

11227
69
2ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO SSA.
DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

BENZOATO DE SODIO + LACTOSA VS. LACTOSA
EN EL TRATAMIENTO DE ENCEFALOPATIA
HEPATICA GRADOS III Y IV

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE:
M E D I C I N A I N T E R N A
P R E S E N T A:
DRA. MARISOL NERI GOMEZ

JEFE DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA:
DR. JORGE LOZANO FLORES

ASESOR DE TESIS:
DR. ANTONIO GONZALEZ CHAVEZ

CORRECCION Y REVISION DE TESIS:
DR. JORGE LOZANO FLORES



MEXICO, D. F.,

1992



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 está 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.

TABLA DE CONTENIDO

	RESUMEN	
I.	INTRODUCCION	
AD	ANTECEDENTES :	
	HISTORIA.....	1 - 5
	DEFINICION Y CLASIFICACION	
	DE ENCEFALOPATIA HEPATICA.....	6 - 10
	FISIOPATOGENIA.....	11 - 20
	NEUROPATHOLOGIA.....	21 - 22
	DIAGNOSTICO.....	23 - 30
	TRATAMIENTO.....	31 - 46
BD	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	47
CD	JUSTIFICACION.....	48
DD	HIPOTESIS.....	48
ED	OBJETIVOS.....	49
II.-	MATERIAL Y METODOS.....	50 - 53
III.-	RESULTADOS.....	54 - 58
IV.-	DISCUSION.....	59 - 61
V.-	CONCLUSIONES.....	62 - 63
VI.-	ANEXOS.....	64 - 72
VII.-	BIBLIOGRAFIA.....	73 - 77

RESUMEN

Debido a los efectos colaterales de los actuales esquemas de tratamiento y ante la eficacia demostrada de Benzoato de Sodio (BS) en encefalopatía hepática portosistémica (EPS) grados I y II, se diseñó el presente estudio para evaluar la eficacia terapéutica de BS combinado con enemas de lactosa en el tratamiento de EPS grados III y IV.

Se evaluaron 16 pacientes de la Unidad 108 del H.G.M. SSA. en un lapso de 12 meses con diagnóstico de Cirrosis hepática y EPS grados III y IV. Se dividieron aleatoriamente en dos grupos. El GRUPO A recibió BS (90 ml/día dividido en 3 dosis) administrado por sonda nasogástrica hasta la recuperación del estado de alerta y posteriormente por vía oral. El GRUPO B recibió placebo de color, sabor y presentación similar a BS y administrado por la misma vía y a la misma dosis. Ambos grupos recibieron enemas de lactosa (200 gr. disueltos en un litro de agua) administrados cada 8 hrs. hasta la recuperación del estado de alerta. En todos los pacientes se evaluaron diariamente los parámetros del Índice de encefalopatía hepática portosistémica (IEPS) durante 7 días. El amonio sérico se determinó al ingreso, 24,48,72 hrs. y 7 días de estancia hospitalaria.

En el GRUPO A se estudiaron 4 mujeres y 3 hombres con promedio de edad de 58.8 ± 4.97 años. En el GRUPO B 3 mujeres y 6 hombres con edad promedio de 58.2 ± 4.3 años. Las características clínicas y alteración funcional hepática fueron similares en ambos grupos, a excepción de mayor hiperbilirrubinemia en el GRUPO B. La evaluación de los parámetros del IEPS mostró notable mejoría, clínicamente mayor en el GRUPO A con disminución de la encefalopatía en 3.1 grados y en el GRUPO B de 2.9 grados. En ambos grupos estadísticamente significativo (GRUPO A $p < 0.0001$, GRUPO B $p = 0.0003$). La disminución sérica de amonio fué moderada en ambos grupos, pero no alcanzó grados menores de 2 en la escala del IEPS. No se encontraron efectos colaterales atribuibles a BS con 7 días de tratamiento ni cambios en el nivel sérico de sodio, lo que sugiere que no produce retención hídrica importante, ya que la dosis administrada al día contiene 1 gr. de sodio.

Por los resultados se concluye que probablemente exista sinergismo entre lactosa y benzoato de sodio condicionado por sus diferentes mecanismos de acción y que se puede utilizar BS en EPS grado III, mientras que su uso en EPS grado IV está sujeto a una mayor investigación, ya que la necesidad de administrar el medicamento por sonda nasogástrica quizá aumente el riesgo de sangrado de tubo digestivo alto.

I N T R O D U C C I O N

ANTECEDENTES HISTORICOS:

Los grandes médicos de las culturas mediterráneas fueron los primeros en asociar la presencia de ictericia en sus pacientes con periodos de delirio y alteraciones mentales, como lo señaló Hipócrates (460-350 a.c.) que concibió dos tipos de bilis con función diferente: la bilis amarilla asociada a cólera , y la bilis negra asociada a melancolía. Las dos relacionadas con estados de ánimo.

Los efectos del hígado sobre el estado mental se resumen en el siguiente aforismo hipocrático "Los trastornados flemáticos son tranquilos; pero los biliosos (ictéricos) son vociferantes e inquietos".

Posteriormente Galeno (131-200 a.c.) señaló que "El hígado es el asiento del alma , el sitio de origen de las venas y el órgano productor de la bilis". Quizá fué el primero en imaginar la función detoxificante del hígado. Ya en el renacimiento se derrumbaron muchos conceptos galénicos. Mondino anatomista de la escuela de Bolonia describe al hígado con cinco lóbulos, y un conducto esplénico hipotético, con una supuesta relación esplenogástrica, que trata de explicar las várices esofagogástricas que observó en cirróticos. Glisson profesor de anatomía de Cambridge además de describir la cápsula del hígado, plantea que este órgano es un filtro de bilis y sangre, prediciendo así el conocimiento actual sobre la función de los

sinusoides hepáticos.

Morgani, famoso patólogo describe en 1781 la atrofia amarilla del hígado, y la asocia con alteraciones mentales incluyendo convulsiones, delirio y coma, que se presentaron posterior a la aparición de ictericia. Pero la descripción neurológica original de lo que hoy conocemos como encefalopatía hepática fué realizada por Bright y Budd en 1845 quienes describieron 8 casos de enfermos con ictericia, coma y desenlace fatal, uno de ellos desarrolló sucesivamente confusión, estupor, coma y finalmente falleció con ictericia profunda.

Frerichs en 1858 describe 31 casos de atrofia amarilla del hígado con esteatosis y cirrosis, y todos con algún grado de alteración neurológica. Hasta entonces se atribuía al exceso de bilis en la sangre la presencia de coma hepático. Frerichs fué el primero en señalar que a consecuencia del daño hepático, se producían alteraciones químicas en sangre, que a su vez eran responsables de los cambios mentales, también fué el primero en predecir el valor pronóstico de la hipoglicemia en encefalopatía hepática irreversible. En 1914 Chesney, Marshall y Rowntree informaron el hallazgo de elevación sérica de algunos aminoácidos en pacientes con insuficiencia hepática, lo cual constituyó la primera descripción de cambios metabólicos en encefalopatía hepática.

En 1920 Van Slyke demostró la elevación de amonio sérico y urinario en enfermos con insuficiencia hepática severa. Stalnikof

y Pavlov en 1883 observaron el desarrollo de encefalopatía hepática en perros en los que se había realizado fistula de Eck, pero el efecto tóxico de la ingestión de proteínas fué descrito por Fuchs en 1921, quien demostró que estos animales después de una dieta hiperproteica rápidamente desarrollaban encefalopatía.

En 1927 Berger describió por primera vez las alteraciones electroencefalográficas sugestivas de encefalopatía hepática.(1) En 1929 Rolleston y MacNee proponen a la necrosis hepática como responsable del coma hepático y en su patogenia elevación de los aminoácidos leucina y tirosina, elevación de amoniaco y disminución de urea. En 1942 Lichtman afirma que el coma hepático es el resultado de alteraciones muy complejas del metabolismo, que no pueden estar relacionadas con una substancia determinada cuya producción, retención o defecto de eliminación, sea la responsable del proceso en su totalidad; señala la hiperpotasemia, la retención de aminoácidos y alteraciones del metabolismo de complejo B, como factores importantes en la patogenia del coma hepático. (2,3).

En 1953 Adams y Foley insisten en la intoxicación por amonio como causa de encefalopatía hepática y en 1954 Davidson y colaboradores repitieron las observaciones de Pavlov acerca de la toxicidad del amonio y postularon que la presencia de substancias nitrogenadas en el intestino pueden ser dañinas para los enfermos con lesión hepática.(1) En 1954 Spellberg señala que el coma no sólo acompaña a la necrosis del hígado, sino que

puede presentarse en procesos inflamatorios, degenerativos y neoplásicos. En su patogenia considera la elaboración o falta de detoxificación de alguna sustancia tóxica para el cerebro; ausencia de sustancias elaboradas por el hígado y necesarias para el funcionamiento cerebral; metabolismo intermedio anormal con aumento de amoníaco, de aminoácidos como glutamina y ácido glutámico por alteración en metabolismo proteico; hipoglicemia, aumento de ácido pirúvico y acidosis metabólica por alteración en metabolismo de hidratos de carbono, además alteraciones en el equilibrio hidroelectrolítico con hipocalcemia e hipocalemia.

En 1955 Sherlock señala como factor principal en la producción del coma hepático al amoníaco y a la acción de sustancias nitrogenadas formadas en intestino sobre todo después de hemorragias gastrointestinales, frecuente desencadenante del estado de coma.

Sullivan en 1961 estudió los niveles de amonio en sangre venosa de 46 pacientes cirróticos, 18 de los cuales estaban en coma. Los niveles de amonio más altos se encontraron en pacientes cirróticos en estado de coma. Sin embargo también se encontraron cifras muy elevadas de amonio en pacientes sin estado de coma, por lo que se concluyó que la alteración cerebral no depende sólo del amonio, y que su aumento en pacientes no comatosos se relaciona con la abundancia de anastomosis portosistémicas.

Dastur Darab en 1981 concluye que el coma hepático puede ser producido por aumento de amonio circulante, pero sobre todo

captación del mismo por el cerebro .Posible liberación de cetoglutarato, piruvato y lactato.Posible retardo del ciclo de Krebs a nivel cerebral.Disminución de consumo de oxígeno cerebral y trastorno en el metabolismo de indoles. (2)

En 1970 se hace énfasis al papel de aminoácidos aromáticos en la patogenia del coma hepático.En 1980 a 1987 el principal neurotransmisor involucrado en su patogenia es el ácido gama-aminobutírico (GABA).A partir de 1988 se consideró nuevamente al amonio como factor principal en la patogenia de la encefalopatía portosistémica, sin dejar de señalar su origen multifactorial. (4)

DEFINICION Y CLASIFICACION DE LA ENCEFALOPATIA HEPATICA.

La encefalopatía hepática es un síndrome neuropsiquiátrico complejo caracterizado principalmente por un aumento de inhibición neuronal, de origen metabólico, es potencialmente reversible y puede ser recurrente; casi siempre a consecuencia de insuficiencia hepatocelular aguda ó crónica. Aunque la encefalopatía hepática también se presenta en niños con defectos enzimáticos congénitos en el ciclo de la urea que cursan con hiperamonemia, así como en pacientes con anastomosis porto sistémicas quirúrgicas sin insuficiencia hepatocelular. (1,4-8)

ENCEFALOPATIA HEPATICA AGUDA.

Esta variedad tiene un inicio rápido, con trastornos graves del estado mental, habitualmente asociada a necrosis hepática masiva por infecciones virales, agentes tóxicos ó inducida por drogas, asociada a degeneración grasa del hígado en embarazo, a exceso de tetraciclina, ó al síndrome de Reye, se caracteriza por delirio, convulsiones, ocasionalmente rigidez de descerebración. Frecuentemente cursan con edema cerebral. La duración de la enfermedad hepática es menor de 8 semanas, la mayoría tiene desenlace fatal, aunque se ha visto reversibilidad de la insuficiencia hepática hasta en 20% de los pacientes. (1)

También se denomina encefalopatía hepática aguda a la que se presenta en el curso de una hepatopatía crónica (habitualmente cirrosis alcohólica ó hepatitis viral crónica) de grado variable,

generalmente de corta duración, precipitada por un factor exógeno (Por ejemplo sedantes o diuréticos) ó endógeno (Hemorragia gastrointestinal) y que es reversible con tratamiento médico. Cuando se suprime el factor desencadenante, el paciente recupera su estado neuropsiquiátrico y generalmente no requiere de tratamiento prolongado. (6,33)

ENCEFALOPATIA HEPATICA CRONICA.

Se presenta en pacientes con hepatopatía crónica avanzada y generalmente con extensas comunicaciones portosistémicas. En su cuadro clínico es más común observar depresión, letargia y alteraciones neuromusculares. (5,6). Tiene 2 variantes: la forma recurrente y la permanente:

La encefalopatía hepática crónica recurrente es de instalación lenta y progresiva, de grado variable, y requiere de un tratamiento médico continuo para su control. presenta múltiples episodios de deterioro en el estado mental y neuromuscular que se presentan en forma espontánea o son precipitados por factores endógenos y exógenos o por la suspensión del tratamiento médico.

La encefalopatía hepática crónica permanente se presenta como fase final en pacientes con hepatopatía crónica, es detectable aún cuando el tratamiento médico es continuo. Algunos de estos pacientes tienen alteraciones neuropsiquiátricas irreversibles semejantes a la enfermedad de Wilson y conocida como degeneración hepatocerebral adquirida,

manifestada por predominio de alteraciones extrapiramidales como facies rígida, disartria, coreoatetosis, temblor intencional y ataxia, por lo tanto esta enfermedad es una entidad a considerar en el diagnóstico diferencial.(1,6,7)

La encefalopatía hepática crónica es más común posterior a derivaciones portosistémicas tanto espontáneas como quirúrgicas, en ésta última variedad se presenta hasta en 52% de los casos.(1,11)

ENCEFALOPATIA HEPATICA SUBCLINICA.

Su prevalencia en pacientes cirróticos se ha reportado en algunos estudios del 13 al 60 % (7,9), y en otros del 60 al 70 % (5,8). Su detección es posible sólo con pruebas psicométricas específicas o por el registro de potenciales visuales evocados (Con especificidad de 92 %, ya que no es detectable por medios habituales, por lo tanto cursa clínicamente con un estado mental y neurológico normal. La tomografía axial computarizada de cráneo puede mostrar cambios morfológicos del tejido cerebral consistentes en atrofia y edema cerebral, cuya extensión se correlaciona con el grado de alteración de las pruebas psicométricas.(1,5,6,9).

EPIDEMIOLOGIA DE ENCEFALOPATIA HEPATICA.

