo C en el contexto del paciente con cirrosis.

La L-ornitina-L-aspartato (LOLA) es otra herramienta para disminuir los niveles de amonio, ya que aumenta el metabolismo del amonio a glutamina y disminuye las concentraciones plasmáticas de amonio.¹⁷ Aunque LOLA no tiene efecto en la mortalidad de la EH, se ha demostrado mejoría en las pruebas psicométricas y niveles de amonio en pacientes que persisten con EH.¹⁸ LOLA vía intravenosa (IV) puede utilizarse como alternativa o agente adicional para favorecer la reducción de los niveles de amonio.⁸

De acuerdo con las últimas guías de manejo de la IHA del *American College of Gastroenterology*, publicadas este año, en pacientes con FHA y EH grado 2 o mayor, se sugiere terapia de reemplazo renal continua (CRRT) para el manejo de la hiperamonemia aún en ausencia de indicaciones para terapia de reemplazo renal convencional (RRT). Se ha demostrado que la reducción de los niveles de amonio con esta estrategia se asoció con una reducción en la mortalidad y un incremento de la supervivencia libre de trasplante a 21 días.¹⁹



Referencias bibliográficas

1. Williams R, Schalm SW, O'Grady JG. Acute liver failure: redefining the syndromes. *The Lancet* 1993; 342 (8866).
2. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017; 66 (5).
3. Higuera-de-la-Tijera F, Velarde-Ruiz Velasco JA, Raña-Garibay RH, *et al.* Current vision on diagnosis and comprehensive care in hepatic encephalopathy. *Rev Gastroenterol Mex* 2023; 88 (2): 155-174.
4. Elsaid MI, Rustgi VK. Epidemiology of Hepatic Encephalopathy. *Clinics in Liver Disease* 2020; 24.
5. Castro L, Nazal L, Silva G, *et al.* Manegemente of acute liver failure: an algorithmic approach in Clínica Las Condes. *Revista Medica Clinica Las Condes* 2019; 30 (2).
6. Dong V, Nanchal R, Karvellas CJ. Pathophysiology of Acute Liver Failure. *Nutrition in Clinical Practice* 2020; 35.
7. Amarapurkar DN, Patel ND. Differential diagnosis of acute liver failure in India. *Ann Hepatol* 2006; 5 (3).
8. 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 (2).
9. Bernal W, Hall C, Karvellas CJ, *et al.* Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology* 2007; 46 (6).
10. Helbok R, Olson DW, Le Roux P, *et al.* Intracranial Pressure and Cerebral Perfusion Pressure Monitoring in Non-TBI Patients: Special Considerations. *Neurocrit Care* 2014; 21 (2).
11. Canalese J, Gimson AES, Davis C, *et al.* Controlled trial of dexamethasone and mannitol for the cerebral oedema of fulminant hepatic failure. *Gut* 1982; 23 (7).
12. Stravitz RT, Lee WM. Acute liver failure. *The Lancet* 2019; 394.
13. Yanny B, Winters A, Boutros S, *et al.* Hepatic Encephalopathy Challenges, Burden, and Diagnostic and Therapeutic Approach. *Clinics in Liver Disease* 2019; 23.
14. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016; 64.
15. Velarde-Ruiz Velasco JA, García-Jiménez ES, Aldana-Ledesma JM, *et al.* Evaluación y manejo de emergencias en el paciente con cirrosis. *Rev Gastroenterol Mex* 2022; 87 (2).
16. Wang Z, Chu P, Wang W. Combination of rifaximin and lactulose improves clinical efficacy and mortality in patients with hepatic encephalopathy. *Drug Design, Development and Therapy* 2019; 13.
17. Alsahhar JS, Rahimi RS. Updates on the pathophysiology and therapeutic targets for hepatic encephalopathy. *Current Opinion in Gastroenterology* 2019; 35.
18. Goh ET, Stokes CS, Sidhu SS, *et al.* L-ornithine L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018; 2018.
19. Shingina A, Mukhtar N, Wakim-Fleming J, *et al.* Acute Liver Failure Guidelines. *Am J Gastroenterol* 2023; 118: 1128-1153.





Capítulo 10

Encefalopatía hepática mínima:
impacto en pacientes cirróticos

10. Encefalopatía hepática mínima: impacto en pacientes cirróticos

Dr. Piero Amodio

Académico *Senior*, Departamento de Medicina, Universidad de Padua, Italia

Introducción

La encefalopatía hepática (EH) es una disfunción cerebral causada por insuficiencia hepática y/o derivación portal-sistémica.¹ Produce un amplio espectro de alteraciones psiquiátricas y neurológicas que van desde anomalías subclínicas hasta el coma, además de trastornos motores.

Aunque generalmente ignorada, la primera observación de alteraciones cerebrales en sujetos sin síntomas de EH se remonta a 1957, cuando Parsons-Smith y cols.² describieron anomalías electroencefalográficas (EEG) en 43% de los pacientes con cirrosis sin evidencia clínica manifiesta de EH. Los autores no se dieron cuenta de la importancia de sus hallazgos, que descubrieron la existencia de una etapa “latente” asintomática de la EH. Desde los años setenta del siglo pasado, numerosos autores describieron la existencia de pruebas cognitivas alteradas en pacientes con cirrosis sin EH manifiesta.³ De hecho, la EH mínima (EHM) representa la etapa subclínica de la EH, que no aparece en el examen clínico de rutina y, por tanto, requiere herramientas psicométricas o neurofisiológicas para ser detectada. El nombre EHM sustituye a otros dos nombres que se utilizaban anteriormente: HE subclínica y HE latente. El término EH subclínica tuvo el mérito de imitar la terminología utilizada en otros campos de la medicina para indicar una afección que es detectable mediante procedimientos de laboratorio, incluso si no produce síntomas clínicos claros (p. ej., hipotiroidismo subclínico). El término HE latente tuvo el mérito de indicar que el trastorno existe a pesar de que no aparece, de hecho deriva del verbo latino “*latere*” que significa “estar escondido” u “ocultarse”. Desde mi punto de vista personal, el término “latente” define claramente el significado semántico de lo que es la condición.

Finalmente, se eligió el término “mínimo” para subrayar que la EHM, aunque latente o subclínica, tiene consecuencias clínicas relacionadas con la vida diaria y el pronóstico.⁴

Más recientemente, se introdujo el término “EH encubierta”,⁵ lo que posiblemente cause cierta confusión entre el público general. Sin embargo, la EH encubierta tiene otro significado:

reúne la EH en etapa 1 (es decir, EH apenas sintomática según la clasificación de *Worst-Haven*) con la EH. El término se introdujo sobre la base de que también la educación superior de grado 1 debería calificarse mediante algún tipo de evaluación psicométrica/funcional para reducir/evitar la variabilidad entre observadores tanto en su detección como en su cuantificación.

Esta premisa sobre el término EHM es relevante, ya que su impacto en pacientes con cirrosis depende de la definición que se utilice. Además, una investigación exhaustiva evidencia que: *i*) la detección de MHE depende de la herramienta que se utiliza para su diagnóstico, y *ii*) los resultados de varias herramientas no se superponen.⁶⁻⁸ Por tanto, en un examen preciso, la implicación de EEG anormal, EEG cuantificado y P300,⁹ PHES y ANT,¹⁰ *EncephalApp* (es decir, una tarea cronométrica basada en la prueba de *Stroop*),¹¹ CFF,⁷ las TIC¹² y cada herramienta que se ha utilizado en la literatura para detectar EHM (suponiendo que esté correctamente estandarizada para la edad y la educación en los controles) deben considerarse por separado para evitar sesgos, ya que se refiere a diferentes hechos y dominios, aunque aproximadamente relacionado. Todo acuerdo “*a priori*” de preferir una herramienta a otras es, en última instancia, injustificado, siempre que se demuestre su ventaja en términos de conexión con acontecimientos de la vida real o su practicidad.

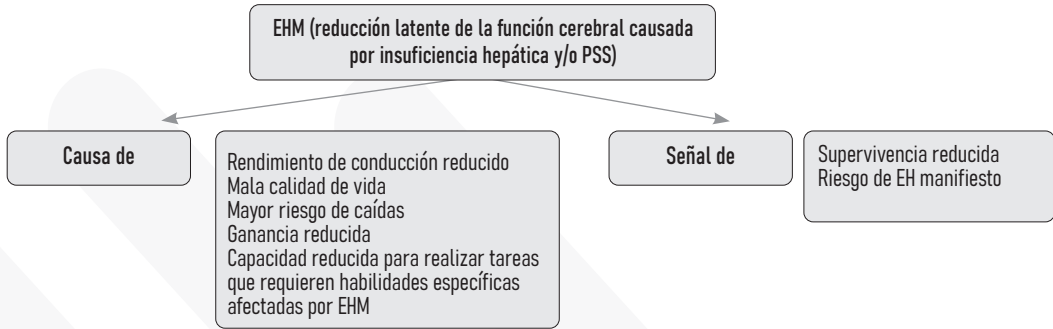
Además, la detección de una anomalía de una prueba cognitiva/neurofisiológica en un sujeto con cirrosis no debe atribuirse inmediatamente a EH, exactamente como cualquier alteración de la conciencia/motora en un paciente con cirrosis no puede atribuirse inmediatamente a EH manifiesta. Por tanto, toda la literatura debe examinarse con cautela y con la conciencia de que lo que se etiqueta como EHM en realidad podría reflejar diferentes condiciones y no se puede excluir que a veces pueda referirse a una disfunción cognitiva/neurológica no relacionada con la EH *per se*.

Teniendo en cuenta estos límites, existe evidencia de que la aparición de EHM tiene un impacto clínico en pacientes con cirrosis.

Básicamente, EHM tiene dos tipos de implicaciones, las cuales se pueden observar en el esquema que se muestra en la figura 1.



Figura 1. Implicaciones clínicas de EHM



La primera es la reducción del rendimiento cognitivo, la calidad de vida relacionada con la salud (CdV) y el mantenimiento del equilibrio (es decir, consecuencias directas de la encefalopatía); la segunda es el valor de señalización del riesgo de EH manifiesta (y, por tanto, de hospitalización); así como por el riesgo de muerte (es decir, afecciones en las que la EHM es principalmente un marcador de la gravedad de la insuficiencia hepática subyacente que puede dañar la función cerebral). De hecho, la muerte en la cirrosis se debe a infecciones, insuficiencia hepática, hemorragia, insuficiencia renal; todos ellos acontecimientos cuya fisiopatología no está influenciada por el cerebro *per se*, con excepción de la hipertensión intracraneal en la insuficiencia hepática aguda. Posiblemente, algunos pacientes raros con ACLF puedan tener hipertensión intracraneal aumentada, pero su papel en la muerte es discutible.

Implicación directa de EHM

La EHM reduce la vigilancia,¹³ perjudica la velocidad de procesamiento, especialmente para tareas complejas como la inhibición y los tiempos de reacción complejos,¹⁴ la atención dividida,¹⁵ altas cargas de memoria de trabajo,¹⁶ reduce la precisión del movimiento preciso, como el requerido para completar la prueba de rasgo de línea.¹⁷ Por tanto, EHM tiene un impacto negativo documentado en la capacidad de conducción¹⁸ y es razonable suponer un impacto negativo en otras tareas de la vida real que requieren un alto rendimiento de los dominios cognitivos mencionados anteriormente.

Sin embargo, las pruebas cognitivas no muestran una correlación estricta con las capacidades de la vida real; por

ejemplo, pruebas cognitivas y capacidad de conducción.¹⁹ Esto se explica fácilmente por el hecho de que las capacidades en la vida real dependen no sólo de la cognición, sino también de la experiencia y la reserva cognitiva. Esto fue informado elegantemente por Shrivastava y cols.,²⁰ quienes informaron el caso de un taxista que hacía su trabajo a pesar de tener EHM en pruebas psicométricas. Esta es una razón razonable para dejar a las autoridades de conducción la decisión sobre el permiso de conducir, ya que en sujetos individuales la predicción basada en pruebas psicométricas puede ser pobre.¹⁹ Además, muchas personas con cirrosis avanzada y EHM reducen espontáneamente la conducción.¹³ A pesar de estos límites, es razonable que el tratamiento y la prevención de la EHM puedan reducir los accidentes de tráfico (y posiblemente otros accidentes) en términos poblacionales. Sin embargo, dado que los accidentes son eventos raros, los ECA no son aptos para demostrar que el tratamiento de la EHM sea útil para reducir los accidentes de tráfico. Podrían ser preferibles estudios grandes de casos y controles para detectar y cuantificar el riesgo de eventos raros. La EHM también es una causa razonable de reducción de ingresos,²¹ ya que para obtener ingresos se requieren habilidades cognitivas. Sin embargo, no hay pruebas de que el tratamiento de EHM aumente los ingresos. De hecho, la asociación entre bajos ingresos y EHM podría deberse a la gravedad de la afección médica subyacente que influye en ambos.

Por cierto, también la asociación entre EHM y una calidad de vida deficiente²² podría deberse a condiciones subyacentes que de manera simultánea producen encefalopatía y una calidad de vida baja. Sin embargo, en este sentido, el elegante



estudio de Prasad y cols.²³ demostró que el tratamiento con lactulosa (que es eficaz para EHM) mejoró tanto la cognición como la calidad de vida. Esta es una evidencia considerable de que la EHM afecta negativamente la calidad de vida (QoL). Algunos autores enfatizaron tanto la importancia del vínculo entre EHM y QoL que sugirieron el uso de cuestionarios de QoL para diagnosticar EHM.²⁴ Esta opinión es cuestionable, ya que la calidad de vida en pacientes con cirrosis depende de una variedad de factores además de la EH; es decir, picazón y actividad sexual en hombres jóvenes.²⁵ Además, la encefalopatía afecta al cerebro y, por tanto, en principio debería medirse mediante medidas relacionadas con el cerebro, como la psicometría o la neurofisiología, mientras que la calidad de vida refleja todos los aspectos de la vida, a pesar de ser percibida por el cerebro y razonablemente influenciada por el nivel de humor. Finalmente, es muy razonable que la EHM aumente el riesgo de caídas, ya que se incrementa en sujetos con deterioro cognitivo también independientemente de la enfermedad hepática.²⁶

La asociación entre caídas y EHM o EH está bien documentada.²⁷ Sin embargo, las caídas no sólo dependen de la cognición, sino también de la fragilidad, de la que la discapacidad motora es uno de los componentes. Los trastornos del equilibrio y el despertar muscular aumentan el riesgo de caídas en cualquier tipo de sujeto²⁸ y, por tanto, también en personas con cirrosis. Sin embargo, en la cirrosis la EH y la pérdida de masa muscular están relacionadas. Por tanto, la asociación entre caídas y EHM podría estar relacionada con una cognición ligeramente reducida, una disminución del equilibrio, debilidad muscular y, de hecho, una herramienta de predicción válida para caídas en pacientes con cirrosis es independiente de las pruebas psicométricas.²⁸ Es de destacar que todavía faltan RCS que demuestren que el tratamiento con MHE reduce las caídas.

Implicaciones indirectas de EHM

Muchas evidencias sugieren que la EHM es un marcador de mal pronóstico, en términos de supervivencia. Esto es independiente del procedimiento utilizado para la detección de EHM, ya que resultó de estudios cognitivos basados en PHES,²⁹ en ANT,³⁰ pruebas psicométricas computarizadas¹⁴ y EEG cuantificado.³¹ El valor pronóstico de la EH para pacientes con cirrosis es bastante obvio y es por ello que es un ítem para el cálculo del puntaje PUGH, pero no fue considerado para el puntaje MELD, ya que su detección y cuantificación depende del operador y a veces

requiere la cooperación del paciente. Probablemente, sólo las técnicas neurofisiológicas proporcionan medidas objetivas de la función cerebral que podrían insertarse en una puntuación de pronóstico cuantificada.³² Sin embargo, no hay pruebas de que el tratamiento de EHM mejore la supervivencia de los pacientes a través de la resolución de la encefalopatía *per se*, incluso si es probable que algunos de los tratamientos eficaces para EHM, como los disacáridos,³³ RFX³⁴ puedan tener un efecto beneficioso, que mejora el perfil de la microbiota intestinal implicada en la producción de inflamación de bajo grado que se considera un mecanismo de progresión de la cirrosis.³⁵

La EHM también es un factor de riesgo para la EH manifiesta y esto es bastante obvio, ya que manifiesta que los mecanismos que perjudican la función cerebral debido a la insuficiencia hepática y/o la derivación están activos y, por tanto, está presente una condición de vulnerabilidad. Sin embargo, debe quedar claro que los precipitantes graves pueden producir EH manifiesta también en sujetos sin EHM. Por esta razón, la EHM no es un requisito previo para el desarrollo de la EH manifiesta y, por tanto, el tratamiento de la EH sólo podría reducir el riesgo de EH manifiesta, ni eliminarlo. Sin embargo, todavía se necesitan ECA sobre este tema para proporcionar evidencia de la eficacia del tratamiento con EHM para reducir el riesgo de EH manifiesta y cuál es la herramienta preferible para detectar EHM con este objetivo y con qué punto de corte.

Referencias bibliográficas

1. 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: 715-735.
2. Parsons-Smith BG, Summerskill WH, Dawson AM, *et al*. The electroencephalograph in liver disease. *Lancet* (London, England) 1957; 273: 867-871. Doi:10.1016/s0140-6736(57)90005-3.
3. Rikkers L, Jenko P, Rudman D, *et al*. Subclinical hepatic encephalopathy: detection, prevalence, and relationship to nitrogen metabolism. *Gastroenterology* 1978; 75: 462-469.
4. Lockwood AH. 'What's in a name?' Improving the care of cirrhotics. *J Hepatol* 2000; 32: 859-861. Doi:10.1016/S0168-8278(00)80257-3.
5. Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, *et al*. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy-an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism



- (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 739-747. Doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04590.x.
6. Formentin C, Zarantonello L, Mangini C, *et al*. Clinical, neuropsychological and neurophysiological indices and predictors of hepatic encephalopathy (HE). *Liver Int* 2021; 41: 1070-1082. Doi:10.1111/liv.14785.
 7. Goldbecker A, Weissenborn K, Hamidi Shahrezaei G, *et al*. Comparison of the most favoured methods for the diagnosis of hepatic encephalopathy in liver transplantation candidates. *Gut* 2013; 62: 1497-1504. Doi:10.1136/gutjnl-2012-303262.
 8. Huang CH, Yu TY, Tseng WEJ, *et al*. Animal naming test is a simple and valid tool for detecting covert hepatic encephalopathy and predicting outcomes in Chinese-speaking regions: a preliminary study. *Ann Med* 2023; 55: 2236013. Doi:10.1080/07853890.2023.2236013.
 9. Amodio P, Valenti P, Del Piccolo F, *et al*. P300 latency for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy: evidence that spectral EEG analysis and psychometric tests are enough. *Dig. Liver Dis* 2005; 37: 861-868. Doi:10.1016/j.dld.2005.06.009.
 10. Gairing SJ, Schleicher EM, Galle PR, *et al*. Prediction and prevention of the first episode of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatal Commun* 2023; 7. Doi:10.1097/hc9.0000000000000096.
 11. Bajaj JS, Thacker LR, Heuman DM, *et al*. The stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2013; 58: 1122-1132. Doi:10.1002/hep.26309.
 12. Bajaj JS, Saeian K, Verber MD, *et al*. Inhibitory Control Test Is a Simple Method to Diagnose Minimal Hepatic Encephalopathy and Predict Development of Overt Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2007; 754-760. Doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01048.x.
 13. Formentin C, De Rui M, Zoncapè M, *et al*. The psychomotor vigilance task: Role in the diagnosis of hepatic encephalopathy and relationship with driving ability. *J Hepatal* 2019; 70: 648-657. Doi:10.1016/j.jhep.2018.12.031.
 14. Amodio P, Del Piccolo F, Marchetti P, *et al*. Clinical features and survival of cirrhotic patients with subclinical cognitive alterations detected by the number connection test and computerized psychometric tests. *Hepatology* 1999; 29: 1662-1667. Doi:10.1002/hep.510290619.
 15. Amodio P, Schiff S, Del Piccolo F, *et al*. Attention dysfunction in cirrhotic patients: An inquiry on the role of executive control, attention orienting and focusing. *Metab Brain Dis* 2005. Doi:10.1007/s11011-005-4149-3.
 16. Amodio P, Marchetti P, Del Piccolo F, *et al*. Study on the Sternberg paradigm in cirrhotic patients without overt hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1998. Doi:10.1023/A:1020665431411.
 17. Schomerus H, Weissenborn K, Hecker H, *et al*. PSE-Syndrom-Test; Swets test services: Bielefeld, 1999.
 18. Kircheis G, Knoche A, Hilger N, *et al*. Hepatic encephalopathy and fitness to drive. *Gastroenterology* 2009; 137: 1706-1715.e1-9. Doi:10.1053/j.gastro.2009.08.003.
 19. Tandon P, Pidborchynski T, Abroades JG, *et al*. The Assessment of Driving Fitness Using an On-Road Evaluation in Patients With Cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2022; Publish Ah: 2017-2024. Doi:10.14309/ajg.0000000000001927.
 20. Srivastava A, Mehta R, Rothke SP, *et al*. Fitness to drive in patients with cirrhosis and portal-systemic shunting: a pilot study evaluating driving performance. *J Hepatal* 1994; 21: 1023-1028. Doi:https://doi.org/10.1016/S0168-8278(05)80612-9.
 21. Bajaj JS, Riggio O, Allampati S, *et al*. Cognitive dysfunction is associated with poor socioeconomic status in patients with cirrhosis: an international multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatal* 2013; 11: 1511-1516. Doi:10.1016/j.cgh.2013.05.010.
 22. Montagnese S, Bajaj JS. Impact of Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis on Quality-of-Life Issues. *Drugs* 2019; 79: 11-16. Doi:10.1007/s40265-018-1019-y.
 23. Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, *et al*. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007; 45: 549-559. Doi:10.1002/hep.21533.
 24. Lauridsen MM, Jepsen P, Wernberg CW, *et al*. Validation of a Simple Quality-of-Life Score for Identification of Minimal and Prediction of Overt Hepatic Encephalopathy. *Hepatal Commun* 2020; 4: 1353-1361. Doi:10.1002/hep4.1555.
 25. Marchesini G, Bianchi G, Amodio P, *et al*. Factors Associated With Poor Health-Related Quality of Life of Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology* 2001; 120: 178. Doi:10.1053/gast.2001.21193.
 26. Delbari A, Azimi A, Najafi M, *et al*. Prevalence, Complications, and Risk Factors of Falls and Fear of Falling Among Older Adults; Based on Ardakan Cohort Study on Aging (ACSA). *Arch Acad Emerg Med* 2024; 12: 1-12. Doi:10.22037/aaem.v12i1.2084.
 27. Soriano G, Román E, Córdoba J, *et al*. Cognitive dysfunction in cirrhosis is associated with falls: A prospective study. *Hepatology* 2012; 55: 1922-1930. Doi:10.1002/hep.25554.



28. Tapper EB, Nikirk S, Parikh ND, *et al.* Falls are common, morbid, and predictable in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2021; 75: 582-588. Doi:10.1016/j.jhep.2021.04.012.
29. Gairing SJ, Mangini C, Zarantonello L, *et al.* P9 Minimal Hepatic Encephalopathy Is Associated With an Increased Risk of Overt Hepatic Encephalopathy and Poorer Prognosis – A Multicenter Study. *Am J Gastroenterol* 2023; 118: S8-S8. Doi:10.14309/01.ajg.0000948316.53065.f5.
30. Campagna F, Montagnese S, Ridola L, *et al.* The animal naming test: An easy tool for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2017; 66: 198-208. Doi:10.1002/hep.29146.
31. Amodio P, Del Piccolo F, Pettenò E, *et al.* Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2001; 35: 37-45. Doi:10.1016/S0168-8278(01)00129-5.
32. Montagnese S, De Rui M, Schiff S, *et al.* Prognostic benefit of the addition of a quantitative index of hepatic encephalopathy to the MELD score: The MELD-EEG. *Liver Int* 2015; 35. Doi:10.1111/liv.12490.
33. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016. Doi:10.1002/14651858.CD003044.pub3.
34. Aspinall RJ, Hudson M, Ryder SD, *et al.* Real-world evidence of long-term survival and healthcare resource use in patients with hepatic encephalopathy receiving rifaximin- α treatment: A retrospective observational extension study with long-term follow-up (IMPRESS II). *Frontline Gastroenterol* 2023; 14: 228-235. Doi:10.1136/flgastro-2022-102221.
35. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, *et al.* Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol* 2015; 63: 1272-1284. Doi:10.1016/j.jhep.2015.07.004.





Capítulo 11

Prueba S-ANT1 y su valor en el algoritmo
de encefalopatía hepática mínima

11. Prueba S-ANT1 y su valor en el algoritmo de encefalopatía hepática mínima

Dra. Ana Delfina Cano Contreras

Gastroenterología en el Hospital Juárez de México

Curso de Posgrado de Alta Especialidad en Hepatología Clínica y Trasplante Hepático en el

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Master en Hepatología por La Universidad de Madrid

Adscrito Instituto de Investigaciones Médico Biológicas de la Universidad Veracruzana

Introducción

La encefalopatía hepática mínima (EHM) representa la forma temprana de la encefalopatía hepática. Su diagnóstico es difícil debido a que durante el examen médico habitual no se observan características evidentes, puesto que cursa con cambios clínicamente imperceptibles y únicamente identificables mediante evaluaciones psicométricas y neurológicas, por lo cual representa el estadio diagnosticado con menor frecuencia. Las alteraciones de la EHM pueden conllevar trastornos del sueño, incapacidad para conducir vehículos, incremento del riesgo de caídas y progresión a encefalopatía hepática manifiesta, lo que deteriora el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes que la padecen.^{1,2}

Esta entidad clínica es frecuente, se reporta en 20-80% de los pacientes con enfermedad hepática crónica. Las herramientas diagnósticas se dividen en pruebas psicométricas y neurofisiológicas, no es recomendado realizar una prueba única, pues se afectan varios componentes de la función cognitiva que no pueden ser evaluados adecuadamente con una sola herramienta, por lo que se sugiere el uso de dos herramientas, dependiendo la disponibilidad y experiencia del aplicador. La prueba estándar de oro es el psicométrico de encefalopatía hepática (PHES), pero tiene la desventaja de que se requieren entre 15-20 minutos para su aplicación, lo que ha limitado su uso en la práctica clínica diaria. Debido a esto, se han desarrollado diferentes *test* que permiten su evaluación de manera más fácil y rápida, como la prueba de frecuencia crítica de parpadeo (CFF), prueba de tiempo de reacción continua y prueba de control inhibitorio *Stroop test*. Sin embargo, para la aplicación de estas pruebas se requiere de equipos especializados que pueden no encontrarse disponibles en todos los centros debido a su costo elevado. Estas limitaciones restringen su aplicación en la práctica clínica diaria; es por ello que nuestros esfuerzos

se han encaminado a la búsqueda de una prueba de escrutinio fácil de aplicar e interpretar y, en esta búsqueda, ha surgido la prueba de denominación de animales (S-ANT1).^{3,4}

Prueba de denominación de animales (S-ANT1)

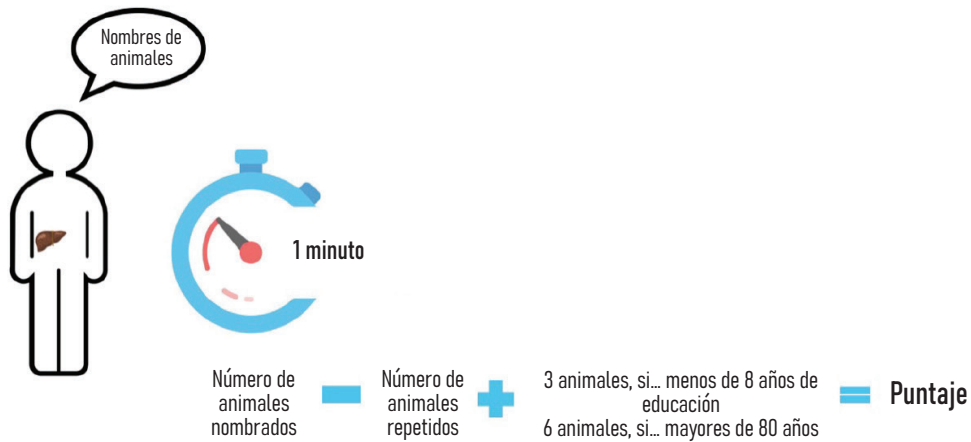
La prueba S-ANT1 es una herramienta psicométrica verbal que se basa en la fluidez semántica. Requiere integración del recuerdo, recuperación verbal, autocontrol de la cognición e inhibición de respuestas, lo que denota memoria y funciones ejecutivas adecuadas. S-ANT1 evalúa el área cortical anterior y prefrontal de la corteza cerebral, zonas sensibles a las etapas iniciales de la encefalopatía, por lo que es válida su implementación como prueba de escrutinio.⁵

La aplicación de S-ANT1 es sencilla, se puede realizar en el consultorio como parte de la evaluación o al pie de la cama del paciente, sólo se requiere de un entorno tranquilo y sin perturbaciones, además de contar con un cronómetro (puede utilizarse un reloj de muñeca). Consiste en pedirle al paciente que nombre tantos animales como le sea posible durante un minuto. Se deberán registrar todas las respuestas; si el paciente se detiene antes de terminado el tiempo se puede apoyar solicitando agregar algún otro animal o se le proporciona alguna pista para que pueda continuar. Después del minuto evaluado se cuentan las respuestas, se eliminan las repeticiones y palabras que no son animales (figura 1).

La interpretación de su resultado se ha validado en diferentes poblaciones, ya que tiene variaciones debido a las diferencias en la fluidez semántica del idioma, la velocidad del habla y la longitud de las palabras. Otra consideración es el uso que se desea dar a su aplicación, con base en ello se debe elegir un punto de corte que favorezca la sensibilidad o la especificidad de la prueba.⁶ S-ANT1 es la versión simplificada, ajustada por edad y nivel educativo estandarizada por Campagna F y cols. en población italiana. Esta fue la primera cohorte de validación



Figura 1. Aplicación de S-ANTI



que mostró a la prueba S-ANTI como una herramienta práctica y confiable para la identificación de EH mínima con punto de corte de ≤ 15 . La puntuación total se obtiene contando el número de animales que se recordaron, se eliminan los animales mencionados en ocasiones repetidas, en pacientes con menos de 8 años de educación se agregan tres animales y en mayores de 80 años se agregan seis animales.⁷

En población alemana, Labenz C y cols. demostraron que nombrar < 20 animales permite discriminar adecuadamente la presencia de EHM y un valor < 23 animales evita realizar pruebas adicionales pues descarta con mayor seguridad la presencia de EHM.⁸ Agarwal A y cols. en 2020 realizaron un estudio de validación de S-ANTI en población india. A diferencia del estudio realizado por Campagna F y cols., dividieron a la población según los niveles de educación como < 10, 10-12, > 12 años de educación y encontraron que el punto de corte de < 14 nombres de animales diferenciaban bien entre pacientes con y sin EHM con sensibilidad de 89% y especificidad de 95%. Qu Y y cols. evaluaron el rendimiento diagnóstico de S-ANTI en población china considerando ≤ 20 animales como valor de corte dando sensibilidad de 77% y especificidad de 58%. Diseñaron una estrategia de tres pasos, identificando con valor de ≤ 12 animales a pacientes con alta posibilidad de EHM y > 23 animales con alta posibilidad de no EHM, los pacientes con alta posibilidad se con-

sideran para prueba PHES y de esta manera identificar EHM con mayor precisión.⁹ Thanapirom K y cols. realizaron la validación de S-ANTI en población tailandesa, en este grupo de población el mejor punto de corte que permite discriminar entre EHM y no EHM fue de < 22 animales nombrados¹⁰ (tabla 1).

Con las consideraciones anteriores queda claro que S-ANTI es una prueba útil en la discriminación de la EHM, además de ser sencilla de aplicar pues no requiere de herramientas especiales ni entrenamiento previo. Sin embargo, muestra claras diferencias en los puntos de corte de acuerdo con la población estudiada. La debilidad que tendrá esta prueba en nuestro país es que aún no contamos con un estudio de validación que nos permita identificar el punto de corte ideal en nuestra población, pero el estudio realizado por Campagna F y cols. nos da la pauta para iniciar con su implementación en la práctica médica diaria y con ello identificar tempranamente a la EHM e iniciar medidas para evitar su progresión a encefalopatía hepática manifiesta.

Conclusión

La detección temprana de la encefalopatía hepática mínima es de vital importancia pues nos permite prevenir su progresión a encefalopatía manifiesta, la cual conlleva deterioro de la calidad de vida y ensombrece el pronóstico de los pacientes que la padecen. La prueba S-ANTI es una herramienta psicométrica



Tabla 1. Valores de corte de S-ANTI en diferentes poblaciones

Autor	Punto de corte	País
Campagna F, <i>et al.</i> ⁷	≤ 15 animales	Italia
Labenz C, <i>et al.</i> ⁸	≤ 20 animales	Alemania
Agarwal A, <i>et al.</i> ⁵	≤ 14 animales	India
Qu Y, <i>et al.</i> ⁹	≤ 20 animales	China
Thanapirom K, <i>et al.</i> ¹⁰	≤ 22 animales	Tailandia

fácil de aplicar, requiere poco tiempo y, por ende, puede ser útil en la consulta diaria como prueba de escrutinio inicial.

Referencias bibliográficas

- Karanfilian BV, Park T, Senatore F, *et al.* Minimal Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2020; 24 (2): 209-218. Doi: 10.1016/j.cld.2020.01.012.
- Higuera de la Tijera F, Velarde-Ruiz VJ, Raña VR, *et al.* Visión actual sobre el diagnóstico y los cuidados integrales en la encefalopatía hepática. *Rev Mex Gastro* 2023; 88 (2): 155-174.
- European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2022; 77 (3): 807-824. Doi: 10.1016/j.jhep.2022.06.001.
- 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 (2): 715-735. Doi: 10.1002/hep.27210.
- Agarwal A, Taneja S, Chopra M, *et al.* Animal Naming Test - a simple and accurate test for diagnosis of minimal hepatic encephalopathy and prediction of overt hepatic encephalopathy. *Clin Exp Hepatol* 2020; 6 (2): 116-124. Doi: 10.5114/ceh.2019.95105.
- Huang CH, Yu TY, Tseng WJ, *et al.* Animal naming test is a simple and valid tool for detecting covert hepatic encephalopathy and predicting outcomes in Chinese-speaking regions: a preliminary study. *Ann Med* 2023; 55 (1): 2236013. Doi: 10.1080/07853890.2023.2236013.
- Campagna F, Montagnese S, Ridola L, *et al.* The animal naming test: an easy tool for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2017; 66 (1): 198-208. Doi: 10.1002/hep.29146.
- Labenz C, Beul L, Toenges G, *et al.* Validation of the simplified Animal Naming Test as primary screening tool for the diagnosis of covert hepatic encephalopathy. *Eur J Intern Med* 2019; 60: 96-100. Doi: 10.1016/j.ejim.2018.08.008.
- Qu Y, Li T, Lin C, *et al.* Animal naming test for the assessment of minimal hepatic encephalopathy in Asian cirrhotic populations. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2021; 45 (5): 101729. Doi: 10.1016/j.clinre.2021.101729
- Thanapirom K, Wongwande M, Suksawatamnuay S, *et al.* Psychometric Hepatic Encephalopathy Score for the Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy in Thai Cirrhotic Patients. *J Clin Med* 2023; 12 (2): 519. Doi: 10.3390/jcm12020519.





Capítulo 12

Puntaje psicométrico para encefalopatía (PHES)

12. Puntaje psicométrico para encefalopatía (PHES)

Dr. Ángel Daniel Santana Vargas

Dirección de Investigación, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Como principal alteración de la cirrosis en pacientes descompensados, de la derivación portosistémica o de la hipertensión portal, la encefalopatía hepática (EH) se presenta en 50-70% de los casos como una parte del espectro de alteraciones neuropsiquiátricas y conductuales distintas.^{1,2} Estas alteraciones pueden ser evidentes en correspondencia a la severidad, la cual permite dividirla en abierta o encubierta. Cada una tiene sus alteraciones cognitivas, neurológicas, conductuales y psiquiátricas características dando lugar a un espectro de alteraciones con las que pueden diferenciarse. La EH encubierta incluye a la EH mínima (EHM) y la EH grado I (según la clasificación *West-Heaven*).² El diagnóstico de la EHM requiere de pruebas de tipo neuropsicológico que tengan puntajes estandarizados para evidenciar las alteraciones cognitivas no observables de forma clínica. Para tal efecto, se han hecho extensas valoraciones para encontrar los dominios cognitivos que afectan la EHM. De la gran cantidad de pruebas y el esfuerzo resultante por consensuar las pruebas neuropsicológicas para diagnosticar la EHM, surgió el puntaje psicométrico para encefalopatía (PHES, por sus siglas en inglés), estandarizado y validado por Weisserborn y cols. en 2001.³ Estos autores lograron diferenciar entre pacientes con y sin EHM con una sensibilidad de 84% y una especificidad de 99%. El PHES es una batería de pruebas de tipo lápiz-papel orientada a valorar la rapidez y precisión psicomotora, la percepción y orientación visual, la construcción visual, la atención y la memoria. Consta de cinco pruebas: la prueba de símbolos y números (*Digit Symbol Test, DST*); el *test* de conexión numérica A y B (*Number Connection Test A and B, NCT-A y NCT-B*); el *test* puntos seriados (*Serial Dotting Test, SDT*) y el *test* de línea quebrada (*Line-Drawing Test, LDT*).⁴

El PHES se ha traducido validado en múltiples idiomas. En 2011 se validó el PHES en población mexicana con 630 voluntarios y 104 pacientes con cirrosis hepática. Los voluntarios se dividieron para formar categorías según su edad: ≤ 40 años, 41-60 años y ≥ 61 años y también según su escolaridad en: ≤ 6

años, 7-12 años y ≥ 13 años. De los 104 pacientes, 20 presentaban EH mientras que los 84 restantes no. Los pacientes sin EH obtuvieron mejores puntajes que aquellos que sí la presentaban. Se estableció que los pacientes que obtuvieron puntajes con < -4 desviaciones estándar en la batería PHES presentaban EHM.⁵ Las pruebas que componen la batería PHES son sensibles a la edad y a la escolaridad, por lo que en cada población donde se aplique es necesario hacer ajustes para estos dos factores.

Prueba de símbolos y números (*Digit Symbol Test, DST*)

La subprueba de símbolos y números (PSN o DST) es una prueba del tipo de sustitución de números por claves o símbolos (DSST en inglés). Este tipo de pruebas inicialmente se usaban para valorar la capacidad de aprendizaje asociativo, ya sea como habilidad cognitiva o como una función cognitiva que podía conservarse o deteriorarse. La DST, como las DSST, son pruebas con alta sensibilidad para detectar alteraciones cognitivas y también cambios cognitivos sutiles como los que ocurren en la EHM. Para poder realizar adecuadamente la prueba, se requiere de varias funciones cognitivas conservadas, entre ellas, atención, percepción y coordinación visomotora, rapidez motriz y coordinación para la escritura o el dibujo.⁶

El DST consta de dos partes, una de práctica y la de prueba. En la parte de práctica se le muestra al sujeto una serie de casillas que tienen en la parte superior un número del 1 al 9, y en la parte inferior un símbolo único con el que hace correspondencia (figura 1a). En la fila siguiente hay veinte casillas con los números del 1 al 9 de forma no consecutiva y las casillas inferiores en blanco. El sujeto debe llenar las casillas vacías siguiendo el ejemplo de la parte superior. Seguido de esta fila de práctica, sigue la prueba donde hay una fila de referencia idéntica a la de práctica y cuatro filas con veinte números y sus casillas vacías. Cada número está asignado de forma semialeatoria, de modo que no se repite un número y tampoco está el mismo número situado en la parte inferior de la fila siguiente.



El participante cuenta con 90 segundos para realizar la prueba y es motivado a completar la subprueba de manera rápida y lo más precisa posible. El puntaje es la cantidad de cuadrados completados correctamente en el tiempo establecido. Conforme se ejecuta la prueba, puede ocurrir que el llenado de los símbolos se acelere y que algunos símbolos se logren retener en la memoria y se omita la verificación con la referencia. Cuando esto ocurre, algunas otras funciones ejecutivas pueden estar participando, como la memoria de trabajo y planeación.⁷ Personas con mayor escolaridad requieren de menor tiempo para realizar la prueba por tener más habilidad para reclutar estas funciones ejecutivas más especializadas. En general, aún cuando la ejecución de la prueba requiere de múltiples funciones cognitivas, la DST se utiliza como instrumento de detección para la disfunción neuropsicológica, que evalúa esencialmente la velocidad de procesamiento.⁸

La DST ha sido estudiada ampliamente y se cuenta con mayor soporte de los mecanismos implicados en su ejecución. En estudios con imagen funcional de resonancia magnética (fMRI) durante la realización de la DST, se encontró mayor activación de las redes en regiones prefrontales, que incluyen los surcos prefrontales inferiores de forma bilateral, la circunvolución frontal medial y la corteza parietal posterior izquierda. Estas regiones se han asociado a procesos rastreo visual y de actualización de la memoria de trabajo.⁹

Estudios con versiones similares a la DSST como la SDMT (por sus siglas en inglés, *Symbol Digit Modalities Test*), incluso también con fMRI, encontraron incremento de la actividad de regiones frontales y parietales, proporcionando evidencia de la activación de regiones asociadas a la atención y memoria de trabajo.¹⁰

Test de conexión de números A y B (Number Connection Test A and B, NCT-A y NCT-B)

Equivalentes a TMT (por sus siglas en inglés: *Trail Making Test*), esta subprueba está compuesta por dos partes, la primera, NCT-A, que consiste en unir una serie de círculos numerados del 1 al 25 en orden ascendente y, en la segunda parte, NCT-B, se alterna la unión de números con letras para completar 25 círculos. Los números van del 1 al 13 y las letras de A a L de la siguiente forma: 1-A, 2-B, 3-C y así sucesivamente (figura 1b y c).^{5,11}

La aplicación del NCT-A consta de una parte de prueba en la que se le muestran al sujeto círculos dispuestos en desorden

que contienen los números del 1 al 25. Ya que el sujeto los identificó, se le pide que los una con una línea continua en orden ascendente comenzando en el número 1. Inmediatamente se le proporciona una nueva hoja con los mismos círculos del 1 al 25 y se le pide que realice la misma tarea, pero ahora se le va a medir el tiempo. Si se salta un número se le interrumpe y se corrige sin detener el cronómetro. El NCT-B se aplica inmediatamente del NCT-A. Se muestra la hoja y se indica que se reconozcan los círculos que ahora van del 1 al 13 y de la letra A a la L. Las instrucciones son unir con una sola línea el número 1 con la letra A y de la letra A al 2 con la letra B, y así sucesivamente hasta llegar al final. Se corrigen los errores y se contabiliza el tiempo total.

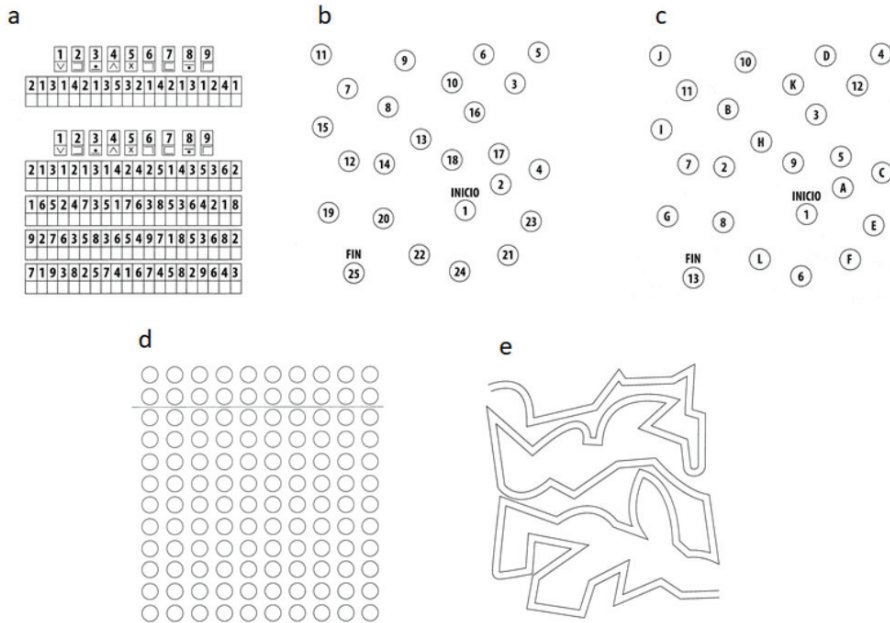
En ambas pruebas, el tiempo requerido para completar cada parte es la principal medida de las funciones cognitivas evaluadas que son: seguimiento visomotor, atención dividida, flexibilidad cognitiva^{11,12} y del funcionamiento ejecutivo: memoria de trabajo y control inhibitorio, este último asociado a la activación de la corteza prefrontal.¹³

La subprueba NCT-A se asocia a capacidades visuoperceptuales,¹⁴ como exploración visual, velocidad motora,¹³ habilidades visoespaciales; mientras que la NCT-B se asocia a memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva y capacidad de cambiar de conjunto cognitivo. La NCT-A está influida por la edad, mientras que la NCT-B tiene mayor influencia de la edad y la escolaridad, por lo que es importante contar con normas por edad y escolaridad.¹⁵ Sus componentes visual y motor están correlacionados con alteraciones en procesos psicomotores y visuales.¹⁶

Versiones precursoras de esta subprueba datan de la década de los 70, donde esta subprueba proporcionó evidencia de su utilidad en pacientes con ambulatorios de daño hepático.¹⁷ La prueba consistía en la construcción de una estrella uniendo puntos, siendo mayor el tiempo requerido por los pacientes que por sujetos sanos. Estudios más recientes con técnicas de imagenología, como la espectroscopia funcional del infrarrojo cercano, han encontrado una activación de la corteza prefrontal dorsolateral y ventrolateral bilateral derecha, así como regiones premotoras¹¹ principalmente durante el rendimiento de la parte TMT-B en comparación con la parte TMT-A.¹⁸ Se ha reportado de forma consistente, un patrón de activación en TMT-A en áreas frontopolares del hemisferio izquierdo, como el área de Broca y la corteza prefrontal dorsolateral; mientras que durante TMT-B el patrón de activación ocurre en la corteza



Figura 1. Puntaje psicométrico para encefalopatía (PHES)



prefrontal dorsolateral del hemisferio derecho y la corteza primaria somatosensorial.¹² Este tipo de hallazgos sugieren que el TMT-A y el TMT-B es una medida del funcionamiento ejecutivo, habilidades que implican ajustar y alterar entre categorías cognitivas.¹⁸ Los pacientes con cirrosis hepática muestran déficits en esta subprueba en comparación con población del grupo control.¹⁹

Test puntos en serie (Serial Dotting Test, SDT)

Esta subprueba es parte de la batería de habilidades motoras de Fleisman & Hemper que evalúan cinco habilidades motoras finas. La subprueba de puntos en serie valora la función de apuntar y la velocidad psicomotora.^{20,21} Apuntar requiere de dos fases, una balística y una de ajuste. El cálculo del movimiento está mediado por el cerebelo y el ajuste motor fino por funciones visuales, de modo que en conjunto la prueba valora la coordinación ojo-mano. Mide la velocidad a la que se ejecuta la acción motriz y su precisión.

La aplicación de la prueba consiste de dos fases, una de práctica y la de prueba. En la práctica el sujeto debe poner un punto en el centro de círculos dispuestos en dos filas con diez círculos cada una (figura 1d). Se verifica que el punto esté bien marcado y lo más cercano al centro del círculo. En el *test* debe completar en el menor tiempo posible y con la mayor precisión otras diez filas idénticas a las de práctica, llenándolas de izquierda a derecha y sin saltarse círculos. Cuando diga “comience” el sujeto debe empezar la prueba. La prueba se califica con el tiempo requerido para completar la serie de círculos de la prueba.

Test de seguimiento de la línea (Line-Drawing Test, LDT)

Esta subprueba, al igual que el *test* de puntos en serie, es parte de una batería de habilidades psicomotoras que evalúan firmeza, apuntar, movimientos repetidos y de acomodar clavijas²⁰ Dibujar una línea entre dos líneas que la flanquean, requiere de

la precisión mano-brazo y de la firmeza (figura 1e). La prueba evalúa habilidades visoespaciales y visomotoras, además de la atención, velocidad y precisión.²¹ Refleja la función cerebelosa interpretada como coordinación visomotora.²² La prueba de seguimiento de la línea fue la prueba más sensible para detectar alteraciones motoras en pacientes con cirrosis y se ha utilizado como parte de la PHES por su fácil aplicación y contribución a la detección de habilidades motoras junto con la prueba de puntos en serie. La velocidad psicomotora se valora con el tiempo requerido para completar la tarea y se penaliza con los cruces de las líneas a los flancos y despegar el lápiz. El primero es un error de precisión y el segundo de firmeza. Esta prueba en particular tiene una disminución de la velocidad con la edad.²³ En pacientes con encefalopatía mínima, la precisión y velocidad motora de la mano dominante se ve disminuida al requerir más tiempo y cometer mayor número de errores.

La prueba se aplica colocando la hoja de manera vertical y se le indica al sujeto que no puede rotarla. Se trazan dos líneas y se le pide al sujeto que trace una línea entre las dos líneas sin tocar los bordes y sin despegar el lápiz. A continuación, se le indica que donde inician las dos líneas dadas y donde terminan, coloque el lápiz en el inicio y trace una línea como se indicó en la práctica. Se tomará el tiempo que tarde en llegar al final.

Calificación del PHES

Para la ejecución de las subpruebas se recomienda usar lápiz en caso de que el sujeto requiera hacer correcciones y no se contabilicen como errores. Para medir el tiempo de las pruebas es recomendable usar un cronómetro en lugar de relojes convencionales de manecillas. La aplicación del PHES requiere del seguimiento de instrucciones, las cuales fueron descritas en la sección de cada subprueba.

Para la calificación de las subpruebas, se toma el tiempo redondeado en segundos que tomó la ejecución de la conexión de números A, B y de la serie de puntos. En subprueba de seguimiento de la línea se suma el tiempo en segundos y el número de errores cometidos. La subprueba de símbolos y números se contabilizan las casillas que contienen el símbolo correcto, no deformados o rotados. Los puntajes de cada subprueba se convierten a valores normalizados por edad y escolaridad de acuerdo con las normas de cada población. Para México, los valores de ajuste para la normalización de cada subprueba están descritos en el estudio de validación realizado por Duarte-Rojo

y cols., 2011.⁵ Para interpretar los resultados y determinar si hay o no EHM, los datos de cada subprueba, edad y escolaridad se pueden ingresar en la página <http://www.redeh.org/phesapp/datos.html>, presionar la opción para calcular y a continuación se desplegará la información de los puntajes esperados, el resultado observado y la puntuación. Verá una leyenda indicando si la puntuación del PHES es indicativa o no de EHM.

Las desviaciones estándar de cada subprueba se suman y se considera un valor inferior a -4 desviaciones estándar como positivo para EHM.

Este procedimiento se realiza para cada subprueba y se suma el total. Suponiendo que en este caso la suma total fuera de -5.0, al ser menor de -4.0 se considera que el paciente tiene encefalopatía hepática mínima.

Referencias bibliográficas

1. García-Martínez R, Díaz-Ruiz R, Poncela M. Management of Hepatic Encephalopathy Associated with Advanced Liver Disease. *Clinical Drug Investigation* 2022; 42: 5-13.
2. Dharel N, Bajaj JS. Definition and Nomenclature of Hepatic Encephalopathy. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 2015; 5: S37-S41.
3. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, et al. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy [Internet]. Available from: www.elsevier.com/locate/jhep
4. Weissenborn K. Diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 2015; 5: S54-S59.
5. Duarte-Rojo A, Estradas J, Hernández-Ramos R, et al. Validation of the psychometric hepatic encephalopathy score (PHES) for identifying patients with minimal hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 2011; 56 (10): 3014-3023.
6. Lezak MD. Neuropsychological assessment. *Oxford University Press*, USA; 2004.
7. Jaeger J. Digit symbol substitution test. *J Clin Psychopharmacol* 2018; 38 (5): 513-519.
8. Joy S, Fein D, Kaplan E. Decoding Digit Symbol: Speed, memory, and visual scanning. *Assessment* 2003; 10 (1): 56-65.
9. Usui N, Haji T, Maruyama M, et al. Cortical areas related to performance of WAIS Digit Symbol Test: A functional imaging study. *Neurosci Lett* 2009; 463 (1): 1-5.
10. Forn C, Belloch V, Bustamante JC, et al. A Symbol Digit Modalities Test version suitable for functional MRI studies. *Neurosci Lett* 2009; 456 (1): 11-14.



11. Müller LD, Guhn A, Zeller JBM, *et al.* Neural correlates of a standardized version of the trail making test in young and elderly adults: A functional near-infrared spectroscopy study. *Neuropsychologia* 2014; 56 (1): 271-279.
12. Hagen K, Ehlis AC, Haeussinger FB, *et al.* Activation during the Trail Making Test measured with functional near-infrared spectroscopy in healthy elderly subjects. *Neuroimage* 2014; 85: 583-591.
13. Shibuya-Tayoshi S, Sumitani S, Kikuchi K, *et al.* Activation of the prefrontal cortex during the Trail-Making Test detected with multichannel near-infrared spectroscopy. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 61 (6): 616-621.
14. Sánchez-Cubillo I, Periañez JA, Adrover-Roig D, *et al.* Construct validity of the Trail Making Test: Role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2009; 15: 438-450.
15. Weissenborn K. PHES: One label, different goods? *Journal of Hepatology* 2008; 49: 308-312.
16. Pantiga C, Rodrigo LR, Cuesta M, *et al.* Cognitive Deficits in Patients With Hepatic Cirrhosis and in Liver Transplant Recipients. *Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003; 15.
17. Zeegen R, Drinkwater JE, Dawson AM. Hypersensitivity Diseases of the Lungs due to Fungi and Organic Dusts. *British Medical Journal* 1961; 2.
18. Allen MD, Owens TE, Fong AK, *et al.* A functional neuroimaging analysis of the Trail Making Test-B: Implications for clinical application. *Behavioural Neurology* 2011; 24 (2): 159-171.
19. De Oliveira-Souza R, Moll J, Passman LJ, *et al.* Trail making and cognitive set-shifting. *Arq Neuropsiquiatr* 2000; 58.
20. Schomerus H, Hamster W. Neuropsychological Aspects of Portal-Systemic Encephalopathy. *Metabolic Brain Disease* 1998; 13.
21. Kappus MR, Bajaj JS. Assessment of Minimal Hepatic Encephalopathy (with Emphasis on Computerized Psychometric Tests). *Clin Liver Dis* [Internet] 2012; 16 (1): 43-55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2011.12.002>
22. Shimoyama I, Ninchoji T, Uemura K, *et al.* Line-drawing test across ages. *Percept Mot Skills* 1990; 71 (3 Pt 1): 955-959. Doi: 10.2466/pms.1990.71.3.955. PMID: 2293196.
23. Kalisch T, Willimzig C, Kleibel N, *et al.* Age-related attenuation of dominant hand superiority. *PLoS One* 2006; 1 (1).



Capítulo 13

Potencial P300 para detectar
encefalopatía hepática mínima

13. Potencial P300 para detectar encefalopatía hepática mínima

Dr. Ángel Daniel Santana Vargas

Dirección de Investigación, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

La encefalopatía hepática mínima (EHM) se presenta en pacientes con enfermedad hepática crónica y se caracteriza por alteraciones cognitivas leves que no son evidentes a la exploración clínica.¹ Los métodos para detectar estas alteraciones en el funcionamiento cognitivo son principalmente pruebas neuropsicológicas como la batería PHEs.² Otro método ampliamente utilizado mediante pruebas psicofisiológicas que involucran la detección de estímulos visuales como en la frecuencia crítica de centelleo abordadas en otros capítulos de este libro. Un método menos explorado, pero con alta sensibilidad, es mediante técnicas neurofisiológicas que extraen parámetros del electroencefalograma (EEG) como los potenciales relacionados a eventos (PRE).³

Algunas secciones de este capítulo son un tanto técnicas, pero sirven para entender la naturaleza de los PRE, su forma de obtención y significado. Si usted está familiarizado con estos apartados le serán interesantes los hallazgos encontrados en la EHM.

