

11224 2ej.
3



Universidad Nacional Autónoma de México



Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Dirección General de Servicios Médicos del
Departamento del Distrito Federal
Dirección de Enseñanza e Investigación
Curso Universitario de Especialización en
Medicina del Enfermo en Estado Crítico

ENCEFALOPATIA HEPATICA

Trabajo de Investigación Bibliográfica

Para obtener el grado de:

**ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL
ENFERMO EN ESTADO CRITICO**

P r e s e n t a :

Dr. CARLOS CASTAÑEDA SALGADO

Director de Tesis: **DR. RAUL CHIO MAGAÑA**

México, D. F.

1985
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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.

INDICE

INTRODUCCION.....	1
-------------------	---

ANATOMIA FUNCIONAL BASICA DE LA NEURONA

ELEMENTOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.....	8
SINAPSIS.....	17
DIFERENCIA ENTRE IMPULSO NERVIOSO Y TRANSMISION SINAPTICA..	19
BOMBA DE SODIO-POTASIO EN LA NEURONA.....	20
IMPULSO NERVIOSO.....	21
TRANSMISION QUIMICA.....	23
CRITERIOS QUE DEBE REUNIR UN NEUROTRANSMISOR.....	30
LOCALIZACION DE NEUROTRANSMISORES EN EL SNC DE MAMIFEROS...	31

FISIOPATOLOGIA DE LA ENCEFALOPATIA HEPATICA

AMONIO.....	39
OTRAS TOXINAS.....	41
NEUROTRANSMISORES.....	43
SISTEMA NEUROTRANSMISOR ACIDO GAMMA AMINOBUTIRICO (GABA)..	43
SISTEMA NEUROTRANSMISOR GLUTAMATO.....	46
FALSOS NEUROTRANSMISORES.....	48
ALTERACION EN LA BARRERA HEMATO-ENCEFALICA (BHE).....	53
ALTERACION EN LOS CAPILARES CEREBRALES.....	56
EDEMA CEREBRAL.....	61
ALTERACION EN LA ATPasa $Na^+ - K^+$	61
ALTERACION EN EL METABOLISMO CEREBRAL.....	62

ALTERACION EN LA COMPOSICION DE LA MEMBRANA NEURONAL.....	64
SINTESIS DE LAS HIPOTESIS ACTUALES SOBRE FISIOPATOLOGIA....	66

TRATAMIENTO DE LA ENCEFALOPATIA HEPATICA

OBJETIVOS.....	72
DISMINUCION DEL CATABOLISMO PROTEICO.....	72
MEDIDAS ANTIAMONIO ESPECIFICAS.....	73
HEOMICINA.....	74
METRONIDAZOL.....	75
LACTULOSA.....	76
LACTOSA.....	79
LACTILOL.....	81
ADMINISTRACION DE AMINOACIDOS.....	82
DIETA CON PROTEINAS DE ORIGEN VEGETAL.....	84
LEVO-DOPA.....	84
DROMOCRIPTINA.....	86
PROCEDIMIENTOS DIALITICOS.....	87
SINTESIS SOBRE TRATAMIENTO DE ENCEFALOPATIA HEPATICA.....	88
CONCLUSIONES.....	90
RESUMEN.....	91
REFERENCIAS.....	92

INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1	DIBUJO ESQUEMATICO DE UNA NEURONA.....	7
FIGURA 2	CELULAS GLIALES.....	9
FIGURA 3	DIFERENTES TIPOS DE NEURONAS.....	11
FIGURA 4	DIFERENTES TIPOS DE SINAPSIS.....	12
FIGURA 5	DIFERENTES TIPOS DE SINAPSIS.....	13
FIGURA 6	ORGANELOS DE LA NEURONA.....	16
FIGURA 7	COMPONENTES DE LA SINAPSIS.....	13
FIGURA 8	DIBUJO ESQUEMATICO DE LA BOMBA SODIO-POTASIO.....	22
FIGURA 9	EVENTOS EN LA TRANSMISION SINAPTICA QUIMICA.....	27
FIGURA 10	VESICULAS SINAPTICAS.....	29
FIGURA 11	REPRESENTACION ESQUEMATICA DEL CAPILAR CEREBRAL- EN LA BARRERA HEMATO-ENCEFALICA.....	54

INDICE DE DIAGRAMAS

DIAGRAMA 1	MECANISMO DE PRODUCCION DE ENCEFALOPATIA- HEPATICA POR AMONIO.....	40
DIAGRAMA 2	MECANISMO DE PRODUCCION DE ENCEFALOPATIA- HEPATICA POR DIFERENTES TOXINAS.....	42
DIAGRAMA 3	MECANISMO DE PRODUCCION DE ENCEFALOPATIA- HEPATICA POR GABA.....	45
DIAGRAMA 4	MECANISMO DE PRODUCCION DE ENCEFALOPATIA- HEPATICA POR DISMINUCION DE GLUTAMATO.....	49
DIAGRAMA 5	MECANISMO DE PRODUCCION DE ENCEFALOPATIA- HEPATICA POR FALSOS NEUROTRANSMISORES.....	52
DIAGRAMA 6	ALTERACION EN LA BARRERA HEMATO-ENCEFALICA EN- LA ENCEFALOPATIA HEPATICA.....	57
DIAGRAMA 7	ALTERACION DEL SISTEMA DE TRANSPORTE DE- AMINOACIDOS.....	60
DIAGRAMA 8	ALTERACION EN ATPasa Na ⁺ - K ⁺ EN- ENCEFALOPATIA HEPATICA.....	63
DIAGRAMA 9	ALTERACION DE LA BARRERA HEMATO-ENCEFALICA Y- DEL METABOLISMO CEREBRAL EN ENCEFALOPATIA HE- PATICA.....	65
DIAGRAMA 10	ALTERACION EN LA COMPOSICION DE LA MEMBRANA- NEURONAL.....	67
DIAGRAMA 11	FISIOPATOLOGIA DE LA ENCEFALOPATIA HEPATICA....	69
DIAGRAMA 12	DIAGRAMA DE FLUJO PARA EL TRATAMIENTO DE- ENCEFALOPATIA HEPATICA.....	89

INTRODUCCION

El hombre ha relacionado al hígado con alteraciones en la conducta desde la época de los Asirios, entre cuyos ritos-- existía la observación directa del hígado encaminada a pronosticar el futuro. La inspección del hígado para tratar de conocer los hechos por desarrollarse, no fue privativa de las culturas Asirias ya que también practicaban estas ceremonias los Egipcios, los Indios y los antiguos Chinos.

El hígado según Hipócrates, era el asiento del amor y la pasión y sus efectos sobre el estado mental quedaban resumidos en el siguiente aforismo "Los trastornos flemáticos son tranquilos; pero los biliosos son vociferantes e inquietos". - En esta descripción probablemente Hipócrates se refería al estado mental de sus enfermos con Encefalopatía Hepática. Años más tarde Galeno apoyó parcialmente los conceptos Hipocráticos cuando apuntaló: "El hígado es el asiento del alma, el sitio de origen de las venas y el órgano productor de la bilis". Galeno fue probablemente el primero que imaginó la función de tóxico que se produce al pasar la sangre a través del hígado.

Morgagni describió en 1761 la atrofia amarilla del hígado e hizo mención de su asociación con alteraciones mentales que incluían convulsiones, delirio y coma. La descripción neurológica original de los que hoy conocemos como Encefalopatía Hepática fue hecha probablemente por Bright y Budd en 1845.

Gowers en 1906 fue el primero que informó el hallazgo de lesiones en el núcleo lenticular, en un enfermo con cirrosis hepática y alteraciones mentales. En 1912, Rolleston describió - enfermos con "coma hepático" no solo secundaria a atrofia amarilla del hígado sino a cirrosis y tumores malignos del mismo.

En 1914, Chesney, Marshall y Rowntree informaron el hallazgo de la elevación sérica de algunos aminoácidos en enfermos con insuficiencia hepática. Esta parece ser la primera descripción de cambios metabólicos en enfermos con Encefalopatía Hepática.

El amonio aparece en la escena de la Encefalopatía Hepática en 1920, cuando Vanslyke demostró su elevación en la sangre y en la orina de enfermos con daño hepático grave. Sin embargo, no fue sino hasta 1953 cuando Adams y Foley revivieron ésta idea. En 1954 Davidson y cols. repitieron las observaciones de Pavlov acerca de la toxicidad del amonio y postularon la idea de que la presencia de sustancias nitrogenadas en el intestino puede ser dañina para los enfermos con lesión hepática.

El término Encefalopatía Porto-Sistémica fue introducido por Sherlock en 1954. Esta autora pensaba que éste conjunto de manifestaciones constituía un síndrome que denotaba la parte más avanzada de la insuficiencia hepática.

La Encefalopatía Hepática es un problema que se plantea frecuentemente en enfermos del hígado. Se define como un síndrome neuropsiquiátrico caracterizado por alteraciones en la conciencia, personalidad y capacidad intelectual, así como, alteración en la actividad neuromuscular en pacientes con deterioro de la función hepática y/o cortocircuitos porto-sistémicos. Es una complicación de enfermedades hepáticas agudas y crónicas como hepatitis viral, hepatopatía medicamentosa o tóxica, hígado graso agudo del embarazo o cirrosis hepática. En raros casos puede observarse en criaturas con anomalías congénitas del metabolismo del amoníaco o en pacientes con cortocircuitos porto-cava creados quirúrgicamente que no sufren enfermedad parenquimatosa del hígado.

Se ha calculado que en los EE.UU. existen 2,000 casos -- anuales de insuficiencia hepática fulminante y 35,000 muertes por año a consecuencia de enfermedad hepática crónica. Los resultados del tratamiento de encefalopatía causada por insuficiencia hepática fulminante es menos eficaz que en la encefalopatía porto-cava. Aproximadamente el 85% de los casos de insuficiencia hepática fulminante son virales (hepatitis A, B, no A no B). Sin embargo, el 15% restante son secundarios a drogas (isoniacida, rifampicina, acetaminofen), intoxicación por -- hongos (amanita phalloides) o toxinas (fósforo, hidrocarburos), necrosis isquémicas post-síndrome de Budd Chiari o enfermedad de Wilson aguda.

La aparición de síntomas relacionados con el sistema nervioso central en enfermedades del hígado son de pronóstico grave. Una vez que el paciente progresa a coma, la muerte ocurrirá generalmente a corto plazo. Los factores etiológicos que se han involucrado son muy variados y el curso clínico de cada paciente en particular en la mayoría de las ocasiones es fluctuante e impredecible.

Existen evidencia clínica y patológica que sugieren que la encefalopatía no es una entidad homogénea. El espectro clínico es amplio y la mortalidad en menos de un año es superior al 75%. Dado que la Encefalopatía Hepática refleja una combinación de trastornos metabólicos, se comprende que se hayan diseñado múltiples tratamientos. La diversidad terapéutica y lo dramático de algunas medidas empleadas reflejan la ineficacia de la mayor parte de ellas.

La Encefalopatía Hepática Aguda como consecuencia de la cirrosis hepática, de la insuficiencia hepática fulminante u otras causas, los cuidados especiales se deben realizar en la unidad de terapia intensiva ya que disminuyen la mortalidad y mejoran el pronóstico.

Esta revisión tiene por objeto establecer los principios fisiopatológicos de la Encefalopatía Hepática de acuerdo a las investigaciones y reportes de la bibliografía internacional en los últimos catorce años (1970-1984) y conocer los avances en la terapéutica con respecto a este problema. Se describen principios generales del sistema nervioso central -

la transmisión sináptica y los neurotransmisores. Finalmente, se proponen diagramas de flujo para la encefalopatía y tratamiento.

ANATOMIA FUNCIONAL BASICA DE LA NEURONA.

El cerebro es una estructura histológica compleja que - no se parece a ninguno de los tejidos que conocemos; está compuesto por células como cualquier otro tejido. Son células -- muy especializadas que funcionan siguiendo las leyes que rigen a todas las demás células. Sus señales eléctricas y químicas pueden detectarse, registrarse e interpretarse y, las sustancias químicas pueden también identificarse (1).

El número de células nerviosas o neuronas, que constituyen los aproximadamente 1350 gr del cerebro del hombre es del orden de 10^{11} (cien mil millones) (1,2).

Las neuronas están rodeadas, sostenidas y alimentadas por células gliales cuyo número es así mismo elevado. Una neurona típica consta de un cuerpo celular del que emanan la fibra -- principal o axón y varias ramas fibrosas o dendritas. En términos generales las dendritas y el cuerpo celular reciben señales de entrada. El cuerpo celular las combina, las integra -- y emite señales de salida. El axón transporta las señales de salida a los terminales axónicos que distribuyen la información a un nuevo conjunto de neuronas. El sistema de señales - es doble; eléctrico y químico. La señal generada por una neurona y transportada a lo largo de su axón es un impulso eléctrico, pero la señal transmitida de una célula a otra se hace mediante moléculas de sustancias transmisoras que fluyen a -- través de un contacto especializado llamado sinapsis (3). (Fig 1)

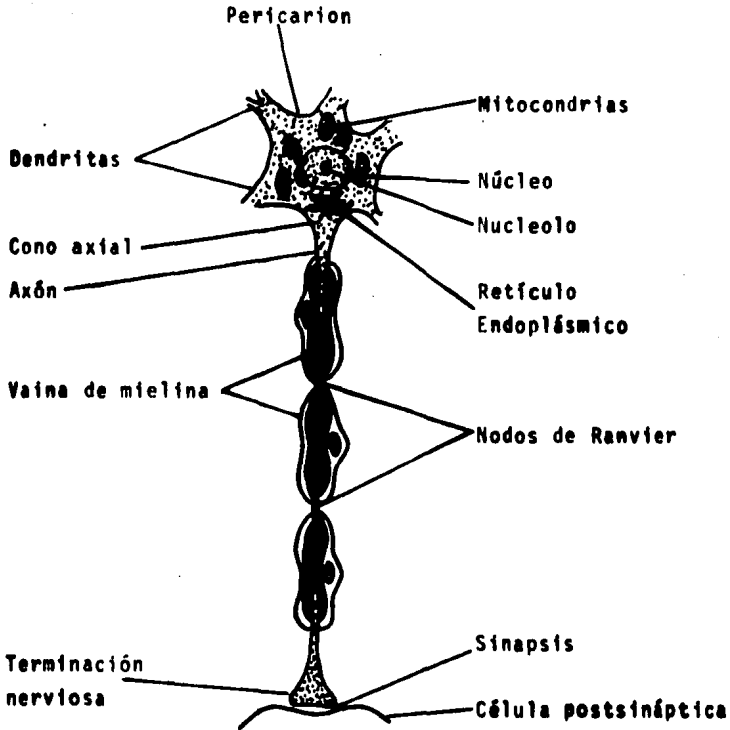


Fig. 1 DIBUJO ESQUEMATICO DE UNA NEURONA

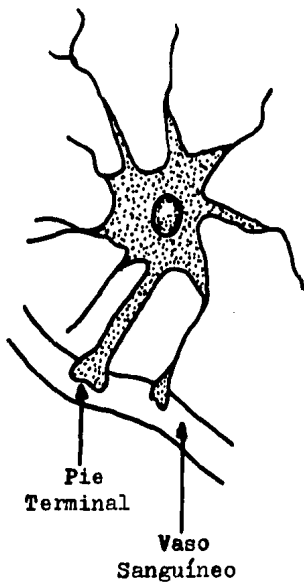
Tomado de : Willis HD, Grossman RG. The neuron and the nerve impulse. In Lotz JE (ED) Medical Neurobiology. Cap. I. St. Louis, Missouri. The C.V. Mosby Company, 1981, p.23

ELEMENTOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

El sistema nervioso central (SNC) tiene dos tipos de células específicas, las neuronas y las células gliales. Probablemente sólo las neuronas intervienen directamente en los procesos informativos. La participación de las células gliales todavía es incierta. Los vasos y el tejido conjuntivo pertenecen a la parte inespecífica del SNC y tienen funciones metabólicas o mecánicas exclusivamente (4). (Fig.2)

La neurona constituye el elemento estructural y funcional del SNC. Entre las principales características de la neurona incluyen la forma celular típica, la membrana externa capaz de generar impulsos nerviosos y, la estructura única llamada sinapsis para transferir la información de una a otra célula (5,6).

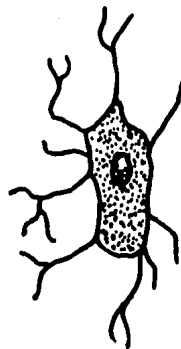
No existen dos formas de neuronas iguales. No obstante, suelen agruparse según su morfología y la mayoría de las neuronas comparten ciertas características estructurales que hacen posible distinguir tres regiones celulares: el cuerpo celular, las dendritas y el axón. El cuerpo o soma de la célula contiene el núcleo de la neurona y la maquinaria bioquímica para la síntesis de enzimas y otras moléculas esenciales para la vida de la célula. La forma común del cuerpo celular es de tipo esférico o piramidal. Las dendritas son delicadas expansiones en forma de tubo que tienden a ramificarse repetidamente formando un arbusto alrededor del cuerpo de la célula. Proporcionan la principal superficie física donde la neurona re-



Astrocito fibroso.

Fig. 2

Células gliales.



Oligodendroglia.

Tomado de; Bachelard HS. Morfología del encéfalo. En--
Bioquímica del cerebro. Mex. D.F. El manual
moderno S.A. 1976, p. 12

cibe las señales de entrada (aférentes) (5).(Fig.3)

El axón se extiende a partir del cuerpo celular y constituye la vía para que las señales puedan viajar largas distancias, desde el cuerpo celular hasta otras partes del cerebro y del sistema nervioso. El axón difiere de las dendritas por la estructura y función de la membrana externa. La mayoría de los axones son más largos y delgados que las dendritas y tienen un modelo distinto de ramificación. Mientras que las ramas de las dendritas tienden a agruparse cerca del cuerpo de la célula las ramas de los axones nacen al final de la fibra, donde el axón se comunica con otras neuronas (5).

