

## ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

# Avances en la Fisiopatología Y Tratamiento de la Encefalopatía Porto-Sistémica

\* Dr. Luigi Accatino L.

En los últimos años el tratamiento de la encefalopatía porto-sistémica (EPS) ha sido enriquecido por algunos avances conceptuales y prácticos que permiten vislumbrar nuevos agentes terapéuticos para el futuro próximo. Algunos de estos avances han tenido su origen en el mejor conocimiento de la fisiopatología del síndrome; sin embargo, otras terapias han sido puramente empíricas y frecuentemente derivadas de observaciones clínicas poco o mal controladas. Estas últimas, en particular, requerirán de una mayor investigación para definir su utilidad terapéutica.

## ASPECTOS FISIOPATOLOGICOS

La fisiopatología de la EPS es esencialmente desconocida. Hasta hace poco, la presencia de un exceso de amonio había sido el foco de atención primario entre los factores patogénicos. Actualmente, hay consenso de que otros factores pueden jugar un rol importante, y el ámbito de estudio de la fisiopatología de la EPS ha sido dominado por dos hipótesis principales:

**Primera hipótesis (1-4):** En ésta, el concepto básico de intoxicación amoniaca ha sido modificado por los trabajos de Zieve y el énfasis está puesto en el **efecto tóxico sinérgico** de la hiperamonemia y de las concentraciones elevadas de mercaptanos y ácidos grasos libres. La disfunción cerebral sería consecuencia de la depleción de los ácidos glutámico y aspártico inducida por el exceso de amonio. El mecanismo de toxicidad de los mercaptanos (metanetiol) y ácidos grasos de cadena corta (ácido octanoico), provenientes del tracto intestinal, no es claro y podría ser una facilitación del efecto tóxico del amonio. El rol del sinergismo ha sido reforzado por estu-

dios que han demostrado que dosis subtóxicas de metanetiol o ácido octanoico administradas a ratas normales reducen substancialmente la dosis de amonio requerida para inducir un estado de coma y que, en forma similar, la dosis de ácido octanoico necesaria para producir un coma es reducida por la administración simultánea de dosis subtóxicas de metanetiol o amonio. En la práctica, tiene también importancia el concepto de que anomalías metabólicas endógenas como la hipoxia, hipovolemia, depleción electrolítica o desbalances del equilibrio ácido-básico pueden interactuar en forma sinérgica con las toxinas y precipitar una EPS.

En relación con la proyección terapéutica de esta hipótesis, aparte de lo mencionado, cabe destacar algunos nuevos conceptos en los aspectos cuantitativos del metabolismo del amonio. Dos tercios del amonio producido provienen del intestino. Aproximadamente 40% del amonio intestinal es el producto de la metabolización bacteriana de las proteínas ingeridas, de aminoácidos o de la urea. El 60% restante proviene de fuentes no bacterianas como el amonio contenido en los alimentos y el metabolismo intestinal de glutamina y proteínas. El amonio de origen no intestinal es producido en el riñón a partir de glutamina y en el tejido muscular y hepático a partir de aminoácidos. Cantidades menores son normalmente producidas en el sistema nervioso y glóbulos rojos. (5)

La urea, como una importante fuente de amonio merece un párrafo especial. Es una molécula libremente difusible en los medios acuosos del cuerpo, incluyendo el lumen del intestino. En este sitio, la ureasa bacteriana la hidroliza originando dos moléculas de amonio y una de CO<sub>2</sub>. La degradación de la urea por este mecanismo puede llegar a ser responsable de la producción de una cantidad importante de amonio, en particular en pacientes con uremia

\* Departamento de Enfermedades Gastroenterológicas, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

elevada. Es necesario tener presente que esta conversión puede ocurrir también en tejidos infectados y en infecciones urinarias por bacterias productoras de ureasa.

Tan importante como el conocimiento de las fuentes de amonio es el conocimiento de las vías metabólicas de esta molécula. El hígado es el principal órgano metabolizador de amonio, con formación de urea y glutamina. Parte del amonio es excretado en la bilis. Cuando la actividad del ciclo de la urea está reducida por una insuficiencia metabólica hepatocelular, la vía hacia glutamina se expande considerablemente y entonces el tejido muscular puede retirar grandes cantidades de amonio desde la sangre.

En la Figura 1 se muestra al ciclo de la urea. La reacción clave en esta secuencia es la incorporación de carbonato de amonio al carbamil-fosfato por la carbamil sintetasa. El carbamil-fosfato ingresa al ciclo de la urea combinándose con ornitina para formar citrulina. En esta forma, uno de los dos grupos amino de la urea deriva directamente del amonio libre. El hígado es el único órgano que puede sintetizar carbamil-fosfato y urea, y cuando es cirrótico

CICLO DE LA UREA

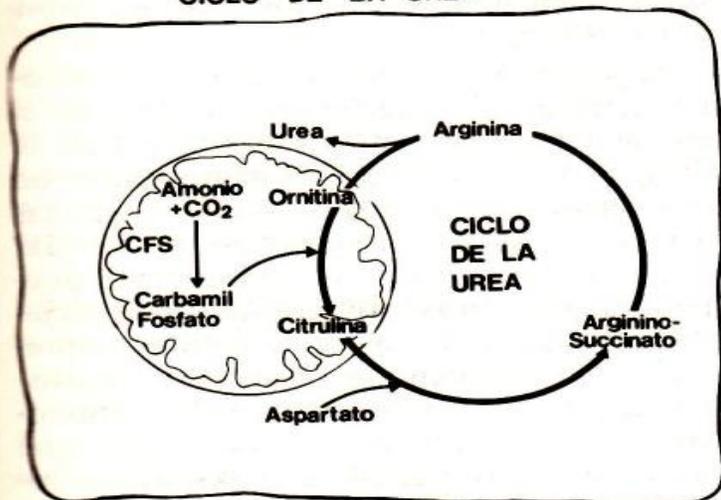


Figura 1: Ciclo de la urea.

la actividad de todas las enzimas que participan en el ciclo está reducida. Además, "toxinas" como metanetiol y ácido octa-noico producen una marcada depresión de la síntesis de urea por inhibición de la actividad carbamil-fosfato sintetasa, contribuyendo a aumentar los niveles de amonio circulante.