Registro del EEG y obtención de los PRE

El electroencefalograma (EEG) es un procedimiento en el que se colocan electrodos sobre el cuero cabelludo para registrar parte de la actividad eléctrica del cerebro. En el EEG se observan ondas de diversas frecuencias que resultan de la suma de potenciales postsinápticos generados principalmente por neuronas corticales y del tracto piramidal.⁴ Las ondas del EEG se clasifican como ritmos que son característicos de estados fisiológicos como la vigilia o el sueño. En estado de reposo, los ritmos del EEG representan la actividad espontánea del cerebro, la cual se llama actividad de base, la cual puede modificarse al hacer maniobras como la apertura y cierre de los ojos o a la hiperventilación. La actividad de base del EEG también se modifica al presentar estímulos luminosos, auditivos, motores o cognitivos; estos cambios quedan fijos o pareados en el tiempo, de manera que el segmento del EEG en el que se procesa el estímulo, contiene tanto la respuesta hacia el

estímulo como la actividad de base.⁵ La actividad o ritmo de base tiene mayor amplitud que los cambios generados por el estímulo, de modo que, para observar la respuesta de dicho estímulo, este tiene que presentarse de manera repetida para tener segmentos de EEG con la respuesta hacia el estímulo.⁶ Mediante técnicas computacionales se seleccionan estos segmentos en los que la respuesta al estímulo es la misma y se hace constante dentro del segmento de EEG, mientras que la actividad de base al ser aleatoria se cancela. Lo anterior constituye el procedimiento de extracción por promediación que, aunque hay otros métodos de extracción este es el más común. En el promedio se observan diversos picos que son la respuesta al estímulo presentado (figura 1). A un estímulo pareado en el tiempo con el EEG se le llama evento, y a los cambios extraídos de la actividad de base se le llama potencial relacionado al evento o PRE. Cada PRE corresponde a un solo tipo de estímulo, de manera que si se presentan dos tipos o categorías distintas de estímulos se podrán comparar los PRE extraídos de ambas condiciones.⁷

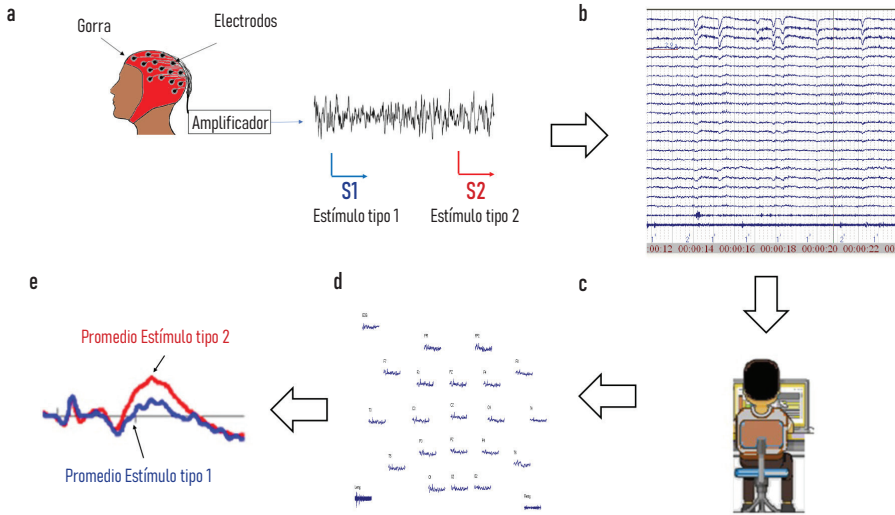
Como se mencionó anteriormente, los PRE son una serie de ondas o picos que se obtienen en respuesta a la presentación controlada de estímulos auditivos, visuales o somatosensoriales y el registro pareado con EEG.⁶ Para registrar el EEG se siguen métodos convencionales de neurofisiología. La posición de los electrodos sigue el sistema internacional 10-20, que es un sistema de posicionamiento estándar de los electrodos que hace referencia a regiones de la cabeza: frontal (F), central (C), parietal (P) y occipital (O); además, utiliza números para los hemisferios: impares para el hemisferio izquierdo, pares para el hemisferio derecho y la letra minúscula "z" para la línea media.

Parámetros y nomenclatura de los PRE

En los PRE se identifican tres parámetros (véase la figura 1c). El primer parámetro es la amplitud, que es el valor en *microvolts* (μV) de la línea base al máximo del pico. La amplitud



Figura 1. Esquema de la obtención de potenciales relacionados a eventos



a) Sujeto con electrodos realizando una tarea con dos tipos de estímulos; **b)** Electroencefalograma con segmentos pareados con los estímulos; **c)** Procesamiento técnico del EEG para obtener los PRE; **d)** Segmentación y promediación; **e)** Potencial relacionado a evento del estímulo tipo 1 y 2

se asocia con los recursos cerebrales destinados al procesamiento del estímulo vistos como la sincronización eléctrica de grandes poblaciones de neuronas que generan un dipolo eléctrico que puede medirse con un electrodo en la superficie del cuero cabelludo (véase la figura 1a). El segundo parámetro es la latencia y se asocia a la velocidad de procesamiento del estímulo. Es el tiempo en milisegundos (ms) del máximo de un pico. Los picos siguen la nomenclatura de *P* para picos positivos y *N* para picos negativos respecto de la línea base. Por ejemplo: un pico negativo con máximo a los 200 ms se denomina N200 o N2 y un pico positivo a los 300 ms se denomina P300 o P3.^{8,9} Identificados de esta forma, a cada pico se le llama componente y tienen una distribución topográfica donde su medición es óptima. Esta distribución sigue la topografía del P3, que tiene una distribución máxima en la zona parietal y va aumentando sobre la línea media, de forma que su amplitud es mayor en Cz que en Fz y su máximo se observa generalmente en Pz. Lo anterior es muy útil porque si se tiene interés en medir el P300 deberán colocarse un mínimo de electrodos en las posiciones Fz, Cz y Pz, además de los electrodos de referencia.

En un PRE los componentes se asocian a una etapa del procesamiento del estímulo. Los componentes antes de los 200 ms se asocian a las características físicas del estímulo, como el volumen del sonido o la brillantez de la luz. Los componentes antes de los 300 ms se consideran de procesamiento cognitivo temprano o preprocesamiento. Los componentes a partir de los 300 ms se consideran tardíos y se asocian a procesos cognitivos.⁴

El componente P300 para detectar EHM

El P300 o P3 es el componente de los PRE más utilizado para detectar cambios en el procesamiento de pacientes con cirrosis y es capaz de detectar diferencias entre los que tienen y no EHM diagnosticada con otros métodos, como la batería PHES y la FCC.

El P3 se obtiene al presentar dos tonos puros con frecuencias claramente distinguibles. Un tono de 1,000 Hz que se presenta en una proporción de 80% y uno más agudo de 1,500 Hz que se presenta en el restante 20%. Los estímulos de mayor proporción se denominan frecuentes y los de menor proporción infrecuentes. La tarea experimental consiste en que



el sujeto ponga atención a ambos tonos y emita una respuesta que puede ser presionar un botón o dar un *click* con el *mouse* de la computadora sólo al escuchar el tono infrecuente. Ambos tonos tienen una duración de 500 ms y se presentan en una secuencia semialeatoria de aproximadamente 300 tonos. En el orden de la secuencia hay que considerar que entre dos tonos infrecuentes haya por lo menos tres tonos frecuentes. Entre cada tono hay un periodo en silencio que se denomina periodo interestímulo con duración variable de 1,300-1,500 ms, esto con la finalidad de obtener un segmento de EEG de por lo menos un segundo posterior al tono en el que la actividad de base regrese a su ritmo habitual de vigilia y para dar tiempo suficiente para registrar la respuesta conductual.

El P300 es un componente que se comporta de forma similar con pruebas psicométricas como la prueba de conexión numérica B (NCT-A) teniendo mayor latencia o retraso en la detección del estímulo infrecuente. Comparando controles y cirróticos con probable encefalopatía subclínica, el P300 tuvo 363 ± 34 ms comparado con los controles 349 ± 23 ms.^{10,11} Las diferencias son muy pequeñas pero similares al NCT-A 54.6 ± 30.6 s de los cirróticos comparado con 39.5 ± 15.8 s de los controles. Las diferencias son en segundos para el NCT-A y en milisegundos para el P300. Lo anterior puede ilustrar la gran capacidad de resolución temporal de los PRE que a diferencia de las pruebas psicométricas puede detectar diferencias de fracciones de segundo. Es importante comparar poblaciones con tamaño de muestra suficiente para reproducir los resultados. En otro estudio que incluyó catorce pacientes con cirrosis,¹² se encontró asociación de EHM con pruebas psicométricas y con la concentración de amonio periférico, pero no con el P300. Las diferencias entre pacientes cirróticos con y sin EHM tienen un rango entre 15-60 ms.^{10,13}

El P300 tiene buena correspondencia con otros biomarcadores electrofisiológicos como la potencia del EEG analizada con métodos cuantitativos y pruebas psicométrica. El P300 tuvo latencia significativamente prolongada en 13% de pacientes con cirrosis, mientras que la potencia del EEG estuvo alterada en 41% y las pruebas psicométricas en 34%. De estos indicadores, el P300 estuvo retrasado en todos los casos donde el EEG cuantitativo y las pruebas psicométricas tuvieron valores alterados.¹⁴ En esta investigación, los autores concluyeron que el P300 no tuvo asociación con las variables de funcionamiento hepático. Lo anterior es un objetivo que no

se recomienda buscar en los PRE, ya que son indicadores del procesamiento de la información inespecíficos.¹⁵ El corrimiento en la latencia característico en la EHM, también se observa en Alzheimer, enfermedad de Parkinson y deterioro cognitivo leve, por mencionar algunas entidades clínicas donde hay deterioro de los procesos cognitivos.¹⁶ Esto también ocurre con las pruebas psicométricas utilizadas en el diagnóstico de la MHE, muchas de ellas tienen puntajes alterados respecto de la población control. Preferentemente, tanto los PRE como las pruebas psicométricas son herramientas inespecíficas altamente sensibles al deterioro cognitivo. Los PRE como el P300 son muy útiles para evaluar respuesta a medicamentos o a intervenciones donde uno de los efectos principales es la mejoría en los procesos atencionales, de memoria de trabajo y de actualización de contextos cognitivos. El P300 mostró mejoría en grupos de tratamiento de EHM con lactulosa y probióticos. La reducción de la latencia en estos grupos fue del orden de alrededor de 30 ms en el grupo de lactulosa, (376.8 ± 22.3 pretratamiento vs. 344.3 ± 30.6 ms postratamiento) y de forma similar en el grupo de probióticos (385.4 ± 28.5 pretratamiento vs. 355.5 ± 27.9 ms postratamiento) y de 40 ms en el grupo de lactulosa + probióticos (387.7 ± 27.5 pretratamiento vs. 347.7 ± 31.5 ms postratamiento).¹⁷

En otro estudio de pacientes tratados con lactulosa, el P300 fue utilizado como criterio diagnóstico y los puntajes normalizados se consideraron sugestivos de EHM si tenían dos desviaciones estándar (DS) superiores al grupo control. En este caso su comportamiento fue idéntico a las pruebas psicométricas para detectar EHM en 67% de los pacientes y el 35% de ellos normalizaron sus valores a menos de 2 DS después de un mes de tratamiento con lactulosa.¹⁸

En población mexicana el P300 se ha utilizado como criterio diagnóstico de EHM comparado con el puntaje psicométrico para encefalopatía (PHES) y la frecuencia crítica de centelleo (FCC), teniendo sensibilidad de 74% y especificidad de 70%, que es similar a la de las pruebas PHES y FCC combinadas para detectar EHM. En este trabajo el P300 auditivo se comparó con el P300 visual, siendo este último menos sensible y específico para detectar EHM.¹³

Recientemente, el P300 se utilizó para evaluar la respuesta temprana al tratamiento con L-ornitina L-aspartato (LOLA) en pacientes con cirrosis y diagnosticados con EHM con las pruebas PHES y FCC combinadas. En este grupo de pacientes



observamos que hay una disminución en la latencia del P300 de 410.06 ± 63 ms pretratamiento vs. 404.88 ± 63.6 ms postratamiento (figura 2).

El uso del P300 como criterio diagnóstico de EHM es cada vez más frecuente; Mouli y cols. (2014)¹⁹ lo emplearon junto con las pruebas de conexión numérica A y B posterior a tratamiento con lactulosa por dos meses. Los autores mencionan que el P300 es un biomarcador confiable para el diagnóstico de la EHM y que puede usarse en conjunción con las pruebas psicométricas, la FCC o el EEG cuantitativo.

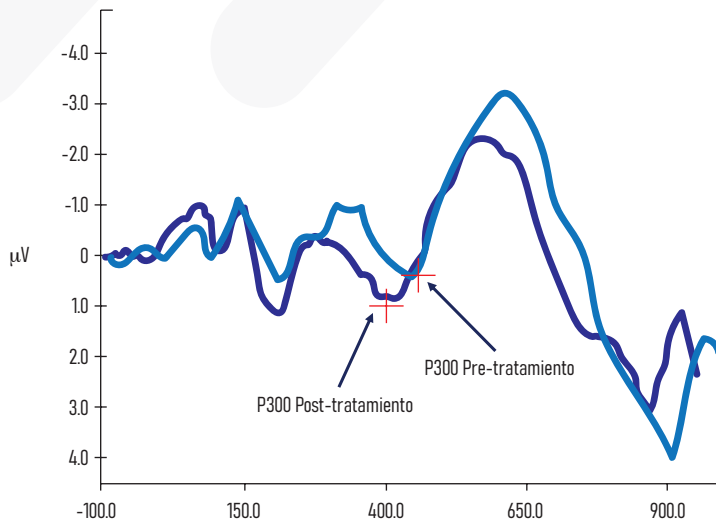
En resumen, El P300 es un biomarcador de la función cerebral cuya alta resolución temporal permite detectar alteraciones en la velocidad de procesamiento como la que presentan los pacientes con EHM.²⁰ Su rango de resolución es en milisegundos comparado con la resolución en segundos de las pruebas psicométricas con las que tiene una capacidad diagnóstica similar.²¹ Su principal uso en el monitoreo de respuesta a tratamiento en ensayos clínicos y su aceptación como prueba diagnóstica va en aumento.

En contraparte, su uso es limitado ya que para su obtención se requiere de equipo relativamente costoso y personal con entrenamiento para su procesamiento. No obstante, es una herramienta muy prometedora en el campo de la investigación de las alteraciones cognitivas de la EHM.

Referencias bibliográficas

1. Bajaj JS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31 (5): 537-547.
2. Weissenborn K. Psychometric tests for diagnosing minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2013; 28 (2): 227-229.
3. Amodio P, Montagnese S. Clinical Neurophysiology of Hepatic Encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol* [Internet] 2015; 5 (March): S60-S68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jceh.2014.06.007>
4. Duncan CC, Barry RJ, Connolly JF, et al. Clinical Neurophysiology Event-related potentials in clinical research: Guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400 q. *Clinical Neurophysiology* [Internet] 2009;

Figura 2. Potencial relacionado a eventos mostrando el cambio de latencia del componente P300



Reducción de la latencia del componente P300 como indicador de mejoría y respuesta temprana en pacientes con encefalopatía hepática mínima tratados con L-ornitina L-aspartato (18 d/día/3 días).



- 120 (11): 1883-1908. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2009.07.045>
5. Muller MM, Gruber T, Keil A. Modulation of induced gamma band activity in the human EEG by attention and visual information processing. *International Journal of Psychophysiology* 2000; 38 (3), 283-299. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(00\)00171-9](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(00)00171-9)
 6. Dreo J, Attia D, Sek ZP. The P3 cognitive ERP has at least some sensory modality-specific generators: Evidence from high-resolution EEG. *Psychophysiology* 2017; 54 (3): 416-428. Doi: 10.1111/psyp.12800. Epub 2016 Dec 31.
 7. Polich J, Howard L, Starr A. Effects of Age on the P300 Component of the Event-Related Potential from Auditory Stimuli: Peak Definition, Variation, and measurement. *Gerontol* 2018; 40 (6): 721-726. Doi: 10.1093/geronj/40.6.721.
 8. Polich J, Alexander JE, Bauer LO, et al. P300 Topography of Amplitude / Latency Correlations. *Brain Topography* 1997; 9 (4): 275-282.
 9. Polich J. Oxford Handbooks Online Neuropsychology of P300. 2012. 1-53 p.
 10. Saxena N, Bhatia M, Yk J, et al. Electrophysiological and neuropsychological tests for the diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy and prediction of overt encephalopathy. *Liver* 2002; 22 (3): 190-197. Doi: 10.1034/j.1600-0676.2002.01431.x.
 11. Saxena N, Bhatia M, Joshi YK, et al. Liver cirrhosis: bacterial peritonitis, pleural effusion and encephalopathy: Auditory p300 event-related potentials and number connection test for evaluation of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of the liver: a follow up study. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16 (July 2000): 322-327.
 12. Senzolo M, Amodio P, D'Aloiso MC, et al. Neuropsychological and Neurophysiological Evaluation in Cirrhotic Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy Undergoing Liver Transplantation. In: Transplantation Proceedings. Elsevier USA; 2005: 1104-1107.
 13. Santana-Vargas AD, Higuera-De la Tijera F, Pérez-Hernández JL. Auditory and visual P300 event-related potentials to detect minimal hepatic encephalopathy. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 2022; 114 (2): 83-88.
 14. Amodio P, Gatta A. Neurophysiological investigation of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2005; 20 (4): 369-379.
 15. Hajcak G, Klawohn J, Meyer A, et al. The Utility of Event-Related Potentials in Clinical Psychology. *Annual Review of Clinical Psychology Annu Rev Clin Psychol* 2019 [Internet]; 15: 71-95. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050718->
 16. Hajcak G, Klawohn J, Meyer A, et al. The Utility of Event-Related Potentials in Clinical Psychology. *Annual Review of Clinical Psychology Annu Rev Clin Psychol* 2019 [Internet]; 15: 71-95. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050718->
 17. Sharma P, Sharma BC, Puri V, et al. An open-label randomized controlled trial of lactulose and probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy. Vol. 20. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology. Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins*; 2008.
 18. Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. Predictors of nonresponse to lactulose for minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Liver International* 2009; 29 (9): 1365-1371.
 19. Pratap Mouli V, Benjamin J, Bhushan Singh M, et al. Effect of probiotic VSL#3 in the treatment of minimal hepatic encephalopathy: A non-inferiority randomized controlled trial. *Hepatology Research* 2015; 45 (8): 880-889.
 20. Torres DS, Abrantes J, Brandão-Mello CE. Cognitive and neurophysiological assessment of patients with minimal hepatic encephalopathy in Brazil. *Sci Rep* 2020; 10 (1).
 21. Sharma P, Sharma BC, Hospital GBP, et al. Predictors of Minimal Hepatic Encephalopathy in Patients with Cirrhosis. *Saudi J Gastroenterol* 2020; 16 (3): 181-187.





Capítulo 14

Frecuencia crítica de parpadeo (*flicker*) y su utilidad en el diagnóstico de encefalopatía hepática mínima

14. Frecuencia crítica de parpadeo (*flicker*) y su utilidad en el diagnóstico de encefalopatía hepática mínima

Dr. Leonardo Samuel Juárez Chávez

Gastroenterólogo egresado del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", UNAM. Alumno del Curso de Alta Especialidad en Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", UNAM. Adscrito al Servicio de Gastroenterología en el Hospital General de Zona 1A "Dr. Rodolfo Antonio de Mucha Macías", IMSS, y de la Clínica de Especialidades CECIS Churubusco, ISSSTE

Dr. Erinaldo Jacinto Morales Mairena

Médico Internista egresado del Hospital Escuela "Oscar Danilo Rosales Argüello" (HEODRA), León, Nicaragua. Gastroenterólogo egresado del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Alumno del Curso de Alta Especialidad en Endoscopia de Tubo Digestivo, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Introducción

La visión no es responsabilidad exclusiva de las neuronas (elementos excitables) de la vía visual, también es necesaria la presencia de otra clase de células no neuronales (elementos no excitables) como las células gliales o neuroglia (células de Müller, los astrocitos y la microglia). Las células de Müller que son el tipo celular glial más importante de la retina destacan por su morfología radial única, que abarca todo el grosor de la retina y se extiende desde la membrana limitante interna (MLI) a la capa nuclear externa (CNE), lo que permite interacciones con todas las neuronas de la retina. Además, representan una conexión anatómica y funcional entre estos compartimentos y las neuronas de la retina; su particular localización permite realizar una variedad de funciones para mantener la homeostasis retiniana e iniciar una respuesta protectora en caso de un daño en la retina.¹

Los ojos son los órganos responsables de recibir fotones e iniciar la vía visual. Esta vía abarca una serie de estructuras anatómicas que convierten la energía luminosa en potenciales de acción que pueden ser interpretados por el cerebro. Todo el proceso comienza en la retina y viaja a través de diferentes neuronas antes de terminar en la corteza visual primaria, que se encuentra en el sistema nervioso central.^{2,3} El parpadeo está modulado a nivel cognitivo (parpadeo espontáneo) y a nivel sensitivo corneal (parpadeo principalmente reflejo). La velocidad de cierre palpebral varía según si se trata de un parpadeo reflejo (30 ms) o un parpadeo espontáneo (75 ms), en el cual el retorno a la posición abierta es más lento, con un tiempo de 100-200 ms hasta la posición natural. Cada vez que parpadeamos,

se suprime la información visual y se mantiene una buena estabilidad visual al extrapolar, el cerebro, la información inmediatamente previa al parpadeo y "prolongarla" durante los 400 ms que dura el mismo.^{4,5} Cuando realizamos un movimiento sacádico se produce una supresión sacádica; si no fuera así, percibiríamos un movimiento rápido de la escena, pero gracias a la supresión sacádica vemos la escena estable (figura 1).

Frecuencia crítica de fusión de parpadeo

La frecuencia crítica de fusión de parpadeo (FCP) se define como la frecuencia a la que la luz parpadeante puede percibirse como continua y se utiliza para evaluar las características temporales del sistema visual. El nivel superior de las capacidades de procesamiento visual se describe como el umbral crítico de fusión de parpadeo que representa la velocidad máxima de la luz parpadeante que puede ser percibida por el sistema visual.^{6,7}

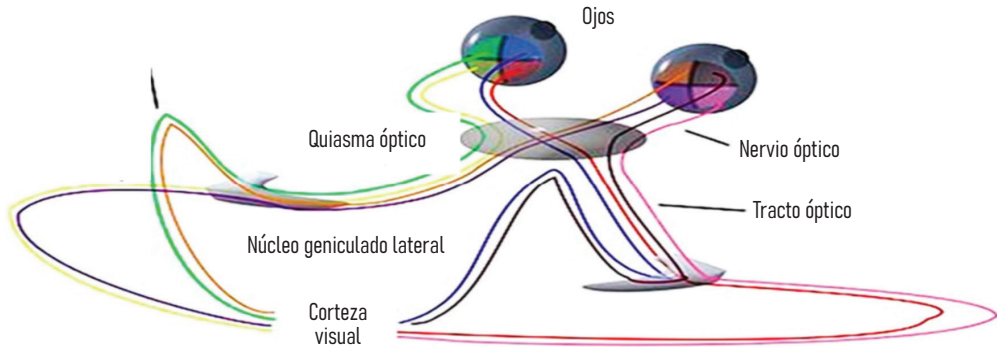
La capacidad de detectar la fusión de parpadeo depende de:⁸

- La frecuencia de la modulación.
- La amplitud de la modulación.
- La intensidad de la iluminación promedio.
- La posición en la retina en la que ocurre el estímulo.
- La longitud de la onda o el color.
- La intensidad de la luz ambiental.
- La distancia de visión.
- El tamaño del estímulo.

Es indispensable considerar algunos factores internos de los individuos que pueden afectar las medidas de FCP: edad, género, rasgos de personalidad, fatiga, variación circadiana en la



Figura 1. Vía visual



La vía visual comienza cuando la luz pasa a través de la córnea y el cristalino hasta llegar a la retina, y continúa a través del nervio óptico, quiasma óptico, tracto óptico, geniculado lateral, radiación corporal y óptica hasta llegar a la corteza visual primaria. Fuente: <https://de.wikipedia.org/wiki/Sehbahn>.

actividad cerebral y funciones cognitivas como la integración visual, las habilidades visomotoras y los procesos de toma de decisiones.

La FCP se describió como una técnica que se ha utilizado para investigar la excitabilidad eléctrica de la retina; se ha descrito como una herramienta para evaluar la fatiga del sistema nervioso central y la excitación cortical, carga de trabajo mental a su vez evaluar de manera objetiva el estado de alerta y rendimiento cognitivo en los pacientes.^{9,10} Los estudios en humanos han variado los valores normales en función de los participantes y del equipo utilizado, estandarizando entre 22-90 Hz, 10-60 Hz o 50-90 Hz; sin embargo, la FCP en adultos normal suele estar alrededor de 35-40 Hz.¹¹ Por su sencillez y utilidad en la medición de la resolución temporal, las pruebas FCP se utilizan ampliamente con fines clínicos y de investigación. El primer uso de una prueba de FCP en el campo del buceo se remonta a casi 50 años;¹² para fines clínicos, se utiliza comúnmente como prueba de detección de enfermedades oculares y es un método bien establecido para evaluar neuropatías ópticas como la neuritis óptica y neuropatía isquémica; los ojos con neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica tienen un valor de FCP de 24 Hz. Los ojos con neuritis óptica desmielinizante mostraron valores significativamente inferiores a 24 Hz; por tanto, 24 Hz es un valor de corte útil cuando se intenta distinguir entre estas dos condiciones.^{13,14}

Se han realizado estudios FCP reducido para detectar personas con la enfermedad de Alzheimer. En estos pacientes se observa un deterioro de la memoria a corto plazo, correlacionada con la pérdida del ritmo alfa de 10 Hz. La frecuencia y amplitud del EEG disminuyen con la edad, especialmente en aquellos con problemas leves de memoria.¹⁵ El umbral FCP puede ser una medida útil para seguir las capacidades de procesamiento cognitivo en pacientes con estimuladores del nervio vago (ENV) implantados para el tratamiento de la epilepsia y la enfermedad de Alzheimer.¹⁶ Después de un tratamiento de 12 meses con una VNS, todos los pacientes con epilepsia mostraron una mejoría significativa en la FCP en comparación con el valor inicial ($p < 0.05$). Se consideró el uso del FCP en sujetos con síndrome de apnea obstructiva del sueño que pudieran tener deterioro cognitivo. Este síndrome puede afectar la atención, la memoria y las funciones ejecutivas asociadas con cambios cerebrales, especialmente en las regiones frontales.^{17,18}

El equipo *flicker* cuenta con un visor, un mando de control en el cual se ajustan los parámetros a evaluar y el botón para evaluación (figura 2).

La prueba de frecuencia de parpadeo crítica (FPC) se puede utilizar de diferentes formas, pero las instrucciones suelen ser las muy básicas; un sujeto tiene que enfocar su visión en un diodo emisor de luz cuando la frecuencia de la luz aumenta a un ritmo constante (por ejemplo, 1 Hz) y tiene que presionar un



Figura 2. Equipo *flicker*



1. Visor; 2. Mando de control; 3. Botón de marcaje.

botón cuando, en su opinión, parece ser luz continua. Es muy importante para la realización del estudio un área cómoda para el paciente en posición sentada y en la cual no exista interferencia de ruido que pueda distraer al paciente. La frecuencia de parpadeo crítica tiene las ventajas de realizarse con un dispositivo portátil y no depende del lenguaje, el grado de instrucción ni la aritmética y no presenta fenómeno de aprendizaje. No son candidatos para realizarse esta prueba, pacientes con enfermedades de la retina, del nervio óptico, discapacidad visual y ceguera rojo-verde, se deben estandarizar por procedimientos operativos. Otra desventaja es que existen muy pocos equipos en el país.

También es posible invertir el orden de la tarea, en el que la frecuencia de la luz disminuya y el paciente tenga que informar cuando vea un parpadeo; además, la excitación puede modularse mediante la actividad física. Con base en este conocimiento, varios experimentos investigaron el impacto del ejercicio físico en el rendimiento de la FCP y encontraron que la excitación aumenta directamente después del ejercicio y regresa al nivel de producción durante la recuperación. En algunos estudios, la prueba FCP se utiliza como un programa informático en el que los participantes deben informar sobre una visión alterada presionando un botón; en otros, es un dispositivo que se puede describir como similar a unas gafas de realidad virtual.¹⁹

Encefalopatía hepática mínima

La encefalopatía hepática (EH) se refiere a la disfunción cerebral resultante de una enfermedad hepática descompensada y/o una derivación portosistémica. La EH se clasifica como

manifiesta o encubierta según la gravedad de sus manifestaciones clínicas.^{20,21} Los pacientes con EH manifiesta (EH) presentan diversos grados de síntomas neuropsiquiátricos, como asterixis, dispraxia, estupor e incluso coma. Por el contrario, los pacientes con EH encubierta, incluida la EH mínima (EHM) y la EH de Grado I de *West-Haven*, no presentan síntomas neurológicos o mentales tan obvios; sin embargo, la EH encubierta se considera la etapa preclínica e incluye un espectro de déficits cognitivos en la capacidad de atención, la velocidad psicomotora, las habilidades visoconstructivos, el deterioro del rendimiento motor fino y la memoria de trabajo.²² La prevalencia de la EHM varía entre pacientes con cirrosis hepática según el tipo de evaluación utilizado. Además, la EHM perjudica la función diaria, afecta la calidad de vida y conlleva un alto riesgo de progresión a EH manifiesta.

Si bien el diagnóstico precoz de EHM es fundamental para el tratamiento y seguimiento posteriores, este se complica por la falta de pruebas de diagnóstico, estandarizadas y confiables que sean adecuadas para la práctica clínica.²³ Se recomiendan pruebas neurofisiológicas y psicométricas para diagnosticar EHM; sin embargo, las pruebas psicométricas están influenciadas por variables como la edad, el nivel educativo, efecto de aprendizaje y pueden sobrediagnosticar EHM si no se aplican correctamente. Según las recomendaciones recientes de la Asociación Estadounidense para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD, por sus siglas en inglés) y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL, por sus siglas en inglés), la puntuación psicométrica de encefalopatía hepática (PHES) y la batería repetible para la evaluación del estado neuropsicológico



(RBANS) son las dos pruebas psicométricas de lápiz y papel más utilizadas para el diagnóstico de EHM.²⁴

Si bien PHES ha sido validado en estudios clínicos, a menudo requieren una cantidad significativa de tiempo para aplicarse y, por tanto, no pueden realizarse de manera rápida y conveniente para diagnosticar EHM en la práctica clínica. Una encuesta realizada por la AASLD indicó que, aunque la mayoría de los hepatólogos creen que la EHM debe diagnosticarse basándose en los resultados de las pruebas, sólo un pequeño número de pacientes con cirrosis se someten a pruebas de EHM de forma rutinaria.^{25,26} Por tanto, las pruebas simples y rápidas que pueda administrar el personal médico aumentarían la frecuencia de las pruebas EHM tanto durante la evaluación clínica inicial como durante el seguimiento. Lauridsen y cols. compararon una prueba de tiempos de reacción continua (TRC) con la frecuencia crítica del parpadeo (FCP) para el diagnóstico de EH encubierta. La prueba TRC fue una medida de la capacidad del sujeto para realizar reacciones motoras de manera adecuada y repetida. La prueba FCP reflejó la actividad biológica en las células de la retina (células de Müller) y proporcionó información sobre el procesamiento visual, la excitación y la atención. El umbral de FCP del paciente era el promedio de las nueve mediciones a 60 Hz, y si era inferior a 39 Hz, entonces se consideraba disfunción cerebral.²⁷

La FCP y la PHES se utilizan ampliamente para diagnosticar la EH. Los valores diagnósticos de FCP y PHES se compararon utilizando una batería de pruebas computarizada y los criterios de *West-Haven* como referencia. Se evaluaron 820 pacientes y se realizó FCP en 559 pacientes con cirrosis y 261 sin cirrosis (controles); 448 fueron evaluados utilizando un sistema PHES modificado y 148 también fueron evaluados utilizando el sistema PHES convencional. La prueba FCP distinguió entre pacientes con EH manifiesta y EH mínima con una sensibilidad de 98% y una especificidad de 94% y en el subgrupo de pacientes que fueron evaluados mediante PHES convencional con una sensibilidad de 97% y una especificidad de 100%.²⁸

R. Greinert y cols. realizaron un estudio en el que se incluyeron 116 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática donde el objetivo fue determinar la capacidad de la FCP sola o en combinación con los hallazgos de laboratorio y la puntuación MELD, como prueba inicial para preseleccionar qué pacientes deben someterse a pruebas adicionales para el diagnóstico de EHM. Se encontró que la sensibilidad y especificidad de corte de FCP de 43 Hz fue hasta de 93.5%. La mayoría de los pacientes

con una puntuación MELD menor a 24 puntos y FCP \geq 43 Hz no tenían HEM y con una puntuación MELD $>$ 24 y una FCP $<$ 43 Hz la mayoría de los pacientes tenían EHM (85%). La conclusión de este estudio fue que la combinación de la puntuación MELD y la FCP se pueden utilizar como un primer paso diagnóstico para filtrar a los pacientes, en quienes se podrían evitar pruebas adicionales encubiertas de EH.²⁹

A pesar de las limitaciones, la prueba FCP es sencilla y fácil de realizar para diagnosticar EHM en pacientes con cirrosis o derivación portosistémica, pero que debe de realizarse en combinación con otras pruebas psicométricas. Por tanto, la frecuencia crítica del parpadeo es fácilmente comprensible para los pacientes con cirrosis; por lo que es apropiado para el seguimiento.³⁰ Predice el primer episodio de EHM, así como el riesgo de mortalidad en pacientes con cirrosis, con valores más bajos de FCP que predicen el desarrollo de EH encontrando que los resultados del FCP se asocian con un deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud y la calidad del sueño en pacientes con cirrosis.³¹

Referencias bibliográficas

1. Bringmann A, Pannicke T, Groscheb J, *et al.* Müller Cells in the healthy and diseased retina. *Progress in retinal and eye research* 2006; 25: 397-424.
2. Endukuru C, Maruthy KN, Deepthi TS. Un estudio de la tasa de frecuencia de fusión de parpadeo crítico en reproductores multimedia. *Int J Physiol* 2016; 4: 144-148.
3. Marcinkowska AB, Waskow M, Kot, J, *et al.* Frecuencia crítica de fusión de parpadeo: una revisión narrativa. *Medicina* 2021; 57: 1096 [Pubmed].
4. Railton RCR, Foster TM, Temple W. Una comparación de dos métodos para evaluar la frecuencia crítica de fusión de parpadeo en gallinas. *Proceso* 2009; 80: 196-200.
5. Rubene D, Håstad O, Tauson R, *et al.* La presencia de longitudes de onda UV mejora la resolución temporal del sistema visual aviar. *J Exp Biol* 2010; 213: 3357-3363.
6. Santo SE, Hammond BR, Khan NA, *et al.* La visión temporal está relacionada con la función cognitiva en niños preadolescentes. *Appl Neuropsychol Niño* 2019; 10: 1-8.
7. Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ. Espectro del deterioro neurocognitivo en la cirrosis: implicaciones para la evaluación de la encefalopatía hepática. *Hepatología* 2009; 50: 2014-2021. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.23216>.



8. Davis J, Hsieh YH, Lee HC. Los humanos perciben los artefactos de parpadeo a 500 Hz. *SCI Rep* 2015; 5: srep07861.
9. Kahlbrock N, Butz M, Mayo ES, et al. La sincronización sostenida de la banda gamma en las áreas visuales tempranas refleja el nivel de atención selectiva. *Neuroimage* 2012; 59: 673-681 [PubMed].
10. Piispanen WW, Lundell RV, Tuominen LJ, et al. Evaluación del estado de alerta y el rendimiento cognitivo de los buceadores de circuito cerrado con la prueba crítica de frecuencia de fusión de parpadeo en condiciones de buceo ártico. *Physiol* 2021; 12: 722915.
11. Kircheis G, Hilger N, Häussinger D. La determinación correcta de la frecuencia crítica de parpadeo es obligatoria cuando se realizan comparaciones con otras pruebas. *Gut* 2014; 63: 701-702.
12. Vrijdag XC, Van Waart H, Trineo JW, et al. Investigación de la frecuencia crítica de fusión de parpadeo para monitorear la narcosis gaseosa en buzos. *Buceo Hyperb Med* 2020; 50: 377-385.
13. Barton JS, Rizzo M. Percepción del movimiento en la neuropatía óptica. *Neurología* 1994; 44: 273-278.
14. Young MT, Braich PS, Haines SR. Frecuencia crítica de fusión de parpadeo en neuropatías ópticas desmielinizantes e isquémicas. *Int Ophthalmol* 2018; 38: 1069-1077.
15. Bernardi I, Costa VP, Shiroma IO. Perimetría de parpadeo en sujetos sanos: influencia de la edad y el sexo, efecto de aprendizaje y fluctuación a corto plazo. *Arq Sujetadores de Oftalmol* 2007; 70: 91-99.
16. Curran S, Wattis J. Umbral Crítico de fusión de parpadeo: una medida potencialmente útil para la detección temprana de la enfermedad de Alzheimer. *Hum Psicofarmacol Clin Exp* 2000; 15: 103-112.
17. Mewborn C, Renzi IM, Hammond BR, et al. Critical flicker fusion predice la función ejecutiva en adultos jóvenes y mayores. *Arch Clin Neuropsychol* 2015; 30: 605-610.
18. Corr P, Pickering A, Gray J. Sociabilidad/impulsividad y excitación inducida por la cafeína: frecuencia crítica de parpadeo/fusión y aprendizaje procedimental. *Pers Individ Diff* 1995; 18: 713-730.
19. Sharma P, Sharma BC, Puri V, et al. Frecuencia de parpadeo crítico: herramienta de diagnóstico para encefalopatía hepática mínima. *J Hepatol* 2007; 47: 67-73.
20. Nomura Y, Ikuta S, Yokota S, et al. Evaluación de métodos críticos de medición de frecuencia de fusión de parpadeo utilizando una tarea de discriminación temporal visual basada en pantalla táctil en el ratón que se comporta. *Neurosci Res* 2019; 148: 28-33.
21. Jalaj R, Rose CF. Pensamientos heréticos sobre la encefalopatía hepática. *J Hepatol* 2022; 77: 539-548. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2022.03.014>.
22. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Encefalopatía hepática en la enfermedad hepática crónica: guía de práctica de 2014 de la asociación americana para el estudio de las enfermedades hepáticas y la asociación europea para el estudio del hígado. *Hepatología* 2014; 60: 715-735. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27210>.
23. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, et al. Hepatic Encephalopathy: novel insights into classification, pathophysiology and therapy (encefalopatía hepática: nuevos conocimientos sobre clasificación, fisiopatología y terapia). *J Hepatol* 2020; 73: 1526-1547. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2020.07.013>.
24. Bajaj JS, Etamadani A, Hafeezullah M, et al. Pruebas de encefalopatía hepática mínima en los Estados Unidos: una encuesta de la AASLD. *Hepatología* 2007; 45: 833-834. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.21515>.
25. Ortiz M, Jacas C, Córdoba J. Minimal Hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol* 2005; 42 (suppl 1): s45-s53.
26. Weissenborn K, Ennen JC, Rückert N, et al. Neuropsychological Characterización de la encefalopatía hepática. *J Hepatol* 2001; 34: 768-773.
27. Lauridsen MM, Jepsen P, Vilstrup H. frecuencia crítica de parpadeo y tiempos de reacción continuos para el diagnóstico de encefalopatía hepática mínima. Estudio comparativo de 154 pacientes con enfermedad hepática. *Metab Dis* 2011; 26: 135-139.
28. Kircheis G, Hilger N, Häussinger D. Valor de la frecuencia crítica de parpadeo y psicométrica hepática puntuación de encefalopatía en el diagnóstico de encefalopatía hepática de bajo grado. *Gastroenterología* 2014; 146: 961-969.
29. Greinert R, Ripoll C, Hollenbach M, et al. Diagnóstico paso a paso en encefalopatía hepática encubierta: crítico frecuencia parpadeante y puntaje MELD como enfoque de primer paso. 2016. John Wiley & Sons Ltd. Doi:10.1111/apt.13721.
30. Sharma P, Kumar A, Singh S, et al. Prueba de control inhibitorio, frecuencia crítica de parpadeo y pruebas psicométricas en el diagnóstico de la encefalopatía hepática mínima en la cirrosis. *Saudi J Gastroenterol* 2013; 19: 40.
31. Lauridsen MM, Jepsen P, Vilstrup H. Frecuencia crítica de parpadeo y tiempos de reacción continuos para el diagnóstico de encefalopatía hepática mínima: un estudio comparativo de 154 pacientes con enfermedad hepática. *Metab Brain Dis* 2011; 26: 135-139.





Capítulo 15

Stroop Test: una herramienta diagnóstica
para encefalopatía hepática mínima

15. Stroop Test: una herramienta diagnóstica para encefalopatía hepática mínima

Dr. José Luis Pérez Hernández

Coordinador de la Clínica de Hígado, Profesor Titular del Curso de Alta Especialidad en Hepatología y Trasplante Hepático. Profesor Adjunto del Curso de Gastroenterología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", UNAM. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores CONACYT Nivel 2.

Vicepresidente de la Asociación Mexicana de Hepatología

Dra. Kenia Michel Bastida Guadarrama

Médica Residente del Servicio de Gastroenterología. Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

La encefalopatía hepática (EH) se define como la disfunción cerebral causada por insuficiencia hepática y/o derivación portosistémica; manifestada por un amplio espectro de anomalías neurológicas o psiquiátricas, que van desde las alteraciones subclínicas, al coma.¹ Se ha dedicado un gran esfuerzo a subdividir las manifestaciones de EH en grados con base en la clasificación de *West-Haven* propuesta por Conn en 1977.

Sin embargo, existe un espectro poco identificado en la práctica clínica, que es la EH latente, subclínica y, más recientemente llamada mínima (EHM).² Este espectro subclínico corresponde a la etapa más temprana de la EH y se caracteriza por alteraciones psicométricas, neuropsicológicas, alteraciones en la velocidad psicomotora, funciones ejecutivas o alteraciones neurofisiológicas sin evidencia clínica únicamente detectado mediante pruebas neuropsicológicas o psicométricas.

La prevalencia de EHM en pacientes con cirrosis hepática varía de 23.7-56.6%, dependiendo de los criterios diagnósticos y de la población estudiada. La EHM predispone a los pacientes al desarrollo de EH manifiesta. Se ha informado que 50% de los pacientes con EHM desarrollan EH manifiesta en un plazo de 3 años.²

Hablando de la EHM la prevalencia oscila entre 20-80% en función del grado de descompensación de la cirrosis. En pacientes mexicanos con cirrosis, la prevalencia de EHM se ha reportado en 11.5%. Estudios de cohortes demuestran que los pacientes con cirrosis que presentan EH manifiesta tienen una mediana de supervivencia de sólo unos pocos meses y un riesgo de mortalidad dos veces mayor a un año de seguimiento en comparación con los pacientes cirróticos sin EH.³

Obviamente, los sujetos con EH manifiesta representan un número relevante de hospitalizaciones y una fuerte carga social/

sanitaria. Sin embargo, también los pacientes que tienen un nivel de EH que es apenas discernible en las pruebas clínicas de rutina se asocian con un mayor riesgo de aparición de EH y de la muerte, así como puede afectar las actividades diarias, reducir negativamente el desempeño laboral y la calidad de vida y capacidad reducida para realizar tareas complejas como conducir y consecuentemente aumentar el riesgo de causar accidentes automovilísticos.⁴

La prevalencia de EH manifiesta en el momento del diagnóstico de cirrosis es 10-14% en general, 16-21% en aquellos con cirrosis descompensada y 10-50% en pacientes con cirrosis posterior a derivación transyugular portosistémica intrahepática. Los números indican que la EH manifiesta ocurrirá en 30-40% de aquellos con cirrosis en algún momento de su evolución clínica, la EHM ocurre en 20-80% de los pacientes con cirrosis.⁵ De ahí nace la importancia de implementar herramientas diagnósticas que nos permitan identificar a los pacientes que se encuentren en la etapa de EH encubierta, no sólo para disminuir costos en la atención de salud, sino también para mejorar calidad de vida, prevenir accidentes laborales, automovilísticos que impacten no sólo en la vida del paciente sino en su entorno. La EHM y EH encubierta se define como la presencia de signos clínicos o dependientes de pruebas de disfunción cerebral en pacientes con enfermedad hepática crónica que no están desorientados ni muestran asterixis. El término "mínimo" implica que no hay ningún signo clínico, cognitivo o de otro tipo de EH. El término "encubierto" incluye EHM y EH grado 1 de acuerdo con la clasificación de *West-Haven*.⁵

Existen dos grandes grupos de alternativas diagnósticas que se dividen en pruebas psicométricas y neurofisiológicas,⁵ entre los cuales destacan: la puntuación psicométrica de EH, frecuencia



crítica de parpadeo, frecuencia de reacción continua, prueba de control inhibitorio, *SCAN test*, electroencefalograma y la prueba de *Stroop*.

Es importante realizar pruebas sólo a pacientes que no tengan factores de confusión, como trastornos neuropsiquiátricos, medicación psicoactiva o consumo actual de alcohol. Si el resultado de la prueba es normal (es decir, negativo para EHM o EHC), se recomienda repetir la prueba en 6 meses.⁵

El propósito de este capítulo es proporcionar información acerca de la prueba de color y palabra de *Stroop*, una prueba neuropsicológica utilizada para evaluar la capacidad de inhibir la interferencia cognitiva que se produce cuando el procesamiento de una característica de un estímulo específico impide el procesamiento de un segundo atributo de otro estímulo, a esto se le llama efecto *Stroop*.⁶

Esta prueba permite medir el nivel de interferencia generada por los automatismos en la realización de una tarea al evaluar la capacidad de inhibir la respuesta automática de la lectura.⁷ Evalúa la velocidad psicomotora y la flexibilidad cognitiva mediante la interferencia entre el tiempo de reacción de reconocimiento ante un campo coloreado y el nombre escrito de un color.

Este efecto se desarrolló de acuerdo con la ley de inhibición asociativa,⁸ indicando que "si *a* ya está conectada con *b*, entonces es difícil conectarla con *k*, *b* se interpone en el camino".⁹

Fue desarrollada en 1935 por J. Ridley Stroop, dicha prueba tiene una estructura que consta de tres tareas de 45 segundos cada una. La tarea 1 consiste en leer a la mayor velocidad posible las palabras escritas en negro. En la tarea 2 se pide que nos diga el color de los caracteres escritos y la tarea 3 es donde se introduce situación en conflicto, la condición incongruente en donde el objetivo es que el paciente sea capaz de nombrar a la mayor velocidad posible el color de la tinta en la que está impreso el estudio.

En otras palabras, los pacientes deben realizar una tarea menos automatizada (nombrar el color de la tinta) y al mismo tiempo suprimir la interferencia de una tarea más automatizada (leer la palabra). Midiendo de esta forma la capacidad de inhibición de estímulos. Está reportado que, por ejemplo, la palabra roja escrita en rojo se podría mencionar a una velocidad mayor ya que es un estímulo congruente; sin embargo, la palabra verde escrita en azul es un estímulo incongruente y el tiempo de reacción se espera sea mayor, este efecto es

la respuesta a lo que se conoce como interferencia, porque la conducta automática o también llamada prepotente es la de la lectura de la palabra descrita y cuando se presenta la necesidad de mencionar el color de la palabra interfiere la conducta automática, dificultándonos reaccionar rápida y/o apropiadamente a ese estímulo incongruente, concluyendo con esto que el tiempo de reacción ante un estímulo incongruente es mayor. Por esta razón, esta prueba se encarga directamente de medir la capacidad de inhibición de la conducta automática.

No obstante, en la práctica cotidiana, las pruebas de lápiz y papel se vuelven complicadas de utilizar como métodos de detección en pacientes que no presentan síntomas. Se espera que las pruebas de detección adecuadas para EHM sean de uso sencillo, produzcan resultados objetivos en poco tiempo, se realicen a través de dispositivos móviles, no dependan de la interpretación de especialistas y no tengan derechos de autor ni tarifas asociadas.

Para facilitar aún más la detección de EH encubierta se desarrolló una aplicación disponible para todos los dispositivos móviles, denominada EncephalApp®. Está diseñada para realizar una serie de pruebas que permite evaluar a los pacientes con EHC tomando en cuenta estímulos neutrales e incongruentes, capaz de predecir EHM.

Dichas pruebas consisten en tratar de identificar de manera correcta el color de los estímulos tras realizar tres diferentes pruebas: el estímulo neutral, la prueba congruente y la incongruente.

En el estado más sencillo, el sujeto ve un estímulo neutral, signos de libra (###) presentados en rojo, verde o azul, uno a la vez, y tiene que responder lo más rápido posible tocando el color correspondiente del estímulo a los colores que se muestran en la parte inferior de la pantalla. Los colores en la parte inferior de la pantalla también son aleatorios y no están fijos en sus respectivas posiciones. Esto continúa hasta un total de 10 presentaciones, que es una ejecución y el tiempo total necesario para la ejecución, así como las respuestas individuales.¹⁰ Si el sujeto comete un error (es decir, presiona un color incorrecto), la ejecución se detiene y debe reiniciarse nuevamente. Se continúa en estado apagado hasta que el sujeto logra cinco ejecuciones correctas.¹⁰

El estado activado presenta estímulos incongruentes; el sujeto tiene que tocar con precisión el color de la palabra presentada, que en realidad es el nombre del color en coloración discordante (es decir, la palabra "Rojo" se muestra en color azul y



la respuesta correcta es azul, no rojo). De manera similar al estado apagado, realizamos dos carreras de entrenamiento y luego continuamos la tarea hasta lograr cinco carreras correctas.¹⁰

El formato incluye un estado "Apagado" más fácil en el que los sujetos tienen que tocar el color apropiado de los signos ### presentados entre "verde", "azul" y "rojo", y un estado "Encendido" difícil presenta estímulos de colores discordantes, por ejemplo, la palabra "Verde" se presentará en color azul y la respuesta correcta es azul.¹¹

Para validar la aplicación EncephalApp® se realizó un estudio con una muestra total de 281 pacientes, en donde compararon 114 controles sanos con 167 pacientes con cirrosis, de los cuales 64 pacientes tenían antecedente de EH manifiesta ya recibiendo tratamiento con lactulosa y rifaximina y 103 pacientes no tenían episodio de EH previa. Se demostró que los pacientes cirróticos obtuvieron resultados significativamente peores en la mayoría de las pruebas de lápiz y papel y en los tiempos de EncephalApp®.¹¹

Todos los pacientes con cirrosis obtuvieron peores resultados en las pruebas de papel, lápiz y EncephalApp® que los controles. Los pacientes con cirrosis y EHO obtuvieron peores resultados que aquellos sin EHO.¹¹

Se establecieron límites de EncephalApp® dependientes de la edad (menores o mayores de 45 años). Un valor *Off Time + On Time* de > 190 segundos identificó a todos los pacientes con EHM.¹¹

En Brasil también se realizó un estudio de validación y determinación del punto de corte para el diagnóstico. Se llevó a cabo un estudio transversal y unicéntrico, en el que se realizaron tres pruebas psicométricas para definir el diagnóstico de primera instancia, las cuales resultaron positivas. Se evaluó género, edad, educación y, a diferencia con estudios previos de validación en población coreana, en este trabajo se incluyó la variable de familiaridad con teléfonos inteligentes, que, de cierta forma, presenta un factor a considerar al momento de realizar pruebas con uso de dispositivos móviles; se incluyeron, además, puntuaciones de *Child-Pugh*/MELD y EH previa.¹²

Un corte de > 274.9 segundos (tiempo de encendido + tiempo de apagado) alcanzó una sensibilidad de 78 y 90% de especificidad en el estudio de validación.¹²

Se compararon controles sanos y pacientes sin EH para la validación de la tarea. Se incluyeron 132 pacientes con cirrosis (61% hombres) y 42 controles (62% hombres) alrededor de los 51 años; 63 fueron diagnosticados con EHM en pruebas psicométricas

y 23 tenían EH clínica. Un corte de > 269.8 segundos (tiempo de encendido + tiempo de apagado) tuvo una sensibilidad de 87 y 77% de especificidad para detectar MHE ($p = 0.002$).¹²

Una vez realizadas las pruebas de acoplamiento y de prueba se obtienen datos de tiempo activo (*On Time*), tiempo inactivo (*Off Time*) y la sumatoria de estos, que es el dato principal que nos confirma o descarta la presencia de EHM.

Teniendo el resultado de *Off Time + On Time* se accede a una página Web desarrollada como parte de la aplicación EncephalApp® (www.encephalapp.com/test1.html) y se introducen la edad, años de educación, género y el resultado obtenido de la sumatoria previamente mencionada. Automáticamente se genera un valor esperado para los datos ingresados y arroja el resultado si el paciente tiene o no EHM.

Asimismo, en un intento de facilitar aún más el diagnóstico de EHM y ser aplicable en la práctica clínica, se desarrolló la prueba *QuickStroop*, manteniendo la misma estructura de la prueba únicamente cambiando el número de pruebas a realizar.

Se realizó un estudio en el cual se reclutó una cohorte de derivación y validación de pacientes ambulatorios con cirrosis sometidos a PHES (estándar de oro) y EncephalApp® total, con un total de 492 pacientes ambulatorios, 398 con cirrosis (cohortes de derivación) y 94 sanos (cohorte de validación) que se sometieron al estándar de oro de PHES y a EncephalApp® total tradicional, encontrando que sólo dos ejecuciones en el estado fácil (equivalente a 1 minuto) de EncephalApp® fueron precisas para diagnosticar EH encubierta.¹³

La fórmula de regresión ajustada (edad, género, educación) de la cohorte de derivación mostró una precisión de 84% para diagnosticar PHES-CHE en la cohorte de validación. El tiempo para el diagnóstico de CHE disminuyó de 203.7 (67.82) a 36.8 (11.25) segundos en la derivación y de 178.2 (46.19) a 32.9 (9.94) segundos en la cohorte de validación.¹³

Como parte del intento de diagnóstico de EHM, a nivel mundial se han realizado diferentes estudios intentando validar esta prueba y ajustarla con base en los aspectos sociodemográficos de la población en estudio.

Tal es el caso de la República de Corea, que realizó un estudio de cohorte prospectivo con el fin de ajustar la prueba de *Stroop* a su población, denominada *K-Stroop*.

La EncephalApp®, al ser desarrollada en Estados Unidos de América, representaba un obstáculo principal que era la barrera del lenguaje, por lo que se realizó este estudio incluyendo



pacientes con cirrosis relacionada a hepatitis B y controles sanos voluntarios para establecer datos normativos para la prueba *K-Stroop*. Se incluyeron adultos de 19-65 años, excluyendo a aquellos que presentaban enfermedad crónica no controlada dentro de los 6 meses, síntomas sospechosos o antecedentes de demencia, así como toma de medicamentos neurológicos o psicológicos, ingesta de alcohol de más de 210 g por semana para hombres y 140 g por semana para las mujeres en los últimos 2 años y daltonismo.¹⁴

Al analizar los resultados se encontró que los datos demográficos en controles sanos, que son la edad y los años de educación, mostraron una correlación negativa significativa ($r = -0.43$, $P < 0.001$). La tasa de puntuaciones correctas (TPC) de cada prueba se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\text{TPC} = \frac{\text{Número de respuestas correctas}}{\text{Tiempos de respuesta}}$$

TPC - Color apagado, TPC - Palabra apagada, TPC - Prueba de inhibición encendida, las cuales mostraron correlación negativa con la edad ($P < 0.001$) y correlación positiva con los años de educación ($P < 0.001$) en controles sanos. El *test K-Stroop* demostró correlación no significativa o muy débil con edad y años de educación sin diferencia significativa con género.¹⁴

En pacientes con enfermedad hepática, la edad y los años de educación mostraron una correlación negativa significativa; y en cuanto a la tasa de puntuaciones correctas de cada prueba, tuvo el mismo resultado que en sujetos sanos: correlación negativa con edad y correlación positiva débil con años de educación sin tener efecto sobre el género.¹⁴

Es de suma importancia lograr implementar una herramienta diagnóstica que sea rápida y fácil de utilizar, en médicos y pacientes, para poder desde una consulta de seguimiento en pacientes con cirrosis lograr identificar desde un inicio la EH encubierta y así mejorar la calidad de vida, reducir el riesgo de accidentes automovilísticos, de accidentes laborales y principalmente evitar la progresión hacia EH manifiesta que al presentarse como descompensación disminuye de manera significativa la mortalidad en los pacientes con hepatopatía crónica. En México aún no contamos con estudios de validación con datos de nuestra población, ya que los años de educación son diferentes a estudios en donde se desarrollaron estas pruebas, por lo que se deberán analizar datos con controles sanos, pacientes

cirróticos sin antecedentes de enfermedad hepática crónica, así como sujetos con antecedente de dicha descompensación y que ya se encuentren con profilaxis secundaria.