La información pasa de una célula a otra por la sinapsis. Una neurona típica puede tener de 1,000 a 40,000 sinapsis y puede recibir la información de otras 1,000 neuronas aproximadamente. Aunque las sinapsis se realizan con más frecuencia entre el axón de una célula y la dendrita de otra, existen otros tipos de unión sináptica, entre axón y axón, de dendrita a dendrita y de axón a cuerpo celular (5,7).(Fig.4 y 5)

En una sinapsis el axón puede dilatarse para formar el botón terminal que es donde se libera la información. El botón terminal contiene diminutas estructuras esféricas denominadas vesículas sinápticas. Cada una puede tener miles de moléculas de transmisor químico. Al llegar un impulso nervioso al botón terminal algunas de las vesículas descargan el contenido en la estrecha hendidura que separa el botón de la membrana de otra dendrita celular destinada a recibir el mensaje químico (5,8).

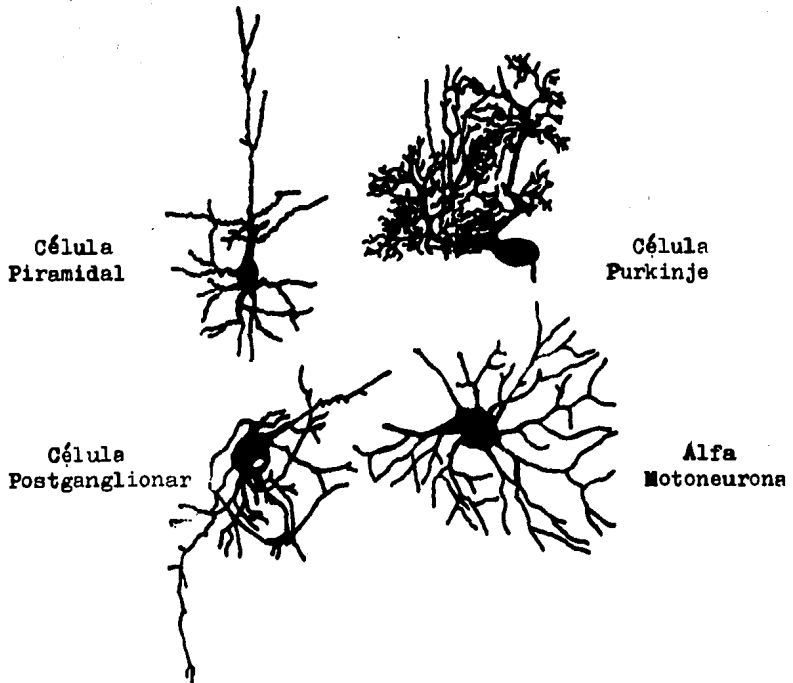


Fig. 3

DIFERENTES TIPOS DE NEURONAS

Tomado de : Willis WD, Grossman RG. The neuron and the nerve impulse. In Lotz JE (ED) Medical Neurobiology, Cap 1. St Louis, Missouri, The C.V. Mosby Company. 1981, p.7

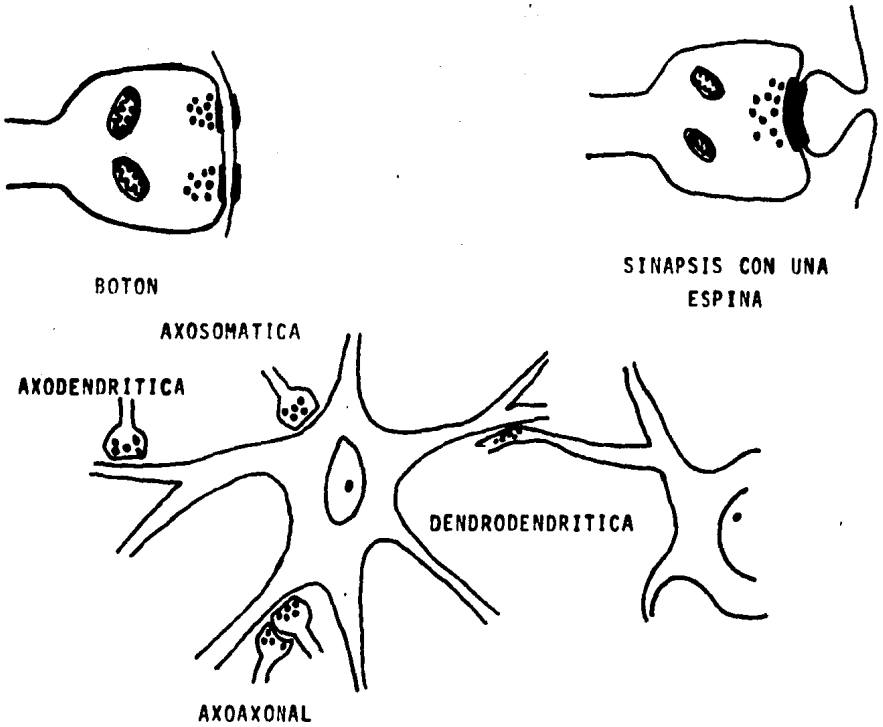


Fig. 4 DIFERENTES TIPOS DE SINAPISIS.

Tomado de : Willis WD, Grossman RG. Synaptic transmission.
 In Lotz JE (ED) Medical Neurobiology Cap II, -
 St. Louis, Missouri. The C.V. Mosby Company, 1981,
 p. 51

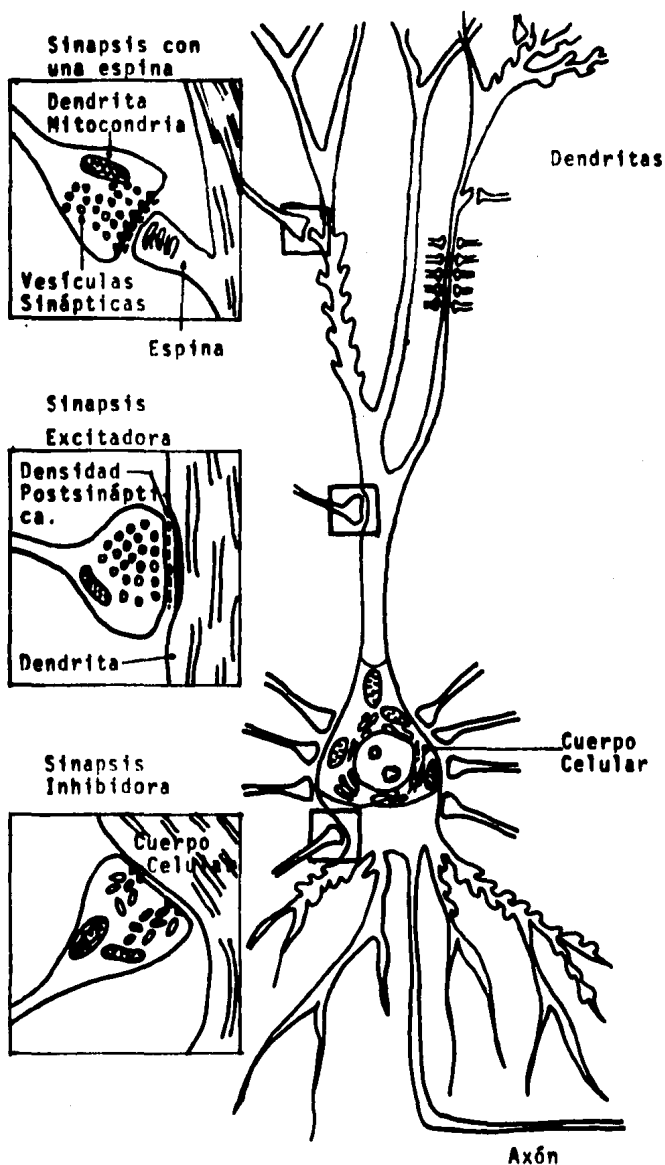


Fig. 5 DIFERENTES TIPOS DE SINAPISIS.

Tomado de : Iversen LL. Química del cerebro. En investigación y ciencia, edición en español de Scientific American. No 38 Barcelona, España. Edit. Prensa Científica S.A. 1979, p. 89

Aunque las neuronas forman parte de la estructura del cerebro no son las únicas células. Por ejemplo, el oxígeno y los nutrimentos son suministrados por una densa red de vasos sanguíneos. Existen también células que componen el tejido conjuntivo particularmente en la superficie del cerebro. Las principales células del SNC son las células gliales o glia. La glia ocupa casi todo el espacio del sistema nervioso no ocupado por las neuronas. Aunque no se conoce bien la función de la glia proporciona el soporte estructural y metabólico a la delicada red neuronal (5,9).

Otro tipo de célula, la de Schwann se encuentra por todas partes del sistema nervioso. Todos los axones parecen estar revestidos por células de Schwann. La vaina de mielina está constituida por múltiples capas de células de Schwann. Esta se encuentra interrumpida a lo largo del axón aproximadamente cada milímetro por espacios estrechos llamados nódulos de Ranvier. Así envainados, el impulso nervioso viaja saltando de nódulo a nódulo donde el líquido extracelular puede hacer contacto directo con la membrana celular (9,10,11,12). (Fig.1)

La membrana de la neurona tiene un espesor de unos 5 nanómetros y tiene dos capas de moléculas lipídicas. Los extremos hidrófilos apuntan hacia el agua del interior y exterior de la célula. Los extremos hidrófobos apuntan en dirección opuesta al agua y forman el interior de la membrana (9).

Lo que hace diferente una membrana celular de otra son -

las diversas proteínas específicas que están asociadas con la membrana de una manera u otra. Las proteínas incluidas en la bicapa lipídica se denominan proteínas intrínsecas. Las proteínas de la membrana de las células se agrupan en cinco clases: bombas, canales, receptores, enzimas y proteínas estructurales. Las bombas gastan energía metabólica para trasladar iones y moléculas contra gradientes para mantener las concentraciones adecuadas dentro de la célula. Como las moléculas con carga eléctrica no pasan a través de la bicapa lipídica, las células han desarrollado proteínas canal que proporcionan vías selectivas por donde pueden difundir los iones específicos. Las membranas celulares son capaces de reconocer y unirse a muchos tipos de moléculas. Las proteínas receptoras cumplen estas funciones proporcionando lugares de unión de alta especificidad y afinidad. Las enzimas están situadas dentro o sobre la membrana para facilitar las reacciones químicas en la superficie. Finalmente, las proteínas estructurales interconectan células para formar órganos y ayudan a mantener la estructura subcelular (13).

La estructura intracelular de las neuronas no difiere mucho de otras células, a excepción de cantidad abundante de retículo endoplásmico, ribosomas libres, neurotúbulos y neurofilamentos que son características de la misma (2,14). (Fig.6)

Se pueden identificar tres tipos de neuronas por medio de sus prolongaciones; las neuronas unipolares tienen un solo-

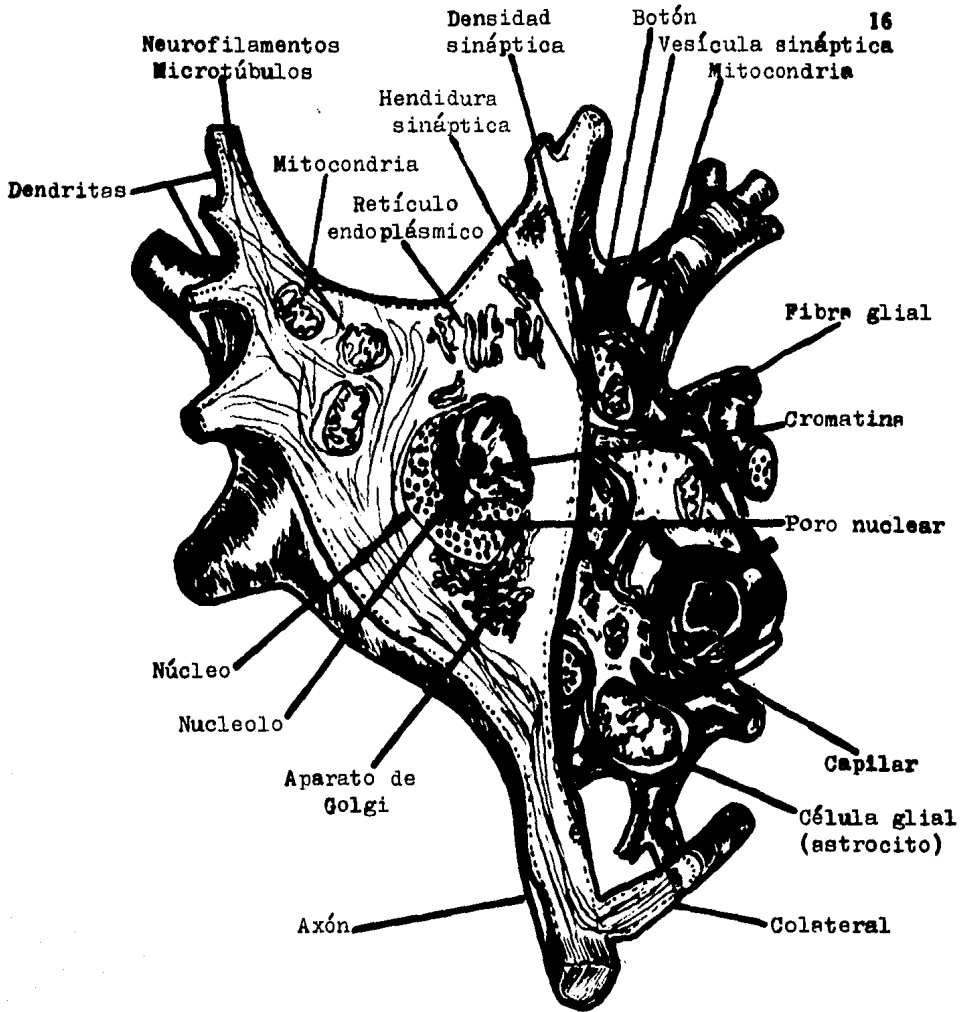


Fig. 6

ORGANELOS DE LA NEURONA

Tomado de: Willis WD, Grossman RG. The neuron and the -
 nerve impulse. IN Lotz JE (ED) Medical Neuro
 biology, Cap I. St. Louis, Missouri, The C.V. -
 Mosby Company. 1981, p. 8

axón, las bipolares tienen dos prolongaciones es decir, un axón y una dendrita y las multipolares, la mayoría, tienen un axón y varias dendritas (15,16).

SINAPSIS.

El término sinapsis fue introducido por Sherrington ---- (1897) para designar el contacto funcional entre neuronas. --- Aunque muchas sinapsis son entre otras células nerviosas, algunas son entre neuronas y células efectoras tales como las fibras del músculo esquelético.

Las sinapsis varían en morfología y función. Sin embargo, tienen ciertas características básicas. La neurona que forma la conexión sináptica se llama elemento presináptico. La célula que recibe la conexión sináptica es el elemento postsináptico. Entre los elementos pre y postsinápticos hay un espacio extracelular llamado hendidura sináptica. La actividad en la presinápsis modifica la actividad en la postsinápsis por medio del proceso llamado transmisión sináptica (17,18). (Fig.7)

La transmisión sináptica implica la transferencia de información de la presinápsis a través de la hendidura sináptica a la postsinápsis. En algunas sinapsis el proceso de transmisión sináptica es un flujo continuo de iones en cuyo caso se llama transmisión eléctrica. En otras sinapsis, la neurona presináptica libera una sustancia química llamado transmisor sináptico. La sustancia transmisora sináptica actúa en los re

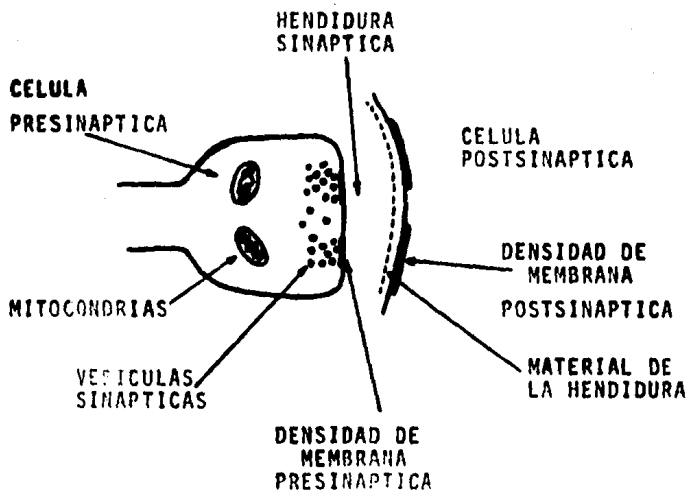


Fig. 7 COMPONENTES DE LA SINAPSIS.

Tomado de :Willis WD,Grossman RG.Synaptic transmission.
 In Lotz JE(ED) Medical Neurobiology.Cap II,-
 St.Louis, Missouri.The C.V.Mosby Company,1981.

ceptores especiales de la membrana postsináptica, causando una secuencia compleja de cambios, que afectan la actividad de la célula postsináptica que se conoce con el nombre de transmisión química (17).

Las sinapsis químicas son las más comunes en el sistema nervioso de mamíferos. Aunque las sinapsis químicas tienen variedad de formas todas tienen características estructurales--semejantes. La terminación presináptica de la sinapsis química contiene numerosas vesículas ovales o esféricas rodeadas--de membrana llamadas vesículas sinápticas (19,20).(Fig.7)

DIFERENCIAS ENTRE IMPULSO NERVIOSO Y TRANSMISION SINAPTICA.

La transmisión a través de sinapsis químicas difiere de la conducción del impulso nervioso por :

- 1) El retardo sináptico en la transmisión de la terminal presináptica a la célula postsináptica. El retardo es de algunas décimas de milisegundo en tejidos de mamíferos.
- 2) La transmisión a través de una sinapsis se hace en una dirección.
- 3) La transmisión sináptica es muy susceptible a la hipoxia,--drogas y fatiga.
- 4) La célula postsináptica puede descargar repetidamente un estímulo en la vía presináptica conocida como postdescarga y a continuación cesa la estimulación de la vía presináptica.

- 5) La descarga presináptica puede no causar descarga en la célula postsináptica, mientras que la estimulación repetitiva de una vía presináptica o estimulación concurrente de más de una vía pueden descargar en la célula postsináptica. --- Por lo tanto, los efectos de la estimulación presináptica pueden tener sumación temporal o espacial.
- 6) La inhibición de la transmisión sináptica puede ocurrir -- sin excitación previa (21).

BOMBA DE SODIO-POTASIO.