Su epidemiología está fundamentalmente relacionada con la epidemiología de la cirrosis hepática. Ukida y Shimada en Japón describen presencia de encefalopatía en 85% de sus pacientes cirróticos.(1)

En nuestro hospital en 1959 el Dr. Jorge Flores Espinoza durante un periodo de tres años 5 meses estudió 173 pacientes con enfermedad hepática de diversa etiología, de los cuales 50 presentaron coma hepático, esto es 30% de la serie total. 111 de los pacientes eran cirróticos (81 cirrosis alcohólica, 30 cirrosis postnecrótica, 3 cirrosis biliar) y 39 de ellos presentaron coma hepático. Por lo tanto 78% de pacientes que cursaron con coma hepático eran cirróticos. Como factor desencadenante de la encefalopatía se encontró fundamentalmente a la hemorragia gastrointestinal en 41% de los casos.(3)

En este estudio fallecieron 45 de los 50 pacientes que desarrollaron encefalopatía hepática, correspondiendo al 90% (3). Durante el año de 1963 de 110 pacientes cirróticos que estudió, 53 presentaron encefalopatía hepática en alguna etapa de su padecimiento, en 36 de estos pacientes se realizó autopsia y 77% fallecieron por sangrado de tubo digestivo (12).

En 1968 la Dra. Josefina Tejera Lagunas, estudiando la eficacia clínica de Furosemide en pacientes con cirrosis hepática, encontró que de un total de 20 pacientes 5 desarrollaron encefalopatía hepática relacionado con

desequilibrio hidroelectrolítico, lo cual correspondió a 25%. (10)

En el Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán se estudiaron 100 pacientes con encefalopatía hepática. 97% como complicación de Cirrosis Hepática (alcohólica en 83%, postnecrótica en 12% y criptogénica en 2%). 93.7% de los casos correspondieron al sexo masculino y 6.25% al sexo femenino. 79.5% con rango de edad entre 31 y 60 años. La hemorragia de tubo digestivo fué desencadenante de la encefalopatía en 67% de los casos, la infección en 48%, desequilibrio hidroelectrolítico en 31%, ingesta aguda de alcohol en 18%, exceso de ingesta de proteínas en 10% y cirugía derivativa en 8%. 63 pacientes tuvieron más de un factor precipitante. Cuando se ha presentado encefalopatía grado IV, la mortalidad a corto plazo es muy alta, superior al 75% en menos de un año. (1)

FISIOPATOLOGIA DE ENCEFALOPATIA HEPATICA.

La encefalopatía hepática tiene un origen multifactorial, se desconocen aún con exactitud los mecanismos responsables de su producción. Actualmente prevalece la idea de que los trastornos cerebrales se deben a la acción de una o varias sustancias que provienen del tubo digestivo, dichas sustancias son absorbidas en el intestino y pasan a la circulación portal, una parte de ellas se desvía a la circulación general por los puentes portosistémicos intra y extrahepáticos característicos de la cirrosis. El aumento de estas sustancias en la circulación general permitiría su paso a través de la barrera hematoencefálica y distribuidos en el Sistema Nervioso Central actuarían como tóxicos cerebrales.(1)

Tres mecanismos probables se han considerado responsables de la encefalopatía:

- a) Deterioro en la transmisión sináptica.
- b) Alteraciones funcionales de la membrana neuronal,
- c) Alteraciones en el metabolismo energético cerebral.

Se presenta cuando hay insuficiencia hepática severa, derivaciones quirúrgicas portosistémicas, ó bien, cortocircuitos portosistémicos espontáneos, además de factores desencadenantes: ingesta abundante de proteínas, administración inadecuada de diuréticos, alcalosis hipocalémica, hiponatremia, hemorragia de tubo digestivo, infecciones, estreñimiento, diarrea, vómito hipoglicemia, anemia, hipotensión, parencentesis abdominal,

deshidratación, hiperazoemia (1,8,13).

Las toxinas más frecuentemente involucradas son: amonio, mercaptanos, ácidos grasos de cadena corta, aminoácidos aromáticos, falsos neurotransmisores y fenoles. La más documentada y mejor conocida es el amonio, (1-8,13-16,33). Proviene de la degradación de la urea por bacterias del colon y de la desaminación hepática de los aminoácidos, particularmente glicina, serina y treonina; el amonio normalmente es utilizado en la síntesis de urea en el hígado y eliminado por orina, que es su vía más importante de eliminación. Aunque en los tejidos que carecen del ciclo de la urea, el amonio es incorporado al glutamato para formar glutamina. Esta reacción es catalizada por la enzima glutamina-sintetasa que consume una molécula de ATP, y es por lo tanto una vía alterna de eliminación de amonio. En la insuficiencia hepática crónica se encuentra disminución de la síntesis de urea; desviación del amonio a la circulación general por aumento de cortocircuitos portosistémicos, y además aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, que favorece la penetración cerebral de las toxinas (amonio, ácido láctico, ácido octanoico) que por sí mismas producen aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.(14). Además se observa disminución de la actividad de dos enzimas astrocíticas: glutamino-sintetasa y glutamato-deshidrogenasa, responsables de la remoción de amonio cerebral (15). El amonio interfiere con el

metabolismo energético al disminuir la síntesis de ATP y acetilcoenzima A, utilizando sustratos del ciclo de Krebs (alfa-ceto-glutarato, citrato, y oxalato) favoreciendo la aminación de alfa-glutamato cerebral a ácido glutámico y glutamina con el consecuente aumento de glutamina y disminución de alfa-ceto-glutarato, lo cual favorece la depresión del sistema reticular ascendente y propicia la aparición de cambios mentales (8,8,16).

El amonio también produce acumulación de neurotransmisores inhibitorios como GABA (33). En la membrana neuronal disminuye la frecuencia de los potenciales de espiga y altera la transferencia de electrolitos y agua a través de la membrana. Mediante estudios electrofisiológicos se ha encontrado que la hiperamonemia inactiva la bomba de extrusión de Cloro, con el aumento de cloro intracelular, que bloquea la formación del potencial post-sináptico inhibitorio hiperpolarizante, dafiando el proceso inhibitorio post-sináptico en todo el cerebro, esto conduce a aumento transitorio en fenómenos excitatorios. Pero finalmente suprime la formación del potencial post-sináptico excitatorio, causa bloqueo de la conducción presináptica y depresión total de la actividad eléctrica neuronal. Además se ha descrito tolerancia de las bombas de cloro, ante niveles persistentemente elevados de amonio en pacientes con encefalopatía portosistémica. Por lo tanto en insuficiencia hepática crónica la hiperamonemia puede servir para sensibilizar

al SNC a insultos metabólicos adicionales y neurotoxinas, además produce alteraciones en la relación mitocondria-citoplasma de NADH/NAD, disminuyendo la forma reducida de la enzima y la relación malato/aspartato, con aumento de lactato en citoplasma y disminución de neurotransmisores excitatorios como aspartato y glutamato (1,8,33). Dos observaciones recientes que apoyan el papel del amonio en la fisiopatogenia de la encefalopatía hepática son las siguientes: 1) Los disacáridos y la fibra dietética soluble, sufren fermentación en el colon y aumentan la eliminación fecal del nitrógeno libre e incorporado a las bacterias. 2) En pacientes con encefalopatía hepática e hiperamonemia, la administración de benzoato de sodio, disminuye la concentración plasmática de amonio y produce mejoría clínica, el mecanismo de acción se atribuye a que el benzoato de sodio tiene la capacidad de unirse al grupo amino de la glicina, formando ácido hipúrico, la glicina tiene un libre intercambio con la serina, y esta a su vez puede convertirse en glutamato, de esta manera constituye una vía alterna de eliminación del amonio paralela a la del ciclo de la urea. (13,17) Sin embargo hay pacientes con encefalopatía hepática sin hiperamonemia (1,5,8,13).

Los mercaptanos también han sido implicados en la fisiopatogenia de la encefalopatía hepática, se derivan de la metionina, que es metabolizada por bacterias de colon produciéndose: metanetiol, etanetiol y dimetilsulfóxido, estas sustancias normalmente son

metabolizadas por el hígado, pero en pacientes con cirrosis hepática pueden alcanzar niveles plasmáticos muy elevados. Su contribución a la patogenia de la encefalopatía hepática es dudosa (13), sin embargo se ha relacionado la gravedad de la somnolencia y confusión mental con los niveles plasmáticos elevados de dimetilsulfóxido (8).

El metanetiol potencia el efecto tóxico del amonio, los mercaptanos inhiben su detoxificación y la función de la membrana neuronal al interferir con la actividad de la Na+K+ATPasa, produciendo aumento de sodio intracelular y quizá contribuya a la presentación de edema cerebral citotóxico (5,8,18,19). Los ácidos grasos de cadena corta como ácido butírico, valérico, caproico y principalmente ácido octanoico, también están elevados en sangre y líquido cefalorraquídeo de pacientes con cirrosis hepática, sin embargo no hay relación entre el grado de encefalopatía y la concentración plasmática de ácidos grasos (8). A pesar de esto, se ha demostrado sinergismo en la producción de encefalopatía hepática entre el amonio, mercaptanos y ácidos grasos de cadena corta en presencia de trastornos electrolíticos, hipoxemia, hipoglicemia, y toxemia bacteriana. (5,33)

En modelos experimentales se han requerido dosis más pequeñas de metanetiol, ácido octanoico y amonio en forma combinada para causar estado de coma, que las utilizadas en forma individual. (6,8). Altas concentraciones de mercaptanos y

ácidos grasos libres interfieren con la detoxificación cerebral de amonio.(8)

La teoría unitaria propone que la relación anormal de aminoácidos aromáticos / aminoácidos de cadena ramificada y el aumento de transporte cerebral de aminoácidos aromáticos está condicionada por la hiperamonemia en insuficiencia hepática, relacionada con aumento en la síntesis de glutamina cerebral para metabolizar el amonio en sistema nervioso central, la esencia de esta hipótesis es que el sistema acarreador que regula la salida de glutamina del cerebro también regula la entrada de otros aminoácidos en proporción determinada por sus concentraciones plasmáticas y afinidad por el sistema de transporte.(8,13) Los niveles plasmáticos elevados de amonio estimulan la secreción de glucagon en pacientes con cirrosis hepática, particularmente en aquellos con derivación portosistémica. La hiper glucagonemia produce aumento de gluconeogénesis a partir de aminoácidos con mayor producción de amonio. Así la hiperamonemia se debe no sólo a aumento de producción intestinal de amonio, sino también a su producción hepática a partir de aminoácidos, y a su producción cerebral. Por deficiente inactivación hepática hay aumento de insulina plasmática. La hiperinsulinemia estimula la captación y metabolismo de aminoácidos de cadena ramificada por el músculo, con disminución sérica de valina, leucina e isoleucina, en cambio los aminoácidos aromáticos como tirosina, fenilalanina y

triptófano libre, así como el glutamato, metiotina, y aspartato están marcadamente elevados, lo que favorece su entrada y acumulación en SNC (8). Hay aumento en la síntesis de falsos neurotransmisores: feniletanolamina derivado de fenilalanina; octopamina y tiramina derivados de tirosina por deficiente depuración hepática de estos aminoácidos, estos falsos neurotransmisores atraviesan la barrera hematoencefálica y se intercambian con la glutamina por lo que aumenta su concentración a nivel cerebral; y el aumento de triptófano libre se asocia al aumento de ácidos grasos no esterificados que compiten con el triptófano por su unión a albúmina plasmática y a la hipoalbuminemia común en estos pacientes, lo que condiciona aumento en la síntesis de serotonina relacionada también con la patogenia de encefalopatía hepática. (6,13)

También se ha postulado una derivación metabólica de catecolaminas, ya que en forma experimental se ha encontrado elevación de metabolitos de dopamina como ácido homovanílico, sin cambios en la concentración de dopamina, esto no apoya la teoría de depleción de catecolaminas cerebrales como causante de encefalopatía (15). Sin embargo se ha reportado disminución de catecolaminas por aumento en la síntesis de octopamina asociada con disminución de afinidad de receptores para dopamina (20). Por todo esto se ha postulado que normalizando la relación: aminoácidos de cadena ramificada/aminoácidos aromáticos (BCAA/AAA) en plasma, con soluciones intravenosas ricas en

aminoácidos de cadena ramificada, podría corregirse la encefalopatía hepática, sin embargo los resultados obtenidos han sido contradictorios, y además la restitución de la neurotransmisión dopaminérgica con la administración de dopamina o sus agonistas como L-dopa o bromocriptina no han corregido el coma hepático (5,6,8,13).

Otra teoría propuesta más recientemente es la de aumento en la neurotransmisión gabaérgica en encefalopatía hepática por 3 mecanismos:

1) Aumento de disponibilidad de agonistas de receptores de ácido gamaaminobutírico (GABA). (aumento de GABA por neuronas presinápticas o incremento de la transferencia de GABA del plasma al cerebro).

2) Mayor eficacia postsináptica del complejo supramolecular, aumento de densidad o de afinidad de receptores de GABA.

3) Potenciación alostérica de la acción de GABA como resultado de la presencia de ligandos agonistas para zonas de fijación de benzodiazepinas o barbitúricos (5).

El GABA es el principal transmisor neuroinhibitorio en los mamíferos, se sintetiza en las neuronas por acción de la glutamina-descarboxilasa (GAD), enzima que requiere de fosfato de piridoxal. El GABA es liberado en vesículas sinápticas y se une a receptores específicos en la membrana postsináptica, lo cual produce transferencia del ión cloruro a través de la membrana, que conduce a hiperpolarización y potencial

inhibitorio. Las bacterias del colon como E.Coli y Bacteroides fragilis son capaces de sintetizar GABA. En modelos experimentales de coma hepático inducido por galactosamina se ha encontrado elevación sérica de GABA, con niveles hasta 12 veces mayores, comparado con ejemplares sin encefalopatía .

Por otra parte los pacientes con cirrosis hepática son hipersensibles a las benzodiazepinas y a los barbitúricos. El receptor de GABA es un complejo molecular que contiene sitios de unión, no solo para el GABA, sino también para los ligandos benzodiazepínicos y barbitúricos, los cuales en forma interdependiente pueden producir un efecto neuroinhibitorio (5,21). Sin embargo hay modelos experimentales que cuestionan el papel patogénico del GABA; (13) y clínicamente en pacientes con encefalopatía hepática crónica rebelde a tratamiento médico, que han respondido con tratamiento quirúrgico mediante exclusión colónica, no se encontraron cambios en los niveles séricos de GABA antes y después del tratamiento quirúrgico. (22).