La otra reacción utilizadora de amonio, la síntesis de glutamina, ocurre en el hígado, riñón, músculo, cerebro y otros órganos. Cada órgano utiliza esta vía para retirar amonio de la sangre que fluye por él y es, por lo tanto, una de las primeras líneas de defensa contra la intoxicación amoniaca. Esta vía metabólica es mostrada en la Figura 2 junto con su conexión con el ciclo del ácido cítrico a través del ácido  $\alpha$ -ketoglutarico.

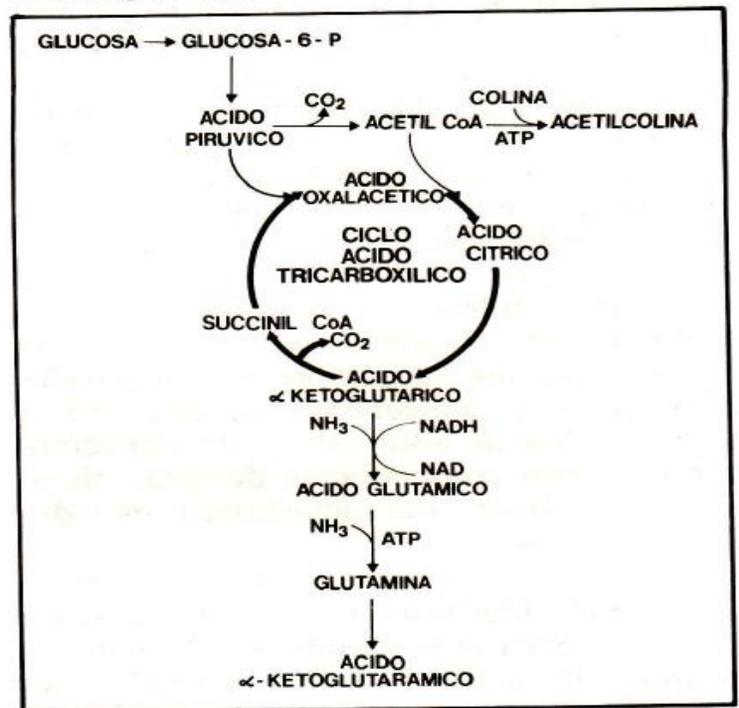


Figura 2: Síntesis de glutamina y su conexión con el ciclo del ácido cítrico, a través del ácido  $\alpha$ -ketoglutarico.

A nivel del sistema nervioso central estas reacciones pueden ser perjudiciales para el paciente que tiene una hiperamonemia. La primera reacción de la cadena metabólica hacia glutamina puede ser forzada hacia la síntesis de ácido glutámico en presencia de un exceso de amonio, produciendo una depleción de ácido  $\alpha$ -ketoglutarico, intermediario clave en el ciclo del ácido cítrico, lo que a su vez interferirá con la eficiencia metabólica de éste.

La segunda reacción en la secuencia, la síntesis de glutamina, utiliza energía en la forma de ATP, lo cual puede llevar a una depleción de fosfatos de alta energía. Como es esperable, estas alteraciones en el metabolismo energético cerebral pueden asociarse a una disminución del consumo de oxígeno, lo que ha sido demostrado. Si las reservas de ATP disminuyen pueden alterarse otras reacciones sensibles, como la síntesis de acetilcolina.

Una tercera consecuencia metabólica del aumento de la síntesis de glutamina es la depleción de NADH, utilizado en la aminación reductora del  $\alpha$ -ketoglutarato a ácido glutámico. El cofactor es necesario para la generación de energía cerebral a nivel mitocondrial.

Finalmente, el amonio puede inhibir la descarboxilación oxidativa a dos niveles distintos, la conversión de piruvato a acetil-CoA y de  $\alpha$ -ketoglutarato a succinil-CoA. Como consecuencia de esta inhibición la actividad del ciclo cítrico es reducida aún más.

**Segunda hipótesis (6-9):** Es de desarrollo más reciente y supone que lo esencial y primario en el desarrollo de la EPS es un desbalance en el metabolismo aminoacídico. Realmente, los primeros estudios respecto a las alteraciones de los aminoácidos plasmáticos en pacientes cirróticos fueron efectuados por Walshe hace 30 años (8). Sin embargo, Fischer y su grupo (6, 7, 9) han desarrollado una importante y pro-

ductiva investigación en los últimos 10 años, que ha enriquecido considerablemente el conocimiento de la fisiopatología de la EPS. Esta nueva hipótesis propone que dos aminoácidos aromáticos, fenil-alanina y triptofano, son los culpables primarios de la EPS. El desbalance aminoacídico resultante en el sistema nervioso central es facilitado, con frecuencia, por un déficit de aminoácidos ramificados (leucina, valina, isoleucina) en el plasma. La disfunción cerebral sería secundaria a una depleción de las aminas neurotransmisoras norepinefrina y dopamina, a un aumento del neurotransmisor inhibitorio serotonina, y a una acumulación concomitante de neurotransmisores falsos, como la octopamina y  $\beta$ -feniletanolamina.

Estos neurotransmisores falsos son una serie de aminas biogénicas anormales, que tienen su origen en el intestino y que normalmente son metabolizadas en el hígado. En el paciente cirrótico con conexiones vasculares porto-sistémicas, escapan de la metabolización hepática y se acumulan en terminaciones nerviosas del sistema nervioso central desplazando a los neurotransmisores normales. En la Figura 3 se ilustra la similitud estructural de estas aminas anormales con los neurotransmisores fisiológicos.