La neurona es capaz de mantener su propio líquido intracelular, cuya composición difiere bastante con la del líquido extracelular. La diferencia más notable es respecto a las concentraciones de iones de sodio y potasio. El medio externo es diez veces más rico en sodio que el interno y, el medio interno es diez veces más rico en potasio que el externo. Tanto el sodio como el potasio atraviesan los poros de la membrana celular y, se infiere que tiene una bomba que continuamente intercambia los iones de sodio que han entrado en la célula por iones potasio que están fuera de ella. El bombeo se lleva a cabo por una proteína intrínseca de la membrana denominada -- adenosintrifosfatasa de sodio potasio ($\text{ATP} \rightarrow \text{Na}^+ - \text{K}^+$) (13, 22).

La molécula proteica de la bomba de sodio tiene un peso molecular de unos 275,000 daltons y mide aproximadamente 6×8 -

nanómetros; es decir, algo más que el espesor de la membrana celular. La bomba de sodio puede aprovechar la energía almacenada del ATP para intercambiar tres iones de sodio por dos iones de potasio. Operando al ritmo máximo, cada bomba puede transportar a través de la membrana aproximadamente 200 iones de sodio y 130 iones de potasio por segundo. La mayoría de las neuronas tienen entre 100 y 200 bombas de sodio por micrómetro cuadrado de superficie de la membrana pero en algunas partes la densidad llega a ser diez veces mayor. Por ejemplo, una neurona pequeña típica tiene quizás un millón de bombas de sodio con capacidad para movilizar unos 200 millones de iones de sodio por segundo. Son los gradientes de sodio y potasio a los lados de la membrana los que permiten a la neurona propagar los impulsos nerviosos (13). (Fig. 9)

Las proteínas de la membrana son esenciales en la función neuronal, en particular para el impulso nervioso y la transmisión sináptica.

IMPULSO NERVIOSO.

En los estudios clásicos sobre la transmisión del impulso nervioso en el axón gigante de calamar Hodgkin, Huxley y Kats demostraron que la propagación del impulso nervioso produce cambios repentinos en la permeabilidad de la membrana del axón al sodio y potasio. La concentración de iones de sodio y potasio a un lado de la membrana celular difiere de la

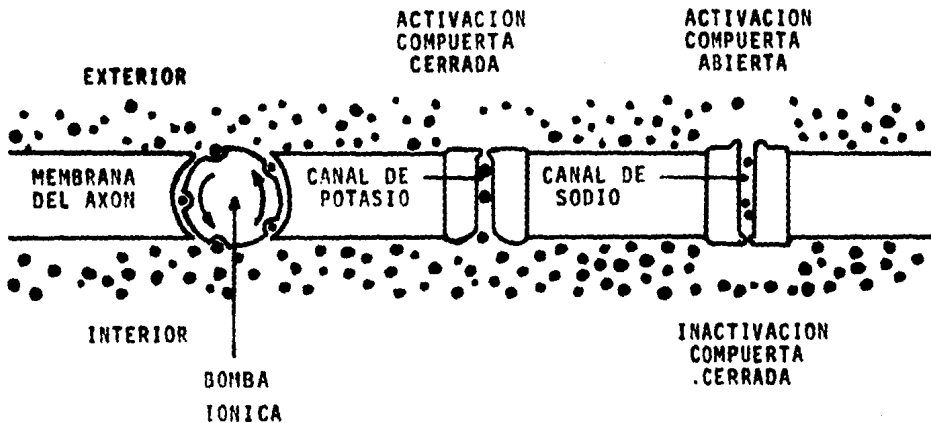


Fig. 8 DIBUJO ESQUEMATICO DE LA BOMBA SODIO-POTASIO

Tomado de : Stevens ChF. La neurona. En Investigación y ciencia edición en español de Scientific American No 38,-- Barcelona, España. Edit. Prensa Científica S.A., 1979, p. 28

del otro. En el interior del axón es de 70 milivolts negativo con respecto al exterior. Cuando el impulso nervioso se inicia en el axón, que en la mayoría de los casos nace en el cuerpo celular en respuesta a las sinapsis dendríticas, la diferencia de voltaje a través de la membrana del axón disminuye localmente. Inmediatamente por delante de la región estimulada eléctricamente (en la dirección en que se propaga el impulso nervioso) los canales de la membrana se abren y permiten que los iones de sodio entren en grandes cantidades en el axón.-- El proceso se refuerza a si mismo; el flujo de iones de sodio a través de la membrana abre más canales y facilitan más la entrada de otros iones. Los iones de sodio que entran cambian el potencial interno de la membrana de negativo a positivo.-- Una vez abiertos los canales del sodio se cierran muy pronto y se abren otros canales que dejan salir los iones potasio.-- Este flujo de salida restablece el voltaje dentro del axón a su valor de reposo de - 70 milivolts. La brusca carga positiva inicial y negativa después se observa como una punta en el osciloscopio, que se conoce como el potencial de acción y es la manifestación eléctrica del impulso nervioso. La onda de voltaje avanza hasta alcanzar el extremo del axón (23).

TRANSMISION QUIMICA.

Las ideas iniciales sobre la transmisión química se remontan a 1904 con Elliot, quien sugirió que la adrenalina se-

liberaba a nivel de los nervios del sistema simpático por influjo nervioso. En la misma época (1906) Langley emitió el -- concepto de los receptores. La base de estos estudios fue de la nicotina en la unión neuromuscular y se postuló la existencia de sustancias receptoras sensibles a la droga. En 1921,-- Loewi obtuvo la primera evidencia experimental de liberación de sustancias inhibitoras (acetilcolina) o excitadoras (adrenalina) para la estimulación de nervios aferentes en el corazón de rana. Por todos estos estudios Dale en 1933 propuso -- los términos de transmisión colinérgica y adrenérgica en el -- sistema nervioso autónomo (24).

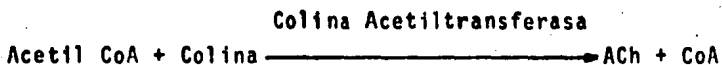
Cannon, Bacq, Von Euler y Gaddun fueron los pioneros del -- estudio del papel de la acetilcolina, adrenalina y noradrenalina como neurotransmisores en el sistema nervioso periférico y fue hasta 1954 cuando Martha Vogt identificó la noradrenalina en el sistema nervioso central. En los años 60s, siete u ochosustancias fueron consideradas como neurotransmisores y la sinapsis fue descrita como un sistema simple de transmisión de la información nerviosa de neurona a neurona. Actualmente más de una treintena de moléculas tienen un papel en la neuro--- transmisión y el concepto de sinapsis ha evolucionado (7).

El primer paso en la transmisión química es la síntesis de moléculas del transmisor en los pies terminales de las neuronas. Habitualmente cada neurona posee solo la maquinaria -- bioquímica que necesita para sintetizar un solo tipo de transmisión

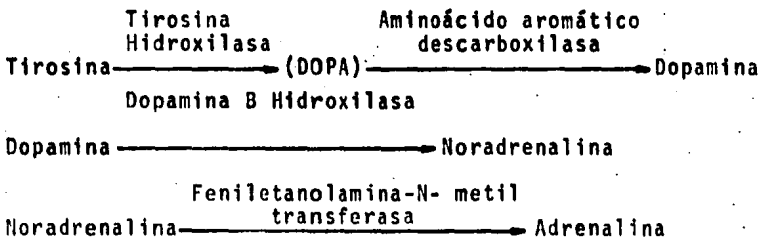
misor, el cual se libera en los pies terminales del axón. Las moléculas del transmisor no son fabricadas "de novo" sino que se derivan de una molécula precursora, normalmente un aminoácido que se modifica por medio de una serie de reacciones enzimáticas (23,24).

La síntesis de un transmisor puede requerir una sola etapa catalizada por una enzima (acetilcolina) o hasta tres etapas (noradrenalina) (25,26).

Síntesis de acetilcolina:



Síntesis de noradrenalina:



Una vez sintetizadas las moléculas del transmisor se almacenan en el pie terminal del axón en unos minúsculos sacos delimitados por una membrana llamadas vesículas sinápticas. - En un pie terminal hay millares de vesículas sinápticas y cada una de ellas contiene entre 10,000 y 100,000 moléculas de transmisor. Las vesículas sirven para proteger a las moléculas

las del transmisor de las enzimas situadas dentro del pie terminal, ya que de no ser así las enzimas acabarían por destruir las (25).

La llegada de un impulso nervioso al pie terminal del -- axón provoca la descarga de un gran número de moléculas de -- transmisor que se difunden en la hendidura sináptica. El mecanismo de liberación todavía es objeto de controversia. Algunos investigadores creen que las vesículas sinápticas se funden -- directamente con la membrana presináptica y descargan su contenido en el espacio sináptico. Otros piensan que se libera -- un gran número de moléculas de transmisor a través de unos canales especiales. De cualquier modo, el impulso nervioso causa la liberación del neurotransmisor lo que aumenta la permeabilidad del pie terminal a los iones calcio que se precipitan -- en el interior del pie terminal y activan los mecanismos de -- liberación (25,27). (Fig. 9)

Las moléculas del transmisor una vez liberadas cruzan rápidamente el espacio lleno de líquido entre el pie terminal -- del axón y la membrana de la neurona receptora. Estos actúan -- sobre los receptores específicos situados en la membrana post -- sináptica. Los receptores están constituidos por moléculas de proteína de gran tamaño incrustadas en una matriz semifluida -- de la membrana celular. La superficie de la proteína receptora tiene o posee un sitio que corresponde exactamente a la -- forma y configuración de la molécula del transmisor, de manera

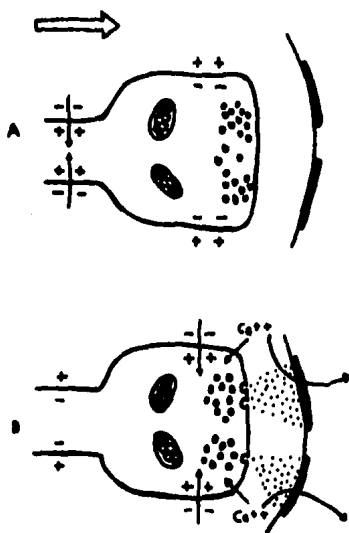


Fig. 9 EVENTOS EN LA TRANSMISION SINAPTICA QUIMICA.

Tomado de :Willis WD,Grossman RG. Synaptic transmission.
 In Lotz JE(ED)Medical Neurobiology Cap II ---
 St.Louis, Missouri.The C.V.Mosby Company,1981,
 p. 58

que el acoplamiento se realiza con la precisión y especificidad de una llave que se introduce en una cerradura (25). (Fig. 10)

La interacción del transmisor con su receptor altera la forma tridimensional de la proteína receptora e inicia así -- una secuencia de acontecimientos. La interacción puede provocar la excitación o inhibición de una neurona. En cada caso, -- el receptor transforma el mensaje codificado por la estructura molecular del transmisor en una respuesta fisiológica espe cífica (28,29).

Muchos de los receptores de los transmisores tienen dos componentes funcionales; un lugar de unión para la molécula -- del transmisor y un poro que atraviesa la membrana y ofrece -- permeabilidad selectiva para algunos iones. La unión del ---- transmisor al receptor cambia la forma de éste. El poro se -- abre y los iones situados a los lados de la membrana penetran o salen de la misma lo que provoca una excitación o una inhibición de la frecuencia de emisión de impulsos de la neurona. La característica del potencial eléctrico excitador o inhibidor generado por un transmisor depende de los iones especfi cicos activados y de la dirección de su movimiento (7,25).

Quando una molécula de transmisor se ha unido al recep -- tor debe ser rápidamente inactivada. De no ser así, actuaría -- durante un tiempo excesivo y se perdería la precisión del con trol de la transmisión. Para que las fibras nerviosas puedan

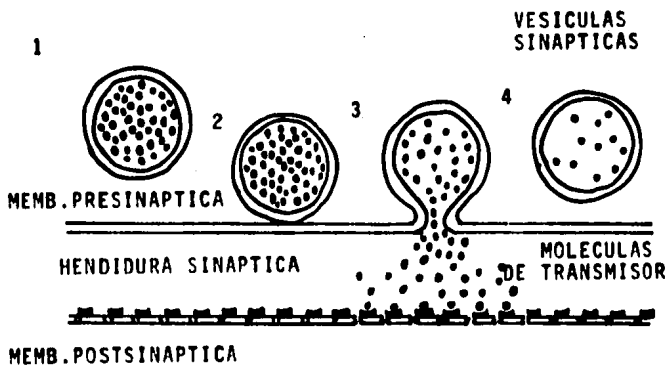


Fig. 10 VESICULAS SINAPTICAS.

Tomado de: Stevens ChF. La neurona. En Investigación y --
 ciencia, edición en español de Scientific Ame--
 rican No 38, Barcelona, España. Edit. Prensa ---
 Científica S.A. 1979, p. 32

conducir varios centenares de impulsos por segundo, la membrana postsináptica recupera su potencial de reposo en una fracción de milisegundo. Algunos transmisores son inactivados por enzimas situadas en el espacio sináptico (7).

CRITERIOS QUE DEBE REUNIR UN NEUROTRANSMISOR.

- 1) Los precursores de los metabolitos del neurotransmisor y - las enzimas específicas necesarias para su síntesis deben localizarse en el elemento presináptico.
- 2) El neurotransmisor debe ser liberado en el espacio sináptico en respuesta a la despolarización de las terminaciones nerviosas por un mecanismo dependiente de los iones calcio.
- 3) El neurotransmisor debe tener una acción específica en los receptores postsinápticos. En particular, cuando se aplica en forma exógena en la sinapsis la molécula debe tener los mismos efectos de la transmisión sináptica normal.
- 4) Las enzimas y los mecanismos capaces de inactivar la molécula se localicen en la sinapsis.
- 5) La transmisión debe ser susceptible de modificarse al intervenir terapéutica y específicamente con fármacos (7,30).

En la práctica es difícil probar que todas las moléculas consideradas en la actualidad como neurotransmisores respondan a estos criterios. Diversas técnicas, en especial la inmunohistoquímica han permitido considerar a los neurotransmisores en tres tipos :

- a) Las aminas. Son productos de pequeño peso molecular (200)- han sido las más estudiadas y mejor conocidas de los neurotransmisores. Las principales moléculas identificadas son: acetilcolina, dopamina, noradrenalina, adrenalina y serotonina en la función de neurotransmisor.
- b) Las aminas ácidas. Forman un grupo importante de neurotransmisores también de bajo peso molecular. Algunas sustancias se han identificado bien como el ácido gamma aminobutírico (GABA), la glicina y de los putativos, el ácido glutámico y aspártico. La función de la prolina y la taurina es todavía discutida.
- c) Los neuropéptidos. Son moléculas grandes con 3 a 30 aminoácidos que participan en la neurotransmisión (7).

LOCALIZACION DE LOS NEUROTRANSMISORES EN EL SNC DE MAMIFEROS.

La organización de los diferentes neurotransmisores en el SNC no es homogénea.

Los cuerpos celulares de neuronas aminérgicas tienen la particularidad de estar situadas en las regiones basales del cerebro. Filogenéticamente las más primarias son las regiones del bulbo, puente y mesencéfalo. De éstas parten las principales fibras, ascendentes y descendentes. Las terminaciones axónicas corresponden a estos cuerpos celulares que inervan prácticamente todas las regiones del cerebro con ciertas excepciones.

Sistema dopaminérgico.

Los estudios de histofluorescencia han revelado regiones ricas en terminaciones dopaminérgicas. Los cuerpos celulares que corresponden a estas terminaciones están agrupadas en el mesencéfalo :

- a) Sistema Nigro-estriado. Los cuerpos celulares se encuentran en el locus niger y en la parte del tegmento ventral. Cuantitativamente es el más importante. Las principales vías de proyección que contienen las dos terceras partes de la dopamina del sistema nervioso son el núcleo caudado, el putámen y el globus pallidus.
- b) Sistema Meso-cortical. Las fibras A-9 y 10 de la corteza asociada al sistema límbico, corteza órbito-frontal, cingular, suprarinal, piriforme y entorrhinal. Las terminaciones axónicas dopaminérgicas están situadas en las partes profundas de la corteza.
- c) Sistema Meso-límbico. De origen más difuso (A-9 hasta A-100) y otro nuevo en la región mesencefálica A-8 este sistema dopaminérgico inerva el septum, tubérculo olfatorio y la amígdala.
- d) Sistema Túbero-infundibular. Se localiza en la base del hipotálamo. Nace en el arco A-12 y las fibras se dirigen a la eminencia media e hipófisis.
- e) Sistema Incerto-hipotalámico. Los cuerpos celulares parten del hipotálamo a las zonas paraventriculares.

Sistema noradrenérgico.

Los cuerpos celulares de neuronas noradrenérgicas están agrupadas a nivel del puente y del bulbo en las formaciones denominadas como A-1 hasta A-7. Estos cuerpos celulares no están contenidos en unidades anatómicamente definidas. El locus coeruleus es el principal sitio noradrenérgico (A-6) y constituye una excepción. La gran distribución de la noradrenalina en el cerebro ha distinguido globalmente cuatro sistemas noradrenérgicos ascendentes y tres sistemas descendentes agrupados en fascículos o fibras: Fascículo ventral, dorsal, paraventricular dorso-ventral, fascículo noradrenérgico descendente-- y fascículo noradrenérgico bulbo espinal.

Sistema adrenérgico.

La utilización de anticuerpos contra la feniletanolamina-N-metil transferasa (PNMT), enzima específica de síntesis de adrenalina ha permitido localizar dos grupos de células adrenérgicas. La más caudal C-1, está localizada lateralmente al complejo olivar y el otro grupo en C-2, está situada igualmente en el retículo bulbar en su parte dorso mediana. Son los orígenes de las proyecciones ascendentes y descendentes y tienen el mismo trayecto que el fascículo noradrenérgico ventral e inervan al mesencéfalo, tálamo e hipotálamo.

Sistema serotoninérgico.

Casi todos los cuerpos celulares de las neuronas serotoninérgicas están en los núcleos del rafé. Una parte del sistema hipotalámico en su parte intrínseca han considerado tres grupos de vías serotoninérgicas.

