

11227  
101.47



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS

I. S. S. S. T. E.

**TRATAMIENTO DE LA ENCEFALOPATIA  
HEPATICA CON METRONIDAZOL**

**TESIS DE POSTGRADO**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
E S P E C I A L I S T A    E N :  
M E D I C I N A    I N T E R N A  
P R E S E N T A :  
DR. LORENZO LIZARRAGA GARCIA



MEXICO, D. F.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

1987



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

RESUMEN .....	1
INTRODUCCION .....	2
MATERIAL Y METODOS .....	15
RESULTADOS .....	17
DISCUSION .....	20
CONCLUSIONES .....	22
BIBLIOGRAFIA .....	23

## RESUMEN

En 1979 Vince y colaboradores demostraron la importancia de los anaerobios gram negativos en la génesis del amonio. Este estudio fue diseñado para tratar de demostrar la utilidad del metronidazol, al compararlo con el ~~tratamiento~~ tratamiento tradicional con neomicina. Para tal efecto se estudiaron 60 pacientes divididos en dos grupos. El grupo A recibió metronidazol 250 mg por vía oral cada 8 hrs o en caso de sangrado de tubo digestivo al to metronidazol 500 mg en enema de retención. El grupo B recibió neomicina 1 g vía oral cada 6 hrs o neomicina 1 g en enema de retención en caso de sangrado de tubo digestivo alto. A cada paciente se le registró a su ingreso edad, sexo, tipo de cirrosis y causa desencadenante, grado de insuficiencia hepática(CHILD) y grado de encefalopatía(CONN). Posteriormente en forma diaria se valoró el grado de respuesta terapéutica evaluando el grado de encefalopatía. La respuesta obtenida con metronidazol fue de  $(\bar{x})3.13$  días con una desviación standar de 1.33; el grupo de neomicina - obtuvo una respuesta de  $(\bar{x})4.36$  días con una desviación standar de 1.87. Utilizando análisis estadístico mediante técnica de zeta, el valor obtenido(Z) fue igual a 2.93 ( $P < 0.01$ ). La única variable que parece tener in fluencia en cuanto a la respuesta, fue el grado de insuficiencia hepática ya que a mayor intensidad de este mayor grado de encefalopatía al ingreso y por ende la respuesta terapéutica es más tardada. Los resultados ob tenidos demuestran que la respuesta terapéutica con metronidazol es mejor que la lograda con neomicina.

## INTRODUCCION

La encefalopatía hepática es un síndrome clínico caracterizado por un estado anormal que ocurre en pacientes con insuficiencia hepática grave. Es una alteración neuropsiquiátrica asociada con lesiones histológicas características pero no específicas en el sistema nervioso central<sup>1</sup>. Las manifestaciones clínicas varían desde un estado mental levemente alterado hasta el estado de coma. Las complicaciones neuromusculares pueden comprender desde la incoordinación motora y asterixis hasta la oftalmoplejía e incontinencia.

Los síntomas de coma hepático se relacionan directamente a la ra í de z con que la insuficiencia hepática se desarrolla y a su severidad. Las causas son numerosas pero en nuestro medio la predominante es la cirrosis alcoholonutricional y en segundo término la cirrosis postnecrótica.

Aunque el pronóstico para los pacientes con encefalopatía hepática es desalentador, debe puntualizarse que en forma global es mejor que para virtualmente cualquier causa de coma no traumático<sup>2</sup>. Además, las manifestaciones clínicas de este síndrome con frecuencia son reversibles por técnicas simples como la abstinencia de alcohol(etanol), una dieta baja en proteínas y las modificaciones realizadas en el hábitat bacteriano intestinal con el uso de antibióticos no absorbibles y agentes modificadores del pH intestinal<sup>3</sup>.

La encefalopatía hepática comúnmente es considerada secundaria a la acumulación en el líquido extracelular, de productos tóxicos que no han sido metabolizados por el hígado. Se ha demostrado que esto ocurre en pacientes con enfermedades hepáticas en estadio final en quienes se ha desarrollado circulación portosistémica colateral secundaria a un incremento

en la presión porta<sup>4,5</sup>. Sin embargo, datos recientes indican que pueden estar involucrados otros mecanismos importantes. Estos incluyen cambios en la barrera hematoencefálica, equilibrio anormal de neurotransmisores, metabolismo cerebral alterado y trastornos de la actividad de Sodio-Potasio-ATPasa en las membranas neuronales<sup>6,7</sup>.

El incremento de las concentraciones de amonio es un hallazgo común tanto en pacientes con cirrosis hepática, coma hepático o en ambos, así como en animales con anastomosis portocava<sup>8</sup>. También se ha demostrado que ocurre en ciertas enfermedades congénitas y el síndrome de Reye<sup>9</sup>.

Desde principios de la década cincuenta, varios reportes describieron la instalación de coma hepático en pacientes con enfermedad hepática grave, después de que ellos habían ingerido proteínas (material nitrogenado). Desde entonces, en muchos estudios se ha examinado la producción intestinal de amonio y sus posibles mecanismos de toxicidad en la insuficiencia hepática. La producción de amonio en el tracto gastrointestinal ocurre como resultado de la ingestión de carne, otras proteínas, sales de amonio, sangrado gastrointestinal y constipación<sup>10</sup>. Se ha demostrado que el amonio se genera en el intestino principalmente por la acción de bacterias colónicas y de enzimas de la mucosa que actúan sobre estos sustratos. Después de que el amonio es generado, se transporta a través de la circulación porta hacia el hígado donde normalmente se convierte en urea. En los pacientes con insuficiencia hepática el amonio no se metaboliza completamente de tal forma que entra en la circulación sistémica sin ser convertido en urea. El exceso de amonio puede entonces entrar en el sistema nervioso central. Desde hace tiempo se ha sugerido que la concentración aumentada de amonio cerebral se relaciona con el desarrollo de encefalopatía<sup>10</sup>.

