

**COMPLEJO HOSPITALARIO VIEDMA
INSTITUTO DE GASTROENTEROLOGÍA BOLIVIANO JAPONES
DEPARTAMENTO DE POST-GRADO
UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN SIMÓN**



**ESTUDIO COMPARATIVO EN EL TRATAMIENTO DE
LA ENCEFALOPATIA HEPATICA EN CIRROSIS
L-ornitina L-aspartato vs. Lactulosa vs. Metronidazol**

ENERO 2006 – ENERO 2007

AUTOR: DR. RENÉ AGUILERA CALLE

TUTOR: DR. JAIME SARAVIA BURGOS

**COCHABAMBA – BOLIVIA
2007**

INDICE

	PAG.
1.- Índice.....	2
2.- Resumen.....	3
3.- Introducción.....	4
..	
4.- Planteamiento del Problema.....	4
5.- Justificación.....	5
6.- Marco teórico.....	5
Lactulosa.....	23
L-ornitina L-aspartato.....	25
Metronidazol.....	27
7.- Marco Metodológico.....	32
8.- Resultados.....	34
9.- Discusión.....	38
10.- Conclusiones.....	40
11.- Recomendaciones.....	41
12.- Bibliografía.....	42
13.- Anexos.....	44

**ESTUDIO COMPARATIVO DEL TRATAMIENTO EN LA
ENCEFALOPATIA HEPATICA EN CIRROSIS
L-ornitina L-aspartato vs. Lactulosa vs. Metronidazol
ENERO 2006 - ENERO 2007**

AUTOR: Dr. René Aguilera Calle **TUTOR:** Dr. Jaime Saravia Burgos
Presentado en: XXI Jornadas de la residencia médica (Cochabamba-Bolivia 2007)

RESUMEN.-

INTRODUCCION.-

El curso prolongado en la evolución de la encefalopatía y la aparición de complicaciones que en muchos casos impiden la realización de estudios diagnósticos y terapéuticos, aumentando la morbimortalidad, condicionan además mayor tiempo de estancia hospitalaria y por ende elevación del costo global del tratamiento.

OBJETIVO.-

Este fue un estudio comparativo de L-orinitina L-aspartato versus Lactulosa versus metronidazol que evaluó la eficacia y efectos colaterales en las primeras horas de tratamiento.

MATERIAL Y METODOS.-

Se incluyeron 57 casos con diagnóstico de encefalopatía hepática en grado II, III, y IV, se inicia tratamiento para la causa desencadenante y tratamiento anti-encefalopatía el cual es seleccionado de manera aleatoria, según cada estadio.

Se administró a un grupo 5 gr. de L-ornitina L-aspartato c/12 horas, en otro metronidazol 500 mg. EV c/8 horas, y a un tercer grupo lactulosa 30 ml. c/8 horas, esta ultima sujeta a regulación de dosis de acuerdo a respuesta de cada paciente; en todos se aplico enemas de limpieza intestinal. Se consideró respuesta completa cuando los pacientes se encontraban concientes y orientados en las tres esferas, ausencia de asterixis, nivel de atención, memoria y capacidad de suma y resta adecuada, resolución del estado de bradilalia y bradipsiquia.

RESULTADOS.-

En el grupo de Encefalopatía hepática grado II la respuesta completa para L-orinitina L-aspartato en las primeras 24 a 48 horas (1 a 2 días), se dio en el 54 % de los casos, 42% para lactulosa y 17 % para el metronidazol; En el grupo de Encefalopatía hepática grado III la respuesta completa para L-ornitina L-aspartato en las primeras 36 a 60 horas (1,5 a 2,5 días), se dio en el 67% de los casos, ninguno para lactulosa y 33 % para el metronidazol; En el grupo de Encefalopatía hepática grado IV la respuesta completa para L-ornitina L-aspartato en las primeras 48 a 96 horas (2 a 4 días), se dio en el 67% de los casos, ninguno para lactulosa y 67 % para el metronidazol. Efectos adversos se presentaron en el 26 % de pacientes tratados con lactulosa, caracterizado por intenso meteorismo, en el 23 % se tuvo que suspender la medicación, mientras que el grupo L-ornitina L-aspartato y metronidazol no presentaron ningún efecto adverso, el 14 % de pacientes que recibieron metronidazol no respondieron al tratamiento. El factor desencadenante mayormente implicado fue la hemorragia digestiva alta (33%), seguida de los procesos infecciosos (23%). El rango de edad mas afectado esta entre los 41 a 60 años (58%), el sexo masculino sobre el femenino en una relación 5:1