- a) Vías serotoninérgicas medianas subcorticales. Principalmente emergen del núcleo del rafé, sus fibras ocupan una posición ventro-medial, se agrupan en el mesencéfalo y posteriormente se reúnen en el área preóptica del hipotálamo.
- b) Vías laterales corticales. Corren paralelamente al mesencéfalo e inervan el tálamo, amígdala y corteza cerebral.
- c) Fascículos bulbo espinales. Tienen su origen en el rafé -- magno, pálido y oscuro.

Sistema colinérgico.

La acetilcolina, neurotransmisor esencial del SNC se ha localizado con exactitud en los cuerpos celulares colinérgicos. Utilizando anticuerpos contra la colina acetil transferasa permitió conocer en el gato el origen anatómico de los sistemas colinérgicos centrales.

- a) Vía Abénulo-interpeduncular, Septo-hipocampo, vías aferentes al núcleo cerebeloso e interneuronas del estriado. Recientemente se ha inferido la existencia de un sistema del globus pallidus a la corteza cerebral.

Sistema GABAérgico.

El GABA está repartido en todas las regiones del cere--

bro pero las que tienen una cantidad apreciable son: sustancia nigra y los núcleos profundos del cerebelo. Estas regiones representan el sitio de proyección de dos principales vías GABAérgicas identificadas:

- a) La vía Estriado-nigra que comprende desde su origen en el estriado (núcleo caudado y putámen) y su terminación en la sustancia nigra.
- b) La vía cerebelosa corticonuclear está constituida por axones de las células de Purkinje de la corteza cerebelosa.

Aparte de estos sistemas mayores el GABA está implicado en las interneuronas estriadas a la corteza, con aferencias a la habénula y los núcleos oculomotores y, eferencias de la sustancia nigra (parte reticulada) el globus pallidus y tálamo.

Vías Glutaminérgicas y Aspárticas.

Las técnicas actuales permiten conocer que éstos aminoácidos excitatorios juegan un papel en la neurotransmisión a nivel de hipocampo, de las fibras paralelas de la corteza cerebelosa y en cierto número de fibras eferentes de la corteza cerebral, principalmente destinadas al estriado, tálamo y otras estructuras subcorticales.

Principales vías peptidérgicas identificadas.

Sustancia P. Este péptido está particularmente concen--

trado en hipotálamo, tálamo, cordones posteriores de la médula-oblongada y ganglios de la base. La concentración más importante de sustancia P en el cerebro está en la sustancia nigra. Las técnicas inmunohistoquímicas han permitido la localización de cuerpos celulares y de terminaciones nerviosas que contienen la sustancia P en tres sistemas principales:

- a) La vía Estriado-nigra. Toma su origen en el estriado y termina en la sustancia nigra ipsilateral. Esta vía dobla a la estriada nigra GABAérgica.
- b) Vía Habénulo-interpeduncular, esta vía tiene un compuesto colinérgico.
- c) El 20% de las aferencias sensoriales primarias contienen sustancia P.

Péptido opioide.

Estos péptidos designados bajo el vocablo general de endorfinas se agrupan en moléculas de acción morfínomiméticas: La metionina-encefalina, Leucina-encefalina y la beta-endorfina. Este último péptido está localizado en hipotálamo. Sus axones inervan el metencéfalo y al sistema límbico. Las encefalinas tienen una distribución más o menos extensa y la concentración más elevada se encuentra en el globus pallidus. Estos péptidos están asociados con una vía encefalinérgica estriada palida.

Péptidos de origen hipotalámico.

Las neuronas que contienen estos péptidos están localizadas en el hipotálamo y su acción la realizan a través de la hipófisis. Las más conocidas son: vasopresina, angiotensina, -- neurotensina, oxitocina, prolactina, tireoestimulina, luteotropina y corticoestimulina.

Otros péptidos.

La somatostatina está también en el hipotálamo y ganglios de la base y corteza cerebral. Existen otros péptidos-- localizados en el tubo digestivo como el péptido intestinal-- vasoactivo y la colecistoquinina (7).

FISIOPATOLOGIA DE LA ENCEFALOPATIA HEPATICA

La Encefalopatía Hepática (EH) es un síndrome neuropsiquiátrico caracterizado por alteraciones en la conciencia, personalidad y capacidad intelectual así como, alteraciones en la actividad neuromuscular que cursa con deterioro de la función hepática y/o cortocircuitos porto-sistémicos(31,35,42,47).

La relación precisa entre la insuficiencia hepática y el trastorno mental continua sin comprenderse bien a pesar de intensas investigaciones (31).

El conocimiento actual acerca de la patogénesis de la EH deriva de estudios realizados en la clínica y de las observaciones en animales con EH experimental. Se sostiene que múltiples factores contribuyen al desarrollo de Encefalopatía Hepática y pueden actuar sinérgicamente sobre el cerebro. Se ha hecho énfasis en tres mecanismos cerebrales para inducir coma: a) alteración en la transmisión sináptica, que puede resultar de trastornos en el equilibrio del neurotransmisor, b) trastorno de la función de la membrana neuronal, c) deterioro del metabolismo energético cerebral. Algunos estudios han investigado otros factores que desarrollen coma hepático como: toxinas, amonio, ácidos grasos de cadena corta y mercaptanos, alteración en la composición de los aminoácidos plasmáticos que permitan la acumulación de falsos neurotransmisores o compuestos neuroinhibitorios (GABA) y, alteraciones en la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica (31,32,47,69).

AMONIO.

El amonio se genera principalmente en el intestino por la acción de la ureasa bacteriana y de aminoácidos oxidasa-- sobre sustancias nitrogenadas. El amonio del tracto gastrointestinal es convertido a urea y glutamina en el hígado. El --- trastorno de la detoxificación hepática y la presencia de cor-- tocircuitos porto-cava permiten el paso de amonio a la circu-- lación sistémica e incremento de amonio en el tejido cerebral (31,32,42,47).

No se conocen con precisión los mecanismos por los cua-- les el amonio induce Encefalopatía Hepática pero suelen adu-- cirse ; a) efecto directo sobre la membrana neuronal que pro-- duce alteración en la transferencia de agua y electrólitos a-- través de la membrana, b) altera la relación mitocondria-cito-- plasma de NADH/NAD y del malato/aspartato, que ocasiona acumu-- lación de lactato en el citoplasma y disminuyen los neuro--- transmisores excitadores tales como el aspartato y el glutama-- to, c) interfiere en el metabolismo energético cerebral (me-- diante disminución de la síntesis de ATP y Acetil CoA) y men-- gua los enlaces fosfato, lo cual a su vez favorece la depre--- sión del sistema activador reticular ascendente que propicia-- así la aparición de cambios mentales, d) aumenta la síntesis-- de glutamina la cual actúa en teoría como un neurotransmisor-- y, e) aumenta la acumulación de GABA, el cual es un inhibidor-- de la neurotransmisión (31,47,58,59). (Diagrama 1)

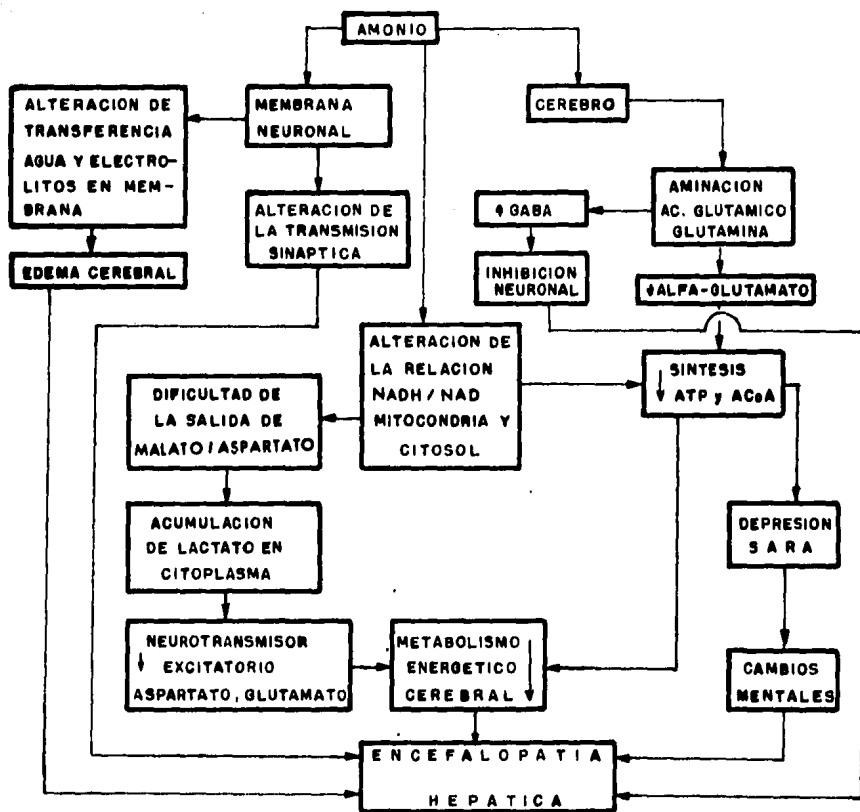


DIAGRAMA I: MECANISMO DE PRODUCCION DE ENCEFALOPATIA HEPATICA

POR AMONIO

OTRAS TOXINAS.

Los mercaptanos y los ácidos grasos de cadena corta se han implicado en el desarrollo de Encefalopatía Hepática. Los mercaptanos como el metanetiol, el etanetiol, el dimetilsulfuro etc., son derivados de la metionina por acción de las bacterias colónicas y escapan de la detoxificación hepática en la insuficiencia hepática o cortocircuitos porto-sistémicos. El incremento en los niveles sanguíneos de mercaptanos se han detectado en la insuficiencia hepática severa y encefalopatía, pero su correlación con la encefalopatía no ha sido confirmada por otros investigadores. Los mercaptanos inhiben la $\text{ATPasa Na}^+ - \text{K}^+$ de la membrana neuronal e interfieren con la transferencia de electrones mitocondriales en el cerebro, pero el mecanismo exacto de inducción de coma es incierto (31, 32, 47, 51, 52, 64).

Varios mecanismos han sido propuestos para explicar el coma inducido por ácidos grasos. Estas sustancias inhiben la fosforilación oxidativa "in vitro" (especialmente en ausencia de albúmina), pero "in vivo" no pueden alterar la reserva de energía cerebral regional. Estudios recientes sugieren que los ácidos grasos de cadena corta pueden disminuir el ATP y las reservas de fosfocreatina en el sistema activador reticular ascendente en animales inyectados con estos compuestos. Por otra parte, estas sustancias pueden modificar la fluidez de la membrana neuronal, alterar la actividad de la $\text{ATPasa Na}^+ - \text{K}^+$ e interferir con la propagación del impulso (31, 47). (Diagrama 2)

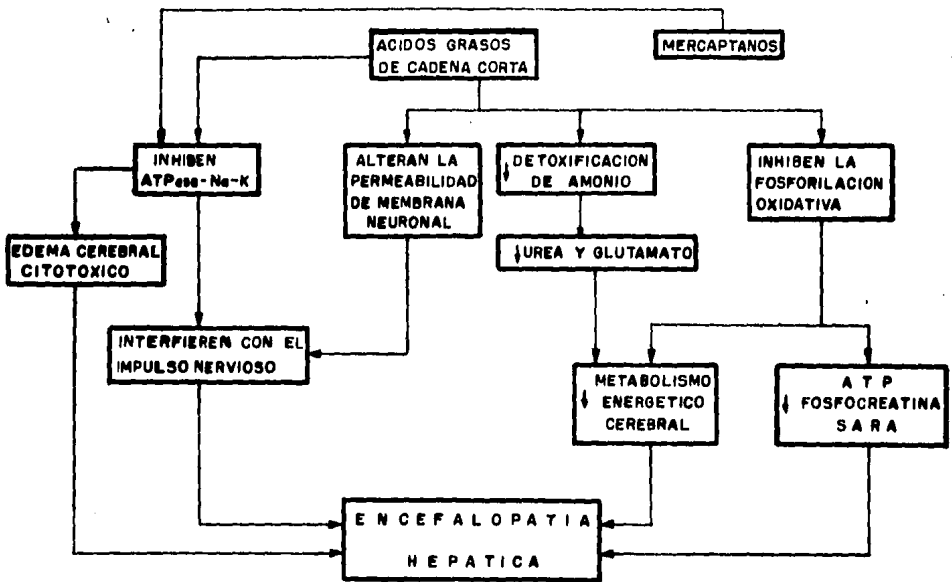


DIAGRAMA 2 : MECANISMO DE PRODUCCION DE ENCEFALOPATIA HEPATICA POR DIFERENTES TOXINAS

NEUROTRANSMISORES.

La Encefalopatía hepática es un síndrome de inhibición neuronal que se asocia a la insuficiencia hepática aguda o crónica. Como se mencionó antes los mecanismos patogénicos responsables del desarrollo de EII no han sido definidos.

En resumen, son cambios en la neurotransmisión química, alteraciones en las concentraciones de neurotransmisores en sitios críticos del sistema nervioso central y, cambios en la afinidad y densidad de receptores para neurotransmisores.

La disminución de dopamina y noradrenalina y, la acumulación de falsos neurotransmisores como la octopamina se ha encontrado en cerebros con Encefalopatía Hepática. Como los falsos neurotransmisores podrían competitivamente inhibir la unión de la dopamina al receptor se ha sugerido que la neurotransmisión dopaminérgica anormal puede estar implicada en la producción de Encefalopatía Hepática. Se ha sugerido también que la serotonina, principal neurotransmisor inhibitorio, puede contribuir a la inhibición neuronal en la EII. Los niveles cerebrales de serotonina están aumentados y el número de receptores para serotonina en la neuronas están disminuidos en la Encefalopatía Hepática (35,52,60).

SISTEMA NEUROTRANSMISOR ACIDO GAMMA AMINOBUTIRICO. (GABA)

Recientemente los receptores en las membranas sinápticas de los aminoácidos neurotransmisores han sido estudiados en -

conejos con EH debido a insuficiencia hepática fulminante inducida por galactosamina. El número de receptores para el --- GABA se encuentra aumentado mientras que el número de aque--- llos para el glutamato, el principal neurotransmisor excitatorio del cerebro está disminuido (34,35,36,69).

El principal neurotransmisor inhibitorio del cerebro en mamíferos es el GABA. Se ha postulado, al menos experimentalmente que la flora bacteriana entérica es la fuente mayor de GABA en la circulación, que el sistema neurotransmisor GABA es tá involucrado en la mediación de la actividad neuronal inhibitoria del síndrome de EH (33,34,37,48).

Se ha sugerido que entre el 25 y 45% de todas las terminaciones nerviosas en el cerebro son GABAérgicas. Después de la liberación de los sitios de reserva presináptica, el GABA-- unido a los receptores postsinápticos produce incremento del flujo del ión cloro a través de la membrana neuronal y la sub secuente hiperpolarización (inhibición) de las neuronas postsinápticas (31,36,37,50,85).

Schafer y cols. han señalado el posible papel del GABA-- en la patogénesis de la EH. Usando un modelo de insuficiencia hepática aguda en conejos y coma inducido por galactosamina, demostraron que el aumento del GABA extracerebral puede pa sar a través de la barrera hemato-encefálica dañada y ejercer sus efectos inhibitorios en el cerebro (31,34,35,50,93). (Di grama 3)

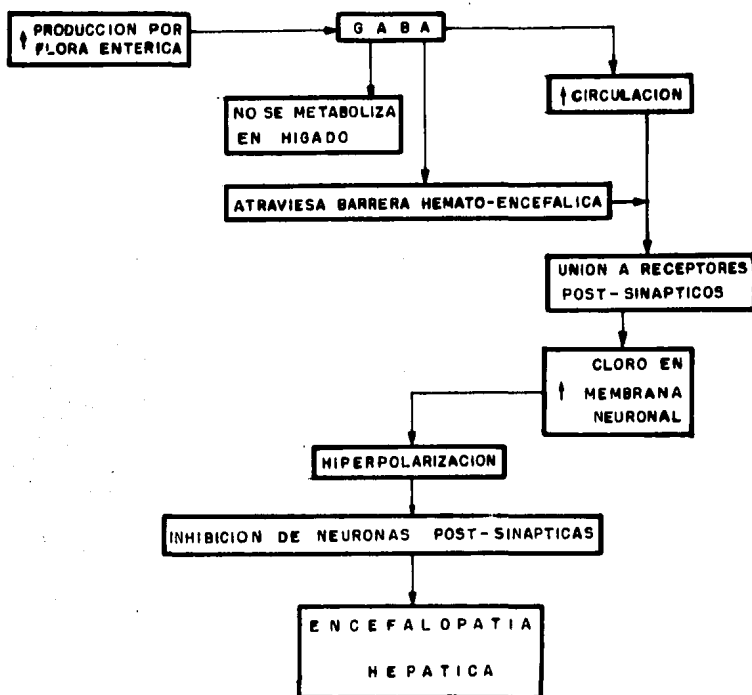


DIAGRAMA 3 : MECANISMO DE PRODUCCION DE ENCEFALOPATIA HEPATICA POR

G A B A

SISTEMA NEUROTRANSMISOR GLUTAMATO.

El L-Glutamato es actualmente considerado el principal neurotransmisor excitatorio de los cerebros de mamíferos.

La hiperamonemia aguda con cortocircuitos porto-cava en ratas produce disminución del glutamato cerebral. Además, el amonio induce disminución en la reserva de transmisores de glutamato en el cerebro "in vitro". Sin embargo, otros receptores de glutamato en el cerebro con Encefalopatía Hepática aguda por anastomosis porto-cava no lo aclaran.