Es importante destacar que observaciones clínicas y experimentales apoyan el rol de los falsos neurotransmisores en la patogenia de la EPS. La degradación de aminoácidos y otras sustancias aminadas por bacterias en el intestino puede dar origen a una variedad de aminas que pueden ser absorbidas en cantidades apreciables. El sine qua non de la EPS es la presencia de conexiones vasculares porto-sistémicas y la mayor actividad amino-oxidasa está localizada en el hígado, que puede ser sobrepasado a través de las conexiones vasculares anormales. Diversas aminas originadas en el intestino son farmacológicamente activas y pueden

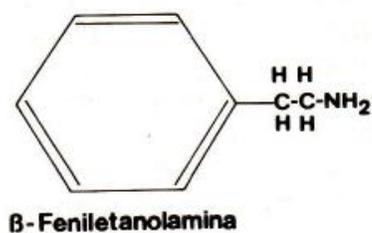
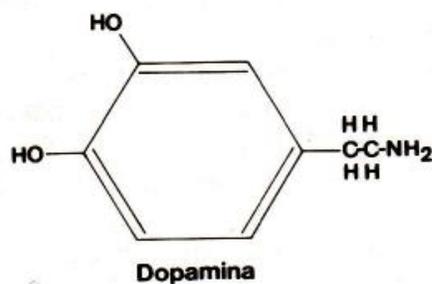
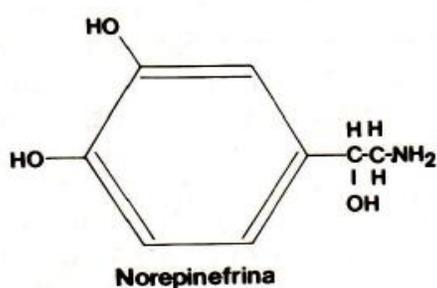


Figura 3: Estructura química de los neurotransmisores norepinefrina y dopamina y de los "falsos" neu-

rotransmisores octopamina y β-feniletanolamina.

actuar como neurotransmisores. La octopamina, análoga de la norepinefrina, puede ser sintetizada también a partir de tiroxina, puede ser hidroxilada localmente y penetrar la barrera hematoencefálica (probablemente anormal en el paciente cirrótico). La actividad neurotransmisora de la octopamina es sólo un 1% de la actividad de la norepinefrina en su neuroreceptor, y puede reemplazar a ésta y a la dopamina en los gránulos de las terminaciones nerviosas, donde, además están protegidas de la degradación por las amino-oxidasas. Por último, los niveles plasmáticos de octopamina disminuyen en los pacientes tratados con neomicina o lactulosa, y la L-Dopa, administrada en un intento de restablecer los niveles normales de los neurotransmisores naturales, puede tener éxito en el tratamiento de algunos pacientes con EPS.

Recientemente estos investigadores han sugerido que la hiperamonemia junto con

inducir un aumento de la síntesis cerebral de glutamina, produciría un rápido eflujo de glutamina desde el tejido hacia el plasma con un aumento concomitante de la captación de aminoácidos aromáticos por las células cerebrales, a través de una barrera hematoencefálica anormal. Si este postulado es confirmado podría establecerse un puente entre las dos principales hipótesis fisiopatológicas de la EPS.

### Objetivos del tratamiento de la EPS

Distinguiremos arbitrariamente entre EPS aguda y EPS crónica. La EPS aguda es aquella de comienzo rápido y curso intenso y generalmente corto, que dura sólo pocos días. Los pacientes con una enfermedad hepática crónica como cirrosis pueden seguir un curso agudo cuando sobreviene la EPS. La necrosis hepática fulminante sería una forma superaguda. El

objetivo primario del tratamiento de la EPS aguda es restablecer el estado mental normal en un paciente susceptible que ha desarrollado en forma rápida un episodio de encefalopatía, generalmente precipitado por un factor específico, identificable.

En cambio, la EPS crónica corresponde al síndrome observado en cirróticos con extensa circulación portosistémica colateral, que con frecuencia tienen EPS recurrente y, si no son tratados, presentan persistentemente el síndrome por meses o años. Sin embargo, con un tratamiento adecuado las alteraciones son reversibles y controlables (en contraste con los pacientes portadores de la condición denominada "Degeneración Hepato-cerebral Crónica Adquirida" que tienen una encefalopatía con daño neurológico permanente y generalmente irreversible asociada a extensas comunicaciones porto-sistémicas). El objetivo del tratamiento de la EPS crónica es la prevención de episodios recurrentes del síndrome.

## TRATAMIENTO DE LA EPS (4, 10-12)

### 1.- FACTORES PRECIPITANTES

Una de las estrategias importantes en el tratamiento de la EPS aguda es la identificación y eliminación de los factores precipitantes, en tanto que en la terapia de la EPS crónica, estos deben ser previstos y evitados (Tabla I).

En la EPS aguda siempre hay un factor precipitante, que produce una carga de sustancias nitrogenadas en el cuerpo mayor que la que puede ser tolerada. Con frecuencia el factor precipitante es obvio y directo: una hemorragia digestiva o un exceso de proteínas en la dieta, que excede la tolerancia del paciente. A veces es igualmente obvio pero indirecto: una enfermedad renal o una condición prerrenal que produce un aumento de la uremia, la administración de diuréticos kaliuréticos,

que puede llevar a una alcalosis metabólica hipokalémica, o una infección a través de sus efectos catabólicos o de la producción de amonio y otras toxinas metabólicas. Es preciso tener presente que diversos factores no nitrogenados pueden desencadenar una encefalopatía en el paciente cirrótico, entre ellos los sedantes, la narcosis por CO<sub>2</sub>, la hipoglicemia, etc. (11).

En cambio, en la EPS crónica cobra mayor importancia una adecuada terapia de mantención, que logre prevenir y evitar el desarrollo de anemia, de hipoxemia e hipoxia, de alcalosis y de alteraciones hidroelectrolíticas, que con frecuencia acompañan a la cirrosis hepática o son el resultado de acciones terapéuticas.

