

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. JOSE E GONZALEZ



**PREVALENCIA Y SIGNIFICADO PRONÓSTICO DE LA
ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA EN PACIENTES CON CIRROSIS**

Por

DR. HÉCTOR JESÚS MALDONADO GARZA

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN MEDICINA**

SEPTIEMBRE, 2011.

El presente trabajo, se realizó en el Centro Regional para el Estudio de las Enfermedades Digestivas; con la dirección del Dr. Francisco Javier Bosques Padilla.

AGRADECIMIENTOS

Para el Dr. Francisco Javier Bosques Padilla tenas promotor de la Investigación.

A todos mis maestros y amigos que contribuyeron a las vivencias compartidas.

A los residentes Celina Rodríguez, Genaro Vázquez, Obed Gaytán por su enorme contribución y al personal del Servicio de Gastroenterología por su apoyo.

Dedicatorias:

Para Rosalinda, Marcela, Cecilia, Héctor y Adrián.

TABLA DE CONTENIDO

| | Página |
|--|--------|
| RESUMEN | 1 |
| Capítulo 1 | |
| 1.1 INTRODUCCIÓN | 2 |
| 1.1.1 Antecedentes | 2 |
| Capítulo 2 | |
| 2. NOMECLATURA..... | 4 |
| Capítulo 3 | |
| 3. FISIOPATOLOGÍA DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA . | 8 |
| Capítulo 4 | |
| 4. ACCIÓN DE SUSTANCIAS ESPECÍFICAS..... | 10 |
| 4.1 Acción del amonio..... | 10 |
| 4.1.1 Fuentes de amonio en los seres vivos..... | 10 |
| 4.1.2 Fuentes de amonio y su eliminación..... | 11 |
| 4.2 Metabolismo de la urea..... | 13 |
| Capítulo 5 | |
| 5. HIPERAMONEMIA EN EL CEREBRO..... | 16 |
| 5.1Dinámica de la circulación corporal del amonio..... | 18 |
| Capítulo 6 | |
| 6. CORRELACIÓN CLÍNICA DEL AMONIO CON LA EH . | 21 |

| | |
|--|----|
| 6.1 Incremento en la osmolaridad intracelular en el astrocito | 23 |
| Capítulo 7 | |
| 7. OTRAS TEORÍAS EN LA FISIOPATOGENIA DE LA EH. | 25 |
| 7.1 Incremento en la permeabilidad barrera hematoencefálica | 25 |
| 7.2 Acción de los mercaptanos | 26 |
| 7.3 Acción de los ácidos grasos de cadena | 26 |
| corta y mediana | 26 |
| 7.4 Acción de los fenoles | 26 |
| 7.5 Acción del oxindol | 27 |
| 7.6 Desequilibrio en los Neurotransmisores y sus Receptores. | 27 |
| 7.6.1 GABA | 28 |
| 7.6.2 Serotonina | 28 |
| 7.6.3 Óxido nítrico (ON) | 29 |
| Capítulo 8 | |
| 8. OTRAS SUBSTANCIAS ASOCIADOS A LA EH. | 30 |
| Capítulo 9 | |
| 9. CUADRO CLÍNICO | 31 |
| 9.1 EH subclínica | 31 |
| 9.2 EH clínica | 32 |
| Capítulo 10 | |
| 10. FACTORES PRECIPITANTES DE LA EH. | 35 |

| | |
|--|----|
| Capítulo 11 | |
| 11. DIAGNÓSTICO DE LA EH. | 38 |
| 11.1 Exámenes psicométricos y neuropsicológicos. | 38 |
| 11.2 Estudios electrofisiológicos. | 40 |
| 11.3 Técnicas de Imagen. | 40 |
| 11.4 Exámenes de laboratorio | 41 |
| Capítulo 12 | |
| 12. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. | 43 |
| Capítulo 13 | |
| 13. TRATAMIENTO DE LA EH. | 45 |
| 13.1 Reducción de substratos amoniogénicos. | 45 |
| 13.1.1 Enemas y laxantes | 45 |
| 13.1.2 Manipulación de la dieta | 46 |
| 13.1.3 Aminoácidos de cadena ramificada | 47 |
| 13.1.4 Inhibición de producción y absorción de amonio intestinal. | 48 |
| 13.1.5 L-Ornitina–L-Aspartato (LOLA). | 48 |
| 13.1.6 Antagonistas de benzodiazepinas endógenas | 49 |
| 13.2 Derivación alterna del amonio endógeno | 51 |
| 13.2.1 Benzoato de Sodio | 51 |
| 13.2.2 Lactulosa | 52 |
| Capítulo 14 | |
| 14. JUSTIFICACIÓN | 54 |

| | |
|--|----|
| Capítulo 15 | |
| 15. OBJETIVOS | 56 |
| 15.1 Objetivo General | 56 |
| 15.2 Objetivos Específicos | 56 |
| Capítulo 16 | |
| 16. HIPÓTESIS | 58 |
| 16.1 Hipótesis de trabajo | 58 |
| 16.2 Hipótesis nula | 58 |
| Capítulo 17 | |
| 17. METODOLOGÍA | 59 |
| 17.1 Diseño del Estudio. | 59 |
| 17.2 Población de Estudio. | 59 |
| 17.3 Criterios de Inclusión. | 60 |
| 17.4 Criterios de Exclusión | 60 |
| 17.5 Criterios de Eliminación | 61 |
| 17.6 Lugar de Referencia y Método de Reclutamiento ... | 61 |
| 17.7 Descripción del diseño | 62 |
| 17.8 Evento de interés y diferentes variable | 63 |
| 17.9 Métodos de Evaluación | 63 |
| 17.9.1 Determinación Etiológica de la Cirrosis Hepática | 63 |
| 17.9.2 Evaluación Neuropsiquiátrica | 64 |
| 17.9.3 Dieta y manejo médico concurrente ... | 65 |
| 17.10 Frecuencia de las Evaluaciones | 65 |
| 17.11 Cálculo del tamaño de muestra | 65 |

| | |
|--|----|
| 17.12 Análisis estadístico | 66 |
| Capítulo 18 | |
| 18. RESULTADOS | 67 |
| 18.1 Prevalencia de la EHM | 67 |
| 18.2 Correlación de PHES y FCP con la edad y el nivel educativo | 68 |
| 18.3 Mortalidad | 68 |
| 18.4 Factores predictores de supervivencia a 2 años | 68 |
| Capítulo 19 | |
| 20. DISCUSIÓN | 76 |
| Capítulo 21 | |
| 21. CONCLUSIÓN | 79 |
| Capítulo 22 | |
| 22. BIBLIOGRAFÍA | 80 |
| Capítulo 23 | |
| 23. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO | 84 |

INDICE DE TABLAS

| Tabla | Página |
|--|---------------|
| 1. Nomenclatura Propuesta de la Encefalopatía Hepática | 5 |
| 2. Estadios de Encefalopatía Hepática según West Haven | 34 |
| 3. Factores Predisponentes en la Encefalopatía Hepática | 37 |
| 4. Diagnóstico Diferencial de la Encefalopatía Hepática | 44 |
| 5. Resultados Demográficos y Clínicos de los pacientes estudiados . . . | 70 |
| 6. Correlación entre la Edad, Nivel Educativo y FCP con la batería de PHES | 71 |
| 7. Correlación del diagnóstico de EHM con FCP | 72 |
| 8. Mortalidad en pacientes de acuerdo a la presencia de EHM (análisis Univariado) | 72 |
| 9. Factores predictivos asociados a mortalidad a 2 años (Regresión de Cox). | 72 |

INDICE DE FIGURAS

| Figura | Página |
|---|---------------|
| 1. Papel del amoniaco en la Fisiopatología de la Encefalopatía Hepática. . . . | 9 |
| 2. Ciclo de la Urea | 15 |
| 3. Prevalencia de EHM de acuerdo al Estadio de Child-Pugh y método diagnóstico | 73 |
| 4. Probabilidad de supervivencia en pacientes cirróticos con EHM detectada por ambos métodos | 74 |
| 5. Probabilidad de supervivencia en pacientes cirróticos con Estadio Child-Pugh C. | 75 |

NOMENCLATURA

| | |
|--------------|--|
| AACR | Aminoácidos de Cadena Ramificada |
| ALT | Alaninoaminotransferasa |
| AST | Aspartato Aminotransferasa |
| ATP | Adenosín Trifosfato |
| BS | Benzoato de Sodio |
| CoA | Coenzima A |
| CPS | Ciclos por segundo |
| EH | Encefalopatía Hepática |
| G | Gramos |
| g/Kg | Gramos por kilogramo de peso corporal |
| GABA | Ácido Gama Aminobutírico |
| IEPS | Índice de Encefalopatía Portosistémica |
| CI | Coeficiente Intelectual |
| LT | Lactitol |
| LTT | Line Tracing Test |
| mN | Milimoles |
| mmol/L | Micromolas por litro |
| mmol/ min | Micromolas por minuto |
| mEq/dL | Miliequivalentes por decilitro |
| Na/K ATP asa | Bomba de Sodio Potasio ATP asa |

| | |
|-------|--|
| NCT | Conexión Numérica Reitan |
| ON | Óxido Nítrico |
| PTBR | Receptor Periférico de Benzodiazepina |
| RMN | Resonancia Magnética Nuclear |
| s | Segundos |
| UI/dL | Unidades Internacionales por decilitro |
| UV | Ultra Violeta |
| WAIS | Wechsler Adults INtelligence Test |
| Ug | Microgramos |
| Ug/dL | microgramos por decilitro |

RESUMEN

Héctor Jesús Maldonado Garza

Fecha de Graduación: 2011

Universidad Autónoma de Nuevo León
Facultad de Medicina

Título del Estudio: PREVALENCIA Y SIGNIFICADO PRONÓSTICO DE LA
ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA EN PACIENTES CON CIRROSIS

Número de páginas: 83

Como requisito parcial para
obtener el grado de Doctor en
Medicina

Área de Estudio: Ciencias de la Salud

Propósito y Método del Estudio: La encefalopatía hepática mínima (EHM) tiene implicaciones en la calidad de vida y supervivencia de los pacientes con cirrosis, sin embargo se carece de una prueba estandarizada para su diagnóstico. Con este estudio se pretende determinar la prevalencia de EHM en pacientes cirróticos mediante la aplicación de pruebas psicométricas (PHES) y frecuencia crítica de parpadeo (FCP) para evaluar el impacto en la supervivencia. De abril de 2007 a Marzo de 2008 se incluyeron a pacientes cirróticos sin encefalopatía hepática manifiesta a quienes se les realizó PHES y FCP. Se dio seguimiento por 2 años y se realizó estadística descriptiva, análisis univariado, correlación de Spearman, curvas de Kaplan-Meier y regresión de Cox.

Conclusiones y Contribuciones: Se estudiaron 104 pacientes en donde la prevalencia de EHM fue de 55.8% (n=58) detectada por PHES 32.7% (n=34), por FCP 34.6% (n=36) y por ambas 11.5% (n=12). No existió relación significativa entre EHM por PHES con la edad y FCP pero si entre PHES y escolaridad ($r=0.333$, $p=0.001$). La correlación de EHM por FCP y edad fue significativa ($r=-0.93$, $p=0.049$), pero no con la escolaridad. Los factores asociados a mortalidad fueron el estadio Child-Pugh C (RM 10.9, 4.4–27.2, $p<0.001$) y la EHM detectada por ambos métodos (RM 6.1, 1.8–20.1, $p=0.003$). La prevalencia de EHM encontrada es similar a lo previamente reportado. La educación influye en el desempeño de la PHES pero no en la FCP. La presencia de estadio Child-Pugh C y de EHM por ambos métodos son factores predictores de supervivencia a 24 meses.

Firma del Asesor: _____

CAPÍTULO 2

INTRODUCCIÓN

2.1 Antecedentes

La encefalopatía hepática (EH) es un síndrome neuropsiquiátrico cuyos síntomas oscilan entre trastornos mentales leves (memoria, atención) y el estado de coma. La relación entre el hígado y la mente es conocida desde hace siglos, y no sólo ha sido descrita en la literatura médica, sino también en la literatura clásica.

El primer caso clínico de EH fue descrito por Hipócrates (460-370 a. de C.), quien relata un hombre con ictericia que a veces no se entendía, ladraba como un perro y tenía un comportamiento agresivo. Hipócrates supuso que la causa de este comportamiento anormal era la “bilis negra” del hígado enfermo, que subía a la cabeza del paciente¹. Otro caso clínico de EH fue descrito en la obra teatral “*Twelfth Night*” (1605) de William Shakespeare. Uno de los protagonistas en esta obra es Sir Andrew Aguecheek, un caballero alcohólico, que en la escena 3 del acto 1 comenta: “*I am a great eater of beef, but I believe that does harm to my wit*” (me gusta comer

mucha carne, pero me parece que eso daña mi espíritu). En esta obra literaria se describe lo que parece corresponder un ejemplo clásico del desarrollo de encefalopatía hepática por intolerancia a las proteínas². En la literatura médica, esta “intoxicación por carne” fue descrita por primera vez en 1877 en perros que fueron sometidos a una derivación portocava³. En las décadas siguientes se confirmó este síndrome neurológico en la enfermedad hepática, a la que, a partir de 1954 se le denominó encefalopatía porto-sistémica⁴. Esta denominación original nos sugiere que el síndrome neuropsiquiátrico está relacionado con la derivación porto-sistémica del flujo sanguíneo, algo que no siempre es cierto, como por ejemplo en el caso de la encefalopatía observada en la insuficiencia hepática fulminante. Por eso la denominación EH es más completa, ya que cubre todos los síndromes neurológicos que pueden existir en las diversas enfermedades hepáticas. Para obtener más uniformidad en la definición de la EH, se ha propuesto recientemente una nueva terminología⁵.