Se ha utilizado en tratamiento de encefalopatía hepática a antagonistas de receptores de benzodiazepinas como el R-15-1788, con resultado favorable en algunos casos, concretamente en aquellos en los que la encefalopatía se desencadenó por abuso de sedantes. (5,13,21). El probable mecanismo de acción es el desplazamiento de ligandos de benzodiazepina con efecto agonista, incluso producidos endógenamente (5, 33).

En la Cirrosis hepática se encuentra desnutrición en el 100%

de pacientes sobre todo de etiología alcohólica, favorecida por la anorexia, pobre ingesta de alimentos, mala absorción, y alteraciones metabólicas (23). También la restricción proteica en la dieta a 40 gr/día en estos pacientes se asocia a deficiencia de minerales como cobre, hierro y principalmente selenio. experimentalmente se ha demostrado en forma parcial que la deficiencia de estos elementos produce empeoramiento de la encefalopatía hepática (24). La alteración del metabolismo del zinc es importante en la patogenia de la encefalopatía hepática, pues es necesario para la actividad normal de la enzima ornitín-transcarbamilasa que participa en el ciclo de la urea; y de la glutamina sintetasa, enzima que incorpora amonio al glutamato. De esta forma afecta dos vías de eliminación del amonio (13). La deficiencia de zinc en voluntarios sanos ha causado hiperamonemia; y los pacientes con cirrosis hepática experimentan aumento en la síntesis de urea durante la terapia con zinc (800 mg/día), por lo que se postula que la deficiencia de zinc hace más susceptible al cerebro al efecto de toxinas, potenciando la acción del amonio (25). Sin embargo la terapia con sulfato de zinc a dosis de 800 mg/Día por vía oral, no ha producido mejoría de la encefalopatía hepática crónica. (26) Aunque otros reportes sí justifican su uso, y señalan que la fosfatasa alcalina es una enzima zinc dependiente, cuya disminución sérica puede ser un marcador indirecto de deficiencia de zinc, en este caso el aporte de sulfato de zinc produce mejoría de la encefalopatía hepática (25).

NEUROLOGIA DE ENCEFALOPATIA HEPATICA.

Habitualmente en la encefalopatía hepática, el cerebro no muestra cambios estructurales en las neuronas. Algunos pacientes pueden presentar aumento en el número y volumen de astrocitos, sobre todo Alzheimer tipo II, en la sustancia gris del cerebro, cerebelo, putamen y globo pálido, estos cambios pueden ser reversibles y resultan específicos de enfermedad hepática y de aumento de cortocircuitos portosistémicos (3).

En la insuficiencia hepática aguda hay edema de astrocitos, estas células son importantes en la regulación de aminoácidos neurotransmisores, en la regulación del pH, difusión de agua y mantenimiento de potasio intracelular, y sobre todo en la detoxificación de amonio por el Sistema Nervioso Central. El cerebro de pacientes con encefalopatía hepática tiene aumento en el contenido de glutamina, lo que sugiere su exposición previa a niveles altos de amonio, tanto en insuficiencia hepática aguda como crónica; además se ha encontrado disminución de glutamato en ciertas regiones cerebrales, junto con aumento de aminoácidos aromáticos, así como aumento de metabolitos de serotonina (ácido 5-hidroxi-indol-acético y 5-H-triptófano) en corteza cerebral y núcleo caudado, sin cambio en la concentración de serotonina. La glutamina-sintetasa y la glutaminadeshidrogenasa encargadas de la detoxificación de amonio cerebral están reducidas en encefalopatía hepática, su pérdida de actividad refleja

alteración de función glutamatérgica, sugiriendo cambios en niveles sinápticos de glutamato, en la insuficiencia hepática. Los receptores de benzodiazepinas astrocíticos también están aumentados; todos estos fenómenos sugieren alteración en la integridad de los astrocitos (5,14,15,21,27-29).

La hipertensión endocraneana y el edema cerebral no son manifestaciones de encefalopatía hepática per se, pero son complicaciones comunes de insuficiencia hepática fulminante causante de hernia cortical o cerebelosa, los mecanismos responsables de su producción no se conocen, pero pueden ser secundarios a factores vasogénicos (sobre todo aumento de permeabilidad de la barrera hematoencefálica), insuficiencia de osmorregulación celular, aumento de espacio extracelular o combinación de varios de estos factores (5).

DIAGNOSTICO DE ENCEFALOPATIA HEPATICA.

Para establecer el diagnóstico de encefalopatía hepática son necesarios 5 elementos : (1-5).

- 1) Alteraciones del estado mental (cambios de personalidad, talante, juicio, conducta, trastornos del sueño, desorientación, estupor, coma).
- 2) Trastornos neuromusculares (asterixis, rueda dentada, espasticidad, hiperreflexia, clonus, degeneración hepatocerebral, paraparesia espástica).
- 3) Insuficiencia hepatocelular, cortocircuito portosistémico ó ambos.
- 4) Hallazgos de laboratorio sugestivos: Niveles altos de amonio en sangre y líquido cefalorraquídeo, glutamina y alfaacetoglutarato elevado en líquido cefalorraquídeo. Electroencefalograma (EGG) con ondas lentas de 1 1/2 a 3 ciclos por segundo.
- 5) Otros datos clínicos: hedor hepático, hipotermia, hiperventilación.

No existen datos diagnósticos individuales específicos de encefalopatía hepática, que permitan distinguir con seguridad este síndrome de otras encefalopatías.(5). Debe obtenerse una historia clínica detallada del paciente, orientada a la búsqueda de datos sugestivos de insuficiencia hepática, prestando particular atención a la posibilidad de cambios de la personalidad, hipersomnía, bajo rendimiento en el trabajo o en la escuela. Durante el examen físico se buscan estigmas clásicos de insuficiencia hepatocelular, así como signos de otras hepatopatías que pudieran condicionar un cuadro clínico parecido a la encefalopatía hepática como enfermedad de Wilson.

encefalopatía de Wernicke, traumatismos craneanos ó patología propia de SNC. (2,3,5)

1) Estado mental

Su valoración debe realizarse escrupulosamente. Según los criterios de Conn se realiza de la siguiente manera:

Grado 0.- No se detectan anormalidades.

Grado I.- Falta de atención; euforia o ansiedad; confusión ligera, irritabilidad, trastornos del ritmo de sueño, dificultades para realizar operaciones mentales sencillas (sumas, restas).

Grado II.- Letargia, somnolencia, incapacidad para tareas mentales, cambios obvios de la personalidad, conducta inadecuada, desorientación en tiempo ó espacio, intermitente ó continua.

Grado III.- Somnolencia fácil de interrumpir, incapacidad para tareas mentales, desorientación en tiempo y lugar, confusión intensa, amnesia o crisis ocasionales de rabia; lenguaje incomprendible.

Grado IV.- Estado de coma, que puede ser superficial con respuesta a estímulos dolorosos (IVa), ó profundo sin respuesta a estímulos dolorosos (IVb) (5,33).

El uso de pruebas psicométricas, es útil para establecer cuantitativamente la función mental. En pacientes con enfermedad hepática sin signos clínicos de encefalopatía, ó que se encuentran en grado I, se buscan defectos sutiles de la función mental asociada a insuficiencia hepatocelular.

Las pruebas simples incluyen orientación en tiempo, espacio y persona, recuerdo de acontecimientos comunes, la sustracción de números, la escritura como la firma del enfermo o el copiado de palabras, el dibujo, la construcción de figuras y la prueba de conexión de números que valora la capacidad intelectual-motora del paciente, consiste en unir 25 círculos que contienen números progresivos del 1 al 25. A mayor deterioro mental el paciente tarda un tiempo mayor en segundos en realizarla. Los valores normales son menores de 30 seg. y para evitar el factor de aprendizaje, se aplican en forma alterna 4 versiones diferentes. La prueba de conexión de figuras tiene 10 pares de figuras, se le pide al paciente que las una con un trazo de lápiz, es particularmente útil en analfabetas, también para evitar el factor de aprendizaje se aplican 4 versiones diferentes, y los valores normales son menores de 40 seg.

2) Trastornos neuromusculares.

Se observa trastornos motores extrapiramidales del tipo de temblor en aleteo, marcha atáxica, exaltación de reflejos osteotendinosos, hipertonia muscular, clonus aquileo o rotuliano, reflejo de succión o prehensión.

La asterixis es la manifestación neurológica más característica de la encefalopatía hepática, pero no es específica ya que puede observarse en uremia, hipocalcemia, en la insuficiencia cardíaca o insuficiencia respiratoria, en intoxicación por narcóticos, en hipoglicemia, durante la recuperación anestésica, o acompañando a la respiración de Cheyne Stokes (1).

Consiste en la desviación lateral de los dedos y movimientos de flexión y extensión a nivel de las articulaciones metacarpofalángicas y de las muñecas, se observa mejor cuando el enfermo tiene los brazos extendidos, las muñecas hiperextendidas y los dedos separados. El temblor tiende a presentarse en descarga de una cada 1 ó 2 segundos, y habitualmente es bilateral pero no sincrónico.

La asterixis refleja el grado de alteración motora extrapiramidal que se encuentra en la encefalopatía y se puede evaluar en forma semicuantitativa de la siguiente forma, durante la evaluación de efecto terapéutico medicamentoso.

Grado 0 .- Sin asterixis.

Grado 1+ .- Hasta 5 movimientos de aleteo por minuto.

Grado 2+ .- De 6 a 10 movimientos por minuto.

Grado 3+ .- De 11 a 20 movimientos por minuto.

Grado 4+ .- Más de 20 movimientos por minuto.

La forma más adecuada de cuantificar la frecuencia de asterixis es contar tres minutos y tomar el promedio de los tres. El paciente comatoso se clasifica como grado 4+.

3) Determinación de amonio sérico

En cuanto a los exámenes de laboratorio tampoco hay alguno que sea específico. Las pruebas de funcionamiento hepático alteradas reflejan la hepatopatía subyacente. En 70% de pacientes con encefalopatía hepática se ha encontrado hiperamonemia. Los niveles normales en sangre venosa son de 80 a 90 microgramos %. En forma arbitraria se han establecido los siguientes grados, utilizados en la determinación del índice de encefalopatía hepática, por la clínica de hígado del I.N.N.S.Z.

Grado 0 .- Menos de 80 microgramos/100ml.

Grado 1+.- Entre 91 y 120 microgramos/100ml

Grado 2+.- Entre 121 y 150 microgramos/100ml

Grado 3 .-Entre 151 y 180 microgramos/100ml

Grado 4 .-Mayor de 180 microgramos/100ml.

Sin embargo la concentración de amonio no se correlaciona siempre con el grado de estado mental, e incluso puede estar elevado en enfermos sin trastorno hepático y en otros tipos de encefalopatía. (2-8,16).

La concentración de amonio en líquido cefalorraquídeo también se encuentra elevada, aunque tampoco se correlaciona con el estado mental, puede estar elevado en pacientes con hepatopatías, sin estado de coma (2-8,16).

La elevación de glutamina en líquido cefalorraquídeo por encima de 35 microgramos/100ml, y de alfa cetoglutarato sí se correlaciona con el grado de encefalopatía, sin embargo la punción lumbar raramente está indicada en estos pacientes. Solo se indica la punción lumbar y la tomografía computarizada para diagnóstico diferencial de encefalopatías ante un cuadro clínico y datos de laboratorio atípicos. (1)

4) Alteraciones electroencefalográficas.

El registro del electroencefalograma es muy importante puesto que puede detectar la encefalopatía hepática aún antes de las manifestaciones clínicas, y generalmente existe correlación entre la anormalidad del registro y el estado clínico del paciente, además es útil para detectar otras causas de encefalopatía en un paciente con insuficiencia hepática, tales como la toxicidad de medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central (sedantes, hipnóticos), ó lesiones orgánicas a las que están predispuestos estos pacientes (hematoma subdural ó parenquimatoso cerebral). El electroencefalograma puede mostrar las siguientes alteraciones durante la encefalopatía hepática.

- 1) Actividad lenta que sustituye parcial o totalmente a la actividad de fondo normal (ritmo alfa).
- 2) Depresión del microvoltaje de la actividad cerebral.
- 3) Actividad paroxística.
- 4) Alteraciones focales.
- 5) Ondas trifásicas.

El EEG se puede interpretar de acuerdo con el análisis tradicional visual del porcentaje, en relación con el tiempo de aparición de bandas de frecuencia (alfa, beta, delta) aún cuando la forma más precisa se realiza con un analizador de frecuencia. La gradación de la actividad electroencefalográfica es la siguiente:

Grado 0 .- Actividad de fondo (alfa) mayor de 8 (cps)

Grado I .- Actividad theta 7-8 cps.

Grado II.- Actividad theta 5-6 cps.

Grado III.- Actividad de 3 a 4 1/2 cps.

Grado IV.- Actividad delta menor de 3 cps.

Este método es conveniente ya que generalmente hay una correlación clínica aceptable. Es extremadamente raro encontrar actividad normal en pacientes con alteración mental por encefalopatía hepática, además la actividad theta o delta o ambas se correlacionan con el estado soporoso o comatoso. En encefalopatía hepática la actividad paroxística no es común, pero puede observarse actividad bilateral de tipo delta periódica intermitente de predominio en los 2/3 anteriores del cerebro simulando paroxismos subcorticales, aunque no se aprecian las espigas o complejos espiga onda focales ni difusos.

Las ondas trifásicas de la encefalopatía hepática, tienen alto voltaje, (200 a 300 microvoltios) una deflexión hacia arriba (negativa) de menor amplitud (50 a 100 microvoltios), en donde el primer componente es más agudo que el segundo y el tercero. Son de aparición sincrónica y simétrica en ambos hemisferios, aunque pueden esperarse algunas asimetrías interhemisféricas. La mayor frecuencia de presentación de las ondas trifásicas es en la etapa III, y permanecen como formas atípicas en etapas vecinas II y IV. Las ondas trifásicas con presentación localizada se han descrito en infartos y tumores cerebrales, en forma generalizada se les ha visto en uremia.

alteraciones electrolíticas, hematomas subdurales y anoxia cerebral (1).

5) Indice de Encefalopatía Hepática Portosistémica.