Referencias bibliográficas

1. Badal Bryan D, Jasmohan SB. Hepatic Encephalopathy: Diagnostic Tools and Management Strategies. *The Medical Clinics of North America* 2023; 107 (3): 517-531. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37001951/, [Doi.org/10.1016/j.mcna.2023.01.003](https://doi.org/10.1016/j.mcna.2023.01.003). Accessed 27 Oct. 2023.
2. Moran S, et al. Current Approach to Treatment of Minimal Hepatic Encephalopathy in Patients with Liver Cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology* 2021; 27 (22): 3050-3063. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i22.3050>.
3. Higuera-de-la-Tijera F, et al. Visión Actual Sobre El Diagnóstico y los Cuidados Integrales en la Encefalopatía Hepática. *Revista de Gastroenterología de México* 2023. www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090623000150, <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2023.03.001>. Accessed 8 May 2023.
4. De Rui M, Montagnese S, Amodio P. Desarrollos recientes en el diagnóstico y tratamiento de la encefalopatía hepática encubierta/mínima. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* 2016; 10: 4: 443-450. DOI:10.1586/17474124.2016.1141675.
5. Vilstrup H, 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 (2): 715-735. <https://doi.org/10.1002/hep.27210>.
6. Scarpina F, Tagini S. The Stroop Color and Word Test. *Frontiers in Psychology* 2017; 8 (557). [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5388755/#:~:text=The%20Stroop%20Color%20and%20Word%20Test%20\(SCW%20is%20a%20neuropsychological,known%20as%20the%20Stroop%20Effect.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5388755/#:~:text=The%20Stroop%20Color%20and%20Word%20Test%20(SCW%20is%20a%20neuropsychological,known%20as%20the%20Stroop%20Effect.), <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00557>.
7. Stroop JR. Studies of Interference in Serial Verbal Reactions. Dec. 1935.
8. Kline LW. An Experimental Study of Associative Inhibition. *Journal of Experimental Psychology* 1921; 4 (4): 270-299. <https://doi.org/10.1037/h0071479>.
9. Shepard JF, Fogelsonger HM. Studies in association and inhibition. *Psychological Review* 1913; 20 (4): 290-311. <https://doi.org/10.1037/h0075340>
10. Bajaj Jasmohan S, et al. The Stroop Smartphone Application



Is a Short and Valid Method to Screen for Minimal Hepatic Encephalopathy. *Hepatology* 2013; 58 (3): 1122-1132. <https://doi.org/10.1002/hep.26309>. Accessed 28 Apr. 2022.

11. Bajaj Jasmohan S, *et al.* Validation of EncephalApp, Smartphone-Based Stroop Test, for the Diagnosis of Covert Hepatic Encephalopathy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2015; 13 (10): 1828-1835.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.05.011>. Accessed 23 Aug. 2021.

12. Cunha-Silva M, *et al.* EncephalApp Stroop Test Validation for the Screening of Minimal Hepatic Encephalopathy in Brazil. *Annals of Hepatology* 2022; 27 (1): 100543. <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2021.100543>. Accessed 8 Feb. 2022.

13. Acharya C, *et al.* QuickStroop, a Shortened Version of EncephalApp, Detects Covert Hepatic Encephalopathy with Similar Accuracy within One Minute. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* 2023; 21 (1): 136-142. Pubmed. [ncbi.nlm.nih.gov/34998992/https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.12.047](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.12.047). Accessed 27 Oct. 2023.

14. Yoon EL, *et al.* Validation of the Korean Stroop Test in Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy. *Scientific Reports* 2019; 9 (29): 8027. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6541633/https://doi.org/10.1038/s41598-019-44503-w](https://doi.org/10.1038/s41598-019-44503-w). Accessed 21 Nov. 2021.





Capítulo 16

Diagnóstico diferencial en encefalopatía hepática

16. Diagnóstico diferencial en encefalopatía hepática

Dr. Fiacro Jiménez Ponce

Médico por la Escuela Superior de Medicina del IPN, Neurocirujano del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga",
Doctor en Ciencias Biomédicas por la Facultad de Medicina de la UNAM, Miembro del Sistema Nacional de Investigadores Nivel II,
Jefe de la División de Investigación del Hospital Ángeles Pedregal

Dra. Ylián Ramírez Tapia

Médica por la Facultad de Medicina de la UNAM, Anestesióloga del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga",
Maestra en Ciencias de la Salud por la Escuela Superior de Medicina del IPN, Miembro del Comité de Investigación del Hospital Ángeles Pedregal

La encefalopatía hepática (EH) es considerada dentro de los criterios que definen a la falla hepática y se presenta en aproximadamente 40% de los casos de esta disfunción. Su presencia se asocia a alta mortalidad y se manifiesta inicialmente a disfunción cerebral incipiente (falla hepática grados I y II) y una franca falla cerebral (falla hepática grados III y IV).¹ La patofisiología de la EH parece estar asociada a un proceso inflamatorio secundario a una tormenta de citocinas que conducen finalmente a edema cerebral. Este edema es considerado vasogénico y tiene una triada patogénica: aumento de amonio, un proceso inflamatorio y estrés oxidativo.¹ Se han efectuado estudios que muestran una correlación entre los valores de difusión en la resonancia magnética de cráneo y los valores de IL-6. También se ha informado que los niveles de amonio son un marcador subrogado del edema cerebral.¹

Otros desórdenes cerebrales pueden ser motivo de un cuadro clínico similar a la EH. Este trastorno hepático afecta la función cerebral y se presenta en dos tipos de manifestaciones: deterioro progresivo del estado de despierto y falla en las funciones ejecutivas cerebrales. El primero es originado por una disfunción del sistema reticular activador ascendente y las segundas son debidas a un deterioro en la actividad de los núcleos basales y la corteza cerebral. De hecho, el término de encefalopatía es ambiguo y como tal hace referencia a una enfermedad del encéfalo que afecta de manera difusa las funciones más básicas que incluyen el estado de despierto (somnia, estupor y coma) y las funciones más elaboradas como la actividad mental (atención, memoria, abstracción, cálculo, motricidad fina, coordinación y percepción, entre otras).

El diagnóstico diferencial puede incluir causas vasculares,

infecciosas, tóxicas, metabólicas, autoinmunes, traumáticas, neoplásicas o idiopáticas (tabla 1).²

Amodio y cols. en 2021 publicaron un artículo donde se propone una fórmula matemática que podría ayudar a establecer el diagnóstico de EH:³

Razón de Momios para encefalopatía hepática - prevalencia x tasa de probabilidad positiva del cuadro clínico - razón de momios para diagnósticos diferenciales x tasa de probabilidad positiva de diagnóstico diferencial.

Se puntualizan tres aspectos clave para lograr un acertado diagnóstico de EH; la probabilidad de que exista, el cuadro clínico y el diagnóstico diferencial. Sin embargo, en el mismo artículo se hace referencia a la dificultad de aplicar la citada fórmula; no obstante, los puntos centrales se mantienen como válidos. En el mismo artículo, Amodio establece ciertos fenotipos en la manifestación del cuadro clínico y agrega la sugerencia de algunos auxiliares diagnósticos (tabla 2).

Es muy evidente que la EH puede confundirse con los desórdenes intra o extracerebrales que impidan el correcto funcionamiento de la corteza cerebral, el diencéfalo o el tallo cerebral. La estructura y el funcionamiento encefálicos son complejos, pero pueden ser mejor entendidos si dividimos el sistema nervioso intracraneal en tres subsistemas: el tallo cerebral y cerebelo, el diencéfalo y el telencéfalo (figura 1).

Filogenéticamente las estructuras más antiguas se encuentran en la base del cráneo y se encargan de las funciones vitales. El bulbo raquídeo controla la actividad cardiorrespiratoria por medio del nervio vago (parasimpático) y su contraparte se



Tabla 1. Algunas de las causas más frecuentes de diagnóstico diferencial de encefalopatía hepática, así como los síndromes más comunes y los auxiliares diagnósticos

Fisiopatogenia	Etiología	Síndrome clínico	Auxiliar diagnóstico
Vascular	Enfermedad vascular cerebral de pequeño vaso	Deterioro cognitivo leve Demenciación	RM y pruebas neuropsicológicas
	Insuficiencia vascular de tallo cerebral	Deterioro rostro-caudal y daño focal	
	Vasoconstricción cerebral reversible	Cefalea y daño focal	
	Microangiopatía trombótica	Deterioro rostro-caudal	Pruebas neuropsicológicas y RM
	Amnesia global transitoria	Deterioro de la memoria	
Infecciosa	Encefalitis viral	Cefalea	Punción lumbar para muestra de LCR en busca del agente etiológico
	Meningitis bacteriana	Meningismo	
	Sepsis	Epilepsia Deterioro frontal y temporal	
Tóxica	Monóxido de carbono	Deterioro rostro-caudal	RM
	Quimioterapia	Deterioro focal y cognitivo	EEG, EMG y RM
	Abuso de sustancias (heroína, cocaína, alcohol)	Deterioro rostro-caudal Demenciación (encefalopatía límbica y de Wernicke)	Panel de tamiz a drogas, EEG, niveles séricos de niacina
Metabólica	Hiperglucemia	Deterioro rostro-caudal y epilepsia	Exámenes de laboratorio en sangre
	Hiperuricemia		
	Desmielinización osmótica (hiponatremia, hipopotasemia)		
Autoinmune	Encefalitis autoinmune (Ejemplo: anti Hu, anti NMDA, etcétera)	Deterioro focal	Punción lumbar para muestra de LCR en busca de anticuerpos específicos
	Vasculitis autoinmune (lupus, enfermedad de Graves, etcétera)		Exámenes de laboratorio en sangre
Traumática	Daño axonal difuso, hematoma o hidrocefalia	Deterioro cognitivo leve a veces focal y síndrome de Hakim-Adams	RM, EEG y PE
Neoplásica	Efecto de desplazamiento por aumento de volumen	Deterioro focal, deterioro cognitivo y deterioro rostro-caudal	TAC o RM contrastados
Degenerativa	Enfermedad de Parkinson	Deterioro cognitivo leve	RM, PET-CT, pruebas neuropsicológicas
	Enfermedad de Alzheimer	Demenciación	
Epiléptica	Estado epiléptico	Deterioro rostro-caudal	EEG, RM, pruebas neuropsicológicas
	Antiepilépticos	Deterioro cognitivo leve	Niveles séricos y exámenes de laboratorio

RM: Resonancia magnética; LCR: Líquido cefalorraquídeo; EEG: Electroencefalograma; EMG: Electromiografía; PE: Potenciales evocados; PET-CT: Tomografía por emisión de positrones.

Tabla 2. Descripción de los fenotipos de presentación en la encefalopatía hepática de acuerdo con Amodio

Patrón	Conducta	Cuadro clínico
Coma (Grado 4 <i>West-Haven</i>)	Estupor - coma	Deterioro del estado de despierto severo sin respuesta a estímulos
Confusión y delirio (Grados 2-3 <i>West-Haven</i>)	Alterna entre somnolencia y agitación	El paciente fluctúa entre desorientación en tiempo, espacio o persona, agresividad, somnolencia e incluso estupor. Asterixis está presente
Disfunción mental moderada recurrente a persistente, alternada con recuperación	Sin agitación ni somnolencia	Demenciación incipiente y asterixis
Deterioro motor, deterioro cognitivo leve	Trastornos del sistema piramidal o extrapiramidal	Hiperreflexia, espasticidad, parkinsonismo, corea, atetosis, asterixis
Disfunción cerebral leve	Sin alteraciones motoras	Sólo pruebas específicas neuropsicológicas, EEG o prueba de centelleo



encuentra regulada por el sistema simpático espinal y la función adrenal hipotalámico-hipofisiaria. El cerebelo constituye un procesador accesorio del control del movimiento. Recibe toda la información propioceptiva, la procesa, ordena y la envía al tálamo. En su porción más rostral tanto el puente como el mesencéfalo contienen al sistema reticular activador ascendente, que se encarga en forma activa de mantener el estado de despierto. En su desarrollo evolutivo a las funciones esenciales para la vida sostenidas por el tallo cerebral se agregan los subsistemas de la atención selectiva, la percepción de los estímulos, el control condicionado del movimiento y las emociones. Estas funciones se regulan por el diencefalo que está constituido por el hipotálamo, el tálamo, el subtálamo, el epitálamo (epífisis) y el metatálamo.^{4,5}

Finalmente, el desarrollo evolutivo del encéfalo culmina con la aparición de una amplia capa de neuronas corticales interconectadas a las estructuras del diencefalo. La corteza cerebral se encarga del trabajo más complejo de asociación y ejecución de nuestras decisiones volitivas; la información aferente que llega a los lóbulos occipital y parietal del tálamo para su análisis, interpretación y para desarrollar un plan inicial de respuesta al medio ambiente externo e interno. Los lóbulos temporales, insular y frontales integran esta información a la memoria, a la emoción, a la abstracción y concluyen la planeación. Parecería que una intercomunicación entre los lóbulos frontales-temporales-parietales y límbico deciden la respuesta ejecutiva y la realizan.⁶

La EH como se plantea previamente deteriora de manera paulatina las funciones corticales, diencefálicas y del tallo cerebral. Esta disfunción progresiva desde las estructuras más superiores (o rostrales) avanza alterando el sistema motor existente entre la vía corticoespinal y del estriado. Así se presentan tanto la espasticidad como la corea, el parkinsonismo y por supuesto el signo motor más característico de la EH: la asterixis.

En los estadios más graves de la EH es cuando el estado de despierto se deteriora hasta llegar al coma y a la eventual cesación de las funciones vitales.

Ya hace tiempo se ha discutido sobre los estudios auxiliares en diagnóstico de la EH, los cuales comprenden desde las escalas clínicas bien conocidas como la *West-Haven*, la medición sistemática de amonio en sangre, la calificación psicométrica de encefalopatía hepática (*Psychometric Hepatic Encephalopathy*

Figura 1. Las estructuras punteadas constituyen el tallo cerebral y cerebelo, las estructuras sombreadas el diencefalo y el telencefalo se observa en blanco



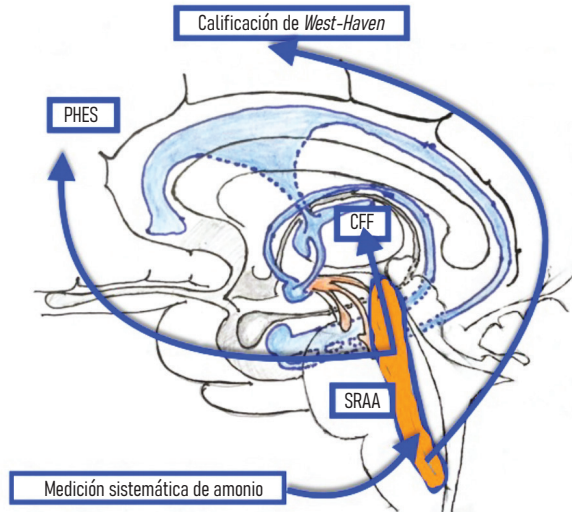
Score, PHES), la frecuencia crítica de centelleo (*Critical Flicker Frequency*, CFF).⁷ Cada una de estas pruebas tiene un nivel de evidencia y grado de acuerdo y aceptación. Sin embargo, miden diferentes funciones encefálicas y pueden ayudar a determinar el grado de deterioro, pero no determinan la etiología del trastorno cerebral. En la figura 2 se trata de representar el mecanismo de acción por el que las pruebas son alteradas.

Las pruebas utilizadas en el diagnóstico de EH como la prueba psicométrica de encefalopatía hepática (*Psychometric Hepatic Encephalopathy Score*, PHES) valoraría las funciones corticales, la frecuencia crítica de centelleo (*Critical Flicker Frequency*, CFF) valoraría la actividad talámica, la medición sistemática de amonio evaluaría la disfunción general del encéfalo con especial atención al funcionamiento del SRAA y la escala de *West-Haven* evaluaría un deterioro rostro-caudal paulatino.⁸

Las enfermedades cerebrales sistémicas o propias del encéfalo que pueden complicar el diagnóstico de EH son múltiples y pueden llegar a dificultar un tratamiento asertivo.⁹ Recomendamos realizar un estudio sistemático de inicio cuando a pesar de tener una alta probabilidad de presentar encefalopatía por daño hepático se sospeche de otra etiología. Realizar un interrogatorio directo si es posible y un examen neurológico buscando los



Figura 2. Esquema del centro del tallo cerebral (en color naranja) en el cual se observa la ubicación del SRAA, que proyecta conexiones al tálamo y a la corteza cerebral



SRAA: Sistema reticular activador ascendente; PHEs: Prueba psicométrica de encefalopatía hepática; CFF: Frecuencia crítica de centelleo.

antecedentes mencionados en la fisiopatogenia de la tabla 1, efectuar un examen de laboratorio en suero para medir las principales variables metabólicas, electrolíticas y tal vez hormonales, solicitar un electroencefalograma y una resonancia magnética sin contraste (de no contar con esta posibilidad al menos una tomografía axial computada de cráneo contrastada). Con estos datos la gran mayoría de los diagnósticos neurológicos diferenciales deberán ser sospechados o confirmados.

La información obtenida del electroencefalograma y por los potenciales evocados orientará a una difusión generalizada del encéfalo, propia de una encefalopatía o a un daño focal o, en su caso, a un trastorno epiléptico.^{10,11} La información de los estudios de imagen se orienta más a lesiones que alteren la anatomía cerebral como los hematomas, la hidrocefalia o los tumores. En el artículo de Koksels y cols. de 2020 se efectuó una muy buena revisión de imagen en resonancia magnética para causas de encefalopatía que pueden ser originadas no sólo por daño hepático.²

La posibilidad de presentar una EH asociada a otro trastorno es siempre posible y más aún en los casos de deterioro cognitivo.

Referencias bibliográficas

1. Sarin Sh K, *et al.* Acute on chronic liver failure: consensus recommendations of the Asia Pacific association for the study of the liver (APASL) an update. *Hepatology International* 2019; 13: 353-390. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12072-019-09946-3>
2. Koksels Y, McKinney AM. Potentially reversible and recognizable acute encephalopathic syndromes: Disease categorization and MRI appearances. *Am J Neuroradiol* 2020; 41: 1328-1338. DOI: <http://dxdoi.org/10.3174/ajnr.A6634>
3. Amodio P, Montagnese S. Lights and shadows in hepatic encephalopathy diagnosis. *J Clin Med* 2021; 10: 2-10. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10020341>
4. López-Antunez L. La integración emocional y el sistema límbico en Anatomía Funcional del Sistema Nervioso. Ed. Limusa, México, 1979, pp. 591-616. ISBN 968-18-000-1
5. Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen Ch. Sinopsis y Atlas del Sistema Nervioso Central Humano. Editorial A C, Madrid, 1982, pp. 254. ISBN: 84-7288-095-8
6. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of Neural Science. Fourth Edition. McGraw-Hill, USA, 2000, pp. 1414. ISBN: 0-8385-7701-6



7. Higuera-de-la Tijera F, Velarde-Ruiz JA, Raña-Garibay RH, *et al*. Current vision on diagnosis and comprehensive care in hepatic encephalopathy. *Revista de Gastroenterología de México* 2023; 88: 155-174. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rgmex.2023.04.006>

8. Torre A, Bosques FJ, Cortez CA, *et al*. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la encefalopatía hepática. Fisiopatología y diagnóstico. *Rev Gastroenterol Mex* 2009; 74 (2): 164-169.

9. Bajaj JS, Gentili A, Wade JB, *et al*. Specific challenges in geriatric cirrhosis and hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol He-*

patol 2022; 20 (8 Suppl): S20-S29. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.04.035>

10. Davies MG, Rowan MJ, Felly J. EEG and event related potentials in hepatic encephalopathy. *Metabolic Brain Disease* 1991; 6 (4): 175-186. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00996917>

11. Mari-Acevedo J, Yelvington K, Tatum WO. Normal EEG variants. Handbook of Clinical Neurology. Vol. 160 (3rd series) Clinical Neurophysiology: Basis and Technical Aspects. KH Levin and P Chauvel, Editors. 2019. Elsevier. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64032-1.00009-6>.





Capítulo 17

Profilaxis de la encefalopatía hepática,
¿cómo modifico la enfermedad?

17. Profilaxis de la encefalopatía hepática, ¿cómo modifico la enfermedad?

Dra. María de Fátima Higuera de la Tijera

Jefa de Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".
Profesora Titular del Curso de Especialidad en Gastroenterología y Profesora Adjunta del
Curso de Alta Especialidad en Hepatología Clínica y Trasplante Hepático, Facultad de Medicina, UNAM.
Investigadora Nacional Nivel 1 del Sistema Nacional de Investigadores, CONAHCYT.
Académica Numeraria, Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Dr. Alfredo Israel Servín Caamaño

Especialista en Medicina Interna adscrito al Servicio de Medicina Interna 108, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga";
Profesor de Medicina de la Universidad La Salle y de la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional.
Consejero Titular, Consejo Mexicano de Medicina Interna, A.C.

Introducción

Existen diversas condiciones clínicas que se comportan como factores precipitantes de encefalopatía hepática (EH) manifiesta episódica; entre estos factores destacan en orden de importancia: las infecciones, la hemorragia gastrointestinal, el sobreuso de diuréticos, el desequilibrio hidroelectrolítico y el estreñimiento. Estos mismos factores son precipitantes en EH manifiesta recurrente, sólo que el orden de relevancia es ligeramente diferente, siendo el desequilibrio hidroelectrolítico el factor más importante, seguido de infecciones, factor no determinado, estreñimiento, sobreuso de diuréticos y hemorragia gastrointestinal.¹ Sabiendo entonces que estos factores se asocian con desarrollo de EH, diversos autores se han propuesto evaluar estrategias profilácticas ante algunos de estos factores desencadenantes con el objetivo de valorar si la prevención de EH manifiesta es posible.

Relevancia de prevenir el primer episodio de EH manifiesta

El desarrollo del primer episodio de EH manifiesta implica que ha ocurrido un evento clínico de descompensación de la enfermedad hepática crónica; por tanto, este hecho tiene un impacto sumamente negativo en la supervivencia de los pacientes con cirrosis.²⁻⁴ Bustamante y cols.⁴ demostraron que la probabilidad de supervivencia de pacientes con cirrosis tras presentar su primer episodio de EH fue de 42% a 1 año de seguimiento, de 27% a 2 años y de 23% a 3 años. Los pacientes con cirrosis que desarrollan EH deben ser considerados para trasplante hepático.

Progresión de EHM a EH manifiesta

Los pacientes con encefalopatía hepática mínima (EHM), antes llamada subclínica, también tienen mayor probabilidad de desarrollar EH manifiesta. Múltiples estudios han demostrado que más de 50% de los pacientes con EHM desarrollan un episodio de EH manifiesta en un periodo de 2 semanas a 2 años después del diagnóstico inicial. Los pacientes de género masculino, con etiología alcohólica de la cirrosis, quienes tienen niveles más bajos de glutamina y pacientes con várices esofágicas son los que presentan mayor riesgo de progresión de la EHM a EH manifiesta.⁵

La EHM *per se* tiene un impacto negativo en el pronóstico de los pacientes ya que se ha relacionado con deterioro de la calidad de vida,⁶ mayor riesgo de caídas,⁷ accidentes vehiculares,⁸ dos veces más riesgo de ser hospitalizado tanto por causa hepática como no hepática y de forma independiente al puntaje del *Model for Endstage Liver Disease* (MELD).⁹ Además, se ha demostrado que la EHM se asocia de forma independiente con un mayor riesgo de mortalidad, incluso en ausencia de EH manifiesta.^{9,10}

Profilaxis primaria de EH

La instauración de medidas farmacológicas con fines profilácticos en pacientes con cirrosis, vírgenes de haber experimentado un episodio previo de EH, particularmente en su forma manifiesta, ante factores de riesgo es una práctica clínica común; así, Goswami y cols.¹¹ identificaron que el estreñimiento suele ser el factor de riesgo más común ante el cual los médicos indican profilaxis primaria de EH (56.4%), seguido de la presencia



de infecciones (25.9%) y hemorragia gastrointestinal (17.8%). También identificaron que la prescripción de monoterapia es la práctica más habitual (61.9%), mientras que la terapia combinada es menos frecuente (38.1%). En este estudio, se encontró que la lactulosa fue el agente más comúnmente recetado para la profilaxis primaria, seguida de la rifaximina.

Disacáridos no absorbibles

La lactulosa, un disacárido no absorbible, es el agente farmacológico que ha sido estudiado con fines de profilaxis primaria y ha demostrado eficacia. En el ensayo clínico, aleatorizado, de etiqueta abierta, realizado por Sharma y cols.,¹² que incluyó pacientes con cirrosis sin EH manifiesta (cabe destacar que se permitió incluir algunos pacientes con EHM, pero estuvieron balanceados entre los grupos de estudio), donde el grupo de lactulosa (Gp-L) recibió 30-60 mL en dos o tres dosis divididas para 24 horas con el objetivo de mantener dos o tres evacuaciones semiblandas al día. El seguimiento continuó hasta alcanzar el desarrollo de EH manifiesta o hasta un máximo de 12 meses, lo que ocurriera primero. La lactulosa fue más eficaz vs. la no intervención (Gp-NL) para prevenir el desarrollo del primer episodio de EH manifiesta (11 vs. 28%; $p = 0.02$). El número de pacientes con EHM fue comparable en ambos grupos al inicio (Gp-L vs. Gp-NL, 32:36, $p = 0.29$). La lactulosa además mejoró la EHM en 66% de los pacientes. En el análisis multivariado, el puntaje de *Child-Pugh* y la presencia de EHM al inicio se asociaron significativamente con el desarrollo de EH manifiesta.

L-ornitina L-aspartato

Si bien en este contexto de profilaxis primaria la calidad de la evidencia se considera muy baja por estar sustentada en resultados de objetivos secundarios, estudios con pequeño tamaño de muestra, sin cálculo de la misma para el objetivo planteado y, por tanto, carentes de suficiente poder estadístico o ajuste adecuado de errores tipo 1 y tipo 2; existen algunos estudios que han evidenciado el potencial de la L-ornitina L-aspartato (LOLA) para prevenir la progresión de EHM a EH manifiesta. Por ejemplo, Mittal y cols.¹³ reportaron como un desenlace secundario que después de tres meses de tratamiento con LOLA 6 g tres veces al día por vía oral, la frecuencia de progresión de EHM a EH manifiesta fue menor en comparación con la no intervención (5 vs. 10%). También como un objetivo secundario Alvares-da-Silva y cols.¹⁴ encontraron que aquellos que recibieron LOLA 5 g

tres veces al día por vía oral durante 60 días desarrollaron menos EH manifiesta en comparación con el placebo (5 vs. 37.9%, $p = 0.016$), adicionalmente los pacientes que recibieron LOLA mostraron mejoría en el puntaje de *Child-Pugh* (basal 7.5 ± 1.67 vs. visita a los seis meses 6.8 ± 1.32 ; $p < 0.001$) y en el puntaje de MELD (basal 12.2 ± 3.27 vs. visita a los seis meses 11.2 ± 2.37 ; $p = 0.05$). En un metaanálisis realizado por Butterworth y cols.,¹⁵ el tratamiento con LOLA resultó en reducción significativa en el riesgo de progresión a EH manifiesta en pacientes que presentaban EHM (tres estudios) con una razón de riesgo (RR) de 0.23 (intervalo [IC] de 95%: 0.07-0.73, $p < 0.01$).

Rifaximina

En el contexto de profilaxis primaria de EH, los datos acerca de la rifaximina en forma de monoterapia son controversiales, aún se requieren de estudios de mejor calidad que validen su utilidad en este contexto específico. Sarwar y cols.¹⁶ no encontraron beneficio en cuanto a profilaxis primaria de EH manifiesta al administrar rifaximina a pacientes con cirrosis descompensada. Contrariamente, un estudio mejor diseñado y realizado por Zeng y cols.,¹⁷ prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y de etiqueta abierta, que incluyó 200 pacientes con cirrosis descompensada en una proporción de 1:1. Los pacientes del grupo de rifaximina recibieron 400 mg de rifaximina dos veces al día durante 6 meses, y se mantuvieron sin cambios en ambos grupos (rifaximina y no intervención) todas las estrategias terapéuticas posibles. El resultado de este estudio mostró que la incidencia acumulada y la frecuencia de complicaciones en general fueron significativamente menores en el grupo de rifaximina ($p < 0.001$). Un subanálisis mostró que la rifaximina prolongó notablemente la supervivencia sin trasplante hepático en pacientes con un puntaje de *Child-Pugh* ≥ 9 ($p = 0.007$). Además, la rifaximina redujo notablemente los episodios de exacerbación de ascitis ($p < 0.001$), de EH ($p < 0.001$) y de hemorragia de várices gástricas ($p = 0.031$). La incidencia de eventos adversos fue similar en ambos grupos.

Probióticos

Algunos probióticos modulan la microbiota intestinal con efectos potencialmente benéficos hablando de EH, como actuar disminuyendo los niveles de amoníaco en la sangre portal, reduciendo la actividad de la ureasa bacteriana en la luz intestinal, disminuyendo la absorción de amoníaco, reduciendo el pH



intestinal y mejorando el estado nutricional del epitelio intestinal. Esto a su vez resulta en una disminución de la permeabilidad intestinal, una reducción de la inflamación y el estrés oxidativo en los hepatocitos, lo que finalmente conduciría a un aumento en la eliminación hepática del amoníaco.¹⁸

Lunia y cols.¹⁹ realizaron un ensayo clínico aleatorizado que incluyó pacientes con cirrosis sin EH manifiesta. Un grupo recibió probióticos (VSL#3: concentración de 110 mil millones de unidades formadoras de colonias compuesto por: *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus*). Se administró una cápsula tres veces al día; [$n = 86$, 42 con EHM], otro grupo no recibió la intervención (control, $n = 74$, [33 con EHM]). Todos los sujetos se sometieron a análisis con pruebas psicométricas, frecuencia crítica de parpadeo (FCP), pruebas de hidrógeno en el aliento para identificar el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SIBO) y pruebas de hidrógeno en el aliento con lactulosa para medir el tiempo de tránsito orocecal (OCTT). El punto final primario fue el desarrollo de EH manifiesta. Tras tres meses de administración de probióticos se redujeron significativamente los niveles de amoníaco arterial, SIBO y OCTT; aumentaron las puntuaciones en las pruebas psicométricas y se incrementó el umbral de la FCP, en comparación con el inicio. Siete sujetos del grupo de probióticos y 14 controles desarrollaron EH manifiesta ($p < 0.05$).

Profilaxis de la EH en pacientes con cirrosis que presentan hemorragia gastrointestinal

El desarrollo de EH es una complicación grave tras la hemorragia variceal (HV) y se asocia con un aumento de la morbilidad y la mortalidad.^{20,21} En este contexto clínico, la absorción intestinal de amoníaco generado a partir de proteínas sanguíneas es el principal mecanismo fisiopatológico para el desarrollo de EH. La eliminación rápida de la sangre del tracto gastrointestinal y la modificación de la flora bacteriana intestinal con el fin de prevenir el desarrollo de la EH son cruciales.²⁰ Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar EH tras un episodio agudo de HV son aquellos con clase funcional *Child-Pugh C*, potasio sérico < 3.5 mmol/L, leucocitosis > 10 mil células/mm³ y hemoglobina < 8 g/dL.²¹ La estrategia preventiva más aceptada en la actualidad para evitar el desarrollo de EH tras un episodio de HV es la administración de lactulosa oral, por sonda nasogástrica o en

forma de enemas en forma inmediata tras el ingreso del paciente y hasta negativizar la presencia de melena residual.^{20,22-25}

En un estudio de nuestro grupo de investigación, también encontramos que rifaximina y LOLA fueron estrategias superiores al placebo para prevenir el desarrollo de EH en pacientes con cirrosis hospitalizados por HV. En este estudio, en comparación con el placebo, la frecuencia de desarrollo de EH fue la siguiente: lactulosa (54.5 vs. 27.3%; OR = 0.3, IC de 95% 0.09-1.0; $p = 0.06$); LOLA (54.5 vs. 22.7%, OR = 0.2, IC de 95% 0.06-0.88; $p = 0.03$); rifaximina (54.5 vs. 23.8%; OR = 0.3, IC de 95% 0.07-0.9; $p = 0.04$). No hubo diferencia significativa entre los tres grupos que recibieron cualquier medida profiláctica ($p = 0.94$). En el grupo que recibió lactulosa, 59.1% tuvo diarrea y 45.5% experimentó malestar abdominal, distensión y flatulencia. En los grupos que recibieron rifaximina y LOLA no se reportaron efectos adversos. Incluso aquellos que desarrollaron algún grado de EH, se vieron beneficiados de la administración de cualquiera de las medidas profilácticas; ya que el grado de EH fue más severo en aquellos que recibieron placebo (mediana 3, rango 2-4) en comparación con aquellos que recibieron alguna medida profiláctica: LOLA (mediana 1, rango 1-2) ($p = 0.04$); rifaximina (mediana 2, rango 1 a 3) ($p = 0.05$); y lactulosa (mediana 2, rango: 1 a 3) ($p = 0.02$). Se puede apreciar que el grupo que recibió LOLA fue el más favorecido ya que ningún paciente desarrollo EH grave o grados III y IV de *West-Haven*.²³

Un estudio pequeño, publicado como carta al editor, no encontró diferencia entre lactulosa (Gp-L) y rifaximina (Gp-R) en cuanto al desarrollo de EH (Gp-L vs. Gp-R 10/60 vs. 9/60; $p = 1.0$) o en cuanto a mortalidad (Gp-L vs. Gp-R 8/60 vs. 9/60; $p = 1.0$);²⁶ sin embargo, el estudio debe tomarse con reservas ya que no se detalla cómo se calculó el tamaño de muestra ni los ajustes estadísticos pertinentes para considerarlo un estudio de no inferioridad.

Algunos autores han evaluado la irrigación intestinal con manitol tras un episodio de hemorragia gastrointestinal en pacientes con cirrosis con aparentemente buenos resultados logrando prevenir el desarrollo de EH, además de reportarse como una estrategia segura.²⁷⁻³⁰ Se requieren estudios adicionales recientes que validen esta estrategia.

Profilaxis de la EH en pacientes sometidos a TIPS

La realización de cortocircuitos intrahepáticos portosistémicos (TIPS) es un factor de riesgo reconocido para el desarrollo de EH (cercano a 35%).³¹ Un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego,



multicéntrico y controlado con placebo evaluó la eficacia de rifaximina 600 mg dos veces al día (comenzando 14 días antes del TIPS y continuando durante 168 días después del procedimiento) para prevenir el desarrollo de EH posterior a la realización de TIPS. El estudio incluyó 197 pacientes con cirrosis sometidos a TIPS para ascitis intratable o para prevención de la recidiva de várices esofágicas. La EH manifiesta ocurrió en 34% (IC de 95, 25 a 44%) de los pacientes en el grupo de rifaximina ($n = 93$) y en 53% (IC de 95, 43 a 63%) en el grupo de placebo ($n = 93$) durante el periodo posterior al procedimiento (razón de posibilidades, 0.48 [IC de 95%, 0.27 a 0.87]). Si bien, la rifaximina fue bien tolerada y la proporción de pacientes que desarrolló EH fue menor vs. el placebo esto aplica principalmente a pacientes con cirrosis alcohólica, que conformaron la población del estudio. El beneficio potencial de la rifaximina 6 meses después de TIPS y más allá aún debe ser investigado.³²

La embolización profiláctica de derivaciones portosistémicas espontáneas grandes en el momento de la creación del TIPS ha demostrado reducir la incidencia de EH a dos años posteriores al TIPS en pacientes con cirrosis (21.2 vs. 48.3%; $p = 0.043$). La incidencia a los 2 años de hemorragia recurrente, de disfunción de la derivación, defunción y otros eventos adversos no fue significativamente diferente entre los dos grupos.³³ Otro estudio demostró que seleccionar un *stent* cubierto de menor diámetro (8 vs. 10 mm) resulta efectivo para su función de evitar el resangrado variceal, a la par de ser más seguro y prevenir el desarrollo de EH.³⁴ Sin embargo, otro estudio que comparó terapia endoscópica con ligadura variceal más beta-bloqueador no selectivo (EVL + BBNS) vs. colocación de TIPS con *stent* cubierto de 8 mm encontró que el TIPS a pesar de tener estas características, se relacionó a mayor riesgo de EH (30.0 vs. 16.0%, $p = 0.03$).³⁵ Contrariamente, Lv y cols.³⁶ no encontraron diferencias relevantes entre la terapia EVL + BBNS vs. TIPS con *stent* recubierto (25 vs. 16%; $p = 0.44$); por tanto, parece que estas estrategias deben seguir evaluándose.

La colocación de TIPS se asocia con aumento en la concentración de amoníaco y esto se traduce en desarrollo de EH. LOLA ha demostrado ser eficaz para reducir la concentración de amoníaco.³⁷ Bai y cols.³⁸ documentaron en un pequeño estudio (LOLA, $n = 21$; control, $n = 19$) que la administración de LOLA durante 7 días en pacientes tras colocación de TIPS, fue una estrategia eficaz para reducir la concentración de amoníaco ($p = 0.003$). Los cambios en la concentración de amoníaco posprandial favorecieron significativamente al grupo de LOLA en los días 1, 4

y 7 también. Durante el periodo del estudio, los pacientes en el grupo de LOLA mostraron una mejoría en las pruebas psicométricas en comparación con los del grupo de control. A pesar de ello, no se logró demostrar que la prevención de EH manifiesta fuera mejor en el grupo de LOLA vs. el grupo control ($p = 0.33$). No hubo diferencias en las complicaciones, eventos adversos o mortalidad entre los dos grupos.

Profilaxis secundaria

Profilaxis secundaria es un término que en forma general hace referencia a la prevención de un nuevo episodio de EH tras haberse recuperado y haber sido dado de alta de un episodio de EH manifiesta.²⁵ La lactulosa es la estrategia más validada y eficaz para este fin.^{39,40} Sharma y cols.³⁹ fueron pioneros en investigar el uso de lactulosa como profilaxis secundaria de EH. En dicho estudio el grupo de pacientes que recibió lactulosa mostró una tasa significativamente menor de recurrencia de EH en comparación con el grupo que recibió placebo durante un seguimiento promedio de 14 meses (19.6 vs. 46.8%; $p = 0.001$). La tasa de readmisión debido a causas diferentes a la EH y la mortalidad fueron similares en ambos grupos. La recurrencia de la EH manifiesta se asoció significativamente con la presencia de dos o más pruebas psicométricas anormales después de la recuperación de un episodio de EH ($r = 0.369$, $p = 0.02$), hecho que refuerza la relevancia de dar tratamiento a la EHM. El estudio de Agrawal y cols.⁴⁰ confirmó que la lactulosa es efectiva para evitar la recurrencia de EH manifiesta en un seguimiento a 12 meses. Igualmente, en ese estudio se confirmó que más de 50% de los pacientes que se recuperan de un episodio de EH manifiesta, persisten con alguna alteración en las pruebas psicométricas o en la FCP, sugiriendo EHM. En el análisis multivariado, la recurrencia de la EH manifiesta se asoció significativamente con dos o más pruebas psicométricas anormales y el nivel de amoníaco arterial después de la recuperación de un episodio de EH. Adicionalmente este estudio también encontró que una mezcla de probióticos administrada en forma de tres cápsulas al día, cada cápsula con 112.5 billones de bacterias viables liofilizadas conteniendo cuatro cepas de *Lactobacillus* (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subespecie *bulgaricus*), tres cepas de *Bifidobacterium* (*B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*), y una cepa de *Streptococcus salivarius* subespecie *thermophilus* (*S. thermophilus*) fue eficaz y segura como profilaxis secundaria de EH manifiesta.



Rifaximina en monoterapia como profilaxis secundaria de EH tiene resultados contradictorios. Por un lado, un estudio demostró superioridad de rifaximina (550 mg dos veces al día) vs. placebo en un seguimiento a 6 meses para prevenir el desarrollo de un nuevo episodio de EH manifiesta.⁴¹ Sin embargo, en otro estudio más reciente, rifaximina en monoterapia falló en demostrar superioridad en comparación con placebo como estrategia de profilaxis secundaria de EH.⁴²

Por otro lado, la combinación rifaximina más lactulosa ha resultado mucho más eficaz que lactulosa en monoterapia como profilaxis secundaria de EH, y particularmente se recomienda iniciar esta intervención tras un segundo episodio de EH manifiesta.²⁵ En el estudio de etiqueta abierta de Abdel Moneim y cols.,⁴³ rifaximina como terapia adyuvante a lactulosa (rifaximina 400 mg tres veces al día más lactulosa 30-45 mL tres veces al día) resultó superior a lactulosa en monoterapia como profilaxis secundaria de EH. También se observó una reducción de 32% en el riesgo de hospitalización en el grupo que recibió la rifaximina más lactulosa en comparación con el grupo que sólo recibió lactulosa. Un estudio de dos bases de datos estadounidenses con 11,205 pacientes con EH tratados con rifaximina más lactulosa, demostró la disminución de las admisiones hospitalarias relacionadas a EH en 33-34% comparado con lactulosa sola.⁴⁴ Otro estudio aleatorizado demostró reducción en la mortalidad ($p < 0.05$) con el uso de rifaximina más lactulosa vs. lactulosa sola.⁴⁵

Varakanahalli y cols.⁴⁶ realizaron un ensayo clínico controlado aleatorio a doble ciego para evaluar LOLA (6 g tres veces al día) vs. placebo durante 6 meses como profilaxis secundaria de EH. Se incluyeron 150 pacientes. La encefalopatía EH recidió en 12.3% de los que recibieron LOLA, vs. 27.7% en el grupo de placebo ($p = 0.02$), con un RR de 0.389 (IC de 95% = 0.174-0.870) a favor de LOLA. A los 6 meses de seguimiento diversos parámetros psicométricos para medir EHM y *scores* de calidad de vida mejoraron también en aquellos que recibieron LOLA ($p < 0.001$). En el análisis multivariado, sólo el puntaje MELD predijo la recurrencia de EH manifiesta, con una razón de probabilidad de 2.21 (IC de 95%: 1.526-3.204, $p < 0.001$).

Conclusiones

• La lactulosa es el agente de primera línea como profilaxis primaria para evitar el desarrollo de EH manifiesta; además, es útil en pacientes con cirrosis que presentan factores de alto

riesgo (como HV) para prevenir el desarrollo de EH manifiesta episódica.

- Lactulosa es útil como estrategia en profilaxis secundaria después de un primer episodio de EH manifiesta.
- Rifaximina es útil como adyuvante a la lactulosa en el contexto de profilaxis secundaria, particularmente tras un segundo episodio de EH manifiesta. Además, esta estrategia parece tener un impacto positivo en la supervivencia de los pacientes.
- LOLA ha demostrado eficacia como profilaxis primaria ante condiciones de alto riesgo (como la HV) para evitar el desarrollo de EH manifiesta; y también como profilaxis secundaria para prevenir la recurrencia de EH manifiesta.
- La administración del compuesto probiótico VSL#3 parece eficaz en la profilaxis de EH manifiesta. Se requiere de una mayor validación en este contexto. Hasta ahora la estrategia más prometedora para prevenir el desarrollo de EH posterior a TIPS es la embolización profiláctica de derivaciones portosistémicas espontáneas grandes en el momento de la creación del TIPS.

Referencias bibliográficas

1. Elsaid MI, Rustgi VK. Epidemiology of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2020; 24 (2): 157-174. Doi:10.1016/j.cld.2020.01.001
2. Saunders JB, Walters JR, Davies AP, et al. A 20-year prospective study of cirrhosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 282 (6260): 263-266.
3. Christensen E, Krintel JJ, et al. Prognosis after the first episode of gastrointestinal bleeding or coma in cirrhosis: survival and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24 (8): 999-1006.
4. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999; 30 (5): 890-895. Doi:10.1016/s0168-8278(99)80144-5
5. Krishnarao A, Gordon FD. Prognosis of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2020; 24 (2): 219-229. Doi:10.1016/j.cld.2020.01.004
6. Agrawal S, Umapathy S, Dhiman RK. Minimal hepatic encephalopathy impairs quality of life. *J Clin Exp Hepatol* 2015; 5 (Suppl 1): S42-S48. Doi:10.1016/j.jceh.2014.11.006
7. Román E, Córdoba J, Torrens M, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with falls. *Am J Gastroenterol* 2011; 106 (3): 476-482. Doi:10.1038/ajg.2010.413
8. Bajaj JS, Saeian K, Schubert CM, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: the reality beyond the driving test. *Hepatology* 2009; 50 (4): 1175-1183. Doi:10.1002/hep.23128



9. Patidar KR, Thacker LR, Wade JB, *et al.* Covert hepatic encephalopathy is independently associated with poor survival and increased risk of hospitalization. *Am J Gastroenterol* 2014; 109 (11): 1757-1763. Doi:10.1038/ajg.2014.264
10. Hanai T, Shiraki M, Watanabe S, *et al.* Prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis in Japan: A propensity score-matching analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34 (10): 1809-1816. Doi:10.1111/jgh.14635
11. Goswami BD, Kapoor D, Nijhawan S, *et al.* Primary prophylaxis patterns for hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis: what are the current prescribing trends in specialty practice? *J Assoc Physicians India* 2021; 69 (8): 11-12.
12. Sharma P, Sharma BC, Agrawal A, *et al.* Primary prophylaxis of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: an open labeled randomized controlled trial of lactulose *versus* no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27 (8): 1329-1335. Doi:10.1111/j.1440-1746.2012.07186.x
13. Mittal VV, Sharma BC, Sharma P, *et al.* A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23 (8): 725-732. Doi:10.1097/MEG.0b013e32834696f5
14. Alvares-da-Silva MR, de Araujo A, Vicenzi JR, *et al.* Oral L-ornithine-L-aspartate in minimal hepatic encephalopathy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatol Res* 2014; 44 (9): 956-963. Doi:10.1111/hepr.12235
15. Butterworth RF. Beneficial effects of L-ornithine L-aspartate for prevention of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a systematic review with meta-analysis. *Metab Brain Dis* 2020; 35 (1): 75-81. Doi:10.1007/s11011-019-00463-8
16. Sarwar S, Muhyuddin B, Aleem A, *et al.* Primary prophylaxis of hepatic encephalopathy in decompensated cirrhosis: Low dose vs. full dose rifaximin. *Pak J Med Sci* 2019; 35 (5): 1446-1450. Doi:10.12669/pjms.35.5.549
17. Zeng X, Sheng X, Wang PQ, *et al.* Low-dose rifaximin prevents complications and improves survival in patients with decompensated liver cirrhosis. *Hepatol Int* 2021; 15 (1): 155-165. Doi:10.1007/s12072-020-10117-y
18. Lata J, Jurankova J, Kopicova M, *et al.* Probiotics in hepatology. *World J Gastroenterol* 2011; 17 (24): 2890-2896. Doi:10.3748/wjg.v17.i24.2890
19. Lunia MK, Sharma BC, Sharma P, *et al.* Probiotics prevent hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12 (6): 1003-8. e1. Doi:10.1016/j.cgh.2013.11.006
20. Sharma P, Agrawal A, Sharma BC, *et al.* Prophylaxis of hepatic encephalopathy in acute variceal bleed: a randomized controlled trial of lactulose *versus* no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 (6): 996-1003. Doi:10.1111/j.1440-1746.2010.06596.x
21. Rattanasupar A, Tiawijit N, Rachatapantanakorn B. Predictive factor for hepatic encephalopathy in cirrhotic patients who presented with acute variceal bleeding. *J Med Assoc Thai* 2014; 97 (6): 567-573.
22. Aires FT, Ramos PT, Bernardo WM. Efficacy of lactulose in the prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients presenting gastrointestinal bleeding. *Rev Assoc Med Bras* (1992) 2016; 62 (3): 243-247. Doi:10.1590/1806-9282.62.03.243
23. Higuera-de-la-Tijera F, Servín-Caamaño AI, Salas-Gordillo F, *et al.* Primary prophylaxis to prevent the development of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients with acute variceal bleeding. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018; 2018: 3015891. Published 2018 Jul 10. Doi:10.1155/2018/3015891
24. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, *et al.* Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022; 76 (4): 959-974. Doi:10.1016/j.jhep.2021.12.022
25. Higuera-de-la-Tijera F, Velarde-Ruiz Velasco JA, Raña-Garibay RH, *et al.* Current vision on diagnosis and comprehensive care in hepatic encephalopathy. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)* 2023; 88 (2): 155-174. Doi:10.1016/j.rgmex.2023.04.006
26. Maharshi S, Sharma BC, Srivastava S, *et al.* Randomised controlled trial of lactulose *versus* rifaximin for prophylaxis of hepatic encephalopathy in patients with acute variceal bleed. *Gut* 2015; 64 (8): 1341-1342. Doi:10.1136/gutjnl-2014-308521
27. Hecketsweiler P, Colin R, Ouvry D, *et al.* Whole gut irrigation with isotonic mannitol solution in the treatment of gastrointestinal bleeding due to cirrhosis: a controlled study. *Gastroenterol Clin Biol* 1978; 2 (2): 145-152.
28. Tromm A, Griga T, Greving I, *et al.* Orthograde whole gut irrigation with mannite *versus* paromomycine + lactulose as prophylaxis of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding: results of a controlled randomized trial. *Hepatogastroenterology* 2000; 47 (32): 473-477.
29. Rolachon A, Zarski JP, Lutz JM, *et al.* Is the intestinal lavage with a solution of mannitol effective in the prevention of post-hemorrhagic hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis? Results of a randomized prospective study. *Gastroenterol Clin Biol* 1994; 18 (12): 1057-1062.



30. Montes-Cortés DH, Novelo-Del Valle JL, Olivares-Corichi IM, *et al.* Impact of intestinal mannitol on hyperammonemia, oxidative stress and severity of hepatic encephalopathy in the ED. *Am J Emerg Med* 2018; 36 (9): 1570-1576. Doi:10.1016/j.ajem.2018.01.032
31. Lv Y, Yang Z, Liu L, *et al.* Early TIPS with covered stents *versus* standard treatment for acute variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4 (8): 587-598. Doi:10.1016/S2468-1253(19)30090-1
32. Bureau C, Thabut D, Jezequel C, *et al.* The use of rifaximin in the prevention of overt hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2021; 174 (5): 633-640. Doi:10.7326/M20-0202
33. Lv Y, Chen H, Luo B, *et al.* Concurrent large spontaneous portosystemic shunt embolization for the prevention of overt hepatic encephalopathy after TIPS: A randomized controlled trial. *Hepatology* 2022; 76 (3): 676-688. Doi:10.1002/hep.32453
34. Wang Q, Lv Y, Bai M, *et al.* Eight millimetre covered TIPS does not compromise shunt function but reduces hepatic encephalopathy in preventing variceal rebleeding. *J Hepatol* 2017; 67 (3): 508-516. Doi:10.1016/j.jhep.2017.05.006
35. Wang X, Liu G, Wu J, *et al.* Small-Diameter Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt *versus* Endoscopic Variceal Ligation Plus Propranolol for Variceal Rebleeding in Advanced Cirrhosis. *Radiology* 2023; 308 (2): e223201. Doi:10.1148/radiol.223201
36. Lv Y, Qi X, He C, *et al.* Covered TIPS *versus* endoscopic band ligation plus propranolol for the prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients with portal vein thrombosis: a randomised controlled trial. *Gut* 2018; 67 (12): 2156-2168. Doi:10.1136/gutjnl-2017-314634
37. Jain A, Sharma BC, Mahajan B, *et al.* L-ornithine L-aspartate in acute treatment of severe hepatic encephalopathy: A double-blind randomized controlled trial. *Hepatology* 2022; 75 (5): 1194-1203. Doi:10.1002/hep.32255
38. Bai M, He C, Yin Z, *et al.* Randomised clinical trial: L-ornithine-L-aspartate reduces significantly the increase of venous ammonia concentration after TIPSS. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40 (1): 63-71. Doi:10.1111/apt.12795
39. Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, *et al.* Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose *versus* placebo. *Gastroenterology* 2009; 137 (3): 885-891.e1. Doi:10.1053/j.gastro.2009.05.056
40. Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, *et al.* Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. *Am J Gastroenterol* 2012; 107 (7): 1043-1050. Doi:10.1038/ajg.2012.113
41. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, *et al.* Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010; 362 (12): 1071-1081. Doi:10.1056/NEJMoa0907893
42. Ali B, Zaidi YA, Alam A, *et al.* Efficacy of Rifaximin in prevention of recurrence of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. *J Coll Physicians Surg Pak* 2014; 24 (4): 269-273.
43. Abdel Moneim M, Abdelaziz DH, Ibrahim Nagy Y, *et al.* Rifaximin microbial resistance and its efficacy and safety as a secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Int J Clin Pract* 2021; 75 (11): e14807. Doi:10.1111/ijcp.14807
44. Volk ML, Burne R, Guérin A, *et al.* Hospitalizations and healthcare costs associated with rifaximin *versus* lactulose treatment among commercially insured patients with hepatic encephalopathy in the United States. *J Med Econ* 2021; 24 (1): 202-211. Doi: 10.1080/13696998.2021.1877148. PMID: 33464935.
45. Sharma BC, Sharma P, *et al.* A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2013; 108 (9): 1458-1463. Doi: 10.1038/ajg.2013.219. Epub 2013 Jul 23. PMID: 23877348.
46. Varakanahalli S, Sharma BC, Srivastava S, *et al.* Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis of liver: a double-blind randomized controlled trial of L-ornithine L-aspartate *versus* placebo. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30 (8): 951-958. Doi: 10.1097/MEG.0000000000001137.