En varias regiones del cerebro se han demostrado los receptores de glutamato en membranas postsinápticas. La interacción del glutamato con sus receptores permite la generación de un potencial de membrana postsináptico excitatorio por incremento del flujo de sodio dentro de las neuronas. Se ha reportado que la Encefalopatía Hepática e hiperamonemia están asociadas a cambios en el sistema neurotransmisor glutaminérgico (42). El número de receptores del glutamato está reducido en EH pero sin cambios en la afinidad de estos receptores. La disminución del número de receptores se documentó en las tres áreas del cerebro estudiadas pero no fueron más pronunciadas en el hipocampo. En hiperamonemia, se presupone que los cambios observados son consecuencia de la acción directa del amonio sobre el SNC, puesto que se sabe que el amonio administrado vía intravenosa en animales intactos, las sales de amonio atraviesan fácilmente la barrera hemato-encefálica. Exis-

ten varias explicaciones posibles para estos hallazgos:

- 1) La existencia de un inhibidor irreversible de la unión glutamato o los cambios en la composición de la membrana sináptica disminuyen la unión glutamato.
- 2) Pérdida selectiva de neuronas glutaminérgicas. La pérdida de neuronas se ha descrito en animales y humanos con insuficiencia hepática fulminante. El glutamato aumenta aproximadamente 5 veces en insuficiencia hepática fulminante. -- Las concentraciones altas de glutamato y de sustancias estructuralmente similares al glutamato como el ácido kafnico y ácido iboténico pueden inducir degeneración de neuronas excitatorias.
- 3) Finalmente, los hallazgos en Encefalopatía Hepática e hiperamonemia pueden resultar de la regulación anormal de los receptores glutamato debido a cambios en la composición -- del medio.

Un incremento en la concentración de amonio puede reducir la reserva de transmisores de glutamato por aumento en la conversión de glutamato a glutamina e inhibición de la glutaminasa, la enzima de las terminaciones nerviosas -- responsable de la catalización de la conversión de glutamina a glutamato.

La observación de que el glutamato cerebral total puede estar normal o reducido en la Encefalopatía Hepática aguda y después de anastomosis porto-cava, no excluye la posibilidad --

de que las concentraciones de glutamato sináptico puedan estar incrementadas en la Encefalopatía Hepática aguda. El glutamato sináptico puede elevarse en EH como resultado de la --disminución del catabolismo cerebral de glutamato o del aumento del transporte de glutamato plasmático por anomalías --en la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica.

En animales de experimentación con insuficiencia hepática fulminante, la unión de neurotransmisores en la membrana neuronal han demostrado disminución de la sensibilidad del --sistema neurotransmisor glutaminérgico y aumento de la sensibilidad del sistema GABAérgico. Estos cambios de la sensibilidad en el cerebro al aminoácido neurotransmisor excitatorio y al aminoácido neurotransmisor inhibitorio puede constituir la base fisiopatológica de la inhibición neuronal de la Encefalopatía Hepática (42,69,93). (Diagrama 4)

FALSOS NEUROTRANSMISORES.

Varios investigadores han demostrado la alteración de --aminoácidos en plasma con EH asociado a enfermedad hepática crónica. Esta alteración incluye elevación de aminoácidos aromáticos; fenilalanina, tirosina, triptófano y metionina y, disminución de aminoácidos de cadena ramificada: leucina, valina e isoleucina. Todos compiten por el transporte a través de la barrera hemato-encefálica. La alteración en el perfil de neurotransmisores del cerebro de animales en coma hepático agudo

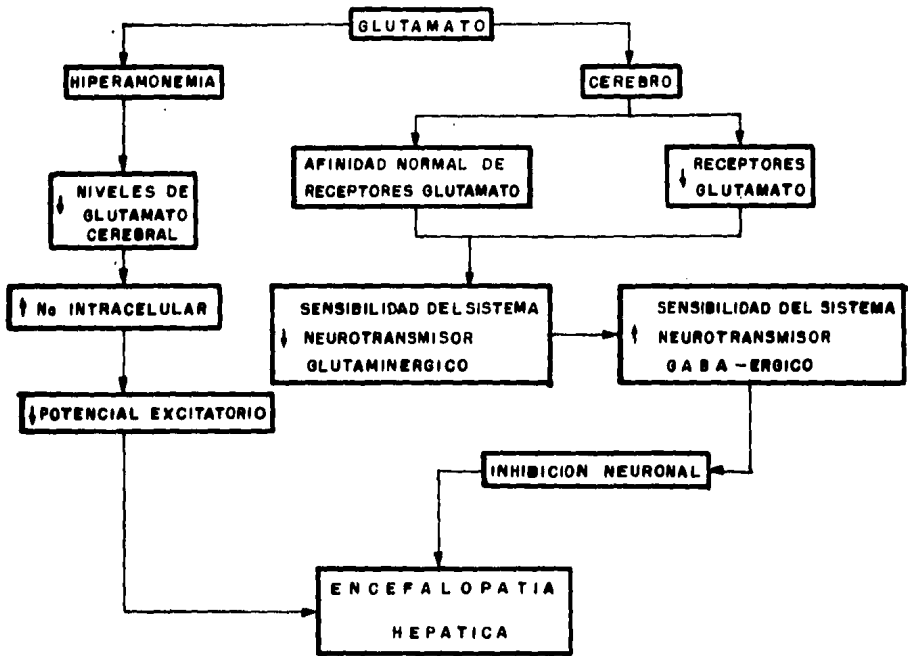


DIAGRAMA 4: MECANISMO DE PRODUCCION DE ENCEFALOPATIA HEPATICA POR DISMINUCION DE GLUTAMATO

tal vez están relacionados a estas anormalidades en los aminoácidos plasmáticos y cerebrales. Los cambios en el perfil de neurotransmisores incluyen disminución de noradrenalina, aumento de serotonina y de "falsos neurotransmisores" como octopamina y beta-hidroxi-feniletanolamina (43,51,52).

Fischer y Baldessarini, han propuesto que la acumulación de falsos neurotransmisores en el cerebro puede inducir el --síndrome de Encefalopatía Hepática (32,52,65).

Los cambios en los aminoácidos del plasma y el incremento en la incorporación de amonio al cerebro, puede permitir el incremento del transporte sanguíneo de glutamina al cerebro y aumentan el transporte del cerebro a la sangre de aminoácidos aromáticos: triptófano libre, fenilalanina y tirosina. Por lo tanto, promueve la síntesis de serotonina en el cerebro y falsos neurotransmisores como la octopamina y disminuye la síntesis de los verdaderos neurotransmisores dopamina y noradrenalina (31,32,53,79).

La octopamina o un metabolito similar puede reemplazar a la noradrenalina y a la dopamina en las terminaciones nerviosas y actuar como un falso neurotransmisor débil (31,52,60).

Se ha reportado que el exceso del neurotransmisor inhibitorio serotonina, y la deficiencia del neurotransmisor excitatorio dopamina induce Encefalopatía Hepática (31,32,52).

Otros estudios han planteado la hipótesis de que los falsos neurotransmisores no es suficiente para explicar la pato

genia de la Encefalopatía Hepática porque:

- 1) La acumulación de falsos neurotransmisores en la insuficiencia hepática no necesariamente implica que los falsos neurotransmisores provoquen la EH.
- 2) Cuando la octopamina se administra vía intraventricular para aumentar la concentración de octopamina a 20,000 veces en el cerebro de ratas, disminuye los niveles cerebrales de noradrenalina y dopamina pero no produce alteraciones de la conciencia.
- 3) La ingestión o la infusión de una gran cantidad de triptófano no induce coma.
- 4) La glutamina se transporta más por los capilares cerebrales que los aminoácidos aromáticos.
- 5) En ensayos controlados no han sido efectivos la L-Dopa y la Bromocriptina para aminorar la Encefalopatía Hepática en pacientes cirróticos.
- 6) Los estudios en cerebros de enfermos que mueren de cirrosis y de Encefalopatía Hepática, los niveles de noradrenalina y dopamina no cambian mientras que la octopamina disminuyó.

Estos hallazgos no apoyan la hipótesis de los falsos neurotransmisores (31,52,53). (Diagrama 5)

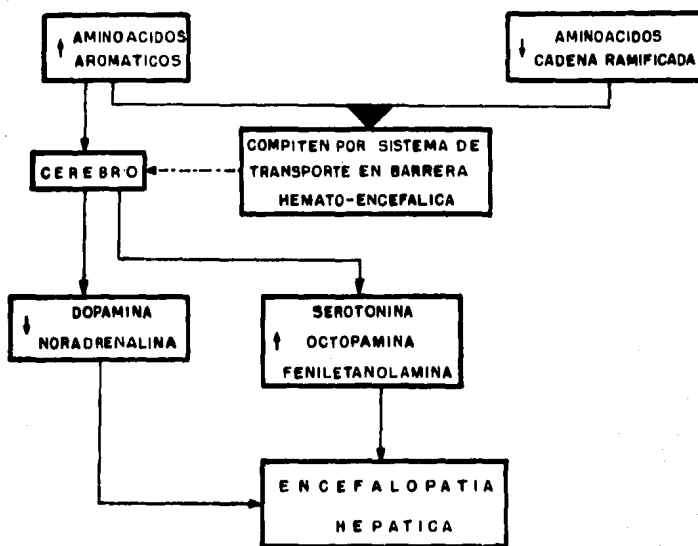


DIAGRAMA 5 : MECANISMO DE PRODUCCION DE ENCEFALOPATIA HEPATICA POR FALSOS NEUROTRANSMISORES

ALTERACION EN LA BARRERA HEMATO-ENCEFALICA (BHE)

La barrera hemato-encefálica (BHE) es la interfase entre el plasma y el líquido intersticial del SNC y está comprendida por capilares de células endoteliales. La célula endotelial capilar del sistema nervioso central está unida a formaciones intercelulares estrechas. Está casi desprovista de vesículas y no tiene fenestraciones. Por lo tanto, forma una capa celular continua entre la sangre y el cerebro. El movimiento transcápilar de agua y solutos está obstaculizado por éste sistema de membranas celulares y uniones estrechas. Muchos compuestos se mueven a través de la BHE por disolución en la matriz de la lipoproteína en la membrana celular endotelial y, después lo hacen por difusión a través de éste medio y el citoplasma. En consecuencia, la velocidad de paso de sangre al cerebro de tales compuestos son proporcionales a la solubilidad lipídica (49). (Fig. 11)

Por otra parte, la BHE puede tener aumentado el transporte para otras sustancias. El flujo de ciertos compuestos esenciales como la glucosa y la fenilalanina, están aparentemente facilitados por los sistemas de transporte localizados en la membrana luminal y antiluminal de las células endoteliales.

El transporte de ácido aminoisobutírico (AIB), alanina y glicina a través de la BHE es muy lento y no parece estar facilitado por transportadores de membrana. El paso de éstos aminoácidos neutros a través de la BHE se hace probablemente-

por disolución y difusión a través de la membrana y citoplasma de la célula endotelial y, en consecuencia, dependen de la solubilidad y difusibilidad lipídica.

En general, las funciones de la BHE permite mantener la homeostasis de líquidos en el SNC y establecer condiciones óptimas de actividad neuronal. La regulación del volumen cerebral es un papel homeostático de la BHE que a menudo es reconocido. La BHE normal regula el volumen del SNC. Se requieren altos gradientes de presión osmótica e hidrostática para impulsar un volumen apreciable de líquidos y solutos a través de la BHE intacta.

Un pequeño incremento del gradiente produce cambios en la permeabilidad de los capilares cerebrales y compromete las funciones de la BHE en cuyo caso, los solutos pueden moverse más fácilmente de la sangre al cerebro y viceversa (39,40).

La función normal de la BHE puede comprometerse en varios estados patológicos. Se ha sugerido que el incremento de la permeabilidad en la BHE puede jugar un papel importante en la patogénesis de la encefalopatía que complica a la insuficiencia hepática aguda. Livingstone y cols., produjeron cambios en la permeabilidad de la BHE en insuficiencia hepática aguda en la rata y observaron que las desviaciones anormales de solutos a través de la BHE en estas condiciones altera la función neuronal en el SNC.

Un incremento en el transporte de solutos a través de la BHE en la insuficiencia hepática puede tener implicaciones en la patogénesis de la EH. Se ha demostrado que el transporte de ácido aminoisobutírico (AIB) a través de la BHE aumenta durante el desarrollo de insuficiencia hepática antes de que aparezcan los signos clínicos de EH. Es probable que el aumento en el transporte de solutos a través de la BHE en la insuficiencia hepática comprometa el metabolismo y la actividad eléctrica de las neuronas y puede contribuir a la inhibición neuronal en la EH.

Recientemente Schafer y Jones han sugerido que la permeabilidad de la BHE al GABA, un aminoácido que atraviesa lentamente la BHE normal, por un proceso no específico, puede incrementarse en la insuficiencia hepática aguda y el GABA circulante derivado del intestino, es capaz de atravesar la BHE y puede causar o contribuir a la inhibición neuronal en la Encefalopatía Hepática (39). (Diagrama 6)

ALTERACION EN LOS CAPILARES CEREBRALES.

Las células endoteliales de los capilares cerebrales no están fenestradas y tienen pocas vesículas pinocíticas. Por lo tanto, carecen de una ruta transcelular para el movimiento polar de las moléculas a través de la pared de los capilares. La separación de las uniones estrechas y activación de la pinocitosis transendotelial son los mecanismos implicados en la

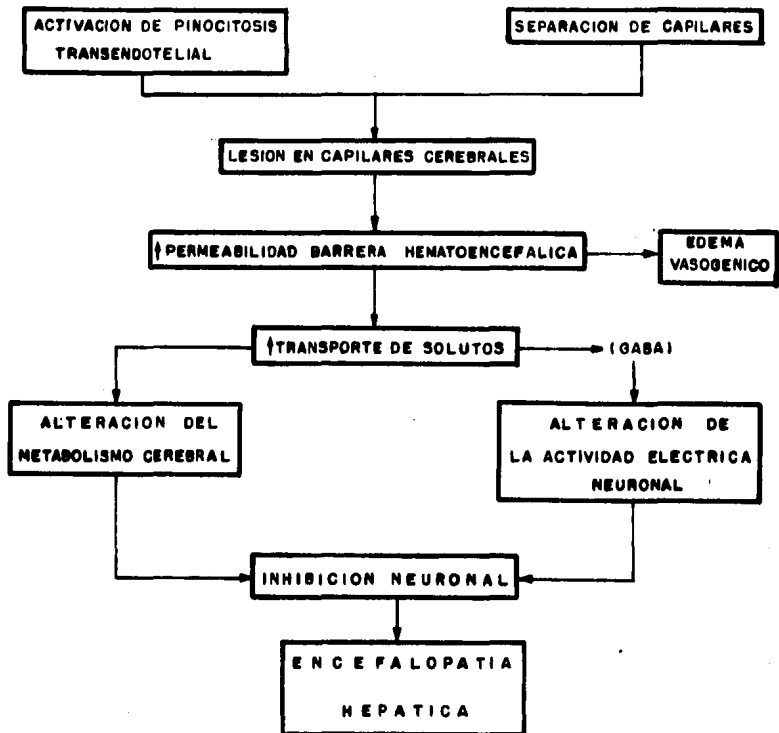


DIAGRAMA 6: ALTERACIONES EN LA BARRERA HEMATO-ENCEFALICA EN LA ENCEFALOPATIA HEPATICA

falla de la BHE que puede ocurrir después de una lesión en -- los capilares (40).

Los aminoácidos neutros tienen un sistema de transporte-común en la BHE. Esto hace que el sitio transportador esté su_jeto a competición para los aminoácidos que entran al cerebro.

En la Encefalopatía Hepática se puede alterar la función de éste sistema de transporte de aminoácidos como propuso James y cols., Durante la insuficiencia hepática, el exceso de amonio que entra al cerebro es metabolizado a glutamina y liberado dentro de el líquido intersticial y, entra a la célula endotelial por medio de un sistema transportador de aminoácidos neutros. El transporte de glutamina a través del endotelio y fuera del cerebro acelera la entrada de aminoácidos aromáticos al cerebro y provee sustratos para la síntesis de neurotransmisores aberrantes que pueden ser responsables de la encefalopatía (40,54,71).

Otras proposiciones para la patogénesis de EH sugieren un cambio estructural de la BHE que permita la entrada de sustancias al cerebro que normalmente no la atraviesan. Por ejemplo, aminoácidos pequeños no esenciales, como la glicina y el ácido delta aminobutírico, en condiciones normales no entran al cerebro y al parecer no tienen transportadores en la superficie luminal de las células endoteliales. Además, estos aminoácidos parecen ser bombeados del cerebro a la sangre por un sistema de co-transporte aminoácido-sodio, localizado sobre la

membrana plasmática antiluminal de las células endoteliales - (40).

En algunos modelos experimentales de insuficiencia hepática se ha demostrado un incremento en la concentración plasmática de ácido gamma aminobutírico e ingreso anormal de sus análogos no metabolizados, el ácido aminoisobutírico. Se asume que la entrada anormal del ácido aminoisobutírico resulta de la lesión en los capilares y del aumento en la difusión de -- aminoácidos al cerebro (69).

Es probable también que se altere la distribución polar de transportadores de los aminoácidos en la EH y que los ---- transportadores cambian de sitio dentro de la membrana plasmática luminal de las células endoteliales. Por este mecanismo, ciertos aminoácidos tienen restringida la entrada y transportados fuera del cerebro pueden acumularse en el líquido intersticial. Puesto que algunos de éstos aminoácidos neutros - son neurotransmisores inhibitorios pueden deprimir la actividad neuronal (40).

Las interacciones entre la barrera tisular y las toxinas metabólicas en la insuficiencia hepática pueden tener un papel central en la patogénesis de la EH. Se debe disponer de - nuevos métodos para el estudio de la función capilar cerebral y su aplicación en el coma hepático, que podría permitir mejorar la intervención terapéutica (Diagrama 7).

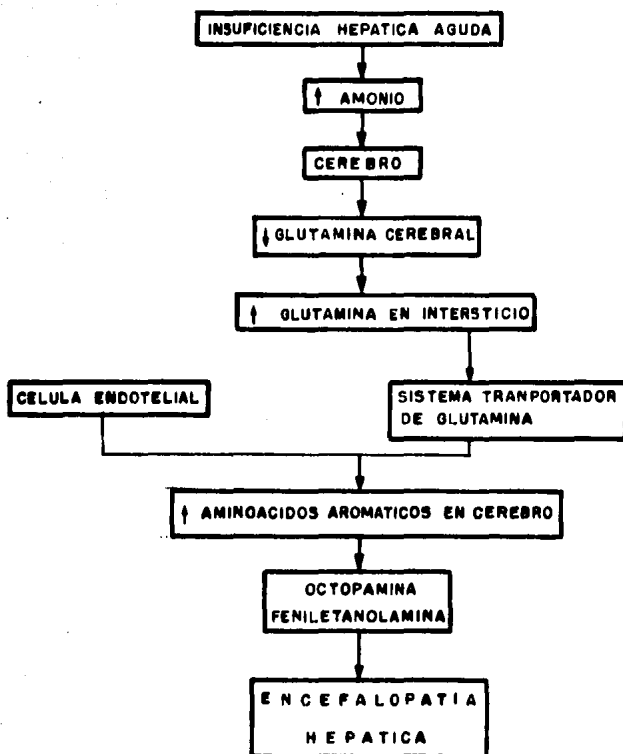


DIAGRAMA 7 : ALTERACION DEL SISTEMA DE TRANSPORTE DE AMINOACIDOS

EDEMA CEREBRAL.