Un mecanismo importante adicional por el cual el organismo puede detoxificar el amonio es la conversión de glutamato a glutamina en presencia de glutamino sintetasa. Esta reacción tiene lugar en varios tejidos, de los cuales el más importante es el músculo esquelético.

Se ha demostrado que las altas concentraciones de amonio estimulan la secreción de glucagon en pacientes con cirrosis, particularmente de aquellos con grandes derivaciones portosistémicas<sup>6</sup>. La secreción incrementada de glucagon probablemente lleve a un aumento en la gluconeogénesis hepática utilizando aminoácidos, lo cual incrementa adicionalmente la producción de amonio. La evidencia para esto es apoyada por estudios recientes donde se demostró un incremento rápido en la concentración de amonio sanguíneo en pacientes con cirrosis hepática después de la ingestión de varios aminoácidos. Así pues, las concentraciones elevadas de amonio asociadas con derivaciones portosistémicas probablemente no solo sean debidas al incremento en la producción intestinal sino también al aumento en la producción hepática de amonio desde los aminoácidos. Otra fuente de incremento en las concentraciones de amonio en el sistema nervioso central parece ser el catabolismo cerebral de ciertos aminoácidos<sup>12</sup>.

Como resultado de la secuencia anterior se incrementa la secreción de insulina para mantener la euglicemia. Este incremento estimula la captación y metabolismo de aminoácidos de cadena ramificada por el músculo, lo cual produce una disminución de la concentración sanguínea de los aminoácidos valina, leucina, isoleucina<sup>13</sup>. Sin embargo las concentraciones sanguíneas de los aminoácidos aromáticos, como el aspartato, glutamato, tirosina, fenilalanina y triptófano libre, están marcadamente elevados<sup>14</sup>.

Independientemente de la causa del incremento en las concentra-

ciones de amonio, éste generalmente está aumentado en el coma hepático. El amonio normalmente es detoxificado en el cerebro por los astrocitos, donde reacciona con ácido glutámico para formar glutamina. También es detoxificado en el sistema nervioso central a través del ciclo del ácido cítrico. En el sistema nervioso central el amonio se combina con alfa-cetoglutarato para formar ácido glutámico, con el que reacciona nuevamente para formar glutamina. El resultado neto de la reacción es el consumo de ATP y la depleción de alfa-cetoglutarato, lo cual lleva a concentraciones elevadas en el líquido cefalorraquídeo<sup>6</sup>.

Hay buenas evidencias que sugieren que el grado de disfunción neurológica observada en pacientes con encefalopatía hepática pueden estar correlacionadas con la concentración de glutamina en el sistema nervioso central<sup>15</sup>. La síntesis aumentada de glutamina en el cerebro eleva las concentraciones de ésta a un nuevo nivel en relación a otros neurotransmisores, lo que resulta en alteraciones de la neurotransmisión en el paciente con encefalopatía.

Aunque algunos investigadores han sugerido que la depleción de alfa-cetoglutarato puede ser el responsable de algunos de los efectos tóxicos del amonio, otros han demostrado un incremento lineal tanto en las concentraciones de éste como de la glutamina durante la infusión de acetato de amonio en ratas<sup>16</sup>. Estos investigadores también han medido las concentraciones de amonio, glutamato, glutamina y alfa-cetoglutarato en humanos y reportaron una correlación excelente entre el grado del coma y la concentración sérica de alfa-cetoglutarato.

La concentración plasmática de alfa-cetoglutarato se encontraba al menos cuatro veces más alta en pacientes con encefalopatía que en los pacientes control sin enfermedad hepática que no tenían encefalopatía. La concen-



tración sérica de glutamina en el líquido cefalorraquídeo también se correlacionaba estrechamente con los síntomas de encefalopatía.

El potencial tóxico del alfa-cetoglutarato ha sido evaluado después de su administración como infusión intraventricular en ratas. Cinco minutos después de la administración se observó contracciones mioclónicas, comportamiento cíclico y una reducción del 25 % de la actividad de marcha. Cuando la concentración de alfa-cetoglutarato se incremento a un nivel 100 veces más alto que la concentración alcanzada en pacientes con coma hepático, no hubo disminución adicional de la actividad de marcha. Por lo tanto, en general hay buenas evidencias clínicas y experimentales para explicar los efectos neurotóxicos de la glutamina y el alfa-cetoglutarato, pero estas aún no son concluyentes. También se piensa que las concentraciones elevadas de aminoácidos tengan una función importante en la genesis de la encefalopatía hepática. Se ha demostrado que el triptófano en particular, es tóxico para el sistema nervioso central<sup>17</sup>. También se ha demostrado, tanto en seres humanos como en animales de laboratorio con insuficiencia hepática, que las concentraciones de los metabolitos del triptófano, como la serotonina, están aumentados en el cerebro. Las concentraciones de triptófano y serotonina(5-hidroxitriptamina) están estrechamente relacionadas una a otra en el sistema nervioso central en la encefalopatía hepática y las manifestaciones tóxicas del triptófano pueden deberse a la serotonina. El incremento en la concentración cerebral de serotonina en el coma hepático experimental no parece relacionarse a la concentración total de triptófano, pero sí a la fracción libre de este aminoácido.