Capítulo 18

Laxantes en encefalopatía hepática

18. Laxantes en encefalopatía hepática

Dr. Iván López Méndez^{1,5}
Dr. Juan Pablo Soriano Márquez²
Dra. Eva Juárez Hernández³
Dra. Graciela Castro Narro^{4,5}

¹ Unidad de Hepatología y Trasplantes. Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México

² Unidad de Gastroenterología y Obesidad. Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México

³ Unidad de Investigación Traslacional. Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México

⁴ Departamento de Gastroenterología "Dr. José de Jesús Villalobos Pérez".
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Ciudad de México

⁵ Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado

Introducción

La encefalopatía hepática (EH) es una de las descompensaciones asociadas a la cirrosis hepática que consiste en disfunción motora y neuropsiquiátrica. Su fisiopatología es multifactorial y se encuentra asociada con la disfunción de astrocitos y daño neuronal directo.¹ Sus manifestaciones clínicas son amplias, incluyendo alteraciones neuropsiquiátricas, cambios en el comportamiento o personalidad, disminución cognitiva, alteración del estado mental y coma.^{2,3}

La EH manifiesta se define como la pérdida de la función cerebral normal originada por insuficiencia hepática o cortocircuitos portosistémicos.^{3,4} Su presencia se asocia a un estado de hiperamonemia, inflamación, alteración de la microbiota intestinal y cambio en la expresión de neurotransmisores.⁵ Por otro lado, existe otra entidad denominada EH mínima, definida como la forma más leve de la EH en la cual los pacientes presentan alteraciones de las funciones psicomotoras y neuropsiquiátricas, sin evidencia clínica de cambios cognitivos.^{6,7}

Lactulosa y EH

En 1966 el Dr. Bircher junto con su equipo publicaron uno de los primeros estudios de lactulosa en pacientes con cirrosis y EH, documentando mejoría clínica y disminución de los niveles séricos de amonio, lo cual llevó a expandir la indicación de lactulosa en estos pacientes a nivel internacional.⁸

Mecanismo de acción de lactulosa

La lactulosa es un disacárido compuesto por los azúcares fructuosa y galactosa, esta molécula presenta una absorción

en tracto gastrointestinal menor a 1% debido a la ausencia de disacaridasas en los enterocitos intestinales, actuando como laxante osmótico y resultando en la disminución de absorción de amonio por el colon.^{3,9,10}

El catabolismo de la lactulosa por parte de la microbiota intestinal resulta en descenso del pH.¹¹ Un pH fecal por debajo de 6.2 tiene como consecuencia aumento del paso de amonio sérico a la luz del colon, resultando en mayor excreción fecal de esta molécula.⁹ La acidificación también resulta en formación de NH₄⁺ (amonio) no absorbible a partir de NH₃ (amoníaco).¹¹ La lactulosa también reduce de manera directa la producción de amonio bacteriana ya que la fermentación de este fármaco requiere del uso de amonio como sustrato.¹²

La lactulosa impacta en el microbioma intestinal por efecto en el pH y selección dirigida de microorganismos.⁹ Los pacientes que presentan respuesta a la lactulosa han demostrado asociación con cambio en la microbiota, caracterizado por menor carga bacteriana de *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* y *Proteobacteria*.¹³ Este efecto prebiótico se ha observado en distintos estudios documentando aumento en concentración de *Lactobacillus* y *Bifidobacterias*, así como reducción en actividad metabólica e inhibición del crecimiento de bacterias Gram negativas.^{9,12,13} También se ha documentado que la lactulosa resulta en mejoría de la permeabilidad intestinal; los pacientes tratados con lactulosa presentan menor translocación al torrente sanguíneo de ADN bacteriano. El ADN bacteriano empeora el rendimiento neurocognitivo de pacientes con cirrosis hepática.¹⁴



Eficacia de lactulosa en EH

La lactulosa es el fármaco de primera elección en el tratamiento de la EH manifiesta, la Asociación Europea para el Estudio de Hígado (EASL, por sus siglas en inglés) recomienda este fármaco como profilaxis secundaria posterior al primer episodio de encefalopatía manifiesta.¹⁵ La lactulosa ha demostrado reducción de recurrencia en pacientes con antecedente de EH, 20% de recurrencia vs. 47% del grupo control a 14 meses.¹⁶

En el metaanálisis realizado por Gluud y cols. se demostró que al comparar lactulosa vs. placebo en población con EH, este fármaco se asoció con disminución en mortalidad (RR 0.59, IC95% 0.40 a 0.87), mayor prevención en el desarrollo de EH y disminución en el riesgo de recurrencia (RR 0.58, IC95% 0.50 a 0.69).¹⁷

La lactulosa fue el único tratamiento en EH que documentó regresión de EH mínima, prevención de EH manifiesta y mejoría en los puntajes de calidad de vida con efectos adversos tolerables, en el metaanálisis realizado por Dhiman y cols., donde se incluyeron tratamientos con L-ornitina/L-aspartato, rifaximina y probióticos.¹⁸

En un estudio reciente que evaluó los desenlaces de EH, el tratamiento con lactulosa demostró una disminución de los días de estancia intrahospitalaria comparada contra placebo, presentando aún un menor riesgo en pacientes tratados con lactulosa y rifaximina.¹⁹

La lactulosa también se ha asociado con mejoría en funciones cognitivas en pacientes con EH mínima.²⁰ Tapper y cols. reportaron mejoría en los puntajes en calidad de sueño y pruebas cognitivas en pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal sin EH previa.²¹

Dentro de los principales eventos adversos de la lactulosa se encuentra la distensión abdominal, diarrea y náuseas;¹⁰ sin embargo, los síntomas son tolerados por el paciente con reportes de adherencia al tratamiento hasta de 100%,²² en donde se encontró reducción de la dosis de este fármaco pero sin suspensión del mismo.

Polietilenglicol (PEG)

Mecanismo de acción del PEG

El PEG es un laxante osmótico con adecuado perfil de seguridad, relativamente económico y altamente efectivo que se encarga de reducir el tiempo transitorio intestinal para la absorción de amoníaco.¹⁰ El PEG y los disacáridos no absorbibles comparten el mismo mecanismo de acción, pero a diferencia de los disacáridos

no absorbibles, el PEG no tiene un grupo de carbohidratos y no es metabolizado por las bacterias del colon,^{22,23} a diferencia de la lactulosa.²³

Eficacia de PEG en EH

El primer ensayo clínico aleatorizado en comparar PEG con lactulosa demostró mejoría de la EH en un menor tiempo, con un tiempo medio de resolución de 1 vs. 2 días; de acuerdo con los efectos adversos, se documentó una mayor prevalencia de diarrea en el grupo de PEG y mayor distensión abdominal en el grupo de lactulosa.²⁴ En un ensayo de no inferioridad se evaluó el uso de la terapia combinada de lactulosa y PEG en 40 pacientes con cirrosis y EH en comparación con la monoterapia con lactulosa; los resultados mostraron una mejora significativa en la puntuación del *Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm* (HESA) en 24 horas y días de hospitalización más cortos entre los grupos combinados. No se observó ningún cambio sustancial con respecto al nivel de amoníaco en sangre.²⁵ Sin embargo, el principal inconveniente de los ensayos fue el tamaño de la muestra y la falta de seguimiento. Dos ensayos controlados aleatorizados de la India informaron una mejora significativa de la puntuación HESA en el grupo de PEG en comparación con lactulosa.^{26,27}

En el metaanálisis realizado por Hoilat y cols.² se documentó que el PEG en comparación con lactulosa presentó una reducción mayor en el puntaje HESA de a las primeras 24 horas (RR = 1.40, IC 95% 1.17 a 1.67, $p < 0.001$) y mayor proporción de pacientes con puntaje HESA de 0-24 horas (RR = 4.33, IC 95% 2.27 a 8.28, $p < 0.0010$), sin presentar diferencia en desarrollo de hipocalcemia o mortalidad o días de estancia intrahospitalaria.

Actualmente, se encuentra corriendo un estudio fase IV con 102 participantes que compara el efecto del PEG con lactulosa para el tratamiento de la EH en pacientes con cirrosis hepática, siendo el objetivo principal la resolución de la EH, mientras que los desenlaces secundarios a evaluar son la duración de la estancia hospitalaria y los eventos adversos no graves (principalmente gastrointestinales) a los 3 meses.

Este estudio se basa en la hipótesis del efecto laxante rápido del intestino con PEG puede resolver la EH de forma más eficaz que la lactulosa. Las fases anteriores de este ensayo clínico demostraron que PEG redujo significativamente el tiempo necesario para la resolución de la EH y acortó de manera significativa la estancia hospitalaria. Si se confirman, estos datos



agregarían nuevos datos a la evidencia actualmente limitada sobre el uso de PEG en el tratamiento de la EH en todo el mundo. De acuerdo con esta hipótesis, una revisión reciente sugiere que el PEG es capaz de mejorar la eficacia clínica de la EH en 24 h mejor que la lactulosa y no aumenta los efectos secundarios. Por tanto, PEG podría ser una alternativa útil en 30% de los que no responden a la lactulosa si se demuestran resultados favorables.²⁸

El PEG, solo²⁰ o en asociación con lactulosa,²¹ se ha asociado con una resolución más rápida de un episodio de EH manifiesta que requiere hospitalización. Se han utilizado sondas nasogástricas para administrar PEG en pacientes con EH grave para evitar la aspiración y garantizar dosis adecuadas. Por tanto, la aplicabilidad del PEG puede limitarse a pacientes en quienes la colocación de una sonda nasogástrica es segura y exitosa.

Actualmente, el PEG como terapia para EH no ha sido aprobado por la FDA (*Food and Drugs Administration*), se requieren más estudios clínicos aleatorizados controlados antes de recomendar esta terapia como de primera línea o adicional a las terapias actuales.

Acarbosa

La acarbosa es un inhibidor de alfa-galactosidasa, el cual se asocia con una reducción de glicemia posprandial secundario a reducción en la absorción de carbohidratos, se ha observado

que la acarbosa tiene efecto sobre la microbiota intestinal.²⁹ Existe un ensayo clínico aleatorizado publicado en 2005 donde se comparó el tratamiento con acarbosa con placebo en EH mínima, se documentó disminución en los niveles de amonio y mejoría en pruebas neurocognitivas;²⁹ sin embargo, no se han publicado más estudios sobre el efecto de la acarbosa en EH.

Conclusiones

La lactulosa ha demostrado diferentes mecanismos de acción asociados con la mejoría de EH, demostrando en varios estudios reducción de mortalidad, regresión de EH, disminución en la recurrencia como profilaxis secundaria, mejoría en las funciones neurocognitivas y calidad de vida con efectos adversos relativamente leves, siendo una excelente opción para el tratamiento de estos pacientes, por lo que es el tratamiento inicial de elección recomendado por la EASL.¹⁵

Existen estudios recientes sobre el uso de PEG en pacientes con EH aguda, los cuales han demostrado disminución en el tiempo de recuperación comparado contra lactulosa, sin documentar mayor incidencia de eventos adversos serios,² con menor probabilidad de presentar distensión abdominal. Se requieren de más estudios para establecer recomendaciones sobre el uso de PEG, además, es importante mencionar que a diferencia de la lactulosa, no existen estudios que evalúen PEG en profilaxis secundaria de EH o mejoría en EH mínima (figura 1).

Figura 1. Uso de laxantes en encefalopatía hepática

	Lactulosa	PEG
Veritajas	↓ Recurrencia ↓ Mortalidad Regresión de EH y EHM ↓ DEH Mejoría en calidad del sueño y pruebas cognitivas (EHM)	Mejoría de EH en menor tiempo Mejoría en pruebas cognitivas ↓ DEH Resolución de EH que requiere hospitalización
Efectos adversos	Distensión abdominal Diarrea Náuseas	Menores que lactulosa
Evidencia	1a elección Tratamiento en profilaxis secundaria (Evidencia fuerte)	Sin evidencia suficiente No aprobado por FDA

PEG: *Polietailen glicol*; EH: Encefalopatía hepática; EHM: Encefalopatía hepática mínima; DEH: Días de estancia hospitalaria; FDA: *Food and Drugs Administration*.



Referencias bibliográficas

1. Ryu AJ, Rahimi RS, Leise MD. The Current Hepatic Encephalopathy Pipeline. *J Clin Exp Hepatol* 2020; 10: 377-385. <https://doi.org/10.1016/J.JCEH.2020.01.001>.
2. Hoilat GJ, Ayas MF, Hoilat JN, *et al*. Polyethylene glycol versus lactulose in the treatment of hepatic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Gastroenterol* 2021; 8. <https://doi.org/10.1136/BMJGAST-2021-000648>.
3. Sharma K, Akre S, Chakole S, *et al*. Hepatic Encephalopathy and Treatment Modalities: A Review Article. *Cureus* 2022; 14. <https://doi.org/10.7759/CUREUS.28016>.
4. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, *et al*. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol* 2014; 61: 642-659. <https://doi.org/10.1016/J.JHEP.2014.05.042>.
5. Rahimi RS, Brown KA, Flamm SL, *et al*. Overt Hepatic Encephalopathy: Current Pharmacologic Treatments and Improving Clinical Outcomes. *Am J Med* 2021; 134: 1330-1338. <https://doi.org/10.1016/J.AMJMED.2021.06.007>.
6. Hamzaoui L, Mahmoudi M, Mohamed G, *et al*. EncephalApp Stroop Test for covert hepatic encephalopathy screening in Tunisian cirrhotic patients. *F1000Research* 2023; 11: 686. <https://doi.org/10.12688/f1000research.121781.2>.
7. Lv X-H, Lu Q, Deng K, *et al*. Prevalence and characteristics of covert/minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology* 2023. <https://doi.org/10.14309/AJG.0000000000002563>.
8. Bircher J, Müller J, Guggenheim P, *et al*. Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy with lactulose. *Lancet* 1966; 1: 890-892. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(66\)91573-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(66)91573-X).
9. Bloom PP, Tapper EB. Lactulose in cirrhosis: Current understanding of efficacy, mechanism, and practical considerations. *Hepatol Commun* 2023; 7. <https://doi.org/10.1097/HC9.000000000000295>.
10. Rajpurohit S, Musunuri B, Basthi Mohan P, *et al*. Novel Drugs for the Management of Hepatic Encephalopathy. *Still a Long Journey to Travel* 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2022.01.012>.
11. Hoilat GJ, Suhail FK, Adhami T, *et al*. Evidence-based approach to management of hepatic encephalopathy in adults. *World J Hepatol* 2022; 14: 670. <https://doi.org/10.4254/WJH.V14.I4.670>.
12. Vince AJ, Burridge SM. Ammonia production by intestinal bacteria: the effects of lactose, lactulose and glucose. *J Med Microbiol* 1980; 13: 177-191. <https://doi.org/10.1099/00222615-13-2-177>.
13. Wang JY, Bajaj JS, Wang J Bin, *et al*. Lactulose improves cognition, quality of life, and gut microbiota in minimal hepatic encephalopathy: A multicenter, randomized controlled trial. *J Dig Dis* 2019; 20: 547-556. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12816>.
14. Moratalla A, Ampuero J, Bellot P, *et al*. Lactulose reduces bacterial DNA translocation, which worsens neurocognitive shape in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *Liver Int* 2017; 37: 212-223. <https://doi.org/10.1111/LIV.13200>.
15. Montagnese S, Rautou PE, *et al*. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2022; 77: 807-824. <https://doi.org/10.1016/J.JHEP.2022.06.001>.
16. Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, *et al*. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1043-1050. <https://doi.org/10.1038/AJG.2012.113>.
17. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003044.PUB3>.
18. Dhiman RK, Thumbaru KK, Verma N, *et al*. Comparative Efficacy of Treatment Options for Minimal Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 800-812.e25. <https://doi.org/10.1016/J.CGH.2019.08.047>.
19. Tapper EB, Aberasturi D, Zhao Z, *et al*. Outcomes after hepatic encephalopathy in population-based cohorts of patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 1397-1405. <https://doi.org/10.1111/APT.15749>.
20. Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, *et al*. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007; 45: 549-559. <https://doi.org/10.1002/HEP.21533>.
21. Tapper EB, Ospina E, Salim N, *et al*. Lactulose therapy for patients with cirrhosis, portal hypertension, and poor patient-reported outcomes: The Mi-Kristal trial. *Hepatology* 2023; 78. <https://doi.org/10.1097/HEP.000000000000408>.
22. Hudson M, Schuchmann M. Long-term management of hepatic encephalopathy with lactulose and/or rifaximin: a review



of the evidence. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019; 31: 434-350. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001311>.

23. Hammer HF, Santa Ana CA, Schiller LR, *et al*. Studies of osmotic diarrhea induced in normal subjects by ingestion of polyethylene glycol and lactulose. *J Clin Invest* 1989; 84: 1056-1062. <https://doi.org/10.1172/JCI114267>.

24. Rahimi RS, Singal AG, Cuthbert JA, *et al*. Lactulose vs. polyethylene glycol 3350-electrolyte solution for treatment of overt hepatic encephalopathy: the HELP randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1727-1733. <https://doi.org/10.1001/JAMAINTERNMED.2014.4746>.

25. Naderian M, Akbari H, Saeedi M, *et al*. Polyethylene Glycol and Lactulose *versus* Lactulose Alone in the Treatment of Hepatic Encephalopathy in Patients with Cirrhosis: A Non-Inferiority Randomized Controlled Trial. *Middle East J Dig Dis* 2017; 9: 12-19. <https://doi.org/10.15171/MEJDD.2016.46>.

26. Ahmed S, Premkumar M, Dhiman RK, *et al*. Combined PEG3350 Plus Lactulose Results in Early Resolution of Hepatic Encephalopathy and Improved 28-Day Survival in Acute-on-Chronic Liver Failure. *J Clin Gastroenterol* 2022; 56: E11-E19. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001450>.

27. Raja W, Jan R, *et al*. To Compare the Effect of Polyethylene Glycol vs. Lactulose in the Treatment of Overt Hepatic Encephalopathy. *Journal of Hepatology and Gastrointestinal Disorders* 2019; 5.

28. Balzano T. Active Clinical Trials in Hepatic Encephalopathy: Something Old, Something New and Something Borrowed. *Neurochem Res* 2023; 48: 2309-2319. <https://doi.org/10.1007/S11064-023-03916-W/FIGURES/2>.

29. Gentile S, Guarino G, *et al*. A randomized controlled trial of acarbose in hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 184-191. [https://doi.org/10.1016/S1542-3565\(04\)00667-6](https://doi.org/10.1016/S1542-3565(04)00667-6).





Capítulo 19

Antibióticos en el tratamiento
de la encefalopatía hepática

19. Antibióticos en el tratamiento de la encefalopatía hepática

Dra. Eira Cerda Reyes

Jefa del Departamento de Investigación

Hospital Central Militar

Dra. Stephanny Cornejo Hernández

Médica Adscrita al Departamento de Investigación

Hospital Central Militar

Introducción

El tratamiento de la encefalopatía hepática (EH) se realiza de manera convencional con disacáridos no absorbibles para reducir la producción y absorción de amonio. Los antibióticos se han utilizado principalmente como alternativas a los disacáridos no absorbibles para mejorar los síntomas de la EH.

La prevención de la producción y absorción de toxinas derivadas del intestino junto con la reducción de la endotoxemia y la inflamación son la base del uso de antibióticos en la EH.

La mayoría de los antibióticos utilizados han sido de naturaleza no absorbible en el intestino. Se ha demostrado que la neomicina, la vancomicina, la paromomicina, el metronidazol y recientemente la rifaximina son eficaces en la terapia aguda y crónica de la EH.

A continuación, revisaremos los estudios que hay relacionados con cada uno de ellos.

Aminoglucósidos (neomicina y ribostamicina)

La neomicina y la ribostamicina son los aminoglucósidos que se han estudiado, sólo se ha realizado un estudio que comparó ribostamicina con lactulosa en 15 pacientes que mostró equivalencia.

La neomicina tiene actividad contra la mayoría de los aerobios gramnegativos, excepto pseudomonas y especies de estafilococos. La neomicina inhibe la síntesis de proteínas bacterianas mediante la unión a la subunidad ribosomal 30S bacteriana y en algunos artículos también se ha demostrado que inhibe la glutaminasa intestinal.

Hay datos limitados sobre la efectividad de la neomicina, ya que su uso es anterior a nuestro concepto actual de ensayos aleatorios o basados en evidencia y fue el estándar con el que se comparó inicialmente la lactulosa cuando se estudió por primera vez.

La mayoría de los antibióticos utilizados han sido de naturaleza no absorbible en el intestino. Se ha demostrado que la neomicina, la vancomicina, la paromomicina, el metronidazol y recientemente la rifaximina son eficaces en terapia aguda y crónica de la EH.¹²

Aunque la neomicina está aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) para la EH, no se recomienda su uso clínico continuo por sus efectos secundarios. Los eventos adversos comunes incluyen malabsorción intestinal, nefrotoxicidad y ototoxicidad. Estos efectos secundarios son comunes en el uso crónico porque la absorción sistémica es mucho mayor en pacientes con insuficiencia hepática y renal, en comparación con aproximadamente 4% en sujetos sin disfunción de este órgano, lo que aumenta la exposición sistémica. Debido a estos efectos secundarios y a la falta de beneficio clínico demostrado, el uso de neomicina ha perdido popularidad en el tratamiento de la EH.¹²

Metronidazol, vancomicina y paromomicina

Se han realizado estudios limitados sobre la eficacia del metronidazol y la vancomicina en el tratamiento de la EH. En un pequeño estudio realizado en pacientes con EH de leve a moderada y siete pacientes con EH con afectación crónica fueron tratados durante una semana con una dosis oral de 250 mg de metronidazol dos veces al día con eficacia similar a la neomicina.³ Sin embargo, dada su prolongada tasa de eliminación en pacientes con EH y mayor riesgo de neurotoxicidad periférica irreversible, el metronidazol no se recomienda para el tratamiento de un episodio agudo o crónico.⁴

La vancomicina oral, por otro lado, puede ser más segura para el tratamiento de la EH aguda, episodio, y se ha estudiado en un grupo limitado de pacientes con EH que eran resistentes a lactulosa.⁵ No obstante, los estudios son limitados, de alto



costo y con mayor prevalencia de enterococos resistentes a la vancomicina y otras resistencias bacterianas, excluyen uso de manera rutinaria.^{6,7}

La paromomicina se ha comparado con la rifaximina para el tratamiento de episodios agudos de EH en tres estudios. Sólo un ensayo mostró una mejora en las pruebas cognitivas que fue mayor en rifaximina; el resto mostró equivalencia.

Metronidazol, paromomicina y vancomicina no son aprobados por la FDA para el tratamiento de la EH manifiesta.⁸⁻¹⁰

Rifaximina

La rifaximina es un agente antimicrobiano específico del intestino para el tratamiento de la EH que está aprobado por la FDA para la prevención de la recurrencia manifiesta de EH. Tiene un amplio espectro de actividad tanto en contra de organismos grampositivos como gramnegativos y, específicamente, contra organismos entéricos anaeróbicos. Se une a la subunidad b de la ARN polimerasa bacteriana dependiente de ADN e interrumpe la síntesis de ARN. Sin embargo, a diferencia de su derivado, la rifamicina, se absorbe menos de 1%^{11,12} de manera sistémica después de la administración oral, lo que resulta en una mayor concentración en el tracto gastrointestinal. Esta exposición sistémica aumenta con el empeoramiento de la gravedad de la enfermedad hepática.¹³

También tiene efectos mínimos sobre la flora intestinal normal, aunque si la dosis se aumenta, se ha demostrado que inicialmente disminuye la flora gastrointestinal como enterococos, *Escherichia coli*, *Lactobacillus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Bifidobacterium spp.* y *Clostridium perfringens*, todos los cuales volvieron a los valores iniciales después de un periodo de suspensión.¹⁴

La rifaximina tiene efectos secundarios mínimos (dolor de cabeza, flatulencia, dolor abdominal, estreñimiento, náuseas y vómitos) y ninguna interacción farmacológica reportada la hace relativamente segura. Se ha demostrado que es superior a la lactulosa y otros antimicrobianos en numerosos ensayos en pacientes con EH grave de leve a moderada.

En un ensayo prospectivo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se comparó rifaximina, en dosis de 550 mg dos veces al día, con placebo durante seis meses en pacientes con dos antecedentes de episodios de EH y mostraron una reducción en el riesgo de desarrollar EH en la hospitalización. Este estudio mostró una reducción de los niveles de amonio y

una mejoría en la calidad de vida y aspectos psicosociales en los pacientes.¹⁵

La rifaximina utilizada durante más de seis meses es un agente eficaz para la EH, especialmente en pacientes con una puntuación de MELD menor de 20 puntos.

La rifaximina es uno de los pocos agentes antimicrobianos que se ha probado en pacientes con EH encubierta o mínima. El ensayo RIME aleatorizó a pacientes con EH mínima a rifaximina y placebo y encontró que la terapia con rifaximina se asoció con una mejora significativa en la capacidad cognitiva, el rendimiento y la calidad de vida relacionada con la salud en comparación con placebo.¹⁵

Otro estudio en el que se comparó el uso de rifaximina vs. placebo reportó una tasa de recurrencia de EH encubierta de 22.1% con rifaximina frente a 45.9% con placebo. El índice de riesgo para el tiempo transcurrido hasta un episodio de EH encubierta para rifaximina vs. placebo fue de 0.42 (IC 95%: 0.28-0.64; $P < 0.001$), lo que refleja una reducción del riesgo relativo de 58% con rifaximina vs. placebo. La tasa de reingreso hospitalario relacionado con la EH fue de 13.6% con rifaximina vs. 22.6% con placebo, y el índice de riesgo para el tiempo hasta la primera hospitalización relacionada con la EH para rifaximina vs. placebo fue de 0.50 (IC del 95%: 0.29-0.87; $P = 0.01$), lo que representa una reducción relativa del riesgo de 50%. En un subanálisis de este ensayo ($n = 219$), realizado principalmente para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud, la tasa de recurrencia de la EH encubierta fue de 25.7% con rifaximina frente al 50.0% con placebo, y la remisión de la EH se mantuvo durante seis meses en 74.3% de los pacientes tratados con rifaximina frente al 50.0% de los tratados con placebo.¹⁶

Los estudios también han evaluado la eficacia de diferentes regímenes de tratamiento con rifaximina cuando se usan además del tratamiento con lactulosa. No se observaron diferencias significativas entre los pacientes tratados con rifaximina- α 550 mg una vez al día vs. dos veces al día, o entre los pacientes tratados con rifaximina- α 550 mg dos veces al día vs. rifaximina 400 mg tres veces al día; aunque se demostró que 550 mg de rifaximina- α dos veces al día era más rentable que el régimen de tres veces al día.¹⁷

En un estudio aleatorizado se reportó que en los pacientes hospitalizados con EH que fueron tratados con rifaximina más lactulosa fue significativamente más eficaz para resolver tal padecimiento en 10 días en comparación con lactulosa en



monoterapia ($p = 0.004$); Además, la duración de la hospitalización y la tasa de mortalidad disminuyeron significativamente con rifaximina más lactulosa vs. lactulosa sola ($p = 0.001$ y $P < 0.05$).¹⁸

En una revisión de Crochane de Harry D. Zacharias y cols., realizaron una revisión sistemática del uso de rifaximina en pacientes con EH, en donde concluyen lo siguiente: en comparación con placebo/ninguna intervención, la rifaximina probablemente mejora la calidad de vida relacionada con la salud en personas con EH mínima, y podría mejorar la encefalopatía hepática, en particular en poblaciones con EH mínima y cuando se utiliza de manera preventiva. Es probable que la rifaximina no tenga ningún efecto general sobre la mortalidad, los eventos adversos graves, la calidad de vida relacionada con la salud o la encefalopatía hepática en comparación con los disacáridos no absorbibles. Sin embargo, cuando se utiliza en combinación con un disacárido no absorbible, probablemente reduce el riesgo de mortalidad general, el riesgo de eventos adversos graves, mejora la EH, reduce la duración de la estancia hospitalaria y previene la aparición/recurrencia de la EH. La certeza de la evidencia para estos desenlaces es de muy baja a moderada; además, se necesitan ensayos adicionales de calidad alta.¹⁹

Efectos de la rifaximina sobre la calidad de vida

Los datos limitados son de la recurrencia de la encefalopatía hepática en el paciente y calidad de vida del cuidador. Dentro de los análisis de datos de forma aleatoria, el estudio controlado, doble ciego y personalizado de pacientes en remisión de encefalopatía hepática mostró que rifaximina 550 mg dos veces al día durante seis meses mejoró significativamente la calidad de vida del paciente (QOL-HR general y subdominios individuales de síntomas abdominales, actividad, función emocional, fatiga, hospitalización, síntomas sistémicos y preocupación) comparado con placebo ($P < 0.05$).^{16,20}

Conclusiones

Los agentes antimicrobianos son parte del tratamiento contra la EH. Aunque se han utilizado varios agentes, el agente antimicrobiano con más experiencia publicada es la rifaximina. El uso de rifaximina ha evolucionado a lo largo de varias décadas y es uno de los antibióticos más utilizados para la EH, además existen estudios que demuestran mejoría en la cognición, la inflamación y la calidad de vida.

Los antibióticos, especialmente la rifaximina, tienen un papel definido en el tratamiento de todo el espectro de la EH (tabla 1).

Referencias bibliográficas

1. Strauss E, Tramote R, Silva EP, *et al.* Double-blind randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1992; 39 (6): 542-545. [PubMed: 1483668]
2. Orlandi F, Freddara U, Candelaresi MT, *et al.* Comparison between neomycin and lactulose in 173 patients with hepatic encephalopathy: a randomized clinical study. *Dig Dis Sci* 1981; 26 (6): 498-506. [PubMed: 7016484]
3. Atterbury CE, Maddrey WC, Conn HO. Neomycin-sorbitol and lactulose in the treatment of acute portal-systemic encephalopathy: a controlled, double-blind clinical trial. *Am J Dig Dis* 1978; 23: 398-406. [PubMed: 354373]
4. Morgan MH, Read AE, Speller DC. Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole. *Gut* 1982; 23 (1): 1-7. [PubMed: 7035298]
5. Loft S, Sonne J, Dossing M, *et al.* Metronidazole pharmacokinetics in patients with hepatic encephalopathy. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22 (1): 117-123. [PubMed: 3563404]
6. Tarao K, Ikeda T, Hayashi K, *et al.* Successful use of vancomycin hydrochloride in the treatment of lactulose resistant chronic hepatic encephalopathy. *Gut* 1990; 31 (6): 702-706. [PubMed: 2199349]
7. Fernández J, Acevedo J, Castro M, *et al.* Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2012; 55 (5): 1551-1561. [PubMed: 2218394]
8. Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR, *et al.* Second infections independently increase mortality in hospitalized patients with cirrhosis: the North American consortium for the study of end-stage liver disease (NACSELD) experience. *Hepatology* 2012; 56 (6): 2328-2335. [PubMed: 22806618]
9. Marco F, Amato PS, D'Arienza A. Rifaximin in collateral treatment of portal-systemic encephalopathy: a preliminary report. *Curr Ther Res* 1984; 36: 668-674.
10. Testa R, Eftimiadi C, Sukkar GS, *et al.* *Drugs Exp Clin Res* 1985; 11 (6): 387-392. [PubMed: 3836135]
11. Parini P, Cipolla A, Ronci M, *et al.* Effect of paromomycin in the treatment of portal-systemic encephalopathy. *Curr Ther Res* 1992; 52: 34.



Tabla 1. Resumen de ensayos que han empleado antibióticos en el tratamiento de EH manifiesta aguda, a largo plazo y como tratamiento de mantenimiento

Estudio	Número de ensayos/ tamaño de la muestra	Resultados
Aminoglucósidos (neomicina o ribostamicina)		
Terapia aguda (5-30 días)		
Vs. placebo	1 (39)	Tiempo hasta el cambio de grado de educación superior en el que ambos fueron equivalentes en siete días (Strauss, <i>et al.</i>)
Neomicina vs. disacáridos no absorbibles	2 (105)	Eficacia equivalente en comparación con lactulosa utilizando el estado mental, niveles de amonio, el EEG y el índice PSE (Orlandi, <i>et al.</i> , Atterbury, <i>et al.</i> y Blanc, <i>et al.</i> de Cochrane 2004)
Terapia crónica (más 30 días)		
Vs. disacáridos no absorbibles	2 (48)	Eficacia equivalente en comparación con la lactulosa utilizando el estado mental, niveles de amonio, el EEG y el índice PSE (Russo y Conn, 1977, de Cochrane)
Agudo y crónico		
Vs. disacáridos no absorbibles	1 (173)	Eficacia equivalente (Orlandi, <i>et al.</i> 1981, Cochrane)
Vancomicina tratamiento agudo (5 a 30 días)		
Vs. lactulosa	2 (72)	Mejora del estado mental en un ensayo de 12 pacientes pero equivalencia en los demás
Metronidazol (tratamiento agudo y crónico)		
Vs. neomicina	1 (18)	Equivalencia en EEG, niveles de amonio y estado clínico
Paromomicina (todos los estudios de terapia aguda, 5 a 30 días)		
Vs. rifaximina	3 (82)	Niveles de amonio reducido en ambos grupos; dos ensayos mostraron equivalencia mientras que uno demostró que la rifaximina era superior a la paromomicina con respecto a las herramientas psicométricas
Rifaximina		
Estudios de terapia aguda (5 a 30 días)		
Rifaximina vs. placebo	1 (93)	Asterixis mejoró sólo con rifaximina. El índice PSE, el estado mental y la función intelectual mejoraron de manera similar en ambos grupos
Rifaximina 200 mg vs. 400 mg vs. 800 mg	1 (54)	El índice PSE mejoró sólo en los grupos de 400-800 mg
Rifaximina vs. otros antibióticos	7 (227)	El amonio mejoró más con rifaximina que con neomicina (1 efecto adverso) o de manera similar en ambos (6 efectos adversos). El índice PSE mejoró de manera similar en ambos grupos (1 efecto adverso). La función intelectual o el estado mental mejoraron de manera similar en ambos grupos (5 efectos adversos). La asterixis mejoró más rápidamente con rifaximina que con neomicina (1 efecto adverso)
Rifaximina vs. disacáridos no absorbibles	5 (276)	Mayor mejora del amonio con rifaximina (3 efectos adversos) o similar en ambos grupos (2 efectos adversos). El PSE o los síntomas mejoraron más con los disacáridos
Estudios a largo plazo (3-6 meses cíclicos)		
Rifaximina vs. disacáridos no absorbibles	2 (80)	El amoniaco y el estado mental mejoraron en ambos ensayos con todas las estrategias en comparación con el valor inicial. Mayor mejora en el índice PSE, EEG y estado mental con rifaximina. En el segundo estudio, la rifaximina +/-lactitol tuvo mejores resultados que el lactitol solo en el estado mental
Rifaximina vs. neomicina	1 (60)	La mejora en las pruebas psicométricas/neurofisiológicas, el estado mental y el amoniaco fueron similares en ambos grupos
Prevención de la recurrencia		
Rifaximina vs. placebo	1 (299)	Reducción de los episodios recurrentes de EH y hospitalizaciones en el grupo de rifaximina con una mejora significativamente mayor en los resultados neurofisiológicos, calidad de vida y amoniaco en el grupo de rifaximina. El 91% de los pacientes tomaban lactulosa en ambos grupos

Traducido de: Patidar KR, Bajaj JS. Antibiotics for the treatment of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2013; 28 (2): 307-312. Doi: 10.1007/s10111-013-9383-5. Epub 2013 Feb 8.²¹

Adaptado de: Bajaj JS. *Hepatology* 2010 con permiso.²² Índice PSE: una puntuación compuesta para EH que consta de 100 × Estado mental (puntuación de Conn) × 3 + grado de asterixis × 1 + grado NCT × 1.



12. Jiang ZD, DuPont HL. Rifaximin: *in vitro* and *in vivo* antibacterial activity—a review. *Chemotherapy* 2005; 51 (Suppl 1): 67-72. [PubMed: 15855749]
13. U.S. Food and Drug Administration. Briefing Document for Gastrointestinal Drugs Advisory Committee Meeting 23 February 2010. Accessed 3 December 2012: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/GastrointestinalDrugsAdvisoryCommittee/UCM201081.pdf>
14. Brigidi P, Swennen E, Rizzello F, *et al.* Effects of rifaximin administration on the intestinal microbiota in patients with ulcerative colitis. *J Chemother* 2012; 14 (3): 290-295. [PubMed: 12120885]
15. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, *et al.* Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010; 362 (12): 1071-1081. [PubMed: 20335583]
16. Sanyal A, Younossi ZM, Bass NM, *et al.* Randomised clinical trial: rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy – a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34 (8): 853-861. [PubMed: 21848797]
17. Khokhar N, Qureshi MO, Ahmad S, *et al.* Comparison of once a day rifaximin to twice a day dosage in the prevention of recurrence of hepatic encephalopathy in patients with chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 1420-1422.
18. Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, *et al.* A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2013; 108 (9): 1458-1463.
19. Zacharias HD, Kamel F, Nina JT, *et al.* Rifaximin for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; 7 (7): CD011585. Doi: 10.1002/14651858.CD011585.pub2
20. Rahimi RS, Brown KA, Flamm SL, *et al.* Overt Hepatic Encephalopathy: Current Pharmacologic Treatments and Improving Clinical Outcomes. *Am J Med* 2021; 134 (11): 1330-1338. Doi: 10.1016/j.amjmed.2021.06.007.Epub 2021 Jul 7
21. Patidar KR, Bajaj JS. Antibiotics for the treatment of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2013; 28 (2): 307-312. Doi: 10.1007/s11011-013-9383-5.Epub 2013 Feb 8
22. Mas A, Rodés J, Sunyer L, *et al.* Spanish Association for the Study of the Liver Hepatic Encephalopathy Cooperative Group. Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial. *J Hepatol* 2003; 38 (1): 51-58. [PubMed: 12480560]





Capítulo 20

Uso de probióticos en el manejo de la
encefalopatía hepática

20. Uso de probióticos en el manejo de la encefalopatía hepática

Dr. Mauricio Castillo Barradas

Gastroenterología y Hepatología

Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Centro Médico Nacional La Raza, IMSS. Hospital Ángeles Lindavista, Ciudad de México

Introducción

Las interacciones entre la microbiota y el huésped juegan un papel importante en la patogénesis de la encefalopatía hepática (EH). Se han investigado tratamientos dirigidos a cambiar la composición y función del microbioma en el manejo y prevención de la EH. Se han utilizado prebióticos, probióticos y trasplante de microbiota fecal (TMF) con el objetivo de aumentar la abundancia de taxones potencialmente beneficiosos, mientras que se han usado antibióticos para disminuir la abundancia de taxones potencialmente dañinos. Se han utilizado otros tratamientos para el microbioma, incluidos postbióticos y absorbentes, para bloquear productos microbianos. Algunos de estos tratamientos para la EH dirigidos al microbioma han tenido cierto éxito, en particular lactulosa y la rifaximina, mientras que otros como los probióticos y el TMF parecen prometedores.

Se siguen evaluando estrategias encaminadas a mantener la homeostasis intestinal en estos pacientes descompensados, como es el uso de probióticos o simbióticos, así como el trasplante fecal experimental destinado a restablecer la homeostasis.

Definiciones

Es importante recordar algunos de los conceptos aceptados científicamente al respecto de este tema:¹

Probióticos. Microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, resultan beneficiosos para la salud del hospedero.

Prebiótico. Un ingrediente fermentado selectivamente que produce cambios específicos en la composición y/o actividad de la microbiota gastrointestinal, confiriendo así beneficio(s) a la salud del hospedero.

Simbióticos. Mezcla de microorganismos vivos y uno o más sustratos utilizados selectivamente por los microorganismos hospedadores que confieren un beneficio para la salud del hospedador. Existen dos tipos de simbióticos: complementarios (mezclas de probióticos y prebióticos) y sinérgicos (mezclas de microbios vivos seleccionados para utilizar un sustrato coadministrado para obtener un efecto saludable).

Postbiótico. Preparado de microorganismos inanimados y/o sus componentes que confieren un beneficio para la salud del hospedero.

Microbioma en la cirrosis hepática

Los cambios cualitativos y cuantitativos en la microbiota intestinal juegan un papel muy importante en la cirrosis. El ser humano alberga cerca de 100 trillones de bacterias intestinales, representando así alrededor de 10 veces más células microbianas que eucariotas. El tracto gastrointestinal es el área de superficie más grande del cuerpo y se encuentra en constante exposición a estos microorganismos vivos. La simbiosis existente, demostrada por la falta de respuesta proinflamatoria contra bacterias comensales, implica la presencia de líneas de comunicación claramente definidas que contribuyen al mantenimiento de la homeostasis del hospedador. Así, las alteraciones en la flora intestinal parecen tener un papel en la patogénesis y la progresión de varias enfermedades hepáticas y gastrointestinales.²

Las especies bacterianas que constituyen la microbiota pertenecen en su mayoría a los *phylum Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacterias* y *Actinobacterias*, siendo los dos primeros los *phylum* predominantes en todos los vertebrados.²

El microbioma de la cirrosis se ha asociado con una disminución del *phylum Lachnospiraceae* (particularmente *Clostridia*) y *Bacteroidetes* (principalmente la familia de *Bacteroidaceae*) y un aumento en el *phylum Proteobacteria* (principalmente la clase de *Gammaproteobacteria* y particularmente entre los *Enterobacteriaceae*).³

Las alteraciones en el microbioma intestinal pueden influir en el desarrollo y la evolución de complicaciones de la cirrosis hepática, como lo es la EH; en estos pacientes se ha descrito un cambio cuantitativo en la relación de *Bacteroides/Firmicutes* con la prevalencia de bacterias potencialmente patógenas (*Enterobacteriaceae* y *Streptococcaceae*), y la reducción de poblaciones beneficiosas (*Lachnospiraceae*). Familias bacterianas específicas (*Alcaligenaceae*, *Porphyromonadaceae*, *Enterobacteriaceae*) están fuertemente asociadas con la función



cognitiva y la inflamación en la EH. El grupo *Alcaligenaceae* lo constituyen proteobacterias que degradan la urea para producir amonio, lo que puede explicar su asociación con una peor función cognitiva.^{4,5}

En la cirrosis y la EH se rompe la homeostasis del metabolismo y productos metabólicos entre el huésped y la microbiota. Las especies productoras de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), *Anaerostipes caccae*, *Bacteroides eggerthii* y las especies de clostridios disminuyen en pacientes con EH, por lo que tienen niveles intestinales más bajos de AGCC.⁶

Estos cambios en los AGCC, los ácidos biliares secundarios, las proteínas de las uniones estrechas y la producción de moco contribuyen al aumento de la permeabilidad intestinal. Los productos bacterianos intestinales, incluidos el amonio y los lipopolisacáridos de las bacterias (LPS), pueden atravesar la membrana epitelial y evitar el hígado debido a disfunción hepática y derivación portosistémica; entran en la circulación sistémica y llegan al cerebro, donde el amonio ingresa a los astrocitos y provoca neurotoxicidad, neuroinflamación y alteración en la respuesta inmune.⁷

Mecanismo de acción de los probióticos

Las cepas probióticas pueden tener efectos sobre la salud a través de uno o varios de los mecanismos identificados. Los probióticos pueden afectar al ecosistema intestinal influyendo en los mecanismos inmunitarios de la mucosa, interactuando con microbios comensales o potencialmente patógenos, generando productos finales metabólicos como ácidos grasos de cadena corta y comunicándose con las células del hospedero a través de señales químicas. Estos mecanismos pueden conducir al antagonismo de patógenos potenciales, la mejora del entorno intestinal, el refuerzo de la barrera intestinal, la regulación a la baja de la inflamación y la regulación a la alza de la respuesta inmunitaria a los desafíos antigénicos.¹

Beneficios inmunológicos

- Activar los macrófagos locales para aumentar la presentación de antígenos a los linfocitos B y aumentar la producción de inmunoglobulina A (IgA) secretora tanto a nivel local como sistémico.
- Modular los perfiles de citocinas.
- Inducir tolerancia a antígenos alimentarios.

Beneficios no inmunológicos

- Digieren los alimentos y compiten con los patógenos por los nutrientes.

- Alteran el pH local para crear un entorno local desfavorable para los patógenos.
- Producen bacteriocinas para inhibir patógenos.
- Eliminan los radicales superóxidos.
- Estimulan la producción epitelial de mucina.
- Mejoran la función de barrera intestinal.
- Compiten por la adhesión con los patógenos.
- Modifican las toxinas derivadas de patógenos.
- Efectos metabólicos: producen ácidos grasos de cadena corta, absorben iones (Ca, Fe, Mg).

Uso de probióticos en el manejo de la EH

Existe evidencia que los probióticos pueden ayudar al manejo de la EH por tres mecanismos: mejorar la función de la barrera intestinal, la modulación inmune y disminuir la hipertensión portal.

En un modelo murino de colitis, VSL#3 (una combinación de ocho cepas bacterianas) y por separado *Escherichia coli* (*E. Coli*) Nissle 1917 impidieron un aumento en la permeabilidad intestinal manteniendo la expresión de las uniones estrechas y suprimiendo la apoptosis. En otro ensayo VSL#3 en pacientes con EH manifiestan se encontró que el probiótico redujo las citocinas séricas como FNT- α , interleucina (IL)-1b e IL-6, quizás a causa de una reducción en la tasa de translocación bacteriana debida a la disbiosis causada. En otro estudio VSL#3 disminuyó los niveles de TNF- α en suero y en la vena hepática en pacientes con várices esofágicas grandes y contribuyó a una reducción adicional en el gradiente de presión venosa hepática más allá de la monoterapia con propranolol.⁸⁻¹¹

Otros estudios han demostrado la restauración en la función de los neutrófilos de pacientes con cirrosis a los cuales se les suplementa con una mezcla de probióticos de cepas *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Lactococcus*; un beneficio también observado con *Lactobacillus casei Shirota* y con una mezcla de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Streptococcus*.^{12,13}

En una revisión Cochrane publicada en 2017 que incluyó 21 ensayos, con más de 1,400 participantes, evaluaron la utilidad de los probióticos en la EH y concluyó que los probióticos probablemente confirieron un beneficio en la EH al mejorar la sintomatología en comparación con ningún tratamiento o placebo; no se encontró que tuvieran ningún efecto sobre la mortalidad, los probióticos mejoraron la calidad de vida y se informó una mejora en los niveles de amonio en plasma; sin embargo, los datos se consideraron de baja calidad ya que la mayoría de los estudios tenían muchos sesgos.¹⁴



En una revisión sistemática se demostró que los probióticos revirtieron significativamente la encefalopatía hepática mínima (EHM) (RR: 1.53, $P = 0.005$) y redujeron la progresión de EH manifiesta (RR: 0.62, $P = 0.0002$) en comparación con placebo; sin embargo, no fue superior a la lactulosa.¹⁵

En un reciente metaanálisis de ensayos controlados aleatorios para evaluar el efecto de los tratamientos con microbiomas para la EH, se incluyeron ensayos controlados aleatorios (21 estudios con 1,746 participantes) que compararon los diferentes tratamientos con microbiomas para la EH (probióticos, simbióticos y trasplante de microbiota fecal); se encontró que los tratamientos con microbiomas fueron más efectivos para mejorar la EHM y prevenir la progresión de la EH manifiesta, reducen la frecuencia de eventos adversos graves y disminuyen los niveles de amoníaco, el nivel de los *test* de conexión numérica y las tasas de hospitalización en comparación con placebo/ningún tratamiento.¹⁶

Con lo que respecta a EHM en una revisión y metaanálisis cuyo objetivo fue analizar sistemáticamente la eficacia de los probióticos en el tratamiento de la EHM, se encontró que los probióticos fueron más efectivos para revertir la EHM y reducir los niveles séricos de amoníaco en comparación con placebo o ningún tratamiento, pero no más efectivos que la lactulosa o L-ornitina L-aspartato (LOLA).¹⁷

Conclusiones

La eficacia de los probióticos en el tratamiento de la EHM y en la prevención del desarrollo de EH manifiesta ha sido confirmada por una serie de metaanálisis. Además, la mayoría de los estudios han demostrado una mejora en el perfil de la microbiota intestinal tras la administración. Al mismo tiempo, la influencia de los probióticos sobre otras características de los pacientes con cirrosis (permeabilidad intestinal, translocación bacteriana, inflamación sistémica y otras) difiere de un estudio a otro. Quizás esto se deba al hecho de que se utilizaron diferentes cepas de probióticos, que tuvieron diferentes efectos sobre estos indicadores. Sería útil realizar estudios que comparen directamente los probióticos que han mostrado y no efecto sobre estos biomarcadores.

Referencias bibliográficas

1. Guarner F, Sanders ME, Szajewska H, et al. WGO Global Guideline Probióticos y prebióticos; 2023: 1-55.
2. Gómez-Hurtado I, Such J, Francés R. Microbioma y traslocación bacteriana en la cirrosis. *Gastroenterol Hepatol* 2016; 39 (10): 687-696.
3. Chen Y, Yang F, Lu H, et al. Characterization of fecal microbial

communities in patients with livercirrhosis. *Hepatology* 2011; 54: 562-572.

4. Bajaj JS, Ridlon JM, Hylemon PB, et al. Linkage of gut microbiome with cognition in hepatic encephalopathy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G168-G175.
5. Obata T, Goto Y, Kunisawa J, et al. Indigenous opportunistic bacteria inhabit mammalian gut-associated lymphoid tissues and share a mucosal antibody-mediated symbiosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 7419-7424.
6. Bloom PP, Luévano Jr JM, Miller KJ, et al. Deep stool microbiome analysis in cirrhosis reveals an association between short chain fatty acids and hepatic encephalopathy. *Ann Hepatol* 2021; 25: 100333.
7. Bloom PP, Tapper EB, Young VB, et al. Microbiome therapeutics for hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology* 2021; 75: 1452-1464.
8. Mennigen R, Nolte K, Rijcken E, et al. Probiotic mixture VSL#3 protects the epithelial barrier by maintaining tight junction protein expression and preventing apoptosis in a murine model of colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 296 (5): G1140-G1149.
9. Ukena SN, Singh A, Dringenberg U, et al. Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 inhibits leaky gut by enhancing mucosal integrity. *PLoS One* 2007; 2 (12): e1308.
10. Dhiman RK, Rana B, Agrawal S, et al. Probiotic VSL#3 reduces liver disease severity and hospitalization in patients with cirrhosis: a randomized, controlled trial. *Gastroenterology* 2014; 147 (6): 1327-1337.e3.
11. Gupta N, Kumar A, Sharma P, et al. Effects of the adjunctive probiotic VSL#3 on portal haemodynamics in patients with cirrhosis and large varices: a randomized trial. *Liver Int* 2013; 33 (8): 1148-1157.
12. Román E, Nieto JC, Gely C, et al. Effect of a multistrain probiotic on cognitive function and risk of falls in patients with cirrhosis: a randomized trial. *Hepatol Commun* 2019; 3 (5): 632-645.
13. Horvath A, Leber B, Schermerboeck B, et al. Randomised clinical trial: the effects of a multispecies probiotic vs. placebo on innate immune function, bacterial translocation and gut permeability in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44 (9): 926-935.
14. Dalal R, McGee RG, Riordan SM, et al. Probiotics for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (2): CD008716.
15. Viramontes Hörner D, Avery A, Stow R. The effects of probiotics and symbiotics on risk factors for hepatic encephalopathy: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51 (4): 312-323.
16. Gao J, Nie R, Chang H, et al. A meta-analysis of microbiome therapies for hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2023; 35: 927-937.
17. Wibawa DN, Mariadi K, Shalim CP, et al. Efficacy of probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Hepatol* 2023; 9 (2): 146-153.





Capítulo 21

L-ornitina L-aspartato en el tratamiento de la encefalopatía hepática mínima, ¿cuál es la evidencia?

21. L-ornitina L-aspartato en el tratamiento de la encefalopatía hepática mínima, ¿cuál es la evidencia?

Dra. María de Fátima Higuera de la Tijera

Jefa de Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

Profesora Titular del Curso de Especialidad en Gastroenterología y Profesora

Adjunta del Curso de Alta Especialidad en Hepatología Clínica y Trasplante Hepático, Facultad de Medicina, UNAM.

Investigadora Nacional Nivel 1 del Sistema Nacional de Investigadores, CONAHCYT.

Académica Numeraria, Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Dr. Alfredo Israel Servín Caamaño

Especialista en Medicina Interna adscrito al Servicio de Medicina Interna 108, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga";

Profesor de Medicina de la Universidad La Salle y de la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional.

Consejero Titular, Consejo Mexicano de Medicina Interna, A.C.

Introducción

Si bien la encefalopatía hepática mínima (EHM), antes llamada subclínica, representa la forma más temprana y más leve de encefalopatía hepática (EH), su detección temprana y tratamiento se han vuelto fundamentales desde que se ha descubierto que la EHM se asocia con peor pronóstico en estos pacientes.¹ La EHM puede afectar el desempeño en las actividades cotidianas, disminuir el rendimiento laboral y la calidad de vida; aumenta el riesgo de sufrir accidentes y de progresar a la forma manifiesta o clínica de la encefalopatía, empeorando el pronóstico de los pacientes con cirrosis.²

La L-ornitina L-aspartato (LOLA) es una sal estable compuesta por dos aminoácidos endógenos y se conoce desde hace 50 años.³ LOLA ha demostrado eficacia para reducir la concentración de amoníaco en sangre; este efecto se logra ya que LOLA proporciona sustratos a las vías metabólicas involucradas en la detoxificación del amoníaco estimulando tanto la síntesis de urea como la síntesis de glutamina, lo cual ocurrirá tanto a nivel de los hepatocitos que se conservan funcionales, como en sitios extrahepáticos, principalmente riñones y musculoesquelético;² en consecuencia, la administración de LOLA mejora el estado neurológico de pacientes con EH.^{3,4}

LOLA en EHM

Bai y cols.⁵ realizaron un metaanálisis donde se incluyeron ocho ensayos clínicos controlados aleatorizados con un total de 646 pacientes incluidos. Cuando se compararon los grupos que recibieron

placebo o sin intervención, LOLA fue significativamente más efectiva para lograr la mejoría de la EH en forma global (riesgo relativo [RR]: 1.49, intervalo de confianza [IC] de 95%: 1.10 a 2.01), en pacientes con encefalopatía hepática manifiesta (RR: 1.33, IC de 95%: 1.04 a 1.69) y pacientes con EHM (RR: 2.25, IC de 95%: 1.33 a 3.82). Además, la reducción del amoníaco en ayuno fue significativamente más evidente entre aquellos que recibieron LOLA (valor postratamiento, mediana [MD]: -18.26, IC de 95%: -26.96 a -9.56; cambio, MD: 8.59, IC de 95%: 5.22 a 11.96). La tasa de tolerancia, la incidencia de eventos adversos y la mortalidad no mostraron diferencias significativas entre LOLA y el grupo de placebo o sin intervención. LOLA y lactulosa demostraron una efectividad similar en la mejora de la EH (RR: 0.88, IC de 95%: 0.57 a 1.35).

Un metaanálisis de 27 ensayos clínicos mostró también la eficacia de la administración oral de LOLA en la reducción de los niveles séricos de amoníaco y en la mejoría de las puntuaciones en pruebas psicométricas en pacientes con EHM.⁶ En otro metaanálisis realizado también en 2018 por Goh y cols.⁷ en el que se analizaron nueve ensayos clínicos, se demostró la eficacia de la administración de LOLA, tanto por vía intravenosa como oral, en pacientes con EHM.

En comparación con los controles que recibieron placebo o aquellos que no recibieron alguna intervención, un metaanálisis publicado en 2018 por Butterworth y cols.⁸ demostró que hubo una mejora significativamente mayor en el estado mental evaluado mediante pruebas psicométricas en 292 pacientes



con EHM tratados con LOLA ya sea administrada por vía oral o intravenosa (RR: 2.15, IC de 95%: 1.48-3.14, prueba para el efecto global: $Z = 3.98$, $p < 0.0001$). Cuando en este estudio se analizó específicamente el subgrupo de estudios donde se administró exclusivamente LOLA por vía oral (4 estudios, $n = 227$ pacientes), se observaron también los efectos benéficos significativos de LOLA en la mejoría del estado mental de pacientes con EHM (RR: 2.54, IC de 95%: 1.54-4.18, prueba para el efecto global: $Z = 3.67$, $p = 0.0002$). Es importante destacar que la estadística de heterogeneidad general para el RR agrupado de EHM fue de 0%. En 2019, otra revisión sistemática y metaanálisis publicado por Butterworth y cols.⁹ confirmó que existe evidencia de beneficio significativo de LOLA en ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con EHM evaluada mediante pruebas psicométricas o análisis de la frecuencia crítica de parpadeo (FCP). La administración oral de LOLA se determinó como particularmente efectiva para el tratamiento de la EH, incluida la EHM.

Alvares-da Silva y cols.¹⁰ realizaron un estudio para evaluar el efecto de LOLA en pacientes con EHM; si bien este estudio no logró demostrar una diferencia entre los grupos (LOLA vs. placebo) en cuanto a la mejoría de la EHM debido a que faltó tamaño de muestra ($n = 64$ pacientes) para alcanzar suficiente poder estadístico; este estudio sí logró evidenciar una clara diferencia en los pacientes del grupo que recibió LOLA, donde hubo una mejoría significativa en el *z-score* controlado por edad de la prueba de conexión numérica B (3.4 ± 3.4 vs. 1.5 ± 2.3 , $p = 0.01$) y la FCP (42.2 ± 5.8 vs. 45.2 ± 5.8 , $p = 0.02$) al comparar los resultados de la visita basal vs. la última visita. Esto sugiere una mejoría en la función cognitiva y en la velocidad y precisión psicomotora con el tratamiento de LOLA.