Se reconoce nuevamente al edema cerebral como causa importante de muerte en la insuficiencia hepática fulminante. - Klatzo, fue de los primeros en postular el significado fisiopatológico del aumento en la permeabilidad de la BHE y propuso el término de "edema vasogénico". El edema cerebral también puede resultar de un efecto directo de toxinas sobre las membranas de las células cerebrales, lo que produce inhibición de la ATPasa $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ y el consecuente edema intracelular llamado "edema citotóxico". La importancia de estos dos mecanismos en el edema cerebral en la insuficiencia hepática fulminante en el hombre es difícil de evaluar (38,41,51).

ALTERACIONES EN LA ATPasa $\text{Na}^+ - \text{K}^+$.

Las toxinas circulantes en la insuficiencia hepática fulminante inhiben el transporte de sodio. Esto produce aumento del Na^+ intracelular y empeora la bomba del sodio en la membrana celular de las células cerebrales, lo que a su vez inhibe la actividad de ATPasa $\text{Na}^+ - \text{K}^+$, factores esenciales en el desarrollo de edema cerebral (38).

La correlación entre la actividad inhibitoria y el grado de encefalopatía en insuficiencia hepática fulminante no necesariamente refleja una relación de causa-efecto y puede ser un fenómeno paralelo asociado a la insuficiencia hepática. -- Sin embargo, apoya la hipótesis que la interferencia del trans

porte normal de iones a través de la membrana glial y neuronal por inhibición de la ATPasa $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ es clave en el desarrollo de coma (38). (Diagrama 8)

O'Fallon y cols., demostró que la inhibición de la ATPasa $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ en el cerebro de ratón liberó la reserva citoplasmática de neurotransmisores, incluyendo el GABA transmisor inhibitorio y sugirió que la ATPasa específica cerebral es un sensibilizador para la liberación de neurotransmisores. Así, el efecto de la inhibición de la ATPasa $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ puede apoyar la hipótesis reciente de Schafer y Jones que el incremento en la entrada cerebral y sensibilidad al GABA son otros factores en la patogénesis del coma hepático (33,41,71).

ALTERACION EN EL METABOLISMO CEREBRAL.

El aumento en la permeabilidad de la DHE puede también resultar del incremento en la entrada de aminoácidos al cerebro, por lo tanto, alteran el equilibrio de aminoácidos normal y produce aumento de aminas y derivados metilados y falsos neurotransmisores que pueden deprimir el metabolismo cerebral.

El metabolismo cerebral se deprime por el aumento de aminoácidos heterocíclicos como fenilalanina, tirosina, triptófano y sus aminas y derivados metilados, triptamina y dimetil-triptamina. La concentración aumentada de fenilalanina y tirosina inhiben la entrada al cerebro de 5-hidroxitriptofano, reduce así el nivel cerebral del neurotransmisor 5-hidroxitriptamina (41). (Diagrama 9)

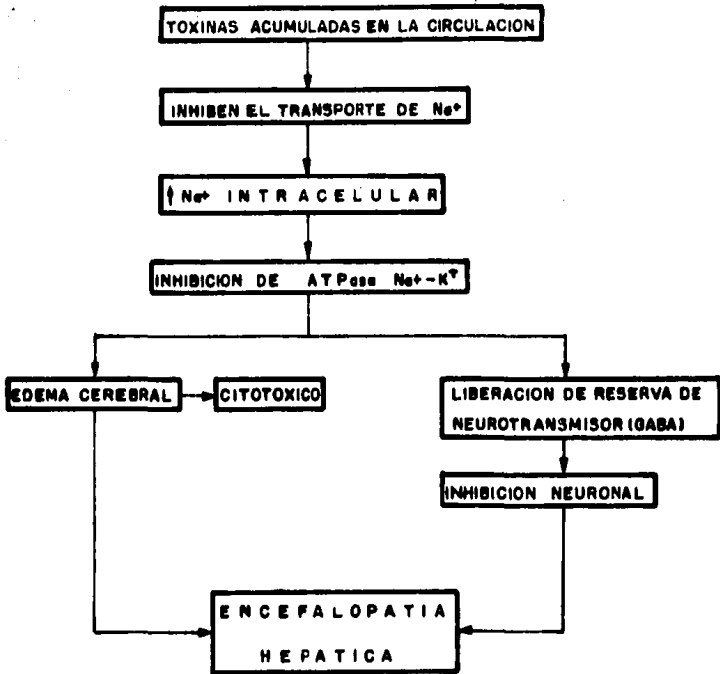


DIAGRAMA 8 : ALTERACIONES EN $ATPase Na^+ - K^+$ EN LA ENCEFALOPATIA

HEPATICA

ALTERACION EN LA COMPOSICION DE LA MEMBRANA NEURONAL.

Recientemente Pappas y cols., demostró en el conejo con EH que el colesterol y los fosfolípidos se encuentran incrementados en la membrana sináptica de la corteza cerebral. La composición de las membranas neuronales no está asociada con algún cambio apreciable en la relación colesterol/fosfolípidos, la relativa composición de la subclase de fosfolípidos, el contenido de proteínas o la fluidez de la membrana. Los cambios en la composición de las membranas neuronales pueden producir cambios funcionales de los receptores para neurotransmisores y otras funciones de la membrana neuronal críticas y en consecuencia pueden ser fundamentales para la patogénesis de la Encefalopatía Hepática (32).

Cualquier cambio en la composición de la membrana puede permitir alteración en las propiedades funcionales y bioquímicas de los receptores. El contenido de fosfolípidos de las membranas sinápticas de conejos con EH están incrementados y pueden alterar la unión de neurotransmisores a sus receptores. Se ha reportado disminución en el contenido de proteína cerebral en la EH experimental y en humanos, aunque los tipos de proteínas reguladoras y/o las proteínas de receptores pueden cambiar profundamente el estado funcional del sistema de neurotransmisores (35). (Diagrama 10)

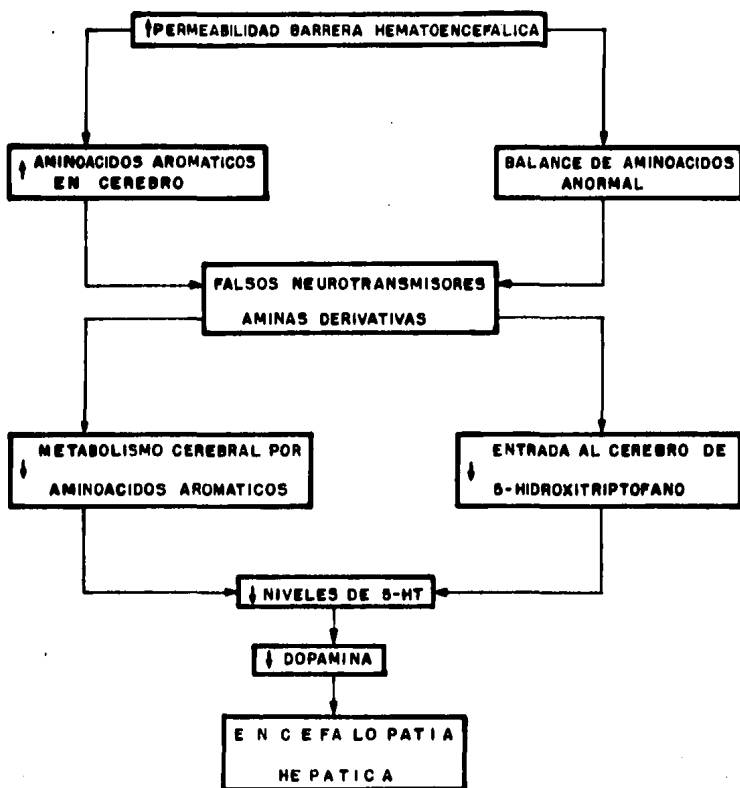


DIAGRAMA 9: ALTERACIONES DE LA BARRERA HEMATOENCEFALICA Y DEL METABOLISMO CEREBRAL EN LA ENCEFALOPATIA HEPATICA

SINTESIS DE LAS HIPOTESIS ACTUALES SOBRE FISIOPATOLOGIA EN LA ENCEFALOPATIA HEPATICA.

Las hipótesis propuestas para explicar la fisiopatología de la Encefalopatía Hepática no aclaran totalmente el o los mecanismos de producción del síndrome ya que cada uno de los factores mencionados pueden influir en forma sinérgica para el desarrollo de EH.

En la actualidad se hace énfasis en dos hipótesis para explicar la fisiopatología de la Encefalopatía Hepática 1) el sinergismo de neurotoxinas y, 2) la existencia de falsos neurotransmisores.

En la insuficiencia hepática o cortocircuitos porto-cava naturales o quirúrgicos hay deficiencia en la detoxificación hepática. Esto permite que el amonio y otras toxinas derivadas del metabolismo de proteínas en el tracto gastrointestinal aumentan y pasan a la circulación y al cerebro. La acción directa de las sustancias sobre la membrana neuronal altera la ATPasa $\text{Na}^+ - \text{K}^+$, aumenta la relación colesterol/fosfolípidos que ocasiona trastornos funcionales y bioquímicos en los receptores de membrana y en consecuencia se produce inhibición neuronal y edema cerebral. Por otra parte, el aumento del GABA neurotransmisor inhibitorio y sus receptores, la disminución de glutamato neurotransmisor excitatorio, aunados al aumento en la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica producen disminución del metabolismo cerebral y depresión del

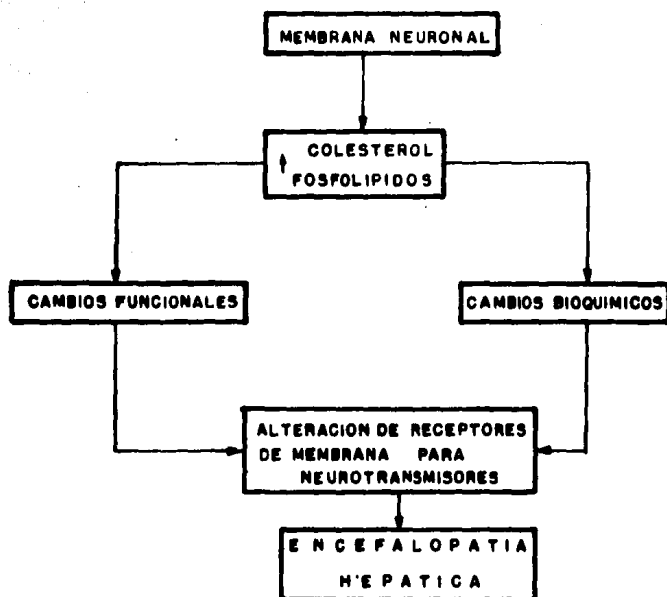


DIAGRAMA 10 :ALTERACION EN LA COMPOSICION DE LAS MEMBRANAS NEURONALES

sistema activador reticular ascendente (SARA). Así, la inhibición neuronal, la disminución del metabolismo cerebral, los cambios mentales por depresión del SARA y el edema cerebral favorecen el desarrollo de Encefalopatía Hepática.

Ahora bien, el hiperinsulinismo en la insuficiencia hepática o cortocircuitos porto-cava aumenta el consumo periférico de aminoácidos de cadena ramificada. Aumentan los aminoácidos aromáticos en el SNC que condiciona la formación de falsos neurotransmisores como octopamina y feniletanolamina, se incrementa la serotonina y disminuyen los verdaderos neurotransmisores como la dopamina y la noradrenalina que ocasionan Encefalopatía Hepática por inhibición neuronal

Finalmente, debido a la acción sinérgica de los factores mencionados en el desarrollo de Encefalopatía Hepática no permiten precisar el mecanismo de cada uno de los factores involucrados y su importancia en la inhibición neuronal y metabolismo energético cerebral, por lo que se requiere de futuras investigaciones en este campo (Diagrama 11).

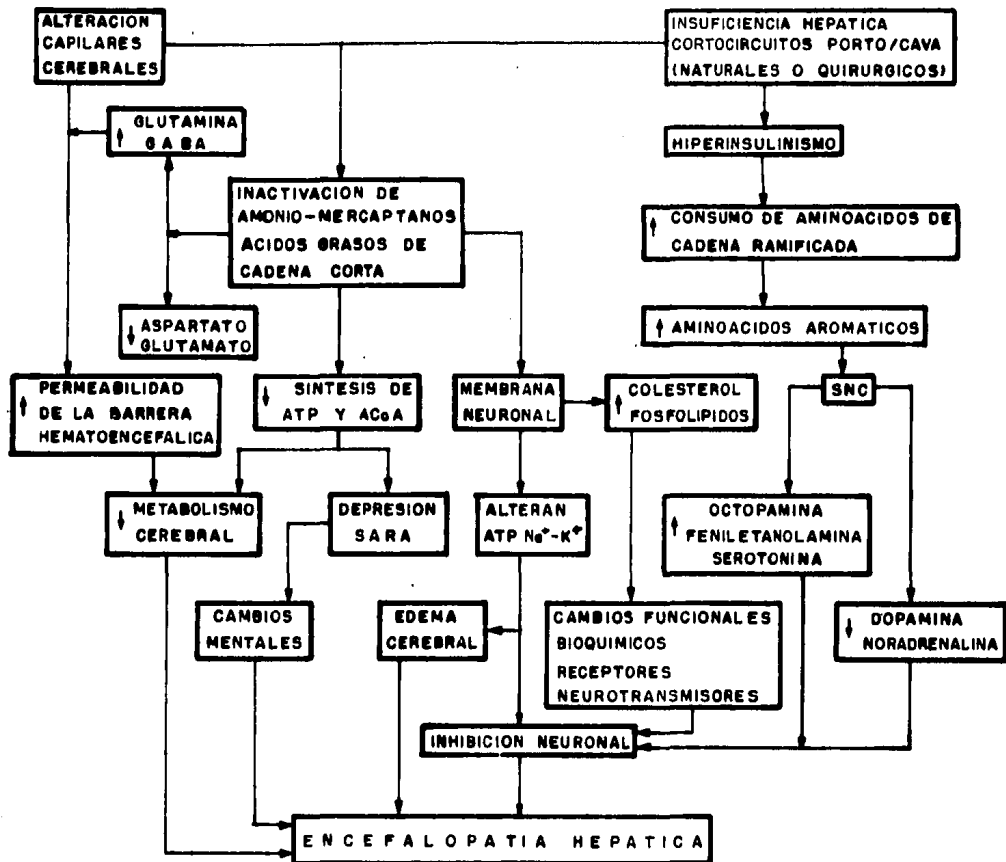


DIAGRAMA II : FISIOPATOLOGIA DE LA ENCEFALOPATIA HEPATICA

TRATAMIENTO DE LA ENCEFALOPATIA HEPATICA

Como se definió anteriormente, la Encefalopatía Hepática es un síndrome neuropsiquiátrico que se caracteriza por alteraciones de la conciencia, personalidad y capacidad intelectual, así como, alteraciones en la actividad neuromuscular que cursa con deterioro de la función hepática y/o cortocircuitos porto-sistémicos. El coma hepático es el estado más avanzado de la encefalopatía.

En general, se acepta que la Encefalopatía Hepática puede tener tres formas clínicas diferentes :

- 1) Encefalopatía Hepática Aguda. Acompaña a enfermedades agudas del hígado, habitualmente se asocia a necrosis masiva hepática secundaria a infecciones virales, agentes tóxicos o inducida por drogas, etc. En estos casos la encefalopatía es de instalación rápida y de curso fatal pero puede ser reversible en el 20 a 40% de los enfermos.
- 2) Encefalopatía Hepática Crónica Recurrente. Suele complicar a las enfermedades crónicas del hígado y a las derivaciones porto-sistémicas quirúrgicas. La instalación de la encefalopatía es insidiosa, de curso menos agresivo y los trastornos se precipitan por factores exógenos. Los episodios con frecuencia son reversibles pero pueden recurrir.
- 3) "Degeneración Hepatocerebral Adquirida". Son casos raros, asociada a enfermedad crónica del hígado y cortocircuitos venoso natural o quirúrgico. Se caracteriza por síntomas -

psiquiátricos o demencia, signos que indican un trastorno cerebelar o de los ganglios de la base (94).

Antes de considerar la terapéutica de la Encefalopatía Hepática, se deben tener en mente algunos conceptos relacionados con la patogenia del padecimiento que ayudan a comprender los enfoques del manejo actual.

- a) Casi siempre la Encefalopatía Hepática está asociada a daño hepático grave y/o cortocircuitos porto-cava.
- b) Se ha demostrado que algunas sustancias que se producen en el intestino de no ser activadas por el hígado pueden producir Encefalopatía Hepática.
- c) Algunos nutrimentos al metabolizarse en el intestino, producen una cantidad mayor de toxinas por ejemplo: la carne y los productos de origen animal producen más amonio que las proteínas vegetales. La flora bacteriana que produce la putrefacción en el colon desempeña un papel importante en la génesis de la Encefalopatía Hepática.
- d) Algunos trastornos hidroelectrolíticos como la alcalosis hipokalémica modifican la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica, lo que favorece el paso de amonio y de sustancias nitrogenadas al encéfalo. Estas alteraciones favorecen la aparición de encefalopatía.

En la hepatopatía crónica, el tratamiento está dirigido a evitar las condiciones que puedan precipitar la encefalopatía. El coma profundo que caracteriza a la encefalopatía agu-

da debe manejarse en una unidad de terapia intensiva debido a los cuidados especiales que requiere.

OBJETIVOS.

En la actualidad existe un acuerdo general al que se ha denominado "tratamiento convencional" y tiene como objetivos: 1) tratar la patología desencadenante, 2) evitar la hiperamonemia y, 3) bloquear los falsos neurotransmisores.