El uso de sedantes, tranquilizantes e hipnóticos es una fuente de riesgos en el paciente cirrótico. Estas drogas pueden tener efectos aditivos o sinérgicos con "toxinas metabólicas" y favorecer, por lo tanto, el desarrollo de EPS. La asociación de daño hepatocelular, disminución del flujo sanguíneo hepático y comunicaciones vasculares portosistémicas determina que estas drogas, que normalmente son degradadas en forma rápida por el hígado sano, sean metabolizadas lentamente en el paciente con cirrosis avanzada. Aún drogas con acción narcótica leve, como el difenoxilato frecuentemente usado en el tratamiento de la diarrea aguda, pueden precipitar una EPS. (11)

En algunas ocasiones, terapias que carecen de fundamento son responsables de desencadenar EPS en un cirrótico. Un ejemplo es el uso irracional de corticosteroides, a través de sus efectos catabólicos, de sus acciones en el metabolismo de los hidratos de carbono y de la agravación de infecciones.

### 2.- REDUCCION DEL CONTENIDO DE AMONIO

Considerando, y aceptando, que la prin-

principal toxina nitrogenada es el amonio, la segunda estrategia en el tratamiento de la EPS persigue reducir el contenido de amonio del cuerpo del paciente con una enfermedad hepática grave. Este objetivo se puede lograr a través de los siguientes mecanismos: a) disminuyendo los sustratos amoniogénicos, b) suprimiendo la producción de amonio y aumentando su eliminación, y c) favoreciendo la conversión del amonio en productos menos tóxicos.

#### **A.- Reducción del contenido de amonio mediante la disminución de los sustratos amoniogénicos (Tabla II)**

Una forma obvia de disminuir la fuente de toxinas nitrogenadas es la **restricción de las proteínas** en la dieta. En el paciente con EPS aguda, en coma profundo, está justificado no dar proteína. Al mejorar el estado de conciencia se evaluará progresivamente la tolerancia a cantidades crecientes de proteína. Inicialmente, en el paciente soporoso o en coma, la degradación proteica endógena puede ser minimizada por un aporte adecuado de glucosa. (13)

En la EPS crónica la restricción de las proteínas en la dieta es la base del tratamiento. Generalmente se logra un buen resultado con una reducción de las proteínas a 40 gramos al día (mitad de la ingesta normal). La disminución por debajo de 30 gramos al día por períodos prolongados no es prudente. Como la tolerancia individual es variable, el médico debe esforzarse en definir en cada paciente el nivel máximo de aporte de proteínas. Algunas medidas pueden ayudar a minimizar la toxicidad de éstas. A pesar de que el efecto del fraccionamiento alimentario no ha sido bien evaluado, es posible que múltiples comidas pequeñas produzcan una menor elevación post-prandial del amonio sérico. La potencia "encefalopatogénica" de los alimentos proteicos es diferente según su origen (sangre > carne de mamíferos > pes-

cado > leche > vegetales). Por lo tanto, es posible seleccionar proteínas menos "tóxicas" (14). Obviamente, no es prudente que el paciente cirrótico consuma prietas o niache. Por el contrario, el consumo de leche podría ser útil, particularmente si el paciente tiene déficit de lactasa (La lactosa, en este caso, pasaría a tener las propiedades útiles de la lactulosa). En esta misma línea la administración oral de mezclas sintéticas de aminoácidos ramificados o la identificación de alimentos naturales ricos en éstos, y el uso de precursores  $\alpha$ -keto o  $\alpha$ -hidroxi de aminoácidos ramificados y esenciales, en plena investigación en la actualidad, podría llegar a constituir una importante novedad terapéutica (15). Estos precursores de aminoácidos, libres de grupos amino, son rápidamente transaminados en el hígado, músculo y riñón. Los únicos análogos no aminados que no participan en estas transaminaciones son los de los aminoácidos lisina y treonina.

La **limpieza del tracto intestinal**, especialmente del colon, es la medida terapéutica más efectiva para eliminar los sustratos amoniogénicos en el paciente con EPS aguda. El uso de enemas acidificadas (agua con ácido acético al 0,5%) permite limpiar y, a la vez, atrapar amonio en el contenido intestinal. El uso prudente de laxantes en combinación con enemas puede facilitar la labor de limpieza. El uso de enemas alcalinas (con jabón o bicarbonato) puede agravar la EPS al facilitar el paso de amonio desde el contenido intestinal alcalino al plasma, relativamente más ácido. Por otro lado, el uso excesivo o prolongado de laxantes puede ser perjudicial al inducir deshidratación, hipokalemia y alcalosis metabólica.

En el paciente con EPS crónica es importante **prevenir la constipación**. El enfermo debe lograr una evacuación intestinal diaria, por lo menos. La lactulosa puede ser útil por su efecto catártico. Si al término del día el paciente no ha obrado,

debe efectuarse una enema con agua en forma adecuada.

La urea es un importante sustrato amoniogénico. Un ascenso del nitrógeno ureico plasmático de 20 mg<sup>o</sup>/o a 60 mg<sup>o</sup>/o es equivalente a una retención de 20 gramos de nitrógeno o a una ingesta de 120 gramos de proteína. Si en el paciente con EPS aguda el factor precipitante es una elevación de la uremia, el esfuerzo terapéutico debe orientarse primariamente hacia la corrección de la función renal y debe considerarse la necesidad de una peritoneo o hemodiálisis. Esta puede ser una maniobra salvadora en un paciente con EPS grave y uremia elevada por una enfermedad renal o por una condición prerrenal. En cambio, en el paciente con EPS crónica es poco frecuente la elevación del nitrógeno ureico plasmático (falla la síntesis de urea en el hígado enfermo). Sin embargo, aún en el paciente con uremia normal o baja, una pequeña disminución de su nivel puede ayudar a mejorar el balance global del amonio. Debe estimularse la ingestión de líquidos (flujo urinario alto), prevenir la deshidratación y evitar los períodos de ayuno (que estimulan la neogluco-génesis cuyo sustrato principal son las proteínas).