CAPÍTULO 3

NOMENCLATURA

Habitualmente se utilizan términos como el de EH aguda o crónica, los que pueden causar confusión en la definición de la EH. Por ejemplo, la EH aguda se refiere a la encefalopatía que se observa en la insuficiencia hepática aguda, pero también a los episodios reversibles de encefalopatía observados en los pacientes cirróticos. Igualmente, una EH crónica se refiere a los episodios de encefalopatía recurrente, pero también al trastorno que tiene una evolución persistente. Además, utilizando esta terminología de aguda o crónica no se puede clasificar a la encefalopatía porto-sistémica (por ejemplo, a la que es causada por una derivación porto-sistémica). Por estas razones, recientemente se ha propuesto una nueva terminología de la EH, que la organiza en encefalopatías de tipo A, B o C ⁵. La encefalopatía de tipo A es aquella asociada con una insuficiencia hepática aguda. La encefalopatía de tipo B está asociada con la presencia de derivaciones (bypass) porto-sistémicas, sin que haya enfermedad hepática, y la del tipo C está asociada con la cirrosis hepática (**Tabla I**).

Tabla 1: Nomenclatura propuesta de la Encefalopatía Hepática⁵

| <i>Tipo</i> | <i>Nomenclatura</i> | <i>Subcategoría</i> | <i>Subdivisión</i> |
|-------------|---|---------------------|--|
| <i>EH</i> | | | |
| A | Encefalopatía asociada con Insuficiencia Hepática Aguda | | |
| B | Encefalopatía asociada con una derivación portosistémica sin enfermedad hepática intrínseca | | |
| C | Encefalopatía asociada a cirrosis e hipertensión portal o cortocircuito portosistémico | EH episódica | Precipitada Espontánea Recurrente |
| | | EH persistente | Leve Grave Tratamiento Dependiente |
| | | EH mínima | |

La etiología es probablemente semejante y multifactorial, considerando al amonio como la principal toxina implicada en los diferentes tipos de EH, sin embargo, la encefalopatía de tipo A se diferencia de las demás por el desarrollo súbito de edema cerebral, con una rápida evolución al estado de coma y conlleva un mal pronóstico a corto plazo. La encefalopatía de tipo B no es muy frecuente, ya que en estos casos la función hepática está intacta, no obstante, no toda la sangre es detoxificada por el hígado. Esta encefalopatía rara vez es un fenómeno espontáneo, siendo la causa más común un evento de hemorragia gastrointestinal o bien una infección. Un ejemplo de una encefalopatía de tipo B es aquella que se puede observar en un paciente con carcinoma de la cabeza de páncreas que desarrolla una obstrucción total de la vena porta (por infiltración del tumor o por trombosis) causando una hipertensión portal. La encefalopatía hepática de tipo C se divide en tres subcategorías: encefalopatía episódica, persistente, o mínima.

La encefalopatía episódica puede presentarse de manera súbita precipitada por algún factor desencadenante, ser un evento recurrente (2 o más episodios en el periodo de 1 año) o espontánea. Esta última se considera como tal si se han excluido factores precipitantes como la hemorragia gastrointestinal, uremia, medicamentos psicoactivos, trastornos de los electrolitos, infección, estreñimiento o intolerancia a las proteínas.

La encefalopatía persistente incluye defectos cognitivos que interfieren en el funcionamiento cotidiano (social o en el trabajo). Dependiendo de su intensidad o de la respuesta al manejo, esta se subdivide en encefalopatía leve, (grado 1), grave,

(grados 2-4) o dependiente de tratamiento (recurre inmediatamente al dejar el tratamiento).

La encefalopatía hepática mínima se refiere a la presencia de defectos neuropsicológicos y neurofisiológicos cuantificables, sin que se puedan observar síntomas clínicos detectables de una disfunción cerebral.

La EH representa en nuestro país un grave problema médico-social. Las cifras conservadoras muestran que en México existen al menos 200,000 pacientes con cirrosis hepática, de estos, al menos un 30 a 50% presentaran EH y el resto la desarrollará al final de su padecimiento ⁶⁻⁸.

CAPÍTULO 4

FISIOPATOLOGÍA DE LA EH

La EH es una de las encefalopatías metabólicas mejor descritas, pero el mecanismo de producción preciso está incompletamente entendido. Los modelos patogénicos más frecuentemente discutidos se presentan a continuación. Estos incluyen la acción de algunas sustancias específicas tales como el amonio, los mercaptanos, fenoles, ácidos grasos de cadena corta y mediana, el oxindol, así como alteraciones de la barrera hematoencefálica y de varios sistemas de neurotransmisores y sus respectivos receptores en el Sistema Nervioso Central (SNC). Adicionalmente, también han sido reportados en la literatura el depósito anormal de manganeso en los ganglios basales y la deficiencia específica de zinc. Esto se muestra en forma integrada en la Figura 1.

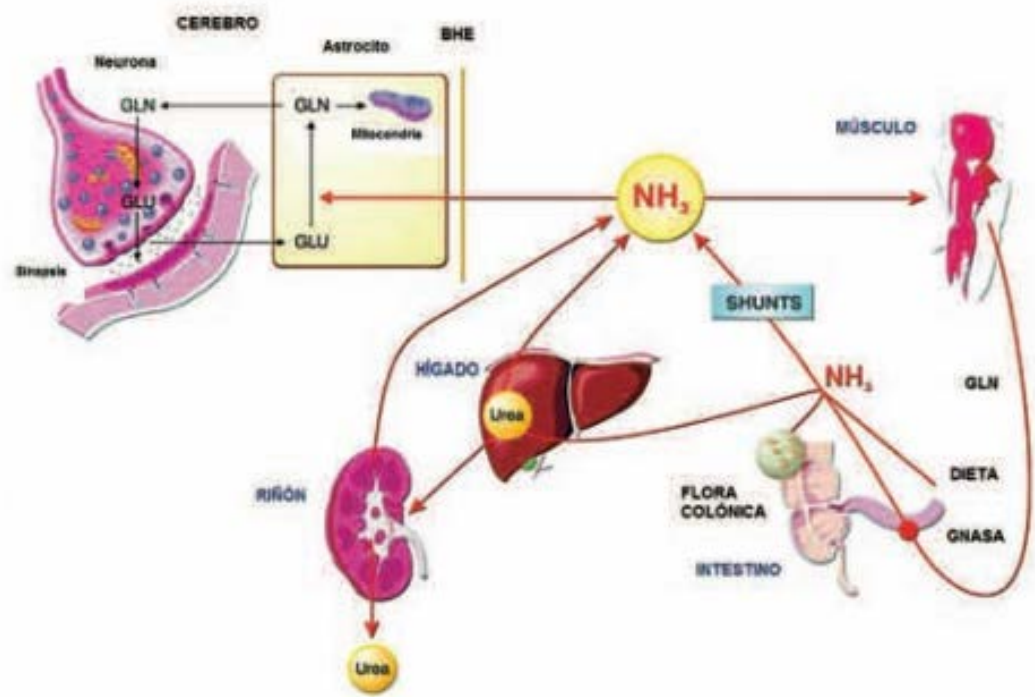


Figura 1: Papel del amoniaco en la Fisiopatología de la Encefalopatía Hepática (EH); (BHE: Barrera Hematoencefálica; Gln: Glutamina; Glu: Glutamato; Gnasa: Glutaminasa; NH₃: Amoniaco)

CAPÍTULO 5

ACCIÓN DE SUSTANCIAS ESPECÍFICAS

5.1. Acción del amonio

5.1.1 Fuentes de amonio en los seres vivos.

El amonio es el derivado principal del nitrógeno presente en la posición alfa-amino de los aminoácidos y es potencialmente tóxico para los seres humanos. El cuerpo elimina el amonio convirtiéndolo en urea, el cual es un compuesto no tóxico, por lo que el funcionamiento normal de la vía metabólica que convierte el amonio a urea, el ciclo de la urea, es esencial para conservar la salud. Los animales convierten el nitrógeno de los aminoácidos y de otras fuentes a uno de tres productos finales: amonio, ácido úrico y urea. La presencia de un producto en particular en las distintas especies animales depende principalmente de la disponibilidad de agua en su nicho ecológico específico. Los organismos amoniotélicos, como el pez teleosteo, excretan nitrógeno como amoniaco. Su nicho acuoso, que los obliga a excretar agua en forma continua, facilita la expulsión inmediata de amoniaco, compuesto muy tóxico. Por el

contrario, los animales terrestres convierten primero el nitrógeno a ácido úrico (organismos uricotélicos) o a la urea (organismos ureotélicos). Las aves, que deben conservar agua y tener un peso corporal bajo, son uricotélicas. Otros animales terrestres, incluyendo al hombre, son ureotélicos, convierten el nitrógeno a un compuesto no tóxico muy soluble, la urea.

5.1.2 Fuentes de amonio y su eliminación.

La principal fuente de amonio en el ser humano es el intestino grueso y en menor cantidad el músculo esquelético. En el intestino grueso se producen cantidades considerables y es el producto de la actividad bacteriana sobre substratos nitrogenados.

El amonio es absorbido en el intestino y pasa a la sangre de la vena porta, la cual característicamente contiene concentraciones mayores de amonio que la sangre de la circulación general. La cantidad de amonio producido normalmente en el riñón es muy poca. Se observa un incremento en la síntesis de amonio en el paciente en tratamiento con diuréticos y en la presencia de hipokalemia. Se observan valores no tóxicos de amonio en sangre (30 mmol/L) cuando existe un estado de equilibrio en el metabolismo del amonio. En la EH, los niveles de amonio arterial y la tasa de acumulación de amonio cerebral aumentan de 32 ± 3 mmol/ min a 53 ± 7 mmol/min. En circunstancias normales, el hígado lo elimina rápidamente de la sangre que proviene de la vena porta, de manera que la sangre que abandona el hígado está

virtualmente exenta de amonio. Esto es esencial, ya que aun diminutas cantidades de amonio resultan ser tóxicas para el sistema nervioso central. En tanto que en el encéfalo el mecanismo principal para la eliminación del amonio es la formación de glutamina a partir de glutamato, en el hígado la vía más importante es la formación de urea.

En el encéfalo, la formación de glutamina debe ser precedida por la síntesis de glutamato en el propio encéfalo, ya que el aporte de glutamato sanguíneo es inadecuado en presencia de valores altos de amoniaco sanguíneo. La síntesis de glutamato y glutamina para la eliminación del amonio implica un gran consumo de energía.

Algunos factores impiden la eliminación adecuada del amonio, tales como el incremento en la presión venosa portal en los pacientes con un hígado cirrótico en el que se desarrolla abundantes circuitos colaterales, tales como las varices esofágicas y fúndicas, el signo de cabeza de medusa a nivel de la cicatriz umbilical y de vasos colaterales esplenorrenales espontáneos. Por lo tanto, esta circulación colateral del hígado provoca que el amonio no pase por él. Este trastorno ocasiona una reducción de hasta un 80% de la capacidad de detoxificación normal del amonio por el hígado

9-13

5.2 Metabolismo de la urea.

La biosíntesis de la urea se puede dividir para su estudio en cuatro etapas (**Figura 2**):

- Transaminación.
- Desaminación oxidativa.
- Transporte de amoniaco.
- Reacciones del ciclo de la urea.

La transaminación es catalizada por las enzimas denominadas transaminasas o aminotransferasas e implican la interconversión de dos aminoácidos y dos cetoácidos. Estos generalmente son alfa-amino y alfa-cetoácidos. El L-glutamato es el único aminoácido de los tejidos del mamífero que experimenta desaminación oxidativa en una cantidad apreciable.

La formación de amonio a partir de los grupos alfa-amino se realiza fundamentalmente mediante la conversión del nitrógeno alfa-amino del L-glutamato. Los grupos amino de la mayor parte de los aminoácidos son transferidos, en último término, al alfa-cetoglutarato por una reacción de transaminación, formando el L-glutamato. La liberación de este nitrógeno en forma de amoniaco es catalizada por la enzima L-glutamato deshidrogenasa, la que posee gran actividad y se distribuye ampliamente en los tejidos de mamíferos.

Las reacciones del ciclo de la urea forman este compuesto a partir de amonio, bióxido de carbono y el aminoácido aspartato. El proceso global requiere de tres moles de ATP (AdenosinTrifosfato) y la participación sucesiva de cinco enzimas que catalizan las reacciones. De los seis aminoácidos que intervienen en la síntesis de la urea, solo uno, el N-acetil-glutamato, funciona como un activador enzimático más que como un intermediario. Los cinco restantes, aspartato, arginina, ornitina, citrulina y argininsuccinato, funcionan todos como transportadores de átomos que en último término se transforman en urea. Dos de ellos (aspartato y arginina) existen en las proteínas, mientras que los tres restantes no (ornitina, citrulina y argininsuccinato). El principal papel de estos últimos tres aminoácidos en los mamíferos es participar en la síntesis de urea. La formación del producto carbamilfosfato es catalizada por la carbamilfosfato sintetasa, una enzima presente en las mitocondrias hepáticas de todos los organismos ureotélicos, incluyendo al hombre. Los dos moles de ATP hidrolizados durante esta reacción aportan la fuerza química para la síntesis de dos enlaces covalentes del carbamilfosfato. La enzima carbamilfosfato sintetasa actúa con la glutamato deshidrogenasa mitocondrial para canalizar el nitrógeno del glutamato hacia el carbamilfosfato y de este modo a la formación de urea ¹⁴⁻¹⁶.