En un ensayo clínico con análisis de intención a tratar (ITT) para determinar el efecto de rifaximina, probióticos y LOLA de forma individual en la reversión de la EHM vs. placebo; se demostró mejoría después del tratamiento de 67.7% (21/31) para LOLA, 70.9% (22/31) para rifaximina, 50% (16/32) para probióticos y 30% (9/30) para el grupo de placebo. La FCP y la mejora en las pruebas neuropsicométricas después del tratamiento fueron significativamente más altas ($p < 0.05$) en los grupos de LOLA, rifaximina y probióticos en comparación con el grupo de placebo.¹¹

En otro estudio, después de 3 meses de tratamiento, la EHM se recuperó en 10% en el grupo placebo vs. en 35% en el grupo que recibió LOLA 6 g tres veces al día ($p = 0.006$). Mientras que

no hubo un cambio significativo en el nivel de amoníaco arterial después de la administración de placebo (-0.52 ± 7.8 $\mu\text{mol/L}$); el nivel de amoníaco arterial sí redujo de forma significativamente más evidente en el grupo de LOLA (-9.61 ± 9.3 $\mu\text{mol/L}$), $p < 0.0001$.¹²

Más recientemente, nuestro grupo de investigación presentó en el congreso de la Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH), un estudio de cohorte de vida real donde se demostró la eficacia a corto plazo (mejoría en los primeros 3 días de administración) de LOLA a dosis de 18 g al día administrados en tres tomas divididas por vía oral a pacientes quienes basalmente resultaron con criterios de EHM mediante evaluación a través de la FCP y de la batería *Psychometric Hepatic Encephalopathy Score* (PHES). En este estudio, en el análisis por ITT, según el PHES 78.9% de los pacientes mostraron remisión de la EHM ($p < 0.0001$); por tanto, la fracción prevenida después de la exposición a LOLA fue 0.78 (IC de 95%: 0.55-0.90; $p < 0.0001$). Según la FCP 76.3% pacientes mostraron remisión de la EHM ($p < 0.0001$); y, por tanto, la fracción prevenida después de la exposición a LOLA fue 0.76 (IC de 95%: 0.51-0.89; $p < 0.0001$). No hubo efectos adversos.¹³

La respuesta a LOLA, particularmente cuando se administra por vía oral, puede ser muy variable; la sarcopenia podría en parte explicar esta variabilidad, ya que como se mencionó anteriormente, el musculoesquelético es un sitio extrahepático cardinal de detoxificación de amoníaco en el paciente con cirrosis.^{3,4} La sarcopenia es un factor asociado a mayor riesgo de EHM como demostró Hanai y cols.¹⁴ En este estudio que incluyó a 120 pacientes con cirrosis, la prevalencia de EHM fue mayor en pacientes con sarcopenia que en aquellos sin sarcopenia ($p = 0.01$). En el análisis multivariado, se encontró que la sarcopenia tuvo una razón de momios (OR) = 3.31, IC de 95% = 1.19-9.42; ($p = 0.02$) de asociación con el desarrollo de EHM. Otro estudio más robusto, que incluyó a 300 pacientes con cirrosis, demostró que tanto la depleción muscular, como la reducción de la función muscular están asociadas con una mayor prevalencia de encefalopatía manifiesta ($p = 0.0005$) y de EHM ($p < 0.001$).¹⁵ Más recientemente, también Nardelli y cols.¹⁶ evidenciaron que tanto la miosteatois (62.5 vs. 12.5%, $p < 0.001$), como la sarcopenia (84 vs. 31%, $p < 0.001$) fueron más frecuentes en pacientes con EHM. En el análisis multivariado, las variables asociadas de manera independiente a la presencia de EHM fueron: sarcopenia, episodios previos de encefalopatía manifiesta y miosteatois.



El nivel de amoníaco venoso fue significativamente mayor en pacientes con sarcopenia ($62.6 \pm 17.7 \mu\text{g/dL}$ vs. $41.4 \pm 16.1 \mu\text{g/dL}$, $p < 0.001$) y en pacientes con miesteatosis ($65.2 \pm 19.2 \mu\text{g/dL}$ vs. $46.7 \pm 17.1 \mu\text{g/dL}$, $p < 0.001$), y se correlacionó de manera inversa con ambos parámetros.

Ahora bien, la mejoría de los parámetros musculares también ha demostrado asociarse con mejoría del estado mental en pacientes con cirrosis. Gioia y cols.¹⁷ reportaron que el desempeño en las pruebas de la batería PHES y las cifras de amoníaco sérico mejoraron significativamente en los pacientes que lograron una mejora en el índice de musculoesquelético (IME) $> 10\%$ ($n = 16$) y no en aquellos sin mejora ($n = 11$) (PHES: -1.6 ± 2 vs. -4.8 ± 2.1 , $p = 0.0005$; amoníaco: $48.5 \pm 28.7 \mu\text{g/dL}$ vs. $96 \pm 31.5 \mu\text{g/dL}$, $p = 0.0004$). La prevalencia de EHM también se redujo significativamente en pacientes con mejoría de los parámetros musculares. (12.5 vs. 73% , $p = 0.001$).

Un estudio experimental en un modelo murino, realizado por Kumar y cols.¹⁸ demostró que la terapia con LOLA administrada durante 4 semanas en ratas con anastomosis portocava disminuyó significativamente las concentraciones de amoníaco en plasma y músculos, lo que resultó en una mejora en la masa magra corporal, la fuerza de agarre, la masa musculoesquelética y el diámetro en comparación con las ratas con anastomosis portocava no tratadas. Un pequeño estudio presentado en forma de resumen por Pasha y cols.¹⁹ en la Reunión Anual General de la Sociedad Británica de Gastroenterología en 2018 ha resultado extremadamente prometedor, pues encontró que los pacientes que recibieron LOLA oral a dosis de 18 g divididos en tres tomas al día durante 12 semanas ($n = 12$) vs. placebo ($n = 22$), mejoraron en su nivel de energía de acuerdo con el cuestionario SF-36 (57 vs. 0.04% ; $p < 0.001$), reportaron mejor capacidad de concentración (21 vs. 0% ; $p = 0.05$), informaron mejoría en la memoria (28 vs. 0.04% ; $p = 0.05$), mejoría en el sueño (35 vs. 0.09% ; $p = 0.05$). Si bien no hubo diferencia en la puntuación total del PHES; en un subanálisis de la prueba de dígito-símbolo, sí se observó una mejora significativa en el rendimiento en el grupo tratado con LOLA ($p = 0.05$). En cuanto al grosor del pliegue cutáneo del bíceps, se observó un aumento medio de 1.5 mm en el grupo de LOLA, mientras que hubo una pérdida media de 1.0 mm en el grupo de placebo ($p = 0.05$). No se encontraron diferencias significativas en otros pliegues cutáneos, en la fuerza de presión manual ni en la prueba de caminata de 6 minutos. En las imágenes de resonancia magnética cerebral en T1, se observó

una reducción significativa en el volumen del ventrículo lateral izquierdo, el globo pálido derecho y el cuerpo calloso anterior medio (ACC). La espectroscopia de resonancia magnética de protones (1H-MRS) del ACC mostró cambios significativos en la concentración de glutamato ($p = 0.03$) después del tratamiento con LOLA.

Conclusiones

- La EHM se asocia con un peor pronóstico para los pacientes.
- Detectar y tratar la EHM es relevante.
- LOLA es eficaz para detoxificar amoníaco.
- LOLA detoxifica amoníaco en hepatocitos funcionales y en sitios extrahepáticos como riñones y musculoesquelético.
- Existe evidencia a favor de LOLA vs. placebo en el tratamiento de pacientes con EHM.
- La sarcopenia puede afectar la respuesta a LOLA.
- La administración de LOLA parece prometedora para mejorar la sarcopenia, lo cual puede tener un beneficio adicional para pacientes con EHM, ya que está demostrado que la sarcopenia y la mioesteatosis se asocian con mayor riesgo de padecer encefalopatía.

Referencias bibliográficas

1. Karanfilián BV, Park T, Senatore F, *et al.* Minimal Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2020; 24 (2): 209-218. Doi:10.1016/j.cld.2020.01.012
2. Moran S, López-Sánchez M, Milke-García MDP, *et al.* Current approach to treatment of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2021; 27 (22): 3050-3063. Doi:10.3748/wjg.v27.i22.3050
3. Kircheis G, Lüth S. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) in Hepatic Encephalopathy. *Drugs* 2019; 79 (Suppl 1): 23-29. Doi:10.1007/s40265-018-1023-2
4. Kircheis G, Wettstein M, Dahl S, *et al.* Clinical efficacy of L-ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2002; 17 (4): 453-462. Doi:10.1023/a:1021934607762
5. Bai M, Yang Z, Qi X, *et al.* L-ornithine-L-aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 (5): 783-792. Doi:10.1111/jgh.12142
6. Thumburu KK, Dhiman RK, Chopra M, *et al.* Comparative effectiveness of different pharmacological interventions for



the treatment of minimal hepatic encephalopathy: a systematic review with network meta-analysis. *J Clin Exp Hepatol* 2017; 7: 6-7.

7. Goh ET, Stokes CS, Sidhu SS, *et al.* L-ornithine L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 5 (5): CD012410. Doi:10.1002/14651858.CD012410.pub2

8. Butterworth RF, Kircheis G, Hilger N, *et al.* Efficacy of L-Ornithine L-Aspartate for the treatment of hepatic encephalopathy and hyperammonemia in cirrhosis: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Exp Hepatol* 2018; 8 (3): 301-313. Doi:10.1016/j.jceh.2018.05.004

9. Butterworth RF, McPhail MJW. L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) for Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Results of Randomized Controlled Trials and Meta-Analyses. *Drugs* 2019; 79 (Suppl 1): 31-37. Doi:10.1007/s40265-018-1024-1

10. Alvares-da-Silva MR, de Araujo A, Vicenzi JR, *et al.* Oral L-ornithine-L-aspartate in minimal hepatic encephalopathy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatol Res* 2014; 44 (9): 956-963. Doi:10.1111/hepr.12235

11. Sharma K, Pant S, Misra S, *et al.* Effect of rifaximin, probiotics, and L-ornithine L-aspartate on minimal hepatic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Saudi J Gastroenterol* 2014; 20 (4): 225-232. Doi:10.4103/1319-3767.136975

12. Mittal VV, Sharma BC, Sharma P, *et al.* A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23 (8): 725-732. Doi:10.1097/MEG.0b013e32834696f5

13. Higuera-de la Tijera F, Moreno-Cobos AB, Hinojosa-Segura C, *et al.* P-31 Short-term efficacy and safety of LOLA therapy in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy: A real-life cohort study. *Ann Hepatol* 2023; 28 (Supl 1): 100904.29. Doi: 10.1016/j.aohep.2023.100933

14. Hanai T, Shiraki M, Watanabe S, *et al.* Sarcopenia predicts minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2017; 47 (13): 1359-1367. Doi:10.1111/hepr.12873

15. Merli M, Giusto M, Lucidi C, *et al.* Muscle depletion increases the risk of overt and minimal hepatic encephalopathy: results of a prospective study. *Metab Brain Dis* 2013; 28 (2): 281-284. Doi:10.1007/s11011-012-9365-z

16. Nardelli S, Lattanzi B, Merli M, *et al.* Muscle alterations are associated with minimal and overt hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2019; 70 (5): 1704-1713. Doi:10.1002/hep.30692

17. Gioia S, Merli M, Nardelli S, *et al.* The modification of quantity and quality of muscle mass improves the cognitive impairment after TIPS. *Liver Int* 2019; 39 (5): 871-877. Doi:10.1111/liv.14050

18. Kumar A, Davuluri G, Silva RNE, *et al.* Ammonia lowering reverses sarcopenia of cirrhosis by restoring skeletal muscle proteostasis. *Hepatology* 2017; 65 (6): 2045-2058. Doi:10.1002/hep.29107

19. Pasha Y, Taylor-Robinson S, Leech R, *et al.* PWE-091 L-ornithine L-aspartate in minimal hepatic encephalopathy: possible effects on the brain-muscle axis?. *Gut* 2018; 67 (Suppl.1): A117-A-118. Doi: 10.1136/gutjnl-2018-BSGAbstracts.233





Capítulo 22

Tratamiento de pacientes con encefalopatía hepática grave
(grados III-IV) utilizando L-ornitina L-aspartato

22. Tratamiento de pacientes con encefalopatía hepática grave (grados III-IV) utilizando L-ornitina L-aspartato

Dr. José Luis Pérez Hernández

Coordinador de la Clínica de Hígado, Profesor Titular del Curso de Alta Especialidad en Hepatología y Trasplante Hepático.

Profesor Adjunto del Curso de Gastroenterología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", UNAM.

Miembro del Sistema Nacional de Investigadores CONACYT Nivel 2. Vicepresidente de la Asociación Mexicana de Hepatología

Dra. Claudia Gisele Solís Hernández

Médica Residente del Servicio de Gastroenterología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Introducción

La encefalopatía hepática (EH) es una complicación grave de la cirrosis que afecta significativamente la función cerebral; se define como una alteración funcional y reversible del encéfalo, con diferentes manifestaciones neurológicas y psiquiátricas, existe un incremento de las toxinas en el parénquima cerebral, principalmente del amonio (NH₃). La EH se presenta en 30-60% de los pacientes con cirrosis.¹ Clínicamente se caracteriza por la alteración en la personalidad, la cognición y la función motora.² La EH se clasifica con base en varios factores: la enfermedad subyacente, la gravedad de las manifestaciones, la temporalidad y la presencia de factores precipitantes.³

Con relación a la enfermedad subyacente, esta se divide en tres tipos dependiendo del contexto clínico en el que ocurra:

- **Tipo A.** Se presenta en el contexto de una falla hepática aguda.
- **Tipo B.** Secundaria a derivaciones portosistémicas sin enfermedad hepática intrínseca.
- **Tipo C.** En cirrosis con hipertensión portal o una derivación sistémica.

En la temporalidad, puede ser episódica, recurrente (dos o más episodios de EH que ocurren dentro de un intervalo de tiempo de 6 meses o menos) o persistente (patrón de alteraciones de la conducta que siempre están presentes, sin periodos de normalidad).⁴ Los episodios de EH se describen como no precipitados o precipitados, en relación con la existencia o no de un factor desencadenante, tales como uso de medicamentos (benzodiazepinas, narcóticos), consumo de alcohol, incremento en la producción y absorción del amonio (sangrado gastrointestinal, estreñimiento, dieta alta en proteína, desequilibrio hídroelectrolítico como hipokalemia, alcalosis metabólica),

deshidratación (diarrea, vómito, hemorragia, diuréticos, paracentesis de gran volumen), cortocircuitos portosistémicos espontáneos o quirúrgicos (TIPS), causas de origen trombotico (trombosis de la vena porta y hepática), entre otros.

Respecto a la gravedad de las manifestaciones y según las características clínicas y alteraciones neuropsicológicas o psicométricas, *West-Haven* (WH) la clasifica en mínima u oculta y grados I al IV. Los pacientes con encefalopatía grado I pueden tener asterixis leve, mientras que los pacientes con EH grados II o III presentan asterixis más pronunciada.⁵ Los grados III-IV pueden presentar posturas de decorticación o descerebración por el daño importante al parénquima cerebral. En el grado III, los pacientes están estuporosos, pero responden a los estímulos. También están desorientados y pueden mostrar un comportamiento extraño. En el grado IV, los pacientes están en coma, con deterioro grave y riesgo alto de broncoaspiración. La EH grados III-IV se asocia a un mayor riesgo de muerte en comparación con la EH grados I-II, ya que compromete directamente la función respiratoria autónoma, pudiendo evolucionar a un estado de coma, e incluso requerir manejo de soporte vital avanzado.³

Tratamiento del factor desencadenante

El tratamiento para la EH depende de la gravedad de esta y de la causa subyacente de la enfermedad hepática. Es relevante destacar que la causa de la EH es compleja y no se limita únicamente al aumento de amoníaco en la sangre; también está relacionada, como ya lo mencionamos, con otros factores desencadenantes, como infecciones, hemorragias o desequilibrio en el nivel de electrolitos. El tratamiento inicial de los pacientes con EH se dirige a los factores precipitantes, presentes en al menos



50%, y a la corrección de electrolitos y estado ácido-base, estabilización hemodinámica y el estado de nutrición. Es siempre importante diagnosticar y tratar al factor desencadenante del evento de la EH; buscar en forma intencionada infección (peritonitis bacteriana espontánea, infección de vías urinarias, infección respiratoria, etcétera) para tomar muestras, cultivos e iniciar tratamiento antimicrobiano empírico; evaluar desequilibrio hidroelectrolítico, para en su caso reponer los electrolitos depletados; resolver el estreñimiento con laxantes y/o enemas, etcétera. Y, además del tratamiento dirigido al factor desencadenante, se deben iniciar medidas antiamonio, para lo cual existen diferentes opciones terapéuticas.⁶

Tratamiento de la hiperamonemia

El amonio presente en el hígado se elimina principalmente a través del ciclo de la urea, y la urea es el principal producto de la descomposición de proteínas realizada por el hígado mediante esta vía metabólica. La L-ornitina L-aspartato (LOLA) actúa en este proceso como un sustrato del ciclo de la urea, lo que contribuye a la reducción de los niveles de amonio al aumentar la actividad de la glutamina sintetasa (GS) y proporciona sustratos metabólicos para el ciclo de la urea en el hígado y la síntesis de glutamina en el musculoesquelético, sus efectos se explican de la siguiente manera: la L-ornitina, que es un elemento intermedio en el ciclo de la urea, estimula la producción de esta. LOLA fomenta la generación de glutamina en el tejido musculoesquelético, que se utiliza como materia prima para la producción de glutamato mediante la acción de la enzima GS. Ambos, la L-ornitina y la L-aspartato, son sustratos en reacciones de transaminación que llevan a la creación de glutamato.

Estudios experimentales con animales muestran que LOLA es efectiva para reducir la concentración de amoniaco en sangre y prevenir el edema cerebral en la insuficiencia hepática aguda.⁷ Cuando la función hepática está alterada, el amoniaco que no puede ser metabolizado por el hígado se convierte en glutamina en el músculo. Por tanto, la glutamina funciona como un transportador de amoniaco no tóxico en la circulación.⁸

El amoniaco se detoxifica en el hígado en dos sitios distintos, pero metabólicamente relacionados. La ornitina sirve tanto como activadora de la carbamilfosfato sintetasa y la ornitina-carbamil transferasa en hepatocitos periportales como sustrato para la ureagénesis. La ornitina (a través del alfa-cetoglutarato) y el aspartato aumentan la eliminación de

amoniaco por estas células al estimular la síntesis de glutamina, mediante la acción de la enzima glutamina sintetasa.⁹

Los efectos simultáneos de estos dos sistemas y el de la glutaminasa periportal resultan en un ciclo intercelular de glutamina en el hígado. Los pacientes cirróticos desarrollan un cortocircuito portasistémico intra y extrahepático, que puede constituir más de 50% del flujo sanguíneo portal. En estos pacientes, la pérdida de hepatocitos y la función hepática disminuida reducen la capacidad de producir glutamina y urea y, por tanto, la capacidad de detoxificar el amoniaco (figura 1).^{10,11}

Tratamiento de EH grave con LOLA

LOLA es un compuesto que ha ganado atención en el tratamiento de la EH debido a su capacidad para reducir los niveles de amoniaco en el cuerpo, un factor clave en el desarrollo de síntomas neuropsiquiátricos en esta afección.

Diversos investigadores han llevado a cabo estudios de metaanálisis para evaluar la eficacia de LOLA en pacientes con cirrosis y EH, cuyos resultados han permitido dividir a los pacientes en dos grandes grupos: sujetos con EH manifiesta y con EH mínima. Los resultados de estos estudios han concluido que LOLA tiene efectos beneficiosos en ambos grupos, mejorando el estado mental, el grado de EH y reduciendo los niveles de amonio en suero.

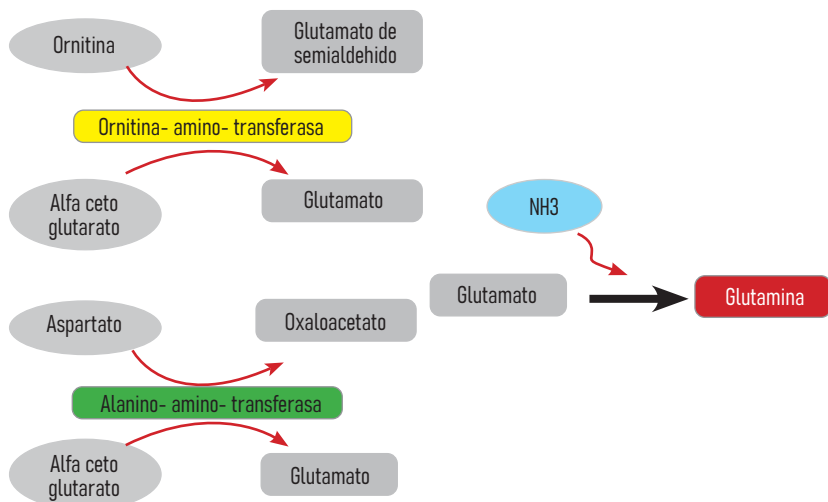
L-ornitina L-aspartato, dadas sus propiedades reductoras del amoniaco, es una excelente opción para tratar la EH en personas con cirrosis, siendo eficaz y segura como preparación oral y como infusión intravenosa; es beneficiosa en el manejo de personas con EH grados III-IV, ya que se ha demostrado su efecto en las primeras 24 horas a partir de su administración.

Un estudio publicado por Pérez Hernández y cols. en el 2011, basado en la revisión sistemática de bases de datos, evaluó la evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de las infusiones de LOLA para el tratamiento de la EH clínica en pacientes con enfermedad hepática crónica; en todos los estudios, la dosis promedio fue de 20 g/día (rango de 5-40 g/día) y la duración del tratamiento varió de 24 horas a 7 días. LOLA siempre se comparó con un placebo, mostró que la concentración de amoniaco venoso mejoró en el grupo de LOLA a los 7 días.¹²

En un estudio realizado por Kircheis y cols. se observó una reducción en el nivel de amoniaco en sangre poco después de la infusión intravenosa del medicamento, en un estudio transversal con 10 pacientes con cirrosis de diferentes etiologías con



Figura 1. Mecanismo de acción de LOLA



una reducción significativa en el nivel de amoníaco en sangre el séptimo día de la infusión de LOLA ($17 \pm 37 \mu\text{mol/L}$ frente a $6 \pm 32 \mu\text{mol}$, $p < 0.05$), siendo más evidente a una dosis alta de LOLA (40 g/día).¹³

Después de la administración de LOLA, los niveles séricos de glutamina aumentan debido a la actividad de la glutamina sintetasa. Sin embargo, los niveles de glutamina y lactato en el líquido cefalorraquídeo no aumentan, lo que previene la aparición de edema cerebral. Esto respalda que LOLA aumenta la síntesis de glutamina en la periferia.⁹

Un estudio de Deckler y cols. basado en los hallazgos de cinco ensayos clínicos aleatorizados doble ciego controlados con placebo en 246 pacientes con cirrosis (estado *Child-Pugh* A o B) que evaluó la eficacia de las infusiones intravenosas de LOLA (20-40 mg durante 4-8 h durante un periodo de 7 días) en términos de mejora del estado mental, puntuaciones de la prueba de conexión numérica A (NCT-A) e hiperamonemia. El tratamiento con LOLA dio como resultado una probabilidad 3.22 veces mayor de estar libre de EH manifiesta después de 7 días de terapia en comparación con el placebo. El tratamiento también condujo a una reducción significativa del amoníaco posprandial durante este tiempo.¹⁴

En un ensayo clínico aleatorizado de Sandeep en 2018 con 193 pacientes que habían presentado EH manifiesta episódica (grados II-IV) con o sin factores precipitantes, la administración intravenosa de 30 g de LOLA al día en tres dosis divididas resultó en una reducción significativa del grado de EH manifiesta en comparación con el placebo. El tiempo medio necesario para la recuperación de la EH manifiesta también fue significativamente menor, al igual que la reducción del amoníaco venoso y la duración de la estancia hospitalaria en los pacientes tratados con LOLA.¹⁵

Abdo y cols. publicaron un estudio que confirmó que el tratamiento con LOLA endovenosa en pacientes con encefalopatía grados III-IV, tiene una reducción en el tiempo de hospitalización en comparación con el uso de un laxante osmótico, que se considera como una alternativa de tratamiento para la EH. Reemplazar un laxante osmótico por LOLA no sólo reduce los costos del tratamiento, sino que también acorta el tiempo de permanencia en el hospital, lo que, a su vez, disminuye el riesgo de infecciones adquiridas en el entorno hospitalario del grupo de pacientes cirróticos y una reducción del gasto en la atención de estos pacientes.¹⁶



Referencias bibliográficas

1. González Regueiro, *et al.* Fisiopatología y opciones de tratamiento a futuro en la encefalopatía hepática. *Revista de Gastroenterología de México* 2019; 84 (2): 195-203.
2. 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: 715-735.
3. Romero-Gómez M, Montagnese S, Jalan R. Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2015; 62 (2): 437-447.
4. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, *et al.* Hepatic encephalopathy – definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35: 716-721.
5. Gill RQ, Sterling RK. Acute liver failure. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33 (3): 191-198. Doi: 10.1097/00004836-200109000-00005. PMID: 11500606.
6. Kornerup LS, Gluud LL, *et al.* Update on the Therapeutic Management of Hepatic Encephalopathy. *Current Gastroenterology Reports* 2018; 20 (5). <https://doi.org/10.1007/s11894-018-0627-8>.
7. Rose C, Michalak A, Pannunzio P, *et al.* L-Ornithine-L-Aspartate in Experimental Portal-Systemic Encephalopathy: Therapeutic Efficacy and Mechanism of Action. *Metab Brain Dis* 1998; 13: 147-157. <https://doi.org/10.1023/A:1020613314572>.
8. Olde DSW, Jalan R, Redhead DN, *et al.* Interorgan ammonia and amino acid metabolism in metabolically stable patients with cirrhosis and a TIPSS. *Hepatology* 2002; 36: 1163-1171. <http://dx.doi.org/10.1053/jhep.2002.36497>.
9. Rose C, Michalak A, Rao KV, *et al.* L-Ornithine-L-aspartate lowers plasma and cerebrospinal fluid ammonia and prevents brain edema in rats with acute liver failure. *Hepatology* 1999; 30: 636-640. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.510300311>.
10. Lai JC, Cooper AJ. Brain alpha-ketoglutarate dehydrogenase complex: kinetic properties, regional distribution, and effects of inhibitors. *J Neurochem* 1986; 47: 1376-1386.
11. Haussinger D. Regulation of hepatic ammonia metabolism: the intercellular glutamine cycle. *Adv Enzyme Regul* 1986; 25: 159-180.
12. Pérez Hernández JL, Higuera de la Tijera F, *et al.* Critical analysis of studies evaluating the efficacy of infusion of L-ornithine L-aspartate in clinical hepatic encephalopathy in patients with liver failure. *Annals of hepatology* 2011; 10 (suppl 2): s66.
13. Kircheis G, Nilius R, Held C, *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: 1351-1360.
14. Delcker AM, Jalan R, Schumacher M, *et al.* L-ornitina L-aspartato versus placebo en el tratamiento de la encefalopatía hepática: un metaanálisis de ensayos aleatorios controlados con placebo que utilizan datos individuales. *Hepatología* 2000; 4: 604.
15. Sidhu SS, Sharma BC, Goyal O, *et al.* L-ornithine L-aspartate in bouts of overt hepatic encephalopathy. *Hepatology*, 2017; 67 (2): 700-710. <https://doi.org/10.1002/hep.29410>
16. Abdo-Francis JM, Pérez HJL, Hinojosa RA, *et al.* Use of L-ornithin L-aspartate (LOLA) reduce time of hospital stay in patients with hepatic encephalopathy. *Rev Gastroenterol Mex* 2010; 75 (2): 135-141.





Capítulo 23

Reserva cerebral: ¿Cómo se establece?
¿Cómo la fortalezcó?

23. Reserva cerebral: ¿Cómo se establece? ¿Cómo la fortalezco?

Dra. Jacqueline Córdova Gallardo

Departamento de Hepatología, Servicio de Cirugía General y Endoscópica, Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

Introducción

La reserva cerebral se concibe como el capital neurobiológico e implica la variación individual de características estructurales cerebrales de cada individuo.¹ Es un concepto empleado para explicar la protección cerebral frente a la aparición de deterioro cognitivo y enfermedades cerebrales,² se utiliza para describir las diferencias en cognición, estatus clínico y funcional, asociado a la resiliencia que se refiere a los procesos que optimizan o ayudan al mantenimiento de la reserva cerebral. Varios conceptos se han agregado a este término, entre ellos la reserva cognitiva y el mantenimiento cerebral. La reserva cognitiva engloba la adaptabilidad para procesos cognitivos ante edad, insultos y enfermedades. Siendo un modelo activo de reserva con procesos cerebrales dinámicos y cognitivos que hacen frente a daños cerebrales. Cuando suceden daños cerebrales ocasionados por alguna enfermedad, los procesos cerebrales empleados apoyan a adaptarse y mantener procesos cognitivos compensatorios.¹ La encefalopatía hepática (EH) es una complicación frecuente en pacientes con insuficiencia hepática aguda y crónica. Los mecanismos de desarrollo de la misma son diversos; entre ellos, el principal mediado por la acumulación de amonio. El amonio constituye un insulto (neurotoxina) cerebral que altera la reserva cognitiva (figura 1).³

¿Cómo se establece?

La reserva cognitiva en cada individuo es su capacidad para responder a la atrofia cerebral y mejorar las conexiones cerebrales.⁴ En pacientes con enfermedades hepáticas el acúmulo de amonio, disminución de disponibilidad de glucógeno cerebral, la alteración de neurotransmisores y la neuroinflamación contribuyen a la alteración de la reserva cognitiva.⁵ La reserva cognitiva se ha dividido en componentes activos y pasivos. La reserva cerebral pasiva se refiere al umbral para resistir el envejecimiento cerebral, entre estos indicadores pasivos está el tamaño cerebral. Los componentes activos son los procesos para mejorar los efectos del envejecimiento cerebral, entre ellos la capacidad de cambiar paradigmas cognitivos y

la capacidad de reclutar estructuras neuronales compensatorias para sustituir vías dañadas. Estas vías activas incluyen la educación y la terapia ocupacional.² Algo que afecta la reserva cognitiva son la edad, la ansiedad y la depresión,⁴ así como la subalimentación que altera la síntesis de proteínas mitocondriales, citosólicas y estructurales corticales, las cuales son indispensables para la regeneración cerebral que mejora con un adecuado aporte calórico.⁶ Algo muy importante para el funcionamiento cognitivo y la mejoría de la reserva cerebral es el sueño profundo de ondas lentas.⁷

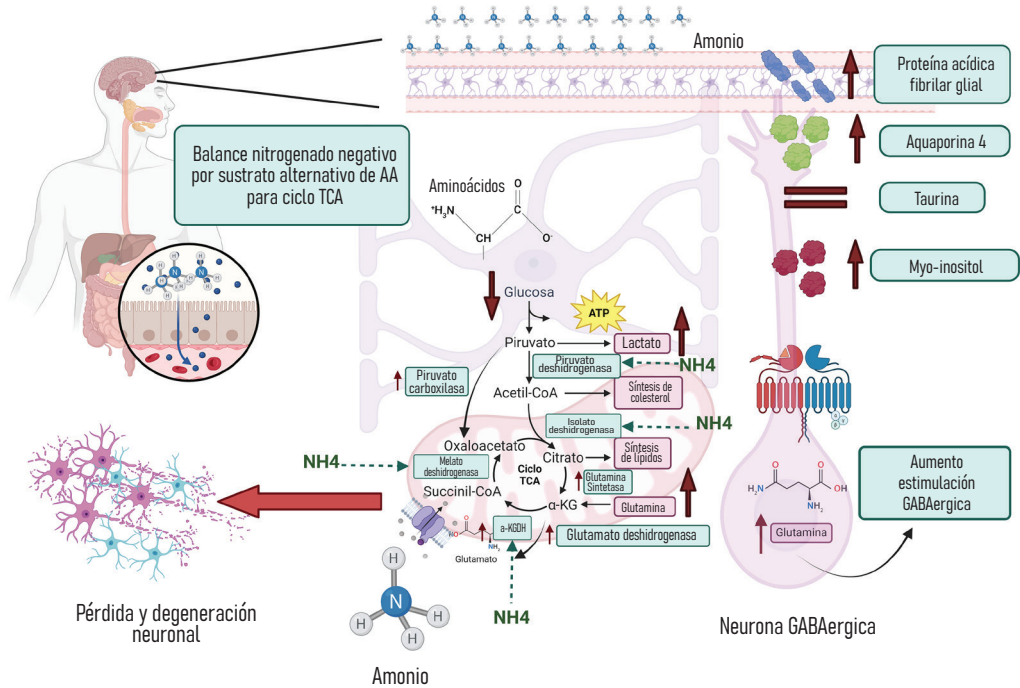
Los pacientes con insuficiencia hepática aguda o crónica pueden presentar EH por diversos mecanismos que alteran varias vías metabólicas y disminuyen la reserva cognitiva. Varios insultos cerebrales detonan el desarrollo de EH disminuyendo o alterando la reserva cerebral, entre ellos:

1. Alteración de la concentración cerebral de glucosa y glucógeno. El glucógeno es el principal componente de reserva de glucosa, cuya ventaja es que puede ser rápidamente metabolizado para la obtención de energía. Su principal reserva se encuentra en hígado y musculoesquelético. El cerebro también contiene una reserva de glucógeno, aunque en baja cantidad, 0.5-1.5 g, expresado en células neuronales y gliales, y principalmente localizado en zonas astrocíticas con mayor concentración en zonas de alta densidad sináptica, sugiriendo que el glucógeno astrocítico está involucrado en la actividad neuronal. La isoenzima glucógeno fosforilasa se encuentra de igual forma principalmente localizada en los astrocitos y en menor cantidad en otras células. La glucosa constituye la principal fuente de energía cerebral y el glucógeno es la principal reserva de energía cerebral, provee energía durante episodios de mayor necesidad energética.⁸

2. Aumento en la concentración de amonio. El amonio induce varias complicaciones en el sistema nervioso central (SNC) alterando el pH intracelular, aumentando la neurotransmisión GABAérgica, el estrés oxidativo y la neuroinflamación, ocasionando edema astrocitario y consecuente edema cerebral.³ El amonio inhibe la deshidrogenasa del alfa-cetoglutarato, enzima



Figura 1. La fisiopatología de la EH es compleja, principalmente asociada al acumulo de amonio



El amonio ocasiona disfunción mitocondrial mediante la inhibición de varias enzimas del ciclo de ácido tricarboxílico (piruvato deshidrogenasa, α -cetoglutarato deshidrogenasa, malato deshidrogenasa, isocitrato deshidrogenasa). El aumento en amonio ocasiona el incremento de la concentración cerebral de glutamina, aumentando la estimulación GABAérgica, el mioinositol, las acuaporinas y las proteínas ácidas fibrilares gliales. Todo esto ocasiona la muerte neuronal y la pérdida de la reserva cerebral.¹⁻²⁰

clave del ciclo enzimático del ácido tricarboxílico, alterando el metabolismo mitocondrial y la producción de energía de las células neuronales. El aumento de la estimulación neuroinhibitoria del sistema neurotransmisor del ácido gamma-aminobutírico (GABAérgico) se cree que es secundario al aumento de las concentraciones cerebrales de glutamina.⁹ Por otro lado, la hiperamonemia activa la apertura de la barrera hematoencefálica, haciendo más susceptible al cerebro a la endotoxemia mediante mecanismos de la ciclooxigenasa.¹⁰

3. Disfunción mitocondrial y muerte neuronal. El SNC es altamente dependiente de la producción mitocondrial de ATP, por tanto, cualquier proceso que interfiera con la producción de ATP mediante fosforilación oxidativa ocasiona daño en el SNC. El amonio ocasiona disfunción mitocondrial, alteración de la

producción de ATP y alteración de la disposición de energía en células cerebrales.^{3,9} Se sabe que el amonio inhibe las enzimas del ciclo de ácido tricarboxílico, induce la permeabilidad mitocondrial, inhibe los complejos mitocondriales de transporte de electrones, aumenta el estrés oxidativo, la neuroinflamación y la transmisión glutaminérgica. De igual forma, la inhibición del ciclo del ácido tricarboxílico, ocasionado por la hiperamonemia, provoca la disminución de NADH esencial para el ciclo de cadena respiratoria mitocondrial, por lo que el metabolismo energético cerebral se ve alterado. La hiperamonemia inhibe los complejos mitocondriales de cadenas respiratorias, la alteración de estos componentes, entre ellos la oxidasa del citocromo c, son esenciales para la producción de ATP y la sobrevivencia neuronal, además de inducir la formación de radicales libres de

oxígeno y estrés oxidativo.³ La hiperamonía también ocasiona la producción de radicales libres, entre ellos el óxido nítrico y el superóxido y su reacción provoca peroxinitrito. El estrés nitrosativo mediado por el peroxinitrito ocasiona la nitración de los residuos de tirosina como el ERK-1 y la alfa-tubulina, que están involucradas en la organización del ciclo celular, lo cual se asocia a apoptosis neuronal.¹¹ Otro mecanismo interesante de la disfunción cognitiva es la senescencia astrocitaria, esto mediante varios mecanismos como la alteración de la señal de factores de crecimiento, alteración de homeostasis sináptica del glutamato. La senescencia astrocitaria regula a la baja varias vías enzimáticas, lo que ocasiona elevación de hierro ferroso libre a nivel celular, además de que el nivel alto de amonio activa vías de represión de ciclo celular como el p21 y p53. El estrés osmótico, por otro lado, detona vías celulares de senescencia. Todo esto ocasiona disminución en la sobrevivencia de las células neuronales.¹²

4. Alteración del metabolismo de oxígeno. En algunos estudios se encontró que pacientes con EH tenían una disminución importante del flujo cerebral y de la tasa metabólica cerebral de oxígeno, y estos niveles mejoraban cuando resolvía el episodio de encefalopatía. De igual manera en episodios de encefalopatía, los pacientes presentan una disminución importante del metabolismo oxidativo cerebral; sin embargo, sin disminución del metabolismo oxidativo en los atrociotos.⁹ Otros estudios han demostrado la disminución en la concentración de oxígeno cerebral en modelos animales con cirrosis hepática. Se ha descrito que la hiperamonemia impacta la oxigenación cerebral contribuyendo a la regulación a la baja del óxido nítrico sintasa endotelial (eONs), ocasionando producción asimétrica de dimetilarginina, antagonista del eONs. El óxido nítrico tiene un rol vital en la regulación de la perfusión microvascular, perpetuando la hipoxigenación y aumentando la producción de lactato, lo cual altera de forma considerable la reserva cognitiva, perpetuando los ciclos previamente descritos.¹²

5. Aumento en las concentraciones de lactato. La glucosa representa la principal fuente de energía cerebral; sin embargo, su metabolismo se ve alterado en pacientes con EH, por lo que las vías metabólicas se dirigen a vías alternas, entre ellas la producción de lactato. Se sabe que la acumulación de lactato en pacientes con encefalopatía contribuye a las alteraciones metabólicas cerebrales.³ El aumento de lactato cerebral se ha relacionado, asociado a la hiperamonemia, con el aumento

de la presión intracraneana. Como se ha descrito previamente la hiperamonemia se asocia con la inhibición de la enzima α -cetoglutarato deshidrogenasa y estimula el glutamato deshidrogenasa, lo cual aumenta la producción de glutamina, esto incrementa la actividad de la fosfofructocinasa, lo cual provoca vías alternas para producción de ATP mediante la producción de lactato. Esta hiperlactatemia ocasiona estrés osmótico cerebral, además del aumento de la formación de agua por fosforilación oxidativa. La glutamina producida ocasiona una alteración de la función mitocondrial, generando la apertura de poros de transición mitocondriales que producen edema de los atrociotos.¹³

6. Alteración de la unidad neuroglivascular. La microglia tiene un rol central en la producción de radicales libres de oxígeno y de la inflamación cerebral, secretando citocinas proinflamatorias, así como la activación del NLRP3 que detona la disfunción cerebral. Además, esta hipersecreción sistémica y cerebral de citocinas proinflamatorias induce la activación del NF κ B, lo cual debilita la barrera hematoencefálica.¹²

7. Alteración de neurotransmisores. El amonio, como se ha descrito previamente, altera varios sistemas de neurotransmisores, entre ellos GABAérgicos, pero también dopaminérgicos y serotoninérgicos. La liberación de glutamina y glutamato por los astrociotos ocasiona la sobreestimulación de los receptores de N-metil-aspartato, ocasionando la neuromodulación, neurodegeneración y apoptosis neuronal. Todo esto mediante hipercalcemia intracelular que reduce la actividad de la vía de GMP de óxido nítrico en las neuronas.¹⁴ Lo previamente explicado afecta la síntesis de neurotransmisores, afectando la transmisión glutaminérgica y GABAérgica. Además de producir una disminución de los niveles de dopamina en la corteza cerebral y cerebelo, así como una disminución de norepinefrina en el cuerpo estriado. Los pacientes con disfunción cognitiva presentan un aumento de myo-inositol en el tálamo, putamen y sustancia blanca con disminución del radio glutamina/glutamato en el putamen.¹⁵ Por otro lado, se observó una disminución en el contenido de dopamina en el hipocampo con aumento de la expresión de receptores D1 y D2. Todo esto perpetúa el daño cerebral y disminuye la resiliencia cerebral, ocasionando una disminución de la reserva cognitiva.¹⁶

8. Alteración del metabolismo cerebral. El metabolismo de energía y de proteínas cerebral se encuentra alterado en pacientes con EH. Eventos compensatorios, por la estimulación de la glucólisis ocasionada por la inhibición de la enzima deshidrogenasa



del alfa-cetoglutarato que aumenta la producción de glutamina y de lactato, ocasionan la movilización de aminoácidos, entre ellos isoleucina y valina para proveer grupos carbonilos como sustratos para el ciclo del ácido tricarbóxico y para la detoxificación de amonio mediante la síntesis de glutamina, esto aumenta la proteólisis cerebral en pacientes con EH.¹⁷ En estudios animales, se observó que la cirrosis hepática ocasiona cambios neurometabólicos intensos en el hipocampo debido al aumento de la concentración de glutamina, provocando el aumento de proteínas ácidas fibrilares gliales y acuaporinas 4 y la disminución del myo-inositol cerebral, la taurina y los componentes que contienen colina, todo esto conllevando al edema astrocitario.¹⁸ La elevación de niveles de manganeso y depósito cerebral del mismo, principalmente a nivel astrocitario, es otro mecanismo importante de la EH en pacientes con cirrosis, esto debido a que la colestasis ententece la excreción de manganeso. El manganeso ocasiona atrofia frontal cerebral, toxicidad mitocondrial astrocitaria, aumentando al estrés oxidativo y nitrosativo, contribuyendo al edema astrocitario, inflamación y edema cerebral. Además, el exceso de manganeso interfiere en el ciclo glutamina-glutamato afectando el metabolismo neuronal y la neurotransmisión, alterando la memoria y causando disfunción cognitiva.¹²

9. Afectación de células endoteliales de la barrera hematoencefálica. Las células endoteliales de la barrera hepatoencefálica representan las primeras células expuestas a los insultos, como el amonio y citocinas proinflamatorias, estas células representan el primer filtro y son clave en cuanto a su reacción a factores nocivos. Se ha observado que las células endoteliales expuestas a amonio detonan la activación del NFκB, incrementan la producción de radicales libres de oxígeno y óxido nítrico, aumentando en estrés oxidativo y nitrosativo.¹⁹ La endotoxemia ocasiona el aumento en la producción de óxido nítrico que se asocia con disfunción endotelial alterando la circulación cerebral. El amonio es depurado por los atrociitos lo que ocasiona un aumento osmótico por la acumulación de glutamina; esto aumenta la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica y altera el flujo cerebral a través de una vía dependiente de ácido araquidónico.²⁰ Todo lo expuesto previamente activa la cascada de señal del TLR4, ocasionando la activación del NFκB, que una vez activado codifica varios factores proinflamatorios; además, aumenta el calcio intracelular y los radicales libres de oxígeno, lo que contribuyen al edema astrocitario.¹⁹

10. Neuroinflamación. Los pacientes con falla hepática presentan aumento de concentración de citocinas proinflamatorias. Sin embargo, normalmente estas citocinas no pasan a través de la barrera hematoencefálica, pero como se ha descrito previamente, el aumento en las concentraciones de amonio altera las uniones estrechas entre las células endoteliales, abriendo la barrera hematoencefálica al paso de PAMPS y citocinas proinflamatorias, lo que activa respuestas endoteliales inflamatorias mediante las vías de prostanoïdes, óxido nítrico y ciclooxigenasa, por lo que se inicia la producción cerebral de citocinas proinflamatorias, entre ellas TNF-alfa, IL6 e IL1B.¹¹ Por lo cual, se sabe que existe una sinergia entre la hiperamonemia y la inflamación. La respuesta inflamatoria cerebral con aumento de la concentración cerebral de TNF-alfa, asociado al aumento del estrés oxidativo, ocasiona un aumento en la nitrosación de proteínas en el cerebro, lo cual perpetúa este ciclo inflamatorio cerebral.¹⁰

Prevención y manejo

Estilo de vida

1. Entrenamiento cognitivo. Se ha demostrado que se puede mejorar o aumentar la reserva cognitiva mediante la educación formal o la realización de actividades recreativas que mejoren el desempeño cognitivo (lectura, escritura, artes gráficas, musicales o plásticas).^{4,21} De igual manera, la exposición a estimulación cognitiva y social pueden mejorar la respuesta neuronal y así la reserva cerebral.²² La terapia ocupacional también ha demostrado contribuir a la reserva cerebral y a las funciones de retención cognitiva.² La realización de actividades de ocio con entrenamiento cognitivo que estimulan la memoria, la atención, la velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas, tienen de igual forma efectos favorables sobre la reserva cognitiva.²³

2. Ejercicio. La realización de actividad física aeróbica optimiza y protege la salud cerebral, incrementa la neuroplasticidad, mejora la perfusión cerebral y la función respiratoria, estimula la secreción de factores cerebrales neurotróficos, disminuye el estrés oxidativo y las respuestas inflamatorias, reduce la exposición cerebral a factores neurotóxicos. De igual forma, ententece la pérdida de materia gris y la atrofia del hipocampo relacionada con la edad y con insultos cerebrales; asimismo, puede aumentar el volumen prefrontal de la materia gris, preserva las neuronas y las sinapsis neuronales.²³

3. Neurorrehabilitación. La utilización de neurorrehabilitación mediante aplicaciones de celular inteligente, estudiada para



otras enfermedades neurodegenerativas, ha demostrado mejorar los procesos cognitivos-ejecutivos, así como una recuperación en la realización de tareas complejas.²⁴

Nutricional

1. Aminoácidos de cadena ramificada. Los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA), entre ellos la valina, leucina e isoleucina, son sustratos fundamentales para varios procesos metabólicos. Se cree que la ingesta de esos aminoácidos puede contribuir a la depuración del amonio en el músculoesquelético, metabolizándose a glutamato, incorporando el amonio al proceso de amidación. Además, se sabe que la isoleucina es metabolizada a acetil-CoA y succinil-CoA lo cual produce ATP y estimula el ciclo del ácido tricarbóxico. Por otro lado, los BCAA disminuyen la recaptura de aminoácidos aromáticos a nivel cerebral, lo cual disminuye la producción de falsos neurotransmisores, entre ellos la octopamina y la feniletilamina. Por último, se sabe que los BCAAs estimulan la regeneración hepática y mejoran la perfusión cerebral.²⁵

2. Probióticos. La modulación de la microbiota en pacientes con cirrosis hepática parece tener algunos efectos benéficos. Se ha observado en modelos animales que la administración de probióticos se asocia con aumento de bifidobacterias intestinales y una disminución en las concentraciones de amonio y de la permeabilidad intestinal, mejorando la integridad del epitelio del intestino y aumentando la capacidad del hígado a detoxificar el amonio. También se demostró que el uso de probióticos disminuyó la endotoxemia, la inflamación intestinal, la inflamación sistémica y la producción intestinal de toxinas bacterianas.²⁶ Una combinación de probióticos (*Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. bulgaricus*, *Bifidobacterium infantis*, *B. longum*, *B. breve* y *Streptococcus thermophiles*) asociado a la administración de rifaximina se observó que resultaba eficaz, mostrando una menor elevación de los niveles de glutamina, con una mayor reducción de glutamina cerebral.²⁷

Manejo

1. Rifaximina. La rifaximina es un antibiótico de amplio espectro, obtenido del cultivo de *actinomyces Streptomyces mediterráneo*, con baja absorción sistémica que actúa principalmente en el tracto gastrointestinal, por tanto, con escasos efectos sistémicos. Actualmente representa el antibiótico recomendado para el tratamiento de la EH.²⁸ Se demostró en un estudio

animal que la asociación de rifaximina con probióticos mejoró el perfil neurometabólico, reduciendo los niveles de glutamato cerebral.²⁷

2. Ácidos grasos. La ingesta crónica de omega 3 se ha descrito como un factor protector y de prevención de enfermedades neurodegenerativas en pacientes genéticamente predispuestos. La suplementación de omega 3 disminuye la velocidad de pérdida cognitiva, representando un factor protector de la reserva cognitiva.²⁹⁻³¹ De igual forma, la ingesta de productos de pescado, ricos en ácidos grasos poliinsaturados, se asocian a disminución de la alteración cognitiva y una mejoría en la reserva cerebral.³² El omega 5 ha demostrado ejercer un efecto neuroprotector minimizando el daño cerebral por peroxidación lipídica, el estrés oxidativo, disminuyendo la actividad de la acetilcolinesterasa.³³ Se ha descrito que los polifenoles de la granada podrían también disminuir los trastornos ansioso-depresivos, la pérdida de memoria y mejorar la actividad cerebral, todo esto disminuir la formación de oligómeros de amiloide y su depósito en sistema nervioso central, así como por sus efectos antioxidantes y antiinflamatorios.³⁴ Por otro lado, el aumento de la ingesta de grasas saturadas y ácidos grasos trans afecta la reserva cerebral, aumentando el riesgo de alteraciones cognitivas y demencia.^{35,36}

3. Zinc. El zinc desempeña roles importantes en el cerebro, desde el procesamiento sensorial y la neurotransmisión como la activación de vías de supervivencia neuronal.³⁷ Por otro lado, está involucrado en múltiples procesos, entre ellos inmunitarios y metabólicos. Los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas generalmente presentan niveles bajos de zinc, lo cual puede alterar las funciones hepatocitarias y la respuesta inmunológica.³⁸ La suplementación de zinc previene el déficit neurológico y la alteración cognitiva asociados con daño cerebral.^{39,40} En un estudio sistemático con metaanálisis se evaluó el efecto de la suplementación de zinc en pacientes con cirrosis hepática, demostrando un efecto de mejoría clínica de la EH asociado a disminución de los niveles de amonio y pruebas neuropsicológicas. Por otro lado, la suplementación de zinc produjo mejoría en pruebas de función hepática con baja dosis de sulfato de zinc 50 mg al día.³⁸ Un estudio clínico demostró que la suplementación de zinc mejoró las escalas de rendimiento físico en pacientes con cirrosis hepática, esto asociado a la disminución de niveles de amonio y del grado de EH.⁴¹ El zinc, además, representa un cofactor enzimático en el ciclo de la urea, ocasionando su



déficit una disminución en la actividad de la glutamina sintetasa, enzima responsable del ciclo de detoxificación de amonio, por lo cual podría ejercer un efecto benéfico sobre la EH.⁴²

4. Antioxidantes. Se ha estudiado el efecto de los antioxidantes para mejorar la reserva cerebral en un estudio animal de pacientes con EH, en el cual se observó que el grupo que recibió vitaminas C y E obtuvo un efecto protector para el daño hepático y cerebral, disminuyendo el estrés oxidativo.⁴³

Se valoró en un estudio el efecto de la silimarina y de la L-metionina como hepato, nefro y neuroprotectores. Ambas demostraron múltiples efectos benéficos, entre ellos mejorar la modulación de neurotransmisores cerebrales, proteger contra el deterioro de la memoria, disminuir la recaptura de serotonina, ayudar a preservar la integridad de las neuronas cerebrales corticales disminuyendo la inflamación de la microglia por su efecto antioxidante. En cuanto a los efectos hepato y nefroprotectores, se observó que disminuyen el estrés oxidativo, previenen la depleción de glutatión y aumenta otros antioxidantes al disminuir la producción de radicales libres de oxígeno.⁴⁴

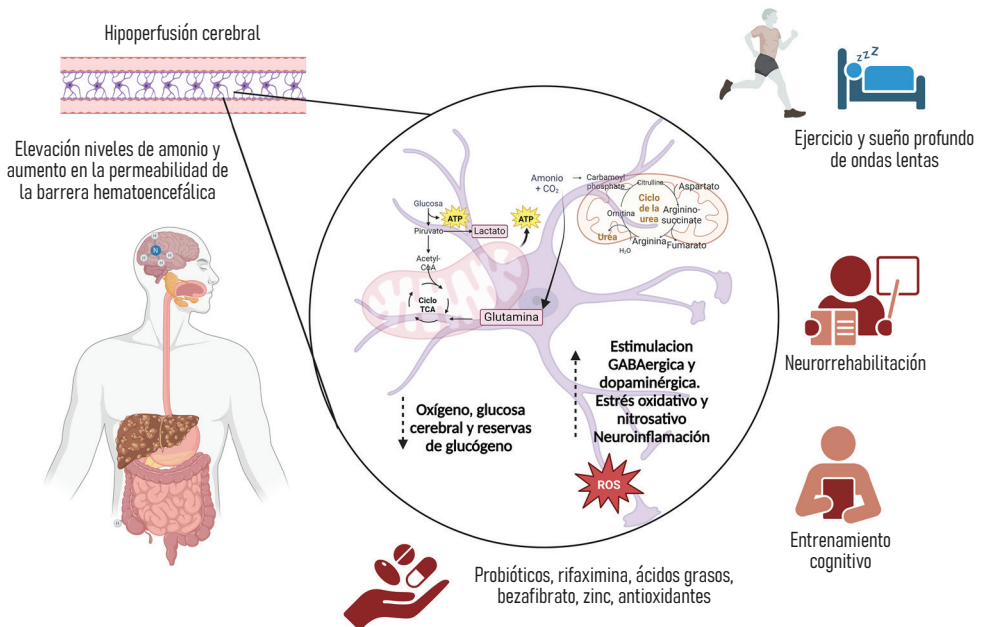
Se realizó un estudio en animales para evaluar el efecto de la N-acetilcisteína en el tratamiento de pacientes con EH, se observó que la NAC restablecía la función mitocondrial en insuficiencia hepática inducida por paracetamol, restaurando los niveles de ATP mitocondria, restableciendo el estado energético y ejerciendo un efecto neuroprotector.⁴⁵

5. Bezafibrato. Se ha descrito que la alteración en la función mitocondrial contribuye a la pérdida de la reserva cerebral. Se ha descrito que el bezafibrato siendo un agonista PPAR mejora la función mitocondrial y la capacidad de fosforilación oxidativa, mitigando la neuroinflamación y mejorando las funciones cognitivas.⁴⁶ (Figura 2.)

Conclusión

La reserva cognitiva constituye un elemento clave para la protección cerebral ante la aparición de insultos en pacientes con EH. Sería importante promover en estos pacientes mecanismos de prevención para estimular la reserva cognitiva y así prevenir el deterioro neuronal.