#### **B.- Reducción del contenido de amonio mediante la supresión de su producción y aumento de su eliminación (Tabla III)**

Tanto en pacientes con EPS aguda como en aquellos con EPS crónica estos objetivos se logran mediante la destrucción de las bacterias intestinales productoras de ureasa, de enzimas proteolíticas y de amino-oxidasas con un tratamiento antibiótico adecuado, y mediante la acidificación del contenido intestinal que inhibirá la multiplicación bacteriana y la producción de amonio y facilitará el atrapamiento de amonio dentro del lumen intes-

tinal.

El uso de antibióticos es la forma más aceptada y más frecuentemente usada para destruir a las bacterias capaces de generar amonio y otras toxinas. La selección del antibiótico, la dosis y la vía de administración pueden ser diferentes en la EPS aguda y en la EPS crónica.

Dentro de los antibióticos no absorbibles, comúnmente se usa la neomicina (16). En aquellos pacientes con EPS aguda que no responden bien a la restricción de proteínas y limpieza intestinal la administración de neomicina por vía oral o en enemas produce una progresiva mejoría del estado de conciencia junto con una rápida disminución de la concentración plasmática de amonio. La dosis oral es de 3 a 6 gramos al día. En la primera enema se puede administrar una dosis de 2 a 4 gramos. En la EPS crónica, la neomicina se administra en dosis menores (1 a 2 gramos al día) y no es necesario su uso por vía rectal. Es preciso tener presente que 1<sup>o</sup>/o a 3<sup>o</sup>/o de la dosis de neomicina se absorbe y que cuando se alcanzan dosis acumulativas superiores a 750 gramos, el riesgo de ototoxicidad es elevado. En dosis terapéuticas la neomicina puede inducir mala absorción asociada con cambios ultraestructurales de la mucosa del intestino, inhibición de enzimas intestinales incluyendo a la lactasa y alteración de la fase micelar. También puede alterar la ecología bacteriana intestinal determinando el desarrollo de bacterias patógenas y de hongos. Por esto, cuando es necesario un tratamiento prolongado con antibióticos no absorbibles es aconsejable rotar la neomicina con otros como paramomicina o kanamicina, o con sulfas no absorbibles. (4)

Algunos antibióticos absorbibles son también útiles para suprimir a las bacterias generadoras de amonio. Cualquier antibiótico de amplio espectro que sea excretado en la bilis en cantidades apre-

ciables o que sea transportado hacia el lumen intestinal es útil. La ampicilina es tan efectiva como la neomicina y es el antibiótico de elección en los pacientes con EPS asociada a insuficiencia renal.

La acidificación del contenido intestinal puede inhibir el desarrollo de bacterias productoras de amonio (E. Coli, Proteus mirabilis, etc.) y aumenta la incorporación de amonio en las bacterias proliferantes. Por otro lado, la disminución del pH del contenido intestinal respecto al plasma y al líquido extracelular produce un atrapamiento de amonio en el lumen del colon por el mecanismo descrito en la Figura 4. La forma más adecuada de acidificar los segmentos del tracto gastrointes-

tinal que contienen bacterias es mediante una sustancia no ácida pero acidogénica que, escapando de la absorción intestinal, genere ácido en el intestino. La lactulosa posee estas características (4,12,16). El ser humano no posee lactulosa, pero sí tienen esta enzima una variedad de bacterias (Lactobacillus bifidus, Lactobacillus acidophilus tipos I y II, Clostridium perfringens, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, etc.). El principal metabolito de la degradación de la lactulosa por estas bacterias es el ácido láctico. También se forman pequeñas cantidades de ácido acético y ácido fórmico. En esta forma el pH del contenido colónico disminuye de 7 a 5,3.