Para dilucidar el papel patogénico del triptófano en la insuficiencia hepática, Ono y sus colaboradores midieron triptófano, ácidos grasos libres, aminoácidos y albumina en plasma y líquido cefalorraquídeo en tres gru-

pos de pacientes (control, pacientes con cirrosis estable y con encefalopatía hepática). Las concentraciones sanguíneas, tanto de triptófano libre y de ácidos grasos libres estaban elevadas en el grupo con encefalopatía hepática, con una marcada disminución asociada en la concentración de albumina sérica. De todos los aminoácidos evaluados en el líquido cefalorraquídeo, sólo el triptófano se encontró aumentado en pacientes con coma hepático y no en los pacientes con cirrosis estable<sup>14</sup>. Ono y sus colaboradores concluyen que en el paciente con insuficiencia hepática aguda, el triptófano libre era probablemente responsable de las concentraciones elevadas de serotonina en el cerebro. Esta conclusión es acorde con las observaciones de otros investigadores.

Muto y asociados, han demostrado que en gatos a los que se les administran ácidos grasos libres de cadena corta, tales como el ácido butírico, valérico y caproico, se suprime la actividad del sistema reticular activador ascendente<sup>18</sup>. Los electroencefalogramas de estos gatos eran similares a los de pacientes con encefalopatía hepática. Estos investigadores determinaron luego las concentraciones sanguíneas de cadena corta y encontraron que las concentraciones eran cuando menos 5 veces más alta que lo normal. Sin embargo la concentración de ácidos grasos libres y el grado de encefalopatía no se correlacionaron<sup>19</sup>. Otros investigadores han producido depresión del sensorio en muchas especies animales mediante la infusión intravenosa o intraperitoneal de ácidos grasos. Se ha encontrado que la cantidad de ácidos grasos necesaria para producir incontinencia en ratas, disminuye con la longitud de la cadena y con la concentración. Además, otros estudios han demostrado que bajas concentraciones de ácidos grasos pueden inhibir la actividad de la ATPasa de Sodio-Potasio en los microsomas cerebrales y esta acción probablemente sea causada por la inhibición del movimiento de Potasio dentro de la célula<sup>20</sup>. Fi-

nalmente se ha demostrado que los ácidos grasos libres desplazan el triptófano de la albúmina, lo cual resulta en una mayor disponibilidad de este aminoácido el cual puede entrar al sistema nervioso central como una toxina potencial<sup>21</sup>.

Se ha postulado que uno de los mecanismos responsables de los síntomas de la encefalopatía hepática es la alteración en la concentración de varias sustancias neurotransmisoras en el cerebro. Estas alteraciones podrían ser el resultado de la producción de sustancias neurotransmisoras falsas que desplazarán a los neurotransmisores normales de los sinaptosomas de las terminaciones nerviosas presinápticas. Entre los falsos neurotransmisores se incluyen a la octapamina, ácido gama-aminobutírico, serotonina, histamina, feniletanolamina y catecolaminas, de las cuales se ha demostrado su elevación en el líquido cefalorraquídeo y en suero de los pacientes con encefalopatía hepática<sup>22</sup>. Estos falsos neurotransmisores tienen efectos estimulantes e inhibitorios importantes sobre el cerebro y por lo tanto pueden afectar profundamente la neurotransmisión normal en los seres humanos.

En lugar de ser el resultado de la acumulación de sustancias neurotóxicas que no son detoxificadas por un hígado alterado, se ha sugerido que la encefalopatía hepática se debe a una alteración de la barrera hematoencefálica, que incrementa el acceso de sustancias neurotóxicas al cerebro. Estudios para evaluar la integridad de la barrera en animales con encefalopatía hepática sugiere que hay una permeabilidad incrementada a ciertas sustancias que normalmente son excluidas del cerebro. Cuando se administró intravenosamente azul-trifán y extractos tisulares a ratas que habían experimentado hepatectomía, la barrera se volvía más permeable a la D-sucrosa, insulina y L-glucosa, sustancias que normalmente no cruzan la barrera<sup>14,23</sup>. Basándose en estos datos parece que puede haber cambios en la permeabilidad de la barrera hemato-

encefálica en la encefalopatía hepática experimental, permitiendo el paso de sustancias que normalmente son excluidas<sup>25</sup>.

Muchos cambios estructurales, tanto en neuronas como en células gliales, han sido identificadas en cerebros de pacientes y animales de laboratorio con encefalopatía hepática. Con frecuencia hay edema cerebral, así como astrocitos edematizados a la examinación microscópica<sup>24</sup>. Las neuronas, por lo general, muestran necrosis focal. Sin embargo, las lesiones de Alzheimer tipo I y II son los principales hallazgos patológicos en los astrocitos protoplásmicos. Todos estos cambios morfológicos han sido observados en seres humanos, aunque los estudios en animales de laboratorio no los han documentado completamente. Estos cambios pueden no ser específicos de encefalopatía hepática, ya que pueden producirse experimentalmente en muchas alteraciones metabólicas diferentes.