Figura 2. Reserva cerebral en encefalopatía hepática: manejo preventivo y tratamiento^{2,4,21-46}



Referencias bibliográficas

1. Stern Y, Arenaza-Urquijo EM, Bartrés-Faz D, *et al.* Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimers Dement* 2020; 16 (9): 1305-1311. Doi: 10.1016/j.jalz.2018.07.219.
2. Staff RT, Murray AD, Deary IJ, *et al.* What provides cerebral reserve? *Brain* 2004; 127 (Pt 5): 1191-1199. Doi: 10.1093/brain/awh144.
3. Heidari R. Brain mitochondria as potential therapeutic targets for managing hepatic encephalopathy. *Life Sci* 2019; 218: 65-80. Doi: 10.1016/j.lfs.2018.12.030.
4. Stein C, O'Keeffe F, Strahan O, *et al.* Systematic review of cognitive reserve in multiple sclerosis: Accounting for physical disability, fatigue, depression, and anxiety. *Mult Scler Relat Disord* 2023; 79: 105017. Doi: 10.1016/j.msard.2023.105017.
5. Häussinger D, Schliess F. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. *Gut* 2008; 57 (8): 1156-1165. Doi: 10.1136/gut.2007.122176.
6. Curl CC, Leija RG, Arevalo JA, *et al.* Underfeeding Alters Brain Tissue Synthesis Rate in a Rat Brain Injury Model. *Int J Mol Sci* 2023; 24 (17): 13195. Doi: 10.3390/ijms241713195.
7. Ourry V, Rehel S, André C, *et al.* Effect of cognitive reserve on the association between slow wave sleep and cognition in community-dwelling older adults. *Aging (Albany NY)* 2023; 15 (18): 9275-9292. Doi: 10.18632/aging.204943.
8. Brown AM. Brain glycogen re-awakened. *J Neurochem* 2004; 89 (3): 537-552. Doi: 10.1111/j.1471-4159.2004.02421.x. PMID: 15086511.
9. Sørensen M, Walls AB, Dam G, *et al.* Low cerebral energy metabolism in hepatic encephalopathy reflects low neuronal energy demand. Role of ammonia-induced increased GABAergic tone. *Anal Biochem* 2022; 654: 114766. Doi: 10.1016/j.ab.2022.114766.
10. Wright G, Sharifi Y, Jover-Cobos M, *et al.* The brain in acute on chronic liver failure. *Metab Brain Dis* 2014; 29 (4): 965-973. Doi: 10.1007/s11011-014-9553-0.
11. Bjerring PN, Eefsen M, *et al.* The brain in acute liver failure. A tortuous path from hyperammonemia to cerebral edema. *Metab Brain Dis* 2009; 24 (1): 5-14. Doi: 10.1007/s11011-008-9116-3.
12. Lu K. Cellular Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy: An Update. *Biomolecules* 2023; 13 (2): 396. Doi: 10.3390/biom13020396.
13. Bosoi CR, Zwingmann C, Marin H, *et al.* Increased brain lactate is central to the development of brain edema in rats with chronic liver disease. *J Hepatol* 2014; 60 (3): 554-560. Doi: 10.1016/j.jhep.2013.10.011.
14. Bjerring PN, Eefsen M, *et al.* The brain in acute liver failure. A tortuous path from hyperammonemia to cerebral edema. *Metab Brain Dis* 2009; 24 (1): 5-14. Doi: 10.1007/s11011-008-9116-3.
15. Sun T, Feng M, Manyande A, *et al.* Regulation of mild cognitive impairment associated with liver disease by humoral factors derived from the gastrointestinal tract and MRI research progress: a literature review. *Front Neurosci* 2023; 17: 1206417. Doi: 10.3389/fnins.2023.1206417.
16. Chen B, Yang Y, Li S, *et al.* The critical role of hippocampal dopamine in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Physiol Res* 2021; 70 (1): 101-110. Doi: 10.33549/physiolres.934563.
17. Ott P, Clemmesen O, Larsen FS. Cerebral metabolic disturbances in the brain during acute liver failure: from hyperammonemia to energy failure and proteolysis. *Neurochem Int* 2005; 47 (1-2): 13-8. Doi: 10.1016/j.neuint.2005.04.002.
18. Rackayova V, Braissant O, Rougemont AL, *et al.* Longitudinal osmotic and neurometabolic changes in young rats with chronic cholestatic liver disease. *Sci Rep* 2020; 10 (1): 7536. Doi: 10.1038/s41598-020-64416-3.
19. Jayakumar AR, Tong XY, Ospel J, *et al.* Role of cerebral endothelial cells in the astrocyte swelling and brain edema associated with acute hepatic encephalopathy. *Neuroscience* 2012; 218: 305-316. Doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.05.006.
20. Wright G, Sharifi Y, Jover-Cobos M, *et al.* The brain in acute on chronic liver failure. *Metab Brain Dis* 2014; 29 (4): 965-973. Doi: 10.1007/s11011-014-9553-0.
21. Grant JG, Rapport LJ, Darling R, *et al.* Cognitive enrichment and education quality moderate cognitive dysfunction in black and white adults with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2023; 78: 104916. Doi: 10.1016/j.msard.2023.104916.
22. Brosnan M, Pearce DJ, O'Neill MH, *et al.* Evidence Accumulation Rate Moderates the Relationship between Enriched Environment Exposure and Age-Related Response Speed Declines. *J Neurosci* 2023; 43 (37): 6401-6414. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.2260-21.2023.
23. Cheng ST. Cognitive Reserve and the Prevention of Dementia: the Role of Physical and Cognitive Activities. *Curr Psychiatry Rep* 2016; 18 (9): 85. Doi: 10.1007/s11920-016-0721-2.
24. Waid-Ebbs JK, Wen PS, Grimes T, *et al.* Executive function improvement in response to meta-cognitive training in chronic mTBI/PTSD. *Front Rehabil Sci* 2023; 4: 1189292. Doi: 10.3389/fresc.2023.1189292.



25. Kawaguchi T, Taniguchi E, Sata M. Effects of oral branched-chain amino acids on hepatic encephalopathy and outcome in patients with liver cirrhosis. *Nutr Clin Pract* 2013; 28 (5): 580–588. Doi: 10.1177/0884533613496432.
26. Rackayová V, Flatt E, Braissant O, *et al*. Probiotics improve the neurometabolic profile of rats with chronic cholestatic liver disease. *Sci Rep* 2021; 11 (1): 2269. Doi: 10.1038/s41598-021-81871-8.
27. Flatt E, McLin VA, Braissant O, *et al*. Probiotics combined with rifaximin influence the neurometabolic changes in a rat model of type C HE. *Sci Rep* 2021; 11 (1): 17988. Doi: 10.1038/s41598-021-97018-8.
28. Torre A, Córdova-Gallardo J, Frati Munari AC. Rifaximin Alfa and Liver Diseases: More Than a Treatment for Encephalopathy, a Disease Modifier. *Ther Clin Risk Manag* 2023; 19: 839–851. Doi: 10.2147/TCRM.S425292.
29. Li L, Xu W, Tan CC, *et al*. A gene-environment interplay between omega-3 supplementation and APOE ϵ 4 provides insights for Alzheimer's disease precise prevention amongst high-genetic-risk population. *Eur J Neurol* 2022; 29 (2): 422–431. Doi: 10.1111/ene.15160.
30. Hartnett KB, Ferguson BJ, Hecht PM, *et al*. Potential Neuroprotective Effects of Dietary Omega-3 Fatty Acids on Stress in Alzheimer's Disease. *Biomolecules* 2023; 13 (7): 1096. Doi: 10.3390/biom13071096.
31. Wei BZ, Li L, Dong CW, *et al*. The Relationship of Omega-3 Fatty Acids with Dementia and Cognitive Decline: Evidence from Prospective Cohort Studies of Supplementation, Dietary Intake, and Blood Markers. *Am J Clin Nutr* 2023; 117 (6): 1096–1109. Doi: 10.1016/j.ajcnut.2023.04.001.
32. Zhang Y, Chen J, Qiu J, *et al*. Intakes of fish and polyunsaturated fatty acids and mild-to-severe cognitive impairment risks: a dose-response meta-analysis of 21 cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2016; 103 (2): 330–340. Doi: 10.3945/ajcn.115.124081.
33. Akbarian M, Hosseini M, Mirzavi F, *et al*. Punica granatum peel supplementation attenuates cognitive deficits and brain injury in rat by targeting the Nrf2–HO-1 pathway. *Food Sci Nutr* 2022; 11 (1): 168–180. Doi: 10.1002/fsn3.3049.
34. Aleksandrova S, Alexova R, Dragomanova S, *et al*. Preventive and Therapeutic Effects of Punica granatum L. Polyphenols in Neurological Conditions. *Int J Mol Sci* 2023; 24 (3): 1856. Doi: 10.3390/ijms24031856.
35. Ruan Y, Tang J, Guo X, *et al*. Dietary Fat Intake and Risk of Alzheimer's Disease and Dementia: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Curr Alzheimer Res* 2018; 15 (9): 869–876. Doi: 10.2174/1567205015666180427142350.
36. Barnard ND, Bunner AE, Agarwal U. Saturated and trans fats and dementia: a systematic review. *Neurobiol Aging* 2014; 35 (Suppl 2): S65–S73. Doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.02.030.
37. Krall RF, Tzounopoulos T, Aizenman E. The Function and Regulation of Zinc in the Brain. *Neuroscience* 2021; 457: 235–258. Doi: 10.1016/j.neuroscience.2021.01.010.
38. Diglio DC, Fernandes SA, Stein J, *et al*. Role of zinc supplementation in the management of chronic liver diseases: A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol* 2020; 19 (2): 190–196. Doi: 10.1016/j.aohp.2019.08.011.
39. Levenson CW. Zinc and Traumatic Brain Injury: From Chelation to Supplementation. *Med Sci (Basel)* 2020; 8 (3): 36. Doi: 10.3390/medsci8030036.
40. Cope EC, Morris DR, Scrimgeour AG, *et al*. Use of zinc as a treatment for traumatic brain injury in the rat: effects on cognitive and behavioral outcomes. *Neurorehabil Neural Repair* 2012; 26 (7): 907–913. Doi: 10.1177/1545968311435337.
41. Takuma Y, Nouse K, Makino Y, *et al*. Clinical trial: oral zinc in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32 (9): 1080–1090. Doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04448.x.
42. Fritz MK, Mangino AA, *et al*. Clinical Outcomes of Oral Zinc Therapy in Hepatic Encephalopathy Treatment. *Ann Pharmacother* 2023; 57 (8): 899–906. Doi: 10.1177/10600280221134283.
43. Mustafa HN, El Awdan SA, Hegazy GA. Protective role of antioxidants on thioacetamide-induced acute hepatic encephalopathy: biochemical and ultrastructural study. *Tissue Cell* 2013; 45 (5): 350–362. Doi: 10.1016/j.tice.2013.06.001.
44. Onaolapo OJ, Adekola MA, Azeez TO, *et al*. L-Methionine and silymarin: A comparison of prophylactic protective capabilities in acetaminophen-induced injuries of the liver, kidney and cerebral cortex. *Biomed Pharmacother* 2017; 85: 323–333. Doi: 10.1016/j.biopha.2016.11.033.
45. Mohammadi H, Sayad A, Mohammadi M, *et al*. N-acetyl cysteine treatment preserves mitochondrial indices of functionality in the brain of hyperammonemic mice. *Clin Exp Hepatol* 2020; 6 (2): 106–115. Doi: 10.5114/ceh.2020.95814.
46. Lu Y, Fujioka H, Wang W, *et al*. Bezafibrate confers neuroprotection in the 5x^{FAD} mouse model of Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2023; 1869 (8): 166841. Doi: 10.1016/j.bbadis.2023.166841.





Capítulo 24

Soporte vital del paciente con cirrosis y
encefalopatía grave

24. Soporte vital del paciente con cirrosis y encefalopatía grave

Dr. Porfirio Visoso Palacios
Dr. Josué Gerardo Esparza Correa

Terapia Intensiva, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Petróleos Mexicanos

El número de pacientes con cirrosis admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) se ha incrementado a nivel mundial y representa hasta 4% de los ingresos anuales; el análisis de los datos del Centro Nacional de Investigación y Auditoría de Cuidados Intensivos mostró que 68% tuvieron supervivencia al egreso de la UCI y 52% al egreso de hospitalización.¹ La puntuación *Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment score* podría ser útil para garantizar la identificación temprana de los pacientes que podrían beneficiarse del ingreso en la UCI; el aumento de la supervivencia se explica por mejoría en la calidad de la atención (enfoque integral multidisciplinario) e ingreso más temprano a la UCI con la identificación, tratamiento y soporte vital de las fallas orgánicas (basado en evidencia de ensayos clínicos) antes de que sea irreversible.²

El paciente con cirrosis presenta descompensaciones de forma simultánea, siendo las más frecuentes: sepsis/choque séptico, lesión renal aguda, encefalopatía hepática (EH), hemorragia gastrointestinal (secundaria a várices gastroesofágicas) y falla hepática aguda sobre crónica.³

El manejo del paciente con cirrosis y encefalopatía grave (grados III y IV) incluye soporte vital, identificación y corrección de factores precipitantes, reducción de la carga de nitrógeno del intestino y profilaxis secundaria;⁴ es importante que un equipo médico conformado por gastroenterólogos, hepatólogos, internistas, intensivistas, cirujanos y el personal de enfermería que atiende a estos pacientes tengan los conocimientos específicos para abordar las graves complicaciones que se producen en la cirrosis.

Soporte vital

Vía aérea

En el caso de EH grave, la intubación orotraqueal está indicada en pacientes con puntuaciones en las escalas de coma de *Glasgow* < 8 o *West-Haven* > 2 con el objetivo de proteger la vía aérea y disminuir el riesgo de broncoaspiración; en algunos casos, no es necesario alcanzar un umbral de < 8 en la escala de coma

de *Glasgow* antes de la intubación orotraqueal si la historia natural de la EH manifiesta es hacia al deterioro del estado de despierto (coma); por otra parte, hay estudios que demuestran que la intubación orotraqueal y soporte ventilatorio temprano solo para la protección de la vía aérea incrementan la mortalidad, especialmente cuando la escala *Child-Turcotte-Pugh* es > 10 puntos (*Child C*).^{5,6}

El paciente con cirrosis tiene condiciones anatómicas y fisiológicas que nos alertan sobre una vía aérea difícil y se debe estar preparado. La ascitis y/o hidrotorax hepático afectan directamente la mecánica pulmonar al incrementar la presión intraabdominal e intratorácica respectivamente, lo que resulta en una disminución del volumen intratorácico.^{7,8}

Ventilación

La ventilación no invasiva o la cánula nasal de alto flujo pueden ser estrategias iniciales para el soporte ventilatorio del paciente con cirrosis, pero si la insuficiencia respiratoria empeora, no se debe retrasar la ventilación invasiva.⁹

Existen diferentes escenarios en soporte ventilatorio; en el caso de insuficiencia respiratoria por restricción de la ventilación, antes de la intubación orotraqueal, se debe considerar paracentesis o toracocentesis si la ventilación se ve afectada por ascitis de gran volumen o hidrotórax hepático.

La insuficiencia respiratoria aguda secundaria a patología pulmonar, predominantemente infección (lesión pulmonar aguda) a menudo requiere soporte ventilatorio.¹⁰

Cuando el soporte ventilatorio invasivo esté indicado, se debe emplear una estrategia de protección pulmonar con volúmenes corrientes bajos (6-8 mL/kg según el peso corporal ideal), presión meseta < 30 cm H₂O y titular de la presión positiva al final de la espiración.¹¹

Una vez resuelta la causa que llevó a la intubación orotraqueal y ventilación invasiva, se debe planificar la extubación, con el uso de ventilación no invasiva o puntas nasales de alto flujo.¹²



Sedación y analgesia

En el paciente con cirrosis intubado, sólo por deterioro del estado de despierto, se recomienda evitar sedación con la finalidad de evaluar con frecuencia el estado neurológico; si hay insuficiencia respiratoria, se prefiere usar agentes de acción corta como fentanil (25-200 mcgrs/h) o propofol (50-150 mcgrs/kg/h) sobre benzodiacepinas ya que el paciente con cirrosis tiene reducida la capacidad de eliminación del fármaco, prolongando así el tiempo de sedación y soporte ventilatorio.

Al igual que en la población general, en pacientes con cirrosis se deben utilizar protocolos de sedación con interrupciones diarias.¹³

Estado circulatorio

La hemodinamia característica del paciente con cirrosis es estado hiperdinámico (gasto cardíaco [GC] alto), causado por disminución de las resistencias vasculares sistémicas, clínicamente presentan presiones arteriales medias (PAM) bajas.^{14,15}

Estado de volumen

La evaluación del estado de volumen en el paciente cirrótico crítico es complicada debido a las alteraciones hemodinámicas de la cirrosis que incluyen aumento del GC y vasodilatación periférica (estado de choque vasodilatado compensado). La hipertensión portal produce vasodilatación esplácnica y sistémica compensatoria mediada por óxido nítrico y otros agentes vasoactivos. La disminución del flujo sanguíneo arterial a nivel renal estimula el sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que conduce a la retención de sodio y de agua con expansión del volumen secundaria (tercer espacio). Sin embargo, el volumen sanguíneo central permanece bajo y el estado hiperdinámico continúa. Estos pacientes requieren una evaluación cuidadosa del estado de volumen, ya que una innecesaria y excesiva reanimación con líquidos aumenta la mortalidad. La presión venosa central es un mal indicador del estado de volumen en pacientes con cirrosis debido a la presencia de hipoalbuminemia, ascitis¹⁶ y miocardiopatía cirrótica, definida como disfunción sistólica o diastólica en ausencia de enfermedad cardíaca previa u otra causa identificable en pacientes con cirrosis; quienes la padecen es un factor pronóstico independiente de mortalidad.¹⁷

No hay consenso sobre el objetivo de presión arterial media óptima (PAM) para la perfusión cerebral y renal; en general, una PAM de 55-65 mm Hg es razonable en primera instancia, pero se debería de individualizar.

En el caso de que de forma razonable se decida reanimación con líquidos intravenosos, se deben utilizar soluciones salinas balanceadas en lugar de solución salina normal; un beneficio de la expansión de volumen intravenoso es que produce supresión del nivel de angiotensina II con aumento en la excreción urinaria de amonio, lo que lleva a proponer que la infusión de cristaloides pueda ser útil en el tratamiento de la EH.¹⁸

Vasopresores

En el paciente con cirrosis, la reanimación con líquidos intravenosos frecuentemente es insuficiente para revertir las alteraciones macro y microvasculares y de la función celular (hipoxia celular/metabolismo anaerobio), objetivo final de la reanimación; debido a ello, se requiere la introducción temprana de fármacos vasoactivos en pacientes que no responden a la reanimación con líquidos intravenosos.

La norepinefrina es el vasopresor de primera elección, seguido de la terlipresina o la vasopresina como segundo fármaco cuando la dosis de norepinefrina se eleva por encima de 0.3 mcg/kg/min.¹⁹

En el paciente con cirrosis, los efectos adversos más comunes de la norepinefrina son similares a los de los paciente sin cirrosis, se relacionan directamente con la activación de los receptores alfa 1; reduce el flujo sanguíneo hepático total, al disminuir el flujo arterial hepático, mientras que el efecto sobre el flujo venoso portal no estaba claro; la vasoconstricción excesiva puede provocar una disminución de la perfusión de los órganos terminales, causada principalmente por infusiones de norepinefrina sin tratar adecuadamente el estado de volumen; esto puede ser perjudicial ya que la mayoría de los pacientes que requieren norepinefrina ya tienen un suministro o utilización deficiente de oxígeno.

La insuficiencia suprarrenal es una característica del paciente con cirrosis *per se* observada comúnmente en el paciente con cirrosis. Se puede considerar el uso de corticosteroides (200-300 mg/día de hidrocortisona en dosis divididas) ya que se ha asociado con una reducción significativa de las dosis de vasopresores, una mayor tasa de reversión del estado de choque y una mejor supervivencia.²⁰

Estado de despierto

Si bien la EH es la causa más frecuente de alteración del estado de despierto en el paciente con cirrosis, el diagnóstico diferencial



es amplio; la EH es un diagnóstico que puede resultar difícil de establecer en la UCI, se debe investigar para identificar y tratar el factor desencadenante (infección, hiponatremia, sepsis, estreñimiento, deshidratación, etcétera). Los cambios neurológicos tienen diferentes causas, como el delirio, que deben considerarse antes de establecer el diagnóstico definitivo de EH. Se debe obtener una tomografía computada cerebral para descartar otras patologías como hemorragia subaracnoidea o subdural, así como enfermedad vascular cerebral. Los cambios en el electroencefalograma son inespecíficos pero útiles para descartar convulsiones como diagnóstico diferencial. Los niveles de amoníaco no se correlacionan con la gravedad clínica de la EH; sin embargo, un nivel normal de amoníaco tiene un valor predictivo negativo de 80%, lo que sugiere una causa alternativa de cambios en el estado de despierto. No se recomienda monitorizar los niveles de amoníaco como respuesta al tratamiento.²¹

Lesión renal aguda

La lesión renal aguda es frecuente en el paciente con cirrosis y ocurre en más de 50% de los casos; el Club Internacional de Ascitis la define como un aumento de la creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dL (≥ 26.5 mmol/L) en 48 h o un aumento porcentual de la creatinina sérica \geq de 50% con respecto al valor basal (que se sepa o se presuma) que se ha producido en los siete días anteriores.²²

La precisión de la creatinina como sustituto de la función renal es limitada en la cirrosis.²³

La medición de la tasa de filtración glomerular en pacientes con cirrosis hepática es el método ideal para una evaluación adecuada de la función renal; sin embargo, es invasivo, costoso y no es ampliamente accesible; la ecuación *Royal Free Scale* tiene un mejor rendimiento que las otras fórmulas basadas en creatinina sérica en una población hispana con cirrosis.²⁴

La medición de la creatinina junto con la diuresis, la extracción urinaria fraccionada de sodio y urea, y los nuevos biomarcadores pueden resolver el actual infradiagnóstico de la lesión renal aguda en el paciente con cirrosis.²⁵

El biomarcador ideal para la función renal en la cirrosis debería ayudar a predecir el desarrollo de la IRA, definir la etiología de la IRA y predecir la progresión y los resultados de la IRA. Se han estudiado varios biomarcadores novedosos, como

la cistatina C, la lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL), la molécula 1 de lesión renal (KIM1), la proteína transportadora de ácidos grasos del hígado (L-FABP) y la IL-18, pero su uso todavía es limitado. El momento de comprobar el biomarcador en relación con la IRA también afecta la precisión del diagnóstico.

La LRA es predominantemente un problema prerrenal y representa entre 60-70% de los casos; si bien, el síndrome hepatorenal (SHR) es una causa prerrenal, sólo representa entre 15-20% de todos los casos de LRA.²⁶

El tratamiento de la LRA implica minimizar los factores de riesgo, como los fármacos de radiocontraste y los antiinflamatorios no esteroideos, la suspensión de los diuréticos y betabloqueantes (que pueden contribuir a la reducción del gasto cardíaco) y el tratamiento agresivo de los factores desencadenantes, como la sepsis y la hemorragia gastrointestinal; esto suele ir acompañado de una optimización del volumen circulante mediante cristaloides intravenosos o albúmina, seguida de una atención a la perfusión renal mediante terlipresina o noradrenalina.²⁷

Aunque las indicaciones para iniciar la terapia de reemplazo renal en el paciente cirrótico crítico son las mismas que en otros pacientes de la UCI, el aclaramiento de amonio y el tratamiento de la EH grave pueden ser el objetivo principal; el momento para el inicio de la TRR sigue siendo una decisión individualizada sin una guía consensuada en pacientes con cirrosis ingresados en la UCI.²⁸

Las terapias continuas de reemplazo renal y la hemodiálisis intermitente son equivalentes y preferibles en pacientes con inestabilidad hemodinámica. Los estudios actuales sugieren que el soporte renal intensivo (35 mL/kg/h en técnicas continuas o hemodiálisis intermitente diaria) no es superior a las estrategias convencionales (20-25 mL/kg/h).²⁹

Soporte hepático extracorpóreo

Durante décadas, el soporte hepático extracorpóreo biológico y no biológico se ha utilizado como parte de la terapia de rescate en pacientes con insuficiencia hepática aguda y descompensación de la cirrosis, ya sea como puente hacia el trasplante o como puente hacia la recuperación, respectivamente. Los sistemas no biológicos, como el sistema recirculante adsorbente molecular (MARS), diálisis con albúmina de paso único y el intercambio de plasma, han recibido la mayor atención.³⁰



Referencias bibliográficas

1. McPhail MJW, Parrott F, Wendon JA, *et al.* Incidence and Outcomes for Patients With Cirrhosis Admitted to the United Kingdom Critical Care Units. *Crit Care Med* 2018; 46 (5): 705-712. Doi: 10.1097/CCM.0000000000002961. PMID: 29309369; PMCID: PMC5899891.
2. McPhail MJ, Shawcross DL, Abeles RD, *et al.* Increased Survival for Patients With Cirrhosis and Organ Failure in Liver Intensive Care and Validation of the Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Scoring System. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13 (7): 1353-1360.e8. Doi: 10.1016/j.cgh.2014.08.041. Epub 2014 Sep 21. PMID: 25240417.
3. Liu YB, Chen MK. Epidemiology of liver cirrhosis and associated complications: Current knowledge and future directions. *World J Gastroenterol* 2022; 28 (41): 5910-5930. Doi: 10.3748/wjg.v28.i41.5910. PMID: 36405106; PMCID: PMC9669831.
4. Velarde-Ruiz Velasco JA, García-Jiménez ES, Aldana-Ledesma JM, *et al.* Evaluation and management of emergencies in the patient with cirrhosis. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)* 2022; 87 (2): 198-215. Doi: 10.1016/j.rgmex.2022.05.001. Epub 2022 May 13. PMID: 35570104.
5. Saffo S, Garcia-Tsao G. Early mechanical ventilation for grade IV hepatic encephalopathy is associated with increased mortality among patients with cirrhosis: an exploratory study. *Acute Crit Care* 2022; 37 (3): 355-362. Doi: 10.4266/acc.2022.00528. Epub 2022 Aug 18. PMID: 35977889; PMCID: PMC9475156.
6. Kamran M, Khalid AB, Siddiqui HAB, *et al.* Predictors of Outcome of Cirrhotic Patients Requiring Invasive Mechanical Ventilation: Experience From a Non-Transplant Tertiary Care Hospital in Pakistan. *Cureus* 2022; 14 (1): e21517. Doi: 10.7759/cureus.21517. PMID: 35223293; PMCID: PMC8862690.
7. Jabaley CS. Managing the Physiologically Difficult Airway in Critically Ill Adults. *Crit Care* 2023; 27 (1): 91. Doi: 10.1186/s13054-023-04371-3. PMID: 36941620; PMCID: PMC10029275.
8. Georgakopoulou VE, Asimakopoulou S, Cholongitas E. Pulmonary function testing in patients with liver cirrhosis (Review). *Med Int (Lond)* 2023; 3 (4): 36. Doi: 10.3892/mi.2023.96. PMID: 37533800; PMCID: PMC10391595.
9. Nanchal R, Subramanian R, Karvellas CJ, *et al.* Guidelines for the Management of Adult Acute and Acute-on-Chronic Liver Failure in the ICU: Cardiovascular, Endocrine, Hematologic, Pulmonary, and Renal Considerations. *Crit Care Med* 2020; 48 (3): e173-e191. Doi: 10.1097/CCM.0000000000004192. PMID: 32058387.
10. Pensier J, De Jong A, Monet C, *et al.* Outcomes and time trends of acute respiratory distress syndrome patients with and without liver cirrhosis: an observational cohort. *Ann Intensive Care* 2023; 13 (1): 96. Doi: 10.1186/s13613-023-01190-1. PMID: 37773241; PMCID: PMC10541379.
11. Goldfarb G, Nouel O, Poynard T, *et al.* Efficiency of respiratory assistance in cirrhotic patients with liver failure. *Intensive Care Med* 1983; 9: 271-273. <https://doi.org/10.1007/BF01691253>.
12. Rabe C, Schmitz V, Paashaus M, *et al.* Does intubation really equal death in cirrhotic patients? Factors influencing outcome in patients with liver cirrhosis requiring mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2004; 30 (8): 1564-1571. Doi: 10.1007/s00134-004-2346-x. Epub 2004 Jun 26. PMID: 15292984.
13. Nanchal R, Subramanian R, Karvellas CJ, *et al.* Guidelines for the Management of Adult Acute and Acute-on-Chronic Liver Failure in the ICU: Cardiovascular, Endocrine, Hematologic, Pulmonary, and Renal Considerations. *Crit Care Med* 2020; 48 (3): e173-e191. Doi: 10.1097/CCM.0000000000004192. PMID: 32058387.
14. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, *et al.* Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J Hepatol* 2018; 68 (3): 563-576. Doi: 10.1016/j.jhep.2017.10.020. Epub 2017 Oct 27. PMID: 29111320.
15. Coenraad MJ, Porcher R, Bendtsen F. Hepatic and cardiac hemodynamics and systemic inflammation in cirrhosis: It takes three to tango. *J Hepatol* 2018; 68 (5): 887-889. Doi: 10.1016/j.jhep.2018.02.007. Epub 2018 Feb 17. PMID: 29462644.
16. Durand F, Kellum JA, Nadim MK. Fluid resuscitation in patients with cirrhosis and sepsis: A multidisciplinary perspective. *J Hepatol* 2023; 79 (1): 240-246. Doi: 10.1016/j.jhep.2023.02.024. Epub 2023 Mar 2. PMID: 36868480.
17. Liu H, Naser JA, Lin G, *et al.* Cardiomyopathy in cirrhosis: From pathophysiology to clinical care. *JHEP Rep* 2023; 6 (1): 100911. Doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100911. PMID: 38089549; PMCID: PMC10711481.
18. Cote E, Cartin-Ceba R, *et al.* Guidelines for the Management of Adult Acute and Acute-on-Chronic Liver Failure in the ICU: Cardiovascular, Endocrine, Hematologic, Pulmonary, and Renal Considerations. *Crit Care Med* 2020; 48 (3): e173-e191. Doi: 10.1097/CCM.0000000000004192. PMID: 32058387.
19. Durand F, Kellum JA, Nadim MK. Fluid resuscitation in patients with cirrhosis and sepsis: A multidisciplinary perspective. *J Hepatol* 2023; 79 (1): 240-246. Doi: 10.1016/j.jhep.2023.02.024. Epub 2023 Mar 2. PMID: 36868480.
20. Wentworth BJ, Siragy HM. Adrenal Insufficiency in Cirrhosis. *J Endocr Soc* 2022; 6 (10): bvac115. Doi: 10.1210/ijendso/bvac115. PMID: 36033971; PMCID: PMC9408036.



21. Sureka B, Bansal K, Patidar Y, *et al.* Neurologic Manifestations of Chronic Liver Disease and Liver Cirrhosis. *Curr Probl Diagn Radiol* 2015; 44 (5): 449-461. Doi: 10.1067/j.cpradiol.2015.03.004. Epub 2015 Mar 20. PMID: 25908229.
22. Angeli P, Gines P, Wong F, *et al.* Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut* 2015; 64 (4): 531-537. Doi: 10.1136/gutjnl-2014-308874. Epub 2015 Jan 28. PMID: 25631669.
23. Davenport A, Sheikh MF, Lamb E, *et al.* Acute kidney injury in acute-on-chronic liver failure: where does hepatorenal syndrome fit? *Kidney Int* 2017; 92 (5): 1058-1070. Doi: 10.1016/j.kint.2017.04.048. Epub 2017 Aug 23. PMID: 28844314.
24. Tejada-Maldonado J, Niño-Cruz JA, Cruz-Rivera C, *et al.* Evaluation of the royal free hospital cirrhosis glomerular filtration rate formula in hispanic patients with cirrhosis: an external validation. *Rev Invest Clin* 2019; 71 (3): 195-203. Doi: 10.24875/RIC.18002795. PMID: 31184334.
25. Amathieu R, Al-Khafaji A, Sileanu FE, *et al.* Significance of oliguria in critically ill patients with chronic liver disease. *Hepatology* 2017; 66 (5): 1592-1600. Doi: 10.1002/hep.29303. Epub 2017 Sep 26. PMID: 28586126.
26. Davenport A, Sheikh MF, Lamb E, *et al.* Acute kidney injury in acute-on-chronic liver failure: where does hepatorenal syndrome fit? *Kidney Int* 2017; 92 (5): 1058-1070. Doi: 10.1016/j.kint.2017.04.048. Epub 2017 Aug 23. PMID: 28844314.
27. Angeli P, Gines P, Wong F, *et al.* Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut* 2015; 64 (4): 531-537. Doi: 10.1136/gutjnl-2014-308874. Epub 2015 Jan 28. PMID: 25631669.
28. Cote E, Cartin-Ceba R, *et al.* Guidelines for the Management of Adult Acute and Acute-on-Chronic Liver Failure in the ICU: Cardiovascular, Endocrine, Hematologic, Pulmonary, and Renal Considerations. *Crit Care Med* 2020; 48 (3): e173-e191. Doi: 10.1097/CCM.0000000000004192. PMID: 32058387.
29. Van Eldere A, Pirani T. Liver intensive care for the general intensivist. *Anaesthesia* 2023; 78 (7): 884-901. Doi: 10.1111/anae.15956. Epub 2023 Jan 12. PMID: 36636800.
30. Butt MF, Jalan R. Review article: Emerging and current management of acute-on-chronic liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2023; 58 (8): 774-794. Doi: 10.1111/apt.17659. Epub 2023 Aug 17. PMID: 37589507.





Capítulo 25

Biomarcadores de riesgo de encefalopatía hepática
en pacientes con cirrosis

25. Biomarcadores de riesgo de encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis

Dra. Rosalba Moreno Alcántar

Servicio de Gastroenterología

UMAE, Hospital de Especialidades, CMN SXXI, IMSS

La cirrosis hepática es la etapa final de una enfermedad hepática crónica y se asocia con una alta morbilidad y mortalidad. Diversas complicaciones, como la hipertensión portal, la retención de ascitis, la encefalopatía hepática (EH) y el síndrome hepatorenal, afectan profundamente el pronóstico del paciente.

La EH es una de las principales complicaciones de la cirrosis hepática que se caracteriza por un complejo heterogéneo de síntomas psicomotores. La EH incluye todos los trastornos neurológico-psiquiátricos resultantes de enfermedades hepáticas, en su mayoría bajo la influencia de factores precipitantes (por ejemplo, hemorragias gastrointestinales o infecciones).¹

La EH representa un espectro clínico que va desde un déficit cognitivo menor (EH encubierta) hasta el coma. La EH clínicamente manifiesta (también llamada EH manifiesta, OHE) ocurre en aproximadamente 30-45% de todos los pacientes cirróticos, mientras que la EH se puede diagnosticar hasta en 80%.

La encefalopatía hepática a menudo se asocia con cirrosis descompensada y un pronóstico desfavorable. La EH es un término médico asignado para describir una anomalía neuropsiquiátrica secundaria a insuficiencia hepática y/o derivación sanguínea portosistémica (por exposición del cerebro a concentraciones elevadas de sustancias tóxicas, sobre todo amoníaco). Puede ser un trastorno progresivo y crónico o de aparición aguda y es en algunos casos reversible.

Si bien la mayor parte de la disfunción cognitiva en los pacientes con cirrosis se atribuye a la encefalopatía hepática, cada vez hay más evidencia que sugiere que diversas etiologías de la enfermedad hepática están asociadas con la disfunción cognitiva antes de la aparición de la EH.

Se ha reconocido la disfunción cognitiva asociada con otras etiologías de enfermedades hepáticas, como la infección crónica por hepatitis C, la enfermedad del hígado graso no alcohólico y la cirrosis biliar primaria. Si bien los mecanismos varían y no se comprenden completamente, la inflamación parece desempeñar

un papel central en la causa de la disfunción cognitiva asociada con estas enfermedades. La metabolómica podría identificar nuevos biomarcadores que se necesitan con urgencia para mejorar el diagnóstico de enfermedades, controlar la progresión e identificar terapias. Se han identificado alteraciones comunes en proteínas, carbohidratos, lípidos, ácidos biliares y metabolitos microbianos.^{1,2}

Actualmente las herramientas más comunes para predecir el pronóstico de un paciente con enfermedad hepática crónica son la evaluación de la gravedad de la hipertensión portal; sistemas de puntuación como el modelo de enfermedad hepática terminal y la puntuación de *Child-Pugh* y biomarcadores sanguíneos relacionados con las complicaciones y/o la tasa de supervivencia.³

La identificación de biomarcadores de riesgo de EH en pacientes con cirrosis es crucial para la detección temprana y la intervención preventiva, así como para el diagnóstico y la monitorización de la EH. Algunos de los biomarcadores potenciales para esta enfermedad incluyen:

Amonio sérico. El aumento de los niveles de amonio en sangre debido a que el hígado tiene dificultades para eliminar el amonio del cuerpo. Sin embargo, es importante considerar que la medición aislada de amonio puede tener limitaciones y se debe evaluar junto con otros parámetros.

Niveles de glutamina. La glutamina es un aminoácido cuyos niveles pueden aumentar en el cerebro durante la EH.

Ratio de aminoácidos en plasma. Cambios en la relación entre aminoácidos, especialmente una disminución de los aminoácidos de cadena ramificada (valina, leucina, isoleucina) en comparación con la glutamina, pueden ser indicativos de EH.

Niveles de lactato y piruvato. El aumento de lactato y la disminución de piruvato en el cerebro pueden ser indicadores de disfunción mitocondrial asociada a la EH.

Marcadores de inflamación. Ciertos marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva (PCR) y citocinas proinflamatorias, pueden estar elevados en la EH.



Biomarcadores neuroinflamatorios. Moléculas como la metalo-proteinasa de matriz (MMP-9) y la S100B se han estudiado como posibles biomarcadores de la respuesta neuroinflamatoria en la encefalopatía hepática.

Niveles de oxígeno cerebral. La saturación de oxígeno cerebral, medida por técnicas como la oximetría por espectroscopia cercana al infrarrojo (NIRS), puede ser un indicador de la función cerebral en pacientes cirróticos.

Perfil microbiota intestinal. Se ha observado una relación entre la microbiota intestinal y la EH, por lo que la evaluación del perfil microbiano puede ser relevante.

Es importante destacar que la evaluación de la EH generalmente se realiza mediante una combinación de pruebas clínicas, neuropsicológicas, bioquímicas y de imagen. Además, la presencia de estos biomarcadores puede variar según la etapa y la gravedad de la enfermedad. El manejo y tratamiento de la EH suelen incluir la corrección de la disfunción hepática subyacente y la reducción de la carga de amonio en el cuerpo.³⁻⁵

Los procedimientos diagnósticos que requieren mucho tiempo, como la puntuación del síndrome de encefalopatía portostémica (prueba PSE) y las pruebas neurofisiológicas, no se realizan a menudo en el entorno del consultorio o no están disponibles en todas partes e implican a veces dificultades en cuanto a la interpretación de los resultados de las pruebas. Por tanto, los parámetros químicos de laboratorio son de especial interés para la detección y clasificación de la EH. Sin embargo, se considera que la importancia de las pruebas generalizadas, como la determinación de amoníaco, para la detección y el seguimiento de la EH no es lo suficientemente fiable.

En los últimos años, se han realizado esfuerzos continuos para investigar el valor pronóstico de los biomarcadores sanguíneos para los pacientes con enfermedad hepática crónica, en donde la identificación de biomarcadores para el diagnóstico temprano del deterioro cognitivo en pacientes cirróticos sería ideal.

Los biomarcadores son indicadores medibles de un estado o condición biológica, en el caso de la encefalopatía hepática se podrían utilizar biomarcadores para diagnosticar la afección y controlar su progresión.

Existe una necesidad insatisfecha de parámetros diagnósticos de laboratorio para la detección y monitorización de la EH en pacientes con cirrosis que sean fiables y fáciles de realizar.

Los niveles de 3-nitrotirosina son un buen biomarcador para el diagnóstico del deterioro cognitivo y encefalopatía hepática

mínima (EHM) en pacientes cirróticos. Esto sugiere que el estrés oxidativo podría estar implicado en la inducción de alteraciones cognitivas y motoras en EHM. Se ha observado que los pacientes con EHM muestran un aumento del estrés oxidativo en sangre en comparación con los pacientes cirróticos sin EHM, con aumento de la peroxidación lipídica, la oxidación del ADN, la carbonilación de proteínas, la 3-nitrotirosina, la relación glutatión oxidado (GSSG)/glutatión reducido (GSH) y niveles GSH. Las actividades de las enzimas antioxidantes aumentan en los eritrocitos y las células mononucleares de pacientes con y sin EHM en comparación con los sujetos de control. Sólo la actividad de la glutatión peroxidasa aumentó en los pacientes con EHM en comparación con los pacientes sin EHM. Los marcadores de estrés oxidativo en sangre, especialmente la relación GSSG/GSH, GSH, malondialdehído y 3-nitrotirosina, se correlacionan con déficits de atención y coordinación motora. Por otra parte, el aumento de la actividad antioxidante en los pacientes sería un mecanismo adaptativo para hacer frente al aumento del estrés oxidativo, aunque no es lo suficientemente eficaz como para normalizarlo. Estas observaciones conducen a la hipótesis de que el estrés oxidativo y el aumento de la formación de peroxinitrito mediarían los efectos sinérgicos de la hiperamonemia y la inflamación sobre el deterioro cognitivo y motor en EHM.⁶

En condiciones basales, los pacientes con EHM muestran niveles reducidos de superóxido y peroxinitrito y niveles elevados de óxido nítrico (NO) y nitrotirosina. En pacientes sin EHM, la plumbagina aumenta fuertemente el superóxido celular, moderadamente el peroxinitrito y reduce los niveles de NO. En pacientes con EHM, la plumbagina aumenta ligeramente los niveles de superóxido y fuertemente de peroxinitrito y afecta ligeramente los niveles de NO. NOR-1 aumenta los niveles de NO mucho menos en pacientes con EHM que sin ellos. Estos datos muestran que los mecanismos y la capacidad de eliminar el superóxido celular, el NO y el peroxinitrito aumentan en los pacientes con EHM. La eliminación de superóxido se mejora mediante la reacción con NO para formar peroxinitrito que, a su vez, se elimina mediante una reacción mejorada con moléculas biológicas, lo que podría contribuir al deterioro cognitivo en EHM. Estos datos muestran que los niveles basales de radicales libres no reflejan el estado de estrés oxidativo en EHM.^{6,7}

Se reconoce también que los pacientes con enfermedad hepática crónica presentan anomalías de osmorregulación en el cerebro causadas por el amoníaco (NH₃). Este NH₃ da lugar



a un agrandamiento de los astrocitos y a un edema cerebral y, por tanto, está profundamente implicado en la patogénesis de la EH. Además, se ha informado que la hiponatremia actúa como un factor exacerbante del edema cerebral y la EH porque reduce la presión osmótica. Se ha reportado que el grupo de EH encubierta tiene menor sodio sérico, mayor proteína C reactiva (PCR) sérica y mayor NH₃ niveles que el grupo no-EH. Además, la EH encubierta y el NH sanguíneo elevado fueron factores que contribuyeron al desarrollo de la EH manifiesta.

La EH, en el contexto de la cirrosis hepática, parece ser el resultado de un edema cerebral de bajo grado de los astrocitos. Por tanto, los neuromarcadores que son liberados por la inflamación celular en el cerebro pueden servir posiblemente como marcadores de diagnóstico para detectar y cuantificar la EH.

La proteína de unión al calcio S-100-beta es una proteína que se encuentra principalmente en el sistema nervioso de los vertebrados, se eleva significativamente en el suero, la orina y el líquido cefalorraquídeo en casos de daño neuronal. Este biomarcador cerebral se utiliza, por ejemplo, en la evaluación del pronóstico de los pacientes después de un infarto cerebral isquémico o para evaluar déficits neuropsicológicos después de un traumatismo craneoencefálico. Wiltfang y cols. analizaron el impacto del S-100-beta en suero como marcador sustituto del daño neuronal en pacientes con EH con cirrosis y derivación de *stent* portosistémica intrahepática transyugular (TIPSS), encontrando una correlación positiva.⁸

Otro marcador sérico de daño cerebral es la enolasa neuronal específica (NSE), una enzima glucolítica dentro de las células neuronales y neuroendocrinas. El NSE se utiliza como marcador tumoral y como parámetro pronóstico del daño cerebral (por ejemplo, daño cerebral hipóxico de los pacientes de la UCI). Un estudio describe niveles séricos elevados de NSE en la insuficiencia hepática fulminante, mientras que otros estudios concluyen que en las enfermedades hepáticas crónicas no se puede atribuir ningún valor diagnóstico o pronóstico a este parámetro.

Se realizó un estudio prospectivo de intervención no aleatorizado en 30 pacientes utilizando L-ornitina L-aspartato (LOLA) para el tratamiento de la EH. El objetivo primario fue la evaluación de los neuromarcadores S-100-beta y NSE para la detección y el diagnóstico del seguimiento de la EH. También se analizó la eficacia de LOLA en el curso de la EH y el papel diagnóstico de la puntuación del síndrome de encefalopatía

portostémica (PHES) y la frecuencia crítica de parpadeo (CFF). Para el diagnóstico de EH encubierta (CHE) y manifiesta (OHE), se evaluaron los criterios de *West-Haven* (WHC), PHES y CFF al ingresar al estudio. Se aplicó LOLA (20 g i.v.) durante 6 días. Al final del estudio, se repitió la evaluación de la ES.

Se evaluaron S-100-beta, NSE y amoniaco en cada paciente antes, durante y después del tratamiento con LOLA. Todos los parámetros bioquímicos investigados en este estudio (S-100-beta, NSE, amoniaco) no mostraron una correlación significativa con la gravedad de la EH (diagnosticada por WHC, CFF y PSE-*testing*). Al comparar la validez de todos los marcadores séricos, S-100-beta mostró la mayor sensibilidad para la detección de EH, aunque fue baja, del 63%. La sensibilidad de la NSE estaba por debajo de 20% y sólo aumentó en 17% de todos los pacientes con EH comprobada. La sensibilidad del amoniaco sérico, que se utiliza con frecuencia en la rutina clínica, fue sólo de 33% en nuestro estudio.

Mientras que tanto el CFF como el PHES mostraron una buena correlación con la respuesta al tratamiento, el S-100-beta y el NSE no se correlacionaron significativamente con la gravedad de la EH en comparación con los métodos diagnósticos probados, y no parecen marcadores bioquímicos fiables para el seguimiento bajo tratamiento.⁸

Un estudio reciente identificó siete genes centrales que tienen un valor diagnóstico y objetivos terapéuticos prometedores en pacientes cirróticos sépticos con encefalopatía asociada a sepsis y/o EH. Estos genes son GPR4, SOCS3, BAG3, ZFP36, CDKN1A, ADAMTS9 y GADD45B. Los siete genes exhiben una excelente eficacia diagnóstica y tienen el potencial de convertirse en prometedoras dianas terapéuticas centrales bloqueadas en la respuesta desregulada del órgano huésped, proporcionando mecanismos moleculares subyacentes para el tratamiento clínico preciso de estos pacientes cirróticos sépticos; el reconocimiento precoz y la intervención oportuna son cruciales para el manejo de estos pacientes cirróticos sépticos. Sin embargo, el tamaño de la muestra fue pequeño debido a la rareza y dificultad de obtener tejido cerebral; estos datos deberán ser ratificados en estudios prospectivos en las diferentes etapas o estadios de la encefalopatía.⁹

Hasta la fecha, no existe un parámetro sérico válido que sea recomendado por las guías actuales para la detección y el seguimiento de la EH en pacientes cirróticos. El diagnóstico de EH es un desafío ya que ninguno de los síntomas o hallazgos en las



diversas medidas de diagnóstico aplicadas es específico. Es importante destacar que la combinación de varios biomarcadores y la evaluación clínica integral son esenciales para una predicción más precisa del riesgo de EH en pacientes con cirrosis. La investigación continúa para identificar biomarcadores más específicos y sensibles en este contexto.

Referencias bibliográficas

1. Jalan R, D'Amico G, Trebicka J, *et al.* New clinical and pathophysiological perspectives defining the trajectory of cirrhosis. *J Hepatol* 2021; 75 (suppl 1): S14-S26.
2. Ruck JM, King EA, Chu NM, *et al.* Cognitive Dysfunction in Liver Disease and Its Implications for Transplant Candidates. *Curr Transpl Rep* 2023; 10: 21-27. <https://doi.org/10.1007/s40472-023-00390-9>.
3. González-Regueiro JA, Higuera-de-la-Tijera F, Moreno-Alcántar R, *et al.* Fisiopatología y opciones de tratamiento a futuro en la encefalopatía hepática. *Rev Gastroenterol Mex* 2019; 84 (2): 195-203. Doi: 10.1016/j.rgmx.2019.02.004.
4. Kano N, Want EJ, McPhail MJW. Metabolomics in Advanced Liver Disease. *Curr Treat Options Gastro* 2021; 19: 380-397. <https://doi.org/10.1007/s11938-021-00347-w>
5. Iwasa M, Shigefuku R, Eguchi A, *et al.* Update on blood-based biomarkers for chronic liver diseases prognosis: Literature review and institutional experience. *JGH Open* 2021; 5 (11): 1250-1256. Doi: 10.1002/jgh3.12667. PMID: 34816010; PMCID: PMC8593785.
6. Gimenez-Garzó C, Urios A, Agustí A, *et al.* Is cognitive impairment in cirrhotic patients due to increased peroxynitrite and oxidative stress? *Antioxid Redox Signal* 2015; 22 (10): 871-877. Doi: 10.1089/ars.2014.6240. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25557123.
7. Giménez-Garzó C, Urios A, Agustí A, *et al.* Cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy have increased capacity to eliminate superoxide and peroxynitrite in lymphocytes, associated with cognitive impairment. *Free Radic Res* 2018; 52 (1): 118-133. Doi: 10.1080/10715762.2017.1420183. PMID: 29262736.
8. Strebel H, Haller B, Sohn M, *et al.* Role of Brain Biomarkers S-100-Beta and Neuron-Specific Enolase for Detection and Follow-Up of Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis before, during and after Treatment with L-Ornithine-L-Aspartate. *GE Part J Gastroenterol* 2020; 27 (6): 391-403. <https://doi.org/10.1159/000507225>
9. Li J, Yang D, Ge S, *et al.* Identifying hub genes of sepsis-associated and hepatic encephalopathies based on bioinformatic analysis—focus on the two common encephalopathies of septic cirrhotic patients in ICU. *BMC Med Genomics* 2024; 17: 19. <https://doi.org/10.1186/s12920-023-01774-7>.





Capítulo 26

Terapias emergentes en encefalopatía hepática:
trasplante fecal, albúmina, antioxidante: ¿qué más?

26. Terapias emergentes en encefalopatía hepática: trasplante fecal, albúmina, antioxidante: ¿qué más?

Dra. Venny A. Venegas Gómez
Dr. Cruz Eduardo Aguirre Aguilar
Dr. Jesús Alejandro Ruiz-Manríquez

Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Introducción

En los últimos años, avances significativos en la comprensión de la fisiopatología de la encefalopatía hepática (EH) han impulsado a la evaluación clínica de nuevas estrategias terapéuticas. De manera clásica, el desarrollo de la EH está condicionada por una disminución de la capacidad de los hepatocitos para la eliminación del amoníaco, lo que conlleva a un estado de hiperamonemia.¹ Como consecuencia, se presentan modificaciones cerebrales funcionales como la alteración de la neurotransmisión² y la disfunción de los astrocitos.³ Los tratamientos aceptados de la EH como la lactulosa, rifaximina y L-carnitina- L-aspartato actúan sobre esta base fisiopatológica.

Recientemente se han descrito otros factores que pueden estar asociados con el desarrollo de EH como la alteración del microbioma intestinal, estrés oxidativo y nitrosativo, cambios en el sistema inmune, inflamación periférica y neuroinflamación.^{1,4} Debido a los avances en el entendimiento de la EH se han estudiado diversas opciones en el manejo dirigidas a estos mecanismos fisiopatológicos (figura 1).

A continuación, se presentarán algunas de las estrategias terapéuticas emergentes, acompañadas de una síntesis concisa de su fundamento fisiopatológico.

Trasplante de microbiota fecal

El trasplante de microbiota fecal (TMF) es una técnica de tratamiento que consiste en la transferencia de bacterias del material fecal, provenientes de un donante sano, al tracto gastrointestinal de un receptor en donde el objetivo es restaurar o modificar la composición del microbioma intestinal. Este enfoque terapéutico ha ganado relevancia, especialmente en el tratamiento de la infección por *Clostridioides difficile*.⁵

En los pacientes con cirrosis existe una disbiosis significativa del microbioma intestinal.⁶ Esta alteración impacta en la

función de la barrera intestinal, induciendo un incremento en su permeabilidad, lo que resulta en translocación bacteriana desencadenando un estado de inflamatorio. Además, existe un aumento en la producción de toxinas bacterianas que pueden ocasionar daño a los hepatocitos.⁷ Estos eventos pueden llegar a contribuir de manera significativa a los episodios de descompensación hepática,^{7,8} por lo que el TMF se ha evaluado como estrategia de tratamiento en pacientes con cirrosis y EH.

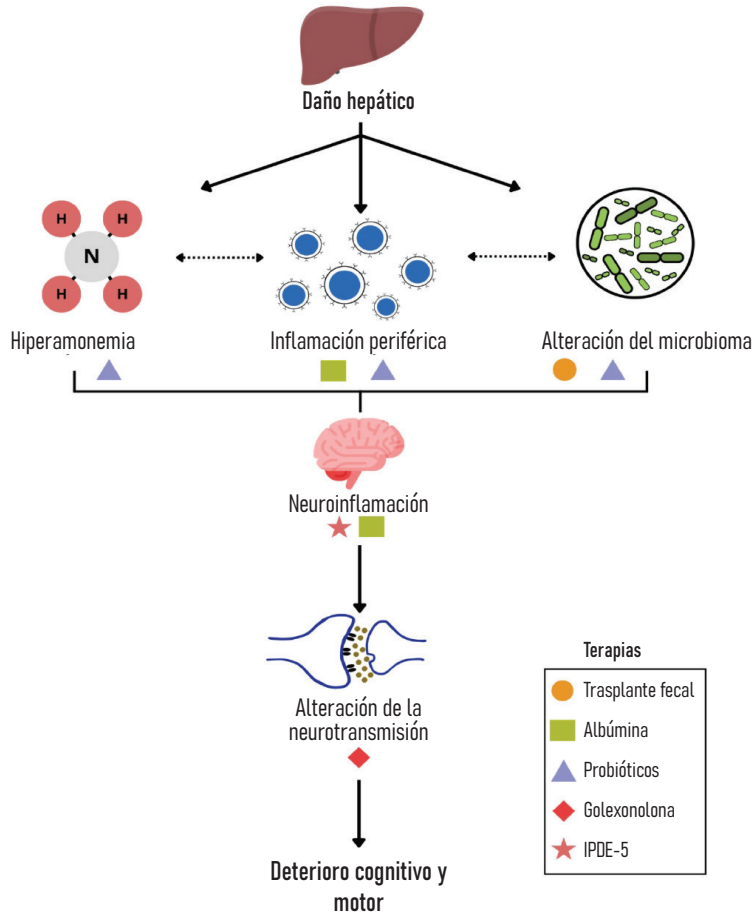
Existe poca información acerca del uso del TMF en el manejo de la EH. Bajaj y cols. llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado y abierto en pacientes con cirrosis que presentaban encefalopatía hepática recurrente. Este estudio comparó el uso de TMF junto con la terapia convencional (rifaximina y lactulosa) contra únicamente la terapia convencional. En el grupo que recibió TMF, se administró un esquema de antibioticoterapia de amplio espectro durante 5 días antes de recibir el trasplante. Como resultados se encontró una reducción en las hospitalizaciones, mejoría en las funciones cognitivas y de la disbiosis intestinal en este grupo.⁹ Posteriormente este mismo grupo llevó a cabo un ensayo clínico adicional, en donde no se administró el régimen de antibioticoterapia previa al TMF. Los resultados obtenidos fueron similares.¹⁰

Si bien se ha encontrado una adecuada seguridad en este grupo de pacientes, incluso hasta a los 12 meses de uso,^{9,11} existen reportes de infecciones graves por microorganismos resistentes relacionadas con el uso de esta técnica de tratamiento,¹² por lo que el trasplante de microbiota fecal se debe realizar en centros con experiencia en su administración y balanceando el riesgo-beneficio en cada paciente.

A pesar de los resultados prometedores y relevantes observados, se debe tener en cuenta que las poblaciones de los estudios han sido pequeñas, constando sólo de 20 pacientes en cada ensayo. Esta limitación enfatiza la necesidad de llevar a



Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos implicados en la aparición de EH y sitios blanco para las alternativas de tratamiento farmacológico



IPDE-5: Inhibidores de fosfodiesterasa 5.

Modificado de: Häussinger D, Dhiman RK, Felipo V, et al. Hepatic encephalopathy. *Nat Rev Dis Primers* 2022; 8 (1): 43.

cabo estudios con mayor población para respaldar y validar estos resultados.