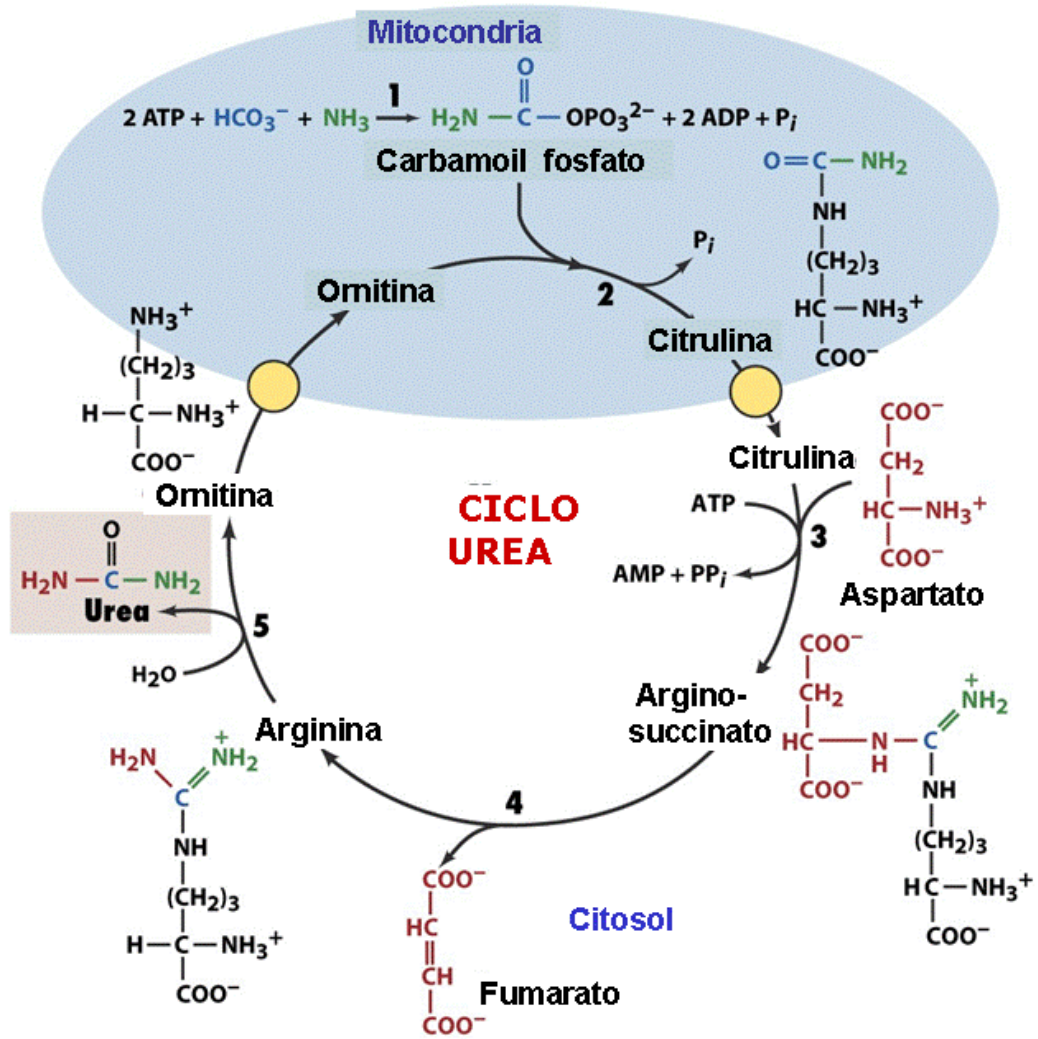


Figura 2. Ciclo de la Urea

CAPÍTULO 6

HIPERAMONEMIA EN EL CEREBRO

La acumulación de esta sustancia está asociada a una serie de efectos a nivel cerebral, los que se describen a continuación ¹⁷⁻²¹:

- **Inhibición post-sináptica:** Las concentraciones de amonio en rangos de 0.75 a 1.5 milimoles inactiva la bomba de salida del ión cloro neuronal. Esto tiene por consecuencia producir una inhibición de la neurotransmisión excitatoria sináptica.
- **Inhibe la función del glutamato:** Concentraciones de 1 milimol de amonio inhiben el transporte del principal neurotransmisor excitatorio de las neuronas y de los astrocitos, el glutamato. El cerebro se desintoxica del amonio mediante la producción de glutamina a partir del glutamato. Esto es debido a una enzima, la glutamin-sintetasa. El cerebro debe producir glutamato en exceso, pero este producto no se vuelve a capturar por el astrocito, quedando de esta manera un exceso de glutamato libre en el espacio extracelular. Un incremento en los niveles de glutamato sináptico hace suponer que hay una disminución compensatoria en los receptores de glutamato. Es posible que la

disminución en la densidad de receptores del glutamato en la insuficiencia hepática pueda estar relacionado con una disminución subfisiológica de la neurotransmisión excitatoria mediada por glutamato. Esto ocasiona una disminución de la neurotransmisión y por ende explica algunos de los síntomas propios de la EH.

- Aumento de la enzima óxido nítrico sintetasa:(ON sintetasa) se piensa que la hiperamonemia aumenta la afinidad del astrocito a la L-arginina, el cual es un sustrato obligado de la enzima ON sintetasa. El incremento de la producción del ON podría explicar la alta perfusión cerebral observada en algunas formas de falla hepática.
- Aumento en la expresión del receptor periférico de benzodiazepina (*Peripheral-type benzodiazepine receptor* [PTBR]): El PTBR es una proteína hetero-oligomérica que se encuentra localizada en la membrana externa de las mitocondrias del astrocito. Un estudio reciente demostró un incremento en la expresión genética y la densidad de receptores PTBR en los tejidos cerebrales de material de autopsia en pacientes cirróticos que fallecieron en coma hepático. También fue demostrado que la exposición de los astrocitos al manganeso produce un incremento considerable en la expresión de receptores PTBR. Ambos, el amonio y manganeso, dos sustancias tóxicas se encuentran aumentados en el cerebro de los pacientes con falla hepática, tienen el potencial de incrementar la expresión de PTBR. El PTBR está implicado en la captura de colesterol, lo cual se asocia con una mayor síntesis de neuroesteroides, los que a su vez son potentes agonistas del receptor GABA-A(ácido gama-amino-butírico) y por lo tanto, esto puede potenciar la

transmisión GABAérgica y explicar la neuro-inhibición característica de la EH.

- Falla en la energética cerebral: Existe un consumo elevado de ATP (Adenosintrifosfato) en presencias de concentraciones altas de amonio.

6.1 Dinámica de la circulación corporal del amonio (trafico de amonio)

Después de la aplicación de un bolo de amonio radiomarcado, el hígado, la vejiga y el cerebro demuestran una captura apreciable.

En el transporte de urea, los riñones representan un sitio de generación de amonio como ha sido demostrado al analizar muestras de las venas renales y 8compararlas con las de las arterias renales; la concentración de amonio en las venas renales esta aumentada tanto por hipokalemia como por el uso de diuréticos. Estudios clínicos apoyan el papel de la hipokalemia como un factor precipitante de la encefalopatía hepática a través de efectos sobre la génesis renal de amonio.

Debido a que el músculo es un sitio importante para la depuración de amonio, la atrofia muscular que se observa en la cirrosis avanzada puede contribuir a un aumento en la captura y acumulación cerebral de amonio.

Los pacientes con cirrosis son propensos a cambios importantes en los líquidos sistémicos y en el balance de electrolitos, en virtud de la retención de sodio y agua

que acompaña a la cirrosis y por el uso frecuente de potentes diuréticos. Debido a que la EH es desencadenada por alteraciones metabólicas, es importante destacar cómo las anormalidades en el balance de electrolitos y el equilibrio ácido básico influyen en el metabolismo del amonio. Los efectos de la uremia son predecibles, debido a que la urea difunde en el colon, donde es metabolizada para liberar amonio después de sufrir la degradación por las bacterias. No obstante, los efectos de la hipokalemia y el estado de alcalosis son más sutiles. La hipokalemia se desarrolla frecuentemente en pacientes cirróticos como consecuencia de varios factores, entre los que se incluyen: pérdidas urinarias inducidas por diuréticos, diarrea, vómito y deficiencias nutricionales. La hipokalemia aumenta la producción de amonio por el riñón y cuando se asocia a un estado de alcalosis, se favorece la captura celular de amonio, esto debido a que la mayor parte del potasio corporal está almacenado en el espacio intracelular, de suerte que cuando disminuye la concentración extracelular de potasio se estimula la salida del potasio intracelular para restaurar las concentraciones extracelulares. La célula compensa la pérdida de potasio a través de la captura total de sodio e hidrógeno para lograr mantener la neutralidad eléctrica, llevando a un estado de relativa alcalinización del espacio extracelular y a la acidificación del espacio intracelular. Debido a que el amonio y los radicales de amonio existen en equilibrio, la alcalosis extracelular aumenta la porción de amonio permeable a las membranas, mientras que la acidosis sirve para atrapar amonio en las células. Así, el efecto neto de la hipokalemia es una desviación del amonio dentro de las neuronas u otras células donde ejerce sus efectos tóxicos.

Se han descrito varios mecanismos potenciales de disfunción neuronal inducida por la acumulación de amonio. Se ha reportado que el amonio disminuye la

concentración de glucógeno en los astrocitos cultivados, altera la comunicación glia-neurona e interfiere con la transmisión sináptica. La elevación sostenida en los niveles de amonio por periodos prolongados induce cambios patológicos en los astrocitos perineurales. En vista que el almacenamiento de glucógeno en los astrocitos representa una reserva energética importante para el cerebro, las alteraciones en las señales glia-neurona pueden jugar un papel en la patogénesis de la EH como se describirá más adelante. El amonio, si está presente en concentraciones suficientemente elevadas, tiene la capacidad potencial de causar una falla en la energética cerebral, a través de la inhibición de la enzima alfa-cetoglutarato deshidrogenasa, con un aumento en la producción de lactato, lo que produce una disminución en la entrada de piruvato al ciclo del ácido tricarbóxico. Este déficit energético es sólo aparente en los estadios tardíos (coma prolongado).

CAPÍTULO 7

CORRELACIÓN CLÍNICA DEL AMONIO CON LA EH

La evidencia de una asociación entre EH y amonio datan desde hace mas de un siglo con los trabajos de Eck, el cual descubrió los efectos de realizar una anastomosis portocava en perros. La alimentación con carne en perros con fístula de Eck resultó en una pérdida de la coordinación, estupor y coma, llevando a la sugerencia que los productos nitrogenados eran el factor causal en la llamada intoxicación por carne observada en esos animales. Las concentraciones de amonio en sangre arterial están frecuentemente elevadas en los pacientes en todas las formas de EH. Estudios recientes usando tomografía con emisión de positrones y amonio revelaron la acumulación de niveles tóxicos de amonio en seres humanos con EH²²⁻²⁵. Estos estudios demuestran un aumento en la tasa metabólica cerebral para el amonio (la tasa en la cual el amonio es capturado y metabolizado por el cerebro) y un aumento en el área de superficie/permeabilidad, la que es una medición de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, sugiriendo que en la falla hepática crónica esta barrera llega a aumentar su permeabilidad al amonio, lo cual da como resultado una hipersensibilidad del paciente cirrótico a algunas condiciones que inducen la producción de amonio, tales como la ingesta de dietas ricas en proteínas o la hemorragia gastrointestinal y nos ayuda a explicar el porque existe una imperfecta

correlación entre el grado de disfunción neurológica y las concentraciones de amonio sanguíneo. El amonio ejerce un efecto deletéreo sobre la función cerebral por mecanismos directos e indirectos.

Las concentraciones de amonio en el “rango milimolar” (equivalentes a aquellas reportadas en el cerebro en la falla hepática experimental), alteran la inhibición post-sináptica en la corteza cerebral, el tallo cerebral y en preparaciones experimentales del cordón espinal, mediante el bloqueo de la salida de cloro de la neurona post-sináptica, originando una ineficaz neurotransmisión inhibitoria. Las concentraciones milimolares de amonio también inhiben la neurotransmisión excitatoria.

No obstante lo anterior, existen dificultades en la medición e interpretación de los niveles de amonio en sangre en el escenario clínico, los que se pueden explicar por:

- Variación sustancial en el nivel venoso cuando se compara con el arterial.
- El efecto observado por la liberación de amonio inducida por el ejercicio por el músculo esquelético.
- Pobre correlación entre los valores absolutos de los niveles de amonio y el grado de encefalopatía.
- Diferencias en el curso temporal entre la elevación en el amonio sanguíneo y el inicio de los síntomas.

A pesar de estas limitaciones, las medidas terapéuticas para disminuir los niveles de amonio arterial permanecen como la piedra angular en el manejo del coma hepático.

7.1 Incremento en la osmolaridad intracelular en el astrocito

Varios estudios han sugerido que el aumento en la concentración de amonio cerebral puede estar relacionado con un fenómeno de edema cerebral en la falla hepática fulminante (FHF). El edema cerebral en la FHF del ser humano y en modelos experimentales corresponde al tipo citotóxico (más que vasogénico), aunado con la presencia de edema de los astrocitos. El edema de la célula inducido por el amonio parece ser mediado por vía de un metabolito de amonio más que el amonio per se. Como se ha mencionado previamente, la eliminación normal de amonio por el cerebro depende de la síntesis de glutamina, esto a través de la enzima sintetasa de glutamina, presente en los astrocitos. Algunos estudios en modelos de ratas que reciben infusiones de amonio han proporcionado evidencia de que existe una correlación significativa entre la elevación de glutamina cerebral y la concentración de agua en el cerebro. Esta información sugirió que el aumento en el contenido de agua cerebral fue mediado por el efecto osmótico debido a un incremento en la glutamina de los astrocitos. Bajo condiciones fisiológicas normales, el transporte de glutamina participa en la regulación del movimiento de agua en el cerebro. Estudios realizados en el tejido cerebral post-mortem de pacientes que murieron con FHF, revelaron un aumento significativo en las concentraciones de

glutamina. Además, la inhibición selectiva de la enzima glutamin-sintetasa es capaz de prevenir el edema cerebral en experimentos con ratas a las que se infundió amonio. En otros experimentos con ratas sometidas a una derivación portocava y a las que se les infundió posteriormente acetato de amonio, demostró que una concentración elevada de amonio tanto en el cerebro como en la sangre, tuvo un efecto de elevación de la presión intracraneal y del líquido cerebrospinal. Así mismo, ocurrió una disminución de la concentración de mioinositol cerebral, lo que refleja un incremento de la osmolaridad celular. De manera análoga, en los seres humanos con EH crónica existe una marcada disminución del mioinositol cerebral, la que se acompaña de un incremento en la concentración de glutamina. Lo anterior está sustentado en estudios de resonancia magnética por emisión de positrones y puede reflejar un evento temprano en la EH crónica observada en pacientes con cirrosis.