CONCLUSION.-

L-ornitina L-aspartato (Hepa-Merz) mostró ser más eficaz en cuanto a tiempo mas corto de resolución de la encefalopatía en comparación con la lactulosa y el metronidazol, con la ventaja de no haber presentado efectos adversos y con respuesta completa en el 100% de los casos, también podemos decir que el costo económico del tratamiento resulta ser menor en comparación a los otros dos esquemas mencionados.

**ESTUDIO COMPARATIVO DEL TRATAMIENTO EN LA
ENCEFALOPATIA HEPATICA EN CIRROSIS
L-ornitina L-aspartato vs. Lactulosa vs. Metronidazol
ENERO 2006 - ENERO 2007**

INTRODUCCION.-

La Encefalopatía hepática (EH) representa una de las complicaciones mas frecuentes en pacientes que presentan insuficiencia hepática en sus diferentes grados, lo que significa que se encuentra dentro de los motivos de consulta e internación mas frecuente en nuestros centros hospitalarios, de ahí que resalta la importancia de desarrollar estudios de investigación para garantizar un tratamiento adecuado y efectivo con la consecuente mejoría clínica y psíquica de los pacientes para su pronta inserción en la vida social y productiva.

En este estudio se pretendió determinar la eficacia del tratamiento comparando los diferentes esquemas usados para el manejo de la encefalopatía, de manera de usar los resultados para seleccionar de mejor manera el esquema terapéutico de acuerdo a cada paciente, tomando en cuenta que cada esquema tiene un mecanismo de acción diferente pero todos pretendiendo disminuir el nivel de amonio, que viene a ser la causa mas importante en el desarrollo de la encefalopatía, así mismo investigar y tratar en forma oportuna y adecuada el factor desencadenante.

Con el objetivo final de poder optimizar el tratamiento de la encefalopatía hepática, con una resolución mas pronta, disminuir el tiempo de estancia hospitalaria, reducir complicaciones intrahospitalarias, realizar estudios complementarios de diagnostico y/o terapéuticos, y por ende reducir costos de hospitalización y tratamiento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.-

La encefalopatía hepática (EH) ocurre en pacientes con enfermedad hepática crónica o insuficiencia hepática fulminante y se la asocia con cambios en el estado mental, que varían de signos menores de alteración en la función cerebral al coma profundo y a saber la base del tratamiento de la encefalopatía hepática consiste en medidas dirigidas a evitar la formación y el paso a la circulación de sustancias nitrogenadas intestinales en general, y de amoníaco en particular. Los esquemas usados para este fin consisten en antibióticos poco absorbibles que destruyan las bacterias proteolíticas (metronidazol), disacáridos no absorbibles (Lactulosa), y L-Ornitina L-Aspartato (Hepa-Merz) que actúa disminuyendo la producción y eliminando lo formado de amoniaco.

A pesar de que se tienen pruebas convincentes de que estos esquemas terapéuticos usados como tienen un efecto beneficioso sobre los pacientes con encefalopatía hepática, no se cuenta con datos

claros del grado de eficacia de cada una de ellos y se propuso comparar los tres esquemas entre si valorando la mejoría de los síntomas en cuanto a comportamiento, el carácter, la inteligencia, la neuromotricidad y el nivel de conciencia y así establecer cual es el mejor esquema de tratamiento.