Usando tres modelos diferentes de encefalopatía hepática en ratas, Pilbeam y colaboradores encontraron lesiones cerebrales en cada modelo, cuando el coma era resultado de insuficiencia hepática inducida por tetracloruro de carbono, se observaba una amplia variedad de cambios estructurales en el cerebro incluyendo, gliosis difusa, células de Alzheimer y necrosis neuronal focal. La severidad de las lesiones se relacionaba directamente con la concentración de amonio. La anastomosis portocava en ratas jóvenes resultaba en síntomas mínimos. El cerebro no mostraba evidencia de células de Alzheimer o gliosis. Sin embargo se observó edema nuclear de los astrocitos y de los procesos pediculares de los astrocitos perivasculares, así como cambios espongiiformes en la capa molecular del cerebelo. Por otra parte, cuando la anastomosis portocava era seguida por alimentación forzada con resinas de intercambio catiónico amoníadas había una marcada elevación en la concentración de amonio plasmático y se producía síntomas neurológicos intensos. No solo los astrocitos sino tam-

bién los oligodendrocitos y neuronas mostraban edema nuclear y citoplásmico - junto con cambios Alzheimer tipo II. Los investigadores concluyen que el ion amonio probablemente desempeñaba un papel importante en la génesis de los cambios estructurales en el cerebro durante la encefalopatía hepática<sup>26</sup>. En contraste con estas observaciones, se ha demostrado que el cerebro no muestra cambios morfológicos característicos en pacientes o animales con insuficiencia hepática fulminante. El principal hallazgo reportado es edema cerebral que ocurre en más del 50 % de los pacientes según las diferentes series reportadas. El edema cerebral puede aparentemente ser muy intenso y con frecuencia es la causa de la muerte<sup>27</sup>. Entre 16 pacientes de 32, estudiados por Ware y colaboradores, que tenían edema cerebral en la autopsia, en cuatro había evidencia de herniación uncal, cerebelosa o ambas. Los pacientes con edema cerebral eran más jóvenes y tenían períodos más prolongados de encefalopatía grado IV.

Las anomalías neuromusculares y neurológicas son los síntomas predominantes en pacientes con encefalopatía hepática. Los síntomas inicialmente pueden ser leves pero eventualmente progresan al coma franco si la encefalopatía no es corregida. La severidad de los síntomas depende de lo agudo y de la extensión de la insuficiencia hepática y del desarrollo de complicaciones metabólicas e infecciosas. Al caracterizar tales pacientes, es importante determinar el grado de encefalopatía y evaluar clínicamente el estado mental y neuromuscular y = los factores precipitantes. Los factores etiológicos potenciales responsables de la insuficiencia hepática, que pueden llevar a la encefalopatía son numerosos en ellos se incluyen la hepatitis viral, cirrosis y otras condiciones como son la ingestión de fosfatos orgánicos, cáncer de hígado insuficiencia cardíaca, envenenamiento por hongos muchos fármacos y analgésicos, sangrado gastrointestinal alcalosis metabólica, diuréticos y anomalías de líquidos y electrolitos.

Algunos de estos procesos son directamente tóxicos para el hígado, mientras que otros alcanzan concentraciones tóxicas en sangre, debido a que no son metabolizados. Los estadios iniciales de encefalopatía se manifiestan por irritabilidad, insomnio, confusión y otras alteraciones del sensorio. Cuando la enfermedad progresa, el paciente se vuelve comatoso y tiene "fedor hepáticus", un olor característico, pero variable presente en los pacientes con estadio IV del coma hepático. La causa del olor no es clara, pero se piensa que puede ser causado por mercaptanos. El asterixis es también una característica prominente de encefalopatía hepática y se ve en etapas tempranas de la enfermedad. Se puede desencadenar pidiendo al paciente que extienda su brazo y dorsiflexione su muñeca. Esta posición desencadenará movimientos rápidos de la mano (aleteo).

La encefalopatía hepática es un síndrome clínico y el diagnóstico se basa en la historia clínica, la exploración física y los hallazgos de laboratorio. La historia y la exploración física serán sugestivas de insuficiencia hepática y la exploración neurológica mostrará alteraciones en el estado mental y neuromuscular. Los pacientes con insuficiencia hepática aguda generalmente están ictericos y la hepatopatía generalmente es aparente.

Como se mencionó anteriormente, la hiperamonemia se encuentra en la mayoría de los pacientes con encefalopatía hepática. Sin embargo, no se encuentra en todos los pacientes debido a que la concentración de amonio plasmático depende, tanto de la tasa de producción como del metabolismo. Debido a esta discrepancia aparente, el uso de la concentración del amonio plasmático para el diagnóstico de la encefalopatía hepática es poco confiable<sup>5</sup>. Sin embargo, determinaciones de amonio sérico parecen ser útiles para el seguimiento del estado clínico de estos pacientes. Normalmente los tejidos periféricos captan pocas cantidades de amonio, de tal forma que la concentración venosa y arterial

son similares. Deberá evitarse la extracción venosa utilizando torniquetes apretados o el hacer que el paciente abra y cierre repetidamente su mano, ya que estas maniobras elevan la concentración de esta sustancia. La glutamina del líquido cefalorraquídeo está elevada, esta sustancia es el producto final del metabolismo del amonio. Su determinación en el líquido cefalorraquídeo ha sido considerada por varios investigadores como más específica que el amonio sérico y puede distinguir entre la encefalopatía hepática y la producida por otras causas.