Las medidas para cubrir estos objetivos son las siguientes : a) para la hiperamonemia, se debe disminuir el catabolismo protéico, evitar la absorción y producción de amonio a nivel intestinal, b) para bloquear los falsos neurotransmisores la Levo-Dopa, Bromocriptina y la administración de aminoácidos de cadena ramificada y, c) tal vez como último recurso los procedimientos dialíticos.

DISMINUCION DEL CATABOLISMO PROTEICO.

Se ha observado que el músculo esquelético metaboliza -- grandes cantidades (50%) de amonio en individuos normales y -- juega un papel considerable en la homeostasis del amonio. Estos hallazgos pueden ser importantes en la patogenia de la Encefalopatía Hepática, debido a que estos pacientes comunmente cursan con períodos de ayuno prolongados y pérdida de masa -- muscular (31,72).

La administración de soluciones glucosadas hipertónicas usualmente al 10-20%, proveen aporte calórico necesario y disminuyen el catabolismo muscular.

Otra forma de lograr el objetivo anterior es la administración de soluciones glucosadas hipertónicas enriquecidas -- con una fórmula de aminoácidos de cadena ramificada y deficiente en aminoácidos aromáticos. Esto además de disminuir el catabolismo muscular disminuye la concentración plasmática de aminoácidos aromáticos e incrementa los aminoácidos de cadena ramificada que facilita la competición con los aminoácidos -- aromáticos presumiblemente tóxicos en la barrera hemato-encefálica, por el sistema de transporte para ambos tipos de aminoácidos (44,45,46,47,75,84,86,87,89).

El efecto benéfico de la suministración de aminoácidos de cadena ramificada es mejorar el estado nutricional y aumentar el metabolismo del amonio por parte del músculo esquelético y mejorar la encefalopatía (31).

MEDIDAS ANTIAMONIO ESPECIFICAS.

La utilización de antibióticos se indica para esterilizar el colon. Al disminuir el contenido intestinal de gérmenes principalmente de anaerobios, se reduce la producción de amonio y sustancias nitrogenadas.

Como se desea un efecto local más que sistémico, los antibióticos no absorbibles como la neomicina y la kanamicina -

son los más recomendables.

NEOMICINA.

La neomicina reduce la actividad ureolítica y putrefactora de la microflora entérica. Se ha observado que la neomicina disminuye la producción de urea por inhibición en la degradación de urea y, previene el reciclaje de urea y amonio. Debido a esta acción la neomicina reduce la cantidad de urea resintetizada del amonio (88).

La neomicina es efectiva contra los bacilos gram negativos y el estafilococo y tiene escasa acción contra estreptococo y anaerobios en general (82).

La dosis recomendada de neomicina es de 2-4 gr/día por vía oral o sonda nasogástrica cuando el paciente no está en condiciones de deglutir. También puede administrarse en enemas. La dosis recomendada por enema es de 2 a 4 gr en 1,000-ml de solución cada 12 hs.

El uso de neomicina no está exenta de efectos colaterales como la diarrea y el riesgo definitivo de enterocolitis aguda debida a sobrecrecimiento de estafilococo resistente o *Clostridium difficile*. La administración a largo plazo se ha observado efectos sistémicos como sordera y esteatorrea que puede agravar los problemas nutricionales (68,73,82).

METRONIDAZOL.

Estudios bacteriológicos recientes han sugerido que los anaerobios gram negativos tienen una contribución mayor en la generación del amonio.

Se ha observado que el metronidazol es activo contra -- bacteroides y otros anaerobios; puede reducir la producción de amonio endógeno y otras sustancias tóxicas para el cerebro -- por descarboxilación de aminoácidos (32).

La administración de 200 mg de metronidazol cuatro veces al día por una semana, produce mejoría en los parámetros -- clínicos y neurofisiológicos usados para evaluar el grado de encefalopatía (31).

El uso de metronidazol es una alternativa práctica y -- puede ser una innovación valiosa cuando la enterocolitis aguda causada por *Clostridium difficile* es un peligro con el empleo de neomicina. La combinación de metronidazol y neomicina puede mejorar el estado clínico de la encefalopatía. Debido a que son pocos los pacientes que han recibido la combinación -- metronidazol+neomicina no ha sido posible deducir firmes conclusiones con ambas. Sin embargo, la mejoría demostrable en el electroencefalograma durante el tratamiento con la combina--- ción metronidazol + neomicina, sugiere que puede ser un régi--- men eficaz, cuando una u otra droga han fracasado para obtener la respuesta clínica adecuada o cuando el beneficio de la neomicina ha disminuido (31,31).

LACTULOSA.

La lactulosa (4-O-beta-D-galactopiranosil-D-fructosa) - es un disacárido sintético que se ha empleado mucho en el tratamiento de Encefalopatía Hepática Crónica. Es un cetoanálogo de la lactosa. El 99% de la lactulosa ingerida llega al colon sin cambios. En el colon se han observado tres efectos: a) -- disminuye el pH fecal, b) aumenta la actividad intestinal y, - c) cambia la flora bacteriana a lactobacilos (57,61,68).

La lactulosa al ser degradada por el lactobacilo y otra flora entérica forma ácido láctico, fórmico y acético. La disminución del pH incrementa la motilidad de modo similar al -- síndrome de mala absorción por disacáridos (57,61)

El mecanismo de acción de la lactulosa aun se desconoce aunque se ha sugerido que disminuye los niveles de amonio por los siguientes mecanismos: a) disminución del pH colónico, --- b) incorporación de amonio dentro de proteínas bacterianas y, c) disminución del tiempo de tránsito intestinal debido a su efecto catártico (31,74).

El transporte de amonio en el colon tiene un mecanismo-pH dependiente. El amonio no iónico puede difundir a través - de la membrana fácilmente pero la iónica no. Probablemente es to se relacione con la hidratación de la molécula y la solubilidad lipídica baja del ión amonio. Bircher, Elkington, Glock, - Conn y cols., concluyeron que el efecto del pH en la difusión- no iónica del amonio fue responsable del efecto de la lactulo

sa (57,61,78).

Cuando se suministra por vía oral, el efecto clínico benéfico se observa en las primeras 24-48 hs. Por vía rectal la respuesta clínica puede ser más rápida ya que el efecto se logra en los primeros 20 minutos y la disminución del amonio arterial puede observarse una hora después de la administración (70,76).

La dosis de lactulosa para el tratamiento de Encefalopatía Hepática aguda o crónica se debe individualizar, ya que la sobredosis de la droga produce diarrea. La dosis inicial se debe ajustar día a día, de acuerdo a la frecuencia y consistencia de las evacuaciones. Por tal razón, la dosis de lactulosa ha variado de 20 a 200 gr; aunque se recomienda la dosis de 90 gr/día, dividido en tres dosis con los alimentos y ajustar de acuerdo con la frecuencia de evacuaciones y pH fecal (57).

Se han realizado estudios para comparar la efectividad de la lactulosa con otros catárticos como sulfato de magnesio sorbitol, enemas de almidón los cuales no han mostrado mayor efectividad en cuanto a la mejoría clínica ni disminución del pH de los pacientes cirróticos con EH (80,88).

Se han realizado estudios comparativos de lactulosa y neomicina en el tratamiento de episodios agudos de EH. En 35 pacientes cirróticos que sufrieron 20 episodios de Encefalopatía Hepática aguda, a diez se les administro neomicina-sorbitol, 1.5 gr diarios y 50 ml de sorbitol hasta obtener 2 evacua

ciones y posteriormente se disminuyó a 30 ml para obtener 3 - evacuaciones diarias. En los otros 10 episodios de Encefalopatía Hepática aguda se administró lactulosa en forma similar al sorbitol. No hubo diferencia significativa con ambos tratamientos y se obtuvo el 80% de éxito en los episodios agudos. - La mejoría se demostró mediante la reducción de los niveles de amonio sanguíneo, estado mental, asterixis, electroencefalogramáticos e índice de encefalopatía (31,70)

Por otro lado, se ha demostrado también que la microflora intestinal es heterogénea. Ciertas bacterias intestinales como el bacteroides pueden metabolizar lactulosa pero son generalmente resistentes a la neomicina. Otras bacterias ureolíticas son a menudo sensibles a la neomicina. Debido a esto, es factible la combinación de lactulosa + neomicina en el tratamiento de Encefalopatía Hepática aguda, ya que los efectos aditivos de ambas drogas en la reducción de la producción de amonio intestinal probablemente ocurra debido a que el efecto de cada droga está mediado por diferentes poblaciones bacterianas (31,38).

Los efectos colaterales de la lactulosa son : diarrea - distensión abdominal, calambres, además de la intolerancia al sabor dulce que hace difícil su uso a largo plazo en algunos pacientes (57).

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

LACTOSA.

La lactosa es un disacárido formado por los monosacáridos galactosa y glucosa. La lactosa se produce aparentemente sólo en los mamíferos. Después de ser hidrolizada, da lugar a concentraciones equimolares de galactosa y glucosa. El peso molecular de este azúcar es de 324.

La lactosa es un polvo blanquecino, menos dulce que la glucosa. La lactosa en reacción alcalina con CaOH puede dar lugar a la formación de lactulosa.

Para ser absorbida en el intestino delgado, la lactosa tiene que ser primero hidrolizada. Esta hidrólisis se lleva a cabo por medio de una enzima específica, la lactasa.

En los mamíferos y en la mayoría de los humanos, la actividad de lactasa intestinal declina conforme el individuo va creciendo. Sin embargo, en una minoría de la población humana los niveles de lactasa intestinal permanecen elevados.

En el adulto con lactasa intestinal suficiente, se puede producir disminución de la disacaridasa por la acción de diversas sustancias. Algunos antibióticos, como la neomicina, pueden producir esta alteración. La llamada intolerancia a la lactosa parece ser más frecuente en pacientes cirróticos que en la población general. Esto no es sorprendente, pues en la mayoría de los casos estos pacientes ingieren tóxicos, como el alcohol o antibióticos como la neomicina y la kanamicina, que pueden ser capaces de producir malabsorción.

El mecanismo de acción de la lactosa teóricamente es semejante al de la lactulosa. Al fragmentarse en sus dos monosacáridos, éstos producen glucosa-6-fosfato y luego fructuosa-6-fosfato. Las bacterias colónicas degradan éstos azúcares a -- ácido fosfoglicérico, ácido fosfoenolpirúvico y finalmente a -- una mezcla de ácido acético y ácido láctico. Los gérmenes que metabolizan la lactosa son: estreptococos, *Lactobacillus bifidus*, *clostridium perfringens*, estafilococos, *escherichia coli* y *Lactobacillus acidófilus* tipos I y II.

La degradación de la lactosa ocurre en cuatro minutos y produce hidrógeno, que puede rápidamente aparecer en el aliento de los pacientes.

La lactosa puede producir diarrea por su efecto catártico y osmótico, acidifica el pH colónico y suprime la flora proteolítica del colon. Lo anterior dio lugar a la utilización de lactosa en el tratamiento de pacientes con Encefalopatía Hepática (95).

Se han realizado estudios suministrando lactosa en enemas al 20% ,en comparación con otros catárticos y neomicina - en Encefalopatía Hepática aguda y crónica (77,96) en los que se demostró la efectividad de la lactosa por mejoría del estado mental, asterixis, niveles sanguíneos de amonio y electroencefalogramas y mostraron mejoría significativa en el examen de conexión de números.

Varios factores pueden explicar los resultados obtenidos con la lactosa:

- 1) La administración de lactosa en enemas acidifica el pH colónico y como consecuencia reduce la difusión de amonio -- del colon a la circulación sistémica.
- 2) La lactosa puede disminuir el amonio sanguíneo porque provee una fuente de energía y así evita el metabolismo de -- compuestos aminados exógenos y consecuentemente disminuye la producción de amonio por las bacterias.
- 3) Por su efecto osmótico.

Los enemas de lactosa son una alternativa para la neomicina, catárticos o lactulosa en el tratamiento de Encefalopatía Hepática aguda. No es necesario que los pacientes sean intolerantes a la lactosa. El efecto benéfico de la lactosa se ha observado entre las 48-72 hs de su aplicación (31,77,96).

LACTIOL.

Un disacárido de segunda generación, lactilol (beta-galactósido-sorbitol) se produce fácilmente en forma cristalina y viene en forma de polvo. No es degradado ni absorbido en el intestino delgado pero es metabolizado por bacterias coloniales. Este agente está en investigación para el tratamiento de Encefalopatía Hepática (92).

ADMINISTRACION DE AMINOACIDOS.

Los pacientes con cirrosis generalmente tienen pobre -- alimentación y a menudo cursan con un estado de desnutrición-- avanzado. En tales pacientes la capacidad para proporcionar-- nutrición parenteral total sin desarrollar encefalopatía puede ser de importancia primaria y puede incrementar la sobrevivida (88).

Un hallazgo constante en pacientes con EH es un desequilibrio entre aminoácidos aromáticos y los de cadena ramificada (fenilalanina, tarosina, triptófano/leucina, isoleucina y valina) con mayores niveles de los primeros que los segundos, lo que ha sugerido incapacidad para utilizarlos en insuficiencia hepática severa (47,62,75,88).

Estas alteraciones pueden desequilibrar los neurotransmisores cerebrales, disminuyen las concentraciones de noradrenalina, dopamina e incrementos de serotonina, octopamina y feniletanolamina (55,66,67,75).

Recientemente, se han realizado intentos en animales de experimentación y en pacientes para corregir el patrón de aminoácidos plasmáticos anormales. La infusión de dextrosa hipertónica enriquecida con una fórmula de aminoácidos de cadena ramificada y deficiente en aminoácidos aromáticos, (F080) ha producido mejoría de la encefalopatía. Este modo de tratamiento inhibe el catabolismo muscular, disminuye la concentración-plasmática de aminoácidos aromáticos e incrementa los niveles

plasmáticos de aminoácidos de cadena ramificada, que facilita la competición con los aminoácidos aromáticos, presumiblemente tóxicos en la BHE, por el sistema transportador para ambos tipos de aminoácidos (47,55,67,75,82,84,86,87,89,92).

Existe controversia en cuanto a la efectividad de la administración de aminoácidos de cadena ramificada, ya que resultados previos demostraron efectividad pero en ensayos posteriores controlados no lo ha sido (46,66,91).

El estudio más reciente doble ciego, randomizado, conducido en cinco centros médicos en Francia y Suecia, suministraron 40 gr por día de aminoácidos de cadena ramificada en glucosa al 5% y como placebo glucosa al 5% por cinco días. Se incrementó la relación aminoácidos ramificados/aminoácidos aromáticos de 1.10 ± 0.08 a 1.96 ± 0.22 (p menor de 0.01). La mejora clínica se observó en 14 de 25 pacientes tratados con aminoácidos de cadena ramificada y en 12 de 25 que recibieron -- placebo. Los cambios entre los dos grupos no fue estadísticamente significativa. Se concluyó que la administración de aminoácidos de cadena ramificada en la dosis y composición usada no mejoró la función cerebral ni disminuyó la mortalidad en pacientes con EH. En la actualidad no hay justificación para el uso de estos agentes costosos para tratamiento de encefalopatía, pero pueden ser de valor en pacientes con cirrosis y -- desnutrición (31,44,45,83).

DIETA CON PROTEINAS DE ORIGEN VEGETAL.

Algunos reportes han observado que las modificaciones en la dieta pueden ser benéficas. Aconsejan suministrar las calorías en forma de carbohidratos y restringir la ingesta total de proteínas aproximadamente a 40 gr diarios. Otros sugieren que el efecto benéfico se logra al cambiar la naturaleza de las proteínas de la dieta. Algunos investigadores han utilizado proteínas vegetales similares en contenido de nitrógeno y calórico pero no hubo mejoría significativa, sin embargo se apreció que las proteínas de origen vegetal disminuyó el índice de encefalopatía. Es probable que la proteína de origen vegetal sea menos tóxica por modificación en la composición de los diferentes aminoácidos, en particular por su contenido alto en arginina y bajo en metionina (45,90).

LEVO-DOPA.

La respuesta de la EH al tratamiento convencional es usualmente satisfactorio. Sin embargo, ocasionalmente algunos pacientes no responden y muestran un deterioro neurológico progresivo. La exclusión colónica o "Bay-pass" ha sido evocado para tales pacientes pero la tasa de mortalidad de éstas cirugías es alta y el beneficio a menudo es transitorio y frustrante. El uso exitoso de Levo-Dopa en varios desordenes extrapiramidales y el efecto de revertir el coma sugiere que la Levo-Dopa puede tener algún beneficio en Encefalopatía He-

pática crónica resistente. Los pacientes con EH crónica casi siempre tienen un consumo de oxígeno cerebral bajo y evidencia de glucólisis anaerobia. La mejoría clínica está asociada con un incremento en la utilización de oxígeno (63).

El mecanismo de acción de Levo-Dopa en Encefalopatía Hepática es especulativo. Fischer y Baldessarini sugieren que la encefalopatía y otras manifestaciones no cerebrales de insuficiencia hepática, pueden ser debidas a neurotransmisión -- anormal. Postularon que las aminas con estructura parecida a los neurotransmisores fisiológicos como dopamina, noradrenalina actúan como falsos neurotransmisores en enfermedad hepática reemplazando a los neurotransmisores verdaderos con una disminución consecuente en la respuesta del órgano efector: cerebro, riñón, corazón o la circulación periférica. El efecto de la Levo-Dopa, siendo un precursor de catecolaminas sería -- reemplazar a los neurotransmisores verdaderos depletados por los falsos neurotransmisores y mejorar la función(55,56,65).

Algunos investigadores (Zieve y cols.) han sugerido que el efecto benéfico de la Levo-Dopa en el coma hepático, puede estar mediado por un efecto periférico de la dopamina en la función renal más que un efecto central como se había previamente supuesto. Estos investigadores observaron que en animales con Levo-Dopa se incrementa la excreción de amonio y urea, lo que reduce los niveles de amonio sanguíneo y cerebral en 25-30% (63).

A pesar de la supuesta efectividad de la Levo-Dopa hasta el momento no se ha logrado establecer en forma exacta el mecanismo de acción ni se ha demostrado totalmente su efectividad (31,63,65).

BROMOCRIPTINA.