JUSTIFICACION.-

Dado el alto costo económico del tratamiento prolongado y la hospitalización, y con el fin de reducir la estancia hospitalaria, es importante tener conocimiento de la eficacia de los esquemas terapéuticos generalmente utilizados, y de esta manera lograr determinar la relación cierta entre mejoría de la encefalopatía con un esquema de tratamiento dado, a su vez identificar el factor precipitante mas común, y realizar una contribución efectiva a la hora de decidir la conducta e indicación terapéutica ideal a tomar en cada paciente y/o en algún caso específico y por ende reducir costos de tratamiento y tiempo de estancia hospitalaria.

MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN.-

Es un estado potencialmente reversible de alteración en la función cognitiva o de la conciencia, que puede fluctuar de leve a grave y ocurre en pacientes con enfermedad hepática aguda o crónica y/ derivación portosistémica de la sangre asociado a la presencia de hipertensión portal, se puede presentar en individuos con enfermedad aguda del hígado que progresa a falla hepática fulminante (encefalopatía tipo A), En raras ocasiones la encefalopatía se puede presentar por una derivación portosistémica quirúrgica (Bypas), en ausencia de enfermedad hepática (encefalopatía tipo B), o en personas que tienen enfermedad hepática crónica avanzada (Cirrosis) con hipertensión portal (encefalopatía tipo C).

El término encefalopatía hepática engloba todos los síndromes neuropsiquiátricos que pueden presentarse en el curso de una hepatopatía con insuficiencia hepatocelular y cuya aparición depende de esta última como factor patogénico imprescindible, siendo una alteración funcional neurotransmisora, no tiene sustrato anatomopatológico concreto, las manifestaciones son consecuencia del trastorno en el sistema nervioso central provocado por la incapacidad del hígado para metabolizar sustancias neurotóxicas, la mayoría de ellas procedentes del intestino, fundamentalmente el amonio como principal factor causal de encefalopatía hepática, así también la intervención de falsos neurotransmisores y aumento de la actividad de ácido gamma aminobutírico

(GABA)-benzodíacepinas endógenas. Existiendo diversos factores que han sido descritos como desencadenantes.

EPIDEMIOLOGÍA.-

La hepatopatía crónica es considerada un problema de salud pública en el ámbito mundial siendo la undécima causa principal de muerte en los Estados Unidos de Norteamérica, con una tasa de mortalidad ajustada por edad de 9,2 por 100000 personas por año (Harrison 1994). Igualmente en nuestro país es motivo de consulta frecuente en los centros hospitalarios, tomando en cuenta que la principal causa de esta enfermedad es el alcoholismo, y precisamente en el Instituto de Gastroenterología Boliviano Japonés de Cochabamba, en el año 2006 la cirrosis hepática fue la primera causa de hospitalización y la primera causa de mortalidad.

Entre el 50 y el 70% de los pacientes cirróticos desarrollan encefalopatía hepática, y entre 30 al 84 % presentan encefalopatía hepática mínima, la mayoría de los casos ocurre en pacientes cirróticos, y menos de 5% se presenta en pacientes no cirróticos. La aparición de indicios clínicos de hipertensión portal muestra que el 60% de los pacientes presenta síntomas psicopatológicos y el 25% encefalopatía hepática; luego del primer episodio de encefalopatía hepática debida a cirrosis la supervivencia es de 42% a un año y de 23% a tres años, por lo cual se debe considerar el trasplante hepático, el 50% de los pacientes que se han recuperado después de un coma hepático fallecen en el plazo de un año. Esto demuestra que el paciente se debe tratar precozmente para evitar llegar al estadio IV de encefalopatía hepática.

FISOPATOLOGIA.-

Existen muchas lagunas en el conocimiento de la patogenia de la encefalopatía Hepática, actualmente se considera que la aparición del cuadro depende de un trastorno multifactorial y no existe una teoría única que explique los hallazgos, con fines didácticos pueden considerarse factores predisponentes, determinantes y desencadenantes.