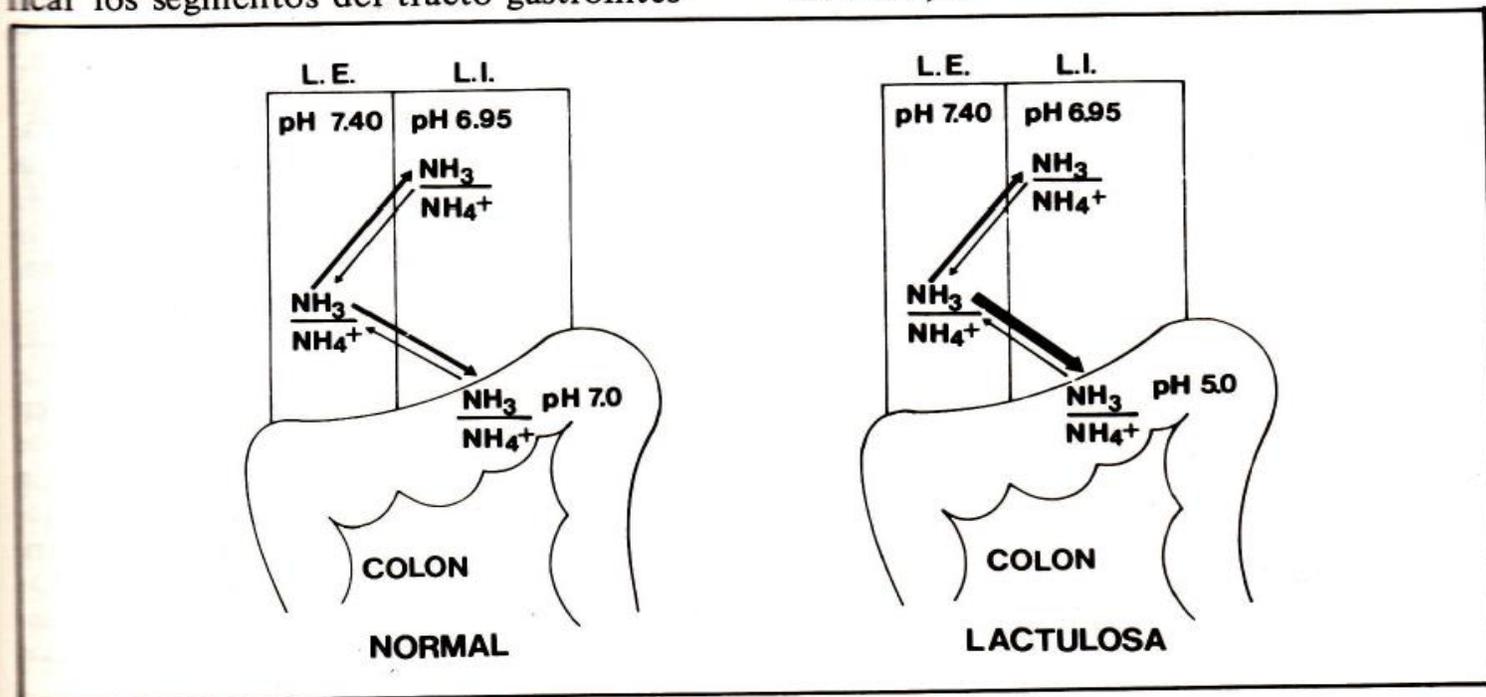


Figura 4: Efecto de la lactulosa en la difusión no iónica del amonio hacia el lumen intestinal. En condiciones normales (izquierda) el pH del líquido extracelular (L.E.) es más alcalino que el pH del líquido intracelular (L.I.) y que el pH del lumen intestinal. La situación de equilibrio favorece la difusión del

amonio desde el L.E. hacia el L.I. y hacia el lumen intestinal. En pacientes que reciben lactulosa (derecha) el pH del contenido colónico disminuye marcadamente de tal forma que el equilibrio se desplaza hacia la derecha y el amonio difunde hacia el lumen.

Por otro lado, el aumento de la concentración de productos osmóticamente activos en el lumen colónico induce un efecto catártico deseable en los pacientes con EPS. La lactulosa puede ser administrada por vía oral en dosis de 40 a 80 gramos/día o por vía rectal en enemas con 20 a 40 gramos. La vía será determinada por la condición clínica del paciente. Hay distintos preparados de lactulosa: Chronulac,<sup>®</sup> Cephulac,<sup>®</sup> Duphalac,<sup>®</sup> etc. en forma de jarabes al 67% (peso/volumen).

Una pregunta que surge lógicamente es si la combinación de lactulosa y neomicina por vía oral es terapéuticamente más o menos efectiva que cada agente por separado. Aparentemente, la administración de neomicina no interfiere con el metabolismo de la lactulosa por las bacterias intestinales y estas dos drogas pueden tener efectos aditivos en la reducción de la producción intestinal de amonio. (17)

En los pacientes con déficit de lactasa, la administración de lactosa por vía oral permitirá conseguir los mismos objetivos que con el uso de lactulosa. Obviamente, la administración de lactosa por vía rectal será igualmente efectiva en pacientes con o sin déficit de lactasa.

El uso de **diálisis** (hemo o peritoneodiálisis) en pacientes con EPS aguda con el fin de extraer amonio desde la sangre no tiene bases racionales, puesto que el volumen sanguíneo no contiene más del 1% del amonio total del cuerpo. Como mencionábamos antes, la diálisis es un recurso efectivo para retirar urea del cuerpo en los pacientes con EPS aguda desencadenada por una uremia elevada.

Las **resinas de intercambio catiónico**, administradas por vía oral, podrían ser útiles para secuestrar el amonio del contenido intestinal, reemplazándolo por  $K^+$  o  $H^+$ , útiles para corregir la hipokalemia y para acidificar el contenido intestinal. Sin embargo, la experiencia clínica con estas sustancias no es aún concluyente en la

EPS aguda, y no han sido investigadas en la EPS crónica. (4)

En el paciente con EPS crónica la **extracción hepática de amonio** desde el plasma puede aumentar en la medida que mejore el daño hepático (suprimiendo a los agentes hepatotóxicos como etanol, corrigiendo la anemia, la hipoxemia, dando un buen apoyo nutricional, etc.) y aumente el flujo sanguíneo hepático. Esto último se puede lograr en pacientes con anastomosis portosistémicas -que frecuentemente tienen episodios recurrentes de EPS- sólo mediante la obliteración de la anastomosis.

El **reemplazo de bacterias proteolíticas y ureolíticas** por lactobacilos es en apariencia una forma de terapia racional. Sin embargo, es difícil mantener una flora no natural por períodos largos y también no es fácil administrar la cantidad de lactobacilos necesaria ( $3-6 \times 10^{12}$ /día) en forma económica y tolerable por el paciente. (4)

Finalmente, se ha intentado **reducir la actividad ureásica** del contenido intestinal con el fin de suprimir la producción bacteriana de amonio. El método tradicional ha sido eliminar a las bacterias productoras de ureasa mediante antibióticos y, en general, logra bien su objetivo. Algunos investigadores han intentado la supresión inmunológica de la actividad ureásica, inmunizando al paciente con ureasas de origen vegetal. Los anticuerpos producidos tienen aparentemente acceso al lumen intestinal donde reaccionan con las ureasas bacterianas, inactivándolas. (4)

### C.- Reducción del contenido de amonio mediante su transformación bioquímica en formas menos tóxicas (Tabla IV)

En las últimas dos décadas se han introducido formas de terapia bioquímica destinadas a reducir los niveles de amonio plasmático mediante la administración de

substancias capaces de incorporar amonio en su estructura química. La mayor parte de estos tratamientos tiene sólo interés histórico en la actualidad. Sin embargo, algunos tienen una sólida base racional y han abierto nuevas perspectivas en el tratamiento de la EPS aguda y crónica.