Fue desarrollado para la evaluación de diversos tratamientos de la encefalopatía hepática. Para calcular el índice se toman en cuenta: el estado mental, la conexión de series numéricas, la asterixis, el electroencefalograma y la concentración sérica de amonio; cada uno de estos parámetros es expresado en escala de 0 a 4 cruces, y con sus valores se realiza la siguiente ecuación: $3(A)+B+C+D+E$, mediante la cual el máximo valor alcanzado por un paciente es 28; y el índice de encefalopatía se expresa como el cociente del valor observado sobre el valor máximo; y por lo tanto el índice máximo es 1, y el mínimo es 0, en este último caso el paciente está totalmente alerta. (1,13,17,41,47)

$$\text{INDICE DE ENCEFALOPATIA HEPATICA} = \frac{3(A)+B+C+D+E}{28}$$

PARAMETROS DE INDICE DE ENCEFALOPATIA HEPATICA

A = ESTADO MENTAL

0 = Normal

- 1= Falta de atención; incapacidad para realizar manipulaciones numéricas, y habilidad secuencial.
2= Desorientación en tiempo, espacio y persona.
3= Somnolencia, confusión, estupor.
4= Coma

B= ASTERIXIS

0= Ausente

- 1= Temblor aislado (5 aleteos/min)
2= Temblor ocasional (6 a 10 aleteos/min)
3= Temblor frecuente (11 a 20 aleteos/min)
4= Temblor continuo (+ de 20 aleteos/min) o estado de coma.

C= PRUEBA DE CONEXION NUMERICA

0= Menos de 30 segundos

- 1= 31 a 50 segundos
2= 51 a 80 segundos
3= 81 a 120 segundos
4= Más de 120 segundos.

D. -NIVEL DE AMONIO

0 = 80 microgramos/dl

- 1= 81-105 microgramos/dl
2= 106-135 microgramos/dl
3= 136-160 microgramos/dl
4= 160 microgramos o más.

E. -ELECTROENCEFALOGRAMA

- 0= Actividad Alfa más de 8 ciclos por segundo.
1= Actividad theta 7 a 8 ciclos por segundo.
2= Actividad theta 5 a 6 ciclos por segundo.
3= Actividad theta 3 a 4 ciclos por segundo.
4= Actividad Delta menos de 3 ciclos por segundo.

MODALIDADES TERAPEUTICAS EN ENCEFALOPATIA HEPATICA.

TEORIA HIPERAMONEMICA.

El tratamiento convencional tiene tres objetivos

- 1) Disminuir el catabolismo proteico.
- 2) Reducir la síntesis de amonio.
- 3) Reducir la absorción de amonio y sustancias aminadas.

Estos objetivos se logran con la utilización de medidas generales y específicas. Las medidas generales están orientadas a corregir y evitar los diferentes factores precipitantes y/o perpetuantes de la encefalopatía portosistémica, e incluyen:

- a) Evitar transgresiones dietéticas, restringiendo la ingesta proteica a 0.7 g/Kg/día, y con aporte energético suficiente para evitar un balance nitrogenado negativo.
- b) Prevenir y tratar oportunamente las infecciones sistémicas.
- c) Evitar el uso inmoderado de diuréticos.
- d) Limitar el uso de drogas hepatotóxicas, neurodepresores y tranquilizantes del tipo de benzodiazepinas. (1,4,5,7,29).

Las medidas específicas están encaminadas a limitar la acumulación plasmática de amonio. Lo que puede lograrse por 3 mecanismos: I) Inhibir su producción, II) Inhibir la absorción y III) Promover su eliminación.

I.- INHIBIR SU PRODUCCION

La fuente principal de amonio, son las bacterias colónicas, que tienen la capacidad de sintetizarlo a partir de proteínas, ácidos aminados y urea. Su producción puede ser bloqueada de las siguientes formas:

- a) Disminuyendo el aporte de proteínas en la dieta.
- b) Acelerando el tránsito intestinal con catárticos.
- c) Destruyendo las bacterias amoniogénicas con antibióticos inabsorbibles.
- d) Utilizando bloqueadores de ureasas intestinales.
- a) Restricción de aporte proteico en la dieta

El tratamiento dietético durante la encefalopatía portosistémica, reconoce la necesidad de restringir el aporte

proteico a 0.75 g/Kg/día, una restricción mayor por tiempo prolongado puede inducir autocatabolismo muscular, incrementar el amonio y conducir a desnutrición. Por esto una vez controlado el episodio de encefalopatía se debe buscar alcanzar un balance nitrogenado positivo o neutro y lograr mayor tolerancia a las proteínas totales, por lo que se aumenta la proporción de proteínas de origen vegetal, en estudios controlados se han utilizado hasta 1.3 g/Kg/día.

El mecanismo de acción de las dietas vegetales parece estar relacionado con el alto contenido de fibra y con los procesos de fermentación colónica. Promueven la utilización de carbohidratos provenientes de las fibras vegetales por las bacterias intestinales disminuyendo la degradación de proteínas, lo cual disminuye la producción de amonio.

Las dietas a base de proteínas vegetales se toleran mejor por su menor cantidad de aminoácidos aromáticos, menor producción de amonio por la flora bacteriana, y un aumento de evacuaciones al día, (4,30,31). Se recomienda un aporte de 35 gr. de fibra al día; su principal desventaja es que son voluminosas y no siempre agradables, para estos pacientes que cursan con hiporexia (4).

La mayoría de pacientes con Cirrosis hepática cursan con hipovitaminosis. Se ha detectado deficiencia de complejo B hasta en 70 a 80% de pacientes alcohólicos (32), con niveles de vitamina B12, folatos, piridoxina, y tiamina disminuidos, por lo

que es aconsejable su administración en pacientes con hepatopatía crónica ante la evidencia clínica de su deficiencia.

La deficiencia de vitaminas liposolubles A,D,E y K es menos frecuente. Las manifestaciones hemorrágicas y óseas son las manifestaciones más relevantes de déficit de vitaminas K y D respectivamente, en cuyo caso se justificará su aporte (4,31,32).

En dietas con restricción proteica a 40 gr/día se ha encontrado disminución sérica importante de minerales como selenio, cobre y hierro, lo cual se ha relacionado con agravamiento de la encefalopatía hepática (24).

Los pacientes con dieta vegetal por largo tiempo, tienden a desarrollar hipozinquemia, debido a disminución de absorción de zinc, por su adsorción a las fibras vegetales (31). En pacientes con deficiencia de zinc comprobada, la administración de 600mg/día de acetato de zinc por vía oral ha normalizado sus niveles séricos con 8 días de tratamiento, produciendo mejoría de la encefalopatía hepática (25,31).

b) Aceleración del tránsito intestinal.

Este objetivo se logra con la utilización de catárticos, pero esta medida no es suficiente para el buen control de la encefalopatía, a pesar de que disminuye la absorción de productos nitrogenados y evita el estreñimiento; el más usado es el hidróxido de magnesio. Su efecto laxante cuando se administra por vía oral se produce de 0.5 a 2 hrs y por vía rectal de 5 a 15 min, posteriores a su administración respectivamente, los enemas deben tener un volumen mínimo de 1000 ml, con el fin de poder extraer la mayor cantidad de materia fecal. Las fibras insolubles en la dieta producen aumento del bolo fecal y aumento del tránsito intestinal (4,30,32).

c) Destrucción de bacterias intestinales.

Se realiza con la utilización de antibióticos no absorbibles,

con la finalidad de esterilizar el colon, suprimiendo bacterias ureasa y proteasa positivas, responsables de la producción de amonio intestinal. Se ha utilizado neomicina, kanamicina, paromicina y tetraciclina. El más ampliamente utilizado es la neomicina a dosis de 3 a 6 gr/día por vía oral o rectal. El tratamiento crónico puede ser tóxico porque se absorbe hasta 10% de la dosis total administrada, puede originar nefrotoxicidad, ototoxicidad, y dentro de otros efectos colaterales enterocolitis estafilocócica, superinfección por monilia y a largo plazo atrofia intestinal y síndrome de mala absorción. (4,30-33).

Se ha señalado que la neomicina y lactulosa tienen eficacia similar, pero no se ha demostrado si tienen efectos sinérgicos. El metronidazol es tan efectivo como la neomicina en el control de la encefalopatía portosistémica, pero no se recomienda su uso a largo plazo por la neurotoxicidad relacionada con la dosis. (33).

Recientemente se ha utilizado la vancomicina en dosis de 2 g/día, en pacientes con encefalopatía hepática portosistémica refractaria a manejo con lactulosa. Su uso oral no parece causar ototoxicidad, porque se considera no absorbible, sin embargo no hay evidencia suficiente para descartar su nefrotoxicidad, por lo que no se puede recomendar su tratamiento a largo plazo a pesar de haberse demostrado su efectividad en el tratamiento de la encefalopatía refractaria a manejo con lactulosa. Otra ventaja de la vancomicina sobre la neomicina es su efectividad al administrarse como medicamento único, mientras que la neomicina es menos eficaz que los enemas de lactosa. (4,34,35,47).

La resección colónica también se ha propuesto como alternativa de la eliminación total de las bacterias de colon en encefalopatía hepática crónica intratable en pacientes con cirrosis terminal, sin embargo la mortalidad post-colectomía es

muy alta, de hasta 50% y además se ha reportado recurrencia de encefalopatía por colonización de intestino delgado hasta seis meses después de la exclusión colónica por ileosigmoidostomía, que ha requerido lavado intermitente de colon, con solución con lactulosa, cada semana, además de neomicina 2g/día.(22). Aunque otros estudios por la morbilidad elevada y recurrencia de encefalopatía portosistémica no recomiendan su uso. (4)

d) Bloqueadores de ureasas intestinales.

Para disminuir la degradación de la urea en el colon se han utilizado inhibidores de la ureasa bacteriana como el ácido acetohidroxámico o la aplicación intravenosa de anticuerpos contra la ureasa, estas alternativas no han sido aplicadas a la clínica, por su alta toxicidad. (4)

II.- INHIBICION DE ABSORCION

Las dietas con alto contenido de fibra vegetal soluble promueven los procesos de fermentación colónica y producen acidificación del pH intestinal con lo cual disminuyen la absorción de amonio, los disacáridos por ser substrato fermentable acidificante actúan de la misma forma. Normalmente los disacáridos naturales como la lactosa son hidrolizados a monosacáridos por disacaridasas intestinales permitiendo su absorción. Su utilización para el tratamiento de encefalopatía hepática se ha propuesto en base a que el 70 a 80 % de la población mundial tienen intolerancia a la lactosa. Los disacáridos sintéticos como el lactitol y la lactulosa, tienen la propiedad al ser administrados de no ser degradados en el intestino delgado por no encontrarse disacaridasas específicas; los disacáridos llegan hasta el colon, donde son metabolizados por la flora bacteriana a metabolitos ácidos como el ácido láctico, acetoacético, acético y ácido fórmico, así la fermentación colónica disminuye el pH fecal 1 ó 2 unidades, que induce a la ionización del amonio en amoníaco, el cual tiene una absorción colónica reducida, en este proceso de fermentación se origina además de ácidos grasos volátiles, metano, hidrógeno y dióxido de carbono, que son los responsables

de la disminución del pH intraluminal. También aumentan la osmolaridad del medio, dando como resultado secreción neta de agua hacia el colon produciéndose así diarrea osmótica ácida. El efecto final es la disminución de la absorción del amonio y aumento en su eliminación, por el efecto catártico inducido por los azúcares. Los efectos colaterales son los propios de la intolerancia a carbohidratos como distensión abdominal, meteorismo y diarrea, también puede presentarse náusea; este síntoma es más común cuando se administra lactulosa, y rara con la lactosa. No debe administrarse simultáneamente antiácidos y disacáridos, puesto que los primeros evitan la acidificación del medio, que es la base del efecto terapéutico de los disacáridos. (30)

Los 3 disacáridos disponibles en clínica: lactosa, lactulosa y lactitol, pueden administrarse por vía oral o rectal en forma de enemas, en el caso de la vía oral el objetivo es inducir 2 a 3 evacuaciones semipastosas al día. La lactosa, es un disacárido compuesto por glucosa y galactosa. Su presentación es en polvo, se administra diluida en agua por vía oral a dosis de 0.5 a 1gr/Kg/día, posteriormente se ajusta a dosis respuesta, hasta obtener 2 a 3 evacuaciones al día. Por vía rectal se utiliza 200 gr. de lactosa en 1 litro de agua tibia (enema al 20 %) cada 6 a 8 hrs. La ventaja de la lactosa en relación con los disacáridos semisintéticos es su bajo costo y la desventaja cuando se administra por vía oral es que se necesita ser deficiente en lactasa. (4,30,33)

La lactulosa es un disacárido derivado de la lactosa, compuesto de galactosa y fructosa. Su presentación es en jarabe (fórmula magistral), de sabor muy dulce. Cada 100 ml contienen 66 gr de lactulosa, 14gr de lactosa y 6gr de galactosa. Su dosis es de 0.6 a 0.8 ml/Kg de jarabe de lactulosa al día, en 2 a 3 tomas, y por vía rectal 200 ml de lactulosa disueltos en 800 ml agua

cada 6 a 8 hrs. Tiene una eficacia de 90%, la mayoría no tiene efectos colaterales con 3 semanas de tratamiento. Pero en 20% de pacientes se ha reportado náusea, flatulencia, dolor abdominal, vómito y diarrea. En casos raros se ha reportado hipernatremia y hemoconcentración por lo que debe monitorizarse cuidadosamente el estado hidroelectrolítico (4,30-33).

El lactitol es un disacárido análogo a la lactosa (sorbitol-galactósido), surgió como alternativa a la lactulosa, es menos dulce sin efectos colaterales. Su presentación es en polvo, la dosis es de 0.5 a 0.75/gr/kg/día. Es mejor tolerado que la lactulosa y tiene su misma eficacia y rapidez de acción (de 24 a 48 hrs por vía oral) aunque no está disponible en el mercado mexicano y es de alto costo en el extranjero (4,30,36).

Por otra parte se han utilizado en forma experimental inhibidores de sucrasa, maltasa y amilasa, enzimas que desdoblan a los disacáridos de la dieta en azúcares simples, bloqueando así la absorción a nivel intestinal de estos disacáridos que pasan a colon son sometidos a fermentación y producen acidificación del pH fecal; aunque se han utilizado para mejorar el control glicémico del paciente diabético, por su mecanismo de acción se han propuesto como tratamiento alternativo de la encefalopatía portosistémica en pacientes cirróticos, tal es el caso de la Valiolamina (AO-128). (4,30)

III. -PROMOVER LA ELIMINACION DEL AMONIO

Una vez que el amonio se encuentra en concentraciones séricas elevadas, se han propuesto tres opciones para promover su eliminación y reducir su neurotoxicidad .

a) La primera consiste en secuestrar en forma endógena el exceso de amonio mediante la utilización de cetóanálogos de ácidos aminados, que podrían transaminarse e incorporar nitrógeno (amonio) en su molécula, disminuyendo los requerimientos de

proteína exógena y optimizando el equilibrio metabólico de nitrógeno. Su principal inconveniente es su costo elevado y que no está disponible comercialmente.

b) La segunda opción hipotética es la activación del metabolismo endógeno del amonio mediante inducción de enzimas clave por la administración de zinc, necesario para la activación de ornitín transcarbamilasa enzima del ciclo de la urea, y para la activación de glutamina sintetasa. Incrementa así la síntesis de urea y disminuye el nivel sérico de amonio(4). Sin embargo sólo se ha demostrado utilidad cuando existe déficit de zinc.(25,31)

c) También se promueve la utilización de una vía alterna de excreción de amonio diferente a la del ciclo de la urea, mediante la administración de benzoato de sodio, que tiene la capacidad de conjugarse con la glicina captando un átomo de nitrógeno, para ser eliminado en la orina en forma de hipurato, disminuyendo la poza metabólica del amonio (4,37,38). Medicamento del cual trataremos posteriormente.