La electroencefalografía también puede usarse para diagnosticar este padecimiento. Estos pacientes tienen una disminución generalizada de la actividad eléctrica cerebral, generalmente acompañada por ondas lentas y de alto voltaje. Ondas trifásicas en sucesiones paroxísticas, se encuentran comunmente en estos pacientes. Estas ondas son denominadas delta paroxísticas (1.5 a 3 Hz). Estas anomalías son características pero no específicas de la encefalopatía hepática<sup>28</sup>.

Desde las observaciones de Hahn y colaboradores en 1983, se conoce que el intestino es la principal fuente generadora de amonio. En 1912, Folin y Denis encontraron en estudios experimentales realizados en gatos, que el amonio aumentaba en la sangre venosa portal después de los alimentos y comprobaron que la mayoría de este era de origen colónico, ya que aumentaba rápidamente en casos de constipación y disminuía con enemas<sup>29</sup>.

Desafortunadamente, no fue hasta 1949 cuando se reconoció la importancia del síndrome de encefalopatía y se establecieron las características clínicas distintivas del mismo. Poco después se estableció la relación entre este padecimiento y el metabolismo alterado de las proteínas y el amonio, con lo que se inició una nueva era en el tratamiento racional de la encefalopatía

hepática.

Una vez establecidos los principios de la génesis del amonio y la participación de la flora intestinal, el tratamiento se dirigió a alterar las condiciones que favorecen su formación, esto es, disminuir la ingesta proteica, supresión de la flora bacteriana intestinal o alterar las condiciones del hábitat bacteriano. Estudios controlados y no controlados en pacientes que recibieron neomicina, la cual ejerce su acción antibiótica sobre la flora bacteriana coliforme, pronto establecieron su efectividad en el tratamiento de este síndrome<sup>30,31</sup>. El uso de este antibiótico está limitado por su oto y nefrotoxicidad y también por el desarrollo de una complicación grave: colitis pseudomembranosa<sup>32</sup>.

Desde 1966 se introdujo el uso de un disacárido sintético, la lactulosa que actúa disminuyendo el pH intestinal y provocando diarrea osmótica con los efectos subsecuentes sobre la flora intestinal y la formación de amonio. Actualmente se ha prestado atención a la posible participación de sustancias tóxicas de origen intestinal, que podrían actuar como neurotransmisores falsos a nivel cerebral, lo cual explicaría muchas de las alteraciones de estos pacientes las cuales no siempre no pueden correlacionarse con las concentraciones de amonio plasmático<sup>33</sup>. Para este fin se ha utilizado bromocriptina<sup>34</sup> y Levodopa<sup>35</sup>. Hasta el momento los resultados son controversiales y se requiere de estudios adicionales para corroborar su eficacia.

En 1992 apareció en la literatura el primer reporte sobre la utilización de metronidazol en el tratamiento de la encefalopatía hepática sus bases teóricas se fundamentaban en el hecho de que estudios recientes han demostrado que la flora bacteriana anaerobia, poco sensible a la neomicina y mucho al metronidazol tienen mayor importancia que la flora coliforme en la generación



de amonio y por lo tanto el metronidazol podría, teóricamente ser eficaz en el tratamiento de este síndrome, sus resultados demostraron que este fármaco era igual de útil que la neomicina y no tenía efectos adversos importantes<sup>36</sup>. El objeto de este estudio es demostrar la utilidad de este fármaco en nuestro medio, donde podría convertirse en una alternativa de tratamiento en la encefalopatía hepática.

## MATERIAL Y METODOS

Este estudio se realizó en el servicio de Medicina Interna del Hospital Regional "Lic. Adolfo Lopez Mateos", durante el período comprendido del primero de Abril de 1985 al 30 de Noviembre de 1986. Se incluyeron a los pacientes ingresados con diagnóstico de encefalopatía hepática de grado II o mayor, según los criterios sugeridos por Pearson-Smith en 1957 y modificados por Conn y colaboradores en 1977.

A cada paciente se le registro edad, sexo, tipo de cirrosis, grado de insuficiencia hepática, grado de encefalopatía y causa desencadenante. El único criterio de exclusión fue una edad mayor de 70 años.

### Cuadro I.- Grado de encefalopatía hepática

---

Grado 0 .- Sin anomalías.

Grado I .- Falta de atención; euforia o ansiedad; pobre atención; dificultad para la suma o resta de números sencillos.

Grado II .- Letargia; desorientación en el tiempo; cambios obvios de la personalidad; conducta inadecuada.

Grado III.- Somnolencia o semiestupor; respuesta a estímulos; confusión; desorientación importante; conducta anormal.

Grado IV .- Coma profundo

---

Criterios sugeridos por Pearson-Smith en 1957 y modificados por Conn y colaboradores en 1977.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos al azar, el primer grupo recibió como tratamiento metronidazol 250 mg por vía oral o por sonda nasogástrica, de acuerdo al estado neurológico, cada 8 horas. En casos de sangrado de tubo

digestivo alto como causa desencadenante, el medicamento se administró mediante enema de retención con 500 mg cada 8 horas. El segundo grupo recibió neomicina 1 g. vía oral o por sonda nasogástrica cada 6 horas o en su defecto enema de retención con 1 g. de neomicina cada 8 horas. Los dos grupos recibieron una dieta de 1800 calorías con 30 g. de proteínas de origen vegetal y Gel hidroxido de Aluminio y Magnesio, este último con objeto de proteger la mucosa gástrica. Tanto la dieta como el Gel se administraron desde el ingreso y cuando el estado mental no permitía el uso de la vía oral se ministraron por sonda nasogástrica.