Albúmina

La albúmina es la proteína intravascular más abundante, no solamente cuenta con propiedades oncóticas, sino que también cumple funciones no oncóticas significativas.^{12,13}

La función antiinflamatoria es una de ellas. En modelos animales se ha observado una reducción en la generación de citocinas inflamatorias, como factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), junto con un efecto protector en los hepatocitos contra los efectos citotóxicos inducidos por esta citocina.¹⁴ De igual forma, en ensayos clínicos de pacientes con cirrosis descompensada se ha visto su acción inmunomoduladora disminuyendo la



producción de citocinas proinflamatorias como interleucina 6.¹⁵ Por otro lado, otra propiedad no oncolítica de la albúmina es su capacidad antioxidante. Esta proteína desempeña un papel regulador del estrés oxidativo al interactuar con especies reactivas de oxígeno, lo que resulta en la eliminación de radicales libres y productos oxidantes.^{12,16,17}

Tanto la inflamación como el estrés oxidativo son componentes en la fisiopatología de la EH. Se ha visto que antes de la presentación clínica de la EH, se producen modificaciones en el sistema inmunológico tales como la expansión y activación de linfocitos T CD4 y linfocitos colaboradores (TH17). Este fenómeno se acompaña de un incremento en la liberación de citocinas proinflamatorias y posteriormente cambios inflamatorios en el sistema nervioso central (neuroinflamación) conllevando a alteraciones en la neurotransmisión y, por consecuencia, alteraciones clínicas cognitivas y motoras.¹⁸

En la EH el estrés oxidativo se origina por una regulación a la alza del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) en los astrocitos como consecuencia de la hiperamonemia y/o la inflamación. Estas especies reactivas de oxígeno generan modificación en las proteínas, oxidación de RNA y alteran la señalización y expresión genética.¹

Los estudios iniciales que evidenciaron una mejoría de la EH mediante el empleo de albúmina se llevaron a cabo para la evaluación de su efectividad en el tratamiento de ascitis en pacientes con cirrosis.¹⁹⁻²¹ Es importante señalar que el objetivo principal de esos estudios no residía en la evaluación de la mejoría de la EH. Posteriormente, algunos ensayos clínicos se han desarrollado evaluando directamente su efectividad en el tratamiento de la EH con resultados contrastantes.

Un ensayo clínico aleatorizado doble ciego y multicéntrico que incluyó a 56 pacientes con cirrosis y un episodio agudo de EH, comparó recibir albúmina (1.5 g/kg el día 1 y 1.0 g/kg el día 3) o solución salina isotónica como tratamiento de la EH. Ambos grupos fueron tratados con laxantes (hidróxido de magnesio) y rifaximina. Los resultados no evidenciaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a la mejoría de la EH; sin embargo, se observó una menor mortalidad en el grupo tratado con albúmina.²²

Por otro lado, un ensayo clínico aleatorizado controlado que incluyó a 120 pacientes con EH manifiesta, comparó el uso exclusivo de lactulosa contra lactulosa más albúmina (1.5 g/kg/día hasta la reversión completa de la EH o máximo 10 días) para la reversión completa de EH. Los resultados demostraron que 75%

de los pacientes tratados con lactulosa más albúmina lograron una reversión completa de la EH, en comparación con 53% del grupo de lactulosa ($p = 0.03$). Además, se observó una disminución en la mortalidad (18 vs. 31%; $p = 0.05$), así como en la estancia hospitalaria y marcadores inflamatorios.²³ Ambos estudios presentan una notable heterogeneidad importante en cuanto a criterios de selección de pacientes, así como la variabilidad de la dosificación y la duración del tratamiento con albúmina.

Recientemente se publicó el estudio HEAL²⁴ que evaluó el uso de la albúmina en pacientes ambulatorios con cirrosis que tenían historia reciente de EH y que continuaban mostrando deterioro cognitivo o encefalopatía hepática mínima (EHM). Se encontró que el uso de albúmina (1.5 g/kg semanal por 5 semanas) mejoró la función cognitiva y la calidad de vida en comparación con el grupo que recibió placebo.

El potencial uso de la albúmina en el manejo de la EH parece prometedor; no obstante, es necesario identificar los subgrupos de pacientes que pueden obtener mayores beneficios de esta estrategia de tratamiento y evaluar riesgos potenciales de su administración. Actualmente, la evidencia científica disponible es limitada y los estudios que han mostrado beneficio^{23,24} son pequeños, por lo que es necesario realizar más ensayos clínicos y con mayor población para validar estos resultados.

Otros

A continuación, se mencionan otras terapias que se han estudiado como potenciales tratamientos para EH, las cuales se resumen en la tabla 1.

Fármacos que modulan el microbioma intestinal

Probióticos. Son microorganismos vivos que restauran la microbiota intestinal. Actúan reduciendo la ureasa bacteriana, reduciendo la absorción de amonio y otras toxinas al modular el pH, además de modular la respuesta inmune.²⁵ Su efectividad fue evaluada en un metaanálisis de *Cochrane* de 2017, en el cual se les comparó (principalmente al compuesto VSL#3) contra ninguna intervención, placebo o lactulosa en pacientes con encefalopatía aguda o crónica. Se concluyó que esta estrategia pudiese contribuir a una mejoría en el grado de EH, mejorar la calidad de vida y reducir los niveles de amonio. No se observaron beneficios en mortalidad ni tampoco al compararlo contra lactulosa.²⁶ Actualmente su uso queda relegado a un rol adyuvante a las terapias convencionales.



Tabla 1. Nuevos blancos terapéuticos para el tratamiento de encefalopatía

Fármaco	Mecanismos de acción	Modelos en los que han sido evaluados	Eficacia
Albúmina	Acción antiinflamatoria (reducción de TNF-alfa e interleucina 6) Capacidad antioxidante	Ensayo clínico aleatorizado (ECA) vs. placebo (EH) ECA albúmina + lactulosa vs. lactulosa monoterapia (EH) ECA vs. placebo (EHM)	Sin efectos sobre EH, mejoría en mortalidad ²² Mejoría en resolución de EH y estancia hospitalaria ²³ Mejoría en función cognitiva y calidad de vida ²⁴
Terapias que modulan el microbioma			
Probióticos (VSL#3)	Suprimen la actividad de la ureasa bacteriana Reducen la absorción de amonio al reducir el pH intestinal Modulan la respuesta inmune y reducen la permeabilidad intestinal	Pacientes con encefalopatía aguda o crónica	Pueden mejorar la recuperación de un episodio de EH manifiesta Pueden mejorar la calidad de vida y los niveles de amonio Sin efecto en mortalidad
Trasplante de microbiota fecal	Mejoran la función de la microbiota intestinal	Modelos murinos Pacientes con cirrosis y encefalopatía recurrente Pacientes con cirrosis y encefalopatía manifiesta	Reducen hospitalizaciones, mejoran la cognición Pueden precipitar la infección por microorganismos resistentes
Fármacos que actúan sobre la inflamación periférica			
Inhibidores de TNF-alfa	Bloquea el efecto de TNF-alfa	Modelos murinos con falla hepática aguda Modelos murinos con EH aguda	Reduce la inflamación y restaura los niveles de los neurotransmisores Disminuye los niveles de amonio y de la activación de la microglia
Fármacos que actúan sobre la neuroinflamación			
Inhibidores de la fosfodiesterasa 5	Inhiben la fosfodiesterasa 5	Modelos murinos con EH aguda	Restaura la activación de la microglia y de los astrocitos Mejoría en pruebas de memoria, orientación espacial y conductual
Fármacos que restauran la neurotransmisión			
Golexonolona	Modulador alostérico negativo del receptor GABA-A	Modelos murinos con hiperamonemia Pacientes con EH mínima	Restauración de la coordinación motora Mejoría en pruebas neurocognitivas

Modificado de: Balzano T, Llansola M, Arenas YM, *et al.* Hepatic encephalopathy: investigational drugs in preclinical and early phase development. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2023; 32: 11: 1055-1069. Doi: 10.1080/13543784.2023.2277386.

Fármacos inmunosupresores

Los cambios en el sistema inmune y la inflamación sistémica juegan un papel importante en la fisiopatología de la EH. Los principales fármacos estudiados en modelos preclínicos de encefalopatía hepática para modular esta vía fisiopatológica son los inhibidores de TNF-alfa.

Inhibidores de TNF-alfa. Tanto el infliximab como el etanercept han demostrado reducir los niveles de inflamación periférica, la neuroinflamación, la activación de la neuroglia y normalizan los niveles de la neurotransmisión GABA-érgica.^{27,28,29} Esto se ve traducido en una mejor coordinación motora, mejoría en la memoria y el aprendizaje visoespacial en modelos murinos de EH



aguda y crónica. La evidencia preclínica de estos fármacos los posiciona como una opción terapéutica útil.³⁰

Fármacos que modulan la neuroinflamación

Inhibidores de fosfodiesterasa 5. Tanto el sildenafil como el tadalafil son fármacos utilizados en la práctica clínica para el tratamiento de la disfunción eréctil, crecimiento prostático e hipertensión pulmonar. Su uso en estas otras indicaciones ha permitido demostrar su seguridad en pacientes con hepatopatía avanzada.³⁰ Recientemente, en modelos murinos, se ha demostrado que ambos fármacos reducen la neuroinflamación, normalizando la activación de la neuroglia, los niveles de GABA, de receptores de NMDA y reducen los niveles de IL-1beta y TNF-alfa. Clínicamente esto se ve reflejado en mejores niveles de aprendizaje espacial y capacidad de memoria.³⁰⁻³² Debido a la evidencia de seguridad dada por sus otras indicaciones, se proponen como opciones terapéuticas atractivas a estudiar en modelos humanos.

Fármacos que alteran la neurotransmisión

La golexonolona es una molécula esteroidea que modula el receptor de GABA-A que ha demostrado mejorar la coordinación motora y el aprendizaje espacial en modelos murinos.³³ Recientemente, su seguridad fue evaluada en un ensayo clínico aleatorizado de 45 pacientes con cirrosis en donde demostró ser seguro y bien tolerado, además de mejorar la somnolencia diurna y mostrar cambios benéficos en el electroencefalograma en los pacientes estudiados.³⁴ Sin embargo, se requieren ensayos clínicos con una población mayor antes de poder ser recomendada como tratamiento de la EH.

Conclusiones

La EH es una entidad clínica compleja y con una fisiopatología multisistémica, por lo que se han estudiado múltiples vías que pudieran ser susceptibles de tratarse para mejorar esta manifestación. Hasta el momento todas las terapias evaluadas no tienen la encefalopatía como una indicación primaria; sin embargo, cada vez se irá generando más evidencia para posicionarlas dentro de nuestro arsenal terapéutico.

Referencias bibliográficas

1. Häussinger D, Dhiman RK, Felipo V, *et al.* Hepatic encephalopathy. *Nat Rev Dis Primers* 2022; 8 (1): 43. Doi: 10.1038/s41572-022-00366-6.

- Palomero-Gallagher N, Zilles K. Neurotransmitter receptor alterations in hepatic encephalopathy: a review. *Arch Biochem Biophys* 2013; 536 (2): 109-121. Doi: 10.1016/j.abb.2013.02.010.
- Albrecht J, Norenberg MD. Glutamine: a Trojan horse in ammonia neurotoxicity. *Hepatology* 2006; 44 (4): 788-794. Doi: 10.1002/hep.21357. PMID: 17006913.
- Häussinger D, Butz M, Schnitzler A, *et al.* Pathomechanisms in hepatic encephalopathy. *Biol Chem* 2021; 402 (9): 1087-1102. Doi: 10.1515/hsz-2021-0168.
- Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, *et al.* Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of Clostridioides difficile Infection in Adults. *Clin Infect Dis* 2021; 73 (5): e1029-e1044. Doi: 10.1093/cid/ciab549.
- Qin N, Yang F, Li A, *et al.* Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature* 2014; 513 (7516): 59-64. Doi: 10.1038/nature13568.
- Trebicka J, Macnaughtan J, Schnabl B, *et al.* The microbiota in cirrhosis and its role in hepatic decompensation. *J Hepatol* 2021; 75 (Suppl 1): S67-S81. Doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.013.
- Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, *et al.* Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol* 2014; 60 (5): 940-947. Doi: 10.1016/j.jhep.2013.12.019.
- Bajaj JS, Kassam Z, Fagan A, *et al.* Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: A randomized clinical trial. *Hepatology* 2017; 66 (6): 1727-1738. Doi: 10.1002/hep.29306.
- Bajaj JS, Salzman NH, Acharya C, *et al.* Fecal Microbial Transplant Capsules Are Safe in Hepatic Encephalopathy: A Phase 1, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Hepatology* 2019; 70 (5): 1690-1703. Doi: 10.1002/hep.30690. Epub 2019 Jun 18.
- Bajaj JS, Fagan A, Gavis EA, *et al.* Long-term Outcomes of Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology* 2019; 156 (6): 1921-1923.e3. Doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.033.
- Naldi M, Baldassarre M, Domenicali M, *et al.* Structural and functional integrity of human serum albumin: Analytical approaches and clinical relevance in patients with liver cirrhosis. *J Pharm Biomed Anal* 2017; 144: 138-153. Doi: 10.1016/j.jpba.2017.04.023. Epub 2017 Apr 18.
- Trebicka J, Garcia-Tsao G. Controversies regarding albumin therapy in cirrhosis. *Hepatology* 2023. Doi: 10.1097/HEP.0000000000000521.



14. Duran-Güell M, Flores-Costa R, Casulleras M, *et al.* Albumin protects the liver from tumor necrosis factor α -induced immunopathology. *FASEB J* 2021; 35 (2): e21365. Doi: 10.1096/fj.202001615RRR.
15. Fernández J, Clària J, Amorós A, *et al.* Effects of Albumin Treatment on Systemic and Portal Hemodynamics and Systemic Inflammation in Patients With Decompensated Cirrhosis. *Gastroenterology* 2019; 157 (1): 149-162. Doi: 10.1053/j.gastro.2019.03.021.
16. Carballal S, Radi R, Kirk MC, *et al.* Sulfenic acid formation in human serum albumin by hydrogen peroxide and peroxyxynitrite. *Biochemistry* 2003; 42 (33): 9906-14. Doi: 10.1021/bi027434m.
17. Nagumo K, Tanaka M, Chuang VT, *et al.* Cys34-cysteinylated human serum albumin is a sensitive plasma marker in oxidative stress-related chronic diseases. *PLoS One* 2014; 9 (1): e85216. Doi: 10.1371/journal.pone.0085216.
18. Cabrera-Pastor A, Llansola M, Montoliu C, *et al.* Peripheral inflammation induces neuroinflammation that alters neurotransmission and cognitive and motor function in hepatic encephalopathy: Underlying mechanisms and therapeutic implications. *Acta Physiol (Oxf)* 2019; 226 (2): e13270. Doi: 10.1111/apha.13270.
19. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, *et al.* ANSWER Study Investigators. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *Lancet* 2018; 391 (10138): 2417-2429. Doi: 10.1016/S0140-6736(18)30840-7.
20. Di Pascoli M, Fasolato S, Piano S, *et al.* Long-term administration of human albumin improves survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Int* 2019; 39 (1): 98-105. Doi: 10.1111/liv.13968.
21. Solà E, Solé C, Simón-Talero M, *et al.* Midodrine and albumin for prevention of complications in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. A randomized placebo-controlled trial. *J Hepatol* 2018; 69 (6): 1250-1259. Doi: 10.1016/j.jhep.2018.08.006.
22. Simón-Talero M, García-Martínez R, Torrens M, *et al.* Effects of intravenous albumin in patients with cirrhosis and episodic hepatic encephalopathy: a randomized double-blind study. *J Hepatol* 2013; 59 (6): 1184-1192. Doi: 10.1016/j.jhep.2013.07.020.
23. Sharma BC, Singh J, Srivastava S, *et al.* Randomized controlled trial comparing lactulose plus albumin versus lactulose alone for treatment of hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32 (6): 1234-1239. Doi: 10.1111/jgh.13666.
24. Fagan A, Gavis EA, Gallagher ML, *et al.* A double-blind randomized placebo-controlled trial of albumin in outpatients with hepatic encephalopathy: HEAL study. *J Hepatol* 2023; 78 (2): 312-321. Doi: 10.1016/j.jhep.2022.09.009.
25. Rocco A, Sgamato C, Compare D, *et al.* Gut Microbes and Hepatic Encephalopathy: From the Old Concepts to New Perspectives. *Front Cell Dev Biol* 2021; 9: 748253. Doi: 10.3389/fcell.2021.748253.
26. Dalal R, McGee RG, Riordan SM, *et al.* Probiotics for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; Issue 2 (Art No): CD008716. DOI: 10.1002/14651858.CD008716.pub3. Accessed 09 January 2024.
27. Dadsetan S, Balzano T, Forteza J, *et al.* Infliximab reduces peripheral inflammation, neuroinflammation, and extracellular GABA in the cerebellum and improves learning and motor coordination in rats with hepatic encephalopathy. *J Neuroinflammation* 2016; 13: 245. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0710-8>.
28. Dadsetan S, Balzano T, Forteza J, *et al.* Reducing Peripheral Inflammation with Infliximab Reduces Neuroinflammation and Improves Cognition in Rats with Hepatic Encephalopathy. *Front Mol Neurosci* 2016; 9: 106. Doi: 10.3389/fnmol.2016.00106.
29. Chastre A, Bélanger M, Beauchesne E, *et al.* Inflammatory Cascades Driven by Tumor Necrosis Factor-Alpha Play a Major Role in the Progression of Acute Liver Failure and Its Neurological Complications. *PLoS ONE* 2012; 7 (11): e49670. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049670>.
30. De França M, Ramos R, Oliveira W, *et al.* Tadalafil restores long-term memory and synaptic plasticity in mice with hepatic encephalopathy. *Toxicology and Applied Pharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.114673>.
31. Hernandez-Rabaza V, Agusti A, Cabrera-Pastor A, *et al.* Sildenafil reduces neuroinflammation and restores spatial learning in rats with hepatic encephalopathy: underlying mechanisms. *J Neuroinflammation* 2015; 12: 195. <https://doi.org/10.1186/s12974-015-0420-7>.
32. Agusti A, Hernández-Rabaza V, Balzano T, *et al.* Sildenafil reduces neuroinflammation in cerebellum, restores GABAergic tone, and improves motor in-coordination in rats with hepatic encephalopathy. *CNS Neurosci Ther* 2017; 23: 386-394. <https://doi.org/10.1111/cns.12688>.
33. Johansson M, Agusti A, Llansola M, *et al.* GR3027 antagonizes GABA receptor-potentiating neurosteroids and restores



spatial learning and motor coordination in rats with chronic hyperammonemia and hepatic nencephalopathy. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 2015; 309 (5): G400-G409. Doi:10.1152/ajpgi.00073.2015.

34. Balzano Ti, Llansola M, Arenas YM, *et al.* Hepatic encephalopathy: investigational drugs in preclinical and early phase development. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2023; 32: 11: 1055-1069. Doi: 10.1080/13543784.2023.2277386.





Capítulo 27

Astrocito: órgano de choque,
pilar en la osmorregulación

27. Astrocito: órgano de choque, pilar en la osmorregulación

Dr. Aldo Torre Delgadillo

Investigador Invitado. Unidad de Hepatología, Hospital General "Dr. Eduardo Liceaga"
Unidad de Gastroenterología, Centro Médico ABC

Abreviaturas

SNC: Sistema nervioso central; NMDA: N-metil-D-aspartato; ON: Óxido nítrico; EH: Encefalopatía hepática; ATP: Adenosin trifosfato; AQP4: Acua-porina 4; BHE: Barrera hemato encefálica; IL-1: Interleucina 1; IL-6: Interleucina 6; FNT α : Factor de necrosis tumoral α ; HO-1: Heme oxigenasa 1.

Introducción

Los astrocitos son esenciales en el sistema nervioso central (SNC).¹ Están implicados tanto en funciones fisiológicas como patológicas. Su nombre proviene de la raíz griega "astro" que significa estrella, forma parte de la neuroglia y es reconocido como un elemento celular de la misma.²

En el pasado el término neuroglia se atribuía a las células de soporte del SNC, definición que sigue siendo utilizada en la actualidad. El término astrocito fue descrito inicialmente por Mihaly von Lenhossek en 1895, debido a la apariencia característica de los astrocitos (estrellas),³ situación que fue posteriormente caracterizada de manera magistral por Ramon y Cajal y Camillo Golgi,⁴ estableciendo que el astrocito tenía manifestaciones estrelladas pero de morfología diferente.

En la actualidad sabemos que la función del astrocito es mucho más que de soporte, siendo la célula glial clave y el componente celular más importante del SNC. En humanos se estima que en

algunas regiones cerebrales 25-50% del volumen total tisular está compuesto por astrocitos.⁵

Los astrocitos se dividen en dos subtipos principales: protoplasmáticos y fibrosos. Los protoplasmáticos tienen múltiples ramificaciones troncales, las cuales se dividen en numerosas proyecciones más finas, predominan en la sustancia gris, mientras que los astrocitos filamentosos son los más numerosos, predominan en la sustancia blanca y tienen proyecciones más prolongadas.⁶

Funciones del astrocito

Su función principal es servir como soporte estructural de las células.⁷ Actualmente se sabe que los astrocitos están involucrados en varias funciones del SNC como el procesamiento y la transmisión de circuitos neuronales,⁸ jugando un rol esencial en la formación, función y eliminación de la sinapsis. Los astrocitos fibrosos usan sus proyecciones para comunicar con los nodos de Ranvier, y las proyecciones de los astrocitos protoplasmáticos unen dichas sinapsis, con lo cual interactúan y unen células vecinas, tienen contacto con los vasos sanguíneos, están involucrados en el mantenimiento y la nutrición del microambiente neuronal, y ayudan a guiar la migración neuronal, desarrollo y soporte de las neuronas (tabla 1).⁹

Tabla 1. Funciones del astrocito

1. Mantenimiento de la barrera hemato-encefálica
2. Respuesta del astrocito a insultos en el SNC
3. Formación de proteínas de matriz extracelular y moléculas de adhesión
4. Participación en la angiogénesis
5. Neurotransmisión
6. Regulación del metabolismo energético y microambiente del SNC
7. Rol en la respuesta inmune y fagocitosis
8. Rol en la migración neuronal
9. Rol en la detoxificación, exocitosis de macromoléculas y funciones neuroendocrinas
10. Protección cerebral del estrés oxidativo
11. Producción de factores neurotróficos



Regulación del metabolismo energético del SNC y microambiente

Los astrocitos son el mayor sitio de acumulación de glucógeno, siendo el mayor acúmulo en las zonas de mayor densidad sináptica. Las reservas de glucógeno son usadas para mantener la actividad neuronal durante episodios de hipoglicemia. Cuando hay interacción o contacto entre los vasos sanguíneos y axones a los nódulos de Ranvier, neuronas y sinapsis, los astrocitos procesan la captación de glucosa de los vasos sanguíneos generando energía neuronal mayormente en la sustancia blanca.¹⁰

Asimismo, los astrocitos están relacionados en la regulación del pH y osmolaridad en el SNC. Los cambios en el microambiente cerebral son controlados por la osmorregulación a nivel del astrocito.¹¹ Con lo anterior podemos resumir que los astrocitos mantienen el ambiente extracelular regulando el pH, ayudando a la actividad enzimática de la anhidrasa carbónica, y conteniendo el influjo de los iones de potasio, calcio, sodio, cloro y bicarbonato.¹²

Respuesta del astrocito al insulto

Numerosas condiciones o insultos en el astrocito generan edema astrocitario. En los pacientes con encefalopatía hepática (EH) la hiperamonemia es el principal insulto, pero a su vez las variaciones en la glucosa, isquemia, hipoxia, infecciones, hiponatremia, medicamentos provocan un efecto sinérgico y aditivo sobre el mismo.¹³ La hiperamonemia en el cerebro se asocia con disturbios en el metabolismo cerebral llevando a una cascada de inflamación y estrés oxidativo.¹⁴ Los cambios en los osmolitos cerebrales a nivel astrocitario se conocen como osmorregulación. La hiperamonemia condiciona un aumento en la osmolaridad intracelular producto de la generación de glutamina que es conjuntamente con el glutamato las sustancias producidas por la detoxificación del amonio en el astrocito mediante la glutamin sintetasa. El aumento en las concentraciones de glutamina conlleva la liberación de mio-inositol para mantener la integridad del astrocito. En un momento dato este balance se pierda y se genera edema cerebral de bajo grado, con la consecuente EH, alteraciones en el citoesqueleto del astrocito, inflamación, estrés oxidativo, alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral y en la energía cerebral (figura 1).¹⁵

Edema astrocitario

El edema cerebral de los pacientes con insuficiencia hepática aguda es citotóxico, mientras que en los pacientes con encefalopatía

hepática producto de daño hepático crónico es edema cerebral de bajo grado.

Sabemos que la hiperamonemia condiciona un incremento en las concentraciones de glutamina. El incremento en los niveles de glutamina a nivel mitocondrial induce a alteraciones en la permeabilidad mitocondrial con la generación de radicales libres, llevando a disfunción mitocondrial y edema celular.¹⁶

El amonio exacerba el estrés oxidativo y nitrosativo por activación de los receptores de N-metil-D-Aspartato (NMDA). El incremento en el amonio a nivel tisular cerebral lleva a un aumento en los receptores de NMDA, con el consecuente incremento en el calcio intracelular, depolarización neuronal e incremento en el glutamato astrocitario. El incremento en el influjo de calcio se une a calmodulina, llevando a la activación de la sintetasa de óxido nítrico, con el aumento en la producción del mismo y consecuente estrés oxidativo.¹⁷

Estrés oxidativo

Seguido al incremento del amonio, el estrés oxidativo y nitrosativo juegan un rol esencial en el edema astrocitario y en la patogénesis de la EH.¹⁸ Súper óxido y ON se conocen como especies reactivas de oxígeno, y especies reactivas de nitrógeno, alterando el volumen de las células, afectando las proteínas de membrana y lípidos, cambiando la permeabilidad de membrana y disfunción mitocondrial.

Pero quizá el efecto más significativo del estrés oxidativo es la inducción de la disfunción mitocondrial, lo cual incrementa la permeabilidad de la membrana interna de la mitocondria, incrementando el influjo de calcio mitocondrial, con colapso interno, edema mitocondrial, fosforilación oxidativa defectuosa, alteración en la producción de ATP y mayor producción de radicales libres de oxígeno.¹⁹

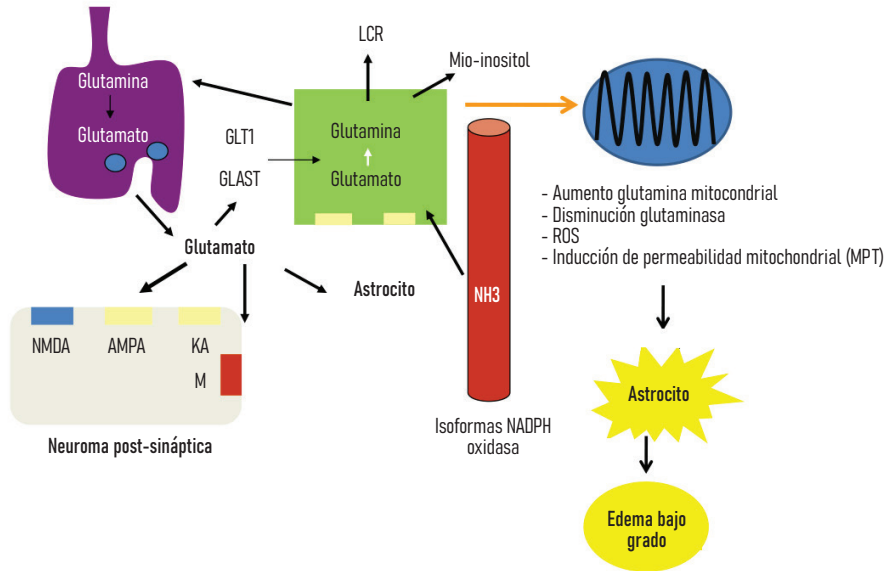
Por último, la inducción de la disfunción mitocondrial incrementa la expresión de los receptores de acuaporina 4 (AQP4). La expresión de estos receptores en el astrocito favorece el influjo de agua intracelular y el posterior edema astrocitario.²⁰

Depleción de energía

El proceso energético a nivel cerebral implica la actividad de transportadores, bombas e intercambio. Los astrocitos con hiperamonemia muestran disminución en los niveles de ATP.²¹ El amonio incrementa la actividad de los receptores NMDA, lo cual afecta el volumen celular no sólo a través del estrés



Figura 1. Respuesta del astrocito al insulto



oxidativo-nitrosativo, sino también por disminución en las reservas de ATP intracelular. Adicionalmente la elevación del amonio incrementa la actividad de la Na K ATPasa por disminución en la proteína C quinasa, llevando a depleción de ATP en los astrocitos.²²

Canales de acuaporinas

Los canales de acuaporina se encuentran en la superficie del astrocito, siendo los acuaporina 4 los principalmente expresados (AQP4). En condiciones hipo-osmóticas, los astrocitos evitan el excesivo edema mediante la osmorregulación (glutamina/mio-inositol), mecanismo encaminado a disminuir el volumen del astrocito.²³ La alta expresión de AQP4 en los astrocitos favorecido por la hiperamonemia los hace más propensos al edema cerebral de bajo grado,²⁴ llevando a incremento en los niveles de lactato y acidosis. La reducción del pH intracelular es otro factor que incrementa la AQP4 en el astrocito incrementando aún más el edema celular.²⁵

Inflamación

Actualmente la inflamación al igual que la hiperamonemia juegan un rol predominante en el edema del astrocito, teniendo

un efecto sinérgico. Numerosos estudios han mostrado que las citocinas inflamatorias contribuyen a la patogénesis de la EH e incrementan la presión intracraneal. Shawcross demostró que la respuesta inflamatoria sistémica exagera el efecto neuropsiquiátrico del amonio en los pacientes con cirrosis,²⁶ siendo las citocinas mayormente involucradas la IL-1, IL-6 y el FNT α .

La disminución en la motilidad gastrointestinal, la secreción de ácido y la disminución de la Ig A a nivel del lumen intestinal en los pacientes con cirrosis, lleva sobrepopulación bacteriana, exacerbando la respuesta del amonio y endotoxinas a nivel sistémico potenciando aún más la inflamación.²⁷ Cuando la inflamación es persistente se provocan cambios en la barrera hematoencefálica (BHE), potenciando el tiempo de contacto del amonio con la misma, con incremento en la respuesta de neutrófilos y estrés oxidativo en el cerebro.²⁸

Senescencia del astrocito

El amonio contribuye a la fisiopatología del edema astrocitaro induciendo senescencia e inhibiendo su proliferación celular. Un incremento en la expresión del RNAm de los genes de pacientes con EH se ha demostrado,²⁹ manifestando inhibición de factores

de proliferación, así como factor de crecimiento epidérmico y factor neurotrófico cerebral. El amonio causa senescencia del astrocito a través de la NADPH oxidasa y la sobrerregulación de la hemoxiogensa1 (HO-1).³⁰

Conclusión

Los astrocitos en el SNC tienen múltiples funciones. Su rol en la EH es totalmente comprobado siendo la célula *buffer* más importante a través de un mecanismo reconocido como osmorregulación, mediante el cual trata de mantener la presión intracelular y evitar el edema celular de bajo grado con la presencia de EH clínicamente evidente.

Asimismo, las funciones del astrocito se encuentran relacionadas con migración neuronal, estabilidad de la BHE, angiogénesis, neurotransmisión, respuesta inmune y protección al daño por estrés oxidativo.

Referencias bibliográficas

1. Montgomery DL. Astrocytes: form, functions, and roles in disease. *Vet Pathol* 1994; 31: 145-167.
2. Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol* 2010; 119: 7-35.
3. Nimmerjahn A. Astrocytes going live: advances and challenges. *J Physiol* 2009; 587: 1639-1647.
4. Bedner P, Jabs R, et al. Properties of human astrocytes and NG2 glia. *Glia* 2020; 68: 756-767.
5. Markiewicz I, Lukomska B. The role of astrocytes in the physiology and pathology of the central nervous system. *Acta Neurol Exp (Wars)* 2006; 66: 343-358.
6. De Majo M, Koontz M, Rowitch D, et al. An update on human astrocytes and their role in development and disease. *Glia* 2020; 68: 685-704.
7. Horner PJ, Palmer TD. New roles for astrocytes: the nightlife of an 'astrocyte'. *La vida local! Trends Neurosci* 2003; 26: 597-603.
8. Verkhratsky A. Physiology of neuronal-glia networking. *Neurochem Int* 2010; 57: 332-343.
9. Foo LC, Allen NJ, Bushong EA, et al. Development of a method for the purification and culture of rodent astrocytes. *Neuron* 2011; 71: 799-811.
10. Rose CF, Verkhratsky A, Parpura V. Astrocyte glutamine synthetase: pivotal in health and disease. *Biochem Soc Trans* 2013; 41: 1518-1524.
11. Hamby ME, Sofroniew MV. Reactive astrocytes as therapeutic targets for CNS disorders. *Neurotherapeutics* 2010; 7: 494-506.

12. Herculano-Houzel S. The glia/neuron ratio: how it varies uniformly across brain structures and species and what that means for brain physiology and evolution. *Glia* 2014; 62: 1377-1391.
13. Souto PA, Marcotegui AR, Orbea L, et al. Hepatic encephalopathy: Ever closer to its big bang. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 9251-9256.
14. Quero JC, Hartmann IJ, Meulstee J, et al. The diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis using neuropsychological tests and automated electroencephalogram analysis. *Hepatology* 1996; 24: 556-560.
15. Elmariah SB, Oh EJ, Hughes EG, et al. Astrocytes regulate inhibitory synapse formation via Trk-mediated modulation of postsynaptic GABAA receptors. *J Neurosci* 2005; 25: 3638-3650.
16. Jayakumar AR, Liu M, Moriyama M, et al. Na-K-Cl Cotransporter-1 in the mechanism of ammonia-induced astrocyte swelling. *J Biol Chem* 2008; 283: 33874-33882.
17. Kosenko E, Kaminsky Y, Stavroskaya IG, et al. Alteration of mitochondrial calcium homeostasis by ammonia-induced activation of NMDA receptors in rat brain in vivo. *Brain Res* 2000; 880: 139-146.
18. Gorg B, Bidmon HJ, Keitel V, et al. Inflammatory cytokines induce protein tyrosine nitration in rat astrocytes. *Arch Biochem Biophys* 2006; 449: 104-114.
19. Zoratti M, Szabo I, De Marchi U. Mitochondrial permeability transitions: how many doors to the house? *Biochim Biophys Acta* 2005; 1706: 40-52.
20. Rama Rao KV, Chen M, Simard JM, et al. Increased aquaporin-4 expression in ammonia-treated cultured astrocytes. *Neuroreport* 2003; 14: 2379-2382.
21. Haghghat N, McCandless DW. Effect of ammonium chloride on energy metabolism of astrocytes and C6-glioma cells *in vitro*. *Metab Brain Dis* 1997; 12: 287-298.
22. Kosenko E, Kaminsky Y, Grau E, et al. Brain ATP depletion induced by acute ammonia intoxication in rats is mediated by activation of the NMDA receptor and Na⁺,K⁽⁺⁾-ATPase. *J Neurochem* 1994; 63: 2172-2178.
23. Ordaz B, Tuz K, Ochoa LD, et al. Osmolytes and mechanisms involved in regulatory volume decrease under conditions of sudden or gradual osmolarity decrease. *Neurochem Res* 2004; 29: 65-72.
24. Rama Rao KV, Chen M, Simard JM, et al. Increased aquaporin-4 expression in ammonia-treated cultured astrocytes. *Neuroreport* 2003; 14: 2379-2382.



25. Morishima T. Lactic acid increases aquaporin 4 expression on the cell membrane of cultured rat astrocytes. *Neurosci Res* 2008; 61: 18-26.
26. Shawcross DL, Davies NA, Williams R, *et al*. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 40: 247-254.
27. Rai R, Saraswat VA, Dhiman RK. Gut microbiota: its role in hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol* 2015; 5: S29-S36.
28. Shawcross DL, Shabbir SS, Taylor NJ, *et al*. Ammonia and the neutrophil in the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology* (Baltimore, Md) 2010; 51: 1062-1069.
29. Görg B, Karababa A, Häussinger D. Hepatic Encephalopathy and Astrocyte Senescence. *J Clin Exp Hepatol* 2018; 8 (3): 294-300.
30. Oenarto J, Karababa A, Castoldi M, *et al*. Ammonia-induced miRNA expression changes in cultured rat astrocytes. *Sci Rep* 2016; 6: 18493.





Capítulo 28

Inflamación sistémica y su implicación
en la encefalopatía hepática

28. Inflamación sistémica y su implicación en la encefalopatía hepática

Dr. Issac Octavio Vargas Olmos

Medicina Interna, Centro Médico ABC

Dr. Aldo Torre Delgadillo

Gastroneurología, Centro Médico ABC

Durante los últimos años, numerosos estudios han demostrado que la inflamación y el amonio actúan sinérgicamente en la patogénesis de la encefalopatía hepática (EH), exacerbando las manifestaciones neuropsicológicas y se correlacionan con un mal pronóstico en pacientes con EH, ya sea secundaria a falla hepática aguda o cirrosis hepática descompensada.

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) es el resultado de la liberación y circulación de citocinas y mediadores proinflamatorios.

En pacientes con cirrosis, el SIRS puede exacerbar los síntomas de la EH, tanto en pacientes con EH mínima como clínicamente manifiesta.¹² La presencia y gravedad de EH mínima en pacientes con cirrosis son independientes de la gravedad de la enfermedad hepática y de la concentración plasmática de amonio; sin embargo, los niveles de marcadores de inflamación sistémica son significativamente mayores en pacientes con EH mínima en comparación con aquellos sin EH.³ Además, los grados crecientes de EH manifiesta se han asociado con el SIRS en pacientes cirróticos con EH de grados III-IV, aunque el grado de EH no se ha encontrado asociación con la concentración arterial de amonio.⁴

Por otro lado, el SIRS exacerba los efectos neuropsicológicos de la hiperamonemia inducida en pacientes cirróticos, lo que sugiere que la inflamación sistémica y sus mediadores pueden modular los efectos cerebrales de amonio en la cirrosis hepática.⁵

La neuroinflamación se define como una respuesta inflamatoria en el cerebro y se caracteriza por la activación microglial mediante la producción cerebral de citocinas proinflamatorias.⁶ Estas citocinas, ya sea individualmente o en combinación con amonio, inducen la inflamación de los astrocitos, lo que proporciona un potencial mecanismo para el edema cerebral a nivel neuronal.

El nivel de citocinas proinflamatorias y su patrón de distribución en la sangre proporcionan información sobre la actividad

funcional de diferentes tipos de células inmunocompetentes y la gravedad del proceso de inflamación. El predominio de las citocinas inflamatorias sobre las antiinflamatorias puede ser fisiopatológicamente responsable del desarrollo de la EH.

Se han observado niveles elevados de citocinas proinflamatorias en pacientes cirróticos con inflamación sistémica y SIRS. Estos mecanismos alteran las funciones cerebrales a través de la señalización proinflamatoria hígado-cerebro.⁶ En estudios de investigación básica de cultivos celulares de microglía, la hiperamonemia reguló positivamente el factor inflamatorio 1 del aloinjerto, marcador de activación microglial, que también se reguló positivamente en los cerebros de pacientes cirróticos con EH. Este hallazgo indica que el amonio y las citocinas inflamatorias pueden ayudar a activar la microglia e inducir una mayor neuroinflamación.

Se ha encontrado asociación entre los grados de EH con el puntaje de SIRS y niveles de neutrofilia; sin embargo, no se ha logrado establecer una asociación con la concentración arterial de amonio.¹ A nivel molecular, el SIRS manifiesta el fenotipo de una "tormenta de citocinas", en la que se producen niveles significativamente mayores de citocinas proinflamatorias, como TNF e interleucinas, debido a una lesión hepática y una infección local o sistémica.⁷

Otro factor que favorece una respuesta inflamatoria es la translocación bacteriana de organismos desde el intestino, lo que resulta en endotoxemia crónica. La translocación bacteriana puede activar citocinas proinflamatorias y neutrófilos a través de receptores tipo *Toll* y de quimiotaxis.^{8,9}

Las citoquinas proinflamatorias no pueden cruzar de manera directa la barrera hematoencefálica, por tanto, no pueden afectar directamente al cerebro. Sin embargo, las hipótesis actuales sugieren que la inflamación sistémica puede iniciar señales proinflamatorias desde el hígado lesionado al cerebro, a través del transporte activo indirecto de estas citocinas por la barrera hematoencefálica, la interacción de estas citocinas



con los órganos circunventriculares y la activación de neuronas aferentes del nervio vago.^{10,11} Cabe mencionar que la señalización proinflamatoria hígado-cerebro tiene la capacidad de activar la microglia en el parénquima cerebral, liberando así una amplia gama de citocinas y quimiocinas con propiedades proinflamatorias.¹² Asimismo, las células endoteliales vasculares son los componentes principales de la barrera hematoencefálica y estas células se activan en respuesta a la inflamación sistémica, induciendo así la liberación de diversos mediadores proinflamatorios en el cerebro.¹³ Por tanto, estos mecanismos pueden promover el desarrollo de neuroinflamación.

Evidencia reciente apunta a una relación sinérgica de inflamación e infección con amonio, tanto a nivel del cerebro como de neutrófilos.^{14,15} El amonio *in vitro* altera la quimiotaxis de los neutrófilos, la fagocitosis, la degranulación y el estrés oxidativo estimulado, lo que produce inflamación de ciertas células, incluidos los neutrófilos y los astrocitos.¹⁶

El estrés oxidativo tiene un papel importante en la toxicidad cerebral mediada por amonio y la patogénesis de la EH. El amonio induce una rápida oxidación del ARN en las células gliales, especialmente los astrocitos. La oxidación del ARN inducida por amonio en astrocitos cultivados puede modular la activación del receptor del ácido N-metil-D-aspartico (NMDA).^{17,18} Asimismo, la inflamación de los astrocitos inducida por hiperamonemia se considera ampliamente un mecanismo patogénico importante de la EH, y se ha descubierto que el TNF, la IL-1 y el interferón exacerbaban la inflamación de los astrocitos de una manera dependiente del estrés oxidativo.

Las infecciones son un precipitante bien establecido de la EH; sin embargo, los mecanismos involucrados no se comprenden completamente.^{19,20} Se conoce que los pacientes con cirrosis están funcionalmente inmunodeprimidos y son propensos a desarrollar infecciones.²¹ No está claro si las infecciones en sí o la respuesta inflamatoria exacerbaban la EH.

En la cirrosis hepática el crecimiento excesivo de bacterias gramnegativas, combinado con una alteración de la barrera intestinal y una disfunción inmunitaria, contribuyen a la translocación bacteriana del intestino al sistema circulatorio y pueden provocar inflamación sistémica.²² De manera similar, la gravedad de la EH mínima se correlacionó significativamente con los niveles séricos de TNF, IL-6 e IL-18, y las concentraciones séricas de IL-6 e IL-18 podrían ser útiles para identificar pacientes cirróticos con y sin EH mínima.

La encefalopatía asociada a sepsis se caracteriza por cambios en el estado mental y la actividad motora, que van desde el *delirium* hasta el coma. Hasta un tercio de los pacientes con sepsis tienen un nivel de conciencia alterado, lo que es un factor pronóstico independiente de mayor mortalidad. Las posibles causas de alteración neurológica incluyen alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral, metabolitos cerebrales y la liberación de mediadores inflamatorios. Es importante destacar que estos procesos ocurren sin la infección directa del tejido cerebral.^{23,24}

Durante un episodio de sepsis, las citocinas (15-20 kDa) no pueden difundirse a través de la barrera hematoencefálica y, por tanto, no pueden tener un efecto directo sobre las células neuronales. Sin embargo, el sistema inmunológico puede conducir a la producción de citoquinas proinflamatorias tanto en la periferia como en el sistema nervioso central. Estas citocinas proinflamatorias pueden inducir una respuesta a nivel cerebral que generar el transporte directo de las citocinas a través de la barrera hematoencefálica.²⁵

Entender el mecanismo de la inflamación en la fisiopatología de la EH, genera potencialmente implicaciones terapéuticas. Las posibles estrategias terapéuticas podrían incluir antibióticos, el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos, antagonistas de citoquinas proinflamatorias o sus receptores, antioxidantes, fármacos antiinflamatorios no esteroideos e hipotermia.²⁶ La modulación de la microbiota intestinal por probióticos es una estrategia emergente para reducir la translocación bacteriana de lipopolisacáridos (LPS) y otros activadores bacterianos de TLR.²⁷

La inflamación desempeña un papel fundamental en la patogénesis de la EH, y el reconocimiento y tratamiento tempranos de la respuesta inflamatoria pueden prevenir la aparición, retrasar la progresión y mejorar el pronóstico de la EH. En este contexto, se ha demostrado que la N-acetilcisteína (NAC) y la hipotermia modulan los mecanismos inflamatorios en pacientes con EH de paciente con falla hepática aguda, mientras que la minociclina y los antagonistas del TNF también pueden reducir la neuroinflamación en modelos animales. Por otro lado, los antagonistas del TNF y los inhibidores de p38 pueden mejorar la inflamación sistémica y la neuroinflamación en modelos animales experimentales de EH en pacientes con cirrosis. Sin embargo, los efectos terapéuticos de estas posibles terapias siguen siendo controvertidos.



Referencias bibliográficas

1. Shawcross DL, Wright G, Olde Damink SW, *et al.* Role of ammonia and inflammation in minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2007; 22: 125.
2. Shawcross DL, Davies NA, Williams R, *et al.* Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 40: 247.
3. Rama Rao KV, Jayakumar AR, Norenberg DM. Ammonia neurotoxicity: role of the mitochondrial permeability transition. *Metab Brain Dis* 2003; 18: 113.
4. Shawcross DL, Sharifi Y, Canavan JB, *et al.* Infection and systemic inflammation, not ammonia, are associated with Grade 3/4 hepatic encephalopathy, but not mortality in cirrhosis. *J Hepatol* 2011; 54: 640-649.
5. Shawcross DL, Davies NA, Williams R, *et al.* Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 40: 247-254.
6. Butterworth RF. The liver-brain axis in liver failure: neuroinflammation and encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 522-528.
7. Rolando N, Wade J, Davalos M, *et al.* The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology* 2000; 32: 734-739.
8. Bode C, Kugler V, Bode JC. Endotoxemia in patients with alcoholic and non-alcoholic cirrhosis and in subjects with no evidence of chronic liver disease following acute alcohol excess. *J Hepatol* 1987; 4: 8.
9. Stadlbauer V, Mookerjee RP, Wright GA, *et al.* Role of Toll-like receptors 2, 4, and 9 in mediating neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 296: G15.
10. Butterworth RF. The liver-brain axis in liver failure: neuroinflammation and encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 522-528.
11. Licinio J, Wong ML. Pathways and mechanisms for cytokine signaling of the central nervous system. *J Clin Invest* 1997; 100: 2941-2947.
12. Hinkerohe D, Smikalla D, Haghikia A, *et al.* Effects of cytokines on microglial phenotypes and astroglial coupling in an inflammatory coculture model. *Glia* 2005; 52: 85-97.
13. Saper CB. The dance of the perivascular and endothelial cells: mechanisms of brain response to immune signaling. *Neuron* 2010; 65: 4-6.
14. Wright G, Davies NA, Shawcross DL, *et al.* Endotoxemia produces coma and brain swelling in bile duct ligated rats. *Hepatology* 2007; 45: 1517.
15. Rodrigo R, Cauli O, Gomez-Pinedo U, *et al.* Hyperammonemia induces neuroinflammation that contributes to cognitive impairment in rats with hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2010; 139: 675.
16. Shawcross DL, Shabbir SS, Taylor NJ, *et al.* Ammonia and the neutrophil in the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology* 2010; 51: 1062.
17. Görg B, Qvartskhava N, Keitel V, *et al.* Ammonia induces RNA oxidation in cultured astrocytes and brain *in vivo*. *Hepatology* 2008; 48: 567.
18. Reinehr R, Görg B, Becker S, *et al.* Hypoosmotic swelling and ammonia increase oxidative stress by NADPH oxidase in cultured astrocytes and vital brain slices. *Glia* 2007; 55: 758.
19. Merli M, Lucidi C, Pentassuglio I, *et al.* Increased risk of cognitive impairment in cirrhotic patients with bacterial infections. *J Hepatol* 2013; 59: 243.
20. Villanueva C, Albillos A, Genescà J, *et al.* Bacterial infections adversely influence the risk of decompensation and survival in compensated cirrhosis. *J Hepatol* 2021; 75: 589.
21. Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur E, *et al.* Patients with acute on chronic liver failure display "sepsis-like" immune paralysis. *J Hepatol* 2005; 42: 195.
22. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2014; 60: 197-209.
23. Iacobone E, Bailly-Salin J, Polito A, *et al.* Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. *Crit Care Med* 2009; 37: S331.
24. Papadopoulos MC, Davies DC, Moss RF, *et al.* Pathophysiology of septic encephalopathy: a review. *Crit Care Med* 2000; 28: 3019.
25. Licinio J, Wong ML. Pathways and mechanisms for cytokine signaling of the central nervous system. *J Clin Invest* 1997; 100: 2941.
26. Monfort P, Cauli O, Montoliu C, *et al.* Mechanisms of cognitive alterations in hyperammonemia and hepatic encephalopathy: therapeutic implications. *Neurochem Int* 2009; 55: 106.
27. Görg B, Schliess F, Häussinger D. Osmotic and oxidative/nitrosative stress in ammonia toxicity and hepatic encephalopathy. *Arch Biochem Biophys* 2013; 536: 158.





Capítulo 29

Encefalopatía hepática en ACLF:
¿Mismo comportamiento? ¿Mismo abordaje?

29. Encefalopatía hepática en ACLF: ¿Mismo comportamiento? ¿Mismo abordaje?

Dra. Nalú Navarro Álvarez^{1,2,3}

Dr. Carlos Pérez Monter¹ (†)

¹Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Departamento de Gastroenterología, Ciudad de México

²Universidad Panamericana School of Medicine, Campus México, Ciudad de México

³Department of Surgery, University of Colorado Anschutz Medical Campus, Denver, CO

Introducción

Descripción general de la insuficiencia hepática aguda sobre crónica

La insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF, por sus siglas en inglés) es una condición crítica que surge en pacientes con enfermedad hepática crónica cuando experimentan un deterioro súbito en la función hepática tras un insulto agudo.¹ Este síndrome se caracteriza por una elevada tasa de mortalidad a corto plazo debido a la rápida progresión de la falla hepática y al desarrollo de falla orgánica múltiple.¹⁻⁶ La definición de ACLF varía considerablemente a nivel mundial, reflejando diferencias en la percepción clínica y los enfoques de tratamiento entre diversas regiones.^{7,8} Se han propuesto diferentes criterios para definir ACLF,² siendo los propuestos por el *European Association for the Study of the Liver-Chronic Liver Failure (EASL-CLIF) Consortium*, comúnmente utilizados y mostrando un buen rendimiento pronóstico.⁹ A pesar de la falta de una definición universalmente aceptada para estudios epidemiológicos, ACLF es cada vez más reconocida como un contribuyente significativo a la carga global de la enfermedad hepática.¹⁰

El desarrollo de ACLF se asocia con insultos tanto hepáticos como extrahepáticos, que pueden precipitar el deterioro agudo de la función hepática en pacientes con enfermedad hepática crónica preexistente.^{6,11} Estos pacientes tienen una elevada tasa de mortalidad a corto plazo que va de 15-89% en los primeros 28 días.³ La fisiopatología de ACLF implica una compleja interacción de factores como mediadores de inflamación, alteraciones del microbioma y respuestas inmunes, que llevan al desarrollo de inflamación sistémica y el subsecuente desarrollo de falla orgánica múltiple^{2,3} con una rápida progresión, lo que complica el manejo de esta compleja condición.¹²⁻¹⁴

La identificación y el manejo de dichas fallas son un componente crítico para mejorar los resultados de los pacientes y reducir las tasas de mortalidad.² Existen herramientas pronósticas como el puntaje (*Chronic Liver Failure Consortium Acute-on-Chronic Liver Failure*) CLIF-C ACLF,

las cuales han sido desarrolladas para evaluar la severidad de las diferentes fallas y predecir la mortalidad en pacientes con ACLF.²

El trasplante de hígado ha sido destacado como una opción de tratamiento crucial para ACLF, enfatizando la severidad y complejidad de este síndrome.¹⁵ El manejo de ACLF requiere un enfoque integral que aborde tanto la función hepática como la falla de los diferentes órganos extrahepáticos asociados para mejorar los resultados y las tasas de supervivencia de los pacientes.

Descripción general de la encefalopatía hepática

La encefalopatía hepática (EH) es un síndrome neuropsiquiátrico complejo caracterizado por un espectro de alteraciones neurológicas y cognitivas, que van desde cambios sutiles en el estado mental hasta alteraciones profundas en la conciencia y el comportamiento.^{16,17} Ocurre como una complicación de la disfunción hepática, particularmente en el contexto de cirrosis o falla hepática aguda, aunque también puede surgir en otras enfermedades hepáticas.¹⁷

La EH es una complicación importante y causa de muerte en pacientes con cirrosis. La EH surge principalmente debido a la incapacidad del hígado para eliminar adecuadamente las toxinas de la sangre, lo que lleva a la acumulación de neurotoxinas, como en el cerebro amonio,^{18,19} provocando la hinchazón de los astrocitos, estrés oxidativo y alteraciones en el metabolismo de los neurotransmisores, lo que interrumpe la función neurológica normal.²⁰

La EH puede clasificarse basándose en varios factores incluyendo su causa subyacente,^{16,21} su severidad y su curso temporal.^{16,22} La clasificación tiene como objetivo ayudar en el diagnóstico, manejo y pronóstico de HE:

• Causa subyacente²¹

Tipo A. EH asociada con falla hepática aguda.

Tipo B. EH debido a *bypass* o derivación porto-sistémica sin enfermedad hepática intrínseca.

Tipo C. EH asociada a cirrosis e hipertensión portal o derivaciones porto-sistémicas.



• Severidad

La severidad de EH a menudo se describe utilizando los criterios de *West-Haven*,¹⁶ que categoriza la EH en grados basados en el nivel de alteración de la conciencia y de los síntomas neurológicos:

Grado 0. Subclínica: EH mínima sin signos clínicos obvios pero con déficits cognitivos leves y anomalías psicomotoras detectables en pruebas neuropsiquiátricas.

Grado 1. Confusión leve, euforia o depresión, disminución de la atención, irritabilidad, patrón de sueño alterado.

Grado 2. Letargo o apatía, desorientación, cambio de personalidad obvio, comportamiento inapropiado.

Grado 3. Somnoliento, pero reacciona al ser estimulado, desorientación grave, comportamiento extraño.

Grado 4. Coma con o sin respuesta a estímulos dolorosos.

• Curso temporal¹²

EH episódica. Caracterizada por episodios distintos de disfunción neurológica; puede clasificarse aún más como espontánea o precipitada.

EH persistente. Síntomas continuos de EH que están siempre presentes.

EH mínima (MHE). También conocida como EH encubierta, donde los pacientes no exhiben signos clínicos obvios pero tienen deficiencias cognitivas detectables en pruebas neuropsicológicas.

• Contexto clínico²²

EH aguda. Aparición rápida, a menudo en el contexto de falla hepática aguda, y requiere atención médica inmediata.

EH crónica. Se desarrolla gradualmente, típicamente en pacientes con cirrosis e hipertensión portal. Puede fluctuar en severidad con el tiempo.

Comprensión de la EH en el contexto de ACLF

La EH representa una complicación crítica en ACLF, destacándose como una falla orgánica significativa en este síndrome.¹⁸ La EH adquiere un valor pronóstico importante dentro del ACLF, especialmente debido a la relación encontrada entre el edema cerebral intercelular y la severidad de la EH,²³ así como con la hemorragia intracraneal (ICH).²⁴

En el contexto de ACLF, la aparición de HE, particularmente en estados avanzados (grados 3-4), se identifica como un indicador robusto de un alto riesgo de mortalidad a corto plazo, resaltando su relevancia para evaluar tanto la gravedad como el pronóstico futuro de ACLF.^{18,25}

Los pacientes de ACLF que experimentan EH tienen, en general, un pronóstico más adverso en comparación con aquellos

que no la desarrollan.²⁶ Esta situación se debe, en gran medida, a la reducida capacidad del hígado para procesar y eliminar sustancias tóxicas como el amoníaco. La concentración elevada de amoníaco en la sangre se convierte en un marcador clave, no sólo de la presencia y gravedad de la EH, sino también de la progresión del ACLF y su asociado riesgo de mortalidad.²⁷ Por tanto, en pacientes con ACLF, un manejo efectivo del amoníaco reduce los riesgos de EH y mejora los resultados generales.²⁸

Además, en pacientes con ACLF, la insuficiencia hepática —a menudo agravada por la inflamación sistémica— deteriora aún más la barrera hematoencefálica, permitiendo que más toxinas afecten al cerebro y fomenten el desarrollo de EH.²⁹ El grado de disfunción hepática se correlaciona directamente tanto con la probabilidad como con la intensidad de la EH, donde cuanto mayor es el daño hepático, mayor es la probabilidad y severidad de los problemas neurológicos.