El edema de los astrocitos parece ser un fenómeno clave en el desarrollo de EH. El principal efecto patogénico en el desarrollo de EH en pacientes con insuficiencia hepática crónica es precisamente un incremento en la hidratación del astrocito, sin que se observe un incremento identificable desde el punto de vista clínico en la presión intracraneal, pero es de suficiente magnitud para alterar el tamaño del astrocito y por ende alterar el funcionamiento del mismo. A esto se le ha llamado como signos de degeneración Alzheimer tipo II ²⁶.

CAPÍTULO 8

OTRAS TEORÍAS EN LA PATOGENIA DE LA EH

8.1 Incremento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica

La barrera hematoencefálica describe un complejo fisiológico que protege al cerebro de sustancias agresoras, algunos de ellos pueden ser productos del metabolismo del cuerpo. En la insuficiencia hepática, la permeabilidad de la barrera hematoencefálica está incrementada inespecíficamente, lo cual explica la tendencia al edema cerebral. Así mismo, está incrementada la absorción de aminoácidos neutros, en tanto que la absorción de grandes cantidades de glucosa, cuerpos cetónicos y aminoácidos básicos están reducidos. Así tenemos que los aminoácidos como tirosina, fenilalanina, y triptófano que son precursores de los neurotransmisores dopamina, norepinefrina y serotonina esta aumentada, mientras que la de otros aminoácidos como el glutamato, aspartato, taurina y glicina que son neurotransmisores por sí mismos, está reducida. Ocurre además que el incremento en la síntesis de glutamina en el cerebro conlleva a un incremento en la recaptura de aminoácidos.

8.2 Acción de los mercaptanos

Los mercaptanos son productos de degradación formados por la acción de la flora normal intestinal en los aminoácidos que contienen azufre (por ejemplo la metionina) y son los causantes del característico aliento hepático o “foetor hepaticus”. Este compuesto ejerce su neurotoxicidad al inhibir la bomba de Na/K ATPasa, potenciando la neurotoxicidad del amonio²⁷.

8.3 Acción de los ácidos grasos de cadena corta y mediana

Estos son productos de la flora bacteriana y pueden ser producidos en el hígado per se. Estos productos también inhiben la bomba de Na/K ATPasa, así como el ciclo de la urea. Pueden también aumentar la recaptura del triptófano dentro del cerebro²⁸.

8.4 Acción de los fenoles

Los fenoles son también sintetizados en el intestino como productos derivados de los aminoácidos aromáticos (fenilalanina y tirosina) y son considerados también como neurotoxinas²⁹.

8.5 Acción del oxindol

Este es un metabolito del triptófano formado por el efecto de las bacterias intestinales y puede causar como efecto sedación, hipotensión y coma. Las concentraciones de oxindol cerebral está incrementada en modelos de ratas con insuficiencia hepática aguda, un efecto que puede ser reversible utilizando el antibiótico no asimilable neomicina administrado por vía oral. El mecanismo por el cual el oxindol causa neurodepresión está aun bajo investigación ³⁰.

8.6 Desequilibrio en los Neurotransmisores y sus Receptores

La cirrosis hepática está caracterizada por una alteración en el metabolismo de los aminoácidos. La relación cuantitativa entre aminoácidos aromáticos y aminoácidos de cadena corta en plasma está modificada a favor de los aminoácidos aromáticos. Esto ha dado lugar a la hipótesis de que los niveles de aminoácidos aromáticos y el triptófano están incrementados en el cerebro, mientras que los niveles de aminoácidos de cadena corta disminuyen. Ambos grupos de aminoácidos compiten por el mismo mensajero a nivel de la barrera hematoencefálica. Los aminoácidos aromáticos son precursores de la síntesis de neurotransmisores. De acuerdo a esta hipótesis, la síntesis de neurotransmisores está modulada por un mayor aporte de precursores. Debido a la utilización de una vía metabólica alterna (vía corta), se obtienen otras sustancias como tiramina, octopamina y feniletanolamina, las cuales

actúan como falsos neurotransmisores, los que compiten con el neurotransmisor normal por el mismo receptor³¹.

8.7 Ácido Gama-aminobutírico (GABA)

Este es el principal neurotransmisor inhibitorio para el cual existen receptores tanto en las neuronas como en las células astrogiales. Las benzodiazepinas y los barbitúricos poseen la capacidad de ligarse al receptor GABA e inducir la activación del canal del ión cloro. En las personas con EH, están aumentados los niveles de receptores agonistas GABA en el cerebro, dando como resultado un incremento en el tono GABAérgico. Esta teoría nos explica porqué las benzodiazepinas pueden inducir un desorden neurodepresivo exagerado en la EH. Los antagonistas de las benzodiazepinas, como el fármaco Flumazenil, puede ayudar en el tratamiento de la EH³².

8.8 Serotonina (5 Hidroxi-triptamina)

Se ha observado un incremento en la captura cerebral del triptófano, lo que da como resultado la formación de serotonina, la que se degrada a un producto llamado ácido 5-hidroxiindolacético. La densidad de receptores de serotonina en la EH está disminuida, sin embargo, existe un incremento en su afinidad. Esto se describe

particularmente a la formación reticular del tallo cerebral, lo cual ayuda a explicar porque existe una alteración del ritmo sueño-vigilia en los pacientes con EH^{33,34}.

8.9 Óxido nítrico (ON)

Vallance y Moncada en 1991, propusieron que el radical libre ON, estaba implicado en la circulación hiperdinámica observada en la cirrosis. Más recientemente ha emergido evidencia en apoyo de la influencia que tiene el ON en la EH. Se ha demostrado en el cerebro de ratas sometidas a una anastomosis portocava un aumento generalizado en la actividad de la enzima sintetasa de ON, responsable de la producción de ON. El aumento en la producción de ON puede ser el responsable del estrés oxidativo, así como de las alteraciones de la perfusión cerebral que se han reportado tanto en seres humanos como en animales de experimentación con falla hepática crónica. El ON es capaz de aumentar la liberación de glutamato en la hendidura sináptica, lo cual puede tener un importante papel en el aumento de los niveles extracelulares de glutamato reportados en la FHF experimental³⁵.

CAPÍTULO 9

OTRAS SUBSTANCIAS ASOCIADOS A LA EH.

Algunas de las catecolaminas tienen funciones importantes como neurotransmisores y se han detectado cambios en los niveles de noradrenalina. Esto se debe posiblemente a la hiperamonemia. Hipótesis más recientes han implicado al zinc y manganeso. En presencia de niveles de zinc bajos, la actividad de las enzimas del ciclo de la urea están evidentemente reducidas, de igual manera, se ha observado en pacientes con EH un incremento en el depósito de manganeso en los núcleos basales, (estudios de resonancia magnética en imagen de T1 muestran presencia de zonas hiperintensas en los ganglios basales)²⁹.

CAPITULO 10

CUADRO CLÍNICO

Este síndrome clínico tiene un amplio rango de presentación que incluye desde cambios mínimos en la función intelectual, diagnosticados solo por exámenes psicométricos, hasta signos francos de descerebración. La EH crónica es reversible y puede exhibir un curso clínico fluctuante. Según el grado de expresión, ésta se puede dividir en dos etapas ³⁶:

10. 1 EH subclínica

En esta fase el grado de disfunción es mínimo y está determinado por síntomas clínicos sutiles que usualmente no se perciben en la vida cotidiana. Al indagar específicamente, los pacientes no consideran tener esa experiencia. Los pacientes refieren problemas del sueño, ausencia de concentración, irritabilidad o bien cansancio. En esta fase, las anormalidades en el EEG están ausentes. Sólo mediante la realización de un examen psicométrico o neuropsicológico cuidadoso se puede identificar cierto déficit neurológico.

Se ha estimado que más del 60% de los pacientes con cirrosis hepática y con circulación colateral porto-cava, sin evidencia de déficit funcional cerebral pueden tener EH subclínica. La capacidad psicomotora suele estar afectada, por ejemplo, en aquellas personas que desarrollan gran actividad con sus manos, tienden a experimentar complicaciones en forma más temprana al realizar su trabajo, cuando se les compara con los individuos que desarrollan otro tipo de actividad.

10.2 EH clínica.

Esta cursa con cuatro etapas. En la tabla 2 se presentan las características de estos cuatro estadios.

- **Estadio 1:** Inicialmente existen alteraciones en el sueño, algunas veces con inversión del ritmo sueño-vigilia, también hay alteraciones en la concentración y atención. Muchos pacientes demuestran un temblor involuntario pero sin llegar a ser la asterixis franca.
- **Estadio 2:** Son detectables algunas alteraciones neuromusculares, siendo la presentación típica un temblor ondulante (asterixis). La asterixis es la incapacidad para sostener el tono muscular, por lo que resultan movimientos ondulantes o de aleteo, por lo general este signo se presenta en forma simétrica, pero no es necesariamente sincrónico y es posible observarlo predominando de un lado del cuerpo con respecto al otro. Además, se puede

observar una disminución de los reflejos osteotendinosos, ataxia, disartria y somnolencia.

- **Estadio 3:** Se presentan alteraciones del estado de conciencia mas marcados con letargia y desorientación, en ocasiones se observa un carácter agresivo en el paciente. Los signos neurológicos observados son espasmos, síntomas piramidales y un incremento en el tono muscular.
- **Estadio 4:** El paciente entra en estado de coma.

Tabla 2. Estadios de la Encefalopatía Hepática según West-Haven³⁶

| <i>Estadio</i> | <i>Estado de Conciencia</i> | <i>Función Intelectual</i> | <i>Conducta</i> | <i>Función Neuro muscular</i> |
|----------------|-----------------------------------|---|---|---|
| 0 | Normal | CI reducido | Normal | Normal |
| 1 | Inversión patrón sueño-vigilia | Problemas para resolver ecuaciones de cálculo | Euforia o depresión. Irritabilidad | Temblor Incoordinación muscular |
| 2 | Somnolencia y Letargia | Amnesia y pérdida de la orientación en tiempo | Cualquier cambio en la personalidad Apatía o Ansiedad | Asterixis Ataxia Reflejos Hipoactivos |
| 3 | Estupor | Pérdida de la orientación espacial | Paranoia Agresión | Reflejos Hiperactivos Signos piramidales Nistagmo Clonus |
| 4 | Coma | Ninguna | Ninguna | Pupilas dilatadas Opistótonos Coma |

CAPÍTULO 11

FACTORES PRECIPITANTES DE LA EH

Los episodios de EH en pacientes con cirrosis habitualmente son inducidos por un evento clínico como hemorragia de tubo digestivo, infecciones, transgresiones en la dieta o el uso de diuréticos, o bien por el desarrollo espontáneo de cortocircuitos porto-sistémicos ³⁷ (Tabla 3).

La elevación de los niveles de amonio en sangre pueden ser secundarios a la ingesta excesiva de proteínas en la dieta y por la presencia de constipación. Cuando existe sangrado del tubo digestivo, ocurre un incremento en la producción de amonio por las bacterias intestinales en presencia de sangre deglutida. La hipokalemia y la alcalosis metabólica, son complicaciones que se pueden presentar durante la terapia con diuréticos para el manejo de la ascitis en estos pacientes. Como resultado, hay una elevación en la producción de amonio renal y un incremento en la difusión de amonio por la barrera hematoencefálica. Durante la terapia con diuréticos, también puede ocurrir una alteración hidroelectrolítica, lo que produce disminución en el flujo sanguíneo hepático y renal. Además, la síntesis de enzimas del ciclo de la urea en el hígado puede estar comprometida. De igual forma, los medicamentos neurodepresores son un detonante de EH y la vida media de los

fármacos psicotrópicos que son metabolizados fundamentalmente en el hígado está prolongada por el daño hepático preexistente. De esta forma, los problemas del sueño deben ser tratados con sedantes o hipnóticos en circunstancias excepcionales.

El alcohol causa un deterioro en la función hepática con todas las complicaciones asociadas, además de ser un depresor del SNC y puede precipitar episodios de EH. Los pacientes alcohólicos son más susceptibles a adquirir infecciones y por esta causa también tienden a presentar episodios de EH.

Tabla 3. Factores predisponentes y posibles mecanismos de acción de la Encefalopatía Hepática

| <i>Posible Mecanismo</i> | <i>Factores Predisponentes</i> |
|---|---|
| Incremento en la producción de amonio | Excesiva ingesta de proteínas |
| Incremento en la difusión de amonio a través de la barrera hematoencefálica | Constipación Anorexia Restricción de líquidos Sangrado Gastrointestinal Infecciones Transfusiones sanguíneas Azoemia Hipocalemia |
| Inhibición de la síntesis de urea | Cirugía Alcalosis |
| Reducción del metabolismo de toxinas debido a hipoxia hepática | Acidosis |
| Catabolismo protéico | Deshidratación Diuréticos Paracentesis excesiva Vómito y diarrea Hipotensión arterial /hipovolemia Sangrado Gastrointestinal Vasodilatación periférica Hipoxia Anemia Fiebre |
| Depresión del SNC | Medicamentos Psicotrópicos |
| Unión a receptores GABA | Morfina, benzodiacepinas |
| Reducción del metabolismo hepático | Cortocircuito portosistémico espontáneo o quirúrgico |
| Disfunción hepática | Alcohol |

CAPÍTULO 12

DIAGNÓSTICO DE LA EH

12. 1 Métodos diagnósticos

12.1.1 Exámenes psicométricos y neuropsicológicos.

En la EH mínima el abordaje diagnóstico se realiza por exámenes neuropsicológicos. Es importante hacer el diagnóstico desde etapas muy tempranas por el impacto que tiene en la vida ocupacional futura del paciente, el pronóstico, así como para tener una base para las decisiones terapéuticas.

La presencia de alteraciones en la orientación espacial-visual, de la habilidad constructiva-visual, y de agitación psicomotriz son algunos de los datos que encontramos en la EH subclínica. Para demostrar su presencia se han utilizado una serie de exámenes neuropsicológicos simples³⁸:

- Retención e interpretación de fábulas para evaluar la memoria reciente y el pensamiento lógico.