Se registró diariamente la evolución del tratamiento de acuerdo a la mejoría obtenida en la graduación de la encefalopatía, actuando cada paciente como su propio control.

Cuadro 2.- Clasificación de la intensidad de la insuficiencia hepática.

	Grado A	Grado B	Grado C
Bilirrubinas (mg/dl)	2	2.0 - 3.0	3.0
Albumina sérica (g/dl)	3.5	3.0 - 3.5	3.0
Ascitis	No	Controlada	Mal controlada
Encefalopatía	No	Mínima	Coma
Nutrición	Excelente	Buena	Mala

Child CG, Turcotte JG.: The liver and portal hipertension. Philadelphia, W.B. Saunders Co. 1964.

## RESULTADOS

Se estudiaron 60 pacientes los cuales se integraron en dos grupos. El grupo A recibió metronidazol como tratamiento y el grupo B neomicina.

El grupo A integrado por 30 pacientes cuyas edades fluctuaron entre 42 y 70 años con una media de 56.96; 18 pacientes eran hombres y 12 mujeres. En 24 la causa de la insuficiencia hepática fue la cirrosis alcoholonutricional y en 6 la cirrosis fue catalogada como criptogénica. El factor precipitante más frecuente de encefalopatía fue el infeccioso en 16 pacientes, siguiendo en orden de importancia sangrado de tubo digestivo alto en 8, transgresión dietética en 4 y uso de diuréticos en 2. De la muestra 8 pacientes ingresaron en insuficiencia hepática grado A, 16 con grado B y 6 en grado C. En cuanto al grado de encefalopatía al ingreso, 10 pacientes fueron diagnosticados como grado II, 10 como grado III y 10 como grado IV.

El grupo B integrado por 30 pacientes cuyas edades variaron de 38 a 70 años con una media de 57.00. En cuanto a la distribución por sexos, 20 pacientes eran del sexo masculino y 10 del femenino. En relación a la causa de la insuficiencia hepática, 25 pacientes tenían diagnóstico previo de cirrosis alcoholonutricional y en 5 se había realizado el diagnóstico de cirrosis criptogénica. Siete pacientes ingresaron con encefalopatía grado II, 15 con grado III y 8 con grado IV. Once pacientes fueron catalogados como portadores de una insuficiencia hepática grado A, 16 como grado B y 3 como grado C. La causa desencadenante más frecuente de encefalopatía fue el sangrado de tubo digestivo alto en 12 pacientes, infecciones en 11, transgresión dietética en 4 y uso de diuréticos en 3. El cuadro 3 muestra las diferencias entre los dos grupos.

Cuadro 3 .- Diferencias en la composición de los grupos A y B

		Grupo A metronidazol	Grupo B Neomicina
Edad media		56.96 años	57.00 años
Sexo	Masculino	18 pacientes	20 pacientes
	Femenino	12 "	10 "
Etiología de la insuficiencia hepática	CHAN	24 "	25 "
	Cirrosis cripto génica	6 "	5 "
Grado de insuficiencia hepática	A	8 "	11 "
	B	16 "	16 "
	C	6 "	3 "
Grado de encefalopatía	II	10 "	7 "
	III	10 "	15 "
	IV	10 "	8 "
Factor desena denante de en- cefalopatía.	Infección	16 "	11 "
	Sangrado de tubo digestivo alto	8 "	12 "
	Transgresión dietética	4 "	4 "
	Uso de diuréticos	2 "	3 "

La respuesta terapéutica global, considerada como el tiempo necesario para revertir la encefalopatía, en el grupo A fue de  $(\bar{x})$  3.13 días con una desviación standar (s) de 1.33. Para el grupo B fue de  $(\bar{x})$  4.36 días con una desviación standar (s) de 1.87. Al comparar estadísticamente los resultados de los dos grupos, mediante técnica de Zeta, se obtiene una correlación de 2.93 ( $p < 0.01$ ) Estos resultados se esquematizan en la figura 1.

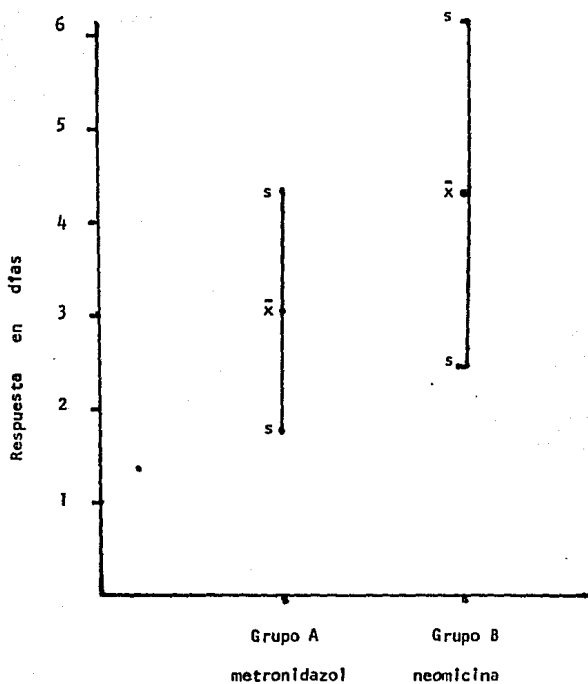


Fig. 1.- Respuesta terapéutica de la encefalopatía hepática

Grupo A:  $\bar{X}$  = 3.13 días, S = 1.33    Grupo B:  $\bar{X}$  = 4.36 días; S = 1.87

Z = 2.93 ( $p < 0.01$ ).