Los grupos amino que caracterizan a los aminoácidos son potencialmente amoniogénicos. Los keto -o hidroxí- análogos de los aminoácidos esenciales pueden ser transaminados y convertidos en el aminoácido respectivo en el músculo y otros tejidos, además del hígado, y en esta forma pueden ser utilizados nutricionalmente (4,15,18). Su administración, por lo tanto, es el equivalente metabólico de la administración de aminoácidos, sin el componente amino. Más aún, permiten utilizar grupos amino endógenos, reduciendo el sustrato amoniogénico. La infusión intravenosa de keto-análogos de aminoácidos esenciales (metionina, valina, leucina, isoleucina y fenilalanina) a pacientes con EPS aguda puede mejorar el estado mental junto con disminuir la concentración plasmática de glutamina y mejorar la relación entre aminoácidos esenciales y no esenciales en el plasma de estos pacientes. (15,18).

Teóricamente, estos análogos no aminorados podrían ser también usados en el tratamiento de la EPS crónica. La administración oral es posible ya que estas substancias pueden ser absorbidas en el intestino y, en el perro, los keto-análogos pueden ser transaminados en la mucosa yeyunal. Esta forma de terapia podría ser de enorme utilidad.

También con el fin de disminuir los niveles de amonio, se ha intentado **estimular la síntesis de urea y de glutamina** administrando intermediarios metabólicos, como L-arginina, ornitina y citrulina, ácido glutámico, n-carbamil-glutamato, arginina-glutamato, etc., con resultados variables, a veces dramáticos pero no siempre reproducibles (4). De todos estos ensayos, la

administración de ornitina- $\alpha$ -ketoglutarato merece una mención especial. Este producto es una sal neutra que contiene un intermediario del ciclo de la urea y un aceptor de amonio de la vía  $\alpha$ -ketoglutarato-glutamato-glutamina, que a la vez es un intermediario clave del ciclo del ácido cítrico. Algunos estudios clínicos sugieren que es una alternativa de tratamiento útil. (4,15,19)

### 3.- TRATAMIENTOS EMPIRICOS (Tabla V)

El hallazgo de un aminoacidograma plasmático anormal en pacientes con EPS ha sido el principal estímulo en la búsqueda de un tratamiento basado en modificaciones nutricionales (7). El uso intravenoso de soluciones aminoacídicas para normalizar los aminoácidos plasmáticos en pacientes con EPS aguda ha producido resultados variables y anecdóticos. Algunos estudios prospectivos, en los que se utilizó una solución enriquecida en **aminoácidos ramificados**, han demostrado que es posible normalizar el aminoacidograma plasmático en pacientes cirróticos con EPS aguda y que con frecuencia hay mejoría del estado mental (6).

En cuanto al tratamiento de la EPS crónica, el uso de un suplemento dietético enriquecido en aminoácidos ramificados parece ser superior a la dieta protéica común (6). En conclusión, la terapia nutricional basada en la administración intravenosa u oral de aminoácidos ramificados tiene proyecciones importantes, pero en la actualidad su uso debe ser restringido a investigaciones bien diseñadas que permitan definir su utilidad.

La **bromocriptina** y la **levo-dopa** son otras formas de tratamiento de la EPS, que están orientadas a modificar la neurotransmisión cerebral (9). La bromocriptina es un agonista en el receptor dopamínico. En cambio, la levodopa es un precur-

sor de los neurotransmisores norepinefrina y dopamina. Un estudio controlado sugiere que la bromocriptina puede ser efectiva en un grupo seleccionado de pacientes con EPS, resistentes al tratamiento convencional (20). Igualmente, la administración de levo-dopa ha producido resultados favorables en pacientes en coma hepático en un estudio (21). Sin embargo, otros investigadores no han logrado demostrar la utilidad de estas drogas en pacientes con EPS no seleccionados (22,23). Por lo tanto, en base a la información actual no hay justificación suficiente para su uso.

Por último, otra forma de terapia de la EPS ha intentado **inhibir la actividad de las mono-aminooxidasas** (4). Estas enzimas desaminan moléculas aminadas como histamina, triptamina, 5-OH-triptamina (serotonina), epinefrina, norepinefrina y

dopamina. Basados en la hipótesis de los falsos neurotransmisores, algunos investigadores han propuesto que el uso de inhibidores de las MAO podría producir un aumento de aminos neurotransmisoras fisiológicas, efecto que sería favorable para superar la EPS. Los estudios clínicos con iproniazida en pacientes con daño hepático y EPS no produjeron resultados satisfactorios aunque, de paso, permitieron demostrar que esta droga es hepatotóxica. La difenhidramina, un antihistamínico e inhibidor de MAO, ha demostrado su efectividad en perros con anastomosis portocava y EPS inducida por la administración oral de sangre, previniendo la elevación de los niveles plasmáticos de amonio. Sin embargo, esta droga no ha sido investigada en seres humanos.

### TABLA I

#### FACTORES PRECIPITANTES

##### E.P.S. AGUDA

##### IDENTIFICARLOS Y ELIMINARLOS

- A) HEMORRAGIA
- B) EXCESO DE PROTEINAS EN LA DIETA
- C) UREMIA
- D) ALCALOSIS METABOLICA
- E) INFECCION
- F) OTROS

##### E.P.S. CRONICA

##### PREVENIRLOS Y EVITARLOS

- A) ANEMIA
- B) HIPOXEMIA - HIPOXIA
- C) ALCALOSIS
- D) ALTERACIONES HIDRO-ELECTROLITICAS
- E) AGENTES PSICOTROPICOS
- F) TERAPIAS IRRACIONALES