- Nombrar números en forma ascendente para evaluar la memoria reciente y nombrar dígitos en forma regresiva para evaluar el funcionamiento de la memoria.
- Reproducción de figuras geométricas simples, evaluando memoria visual reciente y función visual-motora.

El sistema de exámenes más utilizados es el *Wechsler Adults Intelligence test* (WAIS), el que, en especial la segunda parte, nos revela la presencia de déficit temprano (desempeño de Coeficiente Intelectual). Se debe subrayar que estos cambios son inespecíficos.

Existe también la prueba “*The line tracing test*” (LTT), que consiste en trazar una línea dentro de un sistema de caminos con 5 mm de ancho, esta línea no tiene que cruzar los límites del camino. Para ello se mide el tiempo necesario para completar la prueba y los errores que se cometen.

Otro examen importante es la Conexión Numérica de Reitan (NCT). La forma de NCT – A, consiste en la conexión numérica en orden aritmético (1, 2, 3...). Este examen evalúa el proceso cognoscitivo rápido. Un examen más sensible es la forma NCT-B, ya que conecta números y letras alternadamente en forma aritmética y alfabética (1-A, 2-B, 3-C...). Evalúa la rapidez del proceso de información y la rapidez psicomotriz³⁹.

12.1.2 Estudios electrofisiológicos.

Cualquier deterioro de la función cerebral puede en principio causar cambios en el trazo del EEG (Electroencefalograma) ⁴⁰. No existe una relación entre los datos que encontramos en el EEG y el estadio de la EH, pero en general, existe una transformación de un ritmo sincrónico de ondas alfa (8 a 13 por seg.), a uno de ondas lentas theta (5 a 8 por seg.). En estadios avanzados de EH existen ondas delta (2 a 3 por seg.), especialmente en áreas centrales y frontales del cerebro, y estas ondas pueden progresar a la línea isoeletrica cuando el paciente está en coma profundo. La recuperación de la EH está caracterizado por la mejoría de los datos del EEG en una secuencia regresiva. Estos datos no son específicos de la EH, pues se ven también en pacientes con uremia, intoxicación por dióxido de carbono, deficiencia de vitamina B12, hipoxia o hipoglicemia.

12.1.3 Técnicas de Imagen.

La utilización de un estudio de tomografía axial computada (TAC) con medio de contraste se emplea frecuentemente al inicio de la evaluación del paciente hepatópata y tiene como propósito poder descartar en el diagnóstico diferencial condiciones como presencia de un sangrado o un absceso cerebral. Las técnicas de imagen no han sido establecidos como pruebas de rutina en el diagnóstico de la EH, excepto para hacer diagnóstico diferencial⁴¹. La Tomografía por emisión de positrones (PET-

Scan) es una técnica cuantitativa que genera imágenes de procesos biológicos y fisiológicos. Los estudios con PET-Scan soportan la hipótesis de los cambios en los neurotransmisores y en la función anormal del astrocito observada en la EH.

Algunos estudios han evaluado el metabolismo de la glucosa cerebral con fluroglucosa en pacientes con cirrosis hepática y han mostrado una reducción en la captación de fluroglucosa en la región frontal, parietal y en áreas corticales inter-hemisféricas y un incremento en la captación en áreas temporales inferomediales, del cerebelo y tálamo posterior. Este hipometabolismo frontal está asociado con alteraciones para realizar los test neuropsicológicos⁴².

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) puede ser usada para detectar la presencia de atrofia cerebral. En imágenes de T1 se demuestran áreas hiperintensas en los ganglios basales, mientras que en otros estudios se demuestran imágenes hiperintensas en el globus pallidus⁴³.

12.1.4 Exámenes de laboratorio.

La función hepática puede ser evaluada por parámetros de laboratorio clínico. Se deben buscar factores precipitantes como: disfunción renal, alteración electrolítica, cambios en el metabolismo ácido básico, diabetes mellitus, parámetros inflamatorios, niveles de alcohol y el posible uso y abuso de drogas. Los niveles de amonio podrían ayudarnos solo de manera ocasional. El análisis del líquido cefalorraquídeo nos

permite descartar la presencia de neuro-infección, se puede encontrar elevado los niveles de glutamato y glutamina.

CAPÍTULO 13

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

Todas las enfermedades que dañen la función cerebral puede considerarse como un diagnóstico potencial. Ahora bien, los pacientes con una enfermedad hepática coexistente y síntomas de tipo neuropsiquiátrico no necesariamente tienen un evento de EH, ya que estas condiciones pueden existir de manera independiente una de la otra (Tabla 4).

Tabla 4. Diagnóstico Diferencial de la Encefalopatía Hepática

Enfermedad Intracraneal

- Trauma (Hematoma subdural)
- Hemorragia Subaracnoidea
- Sangrado Intracraneal
- Enfermedad Vasculare Cerebral
- Tumores
- Neuroinfecciones
- Epilepsia
- Depresión
- Psicosis Esquizofrénica

Metabólico

- Hipoxia
- Hipoglicemia
- Cetoacidosis Diabética
- Uremia
- Desorden Hidroelectrolítico
- Síndrome de Reye
- Enfermedad de Wilson
- Hipotiroidismo

Toxicidad

- Alcohol
- Uso de drogas psicoactivas

CAPÍTULO 14

TRATAMIENTO DE LA EH

14.1 Reducción de substratos amoniogénicos

La terapia encaminada a reducir el amonio circulante usualmente resuelve un episodio de encefalopatía. El tratamiento va encaminado a reducir o inhibir la producción de amonio o incrementar la eliminación de mismo. La eliminación de la fuente de amonio del tubo digestivo es un paso importante. Para ello se pueden realizar el lavado con sonda nasogástrica, que busca ayudar al paciente con sangrado gastrointestinal.

14.1.1 Enemas y laxantes.

Limpiar el colon es un método rápido y efectivo para remover substratos amoniogénicos. La eficacia de los enemas en volúmenes de 1 a 3 L. con los disacáridos sintéticos lactulosa o lactilol en concentración del 20% demostró su

utilidad en un ensayo controlado aleatorizado, en el que se observó una respuesta favorable en 78 a 86% de los pacientes. Fue de interés observar que los enemas de agua fueron inefectivos, ya que el mecanismo terapéutico de estos productos es mediado por la acidificación colónica como resultado de la fermentación de disacáridos como la lactosa, lactulosa (1,4-galactosidofruktosa) o lactilol (beta-galactosidosorbitol). Los laxantes (catárticos y enemas) además se han utilizado debido a que aceleran el tránsito intestinal, siendo capaces de controlar la encefalopatía. Desafortunadamente, los laxantes son molestos y poco tolerados por los pacientes, ya que impiden la realización de sus actividades en forma normal. Además, en los pacientes con EH aguda, los enemas de agua corriente no son un tratamiento satisfactorio para el manejo de cuadros graves^{44,45}.

14.1.2 Manipulación de la dieta.

Una de las causas más frecuente de encefalopatía, en lo que a mecanismo desencadenante se refiere, está asociada con la ingestión y absorción abundante de proteínas de origen animal. Además, los pacientes con encefalopatía grados III y IV usualmente no tienen la capacidad de tener una nutrición oral adecuada. Al iniciar la dieta, esta se debe iniciar con 40 g/día de proteínas y posteriormente se incrementa cada 3 o 5 días, llevando el consumo de proteínas hasta un límite de 70 g/día, debiendo de evitar dar cantidades menores de 40 g/día, ya que se necesita esta cantidad precisamente para evitar un balance nitrogenado negativo.

Por este motivo se han propuesto regímenes dietéticos a base de proteínas de origen vegetal que permiten la ingesta de aminoácidos menos amoniogénicos⁴⁶. Otra opción ha sido la suplementar la dieta con fibra vegetal, la que al no poder ser asimilada, pasa intacta al colon en donde es fermentada por las bacterias, lo que permite la eliminación de nitrógeno por las heces. Dentro de las desventajas de este método de tratamiento tenemos:

- No controla la encefalopatía de grado III y IV,
- Generalmente son voluminosas,
- Requieren gran apego por parte del paciente, lo cual no siempre se observa.

14.1.3 Aminoácidos de cadena ramificada (AACR).

El tratamiento con una dieta enriquecida con AACR se basa en la hipótesis de los falsos neurotransmisores. Con esta dieta se intenta corregir el desbalance observado entre los aminoácidos aromáticos (que se encuentran elevados y son precursores de los falsos neurotransmisores) y los aminoácidos de cadena ramificada. Los resultados de los varios estudios con AACR son controvertidos, y sólo existe un estudio controlado que sugiere la eficacia de una dieta enriquecida con AACR. El mecanismo de esta dieta probablemente no es la disminución de los falsos neurotransmisores (la concentración elevada de éstos es mínima y no tiene ningún

efecto cerebral si se administra a un paciente), sino más bien su efecto en mejorar el catabolismo de la glutamina en el músculo esquelético^{47,48}.

14.1.4 Inhibición de producción y absorción de amonio intestinal.

Pueden darse antibióticos con el propósito de inhibir la producción de amonio, siendo las drogas más empleadas los aminoglucósidos (neomicina o paromomicina) ya que no son asimilados o lo hacen solo de manera limitada⁴⁹. Otras alternativas empleadas son el metronidazol, la vancomicina y la rifaximina⁵⁰. La dosis diaria recomendada de Neomicina es 2-8 g, fraccionada en 4 dosis. Aproximadamente un 70-80% de pacientes con EH tratados con neomicina muestra mejoría. No obstante, el posible desarrollo de ototoxicidad y nefrotoxicidad han limitado el tratamiento a largo plazo con Neomicina. Además, se puede presentar un síndrome de sobrecrecimiento bacteriano. Por esta razón la neomicina se reserva para los pacientes que no toleran o que no responden a los disacáridos.

14.1.5 L-Ornitina–L-Aspartato (LOLA)

En los hepatocitos periportales, la ornitina y el aspartato sirven como activadores de las enzimas carbamilfosfato sintetasa y la ornitin-carbamiltransferasa y actúan además como un sustrato de la síntesis de urea. La ornitina (vía alfa-cetoglutarato) y

el aspartato incrementan la eliminación del amonio por éstas células mediante la estimulación de la síntesis de glutamina. En un estudio clínico controlado de un grupo de pacientes con EH, la administración de LOLA (20 g/día I.V. c/4 horas por 7 días) fue capaz de mejorar los niveles de amonio sanguíneo tanto en ayuno como en el estado postprandial cuando se les comparo con los pacientes tratados con placebo. Hubo también mejoría en los síntomas (por exámenes psicométricos) en los pacientes con EH grado I y II pero no en aquellos con EH subclínica⁵¹. Otro estudio controlado evaluó la eficacia de la mezcla de LOLA oral (18 g/día en 3 dosis) comparado con placebo en 66 pacientes con EH crónica. Después de 14 días, la terapia activa fue asociada con mejoría de la encefalopatía en los parámetros del estado mental y las pruebas psicométricas⁵².

14.1.6 Antagonistas de benzodiazepinas endógenas (Los antagonistas del GABA)

Se han utilizado en alusión a la teoría que sustenta un incremento en el tono GABAérgico en la EH. El GABA es un conocido neurotransmisor inhibitorio del cerebro. Las benzodiazepinas son fármacos que ejercen su efecto depresivo en el SNC al interactuar con el complejo-receptor de Benzodiazepinas-GABA. La unión de este receptor a sustancias de tipo benzodiazepinas endógenas (no presentes en el cerebro normal) es un factor determinante en la producción de la EH. Recientemente, se ha empleado en estudios controlados un antagonista del receptor de las benzodiazepinas (Flumazenil[®]) para el tratamiento de la EH, teniendo resultados

inconsistentes⁵³. La respuesta al tratamiento, cuando ocurrió, fue observada dentro de los primeros minutos después de la administración endovenosa. Además, 2/3 partes de los pacientes que respondieron se deterioraron 2-4 horas después. El efecto del Flumazenil[®] depende del grado de la encefalopatía, observando que no tiene efecto en la EH mínima o subclínica. Un estudio multicéntrico realizado en Italia, en forma doble ciego, placebo-controlado, evaluó a 527 pacientes con cirrosis y encefalopatía grave (grado III – IV), observando una mejoría en los resultados del encefalograma (24% Vs. 4%) y de los síntomas neurológicos (16.1% Vs. 3.3%), con Flumazenil^{®54}. Existe además un estudio multicéntrico canadiense que evaluó a pacientes en coma hepático. Los criterios de exclusión estrictos hicieron que se redujera el número de pacientes de 77 a 11. Los resultados fueron una mejoría en 6 de los 11 enfermos, observando menos síntomas neurológicos. Solo una minoría de pacientes mejoró el trazo del EEG. El efecto benéfico del Flumazenil[®] no tuvo relación con la presencia de benzodiazepinas inidentificables en sangre⁵⁵. En resumen, se debe tener una EH grave para experimentar alguna mejoría con el uso del Flumazenil, fármaco costoso, poco disponible y de uso endovenoso, además de requerir el uso concurrente de lactosa.