TEORIA UNITARIA

Otras modalidades terapéuticas se han utilizado, sin ningún beneficio como sucede con la Levo-dopa y la Bromocriptina, utilizadas en base a la teoría que propone la existencia de disminución de la transmisión dopaminérgica en la encefalopatía hepática, que sin embargo no ha sido demostrada (1,30-33). Tomando en cuenta la relación anormal de aminoácidos de cadena ramificada/aminoácidos aromáticos, durante nueve años se ha evaluado la eficacia de la administración de aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) o preparaciones enriquecidas con estos aminoácidos por administración intravenosa ó por vía oral, así como la administración de alfa cetoanálogos de BCAA por vía oral en el tratamiento de encefalopatía hepática, por insuficiencia hepática aguda o crónica, pero generalmente no ha sido más efectivo que el placebo para mejorar el estado mental y la

mortalidad con su uso se ha reportado hasta de 40% (33). En el mejor de los casos se reporta eficacia similar a la terapia convencional con lactulosa y neomicina. También se reporta mejoría del estado nutricional de pacientes con hepatopatía crónica con la administración de BCAA (23,33,46). Todos los estudios realizados indican que aunque la administración de preparados de BCAA corrige los niveles anormales de BCAA no mejora las manifestaciones de encefalopatía hepática aguda, crónica o subclínica en forma claramente manifiesta (31,33).

Además aumenta el riesgo de infección cuando se administra en forma intravenosa dada la necesidad de utilizar cateter central (33).

TEORIA DE AUMENTO DE NEUROINHIBICION POR ACIDO GAMAAMINOBUTIRICO

De acuerdo con esta teoría que propone el aumento del tono gabaérgico; se han utilizado antagonistas de receptores benzodiazepínicos que han sido efectivos en algunos casos como flumazenil, que es una imidazobenzodiazepina (RO15-1788 Anexate) selectivo, de alta afinidad. Su absorción oral es rápida (18 min). con concentraciones plasmáticas después de 20 a 90 minutos. Se liga poco a proteínas plasmáticas, su fracción libre es de 54 a 64 %. Su administración intravenosa produce rápida captación tisular, su aclaramiento plasmático también es rápido (16.3 ± 2.8 ml/min/kg) con vida media de 45.7 minutos. En pacientes con cirrosis hepática disminuye el aclaramiento a 4-7ml/min/Kg, con vida media de 75 a 142 min. El flumazenil después de su distribución inicial en el flujo sanguíneo cerebral es captado por la materia gris con alta retención

específica en la corteza cerebral y moderada a nivel de cerebelo, tálamo y ganglios basales. Su biodisponibilidad por vía oral es baja (16%) por extenso metabolismo hepático, primero sufre N-desmetilación y después hidrólisis parcial. Su inicio de acción es rápido (menos de un minuto), 90 a 98% se elimina por orina en 48 a 72 Hrs. El flumazenil desplaza competitivamente los ligandos de receptores de benzodiazepinas (BzR) e interactúa con sitios de unión que tienen la misma densidad y distribución como a los que se une el clonazepam. En menos de cinco minutos revierte los efectos sedativos y amnésicos de agonistas de benzodiazepinas, que se han administrado para procedimientos diagnósticos y premedicación quirúrgica también es efectivo en tratamiento de sobredosis de benzodiazepinas y para revertir su efecto sedante en destete de ventilación mecánica. En la encefalopatía hepática ha producido mejoría en el estado mental en 1 a 2 grados en segundos ó minutos, por lo cual puede ser útil en pacientes con estado temprano de la encefalopatía hepática particularmente en manejo extrahospitalario. Ha sido útil en pacientes con encefalopatía hepática grado IV resistente a terapia tradicional con lactulosa y neomicina, a dosis de 25 mg cada 12 hrs. durante 9 meses sin recurrencia de la encefalopatía hepática. Por lo que se postula que es eficaz y segura su administración a largo plazo. El grado de respuesta es independiente del estado y etiología de la encefalopatía

hepática, parece determinada por los niveles de ligandos de (BzR), tanto endógenos como los provenientes de la dieta. La falta de respuesta al flumazenil indica falta de actividad Bz-like, esto se ha correlacionado con peor pronóstico de la encefalopatía hepática. Por lo tanto el flumazenil tiene cuatro aplicaciones clínicas potenciales en este síndrome. 1) Puede revertir los efectos de Bz exógenas y endógenas. 2) Estos agentes pueden permitir que pacientes con encefalopatía hepática potencialmente reversible y por lo tanto con mejor pronóstico sean identificados. 3) Por vía intravenosa puede ser útil en un intento para optimizar la función cerebral como parte de la terapia de apoyo en insuficiencia hepática fulminante ó como preparación para trasplante hepático. 4) Finalmente puede ser útil por vía oral en el tratamiento ambulatorio de encefalopatía hepática. (33) Aunque otros estudios señalan su utilidad sólo en encefalopatía hepática desencadenada por sobredosis de sedantes (4,5,31).

UTILIZACION DE BENZOATO DE SODIO EN ENCEFALOPATIA HEPATICA.

Respecto al medicamento evaluado en nuestro estudio, tenemos que el benzoato de sodio (C_6H_5COOH) es la forma de sal sódica del ácido benzoico. Se presenta como un polvo granular, blanco, estable, de sabor dulce y algo astringente. Puede ser generado a nivel intestinal por bacterias que metabolizan el ácido quínico, que es constituyente de diversas frutas incluyendo la cereza, la ciruela, el arándano, el chabacano, la manzana, el durazno, y además la canela y el clavo.

Se ha utilizado ampliamente en la industria alimenticia por

su efecto antimicrobiano, su pH de acción óptimo es de 2.5 a 4.0. Cuando se le usa como conservador la concentración varía entre 0.05 y 0.1 % , que equivale a 3-7 mM/l de benzoato de sodio. Una persona que habita en zonas urbanas consume de 0.5 a 1 gr de benzoato de sodio al día (38,39).

Puede ser administrado por vía oral, intravenosa ó peritoneal. Su principal vía de metabolismo es la conjugación con la glicina a nivel hepático, el compartimento celular es la matriz mitocondrial; la fuente de energía para la síntesis de hipurato depende de la hidrólisis del ATP exógeno ó de sustratos oxidables como el glutamato, el glicerol-3-fosfato, el 2-oxoglutarato, el piruvato ó el citrato. Se consume 53 nmol de ATP/min/mg de proteína. Esto representa la formación de 26.5 nmol de ácido hipúrico por cada miligramo de proteína, donde por cada molécula de hipurato se consumen dos moléculas de ATP. El proceso requiere además consumo de oxígeno; las enzimas que participan en la síntesis de hipurato son la benzoyl-CoA-sintetasa, la glicina-n-acetiltransferasa y la benzoyl-CoA-hidrolasa. El paso limitante es la disponibilidad de coenzima A y de glicina, en el caso de la primera depende de la actividad de la vía de la beta-oxidación. Así el benzoato de sodio se combina con CoA formando benzoyl-CoA, la adición de glicina al benzoyl-CoA (con lo que también se depleta este aminoácido) lleva a la síntesis de ácido hipúrico el cual sale de las mitocondrias para ser eliminado por vía renal. Normalmente el ser humano

excreta hasta un gramo de hipurato al día. Después de la administración oral de 10 gr de benzoato de sodio a las 6 hrs. 86.8% se ha convertido en hipurato, su depuración renal es 5 veces superior a la filtración glomerular. En pacientes con uremia la excreción urinaria de hipurato es similar a la de sujetos sanos (38). Las pruebas de funcionamiento hepático, renal, tiroideo y hematopoyético no se ven afectadas por la administración de benzoato de sodio (38,40).

El benzoato de sodio por ser una vía alterna de eliminación de amonio plasmático se ha utilizado satisfactoriamente en pacientes con deficiencia congénita de algunas enzimas del ciclo de la urea, como carbamilfosfosintetasa a dosis de 8.25 gr/día. En deficiencia de argininosuccinatosintetasa junto con la administración de arginina; así como en deficiencia de ornitintrancarbamilasa a dosis de 0.25 gr/Kg/Día. La intoxicación con benzoato de sodio es muy rara y sólo se ha visto con niveles plasmáticos superiores a 80 mg/dl. En forma ocasional con la administración intravenosa de 0.25 gr/Kg se ha observado vómito y letargia que desaparecen en las primeras 12 hrs. de haber suspendido el medicamento (40).

La introducción del benzoato de sodio al tratamiento de la encefalopatía hepática portosistémica se realizó en 1986 por Mendenhall, quien lo utilizó en 8 pacientes con encefalopatía portosistémica grado I y II durante 7 días en dosis de 10 gr/día y encontró mejoría del estado mental en 5 pacientes mayor que

con terapia habitual con dieta y neomicina ó dieta y lactulosa, en los otros 3 pacientes la mejoría en el estado mental fué similar a la obtenida con la terapia habitual. El índice de encefalopatía hepática mejoró notablemente en 7 de los 8 pacientes, y los niveles de amonio sérico disminuyeron importantemente (41).

El Dr. Misael Uribe y Col. del Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán han demostrado en tres estudios controlados que el benzoato de sodio tiene eficacia similar a lactulosa y lactitol en el tratamiento de encefalopatía hepática portosistémica hiperamonémica grados I y II, pero el benzoato de sodio es mejor tolerado, sin efectos colaterales detectados, como la diarrea presente en 33% de pacientes tratados con lactulosa, además el costo del benzoato de sodio es 10% del correspondiente a disacáridos, por lo que la relación costo/beneficio favorece al benzoato de sodio. Por lo tanto el benzoato de sodio es una alternativa segura, cómoda y eficaz en el tratamiento de la encefalopatía hepática portosistémica (4,17,42,43). Su presentación es en jarabe al 8% y las dosis recomendadas son de 100 mg/Kg/día, por vía oral. Lo cual equivale a 80 ml de jarabe al día dividido en dos a tres tomas junto con los alimentos (4,17).

En modelos experimentales se reporta aumento de mortalidad, potenciación de la toxicidad de amonio e inhibición de la oxidación de ácidos grasos después de la administración aguda de altas dosis de benzoato de sodio a ratas normales. Sin embargo otro estudio en el que se administró 500 mg/Kg/día de benzoato de sodio a ratas normales y cirróticas durante una semana, no mostró estas alteraciones, en las ratas cirróticas el amonio sérico disminuyó significativamente, además aumentó la excreción de hipurato urinario. Por lo que la administración crónica de benzoato de sodio parece ser una alternativa útil y segura para promover la excreción de nitrógeno como hipurato en

ratas cirróticas hiperamonémicas (44). Pero en humanos las dosis utilizadas son mucho menores y no se han reportado complicaciones graves con su uso. En pacientes con Cirrosis Hepática podría esperarse aumento del síndrome de retención hídrica por el componente de sal sódica del ácido benzoico, lo cual no se observa quizá porque las dosis utilizadas contienen menos de 3 gr de sodio/día (38). Sólo se ha reportado un caso de anafilaxia a benzoato de sodio relacionado con la ingestión de mostaza y queso que lo contenían como conservador. Se caracterizó por urticaria, angioedema y asma bronquial (45).

ESTADO ACTUAL EN EL TRATAMIENTO DE ENCEFALOPATIA HEPATICA.

En vista de que la fisiopatogenia de la encefalopatía hepática aún no se conoce por completo debido a la multiplicidad de anormalidades metabólicas que acompañan a la insuficiencia hepática es difícil discriminar entre las disfunciones que están causalmente relacionadas con la encefalopatía hepática y las que son epifenómenos, sin embargo parece tener un origen multifactorial.

Los mecanismos patogénicos propuestos tienen un impacto significativo en el desarrollo de modalidades terapéuticas para el tratamiento de este síndrome. Aunque se han descrito alteraciones en las concentraciones plasmáticas de aminoácidos, de ácidos grasos libres y otros metabolitos citotóxicos como fenol y mercaptanos así como alteraciones en neurotransmisores, su papel etiopatogénico en la encefalopatía hepática no está totalmente determinado.

Las evidencias preponderantes señalan alteraciones en dos sistemas:

El metabolismo del amonio y la neurotransmisión gabaérgica como principales contribuidores a la patogénesis de la encefalopatía hepática.

Los tratamientos con efectos inespecíficos como antibióticos y disacáridos por su misma inespecificidad se asocian a efectos colaterales comentados previamente. Por esto la utilización de fármacos como el benzoato de sodio cuyo mecanismo de acción no sólo consiste en derivar amonio vía urinaria en forma de hipurato, sino que también podría tener capacidad potencial de disminuir la concentración de glicina y amonio en líquido cefalorraquídeo, y por sus características de fácil administración, por cualquier vía, sin efectos colaterales serios, tolerable a largo plazo, de bajo costo y con eficacia comprobada en tratamiento de encefalopatía hepática grados I y II hacen más cómodo y seguro su empleo. En estos pacientes su eficacia es similar a los disacáridos lactulosa y lactitol (17,42,43).

Por no contar aún con un tratamiento ideal para encefalopatía hepática grados III y IV y habiendo comprobado que el benzoato de sodio es útil por vía oral en encefalopatía hepática grados I y II con efectividad de 66% comparado con 57% de lactitol (43), mientras que con los enemas de disacáridos se ha encontrado efectividad de 85 a 90% (30,32), se decidió conocer si con la asociación de benzoato de sodio más enemas de lactosa se obtendría mayor beneficio terapéutico en encefalopatía hepática grados III y IV.

B) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente se sabe que los disacáridos constituyen la medida terapéutica individual más eficaz en el tratamiento de encefalopatía hepática. La lactosa administrada por enemas tiene una eficacia de 87.5%, administrada por vía oral su eficacia es incierta, dado que depende del grado de intolerancia que el paciente tenga a la lactosa, lo cual ocurre en 73 a 75% de la población general (1,4,30,32,33), en los pacientes que no presentan intolerancia a la lactosa, la dosis a administrar suele ser muy alta, no exenta de los efectos colaterales atribuibles a disacáridos, como es la deshidratación hipernatémica, náusea, diarrea, meteorismo y dolor abdominal. La lactulosa y el lactitol tienen efectividad tanto por vía oral como por enemas de 85 a 90% (30,32), la lactulosa es de sabor muy dulce y en 33% de pacientes se presenta diarrea a dosis terapéuticas (43); el jarabe de lactitol es el tratamiento de elección puesto que sus efectos colaterales son mínimos, pero tanto la lactulosa como el lactitol son de costo elevado y no disponibles en el mercado mexicano (4).