FACTORES PREDISPONENTES.-

La existencia de un grado más o menos avanzado de insuficiencia hepatocelular es un factor prácticamente imprescindible para que se produzca una encefalopatía hepática. El hígado insuficiente puede no depurar sustancias con potencial tóxico para el cerebro o dejar de sintetizar otras necesarias para el metabolismo normal del SNC. En la encefalopatía hepática de la insuficiencia hepática aguda grave, la patogenia se debería de modo prácticamente exclusivo a este factor.

Los pacientes con hipertensión portal tienen anastomosis porto sistémicas que derivan la sangre portal hacia el sistema cava, evitando su paso por el hígado. En tales circunstancias, numerosas sustancias procedentes del intestino que en condiciones normales deben ser metabolizadas y transformadas por el hígado llegan directamente a la circulación general, pudiendo ejercer su acción tóxica sobre el sistema nervioso. Este fenómeno de "escape" se incrementa si, además, el hígado es insuficiente para "desintoxicar" estas sustancias que le llegan por vía portal o sistémica. Cuando la función hepática es normal, aun existiendo hipertensión portal y anastomosis porto sistémicas (p. ej., en la hipertensión portal por trombosis de la porta), la encefalopatía hepática es excepcional.

FACTORES DETERMINANTES.-

Son múltiples las hipótesis que se han descrito como posibles determinantes de la encefalopatía hepática, y aunque todas parecen intervenir en la fisiopatogenia de este síndrome, hay tres que parecen predominar en el desarrollo de todo el cuadro neuropsiquiátrico: 1. Hipótesis del amonio, 2. Intervención de falsos neurotransmisores y 3. Aumento de la actividad de ácido gamma aminobutírico (GABA)-benzodiazepinas endógenas.

1.- HIPÓTESIS DEL AMONIO:

El amonio es considerado como el principal factor en la producción de encefalopatía hepática está aumentado en el 80-90% de los pacientes con encefalopatía hepática, sin embargo 10 a 20% de los pacientes con encefalopatía hepática tienen niveles sanguíneos normales de amoníaco, lo que sugiere que no es el único mecanismo responsable, además de la pobre correlación entre los valores absolutos de los niveles de amonio y el grado de encefalopatía, (La amonemia normal es de 20-80 mg/dl.). El hígado representa un sitio muy importante de extracción de amonio, resultando en una depuración del sistema portal y prevención de su entrada en la circulación sistémica, en los hepatocitos el amonio es convertido por una serie de reacciones enzimáticas en glutamina no tóxica y en reacciones separadas, en donde es sintetizado en urea para ser excretado por los riñones.

Normalmente la mitad del amonio contenido en la sangre portal se genera a partir del metabolismo bacteriano intestinal de aminos, aminoácidos, urea, purinas y el resto de la ingestión de proteínas de la dieta u otras sustancias nitrogenadas. Parte del amonio también se genera de los músculos ejercitados y de los riñones (amonioagénesis renal), otra parte viene de la mucosa intestinal, que utiliza la glutamina como fuente de energía y su metabolito es el amoníaco, se produce además en el estómago por hidrólisis de la urea gracias a las ureasas gástricas. En condiciones normales fisiológicas, el amonio es convertido en urea a nivel hepático y en menor proporción a glutamina en