14.2 Derivación alterna del amonio endógeno

14.2.1 Benzoato de Sodio (BS):

El BS (C_6H_5COONa) es un conservador de alimentos. Se le encuentra en mayonesas, quesos y enlatados diversos. Es un componente presente casi en forma invariable en bebidas embotelladas, es tan amplio su uso actual que se podría afirmar que una persona que habita en zonas urbanas consume de 0.5 a 1 gramo de BS diariamente. La solubilidad en agua del BS es de 50 g/100 ml. En contraste, la solubilidad en agua de la forma ácida es de solo 0.34 g/100 mL. El ácido benzoico se encuentra en forma natural en algunos alimentos como el arándano, ciruela, canela, clavo, cereza. Es un polvo granular, blanco, estable, de sabor dulce y algo astringente. Su dosis letal media es de 20 g/Kg. en ratas. En humanos se puede administrar con seguridad a una dosis de hasta 1 gm./Kg./día. Sin embargo, en investigaciones realizadas en niños, la dosis utilizada fue de 0.25 g. a 0.75 g/Kg/día. Dosis mayores de 0.8 g/Kg/día se pueden asociar a náusea y vómito. El 95 % del BS se elimina en 24 horas. No hay riesgo de acumulación en el cuerpo^{56,57}. El mecanismo de acción supuesto para el BS fue descrito a principios del siglo pasado⁵⁸ y su efecto se basa en la eliminación del nitrógeno como hipurato de una molécula que de otra forma sería eliminado en la forma de urea. El BS primero se activa mediante la conjugación con la Coenzima A (CoA) y genera la molécula benzol-CoA, el que se conjuga con el aminoácido glicina para formar el hipurato, el que puede entonces ser eliminado en la orina. El uso del BS en la hiperamonemia se basa

en la premisa de que el amonio es consumido para restituir al aminoácido no esencial glicina, que es usado en la síntesis de hipurato^{16,59-61}. El primer estudio acerca del uso del BS en pacientes adultos con EH y cirrosis fue un ensayo clínico controlado que mostró de manera preliminar la posible utilidad de este tratamiento⁶², no obstante, no se llevo a cabo una comparación concurrente. Existe un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, en donde se estudiaron 74 pacientes con EH aguda. El benzoato (5g cada 12 horas.) fue comparado con lactulosa (dosis ajustada para obtener 2-3 evacuaciones de heces semiformadas por día). Los resultados observados en ambos grupos fue la mejoría de los síntomas de la EH. Debiendo subrayar que el costo de la lactulosa fue 30 veces más elevado que el del BS⁶³.

14.2.2 Lactulosa (1,4-galactosidofruktosa) y Lactitol (beta-galactosidosorbitol)

Estos disacáridos sintéticos son la piedra angular del tratamiento actual de la EH. El efecto terapéutico está dado por la ausencia de una disacaridasa específica en la membrana microciliar del enterocito en el intestino delgado del ser humano, los que al no absorberse, entran al lumen del colon y por ende ejercen un efecto catártico. En el colon, la lactulosa y el lactitol son catabolizados por la flora bacteriana a ácidos grasos de cadena corta. (Ácido propiónico, acético y butírico) los cuales reducen el pH colónico en valores cercanos a 5.0. La acidificación del pH favorece una disminución en la producción de amonio y de compuestos nitrogenados y por ende favorece la reducción en los niveles séricos de amonio. Otro efectos asociados consisten en la modificación de la flora colónica con una mayor cantidad de

lactobacilos, el efecto catártico mejora el tránsito intestinal lento, con un incremento en la excreción del nitrógeno fecal gracias a un aumento en el volumen de la materia fecal, además de favorecer la reducción en la generación de otros elementos tóxicos potenciales. La dosis habitual de lactulosa (45 a 90 g/día) produce 3-4 evacuaciones por día con un pH aproximado de 6. El tratamiento es bien tolerado y el principal efecto colateral es dolor abdominal, diarrea y flatulencia. Una revisión reciente acerca de la utilidad de este tratamiento cuestiona seriamente la validez de la información existente, señalando como la principal crítica que la EH es una condición que tiende de manera espontánea a revertirse, de suerte que la ganancia terapéutica al final es mínima⁶⁴. Por lo mencionado hasta ahora, en la actualidad, los tratamientos disponibles para tratar a los pacientes adultos con EH se asocian con efectos colaterales graves o molestos para el paciente, aunado a que la eficacia demostrada es dudosa. Además, la limitante del costo sigue siendo un grave problema, ya que en ocasiones es necesario tener que mantener el tratamiento a largo plazo, ya que el padecimiento es crónico e incapacitante.

CAPÍTULO 15

JUSTIFICACIÓN

La EHM constituye una entidad que ha adquirido mayor importancia debido a que su presencia se relaciona además con disminución en la calidad de vida (tolerancia a eventos de la vida diaria) así como en un mayor número de episodios agudos de EH. Sin embargo, la evidencia que sustenta estas aseveraciones proviene de estudios experimentales así como de escasos ensayos clínicos. No obstante, una reciente publicación dirigida a la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas recomienda que la EHM sea diagnosticada y tratada.

En base a estudios neurocognitivos, se ha concluido que en la EHM los principales déficits neuropsiquiátricos se encuentran principalmente en los dominios de atención y visuoespaciales. Con esta evidencia, se ha demostrado que la batería de pruebas psicométricas PHES (Psychometric Hepatic Encephalopathy Score) es una prueba útil en el diagnóstico de la EHM. Recientemente la Frecuencia Crítica de Parpadeo (FCP) ha demostrado ser una prueba útil, confiable y sencilla para el diagnóstico de la EHM con una buena correlación con la batería PHES, sin implicar en su uso los costos ni las necesidades de estandarización con la edad y nivel educativo que requieren las PHES.

Por lo anterior, dada las implicaciones de la EHM se diseñó este estudio con el objetivo de determinar la prevalencia de EHM mediante tanto la aplicación la batería PHES así como la realización de FCP para evaluar su impacto en la supervivencia a 2 años en una cohorte de pacientes con cirrosis.

CAPITULO 16

OBJETIVOS

16. 1 Objetivo General

Determinar la prevalencia de EHM en pacientes cirróticos mediante la aplicación de pruebas psicométricas (PHES) y frecuencia crítica de parpadeo (FCP) para evaluar el impacto en la supervivencia.

16.2Objetivos Particulares

- Determinar si existe diferencia en la prevalencia de EHM según el género, la edad o el nivel educativo utilizando las pruebas psicométricas (PHES) y la frecuencia crítica del parpadeo (FCP).
- Relacionar la prevalencia de la EHM según la reserva hepática.

- Determinar si existe relación entre la prevalencia de la EHM y la sobrevida de los pacientes con cirrosis.

CAPITULO 17

HIPÓTESIS

17. 1 Hipótesis de trabajo

La mortalidad y la prevalencia de la EHM en pacientes cirróticos mexicanos determinada por medio de pruebas psicométricas (PHES) y frecuencia crítica de parpadeo (FCP) es similar a lo reportado en otras series de estudios.

17.2 Hipótesis nula

La mortalidad y la prevalencia de la EHM en pacientes cirróticos mexicanos determinada por medio de pruebas psicométricas (PHES) y frecuencia crítica de parpadeo (FCP) no es similar a lo reportado en otras series de estudios.

CAPITULO 18

METODOLOGÍA

18.1 Diseño del Estudio

Se trata de un estudio observacional, transversal, comparativo, prospectivo, no ciego de una cohorte de pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática por medio de métodos clínicos, bioquímicos, estudios de imagen o biopsia hepática, que acudieron al Hospital Universitario Dr. José E. González durante abril de 2007 a marzo de 2008 se incluyeron a pacientes cirróticos sin encefalopatía hepática manifiesta a quienes se les realizó PHES y FCP. Se dio seguimiento por 2 años. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética Institucional.

18.2 Población de Estudio

Se trata de pacientes que acudieron al servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario Dr. José E. González durante el periodo comprendido de abril 2007 a

marzo del 2008 con diagnóstico de cirrosis hepática cumpliendo los criterios de inclusión que se mencionarán a continuación.

18.3 Criterios de Inclusión

Pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de cirrosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos, estudios de imagen o biopsia hepática, previo consentimiento informado.

18.4 Criterios de Exclusión

- Pacientes que presentaron encefalopatía hepática clínica, enfermedades neurológicas o psiquiátricas, diabéticos, cardiópatas, nefrópatas y hepatópatas descompensados,
- Consumidores activos de alcohol,
- Pacientes sin grado escolar alguno,
- Presencia de reumatismo en miembros superiores o con problemas en la agudeza visual o a los colores primarios.

18.5 Criterios de Eliminación

- Pacientes con presencia de EH detectada por medio de los criterios de West-Haven,
- Historia en los últimos 6 meses de enfermedad hepática descompensada (sangrado variceal, síndrome hepatorenal, carcinoma hepatocelular),
- Pacientes con empleo de drogas psicoactivas (psicotrópicas, anti-epilépticas, alcohol o de uso ilegal).

18.6 Lugar de Referencia y Método de Reclutamiento

Todo paciente con diagnóstico de cirrosis hepática que cumpliera con los criterio de inclusión que acudiera a la Consulta de Gastroenterología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, se les explicó en qué consistía el estudio, firmaron consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el comité de Ética del Hospital Universitario y se realizó en apego a la declaración de Helsinki (1989) para investigación en humanos.

18.7 Descripción del diseño

Se realizó una búsqueda de pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática por medio de métodos clínicos, bioquímicos, estudios de imagen o biopsia hepática para invitarlos a participar en el estudio. Se aplicó una evaluación neuropsiquiátrica con las baterías del PHES y los resultados se corrigieron de acuerdo a las tablas de normalidad para edad y escolaridad. A su vez se realizó la medición de la FCP en todos los pacientes entre las 13:00 y las 16:00 horas, en una habitación en silencio, aislada y con luz tenue, considerándose anormal cuando el valor fue < 38 Hz. Los medicamentos empleados para el manejo de las complicaciones de la hepatopatía crónica (incluyendo diuréticos y beta bloqueadores) no fueron restringidos durante el periodo de estudio, a su vez no se excluyeron a los pacientes que utilizaron otros fármacos (hipolipemiantes, hipoglucemiantes orales, L-ornitina L-aspartato, vitamínicos) durante el periodo del estudio. El criterio principal de valoración fue la supervivencia en un seguimiento a 2 años entre pacientes con y sin EHM diagnosticada por PHES, FCP o ambas.

Se dio seguimiento por 2 años y se realizó estadística descriptiva, análisis univariado, correlación de Spearman, curvas de Kaplan-Meier y regresión de Cox

18.8 Evento de interés y diferentes variables

El criterio principal de valoración fue la supervivencia en un seguimiento a 2 años entre pacientes con y sin EHM diagnosticada por PHES, FCP o ambas.

18.9 Métodos de Evaluación

18.9.1 Determinación Etiológica de la Cirrosis Hepática

Se determinó la presencia de etiología alcohólica cuando la historia de ingesta diaria de alcohol fue mayor de 80 g en hombres y 30 g en mujeres, con marcadores virales, metabólicos y autoinmunes negativos. El diagnóstico de hepatopatía crónica por virus de hepatitis C y B se determinó con marcadores virales específicos (Antígeno de superficie del Virus de la Hepatitis B o Anticuerpo anti-virus de la Hepatitis C). La etiología autoinmune se definió como la presencia de marcadores de autoinmunidad (anticuerpos antinucleares, anti-músculo liso o microsomales hígado-riñón) Mientras que el diagnóstico de Esteato Hepatitis No alcohólica fue realizado en el contexto de ausencia de consumo de alcohol significativo (140 g/semana), en presencia de síndrome metabólico o por medio de comprobación histológica. En aquellos pacientes en donde la evaluación diagnóstica no arrojó ningún resultado, se

catalogó como cirrosis criptogénica. Se clasificó a los pacientes de acuerdo a su grado de escolaridad vigente en el Sistema de Educación Pública de México.

18.9.2 Evaluación Neuropsiquiátrica

- **PHES:** La batería de PHES empleada está basada en la estandarización española; los resultados se corrigieron de acuerdo a las tablas de normalidad para edad y escolaridad disponibles en el sitio www.redEH.org siendo expresado su resultado en puntos. Se consideró una PHES anormal cuando el puntaje fue mayor a 2 desviaciones estándar sobre los controles pareados (puntaje menor a 4).
- **Frecuencia crítica de parpadeo:** Se empleó el Hepatonorm Analyzer[®] portátil para la medición de la FCP (R&R Medi-Business Freiburg GmbH, Freiburg, Germany). La medición se realizó en todos los pacientes entre las 13:00 y las 16:00 horas, en una habitación en silencio, aislada y con luz tenue. La FCP se considera anormal cuando el valor es < 38 Hz.

18.9.3 Dieta y manejo médico concurrente

Durante el seguimiento de los pacientes, no se realizaron ajustes con respecto a estandarización de la dieta ni restricciones de la misma. Los medicamentos empleados para el manejo de las complicaciones de la hepatopatía crónica (incluyendo diuréticos y beta bloqueadores) no fueron controlados ni restringidos durante el periodo de estudio. No se excluyeron a los pacientes que utilizaron otros fármacos (hipolipemiantes, hipoglucemiantes orales, L-ornitina L-aspartato, vitamínicos) durante el periodo del estudio.

18.10 Frecuencia de las Evaluaciones

Medición única al momento de la inclusión del paciente.

18.11 Cálculo del tamaño de muestra

Con una hipótesis nula calculando una frecuencia del 50%, una prevalencia del 10% como valor alternativo (0.10), con un error tipo I del 0.05 y un error tipo II del 20% se calcula un tamaño de muestra de 81 más menos 16 pacientes.

18.12 Análisis estadístico

Los datos se expresaron en frecuencias y porcentajes de acuerdo a presencia o ausencia de EHM. Las variables continuas se muestran en medias y desviaciones estándar. Las relaciones entre la batería de estudios de PHES y FCP con edad y escolaridad se evaluaron por medio de un coeficiente de correlación de Spearman. Posteriormente, se realizó análisis univariado con las variables para identificar su significado pronóstico por medio de un modelo de regresión de Cox. Todas las variables con un valor de $p < 0.10$ se seleccionaron como covariables para análisis multivariado para identificar variables independientes asociadas a supervivencia. Los riesgos estimados se expresaron en riesgo relativo (RR) con intervalos de confianza del 95%. Con estas variables identificadas, se construyeron curvas de supervivencia con el modelo de Kaplan-Meier (prueba de log-rank) para evaluar el efecto del estadio de Child-Pugh C y la EHM detectada por ambos métodos (PHES y FCP). Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico SPSS versión 17 (SPSS, Chicago, IL).

CAPITULO 19

RESULTADOS

Entre el 1 de Abril de 2007 y el 31 de Marzo de 2008 se incluyeron 104 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Se dio el seguimiento completo en todos los pacientes por 2 años. Las características demográficas y clínicas de los pacientes se presentan en la tabla 5.