Por otra parte se ha demostrado que el benzoato de sodio tiene eficacia terapéutica similar a lactulosa y lactitol por vía oral en pacientes con encefalopatía hepática grados I y II y además es mejor tolerado (17,42,43).

Por tal motivo se propone la realización de un estudio para valorar la eficacia terapéutica de enemas de lactosa más benzoato de sodio en la encefalopatía hepática grados III y IV con el objeto de establecer un tratamiento de mayor utilidad terapéutica y de bajo costo.

CD JUSTIFICACION

Dado que la Cirrosis Hepática es uno de los 5 padecimientos más frecuentes, motivo de ingreso a los servicios de Medicina Interna en este hospital; y la encefalopatía hepática es una de las complicaciones más frecuentes, que aumenta la estancia hospitalaria y la mortalidad en estos pacientes, y ante los buenos resultados obtenidos con el benzoato de sodio en encefalopatía hepática grados I y II, nos proponemos evaluar la utilidad del benzoato de sodio combinado con enemas de lactosa en encefalopatía hepática grados III y IV.

DD HIPOTESIS:

a) HIPOTESIS NULA: La combinación de benzoato de sodio y enemas de lactosa es tan eficaz como la administración de sólo enemas de lactosa en el tratamiento de la encefalopatía hepática grados III y IV.

b) HIPOTESIS ALTERNA: La combinación de benzoato de sodio más enemas de lactosa es más eficaz, que la administración de sólo enemas de lactosa en el tratamiento de la encefalopatía hepática grados III y IV.

E) OBJETIVOS:

1) Objetivo general:

Conocer la eficacia terapéutica del benzoato de sodio más enemas de lactosa, comparado contra sólo enemas de lactosa en pacientes con Cirrosis hepática y encefalopatía hepática crónica agudizada grados III y IV.

2) Objetivos secundarios:

- a) Conocer que efectos indeseables se presentan con los medicamentos administrados.
- b) Observar las modificaciones de los niveles de amonio plasmático y su repercusión clínica

II.- MATERIAL Y METODO

Se trata de un estudio longitudinal, prospectivo, experimental, doble ciego con asignación aleatoria.

Se estudiarán 40 pacientes hospitalizados en la unidad 108 del Hospital General de México SSA, referidos por el Servicio de Urgencias en quienes se estableció el diagnóstico de Cirrosis Hepática en base a historia clínica y exámenes de laboratorio a saber:

a) Síndrome de insuficiencia hepatocelular.-Se valoró presencia de telangiectasias, ictericia intrahepática y hepatomegalia.

b) Síndrome de insuficiencia hepatovascular.-Se valoró presencia de ascitis, red venosa colateral, historia de sangrado de tubo digestivo alto y esplenomegalia.

c) Antecedentes epidemiológicos.

d) Pruebas de funcionamiento hepático alteradas: transaminasa glutámico-oxalacética, transaminasa glutámico-pirúvica, bilirrubinas totales, bilirrubina directa, proteínas totales, albúmina sérica, fosfatasa alcalina y tiempo de protrombina.

Con estos parámetros se valoró la insuficiencia funcional hepática de acuerdo con la Clasificación de Child-Pugh.

No se realizó biopsia hepática porque los pacientes persistieron con tiempos de coagulación prolongados.

LOS CRITERIOS DE INCLUSION fueron:

a) Pacientes de ambos sexos.

b) Edad de 30 a 75 años.

c) Con encefalopatía hepática portosistémica aguda grados III y IV, en base a los criterios de Conn (5).

LOS CRITERIOS DE EXCLUSION fueron:

a) Presencia de síndrome de retención hídrica de etiología renal, cardíaca, ó síndrome hepatorenal.

b) Enfermedad degenerativa del sistema nervioso central.

c) Sangrado activo de tubo digestivo alto.

d) Presencia de Hipertensión Arterial ó Diabetes Mellitus.

- e) Desequilibrio hidroelectrolítico grave: (Na > de 180mEq/l ó < de 130 mEq/l, y K > 5.5 mEq/l ó < 3.5 mEq/l).
- f) Presencia de ascitis a tensión.

LOS CRITERIOS DE ELIMINACION fueron:

- a) Aparición de las siguientes causas perpetuantes de encefalopatía hepática: sangrado de tubo digestivo alto, infecciones agudas de vías respiratorias, infecciones de vías urinarias, septicemia ó infección del SNC.
- b) Aparición de desequilibrio hidroelectrolítico grave: Na > de 150 mEq/l ó < de 130 mEq/l, ó K < de 3.5 mEq/l ó > de 5.5 mEq/l.

Asignación de tratamiento

Se utilizó una tabla de números aleatorios y sobres cerrados, no visibles a contraluz, para asignar tratamiento inmediatamente despues de evaluar a cada paciente que cumpliera con los criterios de inclusión.

Tratamientos

Todos los pacientes recibieron tratamiento con enemas de lactosa (200 grs. disueltos en un litro de agua) administrados cada 8 hrs. Se manejaron dosis exactas hasta que el paciente recuperó el estado de alerta ó durante una semana.

GRUPO A: Además de los enemas de lactosa recibió tratamiento a base de benzoato de sodio en solución al 8% contenido en un frasco de 300 ml etiquetado como Tx. A, a dosis de 30 ml cada 8 hrs. (7.2 gr./día) administrado por sonda nasogástrica.

GRUPO B: Aparte de los enemas de lactosa recibió tratamiento con placebo de color, consistencia y sabor similar a benzoato de sodio, contenido en frascos idénticos etiquetados como Tx.B. y administrado a la misma dosis y por la misma vía que el benzoato de sodio. Ambos elaborados por laboratorio farmacéutico.

La identificación de benzoato de sodio como Tx.A y el placebo como Tx.B se realizó al evaluar los resultados.

Al inicio del estudio la administración de benzoato de sodio ó placebo se realizó por sonda nasogástrica, instalada en el servicio de Urgencias como parte del manejo inicial, ya que en todos los pacientes hubo evidencia de sangrado de tubo digestivo alto ó sospecha del mismo por inestabilidad hemodinámica, una vez que los pacientes fueron capaces de cooperar para la administración de medicamentos por vía oral, la sonda fué retirada y la administración del medicamento continuó por vía oral, para evitar en lo posible la influencia de esta variable en la persistencia del sangrado de tubo digestivo alto.

Evaluación clínica

Cada paciente fué evaluado diariamente por 2 médicos durante 7 días de acuerdo al formulario del Índice de encefalopatía hepática portosistémica (IEPS) evaluando los parámetros siguientes:

- A) Estado mental.
- B) Asterixis.
- C) Prueba de conexión numérica.
- D) Nivel de amonio sérico.

El electroencefalograma (EEG) que forma parte del IEPS no se realizó. Cada parámetro se calificó en escala de 0 a 4, de acuerdo con la severidad de la encefalopatía y con sus valores se realizó la siguiente ecuación: $3(A)+B+C+D$

24

modificada de la original porque no contiene el quinto parámetro (EEG), por lo que el valor máximo es 24.

El IEPS se expresa como el cociente del valor observado sobre el valor máximo. Y por lo tanto el índice de mayor gravedad es 1 y el mínimo que corresponde al estado de alerta es 0.

Las variaciones en la retención hídrica se evaluaron por cambios en peso corporal a las 48 hrs. y 7 días de tratamiento, ya que no fué posible registrar el peso del paciente a su ingreso, porque sus condiciones clínicas no lo permitieron.

Exámenes de laboratorio

A todos los pacientes se les realizó al inicio y final del estudio además de las pruebas de funcionamiento hepático (transaminasa glutámico-oxalacética, transaminasa glutámico-pirúvica, bilirrubinas totales, bilirrubina directa, proteínas totales, albúmina sérica, fosfatasa alcalina y tiempo de protrombina), biometría hemática completa, glucosa plasmática, urea y creatinina séricas, electrolitos séricos (Na, K, Cl), y examen general de orina

Determinación de amonio sérico

Las determinaciones basales se realizaron al ingreso del paciente ó dentro de las primeras 12 hrs. de estancia hospitalaria. Posteriormente a las 24,48,72 hrs. y 7 días en todos los pacientes. La muestra sanguínea se analizó dentro de los primeros 30 minutos de haber sido obtenida, mediante un método enzimático a base de glutamato deshidrogenasa (Sigma chemical Co.). Todas las muestras fueron procesadas y analizadas por una misma persona en el Laboratorio Central del Hospital General de México SSA.

Análisis estadístico

Para la evaluación de resultados se utilizaron métodos estadísticos paramétricos y no paramétricos dependiendo de su naturaleza, estableciendo el nivel de significancia en 0.05 y prueba de t de Student.

Ética

En todos los pacientes se solicitó la autorización por escrito del familiar del paciente para su inclusión en el estudio.

III.-RESULTADOS

Se evaluaron 40 pacientes referidos a la unidad 108 del Hospital General de México SSA. durante un lapso de 12 meses. Fueron divididos en 2 grupos. Del GRUPO A se eliminaron 13 pacientes por reactivarse el sangrado de tubo digestivo alto, 10 en las primeras 6 hrs. de tratamiento y 3 dentro de las primeras 48 hrs. Del GRUPO B se eliminaron 11 pacientes, 10 por reactivación de sangrado de tubo digestivo alto en primeras 24 hrs. de tratamiento y 1 por infección de vías urinarias. al quinto día de tratamiento. Los pacientes eliminados por sangrado de tubo digestivo caracterizado por hematemesis ó melena. habían ingresado al servicio de Urgencias por este motivo. la estabilización hemodinámica y control médico del episodio de sangrado hizo posible su inclusión en el estudio, pero posteriormente presentaron reactivación del sangrado en el lapso de tiempo indicado. Al ser eliminados no se continuó con el registro de su evolución, ya que no fué objetivo de este estudio. y continuaron con las medidas habituales de tratamiento en el servicio. Fallecieron 3 pacientes del GRUPO A y 1 paciente del GRUPO B como complicación de sangrado de tubo digestivo alto.

Concluyeron el estudio del GRUPO A 7 pacientes. 4 de sexo femenino y 3 de sexo masculino con un promedio de edad de 58.8 ± 4.97 años y del GRUPO B 9 pacientes, 3 de sexo femenino y 6 de sexo masculino con un promedio de edad de 58.2 ± 4.3 años.

Las características clínicas de ambos grupos se describen en las tablas I y II.

Los antecedentes epidemiológicos de alcoholismo fueron similares en ambos grupos (Tabla I y II).

El grado de insuficiencia hepática fué similar en ambos grupos de acuerdo a la clasificación de Child-Pugh. Se encontró 1 paciente grado B en ambos grupos; 6 y 8 pacientes grado C en el GRUPO A y GRUPO B respectivamente.

El grado de encefalopatía fué de III en 5 pacientes de ambos grupos, y de IV en 2 pacientes del GRUPO A y 4 del GRUPO B.

Los exámenes de laboratorio fueron similares en ambos grupos al inicio del estudio, a excepción de los niveles de bilirrubinas, que fueron más altos en el GRUPO B: B.T. 7.15 ± 2.5 mg/dl, B.D. 4.9 ± 2.29 mg/dl, en comparación con el GRUPO A, cuyos niveles séricos fueron: B.T. 3.87 ± 0.93 mg/dl y B.D. 2.23 ± 0.65 mg/dl. (Tabla III y IV).

Las determinaciones de biometría hemática, glucosa plasmática, urea y creatinina séricas, electrolitos séricos, (Na, K, Cl), transaminasa glutámico-oxalacética, transaminasa glutámico-pirúvica, bilirrubinas totales, bilirrubina directa, proteínas totales, albúmina sérica, fosfatasa alcalina y tiempo de protrombina no tuvieron cambios significativos al finalizar el estudio en ambos grupos.

La determinación promedio de sodio sérico en el GRUPO A fué: 137.8 ± 0.78 y 137.6 ± 0.44 basal y final respectivamente. En el GRUPO B fueron: 134.5 ± 2.4 y 135.4 ± 1.28 . (Tabla III y IV).

En la evaluación de los parámetros del índice de encefalopatía hepática encontramos lo siguiente: (Tabla V)

El estado mental en el GRUPO A presentó un promedio de 3.25 ± 0.16 al inicio, 0.57 ± 0.20 a las 72 hrs. y 0.14 ± 0.14 a los 7 días. Lo que representa 82.4% de mejoría en el estado mental a las 72 hrs. y 95.7% a los 7 días. Estadísticamente significativo ($p < 0.0001$).

En el GRUPO B el valor promedio del estado mental fué 3.44 ± 0.17 al inicio, 1.11 ± 0.48 a las 72 hrs. y 0.43 ± 0.43 a los 7 días. Lo que representa una mejoría de 67.73% del estado mental a las 72 hrs. y de 87.5% a los 7 días. Estadísticamente significativo ($p = 0.0003$).

En ambos grupos el estado mental mejoró considerablemente a las 72 hrs. y la mejoría fué mayor en el GRUPO A que en el GRUPO B (figura 1 y 2).

La asterixis en el GRUPO A tuvo un valor promedio de 3.25 ± 0.16 al inicio, 0.57 ± 0.20 a las 72 hrs. y 0.14 ± 0.14 a los 7 días. Con 82.46 % de mejoría a las 72 hrs. y de 95.7% a los 7 días. Estadísticamente significativo ($p < 0.0001$).

En el GRUPO B el valor promedio de asterixis fué 3.44 ± 0.17 al inicio, 1.22 ± 0.49 a las 72 hrs. y 0.43 ± 0.43 a los 7 días. Lo que representa una mejoría de 64.5% a las 72 hrs. y 87.5% a los 7 días. Estadísticamente significativo ($p = 0.0003$).

La mejoría de asterixis también fué mayor en el GRUPO A que en el GRUPO B (figura 1 y 2).

En el GRUPO A el valor promedio de la prueba de conexión numérica (PCND) al inicio fué 3.75 ± 0.16 al inicio, 0.57 ± 0.20 a las 72 hrs. y 0.28 ± 0.18 a los 7 días. Con una mejoría de 84.6% a las 72 hrs. y 95.7% a los 7 días. Estadísticamente significativo ($p < 0.0001$).