## DISCUSION

De los 60 pacientes incluidos en la muestra, 49 de ellos tenían diagnóstico de cirrosis alcoholonutricional y 11 de cirrosis criptogénica. De los 49 pacientes con cirrosis alcoholonutricional, 37 (75.6%) correspondían al sexo masculino y 12 (24.4 %) al femenino. Las cifras anteriores nos indican la alta prevalencia de alcoholismo en nuestro medio y como este hábito es preponderante en el sexo masculino.

El grado de insuficiencia hepática al ingreso puede ser un indicador del pronóstico de estos pacientes ya que como se indica en el cuadro 4, a mayor grado de insuficiencia corresponde una intensidad mayor de encefalopatía y por lo tanto se requerirá de más tiempo para revertir la encefalopatía.

En cuanto a la influencia del factor desencadenante de la encefalopatía, tenemos que aquellos pacientes con neumonía parecen tener un comportamiento diferente ya que el grado de encefalopatía al ingreso (grupo A: 2.6; grupo B: 2.5) no se correlaciona con la respuesta terapéutica obtenida (A: 4 días; B: 5 días). Esto podría explicarse por la gravedad del proceso infeccioso per se. En relación al sangrado de tubo digestivo alto tenemos que esta variable sigue un comportamiento esperado. Esto se explica por la rápida instauración del tratamiento y la supresión del sangrado.

En cuanto a los pacientes cuya causa desencadenante fue transgresión dietética y uso de diuréticos tenemos que estos pacientes se caracterizaron por pertenecer a los grados más altos de insuficiencia hepática. Esto podría explicar la facilidad con que estos pacientes desarrollan encefalopatía (ver cuadro 5).

Los resultados globales obtenidos con metronidazol tienen gran impor

tancia debido a la disminución de días cama hospital y a los bajos costos de este fármaco en comparación con los de la neomicina, esto repercute en la disminución de los costos de la atención médica de estos pacientes.

Cuadro 4.- Influencia de la graduación de la insuficiencia hepática sobre la encefalopatía y la respuesta terapéutica (promedios).

	Grupo	Grado de insuficiencia hepática		
		A	B	C
Encefalopatía	A	2,7	3,0	3,5
hepática	B	2,8	3,3	3,6
Respuesta	A	2,5 días	3,2 días	3,6 días
terapéutica	B	3,7 días	4,4 días	5,3 días

Grupo A: 30 pacientes tratados con metronidazol

Grupo B: 30 pacientes tratados con neomicina

Cuadro 5.- Características de los pacientes con transgresión dietética y uso diuréticos como causas desencadenantes de encefalopatía.

	Grupo	Grado de insuficiencia hepática	Grado de encefalopatía	Respuesta en días.
Uso de diuréticos	A	C	3,5	4
	B	B	3,4	5
Transgresión dietética	A	B	3	2,7
	B	B	3,3	4,6

Grupo A: uso de diuréticos: 2 pacientes; transgresión dietética 4 pacientes

Grupo B: Uso de diuréticos: 3 pacientes; transgresión dietética 4 pacientes



**CONCLUSIONES**

- 1.- La respuesta terapéutica lograda con metronidazol en el tratamiento de la encefalopatía hepática son mejores que los obtenidos con neomicina ( $p < 0,01$ ).
- 2.- El grado de Insuficiencia hepática al ingreso es un buen indicador de la evolución de estos pacientes ya que a mayor grado de éste - más alto el índice de encefalopatía y se requerirán de más días - para revertir la encefalopatía.
- 3.- La gravedad del proceso infeccioso subyacente influye en la respuesta terapéutica en forma desfavorable.
- 4.- Los pacientes que ingresaron en encefalopatía hepática secundaria a transgresión dietética y uso de diuréticos corresponden a grados de insuficiencia mayores.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Adams RD, Foley JM. The Neurological Disorders Associated With Liver Disease  
Annu Rev Nerv Ment Dis Proc 1953;32:198
- 2.- Levy DE, Bates B, Caronna JJ, et al. Prognosis in Nontraumatic coma. Ann Intern  
Med 1981;94:293-301.
- 3.- Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, et al. Comparison of lactulose and Neomicine  
In The Treatment of chronic portal-Sistemic Encephalopathy: a Double Blind  
Controlled trial. Gastroenterology 1977; 72: 573-83.
- 4.- Wolpert E, Phillips SF, Summerskill WHJ. Ammonia production in the Human colon:  
effects of cleansing, neomycin and acetohydroxamic acid. N Engl J Med 1970;283:  
159-64
- 5.- Hutchnick MG, Lerner E, Conn HO. Portal-sistemic encephalopathy and portocaval  
anastomosis: a prospective controlled investigation. Gastroent 1974;66:1005-19
- 6.- James JH, Ziparo V, Jeppsson B, Ficher JE. Hiperammonemia, plasma aminoacid  
imbalance, and blood brain aminoacid transport: a unified theory of portal-sis-  
temic encephalopathy. Lancet 1979;2:772-75.
- 8.- Zieve L. The mecanism of hepatic coma. Hepatology 1981;1:360-65
- 9.- Flannery AM Jr, Hsia YE, Wolf B. Current status of hiperammonaemia syndroms.  
Hepatology 1982;2:495-506.
- 10.- Hoyumpa AM, Desmond PV, Avant GR, Roberts RK, Schenkens SS. Hepatic encephalo-  
pathy. Gastroenterology 1979;76:184-95.
- 11.- Sherwin R, Joshi P, Hendler R, Felix P, Conn HO. Hiperglucagonemia in Laennec  
cirrhosis: the role of portal-sistemic shunting. N engl J Med 1974;290:239-  
242.
- 12.- Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, et al. Comparison of lactulose and neomi-  
cine en the treatment of hepatic encephalopathy. Gastroent;72:573-83.