19.1 Prevalencia de la EHM

La prevalencia encontrada por PHES o FCP fue del 55.8% (n = 58), siendo diagnosticada en el 32.7% (n = 34) por PHES, en el 34.6% (n = 36) por FCP y en el 11.5% (n = 12) y por ambas pruebas. La prevalencia por estadio de Child-Pugh se muestra en la figura 3, destacando la presencia de EHM en el 72.4% (n = 21) de los pacientes en estadio Child-Pugh C.

19.2 Correlación de PHES y FCP con la edad y el nivel educativo

Al evaluar la PHES tras el análisis de correlación de Spearman, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa con respecto a la edad, pero sí con respecto al nivel educativo ($r = 0.333$, $p = 0.001$; ver tabla 6). Al evaluar la FCP, se encontró una asociación con la edad ($r = -0.93$, $p = 0.049$), pero no con el nivel educacional (ver tabla 7.)

19.3 Mortalidad

La mortalidad en la población estudiada fue del 15.4% ($n = 16$), siendo del 19% ($n = 11$) en pacientes con EHM y del 10.1% ($n = 5$) en pacientes sin EHM. Las defunciones relacionadas a enfermedad hepática fueron de 17.2% ($n = 10$) en pacientes con EHM y en el 8.7% ($n = 4$) en pacientes sin EHM.

19.4 Factores predictores de supervivencia a 2 años

En las tablas 8 y 9 se presentan los análisis univariado y multivariado con 1 regresión de Cox de las variables asociadas a mortalidad a 2 años. En el análisis univariado, se aprecia que la presencia de estadio Child-Pugh C, la presencia de

EHM por PHES y la presencia de EHM por ambos métodos fueron significativas, pero al realizar el multivariado solo se identificó el estadio de Child-Pugh C y la EHM diagnosticada por ambos métodos como variables independientes asociadas a mortalidad. La media de supervivencia fue de 657 días en los pacientes sin EHM en comparación con 439 días en los pacientes con EHM detectada por ambos métodos. (Riesgo para muerte 6.07, IC95% 1.83 - 20.1) Del mismo modo, la media de supervivencia encontrada en pacientes en estadios Child-Pugh A/B fue de 707 días en comparación con 435 días en los pacientes Child-Pugh C. (Riesgo para muerte, 10.9, IC95% 4.37 - 27.2) (ver figuras 6 y 7).

Tabla 5. Resultados Demográficos y Clínicos de los pacientes estudiados

| <i>Variable</i> | <i>Población total n = 104</i> | <i>Pacientes con EHM n = 58</i> | <i>Pacientes sin EHM n = 46</i> |
|--------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Edad (media ± DE) | 49.6 ± 11.1 | 51.1 ± 11.2 | 47.8 ± 10.7 |
| Género | | | |
| Masculino | 75 (72) | 37 (63.8) | 38 (82.6) |
| Femenino | 29 (28) | 21 (36.2) | 8 (17.4) |
| Etiología de la cirrosis | | | |
| Alcohol | 72 (69.2) | 38 (65.5) | 34 (73.9) |
| Viral | 7 (6.7) | 5 (8.6) | 2 (4.3) |
| Autoinmune | 6 (5.8) | 3 (5.2) | 3 (6.5) |
| Otra [§] | 19 (18.3) | 12 (20.7) | 7 (15.3) |
| Nivel educativo | | | |
| Analfabeta | 0 | - | - |
| Primaria incompleta | 27 (26) | 21 (36.2) | 6 (13) |
| Primaria completa | 30 (28.8) | 16 (27.6) | 14 (30.4) |
| Secundaria | 29 (27.9) | 11 (19) | 18 (39.1) |
| Preparatoria | 14 (13.5) | 10 (17.2) | 4 (8.7) |
| Superior | 4 (3.8) | 0 | 4 (8.7) |
| Estadio Child-Pugh | | | |
| A | 46 (44) | 20 (34.5) | 26 (56.5) |
| B | 29 (28) | 17 (29.3) | 12 (26.1) |
| C | 29 (28) | 21 (36.2) | 8 (17.4) |
| Uso de diuréticos | 29 (27.8) | 22 (37.9) | 7 (15.2) |
| Uso de Betabloqueadores | 78 (75) | 44 (75.9) | 34(73.9) |

Tabla 6. Correlación entre la Edad, Nivel Educativo y FCP con la batería de PHES

| <i>Variable</i> | <i>Prueba de símbolos y números</i> | <i>Test de conexión numérica A</i> | <i>Test de conexión numérica B</i> | <i>Test del mercado seriado</i> | <i>Test de línea quebrada</i> | <i>Total</i> |
|------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Edad | $r = -0.526$ $p < 0.001$ | $r = 0.424$ $p < 0.001$ | $r = 0.444$ $p < 0.001$ | $r = 0.326$ $p < 0.001$ | NS Sin correlación | NS Sin correlación |
| Nivel educativo | $r = 0.621$ $p < 0.001$ | $r = -0.603$ $p < 0.001$ | $r = -0.593$ $p < 0.001$ | $r = -0.408$ $p < 0.001$ | $r = -0.292$ $p = 0.003$ | $r = 0.333$ $p = 0.001$ |
| FCP | $r = 0.195$ $p = 0.047$ | $r = -0.349$ $p < 0.001$ | NS Sin correlación | NS Sin correlación | NS Sin correlación | NS Sin correlación |

Tabla 7. Correlación del diagnóstico de EHM con FCP

| Variable | FCP |
|-----------------|-------------------------------------|
| Edad | $r = -0.93$ $p < 0.049$ |
| Nivel educativo | NS Sin correlación |

Tabla 8. Mortalidad en pacientes de acuerdo a la presencia de EHM (análisis Univariado)

| Variable | RR | IC 95% | P |
|-------------------------|-------|--------------------|--------|
| Género | 1.65 | 0.635-4.33 | 0.215 |
| Estadio Child-Pugh C | 11.86 | 4.19-33.6 | <0.001 |
| Etiología alcohólica | 0.927 | 0.352-2.44 | 0.531 |
| Etiología viral | 2.55 | 0.532-12.29 | 0.218 |
| Etiología otra | 0.692 | 0.18-2.65 | 0.428 |
| Uso de Betabloqueadores | 1.14 | 0.403-3.25 | 0.511 |
| Uso de Diuréticos | 1.96 | 0.763-5.07 | 0.124 |
| EHM por PHES | 2.99 | 1.18-7.58 | 0.019 |
| EHM por FCP | 1.69 | 0.676-4.26 | 0.186 |
| EHM por ambas | 3.84 | 1.113-13.26 | 0.036 |

Tabla 9. Factores predictivos asociados a mortalidad a 2 años (Regresión de Cox)

| Variable | RR | IC 95% | P |
|----------------------|-------|------------------|--------|
| Estadio Child-Pugh C | 10.9 | 4.37-27.2 | <0.001 |
| EHM por PHES | 0.866 | 0.331-2.26 | 0.866 |
| EHM por ambas | 6.07 | 1.83-20.1 | 0.006 |

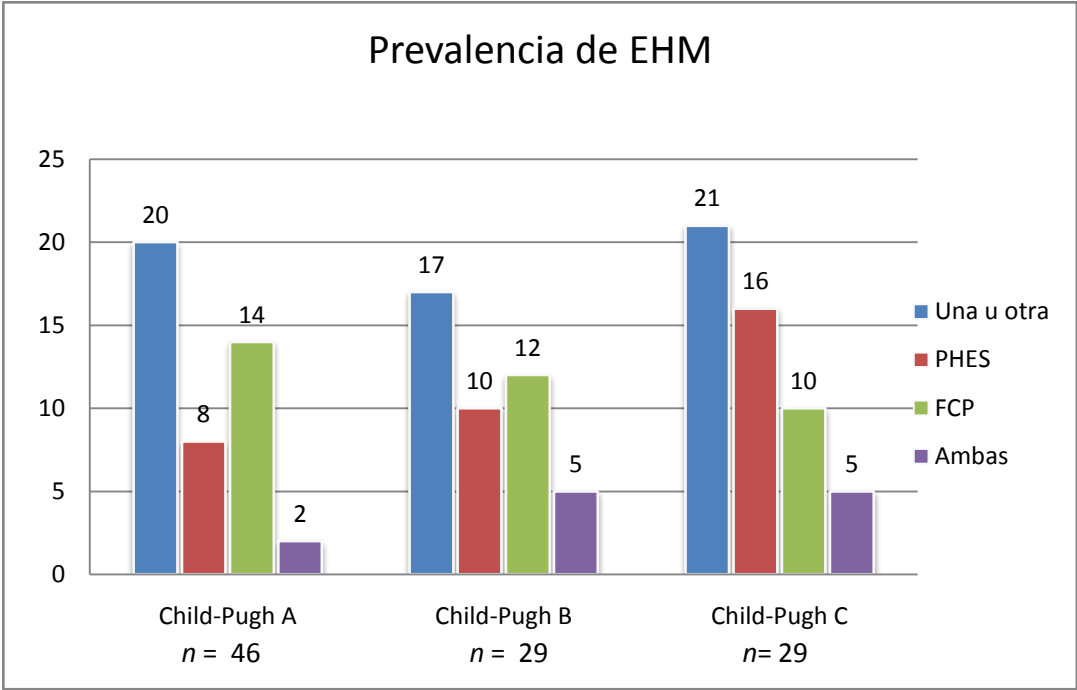


Figura 3. Prevalencia de EHM de acuerdo al Estadio de Child-Pugh y método diagnóstico.

FCP: Frecuencia crítica de parpadeo,

PHES: Psychometric Hepatic Encephalopathy Score,

EHM: Encefalopatía Hepática Mínima.

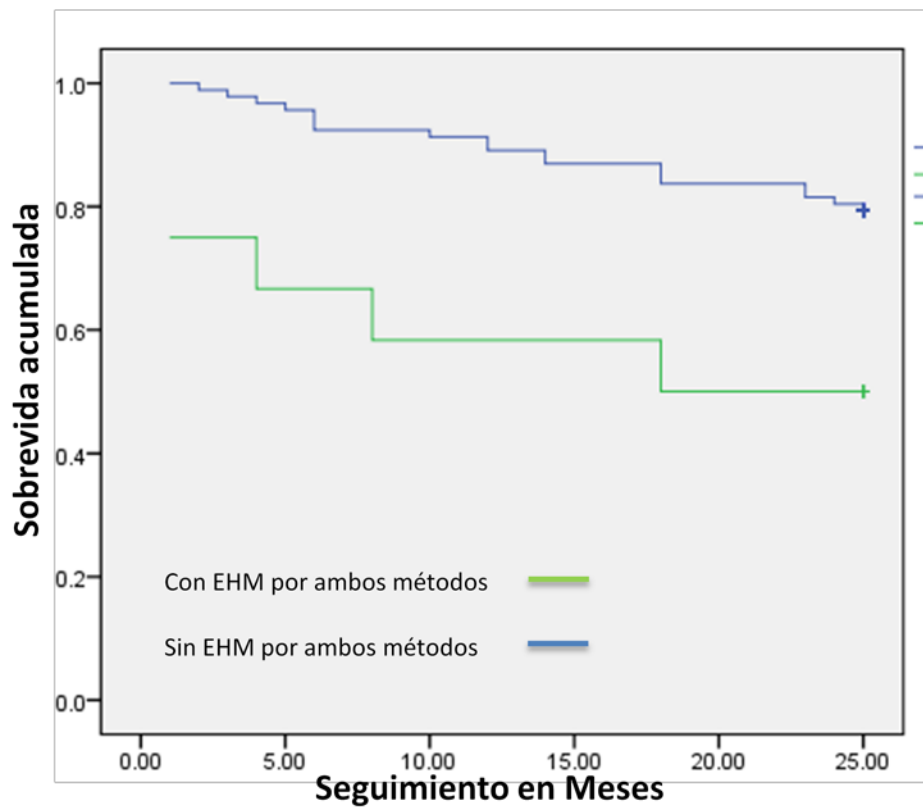
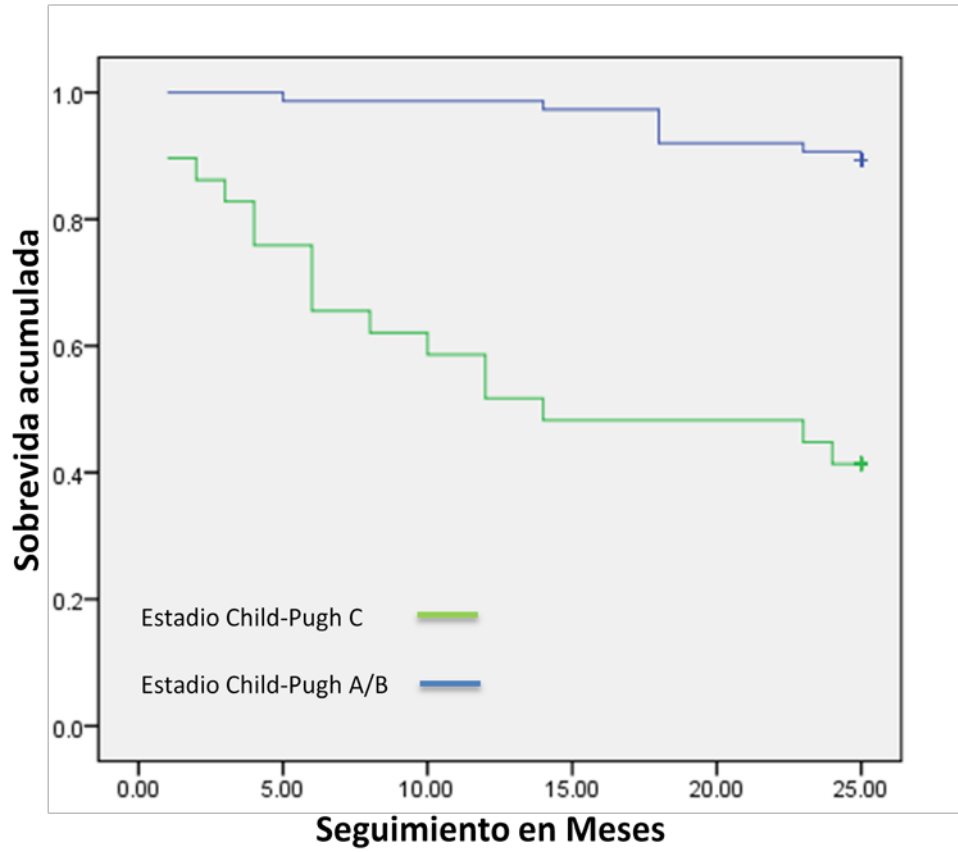


Figura 4. Probabilidad de supervivencia en pacientes cirróticos con EHM detectada por ambos métodos

(FCP y PHES) [$p = 0.036$, prueba de log-rank (Mantel-Cox)].