En el GRUPO B el valor promedio de la PCN fué 4.0 al inicio, 1.22 ± 0.49 a las 72 hrs. y 0.83 ± 0.65 a los 7 días. Con mejoría de 69.5% a las 72 hrs. y 79.25% a los 7 días. Estadísticamente significativo ($p = 0.0003$).

La mejoría en la PCN, también fué mayor en el GRUPO A, sin embargo la gravedad inicial fué mayor en el GRUPO B (figura 1 y 2).

En el GRUPO A el valor promedio de la concentración sérica de amonio fué 193.37 mg/dl al inicio, 131.71 mg/dl a las 72 hrs. y 121 mg/dl a los 7 días. Con una disminución del 31.89% a las 72 hrs. y 37.43% a los 7 días.

En el GRUPO B el valor promedio de la concentración sérica de amonio fué 241mg/dl al inicio, 160mg/dl a las 72 hrs. y 149.89mg/dl a los 7 días. lo que representa una disminución de 33.65% a las 72 hrs. y 37.83% a los 7 días, que fué estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

Prácticamente hubo el mismo porcentaje de disminución de amonio sérico en el GRUPO A como en el GRUPO B a los 7 días. (figura 3).

En cuanto a la escala de amonio encontramos en el GRUPO A un valor promedio de 3.25 ± 0.25 al inicio, 2.43 ± 0.42 a las 72 hrs. y 2.40 ± 0.57 a los 7 días.

En el GRUPO B el valor promedio de la escala de amonio fue 3.77 ± 0.14 al inicio, 2.44 ± 0.52 a las 72 hrs. y 2.57 ± 0.36 a los 7 días.

A pesar de ser mayor el valor promedio de la escala de amonio en el GRUPO B al inicio, a las 72 hrs. los dos grupos tienen la misma disminución, pero a los 7 días se mantiene la disminución de la hiperamonemia en el GRUPO A mientras que en el GRUPO B aumenta (figura 3).

En el GRUPO A el valor promedio del índice de encefalopatía hepática portosistémica (IEPS) fue 0.83 ± 0.33 al inicio, 0.22 ± 0.52 a las 72 hrs. y 0.11 ± 0.42 a los 7 días.

En el GRUPO B el valor promedio del (IEPS) fue 0.90 ± 0.34 al inicio, 0.34 ± 0.10 a las 72 hrs. y 0.17 ± 0.04 a los 7 días.

No hubo diferencia significativa en el IEPS basal entre los GRUPOS A y B y la mejoría fue similar en ambos grupos (figura 4).

Después de 7 días de evaluación se encontró aumento de peso en 3 pacientes de cada grupo; con aumento de peso promedio de 600 gr. en el GRUPO A y 1000 gr. en el GRUPO B.

IV. - DISCUSION

A pesar de que los pacientes evaluados en ambos grupos tuvieron insuficiencia hepática importante, 87.5% clasificados como tipo C de acuerdo a la clasificación de Child-Pugh, la mejoría de la encefalopatía hepática fué notoria en ambos grupos. Con recuperación del estado de alerta en 44.5 hrs. promedio en el GRUPO A y de 45 hrs. en el GRUPO B.

Con disminución de la intensidad de la encefalopatía al final del estudio de 3.11 grados en el GRUPO A y de 2.95 grados en el GRUPO B. La mejoría puede atribuirse al tratamiento intensivo con enemas de lactosa que, como se comentó previamente, es un sustrato fermentable por bacterias colónicas que incrementan la producción de ácidos orgánicos, metano, hidrógeno y dióxido de carbono, conduciendo a acidificación del pH intraluminal, y en consecuencia a reducción en la producción y absorción de amonio. Sin embargo el grado de mejoría, aunque sin significancia estadística, tiende a ser mayor con benzoato de sodio (BS), lo que sugiere que hay un sinergismo entre ambos tratamientos relacionado con el mecanismo de acción del BS, este mecanismo se basa en la eliminación de amonio por su derivación metabólica vía hipurato urinario, y quizá por otros mecanismos de acción no conocidos como su probable efecto depletor de glicina, conocido aminoácido neurodepresor (4).

En ambos grupos el cuarto parámetro del IEPS (amonio sérico) se modificó en menor proporción que los parámetros clínicos (estado mental, asterixis, prueba de conexión numérica) disminuyendo su severidad en casi un grado (GRUPO A : 0.85 grado, GRUPO B : 1.2 grado).

La disminución moderada de las concentraciones séricas de amonio y su poca correlación con la mejoría de los parámetros clínicos puede explicarse, tanto por factores variables en cada paciente, como la producción de amonio por la contracción muscular, la tolerancia diferente al amonio en cada paciente, alteración en la compartimentalización de amonio - resultante de cambios de pH sanguíneo y estado electrolítico-, magnitud de cortocircuitos portosistémicos, sugestivos de ser extensos en nuestros pacientes, ya que todos cursaron con hiperamonemia severa y persistieron con hiperamonemia a pesar de la recuperación de la encefalopatía hepática. Ello es explicable precisamente por la tolerancia de estos pacientes con hepatopatía crónica a niveles elevados de amonio en plasma y en SNC, los cuales al llegar a un umbral de tolerancia presentan una alta sensibilidad a variaciones mínimas en los niveles de amonio plasmático y en sistema nervioso central, lo que los hace susceptibles a desarrollar encefalopatía hepática ante mínimos factores precipitantes (33). O bien a la teoría ampliamente conocida que sostiene, que las alteraciones en el estado de conciencia no se correlacionan con las concentraciones de amonio en sangre, ya que puede haber como lo aceptan otros autores, un mayor número de agentes implicados en el desarrollo de encefalopatía hepática ya comentados (aumento de: aminoácidos aromáticos, falsos neurotransmisores, ácidos grasos de cadena corta, mercaptanos, metabolitos de serotonina, y de neuroinhibición gabaérgica) y sobre alguno o algunos de ellos pudiera actuar el benzoato de sodio, para explicarse la desproporción entre la mejoría clínica y el moderado descenso de amonio sérico, que se esperaba fuera de mayor significancia dada su farmacodinamia propuesta.

El aumento de peso por probable retención hídrica se presentó en el mismo número de pacientes en ambos grupos, y fué menor en el grupo tratado con enemas de lactosa más benzoato de sodio, y ya que no hubo modificaciones de sodio sérico en ambos grupos, aquella fué isosmótica y no diferente del grupo control, lo que sugiere que no hay un efecto importante de retención de sodio en pacientes con EPS aguda grados III y IV tratados con benzoato de sodio.

Por otra parte, a pesar de que los pacientes eliminados al inicio del estudio por sangrado de tubo digestivo alto ingresaron al hospital por esta misma complicación, la administración de benzoato de sodio por sonda nasogástrica representa un riesgo para que ésta se presente, y aunque no se diseñó el estudio para evaluar este incidente, mientras no se tenga una investigación confiable es de desearse la administración de este producto por otra vía diferente a la oral para con ello, añadir un recurso más a la ya amplia variedad terapéutica que para el manejo de la encefalopatía hepática portosistémica existe.

V.-CONCLUSIONES

Con los resultados de este trabajo podemos concluir que la combinación benzoato de sodio más enemas de lactosa es ligeramente más efectiva que el uso de sólo enemas de lactosa en el tratamiento de la encefalopatía hepática grados III y IV, con mejoría de la encefalopatía de 87.65 % con lactosa más benzoato de sodio y de 81.12 % con solo lactosa, no existiendo diferencia estadísticamente significativa al comparar la respuesta terapéutica de ambos tratamientos.

Por lo que la combinación de benzoato de sodio más enemas de lactosa puede ser útil en aquellos pacientes que conserven la tolerancia a la vía oral como en encefalopatía hepática grado III, mientras que en pacientes con encefalopatía hepática grado IV, su uso plantea el inconveniente de un probable aumento en el riesgo de sangrado de tubo digestivo alto por la necesidad de utilizar sonda nasogástrica para su administración; por lo que en estos pacientes los enemas de lactosa son una medida terapéutica más segura, aunque no es el tratamiento ideal por sus efectos colaterales comentados previamente.

Como no existen estudios previos que evalúen la utilidad terapéutica de benzoato de sodio en encefalopatía hepática grados III y IV, no pudo diseñarse un estudio que comparara su eficacia como medicamento único. Nuestros resultados son un precedente para que estudios posteriores valoren el riesgo/beneficio de su utilización en encefalopatía hepática

grados III y IV como medicamento único, aunque lo ideal sería que pudiera administrarse por vía intravenosa, como se ha realizado en encefalopatía hepática hiperamonémica en pacientes con deficiencia congénita de enzimas del ciclo de la urea. Aunque esta presentación no está disponible en el mercado mexicano, como sucede con los disacáridos lactulosa y lactitol.

Nosotros no observamos retención hídrica importante en los pacientes tratados con benzoato de sodio después de 7 días de tratamiento. Estos resultados deberán ser confirmados en estudios clínicos subsecuentes con mayor número de pacientes.

A N E X O S

TABLA I
CARACTERISTICAS CLINICAS DEL GRUPO A

No.	SEXO	EDAD (años)	TIPO CIRROSIS	INSUFICIENCIA HEPATOCELULAR	HIPERTENSION PORTAL	GRADO ENCEFALOPATIA	CLASIFICACION CHILD-PUGH
1	F	43	alcohólica	1,2	3,4	IV	C
6	M	75	alcohólica	1,2	3,4	III	C
8	F	49	alcohólica	1,2	3,4	III	C
10	F	75	idiopática	1,2,7	3,4	IV	C
16	F	62	idiopática	1,2	3,4	III	C
17	M	65	alcohólica	1,2	5	III	C
20	M	49	alcohólica	1		III	B

TABLA II
CARACTERISTICAS CLINICAS DE GRUPO B

NO.	SEXO	EDAD años	TIPO CIRROSIS	INSUFICIENCIA HEPATOCELULAR	HIPERTENSION PORTAL	GRADO ENCEFALOPATIA	CLASIFICACION CHILD PUGH
2	M	59	alcohólica	1,2	3,4	IV	C
3	M	59	alcohólica	1		III	B
5	F	47	alcohólica	1,2	3,4	III	C
9	M	31	alcohólica	1,2,6	3,4	III	C
11	F	75	idiopática	1,2	3,4	IV	C
12	M	71	alcohólica	1,2	3,4	IV	C
15	M	67	alcohólica	1,2	3,4	IV	C
18	F	62	idiopática	1,2	3,4	III	C
19	M	65	alcohólica	1,2	5	III	C

1. telangiectasias, 2. ictericia, 3. ascitis, 4. red venosa colateral
5. esplenomegalia, 6. hepatomegalia, 7. hepatomegalia dolorosa

TABLA III

VALORES PROMEDIO DE LOS EXAMENES DE LABORATORIO DEL GRUPO A

EXAMEN DE LABORATORIO	promedio basal	error estandar	promedio final	error estandar
Hb gr/dl	10.6	0.1	12.4	1.1
Hto ml/dl	30.5	1.3	35.3	2.7
leucocitos x mm ³	7912.0	5.6	8300.0	1.3
B.T. mg/dl	3.9	0.9	4.5	1.3
B.D. mg/dl	2.2	0.7	3.3	1.3
Proteinas Totales gr/dl	6.1	0.2	6.1	0.2
Albúmina gr/dl	2.3	0.2	2.2	0.1
T.G.O U/ml	50.7	4.9	48.5	6.9
T.G.P U/ml	41.3	7.6	38.0	9.0
F.A U.I.	81.5	8.3	79.2	10.8
Sodio mEq/L	137.8	0.8	137.6	0.4
Potasio mEq/L	3.7	0.2	3.5	0.1
Cloro mEq/L	104.8	2.1	108.2	2.7
Glucosa mg/dl	154.7	21.8	105.6	10.6
Urea mg/dl	44.7	9.5	54.5	19.2
Creatinina (mg/dl)	1.0	0.2	1.2	0.3
Tiempo (seg) Protrombina	18.2	1.4	17.8	0.7

Tiempo de protrombina testigo: 11 seg

TABLA IV
VALORES PROMEDIO DE LOS EXAMENES DE LABORATORIO DEL GRUPO B

EXAMEN DE LABORATORIO	promedio basal	error estandar	promedio final	error estandar
Hb gr/dl	11.2	1.0	10.5	1.1
Htc ml/dl	33.2	3.1	31.1	9.5
leucocitos x mm ³	10400.0	1.5	9928.0	1.9
B.T. mg/dl	7.1	2.5	6.7	8.3
B.D. mg/dl	4.9	2.3	4.0	1.2
Proteinas Totales gr/dl	6.4	0.4	6.0	0.3
Albúmina gr/dl	2.3	0.1	2.2	0.01
T.G.O U/ml	63.1	10.8	53.7	8.3
T.G.P U/ml	31.5	5.2	29.7	4.1
F.A U.I.	81.4	6.3	96.3	10.8
Sodio mEq/L	134.5	2.4	135.4	1.3
Potasio mEq/L	4.0	0.2	3.7	0.2
Cloro mEq/L	105.3	1.8	105.1	1.2
Glucosa mg/dl	127.0	1.6	99.4	7.7
Urea mg/dl	75.6	16.1	82.0	10.35
Creatinina (mg/dl)	1.5	0.3	1.2	0.3
Tiempo (seg) Protrombina	19.2	12.6	18.1	2.0

Tiempo de protrombina testigo: 11 seg

TABLA V

PARAMETROS VALORADOS DEL INDICE DE ENCEFALOPATIA
HEPATICA PORTOSISTEMICA

PARAMETRO		MEDIA ± ES O HRS		MEDIA ± ES 72 HRS		MEDIA ± ES 7 DIAS	
A G R U P O	ESTADO MENTAL	3.3	0.2	0.6	0.2	0.1	0.1
	ASTERIXIS	3.3	0.2	0.6	0.2	0.1	0.1
	PRUEBA CONEXION NUMERICA	3.8	0.2	0.6	0.2	0.3	0.2
	AMONIO	3.3	0.3	2.5	0.4	2.4	0.6
	INDICE ENCEFALOPATIA HEPATICA	0.9	9.9	0.2	5.2	0.1	4.0
A G R U P O	ESTADO MENTAL	3.4	0.2	1.1	0.5	0.5	0.5
	ASTERIXIS	3.4	0.2	1.2	0.5	0.5	0.5
	PRUEBA CONEXION NUMERICA	4.0	0.0	1.2	0.5	0.9	0.7
	AMONIO	3.8	0.1	2.4	0.5	2.6	0.3
	INDICE ENCEFALOPATIA HEPATICA	0.9	3.4	0.3	9.4	0.2	9.4

El valor de los parámetros oscila de 0 a 4.