- 13.- Munro HN, Fernstrom JD, Wurtman RJ. Insulin, plasma aminoacid imbalance and coma hepatic. *Lancet* 1975;1:722-24.
- 14.- Ono J, Hutson DJ, Dombro RS, Levy JU, Livinstone A, Zeppa R: Tryptophan and hepatic coma. *Gastroenterology* 1978;74:196-200.
- 15.- Hourani BT, Hamlin EH, Reynolds TB. Cerebrospinal fluid glutamine as a measure of hepatic encephalopathy. *Arch Intern Med* 1971;127:1033-36.
- 16.- Shorey J, McCandless DW, Schencker S. Cerebral alpha-glutarate in ammonia intoxication. *Gastroenterology* 1967;53:706-11.
- 17.- Condon RE, Effect of dietary protein on symptoms and survival in dogs with an Eck fistula. *Am J Surg* 1971;121:107-114.
- 18.- Muto Y, Takahashi Y, Kawamura H. Effect of short-chain fatty acids on the electrical activity of neo, paleo y archicortical sistem. *Brain Nerve* 1964; 16:601-608.
- 19.- Muto Y. Clinical study on the relationships of short-chain fatty acids and hepatic coma, *Gastroenterology* 1966;63:19-23.
- 20.- Chase RA, Davies M, Trewby PN, Silk DBA, Williams E. Aminoacids profiles in patients with fulminant hepatic failure treated by repeated polyacrylnitrile membrane hemodialysis. *Gastroenterology* 1978;75:1033-40.
- 21.- Knott PJ, Curzon G, Free triptophan in plasma and brain tryptophan metabolism. *Nature* 1972; 239:452-3
- 22.- Borg J, Warter JH, Schienger JL, Imler M, Harescaux C, Mack G. Neurotransmitters modifications in human cerebrospinal fluid and serum during encephalopathy. *J. Neuro|Sci* 1982;57:343-53.
- 23.- Crossley IR, Wardle EN, Williams R. Biochemical mechanism oh hepatic encephalopathy. *Clin Sci* 1983;64:247-52.

- 24.- Livinstone AS, Potvin M, Goresky CA, Finlayson MH, Hinchey EJ. Changes in the blood-brain barrier in hepatic coma after hepatectomy in the rat. *Gastroenterology* 1977;73:697-704.
- 25.- Horowitz ME, Schafer DF, Molnar P, et al. Increased blood-brain transfer in a rabbit model of acute liver failure. *Gastroenterology* 1983;84:1003-11.
- 26.- Pilbeam CM, Anderson RM, Bhathal PS. The brain in experimental portal-systemic encephalopathy. II. Water and electrolyte changes. *J Pathol*: 1983;140:347-55.
- 27.- Ware AJ, D'Agostino AN, Combes B. Cerebral edema: a major complication of massive hepatic necrosis. *Gastroenterology* 1971;61:877-84.
- 28.- Pappas CS, Jones EA. Methods of Assessing hepatic encephalopathy. *Sem in Liver Dis.* 1983;3:298-307.
- 29.- Dawson AM. Regulation of blood ammonia; *Gut* 1978;19:504-9.
- 30.- Progress report: Progress in the treatment of chronic porto-systemic encephalopathy. *Gut* 1984;25:85-98.
- 31.- Frederick L, Webber JR, Kathleen M, Fresard B, Lally BR. Effects of lactulose and neomycin on urea metabolism in cirrhotic subjects. *Gastroenterology* 1982;82:213-17
- 32.- William CF, Tedesco FJ. Drug induced colitis: a review. *Am J Gastroent* 1984;79:878-883.
- 33.- Cuilleret G, Pomier-Layrergues G, Pons F, Cadilhac J. Changes in brain catecholamines levels in human cirrhotic hepatic encephalopathy: *Gut* 1980 21:565-69.
- 34.- Marsha YM, Jakobovits AW, James IM, Sherlock S. Successful use of bromocriptine in the treatment of the chronic hepatic encephalopathy. *Gut* 1980;78: 663-70.

- 35.- Zieve L, Dolzaky WM, Derr RF. Reversal of ammonia coma in rats by L-dopa: a peripheral effect. *Gut* 1979;20:28-32.
- 36.- Morgan MH, Read AE, Speller DC. Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole. *Gut* 1982;23:1-7.