**Figura 5. Probabilidad de supervivencia en pacientes
cirróticos con Estadio Child-Pugh C**

[$p = 0.0001$, prueba de log-rank (Mantel-Cox)].

CAPÍTULO 20

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio muestran que la EHM tiene una elevada prevalencia en nuestra población de hepatópatas. A pesar de que existe discusión entre los expertos acerca de qué criterios y pruebas diagnósticas deben utilizarse para establecer el diagnóstico, nuestros resultados sugieren que por medio de la aplicación de dos métodos validados para explorar la EHM (PHES y FCP) la frecuencia de la EHM en esta cohorte es en promedio del 55.8%, lo que constituye una de las más altas reportadas en la literatura.⁶⁹⁻⁷³ La presencia de la EHM se encuentra en relación con la reserva hepática subyacente de los pacientes, tal como es ilustrado por una mayor frecuencia en el grupo de pacientes con cirrosis Child-Pugh C (72.4%, $n = 21$, ver figura 3), lo que constituye un hallazgo ya previamente referido en diferentes series.^{69,74} Consecuentemente, en relación con la supervivencia los pacientes con EHM presentaron una mortalidad mayor por causas relacionadas a la hepatopatía en relación a la reportada en pacientes sin EHM (17.2% $n = 10$, vs. 8.7% ($n = 4$)). Es posible sugerir entonces que la EHM constituye una expresión avanzada dentro de la historia natural de la cirrosis, que tiene implicaciones pronósticas.

Con respecto a la epidemiología de los pacientes, la edad promedio fue de 49.6 ± 11.1 años y la etiología más común encontrada fue la relacionada al alcohol. Esto concuerda en lo previamente publicado con respecto a la epidemiología de las enfermedades hepáticas en México.⁷⁵

Con respecto al diagnóstico de la EHM, los métodos para evaluar el estado neurofuncional de un cirrótico deberían idealmente incorporar diferentes dimensiones que evalúen la función cerebral de una manera global. En este estudio empleamos la batería PHES, que explora primordialmente áreas de abstracción y desempeño psicomotor, logrando determinar tanto la presencia de alteraciones sutiles en la coordinación neuronal del encéfalo⁷⁶⁻⁷⁸ así como la presencia de alteraciones extrapiramidales.⁷⁹ Por otra parte empleamos la FCP, que explora las alteraciones en las áreas visuoespaciales cerebrales por medio de estimulación de neuronas retinales (células gliales retinianas de Müller),⁸⁰ cuyo fundamento se sustenta en el efecto que tiene el edema cerebral de bajo grado de bajo grado en la neuroglia. Estas alteraciones se traducen en una interacción neuronal retardada y por ende reflejan la presencia de la EHM de manera global. De este modo, podríamos considerar que ambas pruebas pueden ser complementarias, ya que exploran diferentes áreas de las funciones nerviosas centrales.

Debido a la naturaleza de las pruebas de la batería de PHES, se requiere de una estandarización para edad y escolaridad en la población empleada. Nuestros resultados demostraron que la escolaridad es un factor que afecta el rendimiento diagnóstico de la PHES usando como referencia las tablas de normalidad para edad y escolaridad de la serie española.⁷⁷⁻⁷⁸ Este fenómeno no fue un factor observado al

explorar FCP, sin embargo se encontró que éste último tiene una relación con la edad. Este hallazgo es nuevo y requiere de mayor exploración en estudios diseñados específicamente para evaluar el efecto de la edad en la FCP.

Aunque existen estudios previos que han demostrado que el puntaje de la escala de Child-Pugh tiene un valor pronóstico en la supervivencia de pacientes con cirrosis compensada, hasta ahora no se había identificado un valor pronóstico de la EHM ⁸¹. Nuestros resultados muestran que la detección de EHM por ambos métodos es un marcador de supervivencia casi tan eficiente como el estadio de Child-Pugh C. (Tabla 8 y 9) Esto constituye evidencia que no había sido previamente explorada y a su vez sugiere que la realización de tanto PHES como FCP podrían ser complementarias para identificar a un subgrupo de pacientes sin evidencia clínica evidente de deterioro neuropsiquiátrico que tienen una mayor probabilidad de muerte.

CAPÍTULO 21

CONCLUSIÓN

En conclusión, la EHM es una entidad altamente prevalente en nuestra población que implica un mal pronóstico para pacientes hepatópatas compensados. El diagnóstico de la EHM puede ser realizado por medio tanto de PHES como de FCP, sin embargo se demuestra que el rendimiento de PHES puede verse afectado por el grado de escolaridad. No obstante, se demuestra que la presencia de EHM diagnosticada concurrentemente por ambas pruebas es un marcador de supervivencia a 2 años tan útil como la presencia de estadio de Child-Pugh C en una cohorte de pacientes con hepatopatía crónica aparentemente bien compensada. Este hallazgo debe ser corroborado con estudios prospectivos diseñados con esta finalidad.

CAPÍTULO 22

BIBLIOGRAFÍA

1. Reuben A. There is nothin' like a Dame. *Hepatology*. 2002 Apr;35(4):983-5.
2. Summerskill WH. Aguecheek's disease. *Gut*. 1978 Jun;19(6):468-9.
5. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*. 2002 Mar;35(3):716-21.
8. Rodriguez-Hernandez H, Jacobo-Karam JS, Castanon-Santillan Mdel C, Arambula-Chavez M, Martinez-Aguilar G. [Survival in patients with liver cirrhosis at the Durango, IMSS Regional General Hospital]. *Gac Med Mex*. 2002 Jul-Aug;138(4):325-30.
17. Belanger M, Desjardins P, Chatauret N, Butterworth RF. Loss of expression of glial fibrillary acidic protein in acute hyperammonemia. *Neurochem Int*. 2002 Aug-Sep;41(2-3):155-60.
21. Desjardins P, Butterworth RF. The "peripheral-type" benzodiazepine (omega 3) receptor in hyperammonemic disorders. *Neurochem Int*. 2002 Aug-Sep;41(2-3):109-14.
23. Jalan R, Shawcross D, Davies N. The molecular pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Int J Biochem Cell Biol*. 2003 Aug;35(8):1175-81.
24. Shawcross D, Jalan R. The pathophysiologic basis of hepatic encephalopathy: central role for ammonia and inflammation. *Cell Mol Life Sci*. 2005 Oct;62(19-20):2295-304.
25. Keiding S, Sorensen M, Bender D, Munk OL, Ott P, Vilstrup H. Brain metabolism of ¹³N-ammonia during acute hepatic encephalopathy in cirrhosis measured by positron emission tomography. *Hepatology*. 2006 Jan;43(1):42-50.

26. Butterworth RF. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia. *Metab Brain Dis.* 2002 Dec;17(4):221-7.
32. Butterworth RF. Neurotransmitter dysfunction in hepatic encephalopathy: new approaches and new findings. *Metab Brain Dis.* 2001 Jun;16(1-2):55-65.
35. Rao VL. Nitric oxide in hepatic encephalopathy and hyperammonemia. *Neurochem Int.* 2002 Aug-Sep;41(2-3):161-70.
37. Jones EA. Pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis.* 2000 May;4(2):467-85.
38. Montagnese S, Amodio P, Morgan MY. Methods for diagnosing hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a multidimensional approach. *Metab Brain Dis.* 2004 Dec;19(3-4):281-312.
40. Pellegrini A, Ubiali E, Orsato R, et al. Electroencephalographic staging of hepatic encephalopathy by an artificial neural network and an expert system. *Neurophysiol Clin.* 2005 Nov-Dec;35(5-6):162-7.
41. Blei AT. Diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2000 Dec;14(6):959-74.
43. Grover VP, Dresner MA, Forton DM, et al. Current and future applications of magnetic resonance imaging and spectroscopy of the brain in hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol.* 2006 May 21;12(19):2969-78.
46. Uribe M, Marquez MA, Garcia Ramos G, et al. Treatment of chronic portal--systemic encephalopathy with vegetable and animal protein diets. A controlled crossover study. *Dig Dis Sci.* 1982 Dec;27(12):1109-16.
47. Suzuki K, Kato A, Iwai M. Branched-chain amino acid treatment in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res.* 2004 Dec;30S:25-9.
48. Als-Nielsen B, Koretz RL, Kjaergard LL, Gluud C. Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(2):CD001939.
49. Maddrey WC. Role of antibiotics in the management of hepatic encephalopathy. *Rev Gastroenterol Disord.* 2005;5 Suppl 1:S3-9.
50. Festi D, Vestito A, Mazzella G, Roda E, Colecchia A. Management of hepatic encephalopathy: focus on antibiotic therapy. *Digestion.* 2006;73 Suppl 1:94-101.
52. Kircheis G, Wettstein M, Dahl S, Haussinger D. Clinical efficacy of L-ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2002 Dec;17(4):453-62.
53. Ahboucha S, Butterworth RF. Role of endogenous benzodiazepine ligands and their GABA-A--associated receptors in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2005 Dec;20(4):425-37.

55. Als-Nielsen B, Kjaergard LL, Gluud C. Benzodiazepine receptor antagonists for acute and chronic hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(4):CD002798.
64. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *BMJ*. 2004 May 1;328(7447):1046.
66. Liu Q, Duan ZP, Ha DK, Bengmark S, Kurtovic J, Riordan SM. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2004 May;39(5):1441-9.
67. Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2002 Aug;36(2):479-97.
68. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology*. 2006 Apr;43(4):682-9.
69. Das A, Dhiman RK, Saraswat VA, Verma M, Naik SR. Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:531-5.
70. Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, Sharma A, Agarwal R. Lactulose cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007;45:549-59.
71. Li YY, Nie YQ, Sha WH, et al. Prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients in China. *World J Gastroenterol* 2004;10:2397-401.
73. Romero-Gomez M, Boza F, Garcia-Valdecasas MS, Garcia E, Aguilar-Reina J. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2718-23.
74. Wein C, Koch H, Popp B, Oehler G, Schauder P. Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology* 2004;39:739-45.
75. Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, Hop WC, Krabbe PF, Schalm SW. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2000;32:748-53.
76. Mendez-Sanchez N, Villa AR, Chavez-Tapia NC, et al. Trends in liver disease prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. *Ann Hepatol* 2005;4:52-5.
77. Romero Gomez M, Cordoba J, Jover R, et al. [Normality tables in the Spanish population for psychometric tests used in the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy]. *Med Clin (Barc)* 2006;127:246-9.
78. Romero-Gomez M. Critical flicker frequency: it is time to break down barriers surrounding minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2007;47:10-1.

79. Jover R, Company L, Gutierrez A, et al. Minimal hepatic encephalopathy and extrapyramidal signs in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1599-604.
80. Reichenbach A, Fuchs U, Kasper M, el-Hifnawi E, Eckstein AK. Hepatic retinopathy: morphological features of retinal glial (Muller) cells accompanying hepatic failure. *Acta Neuropathol* 1995;90:273-81.
81. Boursier J, Cesbron E, Tropet AL, Pilette C. Comparison and improvement of MELD and Child-Pugh score accuracies for the prediction of 6-month mortality in cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:580-5.

CAPÍTULO 23

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Héctor Jesús Maldonado Garza

Candidato para el Grado de

Doctor en Medicina

Tesis: PREVALENCIA Y SIGNIFICADO PRONÓSTICO DE LA
ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA EN PACIENTES CON CIRROSIS

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos personales: Nacido en Monterrey N.L., el 17 de agosto de 1950, hijo de
Vicente Maldonado Esparza e Irene Garza Garza.

Educación: Cursó la licenciatura de Médico Cirujano y Partero en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León de 1968 a 1974. Realizó Internado en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de 1975 a 1976; Especialidad en Medicina Interna de 1976 a 1979 en la misma institución y Subespecialidad en Gastroenterología en el Instituto Nacional de la Nutrición “Dr. Salvador Zubirán”, UNAM, México, D.F. 1979-1981. Obtuvo la distinción en el posgrado al desempeñar el cargo de Jefe de Residentes de Medicina Interna 1978-1979.

Experiencia profesional: Ha desempeñado funciones docentes a nivel de pregrado y posgrado en el Departamento de Medicina Interna y en el Servicio de Gastroenterología desde 1981; Jefe del Servicio de Gastroenterología del HU desde 1996 a la fecha; Jefe del Departamento de Medicina Interna del HU de 1999 al 2004; Subdirector de Educación Continua de la Facultad de Medicina del 2004 al 2010 y Coordinador del curso de PRONADAMEG en la sede Facultad de Medicina de la UANL, 2010. Es miembro de la Asociación de Medicina Interna de México 1980 a la fecha; miembro del Consejo Mexicano de Gastroenterología desde 1985 a la fecha; del Consejo de Administración del Hospital Universitario a partir del 2004; del Comité Evaluador Externo PROMEP del 2011 al 2014 y miembro del Sistema Nacional de Investigadores (SNI) Nivel I, período 2009-2012. Programa de Estímulos Nivel VII.

Productividad científica: Ha participado en 12 conferencias y 36 curso de actualización nacionales. Tiene 34 publicaciones en extenso en revistas y 76 en

resumen en congresos nacionales e internacionales. Ha sido acreedor a 20 premios.

Publicó el Libro Gastroenterología y Hepatología, Objetivos y su Desarrollo.