TABLA VI

EFFECTOS ADVERSOS OBSERVADOS EN LOS
PACIENTES ESTUDIADOS

EFFECTO ADVERSO	GRUPO A	GRUPO B
Aumento de peso	3	3
Diarrea	1	1
Dolor abdominal		2
Mareo	2	3
Náusea		1
Hepatomegalia dolorosa	1	

PARAMETROS DEL INDICE DE ENCEFALOPATIA HEPATICA EN EL GRUPO A

LACTOSA MAS BENZOATO DE SODIO

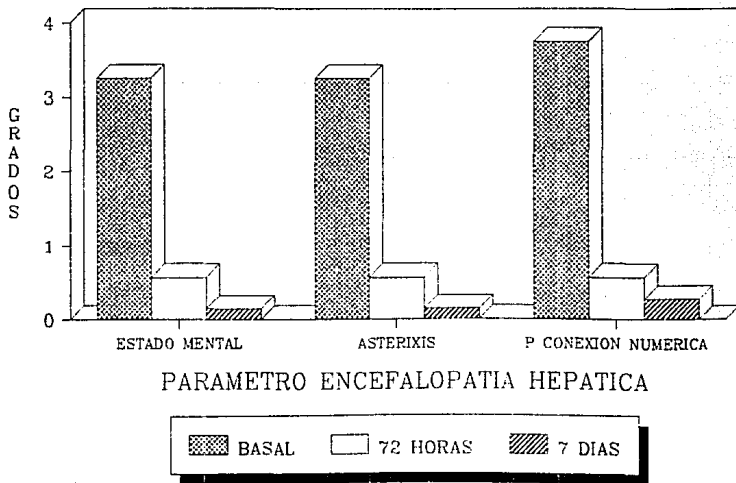


FIGURA 1.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

PARAMETROS DEL INDICE DE ENCEFALOPATIA HEPATICA EN EL GRUPO B

LACTOSA MAS PLACEBO

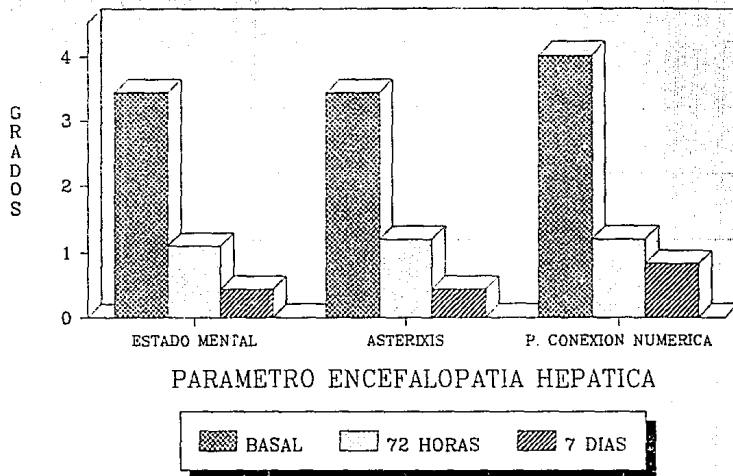


FIGURA 2.

CONCENTRACION DE AMONIO SERICO EN AMBOS GRUPOS DE ESTUDIO

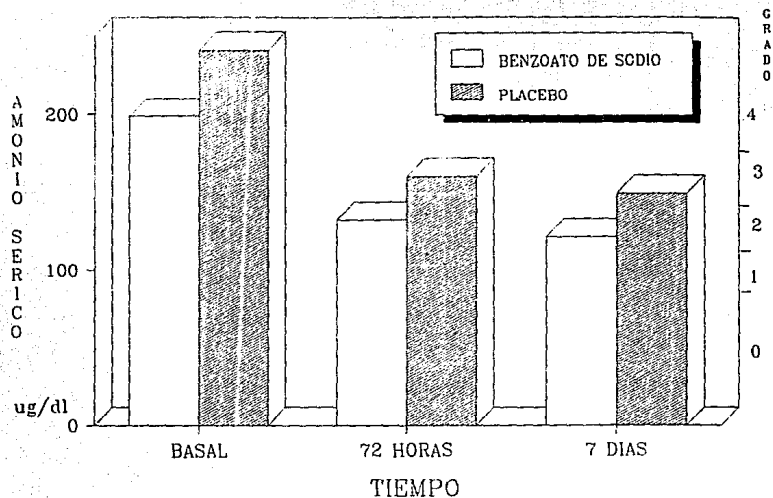


FIGURA 3.

INDICE DE ENCEFALOPATIA HEPATICA PORTOSISTEMICA EN AMBOS GRUPOS

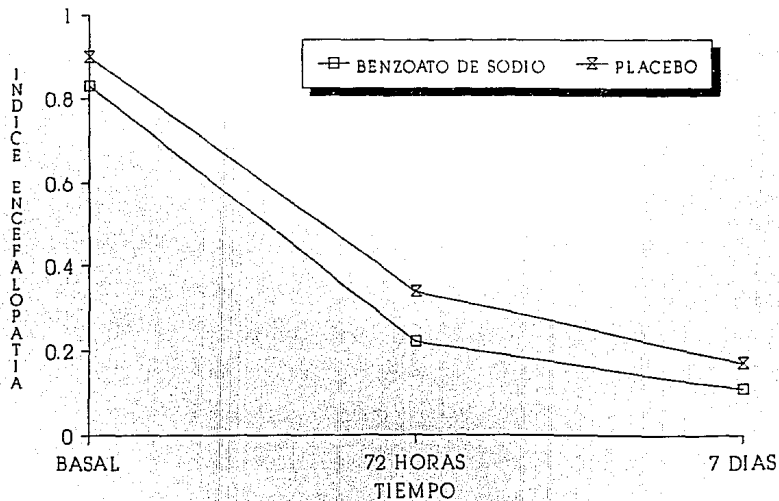


FIGURA 4.

VII.- BIBLIOGRAFIA

- 1.-Uribe, M. y Guevara, L. Encefalopatía y coma Hepático. Ed. Salvat. México. pp. 1-58, 1982.
- 2.-Flores - Espinoza, J. Cirrosis en México. La Prensa Médica Mexicana. México, pp. 194-195, 1985.
- 3.-Flores - Espinoza, J. Monroy, O. y Maya, F. Coma hepático. Patogenia y tratamiento. Rev Gastroenterol Mex. 24:235-249, 1959.
- 4.-Poo, J. L. Campollo, O. Uribe, M. Alternativas terapéuticas en la encefalopatía hepática. En: Curso sobre avances terapéuticos en Gastroenterología. Asociación Mexicana de Gastroenterología. México. pp. 51-60. 1990.
- 5.-Gammal, S.H. Jones, E.A. Encefalopatía hepática. En: Clínicas Médicas de Norteamérica. Nueva Editorial Interamericana, México. 4:857-881, 1989.
- 6.-Valdovinos Díaz, M.A. Definición de encefalopatía hepática aguda y crónica. Rev Inv Clin Mex. 42(supl.):110-112. 1990.
- 7.-Uribe, J. Guevara, L. Encefalopatía hepática. En: Berenguer J. Gastroenterología y Hepatología. Ed. Doyma. Barcelona, pp. 715-723, 1986.
- 8.-Cosmo, L. Fraser, M.D. Allen, I. A. Hepatic Encephalopathy. N Engl J Med. 313: 865-873, 1985.
- 9.-Davies, M.G. Rowan, M. J. Feely, J. Flash Visual Evoked Responses in the Early Encephalopathy of Chronic Liver Disease. Scand J Gastroenterol. 25:1205-1214, 1990.
- 10.-Tejera, L. J. Lozano, F. J. Flores-Espinoza, J. Efecto diurético del Furosemide en enfermos con Cirrosis. Rev Med Hosp Gral Mex. 29:863-883, 1966.
- 11.-Dagenals, M.H. y cols. Surgical treatment of severe postshunt hepatic encephalopathy. World J Surg. 15: 109-113, 1991.

- 12.-Flores - Espinoza, J. Cirrosis en México. Prensa Médica Mexicana. México. pp. 452-453, 1985.
- 13.-García-Compeán, D. Valadez, C. R. Barragán, R. Conceptos actuales sobre la fisiopatogenia de la encefalopatía hepática. Rev Inv Clín Mex. 42(supl):113-119, 1990.
- 14.-McClung, H. J. y cols. Early Changes in the Permeability of the Blood-Brain Barrier Produced by Toxins Associated with Liver Failure. Pediatr Res. 28:227-231, 1990.
- 15.-Blei, A. T. Cho, J. R. Brain Edema in acute liver failure insight from experimental studies. Rev Inv Clín Mex. 42 (supl):127-130, 1990.
- 16.-Soberón, G. y cols. Hiperamonemia e insuficiencia hepática. Gac Med Mex. 93:203-218. 1983.
- 17.-Uribe, M. y cols. Derivación metabólica del amonio plasmático con benzoato de sodio, como método de tratamiento en pacientes con cirrosis y encefalopatía portosistémica. Informe interino de un estudio multicéntrico, doble ciego. Rev Inv Clín Mex. 42 (supl):149-154, 1990.
- 18.-Blom H. J. Ferenci, P. et al The role of Methanetioli in the Pathogenesis of Hepatic encephalopathy. Hepatology 13:445-454, 1991.
- 19.-Mardini, H. A. y cols. Blood and brain concentrations of mercaptans in hepatic encephalopathy. Gut 25:284-290, 1984.
- 20.-Zeneroli, M. L. et al Alterations of GABA-A and Dopamine D-2 brain receptors in dogs with portal-systemic encephalopathy. Life Sci. 48:37-50, 1991.
- 21.-Mullen, K. D. Could and endogenous benzodiazepine ligands contribute to hepatic encephalopathy. Lancet II:457-459, 1988.
- 22.-Thirlby, R. C. y Fenster, L. F. et al. Reversal of Chronic Hepatic encephalopathy by colonic exclusion: Poor correlation with blood GABA levels. Am J Gastroenterol. 85:1637-1641, 1990.

- 23.-Marsano, L. McClain, C.J. Nutrition and Alcoholic liver disease. *J Parenter enteral Nutr.* 15:33-44, 1991.
- 24.-Quivy, D. Neve, J. Adler, M. Intake of essential trace elements (selenium, copper and iron) in the nutrition of patients hospitalized with liver cirrhosis. *Acta Gastroenterol Belg.* 53:286-291, 1990
- 25.-Carin, C. D. Rijt, V.D. et al Overt Hepatic Encephalopathy Precipitated by Zinc Deficiency. *Gastroenterology* 100: 1114-1118, 1991.
- 26.-Riggio, O. Merli, M. et al Short-term oral zinc supplementation does not improve chronic hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci.* 36:1204-1208, 1991
- 27.-Valdovino-Diaz, M.A. Alteraciones morfológicas de la Cirrosis Hepática. *Rev Inv Clin Mex.* 42 (supl.):106-109, 1990.
- 28.-Butterworth, R.F. Brain GABA and benzodiazepine receptors in hepatic encephalopathy. *Rev Inv Clin Mex.* 42 (supl.):137-140, 1990.
- 29.-Butterworth R. F. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: Studies in autopsied brain tissue from hepatic coma patients *Rev Inv Clin Mex.* (supl)42:13-36. 1990.
- 30.-Hoyos, G.A. Valdovinos, A.F. Uribe, E.M. Encefalopatía Hepática. Parte II Tratamiento. *Rev Gastroenterol Mex.* 54:35-40, 1989.
- 31.-Marín, E. Uribe, E. M. Treatments of portal systemic encephalopathy standard and new treatments. *Rev Inv Clin Mex.* 42(supl.):141-146, 1990.
- 32.-Uribe, E. M. Márquez, M.A. et al Tratamiento en el paciente con encefalopatía y coma hepático. *Rev Gastroenterol Mex.* 47:155-163, 1982.
- 33.-Basile, A. S. Jones, A. E. Skolnick, P. The pathogenesis and treatment of hepatic encephalopathy: Evidence for the involvement of benzodiazepine receptor ligands. *Pharmacol Rev.* 43:27-71, 1991.

34. -Tarao, K. et al Successful use of vancomycin hydrochloride in the treatment of lactulose resistant chronic hepatic encephalopathy. Gut 31:702-706, 1990.
35. -Forbes, A. Murray-Lion, J. Vancomycin in resistant hepatic encephalopathy. Gut 31:1424, 1990.
36. -Bird, S.P. Hewitt, D. et al Effects of lactulosa and lactitol on protein digestion and metabolism in conventional and germ free animal models: relevance of the results to their use in the treatment of portosystemic encephalopathy. Gut 31:1403-1406, 1990.
37. -Armstrong, M.D. Fu-Chuan-Chao, et al Endogenous formation of Hippuric Acid. Proc Soc Exptl Biol Med. 90:675-679, 1955.
38. -Poo, J.L. Cervera, E. Uribe, E.M. et al Benzoato de sodio. Fundamentos para su uso clinico en hepatologia. Rev Inv Clin Mex. 42 (supl.):101-105, 1990.
39. -Levine, A.S. Labuza, T.P. Mobley, J.E. Food technology. N Engl J Med. 312:628-633, 1985.
40. -Batshaw M.L. Brusilow, S. Waber, L. et al Treatment of inborn errors of urea synthesis. Activation of alternative pathways of waste Nitrogen synthesis and excretion. N Engl J Med. 306: 1387-1392, 1982.
41. -Mendenhall, C.L. Rouster, S. et al A New Therapy for Portal Systemic Encephalopathy. Am J Gastroenterol. 81:840-843, 1986.
42. -Uribe, E. Gil, S. et al Hyperammonemic hepatic encephalopathy treated with sodium benzoate. Final report of double blind evaluation. Hepatology (abst.). 8:1449, 1989.
43. -Uribe, E. M. Marin, E. et al Sodium Benzoate versus disaccharides: A controled multicenter clinical trial. Hepatology (abst.). 12:445, 1990.
44. -Poo, J. L. Gil, S. Guerra - Tapia, A. et al Sodium benzoate decreases hyperammonemia in cirrhotic rats. Abstract form for American Gastroenterological Association. American Association for the study of liver diseases. New Orleans, pp. 83, 1991.

- 45.-Michils, A. Vandermoten, G. Anaphylaxis with sodium benzoate.
Lancet I:1424, 1991.
- 46.-Marchesini, G. Bianchi, G. Zoli, M. Oral BCCA in the treatment of
chronic hepatic encephalopathy. J Hepatology 12:267, 1991.
- 47.-Uribe, E.M. Vargas, F. y cols. ¿Son necesarios los antibióti-
cos inabsorbibles en pacientes con encefalopatía hepática
manejados con dieta de proteínas vegetales?. Rev Inv Clín
Mex. 42 (supl.):120-126, 1990.