el ciclo de Krebs-Henseleit, la urea será luego eliminada por vía renal. Cuando se presenta un compromiso importante de la función hepática, como en la cirrosis, la detoxificación del amonio se compromete seriamente. Esto se debe al daño de los hepatocitos y por lo tanto no podrán lograr la conversión a urea. Además, por el desarrollo de hipertensión portal y aparición de circulación colateral portosistémica, se va a presentar derivación de sangre rica en amonio de origen intestinal desde el sistema porta a la circulación sistémica. El exceso de amonio que llega al torrente sanguíneo sistémico logra pasar al cerebro a través de la barrera hematoencefálica, lo cual se hace más evidente cuando se presenta un aumento del pH (por ejemplo alcalosis hipokalémica) ya que esto permite un incremento del amonio no ionizado el cual es más permeable., estudios clínicos apoyan el papel de la hipokalemia en precipitar encefalopatía hepática a través de efectos sobre la génesis renal de amonio, la hipokalemia aumenta la producción de amonio por el riñón y en asociación a alcalosis favorecen la captura celular de amonio, debido a que la mayoría del potasio corporal está almacenado en el espacio intracelular, disminuye la concentración extracelular de potasio, estimula la salida del potasio intracelular fuera de las células para restaurar las concentraciones extracelulares. La célula compensa la pérdida de potasio por una captura total de sodio e hidrógeno para mantener la electroneutralidad, llevando a una relativa alcalinización del espacio extracelular y 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 membranas, mientras la acidosis sirve para atrapar amonio en las células, este aumento de permeabilidad al amonio lo cual resulta en una hipersensibilidad del paciente cirrótico a condiciones amoniogénicas tales como ingesta de dietas ricas en proteínas o hemorragia gastrointestinal. Una vez en el cerebro, el amonio es convertido a glutamina, lo cual aumenta la relación glutamina/glutamato. El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del cerebro, y ante la presencia de exceso de amonio, se convierte en glutamina que no tiene función excitatoria. Así, se produce un déficit de la función excitatoria del glutamato a nivel de la función sináptica del sistema nervioso central. Por otra parte, también se ha identificado que el amonio en el cerebro produce inhibición de receptores especializados de glutamato, denominados NMDA (N-metil, D-aspartato), disminuyendo así la actividad neuroexcitatoria. También, el amonio lleva a la inhibición de la proteinquinasa C, lo cual producirá un aumento de la actividad de la Na-K ATPasa que llevará a una depleción de ATP, fuente de energía del cerebro; se ha reportado que el amonio disminuye la concentración de glucógeno en astrocitos cultivados, altera la comunicación glia-neurona e interfiere con la transmisión sináptica, Algunos estudios han proporcionado evidencia de una correlación significativa entre la elevación de glutamina cerebral y concentraciones de agua en el cerebro de

ratas, que reciben infusiones de amonio, esto sugirió que el aumento inducido por amonio en el contenido de agua cerebral (edema cerebral) fue mediado por efectos osmóticos de un aumento en la glutamina astrocítica celular.

2. INTERVENCIÓN DE FALSOS NEUROTRANSMISORES:

Se ha descrito una alteración en el metabolismo normal de aminoácidos por diferentes mecanismos: descarboxilación mediada por bacterias colónicas, desaminación hepática reducida, y metabolismo extrahepático aumentado. Esto conduce a un desbalance de aminoácidos, produciendo un incremento de los aminoácidos aromáticos (fenilalanina, tirosina, triptófano) y una reducción de aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina, valina). Este desequilibrio por exceso de aminoácidos aromáticos alteraría el metabolismo intracerebral de la tirosina (por hiperconsumo de tirosina-hidroxilasa), desviándolo de su vía normal (tirosinadopadopamina-noradrenalina), para la cual aquella enzima es imprescindible, hacia la síntesis de feniletanolamina, tiramina y octopamina, que desplazan neurotransmisores verdaderos; Esta última sustancia, cuya elevación sérica se correlaciona bien con el grado de encefalopatía, se comporta como un “falso neurotransmisor”, bloqueando las sinapsis e interfiriendo así en la acción de los neurotransmisores fisiológicos (dopamina y noradrenalina), necesarios para la transmisión sináptica y el resultado final es una depresión del sistema nervioso central. Aunque esta hipótesis es muy atractiva, no hay evidencia clara de que se relacione directamente con el desarrollo de encefalopatía hepática. Otros elementos, como el mercaptano, ácidos grasos libres y sustancias de peso molecular medio aún no identificadas, podrían asimismo contribuir a la génesis de la encefalopatía. Se han diseñado fórmulas de nutrición enteral ricas en aminoácidos de cadena ramificada y pobres en aminoácidos aromáticos para ser empleadas en pacientes cirróticos con encefalopatía hepática. Los resultados sobre la resolución de la encefalopatía no son concluyentes, pero se ha visto una mayor tolerancia a este tipo de fórmulas enterales que a otras fórmulas con mezclas convencionales de aminoácidos.