Propósito y alcance del capítulo del libro

En este capítulo exploraremos la compleja interacción entre la EH y la insuficiencia hepática aguda sobre crónica examinando si la manifestación de EH en el contexto de ACLF sigue patrones similares a los observados en la enfermedad hepática crónica por sí sola y si las estrategias terapéuticas empleadas deberían ser consistentes o adaptadas.

Este capítulo tiene como objetivo diseccionar los mecanismos fisiopatológicos únicos que subyacen a la EH en pacientes con ACLF, diferenciarla de la EH asociada con la enfermedad hepática crónica y evaluar críticamente la efectividad y la adecuación de las modalidades de tratamiento existentes en esta población de pacientes distinta.

Fisiopatología de la EH en ACLF

Mecanismos de disfunción hepática en ACLF

La disfunción hepática en ACLF implica una compleja interacción de mecanismos que exacerban la función hepática ya comprometida presente en la enfermedad hepática crónica (CLD).¹³⁰ Los mecanismos de disfunción hepática en ACLF están sustentados por una inflamación persistente y disfunción inmune, que involucran tanto una respuesta inflamatoria exagerada como supresión inmune, aumentando la susceptibilidad a la sepsis y perpetuando el daño hepático.³¹⁻³³ Eventos agudos como infecciones,³⁴ hepatitis alcohólica¹¹ o daños inducidos por medicamentos,³⁵ deterioran aún más las células hepáticas y la función endotelial,



los riñones se sobrecarguen, resultando en la reabsorción del amonio en la circulación sistémica, exacerbando la condición.⁴⁸

Además, las colaterales portosistémicas formadas debido a la hipertensión portal pueden desviar el amonio directamente hacia la circulación sistémica, donde puede cruzar la barrera hematoencefálica y causar disfunción neurológica.⁴⁷

El amonio existe en dos formas en soluciones acuosas: como gas disuelto (NH₃) y un ion (NH₄⁺).⁴⁹ NH₃ puede difundirse libremente a través de las membranas plasmáticas, mientras que NH₄⁺ es transportado a las células a través de transportadores y canales específicos como acuaporinas, transportadores de amonio, canales de K⁺ y cotransportadores.⁴⁹ Una vez dentro del cuerpo, el amonio puede tener múltiples efectos deletéreos, incluyendo edema celular, inflamación, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, alteración de la bioenergética celular, cambios en el pH y en el potencial de membrana.⁴⁹

Al cruzar la barrera hematoencefálica (BHE), el amonio afecta la función cerebral a través de varios mecanismos. Es rápidamente absorbido por los astrocitos y convertido en glutamina, lo que puede causar edema de los astrocitos y edema cerebral.⁴⁹ Aunque el edema cerebral es un aspecto crítico de la encefalopatía en la falla hepática aguda, es menos clínicamente relevante en ACLF, excepto en casos graves. El amonio también aumenta la concentración de ácido gamma-aminobutírico (GABA), el principal péptido neuroinhibitorio, lo que lleva a una actividad neurológica deprimida.⁴⁶

A pesar de la clara implicación del amonio en la EH, ha sido difícil establecer una correlación directa entre el grado de hiperamonemia y la severidad de la EH. Esto puede deberse a variaciones individuales en la sensibilidad a los niveles de amonio entre los pacientes.⁵⁰

• **Inflamación sistémica, neuroinflamación y disfunción de la barrera hematoencefálica en ACLF**

La inflamación sistémica es una característica distintiva de ACLF y juega un papel significativo en la fisiopatología de la EH.⁵¹ Se ha demostrado que las citocinas inflamatorias presentes en ACLF intensifican los efectos neurotóxicos del amonio, lo cual también puede comprometer la integridad de la BHE,⁵² facilitando la entrada más fácil de amonio al cerebro.⁵³

Además, la inflamación sistémica contribuye a la disfunción neurológica mediante la activación de la microglia, las células inmunes residentes del cerebro.⁵⁴ La microglia actúa como una de las principales defensas contra patógenos dentro del sis-

tema nervioso central (SNC), pero su activación en el contexto de la inflamación sistémica puede llevar a neuroinflamación y disfunción neuronal.^{20,54} La inflamación sistémica en ACLF puede promover el reclutamiento y la extravasación de leucocitos, como neutrófilos y monocitos, en la microvasculatura cerebral. Estos leucocitos activados pueden liberar especies reactivas de oxígeno (ROS) y enzimas proteolíticas, dañando aún más las células endoteliales y comprometiendo la integridad de la BHE.

• **Mecanismo de activación microglial y neuroinflamación**

Los niveles elevados de citocinas proinflamatorias sistémicas como TNF- α , IL-6 e IL-1 β presentes en ACLF,^{51,55} pueden cruzar la BHE, ya sea debido al aumento de la permeabilidad facilitada por el ambiente inflamatorio o a través de mecanismos de transporte activo.^{53,56,57} La BHE está compuesta por células endoteliales especializadas interconectadas por proteínas de unión estrecha, que regulan el paso de sustancias entre el torrente sanguíneo y el cerebro.^{58,59} Estos mediadores inflamatorios pueden impactar directamente las células endoteliales que revisten la microvasculatura cerebral, llevando a la activación y disfunción endotelial.⁶⁰ Las citocinas inflamatorias pueden alterar la expresión y organización de proteínas de unión estrecha, como ocludina, claudinas y zonula occludens-1 (ZO-1), conduciendo a un aumento de la permeabilidad de la BHE.⁶⁰

Además, una vez en el SNC, estas citocinas pueden activar la microglia que libera una variedad de mediadores inflamatorios, incluyendo citocinas,⁶¹ quimiocinas, neurotransmisores como el glutamato,⁶² especies reactivas de oxígeno y óxido nítrico (NO), exacerbando aún más la neuroinflamación.⁵⁶ Las ROS pueden dañar directamente los componentes de la BHE, incluyendo lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, llevando a un aumento de la permeabilidad de la BHE y pueden activar vías de señalización sensibles al redox, amplificando aún más la respuesta inflamatoria y la disfunción de la BHE.⁶³

Además, las citocinas proinflamatorias y la liberación de ROS y NO por la microglia activada pueden inducir la muerte celular apoptótica en las neuronas.⁶¹ La inflamación crónica dentro del SNC puede impedir la capacidad del cerebro para generar nuevas neuronas, afectando las funciones cognitivas y los mecanismos de reparación del cerebro.⁵⁶ La neuroinflamación sostenida puede comprometer aún más la integridad de la BHE,⁶⁴ permitiendo que más toxinas y mediadores inflamatorios entren al cerebro y perpetúen el ciclo de inflamación y daño neuronal.⁶⁵



Lamentablemente, esto tiene consecuencias graves, incluido un desequilibrio en los sistemas de neurotransmisores, que son cruciales para el funcionamiento normal del cerebro. La EH se caracteriza por alteraciones en el metabolismo de los neurotransmisores, particularmente involucrando al GABA y al glutamato.⁶⁶ La disminución de la neurotransmisión GABAérgica y el aumento de la neurotransmisión glutamatérgica contribuyen a la excitotoxicidad neuronal y a una alteración en la transmisión de señales, lo que lleva al desarrollo de síntomas cognitivos y motores observados en la EH.⁶²

Finalmente, ACLF se asocia con alteraciones en la hemodinámica cerebral, incluyendo un aumento del flujo sanguíneo cerebral y una regulación autonómica cerebral deteriorada.^{67,68} Estos cambios pueden contribuir al edema cerebral, hipertensión intracraneal y empeorar los síntomas neurológicos en pacientes con EH.

Presentación clínica y diagnóstico

La EH se caracteriza por un espectro de manifestaciones neuropsiquiátricas que van desde un deterioro cognitivo sutil hasta el coma.⁶⁹ En pacientes con ACLF, la EH puede manifestarse o exacerbarse rápidamente, llevando a alteración de la conciencia, confusión, desorientación y, en casos graves, coma.²⁶

La EH es un importante marcador diagnóstico para la severidad y progresión de ACLF.²⁶ Su presencia indica una disfunción hepática significativa y predice un mayor riesgo de mortalidad.⁷⁰ Además, la severidad de la EH se correlaciona con la severidad de ACLF y puede guiar las decisiones de tratamiento.⁷¹

Diagnóstico diferencial entre ACLF y cirrosis con EH

Aunque los principios fundamentales para manejar la EH en ACLF comparten similitudes con aquellos en cirrosis, hay algunas diferencias importantes en el enfoque y énfasis debido a la naturaleza aguda y la severidad de ACLF.⁷²

El diagnóstico diferencial entre ACLF y cirrosis con EH implica evaluar la extensión de la falla hepática, la inflamación sistémica y la disfunción orgánica. ACLF se caracteriza por una descompensación aguda de la cirrosis, que lleva a la falla de órganos además del hígado, como el riñón, el cerebro y el sistema circulatorio, a menudo desencadenados por un evento agudo como una infección.^{33,73} En contraste, la cirrosis con EH implica principalmente el deterioro crónico del hígado con episodios de EH, sin la falla sistémica aguda que se observa en ACLF.⁷³ Evaluar la presencia y severidad de las fallas orgánicas,

marcadores inflamatorios y el evento precipitante agudo ayuda a diferenciar entre las dos condiciones.^{55,74}

El edema cerebral en pacientes con ACLF puede resolverse de manera similar a lo observado en pacientes con insuficiencia hepática aguda (ALF), a pesar de un contexto cerebral cirrótico.²³ El análisis de la base de datos del CANONIC nos ha revelado que la EH en ACLF afecta típicamente a pacientes más jóvenes, a menudo alcohólicos, con falla hepática severa y una inflamación sistémica importante, lo que conlleva a un pronóstico pobre.^{29,75}

Existen varios factores clave de riesgo de mortalidad en esta población de pacientes, incluyendo la edad, bilirrubina, INR, creatinina, niveles de sodio y el grado de EH. En contraste, la EH en cirrosis descompensada es más prevalente en individuos mayores que típicamente no son bebedores activos, no tienen una falla hepática severa ni un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), además de que a menudo está vinculada al uso de diuréticos.⁷⁵

El pronóstico en pacientes con ACLF y EH puede ser peor comparado con los pacientes con cirrosis descompensada debido a la severidad de la disfunción hepática subyacente y al potencial deterioro clínico rápido. Por lo que es imperativo un seguimiento y monitoreo estrecho en ambos grupos encaminado a prevenir episodios recurrentes de EH y a manejar cualquier progresión de la enfermedad hepática subyacente.⁷⁶

Espectro de síntomas neurológicos en ACLF con EH

Los pacientes con EH y ACLF son clínica y pronósticamente diferentes a aquellos sin ACLF.⁷⁵ En un análisis utilizando datos del estudio CANONIC, se demostró que la presencia de ACLF en pacientes con EH llevó a aumentos en las tasas de mortalidad a corto y largo plazos.⁷⁵ Este hallazgo ha sido respaldado por estudios subsecuentes, incluyendo un gran estudio del grupo NACSELD y un estudio prospectivo más pequeño del Reino Unido.^{26,77}

Existe una variabilidad significativa entre pacientes con EH abierta. Al comparar a aquellos con CLD y ACLF que tienen EH de alto grado (3/4), se encontró edema cerebral en menos de 5% de los casos.²⁴ Sin embargo, este hallazgo fue basado en tomografías computarizadas, que pueden no detectar de manera sensible el edema cerebral, por lo que existe la posibilidad de que el porcentaje sea más elevado. Un estudio más reciente, aunque más pequeño, indicó que la prevalencia de edema cerebral aumenta con la severidad de ACLF, mostrando que los



pacientes con ACLF grado 3 experimentan edema cerebral independientemente de la evidencia clínica de falla cerebral.²³

En otro estudio importante, pero pequeño, usando métricas de imagen por tensor de difusión (DTI) con resonancia magnética, se comparó el grado de EH y el edema cerebral en ACLF, vinculando directamente la severidad de la EH con el edema cerebral.⁷⁸ Estos hallazgos sugirieron la presencia de componentes intracelulares y extracelulares de edema cerebral en pacientes con ACLF.⁷⁸ Desafortunadamente, la aplicación práctica de estas técnicas avanzadas de MRI en el diagnóstico de cambios cerebrales relacionados con ACLF sigue siendo un desafío.

Por tanto, el espectro de síntomas neurológicos en ACLF con EH puede variar desde un deterioro cognitivo leve y cambios de humor hasta alteraciones severas en la conciencia, como confusión, letargo, estupor y coma.⁷⁹ Los pacientes también pueden exhibir alteraciones motoras como asterixis (temblores de aleteo de las manos), hiperreflexia y rigidez muscular.⁸⁰ La severidad de los síntomas a menudo se correlaciona con el grado de disfunción hepática e inflamación sistémica, impactando la función cerebral a través de varios mecanismos, incluida la toxicidad del amonio y la inflamación.^{2,18,49}

En estos pacientes se observan características distintas como niveles más altos de amonio, una inflamación sistémica más pronunciada y una saturación de oxígeno yugulo-venosa más baja, diferenciándolos de aquellos sin EH.²⁶

Manejo de la EH en ACLF

Principios generales del manejo de la EH

El manejo de la EH en pacientes con cirrosis y ACLF requiere un enfoque sutil que tenga en cuenta la severidad de la enfermedad hepática subyacente, el estado clínico del paciente y la disponibilidad de recursos médicos. Aunque las estrategias fundamentales para el tratamiento de la EH son aplicables a ambas condiciones, los planes de manejo específicos pueden diferir significativamente debido a variaciones en la intensidad del cuidado requerido, la elegibilidad para el trasplante hepático y el pronóstico general de los pacientes.⁵³

En pacientes con ACLF, es crucial un enfoque agresivo para identificar y tratar adecuadamente los factores precipitantes de la disfunción hepática.^{18,25,50} Esto podría involucrar intervenciones para controlar posibles infecciones, manejar la insuficiencia renal o estabilizar la hemodinámica del paciente, entre otras medidas de apoyo. Debido al riesgo elevado de falla

multiorgánica en estos pacientes, es esencial llevar a cabo una estrategia de manejo extensa y multidisciplinaria, yendo más allá del tratamiento exclusivo de la EH, donde se brinde soporte vital para las demás fallas orgánicas,⁸¹ involucrando hepatólogos, intensivistas y neurólogos para proporcionar cuidado integral.⁸² El cuidado de estos pacientes es generalmente en la unidad de cuidados intensivos (UCI)⁸³ para llevar a cabo un monitoreo neurológico cercano, protección de la vía aérea y apoyo hemodinámico.^{70,84} Mientras que el manejo de la EH en pacientes con cirrosis descompensada, típicamente puede ser manejado en hospitalización o de manera ambulatoria, enfocado principalmente en manejar complicaciones y prevenir la progresión de la enfermedad,⁸⁵ a menos que existan complicaciones severas que requieran de un cuidado más intensivo.⁸⁶

El proceso de toma de decisiones para tratar la EH en el contexto de ACLF debe ser altamente personalizado, tomando en consideración las necesidades individuales del paciente, la etapa de la enfermedad hepática y el potencial de recuperación o de elegibilidad para un trasplante hepático.⁸¹ El objetivo general es estabilizar la condición del paciente, mitigar los factores que contribuyan a la EH y mejorar la calidad de vida mientras se evalúan las complejidades del pronóstico y las opciones de tratamiento.

El sistema de puntuación CLIF-C-ACLF es fundamental en la evaluación inicial para detectar la ACLF,⁸² orientando sobre la intensidad del cuidado médico requerido. El empleo de oxígeno suplementario o asistencia ventilatoria, en combinación con medicamentos inotrópicos, es esencial para asegurar una presión arterial adecuada y una correcta perfusión cerebral.⁸³ Para minimizar los riesgos asociados con la sedación prolongada, se prefieren los sedantes de acción corta sobre aquellos de duración más extensa. Esto se hace buscando un equilibrio cuidadoso que prevenga la hipercapnia (exceso de dióxido de carbono en la sangre) y la hipoxia (deficiencia de oxígeno), ya que podrían comprometer el flujo sanguíneo cerebral.⁸⁷

Después de estabilizar al paciente, tanto en casos de ACLF como en cirrosis, es esencial identificar y tratar los factores desencadenantes, tales como infecciones, sangrados gastrointestinales, trastornos electrolíticos y reacciones adversas a medicamentos. Esto es crucial para reducir el riesgo de un nuevo episodio de EH y mejorar los resultados del tratamiento y los desenlaces en general.^{6,25,71,82} Específicamente, una hiponatremia (niveles de sodio en sangre) ≤ 125 mmol/L puede desencadenar



edema cerebral, lo cual representa una contraindicación para el trasplante hepático.⁸⁸ En el contexto de ACLF, es especialmente importante un reconocimiento temprano y un manejo proactivo de estos factores desencadenantes, dada la rápida progresión de la enfermedad y su posible reversibilidad.³³ El monitoreo de los niveles de glucosa y evitar medicamentos que puedan suprimir la función del SNC también son medidas fundamentales.⁸⁹ Además, asegurar una nutrición adecuada es vital en el cuidado de estos pacientes, formando parte integral de su tratamiento.^{90,91}

Aunque ACLF es una manifestación aguda de la enfermedad hepática crónica, su tratamiento implica no sólo el manejo de la EH, sino que el abordaje implica tratar la disfunción hepática subyacente,^{22,92} dándole prioridad a terapias específicas destinadas a mejorar la función del hígado y a disminuir la inflamación.⁹³ Mientras que, en cirrosis, el tratamiento se enfoca principalmente en controlar las complicaciones y detener el avance de la enfermedad.⁸⁵

A continuación, se deben implementar medidas apropiadas para reducir los niveles de amonio,^{94,95} como modificaciones dietéticas y el uso de lactulosa, que ayuda a disminuir la absorción de amonio, así como la administración de rifaximina⁹⁶ para reducir las bacterias intestinales que lo producen.⁹⁵

Dada la severidad de ACLF y la rápida progresión de la EH, se pueden requerir medidas más agresivas para reducir los niveles de amonio.²² Esto puede incluir dosis más altas de lactulosa o rifaximina, así como el uso de terapias como ornitina fenilacetato o la diálisis con albúmina para los casos que no responden a los tratamientos convencionales.^{22,97} En cirrosis, mientras que la terapia para reducir el amonio también es esencial, el enfoque puede ser más gradual e individualizado.^{86,95}

En ACLF, particularmente en casos de falla hepática aguda o de disfunción hepática que progresa rápidamente, se debe considerar el trasplante, especialmente si el manejo médico es inefectivo.⁹⁸ En cirrosis, mientras que el trasplante de hígado sigue siendo el tratamiento definitivo para la enfermedad en etapa terminal, la urgencia y el momento del trasplante pueden diferir cuando se compara con aquellos pacientes con ACLF.⁹⁹ Por tanto, es indispensable un monitoreo estrecho poniendo especial atención a los signos de mejora o empeoramiento para poder ajustar las estrategias de tratamiento.

Finalmente, existen complicaciones frecuentes observadas en pacientes con EH como caídas, neumonía por aspiración y

una disminución en la calidad de vida. El deterioro cognitivo asociado con la EH puede persistir incluso después de la resolución del episodio agudo, impactando el estado funcional de los pacientes y su capacidad para realizar actividades diarias. Por tanto, es importante prevenir la recurrencia de episodios de EH como parte integral del manejo de ACLF.

Intervenciones farmacológicas

• Lactulosa y rifaximina

Las estrategias farmacológicas para tratar la EH incluyen el uso de lactulosa, rifaximina y otros antibióticos. La lactulosa, siendo un disacárido no absorbible, la cual funciona reduciendo la producción y absorción de amonio en el intestino,¹⁰⁰ se considera fundamental en el tratamiento inicial de la EH tanto en cirrosis como en ACLF¹⁰¹ ya sea sola o en combinación con otros agentes como rifaximina.¹⁰² La lactulosa reduce el riesgo de EH manifiesta recurrente y está asociada con una mortalidad disminuida en pacientes con cirrosis.¹⁰³ La terapia combinada ha demostrado eficacia en mejorar los grados de severidad de la EH, en disminuir la frecuencia de episodios recurrentes y en tratar complicaciones asociadas a la enfermedad hepática.¹⁰⁴ Esta terapia combinada también puede llevar a la reversión del edema cerebral de bajo grado en pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática mínima (MHE).¹⁰⁵ Mientras que cuando se combina con una solución electrolítica de polietilenglicol (PEG) 3350 ha mostrado efectividad en el tratamiento de EH en ACLF.^{106,107} Esta terapia combinada lleva a la resolución temprana de síntomas de EH y mejora las tasas de supervivencia a corto plazo, comparado con la lactulosa sola.¹⁰⁶

Además, se ha encontrado que tanto los probióticos, la rifaximina y la lactulosa son seguros y efectivos en el tratamiento de la MHE y en la mejora de la composición de la microbiota intestinal.¹⁰⁸ Si bien su uso está bien establecido en la EH relacionada con cirrosis,¹⁰⁹ su papel en la EH relacionada con ACLF puede variar según el juicio clínico apeándose a las guías.^{16,102,110}

Intervenciones avanzadas y sistemas de soporte hepático

Como parte del manejo de la EH en pacientes con ACLF, se ha explorado la utilización de la diálisis de albúmina extracorpórea (ECAD) empleando el sistema de adsorción molecular recirculante (MARS) como una opción terapéutica prometedora. ECAD tiene como objetivo mejorar la EH severa en pacientes con cirrosis avanzada mediante la eliminación del organismo de



toxinas ligadas y no ligadas a proteínas. En un ensayo multicéntrico que involucró a 70 sujetos, los pacientes fueron aleatorizados para recibir ECAD junto con terapia médica estándar (SMT) o solo SMT. La ECAD se aplicó diariamente durante un máximo de cinco días o hasta notar una mejora significativa en la EH.⁹⁷ Los resultados mostraron que aquellos pacientes que recibieron ECAD experimentaron una mejora más notable y rápida en la EH comparados con aquellos que sólo recibieron SMT, sugiriendo que ECAD podría contribuir a una recuperación más pronta y consistente de los síntomas de la EH.⁹⁷ Sin embargo, el estudio se limitó a observar los efectos a corto plazo en la mejoría de la EH y no exploró las implicaciones a largo plazo en la supervivencia de los pacientes. Por tanto, se requiere de más investigaciones para determinar con precisión los beneficios del ECAD en el ámbito clínico.

Otro estudio que incluyó a 189 pacientes con ACLF asignados al azar para MARS o SMT mostró que MARS posee un perfil de seguridad aceptable; sin embargo, no se logró demostrar su efecto en la mejora de la supervivencia.¹¹¹ A pesar de ello, se observaron mejoras en los niveles de creatinina sérica, bilirrubina y en la EH en el grupo tratado con MARS, lo que sugiere ciertos beneficios clínicos, aunque no se evidenciara un impacto directo en la supervivencia.¹¹¹

Esto sugiere que MARS puede proporcionar algunas mejoras en indicadores clínicos para pacientes con ACLF, pero su influencia en prolongar la vida de los pacientes aún no está clara, por lo que es indispensable más investigación para determinar sus ventajas potenciales y la forma más efectiva de implementarlo en el tratamiento de ACLF.

El ensayo DIALIVE fue diseñado como un estudio innovador dirigido a pacientes con ACLF vinculada al consumo de alcohol, con el objetivo de evaluar la seguridad y los posibles beneficios clínicos del nuevo dispositivo de diálisis hepática DIALIVE.¹¹² El estudio involucró a 32 pacientes y se dedicó a abordar la inflamación sistémica severa y el fallo multiorgánico característico de ACLF facilitando el intercambio de albúmina disfuncional y eliminando patrones moleculares dañinos. Los resultados sobre la seguridad indicaron que no existían diferencias significativas en términos de mortalidad a los 28 días o en la incidencia de eventos adversos graves entre los grupos de tratamiento y control.¹¹² No obstante, el grupo que utilizó DIALIVE experimentó mejoras notables en aspectos como la severidad de la endotoxemia, la funcionalidad de la albúmina y una disminución en

los índices de fallo orgánico según los criterios CLIF-C y ACLF al día 10. Además, se observaron mejoras significativas en los marcadores de inflamación sistémica, muerte celular, función endotelial y ligandos de los receptores tipo *toll* e inflamasoma en el grupo DIALIVE, lo que sugiere un efecto positivo en la compleja patología subyacente de ACLF.¹¹²

Estos hallazgos del ensayo DIALIVE sugieren que el dispositivo no sólo tiene un perfil de seguridad favorable, sino que también demuestra beneficios clínicos potenciales en el tratamiento de la fisiopatología compleja de ACLF. Este ensayo marca un paso prometedor hacia la dirección de la necesidad crítica de tratamientos efectivos para ACLF, enfatizando la importancia de estrategias terapéuticas novedosas en el manejo de esta condición de alta mortalidad. Se necesitan más investigaciones y ensayos clínicos más grandes para validar de manera integral la eficacia y seguridad de DIALIVE.

Trasplante hepático

El trasplante de hígado representa una opción de tratamiento crucial para pacientes con ACLF, ofreciendo una oportunidad de supervivencia para aquellos que enfrentan enfermedad hepática avanzada y fallas orgánicas.^{98,99} Es el enfoque terapéutico definitivo para manejar tanto a pacientes con cirrosis como con ACLF que experimentan EH recurrente o refractaria, condiciones que deterioran significativamente la calidad de vida e incrementan el riesgo de mortalidad.¹¹³

La decisión de realizar un trasplante de hígado en casos de ACLF se basa en la severidad de la enfermedad, la presencia de falla de órganos y la posibilidad de mejorar los resultados y la supervivencia después del trasplante. Con frecuencia los pacientes con ACLF tienen una mayor prioridad para el trasplante debido a la urgencia de su situación. Esta intervención ofrece una oportunidad con potencial de salvar la vida de aquellos en etapas avanzadas de la enfermedad, especialmente en casos graves de ACLF,^{3,99,114-116} donde el riesgo de mortalidad sin trasplante es alto.^{115,117,118}

Sin embargo, la escasez de órganos disponibles para trasplante enfatiza la importancia de evaluar y priorizar eficientemente a los pacientes para maximizar los resultados positivos en ACLF.³ Estudios han demostrado que el trasplante mejora significativamente las tasas de supervivencia y los desenlaces en pacientes con ACLF.^{99,115,119} Por lo que a pesar de los retos que presenta la limitada disponibilidad de órganos y la gestión de la



ACLF, el trasplante hepático sigue siendo la única terapia conocida y efectiva para esta condición, ofreciendo un tratamiento curativo para estos pacientes (figura 2).^{99,115}

Conclusión

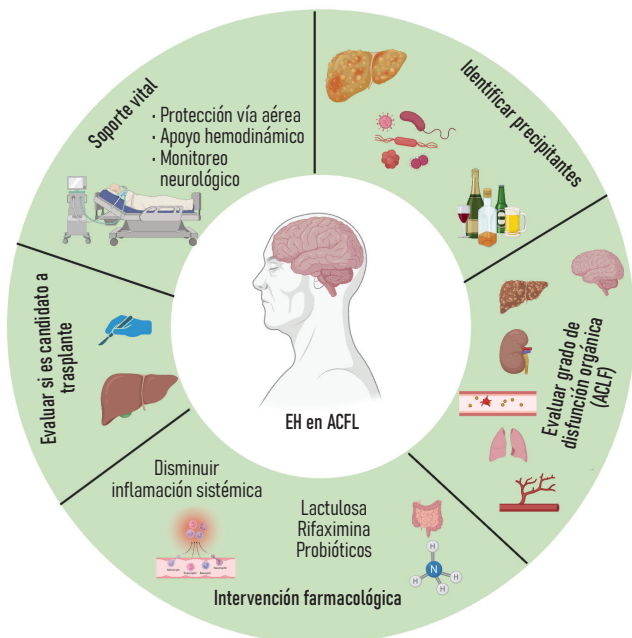
En conclusión, ACLF es un estado avanzado de disfunción hepática marcado por un deterioro agudo y falla de múltiples órganos. La EH es una complicación crítica de ACLF, teniendo un impacto significativo en el pronóstico del paciente, el manejo clínico y el uso de los recursos de atención médica. Abordar la HE en el contexto de ACLF requiere un reconocimiento oportuno, una intervención apropiada y una atención integral para mitigar sus efectos adversos y mejorar los resultados de los pacientes. La compleja interacción entre la inflamación sistémica, la activación de microglía y la disfunción neuronal en el ACLF resalta la complejidad de sus manifestaciones neurológicas. Esto exige un enfoque de tratamiento integral y multidisciplinario que considere tanto los aspectos hepáticos como neurológicos de la enfermedad. Dado su relevancia clínica y el

impacto en los resultados de los pacientes, la EH en ACLF sigue siendo un foco de investigación en curso. Por tanto, son urgentemente necesarios estudios que busquen comprender mejor su fisiopatología, identificar nuevos objetivos terapéuticos y optimizar estrategias de manejo para mejorar la supervivencia de los pacientes y la calidad de vida.

Referencias bibliográficas

1. Moreau R. Acute-on-chronic liver failure: a new syndrome in cirrhosis. *Clin Mol Hepatol* 2016; 22 (1): 1-6. Doi:10.3350/cmh.2016.22.11
2. Arroyo V, Jalan R. Acute-on-Chronic Liver Failure: Definition, Diagnosis, and Clinical Characteristics. *Semin Liver Dis* 2016; 36 (2): 109-116. Doi:10.1055/s-0036-1583202
3. Sundaram V, Jalan R. Waitlist Priority for Patients with Acute-on-Chronic Liver Failure: Not Just Horseplay. *Liver Transpl* 2022; 28 (4): 539-543. Doi:10.1002/lt.26330
4. Watanabe Y, Osaki A, Waguri N, *et al.* Prognostic study of acute-on-chronic liver failure patients: Usefulness of the fibrosis-4 index. *Medicine (Baltimore)* 2022; 101 (44): e31328. Doi:10.1097/MD.00000000000031328
5. Amin A, Mookerjee RP. Acute-on-chronic liver failure: definition,

Figura 2. Manejo de la encefalopatía hepática en ACLF



- prognosis and management. *Frontline Gastroenterol* 2020; 11 (6): 458-467. Doi:10.1136/flgastro-2018-101103
6. Maipang K, Potranun P, Chainuvati S, et al. Validation of the prognostic models in acute-on-chronic liver failure precipitated by hepatic and extrahepatic insults. *PLoS One* 2019; 14 (7): e0219516. Doi:10.1371/journal.pone.0219516
 7. Duseja A, Singh SP. Toward a Better Definition of Acute-on-Chronic Liver Failure. *J Clin Exp Hepatol* 2017; 7 (3): 262-265. Doi:10.1016/j.jceh.2017.05.002
 8. Moreau R, Gao B, Papp M, et al. Acute-on-chronic liver failure: A distinct clinical syndrome. *J Hepatol* 2021; 75 (Suppl 1): S27-S35. Doi:10.1016/j.jhep.2020.11.047
 9. Thuluvath PJ, Li F. Modified EASL-CLIF criteria that is easier to use and perform better to prognosticate acute-on-chronic liver failure. *World J Hepatol* 2022; 14 (2): 420-428. Doi:10.4254/wjh.v14.i2.420
 10. Allen AM, Kim WR. Epidemiology and Healthcare Burden of Acute-on-Chronic Liver Failure. *Semin Liver Dis* 2016; 36 (2): 123-126. Doi:10.1055/s-0036-1583201
 11. Gupta T, Dhiman RK, Rathi S, et al. Impact of Hepatic and Extrahepatic Insults on the Outcome of Acute-on-Chronic Liver Failure. *J Clin Exp Hepatol* 2017; 7 (1): 9-15. Doi:10.1016/j.jceh.2016.10.006
 12. Zhang Y, Zhao R, Shi D, et al. Characterization of the circulating microbiome in acute-on-chronic liver failure associated with hepatitis B. *Liver Int* 2019; 39 (7): 1207-1216. Doi:10.1111/liv.14097
 13. Zhang GL, Zhang T, Zhao QY, et al. Increased IL-17-producing CD8(+) T cell frequency predicts short-term mortality in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *Ther Clin Risk Manag* 2018; 14: 2127-2136. Doi:10.2147/TCRM.S184809
 14. Zhou Q, Ding W, Jiang L, et al. Comparative transcriptome analysis of peripheral blood mononuclear cells in hepatitis B-related acute-on-chronic liver failure. *Sci Rep* 2016; 6: 20759. Doi:10.1038/srep20759
 15. Schulz MS, Gu W, Schnitzbauer AA, et al. Liver Transplantation as a Cornerstone Treatment for Acute-On-Chronic Liver Failure. *Transpl Int* 2022; 35: 10108. Doi:10.3389/ti.2022.10108
 16. 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 (2): 715-735. Doi:10.1002/hep.27210
 17. Elwir S, Rahimi RS. Hepatic Encephalopathy: An Update on the Pathophysiology and Therapeutic Options. *J Clin Transl Hepatol* 2017; 5 (2): 142-151. Doi:10.14218/JCTH.2016.00069
 18. Lee GH. Hepatic encephalopathy in acute-on-chronic liver failure. *Hepatal Int* 2015; 9 (4): 520-526. Doi:10.1007/s12072-015-9626-0
 19. Tapper EB, Jiang ZG, Patwardhan VR. Refining the ammonia hypothesis: a physiology-driven approach to the treatment of hepatic encephalopathy. *Mayo Clin Proc* 2015; 90 (5): 646-658. Doi:10.1016/j.mayocp.2015.03.003
 20. Jayakumar AR, Rama Rao KV, Norenberg MD. Neuroinflammation in hepatic encephalopathy: mechanistic aspects. *J Clin Exp Hepatol* 2015; 5 (Suppl 1): S21-S28. Doi:10.1016/j.jceh.2014.07.006
 21. Butterworth RF. Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Pathology and Pathophysiology. *Drugs* 2019; 79 (Suppl 1): 17-21. Doi:10.1007/s40265-018-1017-0
 22. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, et al. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol* 2020; 73 (6): 1526-1547. Doi:10.1016/j.jhep.2020.07.013
 23. Gupta T, Dhiman RK, Ahuja CK, et al. Characterization of Cerebral Edema in Acute-on-Chronic Liver Failure. *J Clin Exp Hepatol* 2017; 7 (3): 190-197. Doi:10.1016/j.jceh.2017.04.001
 24. Joshi D, O'Grady J, Patel A, et al. Cerebral oedema is rare in acute-on-chronic liver failure patients presenting with high-grade hepatic encephalopathy. *Liver Int* 2014; 34 (3): 362-366. Doi:10.1111/liv.12257
 25. Bajaj JS, O'Leary JG, Tandon P, et al. Hepatic Encephalopathy Is Associated With Mortality in Patients With Cirrhosis Independent of Other Extrahepatic Organ Failures. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15 (4): 565-574 e4. Doi:10.1016/j.cgh.2016.09.157
 26. Sawhney R, Holland-Fischer P, Rosselli M, et al. Role of ammonia, inflammation, and cerebral oxygenation in brain dysfunction of acute-on-chronic liver failure patients. *Liver Transpl* 2016; 22 (6): 732-742. Doi:10.1002/lt.24443
 27. Schiano TD. Treatment options for hepatic encephalopathy. *Pharmacotherapy* 2010; 30 (5 Pt 2): 16S-21S. Doi:10.1592/phco.30.pt.2.16S
 28. Shalimar, Rout G, Kumar R, et al. Persistent or incident hyperammonemia is associated with poor outcomes in acute decompensation and acute-on-chronic liver failure. *JGH Open* 2020; 4 (5): 843-850. Doi:10.1002/jgh3.12314
 29. Hadjihambi A, Arias N, Sheikh M, et al. Hepatic encephalopathy: a critical current review. *Hepatal Int* 2018; 12 (Suppl 1): 135-147. Doi:10.1007/s12072-017-9812-3
 30. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144 (7): 1426-1437, 1437 e1-9. Doi:10.1053/j.gastro.2013.02.042
 31. Hernaez R, Sola E, Moreau R, et al. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut* 2017; 66 (3): 541-553. Doi:10.1136/gutjnl-2016-312670
 32. Sole C, Sola E, Morales-Ruiz M, et al. Characterization of Inflammatory Response in Acute-on-Chronic Liver Failure and Relationship with Prognosis. *Sci Rep* 2016; 6: 32341. Doi:10.1038/srep32341
 33. Trebicka J, Fernandez J, Papp M, et al. PREDICT identifies precipitating events associated with the clinical course of acutely decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2021; 74 (5): 1097-1108. Doi:10.1016/j.jhep.2020.11.019
 34. Fernandez J, Acevedo J, Wiest R, et al. Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis. *Gut* 2018; 67 (10): 1870-1880. Doi:10.1136/gutjnl-2017-314240



35. Devarbhavi H, Choudhury AK, Sharma MK, *et al.* Drug-Induced Acute-on-Chronic Liver Failure in Asian Patients. *Am J Gastroenterol* 2019; 114 (6): 929-937. Doi:10.14309/ajg.000000000000201
36. Cai J, Han T, Nie C, *et al.* Biomarkers of oxidation stress, inflammation, necrosis and apoptosis are associated with hepatitis B-related acute-on-chronic liver failure. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016; 40 (1): 41-50. Doi:10.1016/j.clinre.2015.06.009
37. Iwakiri Y, Groszmann RJ. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. *J Hepatol* 2007; 46 (5): 927-934. Doi:10.1016/j.jhep.2007.02.006
38. Engelmann C, Claria J, Szabo G, *et al.* Pathophysiology of decompensated cirrhosis: Portal hypertension, circulatory dysfunction, inflammation, metabolism and mitochondrial dysfunction. *J Hepatol* 2021; 75 (Suppl 1): S49-S66. Doi:10.1016/j.jhep.2021.01.002
39. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014; 383 (9930): 1749-1761. Doi:10.1016/S0140-6736(14)60121-5
40. Moreau R, Claria J, Aguilar F, *et al.* Blood metabolomics uncovers inflammation-associated mitochondrial dysfunction as a potential mechanism underlying ACLF. *J Hepatol* 2020; 72 (4): 688-701. Doi:10.1016/j.jhep.2019.11.009
41. Arroyo V, Angeli P, Moreau R, *et al.* The systemic inflammation hypothesis: Towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis. *J Hepatol* 2021; 74 (3): 670-685. Doi:10.1016/j.jhep.2020.11.048
42. Zhang T, Sun K, Wang Y, *et al.* Disruption of the gut-liver axis in the pathogenesis of acute-on-chronic liver failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30 (2): 130-135. Doi:10.1097/MEG.0000000000001026
43. Sole C, Guilly S, Da Silva K, *et al.* Alterations in Gut Microbiome in Cirrhosis as Assessed by Quantitative Metagenomics: Relationship With Acute-on-Chronic Liver Failure and Prognosis. *Gastroenterology* 2021; 160 (1): 206-218 e13. Doi:10.1053/j.gastro.2020.08.054
44. Blasi A, Calvo A, Prado V, *et al.* Coagulation Failure in Patients With Acute-on-Chronic Liver Failure and Decompensated Cirrhosis: Beyond the International Normalized Ratio. *Hepatology* 2018; 68 (6): 2325-2337. Doi:10.1002/hep.30103
45. Levitt DG, Levitt MD. A model of blood-ammonia homeostasis based on a quantitative analysis of nitrogen metabolism in the multiple organs involved in the production, catabolism, and excretion of ammonia in humans. *Clin Exp Gastroenterol* 2018; 11: 193-215. Doi:10.2147/CEG.S160921
46. Felipo V, Butterworth RF. Neurobiology of ammonia. *Prog Neurobiol* 2002; 67 (4): 259-279. Doi:10.1016/s0301-0082(02)00019-9
47. Parekh PJ, Balart LA. Ammonia and Its Role in the Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2015; 19 (3): 529-537. Doi:10.1016/j.cld.2015.05.002
48. Olde Damink SW, Jalan R, Deutz NE, *et al.* The kidney plays a major role in the hyperammonemia seen after simulated or actual GI bleeding in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37 (6): 1277-1285. doi:10.1053/jhep.2003.50221
49. Bosoi CR, Rose CF. Identifying the direct effects of ammonia on the brain. *Metab Brain Dis* 2009; 24 (1): 95-102. Doi:10.1007/s10110-008-9112-7
50. Romero-Gomez M, Montagnese S, Jalan R. Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2015; 62 (2): 437-447. Doi:10.1016/j.jhep.2014.09.005
51. Trebicka J, Amoros A, Pitarch C, *et al.* Addressing Profiles of Systemic Inflammation Across the Different Clinical Phenotypes of Acutely Decompensated Cirrhosis. *Front Immunol* 2019; 10: 476. Doi:10.3389/fimmu.2019.00476
52. Weiss N, Rosselli M, Mouri S, *et al.* Modification in CSF specific gravity in acutely decompensated cirrhosis and acute on chronic liver failure independent of encephalopathy, evidences for an early blood-CSF barrier dysfunction in cirrhosis. *Metab Brain Dis* 2017; 32 (2): 369-376. Doi:10.1007/s10111-016-9916-9
53. Wright G, Sharifi Y, Jover-Cobos M, *et al.* The brain in acute on chronic liver failure. *Metab Brain Dis* 2014; 29 (4): 965-973. Doi:10.1007/s10111-014-9553-0
54. Burguillos MA, Svensson M, Schulte T, *et al.* Microglia-Secreted Galectin-3 Acts as a Toll-like Receptor 4 Ligand and Contributes to Microglial Activation. *Cell Rep* 2015; 10 (9): 1626-1638. Doi:10.1016/j.celrep.2015.02.012
55. Claria J, Stauber RE, Coenraad MJ, *et al.* Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2016; 64 (4): 1249-1264. Doi:10.1002/hep.28740
56. Sochocka M, Diniz BS, Leszek J. Inflammatory Response in the CNS: Friend or Foe? *Mol Neurobiol* 2017; 54 (10): 8071-8089. Doi:10.1007/s12035-016-0297-1
57. Schaefer A, Journaux M, Mourabit HE, *et al.* A systemic mechanism of increased transendothelial migration of leukocytes through the blood-brain barrier in hepatic encephalopathy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2022; 46 (3): 101801. Doi:10.1016/j.clinre.2021.101801
58. Abdullahi W, Tripathi D, Ronaldson PT. Blood-brain barrier dysfunction in ischemic stroke: targeting tight junctions and transporters for vascular protection. *Am J Physiol Cell Physiol* 2018; 315 (3): C343-C356. Doi:10.1152/ajpcell.00095.2018
59. Gavins F, Yilmaz G, Granger DN. The evolving paradigm for blood cell-endothelial cell interactions in the cerebral microcirculation. *Microcirculation* 2007; 14 (7): 667-681. Doi:10.1080/10739680701404903
60. Gao Q, Hernandez MS. Sepsis-Associated Encephalopathy and Blood-Brain Barrier Dysfunction. *Inflammation* 2021; 44 (6): 2143-2150. Doi:10.1007/s10753-021-01501-3
61. Smith JA, Das A, Ray SK, *et al.* Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in neurodegenerative diseases. *Brain Res Bull* 2012; 87 (1): 10-20. Doi:10.1016/j.brainresbull.2011.10.004
62. Monfort P, Munoz MD, ElAyadi A, *et al.* Effects of hyperammonemia and liver failure on glutamatergic neurotransmission. *Metab Brain Dis* 2002; 17 (4): 237-250. Doi:10.1023/a:1021993431443



63. Lehner C, Gehwolf R, Tempfer H, *et al*. Oxidative stress and blood-brain barrier dysfunction under particular consideration of matrix metalloproteinases. *Antioxid Redox Signal* 2011; 15 (5): 1305-1323. Doi:10.1089/ars.2011.3923
64. Elwood E, Lim Z, Naveed H, *et al*. The effect of systemic inflammation on human brain barrier function. *Brain Behav Immun* 2017; 62: 35-40. Doi:10.1016/j.bbi.2016.10.020
65. Waisman A, Liblau RS, Becher B. Innate and adaptive immune responses in the CNS. *Lancet Neurol* 2015; 14 (9): 945-955. Doi:10.1016/S1474-4422(15)00141-6
66. Ochoa-Sanchez R, Rose CF. Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol* 2018; 8 (3): 262-271. Doi:10.1016/j.jceh.2018.08.001
67. Caracul L, Sastre R, Callejo M, *et al*. Hepatic Encephalopathy-Associated Cerebral Vasculopathy in Acute-on-Chronic Liver Failure: Alterations on Endothelial Factor Release and Influence on Cerebrovascular Function. *Front Physiol* 2020; 11: 593371. Doi:10.3389/fphys.2020.593371
68. Kawakami M, Koda M, Murawaki Y, *et al*. Cerebral vascular resistance assessed by transcranial color Doppler ultrasonography in patients with chronic liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16 (8): 890-897. Doi:10.1046/j.1440-1746.2001.02479.x
69. Swaminathan M, Ellul MA, Cross TJ. Hepatic encephalopathy: current challenges and future prospects. *Hepat Med* 2018; 10: 1-11. Doi:10.2147/HMER.S118964
70. Mendez-Guerrero O, Calle-Rodas DA, Cervantes-Alvarez E, *et al*. Renal and brain failure predict mortality of patients with acute-on-chronic liver failure admitted to the intensive care unit. *Ann Hepatol* 2020. Doi:10.1016/j.aohp.2020.09.014
71. Mendez-Guerrero O, Calle-Rodas DA, Cervantes-Alvarez E, *et al*. Renal and brain failure predict mortality of patients with acute-on-chronic liver failure admitted to the intensive care unit. *Ann Hepatol* 2021; 22: 100270. Doi:10.1016/j.aohp.2020.09.014
72. Trebicka J, Fernandez J, Papp M, *et al*. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. *J Hepatol* 2020; 73 (4): 842-854. Doi:10.1016/j.jhep.2020.06.013
73. Sargenti K, Prytz H, Nilsson E, *et al*. Predictors of mortality among patients with compensated and decompensated liver cirrhosis: the role of bacterial infections and infection-related acute-on-chronic liver failure. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50 (7): 875-883. Doi:10.3109/00365521.2015.1017834
74. Zhang Q, Han T, Li Y, *et al*. Predictors of progression into acute-on-chronic liver failure from acute deterioration of pre-existing chronic liver disease. *Hepatol Res* 2016; 46 (4): 320-328. Doi:10.1111/hepr.12567
75. Cordoba J, Ventura-Cots M, Simon-Talero M, *et al*. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Hepatol* 2014; 60 (2): 275-281. Doi:10.1016/j.jhep.2013.10.004
76. Butt MF, Jalan R. Review article: Emerging and current management of acute-on-chronic liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2023; 58 (8): 774-794. Doi:10.1111/apt.17659
77. O'Leary JG, Reddy KR, Garcia-Tsao G, *et al*. NACSELD acute-on-chronic liver failure (NACSELD-ACLF) score predicts 30-day survival in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2018; 67 (6): 2367-2374. Doi:10.1002/hep.29773
78. Nath K, Saraswat VA, Krishna YR, *et al*. Quantification of cerebral edema on diffusion tensor imaging in acute-on-chronic liver failure. *NMR Biomed* 2008; 21 (7): 713-722. Doi:10.1002/nbm.1249
79. Sahney A, Wadhawan M. Encephalopathy in Cirrhosis: Prevention and Management. *J Clin Exp Hepatol* 2022; 12 (3): 927-936. Doi:10.1016/j.jceh.2021.12.007
80. Weissenborn K. Challenges in diagnosing hepatic encephalopathy. *Neurochem Res* 2015; 40 (2): 265-273. Doi:10.1007/s11064-014-1416-x
81. Saner FH, Raptis DA, Alghamdi SA, *et al*. Navigating the Labyrinth: Intensive Care Challenges for Patients with Acute-on-Chronic Liver Failure. *J Clin Med* 2024; 13 (2). Doi:10.3390/jcm13020506
82. Engelmann C, Thomsen KL, Zakeri N, *et al*. Validation of CLIF-C ACLF score to define a threshold for futility of intensive care support for patients with acute-on-chronic liver failure. *Crit Care* 2018; 22 (1): 254. Doi:10.1186/s13054-018-2156-0
83. Olson JC, Wendon JA, Kramer DJ, *et al*. Intensive care of the patient with cirrhosis. *Hepatology* 2011; 54 (5): 1864-1872. Doi:10.1002/hep.24622
84. Kumar A, Das K, Sharma P, *et al*. Hemodynamic studies in acute-on-chronic liver failure. *Dig Dis Sci* 2009; 54 (4): 869-878. Doi:10.1007/s10620-008-0421-9
85. Sola E, Pose E, Campion D, *et al*. Endpoints and design of clinical trials in patients with decompensated cirrhosis: Position paper of the LiverHope Consortium. *J Hepatol* 2021; 74 (1): 200-219. Doi:10.1016/j.jhep.2020.08.009
86. Mansour D, Masson S, Shawcross DL, *et al*. British Society of Gastroenterology Best Practice Guidance: outpatient management of cirrhosis - part 1: compensated cirrhosis. *Frontline Gastroenterol* 2023; 14 (6): 453-461. Doi:10.1136/flgastro-2023-102430
87. Kaur B, Cardenas A, Karvellas CJ. Pretransplant management of the patient with severe acute-on-chronic liver failure. *Clin Liver Dis* (Hoboken) 2022; 19 (5): 187-190. Doi:10.1002/cld.1222
88. Cordoba J, Gottstein J, Blei AT. Chronic hyponatremia exacerbates ammonia-induced brain edema in rats after portacaval anastomosis. *J Hepatol* 1998; 29 (4): 589-594. Doi:10.1016/s0168-8278(98)80154-2
89. See KC. Glycemic targets in critically ill adults: A mini-review. *World J Diabetes* 2021; 12 (10): 1719-1730. Doi:10.4239/wjdv12.i10.1719
90. Plank LD, Gane EJ, Peng S, *et al*. Nocturnal nutritional supplementation improves total body protein status of patients with liver cirrhosis: a randomized 12-month trial. *Hepatology* 2008; 48 (2): 557-566. Doi:10.1002/hep.22367



91. Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, *et al.* The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus. *Hepatology* 2013; 58 (1): 325–336. Doi:10.1002/hep.26370
92. Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-Chronic Liver Failure. *N Engl J Med* 2020; 382 (22): 2137–2145. Doi:10.1056/NEJMra1914900
93. Morrison MA, Artru F, Trovato FM, *et al.* Potential therapies for acute-on-chronic liver failure. *Liver Int* 2023. Doi:10.1111/liv.15545
94. Patwardhan VR, Jiang ZG, Risech-Neiman Y, *et al.* Serum Ammonia is Associated With Transplant-free Survival in Hospitalized Patients With Acutely Decompensated Cirrhosis [corrected]. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50 (4): 345–350. Doi:10.1097/MCG.0000000000000443
95. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4: CD003044. Doi:10.1002/14651858.CD003044.pub3
96. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, *et al.* Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010; 362 (12): 1071–1081. Doi:10.1056/NEJMoA0907893
97. Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS Jr, *et al.* Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46 (6): 1853–1862. Doi:10.1002/hep.21930
98. O'Leary JG, Bajaj JS, Tandon P, *et al.* Outcomes After Listing for Liver Transplant in Patients With Acute-on-Chronic Liver Failure: The Multicenter North American Consortium for the Study of End-Stage Liver Disease Experience. *Liver Transpl* 2019; 25 (4): 571–579. Doi:10.1002/lt.25426
99. Cervantes-Alvarez E, Vilatoba M, Limon-de la Rosa N, *et al.* Liver transplantation is beneficial regardless of cirrhosis stage or acute-on-chronic liver failure grade: A single-center experience. *World J Gastroenterol* 2022; 28 (40): 5881–5892. Doi:10.3748/wjg.v28.i40.5881
100. Elkington SG. Lactulose. *Gut* 1970; 11 (12): 1043–1048. Doi:10.1136/gut.11.12.1043
101. Bircher J, Muller J, Guggenheim P, *et al.* Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy with lactulose. *Lancet* 1966; 1 (7443): 890–892. Doi:10.1016/s0140-6736(66)91573-x
102. Leevy CB, Phillips JA. Hospitalizations during the use of rifaximin versus lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 2007; 52 (3): 737–741. Doi:10.1007/s10620-006-9442-4
103. Tapper EB, Parikh ND. Diagnosis and Management of Cirrhosis and Its Complications: A Review. *JAMA* 2023; 329 (18): 1589–1602. Doi:10.1001/jama.2023.5997
104. Leise MD, Poterucha JJ, Kamath PS, *et al.* Management of hepatic encephalopathy in the hospital. *Mayo Clin Proc* 2014; 89 (2): 241–253. Doi:10.1016/j.mayocp.2013.11.009
105. Rai R, Ahuja CK, Agrawal S, *et al.* Reversal of Low-Grade Cerebral Edema After Lactulose/Rifaximin Therapy in Patients with Cirrhosis and Minimal Hepatic Encephalopathy. *Clin Transl Gastroenterol* 2015; 6 (9): e111. Doi:10.1038/ctg.2015.38
106. Ahmed S, Premkumar M, Dhiman RK, *et al.* Combined PEG3350 Plus Lactulose Results in Early Resolution of Hepatic Encephalopathy and Improved 28-Day Survival in Acute-on-Chronic Liver Failure. *J Clin Gastroenterol* 2022; 56 (1): e11–e19. Doi:10.1097/MCG.0000000000001450
107. Rahimi RS, Singal AG, Cuthbert JA, *et al.* Lactulose vs polyethylene glycol 3350--electrolyte solution for treatment of overt hepatic encephalopathy: the HELP randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014; 174 (11): 1727–1733. Doi:10.1001/jamainternmed.2014.4746
108. Wang MW, Ma WJ, Wang Y, *et al.* Comparison of the effects of probiotics, rifaximin, and lactulose in the treatment of minimal hepatic encephalopathy and gut microbiota. *Front Microbiol* 2023; 14: 1091167. Doi:10.3389/fmicb.2023.1091167
109. Paik YH, Lee KS, Han KH, *et al.* Comparison of rifaximin and lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy: a prospective randomized study. *Yonsei Med J* 2005; 46 (3): 399–407. Doi:10.3349/ymj.2005.46.3.399
110. Jimenez C, Ventura-Cots M, Sala M, *et al.* Effect of rifaximin on infections, acute-on-chronic liver failure and mortality in alcoholic hepatitis: A pilot study (RIFA-AH). *Liver Int* 2022; 42 (5): 1109–1120. Doi:10.1111/liv.15207
111. Banares R, Nevens F, Larsen FS, *et al.* Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology* 2013; 57 (3): 1153–1162. Doi:10.1002/hep.26185
112. Agarwal B, Canizares RB, Saliba F, *et al.* Randomized, controlled clinical trial of the DIALIVE liver dialysis device versus standard of care in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2023; 79 (1): 79–92. Doi:10.1016/j.jhep.2023.03.013
113. Gadiparthi C, Cholankeril G, *et al.* Waitlist Outcomes in Liver Transplant Candidates with High MELD and Severe Hepatic Encephalopathy. *Dig Dis Sci* 2018; 63 (6): 1647–1653. Doi:10.1007/s10620-018-5032-5
114. Sundaram V, Patel S, Shetty K, *et al.* Risk Factors for Posttransplantation Mortality in Recipients With Grade 3 Acute-on-Chronic Liver Failure: Analysis of a North American Consortium. *Liver Transpl* 2022; 28 (6): 1078–1089. Doi:10.1002/lt.26408
115. Sundaram V, Mahmud N, *et al.* Longterm Outcomes of Patients Undergoing Liver Transplantation for Acute-on-Chronic Liver Failure. *Liver Transpl* 2020; 26 (12): 1594–1602. Doi:10.1002/lt.25831
116. Trebicka J, Sundaram V, Moreau R, *et al.* Liver Transplantation for Acute-on-Chronic Liver Failure: Science or Fiction? *Liver Transpl* 2020; 26 (7): 906–915. Doi:10.1002/lt.25788
117. Singh H, Kelgeri C, Passingham C, *et al.* Acute-on-chronic liver failure: A 20-year retrospective review of a tertiary paediatric liver centre. *Acta Paediatr* 2022; 111 (7): 1435–1440. Doi:10.1111/apa.16352
118. Kumar R, Mehta G, Jalan R. Acute-on-chronic liver failure. *Clin Med (Lond)* 2020; 20 (5): 501–504. Doi:10.7861/clinmed.2020-0631
119. Sundaram V, Kogachi S, Wong RJ, *et al.* Effect of the clinical course of acute-on-chronic liver failure prior to liver transplantation on post-transplant survival. *J Hepatol* 2020; 72 (3): 481–488. Doi:10.1016/j.jhep.2019.10.013





ISBN: 978-607-97926-4-0



Información exclusiva para el profesional de la salud
No. de Veeva XXXXXXXXXXXXX Cod. Almacen XXXXXXXXXXXXX