**TABLA II**

**REDUCCION DEL CONTENIDO DE AMONIO MEDIANTE LA DISMINUCION DE  
LOS SUSTRATOS AMONIOGENICOS**

**E.P.S. AGUDA**

**E.P.S. CRONICA**

- |   |  |
|---|--|
| 1.- RESTRICCION DE LAS<br>PROTEINAS EN LA DIETA     | 2.- PREVENIR LA CONSTIPACION           |
| 2.- LIMPIEZA INTESTINAL<br>A) ENEMAS<br>B) LAXANTES | 3.- DISMINUIR LA UREA<br>DEL ORGANISMO |

**TABLA III**

**REDUCCION DEL CONTENIDO DE AMONIO MEDIANTE LA SUPRESION DE  
SU PRODUCCION Y AUMENTO DE SU ELIMINACION**

**E.P.S. AGUDA**

**E.P.S. CRONICA**

- |   |  |
|---|--|
| 1.- TERAPIA CON ANTIBIOTICOS<br>a) Absorbibles<br>b) No Absorbibles         | 3.- AUMENTAR LA EXTRACCION<br>HEPATICA DE AMONIO   |
| 2.- ACIDIFICACION DEL CONTENIDO<br>INTESTINAL<br>a) Lactulosa<br>b) Lactosa | 4.- Reemplazo de Bacterias<br>Proteo y Ureolíticas |
| 3.- Diálisis  | 5.- Reducción de la Actividad<br>Ureásica.         |
| 4.- Resinas de Intercambio<br>Catiónico                                     |  |

**TABLA IV**

**REDUCCION DEL CONTENIDO DE AMONIO MEDIANTE SU CONVERSION A FORMAS MENOS TOXICAS**

**E.P.S. AGUDA**

**E.P.S. CRONICA**

1.- ANALOGOS NO AMINADOS DE AMINOACIDOS

2.- SINTESIS DE UREA

3.- SINTESIS DE GLUTAMINA

**TABLA V**

**TERAPIAS EMPIRICAS**

**E.P.S. AGUDA**

**E.P.S. CRONICA**

1.- AMINOACIDOS RAMIFICADOS

1.- BROMOCRIPTINA

2.- LEVO - DOPA

3.- INHIBIDORES DE M.A.O.

**REFERENCIAS**

1. Zieve L., Coma production with  $\text{NH}_4^+$ : synergistic factors. Gastroenterol 78:327, 1980.
2. Zieve L., The mechanism of hepatic coma. Hepatology 1:360, 1981.
3. Zieve L., Nicoloff D.M. Pathogenesis of hepatic coma. Ann Rev Med 26: 143, 1975.
4. Conn H.O., Lieberthal M.M. The hepatic coma syndromes and lactulose. Baltimore: Williams and Wilkins, 1979.

- 
5. Weber F.L., Veach G.L. The importance of the small intestine in gut ammonium production in the fasting dog. *Gastroenterol* 77:235, 1979.
  6. Fischer J. E., Amino acids in hepatic coma. *Digest Dis Sci* 27: 97, 1982.
  7. James J. H., Ziparo V., Jeppsson B., et al. Hyper-ammonemia, plasma aminoacid imbalance, and blood-brain aminoacid transport: a unified theory of portal-systemic encephalopathy. *Lancet* 2:772, 1979.
  8. Walshe J.M., Disturbances of aminoacid metabolism following liver injury: study by means of paper chromatography. *Q J Med* 22:483, 1953.
  9. Fischer J. E., Baldessarini R. J. False neurotransmitters and hepatic failure. *Lancet* 2:75, 1971.
  10. Schalm S. W., De Groot G. H. Hepatic encephalopathy. *The Liver Annual* 1:167, 1981.
  11. Schenker S., Breen K. J., Hoyumpa A. M. Jr. Hepatic encephalopathy: current status. *Gastroenterol* 66:121, 1974.
  12. Weber F. L. Jr. Therapy of portal-systemic encephalopathy: The practical and the promising. *Gastroenterol* 81:174, 1981.
  13. Lockwood A. H., Mc Donal J. M., Reiman R.E., et al. The dynamics of ammonia metabolism in man: effects of liver disease and hyperammonemia. *J. Clin Invest* 63:449, 1979.
  14. Greenberger N.J., Carley J., Schenker S., et al. Effect of vegetable and animal protein diets in chronic hepatic encephalopathy. *Digest Dis Sci* 22:845, 1977.
  15. Herlong H. F., Maddrey W. C., Walser M. The use of ornithine salts of branched-chain keto acids in portal-systemic encephalopathy. *Ann Intern Med* 93:545, 1980.
  16. Conn H. O., Leevy C. M., Vlahcevic Z. R., et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy: a double-blind controlled trial. *Gastroenterol* 72:573, 1977.
  17. Pirotte J., Guffens J. M., Devos J. Comparative study of basal arterial ammonemia and of orally-induced hyperammonemia in chronic portal-systemic encephalopathy treated with neomycin, lactulose and an association of neomycin and latulose. *Digestion* 10:435, 1974.
  18. Maddrey W. C., Weber F. L. Jr., Coulter A. W., et al. Effects of keto-analogues of essential amino acids in portal systemic encephalopathy. *Gastroenterol* 71:190, 1976.
  19. James I. M., Dorf G., Hall S., et al. Effect of ornithine alpha ketoglutarate on disturbances of brain metabolism caused by high blood ammonia. *Gut* 13:551, 1972.
  20. Morgan M. Y., Jakobovits A. W., James I. M., et al. Successful use of bromocriptine in the treatment of chronic hepatic encephalopathy. *Gastroenterol* 78:663, 1980.
  21. Lunzer M., James I. M., Weisman J., et al. Treatment of chronic hepatic encephalopathy with levodopa. *Gut* 15:555, 1979.
  22. Uribe M., Farca A., Marquez M. A., et al. Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy with bromocriptine. *Gastroenterol* 76:1347, 1979.
  23. Michel H., Solere M., Granier P., et al. Treatment of cirrhotic hepatic encephalopathy with L-dopa. A controlled trial. *Gastroenterol* 79:207, 1980.