3. HIPÓTESIS DEL AUMENTO DE LA ACTIVIDAD DE ÁCIDO GAMMA AMINOBUTÍRICO (GABA) Y BENZODIACEPINAS ENDÓGENAS:

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio del cerebro, que procede del intestino y del metabolismo intracerebral de la glutamina; existen observaciones que sugieren que las concentraciones excesivas de ácido gammaaminoburico producido a nivel intestinal escapa el metabolismo hepático, atraviesa la barrera hematoencefálica y penetra al cerebro desencadenando la encefalopatía hepática. Esta hipótesis es controvertida, pues se han hecho mediciones de GABA en

el cerebro y líquido cefalorraquídeo y no se encuentran aumentadas en los pacientes cirróticos con encefalopatía hepática.

El GABA actúa a nivel del complejo receptor GABA-benzodiacepina, y más que su propia acción directa, se han identificado benzodiacepinas endógenas que parecen incrementar la actividad neuroinhibitoria GABAérgica. El receptor postsináptico del GABA está íntimamente enlazado con otras dos proteínas receptoras, una para benzodiacepinas y otra para picrotoxina (barbitúricos) que regulan un poro selectivo para el cloruro en la membrana para permitir el flujo de cloruro y producir la hiperpolarización de la membrana e incrementar así la inhibición nerviosa mediada por GABA.

Se ha determinado claramente que el uso de sedantes narcóticos y benzodiacepinas en pacientes cirróticos pueden desencadenar o empeorar la severidad de una encefalopatía hepática. También se ha visto cómo el antagonista de las benzodiacepinas, flumazenil, logra mejorar el grado de encefalopatía en forma transitoria cuando se aplica en cirróticos con alteraciones del estado de consciencia. No obstante, el estudio de las benzodiacepinas endógenas se debe continuar para poder aclarar más el papel de esta hipótesis en el desarrollo de encefalopatía hepática, y así poder disponer de nuevas alternativas terapéuticas en esta entidad.

OTRAS HIPÓTESIS.-

Aunque muy debatidas y no completamente comprobadas, de alguna manera intentan explicar mecanismos diversos para el desarrollo de encefalopatía hepática, como toxinas diferentes al amonio y las benzodiacepinas endógenas como los mercaptanos, los fenoles y aminoácidos de cadena corta pueden tener alguna influencia en los trastornos neuropsiquiátricos que se presentan en los individuos con insuficiencia hepática. Parece que estas neurotoxinas tienen un efecto sinérgico con el amonio para desencadenar encefalopatía, pero no hay estudios que confirmen la validez de este mecanismo fisiopatológico.

ALTERACIONES ELECTROLÍTICAS.-

Las alteraciones renales y electrolíticas son especialmente frecuentes en la enfermedad crónica con ascitis. La hipopotasemia se produce por pérdidas urinarias excesivas de K debidas al aumento de aldosterona circulante, a la retención renal del ión amonio en intercambio por K, a la acidosis tubular renal secundaria y al tratamiento diuréticos (De asa), se asocia con alcalosis metabólica hipopotasémica y con tiazidas alcalosis metabólica hipoclorémica, que aumentará la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y permite así el paso más libre del amonio al cerebro; El riñón puede retener Na con avidez, no obstante, es frecuente la hiponatremia; ésta refleja habitualmente una