La bromocriptina, 2-Bromo-alfa-ergocriptina, es un alcaloide semisintético. Es un agonista dopaminérgico, con acción prolongada y este puede ser el fundamento teórico de beneficio en EH. El mecanismo de acción de la bromocriptina es especulativo. Trabajos experimentales en monos han mostrado que la estimulación de los receptores dopaminérgicos resulta en un incremento marcado en el metabolismo y flujo sanguíneo cerebral. Los incrementos en el flujo sanguíneo cerebral se han atribuido a una acción directa vascular del agente dopaminérgico produciendo vasodilatación o inhibición del tono noradrenérgico vasoconstrictor mediado por receptores dopamino presinápticos (72,76).

En un estudio no controlado, la bromocriptina se administró a dosis de 15 mg/día por dos semanas para el tratamiento de Encefalopatía Hepática, con la premisa de que la droga puede incrementar la acción de los verdaderos neurotransmisores en las terminaciones nerviosas y mejorar así la transmisión nerviosa. Sin embargo, el estudio no demostró mejoría clínica en los pacientes con EH. Estos resultados se atribuyeron a la constipación observada en tres de los pacientes tratados con-

bromocriptina. Este efecto puede oscurecer los efectos potenciales de los agentes dopaminoagonistas (72).

En otro estudio se empleó el fármaco por más de 8 años, desde el posoperatorio inmediato de derivación porto-cava y - que previamente no habían respondido al tratamiento convencional y si hubo mejoría clínica (76).

De lo anterior se desprende que la utilidad de la bromocriptina en el tratamiento de la Encefalopatía Hepática, aunque no se ha establecido su utilidad sería necesario realizar más estudios en una población seleccionada de pacientes para confirmar los hallazgos anteriores (31,72,76,80,91,92).

Algunos efectos colaterales de la bromocriptina como hiponatremia, puede ser secundaria a que la droga induce secreción inapropiada de hormona antidiurética (80).

PROCEDIMIENTOS DIALITICOS.

Los procedimientos dialíticos se han utilizado con la -- premisa de que pueden remover toxinas circulantes que producen Encefalopatía Hepática.

El carbón activado y las resinas de intercambio iónico -- por su capacidad para remover creatinina, ácido úrico, amonio y productos nitrogenados se han utilizado en columnas de hemo -- perfusión con resultados muy variables en cuanto a la sobrevivencia.

Por otro lado, el edema cerebral constituye un factor im-

bromocriptina. Este efecto puede obscurecer los efectos potenciales de los agentes dopaminoagonistas (72).

En otro estudio se empleó el fármaco por más de 8 años, desde el posoperatorio inmediato de derivación porto-cava y - que previamente no habían respondido al tratamiento convencional y si hubo mejoría clínica (76).

De lo anterior se desprende que la utilidad de la bromocriptina en el tratamiento de la Encefalopatía Hepática, aunque no se ha establecido su utilidad sería necesario realizar más estudios en una población seleccionada de pacientes para confirmar los hallazgos anteriores (31,72,76,80,91,92).

Algunos efectos colaterales de la bromocriptina como hiponatremia, puede ser secundaria a que la droga induce secreción inapropiada de hormona antidiurética (80).

PROCEDIMIENTOS DIALITICOS.

Los procedimientos dialíticos se han utilizado con la -- premisa de que pueden remover toxinas circulantes que producen Encefalopatía Hepática.

El carbón activado y las resinas de intercambio iónico-- por su capacidad para remover creatinina, ácido úrico, amonio y productos nitrogenados se han utilizado en columnas de hemo-- perfusión con resultados muy variables en cuanto a la sobrevivencia.

Por otro lado, el edema cerebral constituye un factor im-

portante en la mortalidad de la insuficiencia hepática severa, se ha relacionado con la presencia de toxinas circulantes que actúan directamente sobre la ATPasa $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ en la membrana -- neuronal.

Con la institución temprana de hemoperfusión con carbón-activado disminuye la concentración sanguínea de toxinas circulantes y consecuentemente la frecuencia de edema cerebral - con lo que se incrementa la sobrevivencia hasta un 65-70% en ciertos grupos de pacientes con insuficiencia hepática severa.

La hemodialisis y dialisis peritoneal también se han ensayado pero sin resultados impresionantes (97,98).

SINTESIS SOBRE TRATAMIENTO DE ENCEFALOPATIA HEPATICA.

OBJETIVOS:

- a) Tratamiento de patología desencadenante.
- b) Evitar hiperamonemia.
- c) Bloquear falsos neurotransmisores.

METODOS PARA CUBRIR LOS OBJETIVOS:

- | | |
|--------------------------|--|
| a) Hiperamonemia: | <ul style="list-style-type: none"> a) Catabolismo protéico. b) Absorción intestinal. c) Producción intestinal. d) Dialisis ? |
| b) F. Neurotransmisores. | <ul style="list-style-type: none"> a) Levo-Dopa. b) Bromocriptina. c) A.A. cadena ramificada. |

(Diagrama 12)

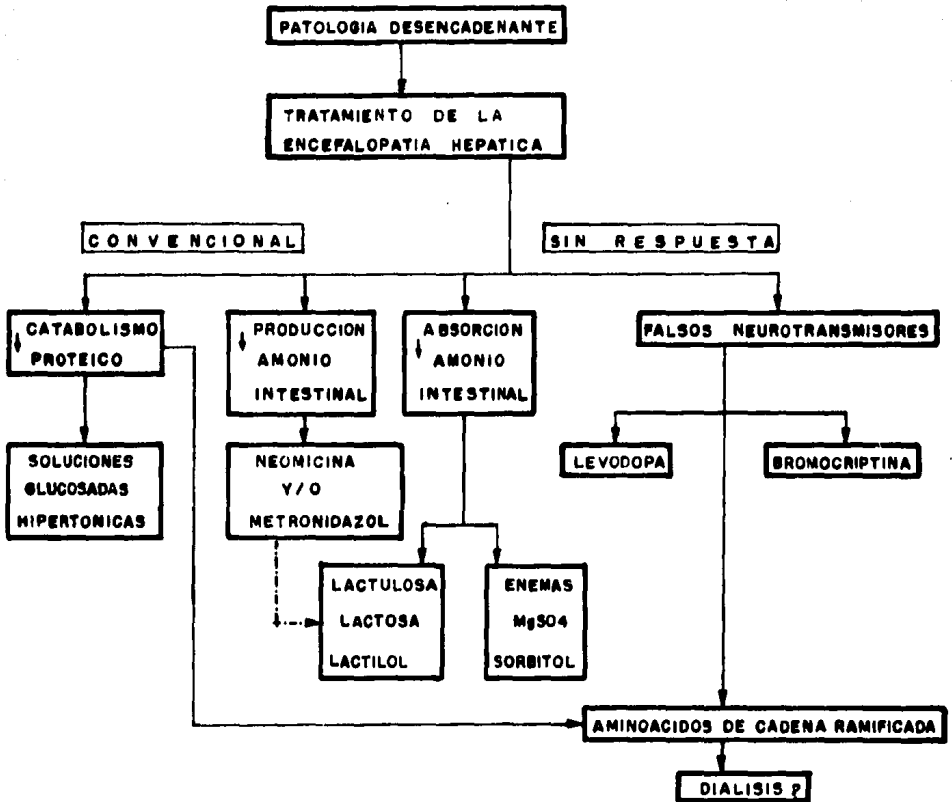


DIAGRAMA 12 : DIAGRAMA DE FLUJO PARA EL TRATAMIENTO DE ENCEFALOPATIA HEPATICA

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES.

1. La fisiopatología de la Encefalopatía Hepática es multifactorial. Los principales mecanismos involucrados en la Encefalopatía Hepática son los trastornos en la transmisión sináptica, alteración de la membrana neuronal y del metabolismo energético cerebral.
2. La respuesta al "tratamiento convencional" ha demostrado efectividad hasta el momento actual.
- 3) La lactulosa es efectiva en el 80% de los casos. La combinación con neomicina coadyuva a disminuir la producción de amonio intestinal porque actúan sobre poblaciones bacterianas diferentes.
4. El metronidazol es una alternativa en el manejo de Encefalopatía Hepática cuando existe el riesgo de enterocolitis aguda por neomicina.
5. La lactosa es efectiva en la Encefalopatía Hepática cuando existe deficiencia de lactasa.
6. El lactilol disacárido de segunda generación tiene efectos similares a la lactulosa y promete ser efectivo en el tratamiento de Encefalopatía Hepática.
7. La Levo-Dopa y la Bromocriptina pueden ser útiles en Encefalopatía Hepática recurrente en enfermos sin respuesta al "tratamiento convencional".
8. La administración de aminoácidos de cadena ramificada son costosos, poco efectivos y no han disminuido la mortalidad en Encefalopatía Hepática.

RESUMEN

RESUMEN.

El SNC tiene dos tipos de células específicas: las neuronas y las células gliales. Las neuronas constituyen el elemento estructural y funcional del SNC. Las células gliales constituyen el elemento de sostén.

El contacto funcional entre neuronas se denomina sinapsis. La transmisión sináptica es de dos tipos : eléctrica y química.

La transmisión química consiste en la liberación del -- neurotransmisor derivado mediante reacciones enzimáticas. El transmisor químico liberado a la hendidura sináptica actúa sobre receptores específicos en la membrana postsináptica modificando la estructura de éstos y en consecuencia se produce una respuesta inhibitoria o excitadora.

La respuesta inhibitoria constituye el factor esencial de la Encefalopatía Hepática, además de las alteraciones en la membrana neuronal y la disminución del metabolismo energético cerebral. Otros factores estudiados han sido los efectos de las toxinas, la acumulación de falsos neurotransmisores, los -- compuestos neuroinhibitorios y las alteraciones en la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica.

El tratamiento de la Encefalopatía Hepática consiste en la identificación y corrección de la causa desencadenante --- (sangrado de tracto gastrointestinal, infección, administración inadecuada de drogas, alteraciones hidroelectrolíticas, etc.) -- con el objeto de disminuir la producción y absorción de amonio intestinal e impedir la formación de falsos neurotransmisores.

REFERENCIAS

REFERENCIAS.

1. Hubel DH. El cerebro. En Investigación y ciencia, edición-- en español de Scientific American.No 38,Barcelona,España.- Edit. Prensa Cientffica S.A.,1979,p.9
2. Willis WD,Grossman RG. The neuron and the nerve impulse.-- in Lotz JE (ED): Medical Neurobiology,Cap.I. St.Louis,Mi--ssouri,The C.V. Mosby Company,1981,p.7
3. Hubel DH. El cerebro. En Investigación y ciencia,edición-- en español de Scientific American.No 38,Barcelona,España.- Edit. Prensa Cientffica S.A.,1979,p.10
4. Wolf G. Elementos del sistema nervioso. En Blume H(ED). -- Neurobiología.Madrid,España.H Blume ediciones,1976,p.51
5. Stevens ChF.La neurona.En Investigación y ciencia,edición-- en español de Scientific American.No 38,Barcelona,España.- Edit.Prensa Cientffica S.A.,1979,p.23
6. Wolf G. La Neurona.En Blume H(ED) Neurobiología.Madrid,Es--paña.H Blume ediciones,1976,p.53
7. Nieoullon A. La Transmission chimique de l'influx nerveux. Encycl.Med.Chir.,Parfs.Neurologie,17003 A¹⁰,10-1982
8. Wolf G. La estructura de la sinapsis.En Blume H(ED)Neuro--biología.Madrid,España.H Blume ediciones,1976,p.64
9. Stevens ChF.La neurona.En Investigación y ciencia,edición-- en español de Scientific American.No 38 Barcelona,España.- Edit. Prensa Cientffica S.A. 1979,p.24
10. Wolf G. La glía.En Blume H(ED)Neurobiología.Madrid,España. H Blume ediciones.1976,p.52
11. Bachelard HS.Morfología del encéfalo.En Bioquímica del ce--rebro.México D.F. Edit. El Manual moderno S.A. 1976,p.11

12. Willis WD, Grossman RG. The neuron and the nerve impulse.-- In Lotz JE (ED) Medical Neurobiology. Cap. I. St. Louis, Missouri. The C.V. Mosby Company 1981, p.21
13. Stevens ChF. La neurona. En Investigación y ciencia, edición en español de Scientific American. No 38 Barcelona, España. Edit. Prensa Científica S.A. 1979, p.25
14. Wolf G. La neurona. En Blume H (ED) Neurobiología. Madrid, España. H Blume ediciones. 1976, p.55
15. Wolf G. La neurona. En Blume H (ED) Neurobiología. Madrid, España. H Blume ediciones. 1976, p.54
16. Bachelard HS. Morfología del encéfalo. En Bioquímica del cerebro. México D.F. Edit. El manual moderno S.A. 1976, p.9
17. Willis WD, Grossman RG. Synaptic transmission. In Lotz JE (ED) Medical Neurobiology. Cap. II. St. Louis, Missouri. The C.V. - Mosby Company 1981, p.49
18. Wolf G. La transmisión sináptica. En Blume H (ED) Neurobiología. Madrid, España. H Blume ediciones. 1976, p.62
19. Wolf G. La estructura de la sinapsis. En Blume h (ED) Neurobiología. Madrid, España. H Blume ediciones. 1976, p.65
20. Willis WD, Grossman RG. Synaptic transmission. En Lotz JE (ED) Medical Neurobiology. Cap. II St. Louis, Missouri. The C.V. - Mosby Company. 1981, p.52
21. Willis WD, Grossman RG. Synaptic transmission. In Lotz JE - (ED) Medical Neurobiology. Cap. II St. Louis, Missouri. The C. V. Mosby Company 1981, p.57
22. Willis WD, Grossman RG. The neuron and the nerve impulse. In Lotz JE (ED) Medical Neurobiology. Cap I St. Louis, Missouri. The C.V. Mosby Company 1981, p.35
23. Stevens ChF. La neurona. En Investigación y ciencia, edición en español de Scientific American No 38, Barcelona, España. - Edit. Prensa Científica S.A. 1979, p.26

24. Willis WD, Grossman RG. Synaptic transmission. In Lotz JE (ED) Medical Neurobiology. Cap. II. St. Louis, Missouri. The C.V. --- Mosby Company 1981, p.49
25. Iversen LL. Química del cerebro. En Investigación y ciencia, edición en español de Scientific American. No 38 Barcelona, - España. Edit. Prensa Científica S.A. 1979, p.93
26. Willis WD, Grossman RG. Synaptic transmission. In Lotz JE (ED) Medical Neurobiology. Cap. II. St. Louis Missouri. The C.V. -- Mosby Company 1981, p.65
27. Bachelard HS. Neurotransmisión. En Bioquímica del cerebro. - México DF. Edit. El manual Moderno S.A. 1976, p.22
28. Iversen LL. Química del cerebro. En Investigación y ciencia, edición en español de Scientific American. No 38 Barcelona, España. Edit. Prensa Científica S.A. 1979, p.94
29. Bachelard HS. Neurotransmisión. En Química del cerebro. México D.F. Edit. El Manual Moderno. 1976, p.23
30. Bachelard HS. Neurotransmisión. En Química del cerebro. México D.F. Edit. El Manual Moderno. 1976, p.25
31. Hoyumpa AM, Schenker S. Perspectives in hepatic encephalopathy. J Lab Clin Med. 100;477, 1982
32. Jones EA. The enigma of hepatic encephalopathy. Posgraduate Med J. 59(Suppl 4)42, 1983
33. Ferenci P, Covell D, Schafer DF. Metabolism of the inhibitory neurotransmitter gamma-aminobutyric acid in a rabbit - model of fulminant hepatic failure. Hepatology 3;507, 1983
34. Ferenci P, Schafer DF, Jones EA et al. Serum levels of gamma-aminobutyric acid-like activity in acute and chronic-hepatocelular disease. Lancet 8;811, 1983
35. Ferenci P, Pappas SC, Munson PJ et al. Changes in the status of neurotransmitter receptors in a rabbit model of hepatic encephalopathy. Hepatology 4;186, 1984

36. Minuk GY, Vergalla J, Ferenci P, Jones ED. Identification of an acceptor system for gamma-aminobutyric acid on isolated rat hepatocytes. *Hepatology* 4;180,1984
37. Roberts E. The Gamma-aminobutyric acid (GABA) system and hepatic encephalopathy, Editorial. *Hepatology* 4;342,1984
38. Seda Hosny WM, Hughes ED, Gove ChD, Williams R. Inhibition of rat brain $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase activity by serum from patients with fulminant hepatic failure. *Hepatology* 4;74,1984
39. Horowitz ME, Schafer DF, Molnar P et al. Increased blood-brain transfer in a rabbit model of acute liver failure. *Gastroenterol.* 84;1003,1983
40. Goldstein GW. The role of brain capillaries in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 4;565,1984
41. Zaki Ahmed EO, Ede EJ, Davis M, Williams R. Experimental studies of blood brain barrier permeability in acute hepatic failure. *Hepatology* 4;359,1984
42. Ferenci P, Pappas SC, Munson PJ, Jones EA. Changes in glutamate receptors on synaptic membranes associated with hepatic encephalopathy or hiperammonemia in the rabbit. *Hepatology* 4;25,1984
43. Rosen HM, Yoshimura N, Hodgman JM, Fischer JE. Plasma amino acid patterns in hepatic encephalopathy of differing etiology. *Gastroenterol.* 72;483,1977
44. Wahren J, Denis J, Desurmont et al. Is intravenous administration of branched chain amino acid effective in the treatment of hepatic encephalopathy? A multicenter study. *Hepatology* 3;475,1983
45. Horst D, Grace ND, Conn HO et al. Comparison of dietary protein with an oral, branched chain-enriched amino acid supplement in chronic portal-systemic encephalopathy: A randomized controlled trial. *Hepatology* 4;479,1984

46. Beaubernard C, Delorme ML, Opolon P et al. Effect of the oral administration of branched chain amino acids on hepatic--encephalopathy in the rat. *Hepatology* 4;238,1984
47. Hoyumpa AM, Desmond P, Avant G et al. Hepatic encephalopa--thy, clinical conference. *Gastroenterol.* 76;184,1979
48. Schafer DF, Jones EA. Hepatic encephalopathy and the gamma aminobutyric acid neurotransmitter system. *Lancet* 2;18,19-82
49. Livingstone AS, Potvin M, Goreski CA et al. Changes in the blood-brain barrier in hepatic coma after hepatectomy in the rat. *Gastroenterol.* 73;697,1977
50. Zieve L, Olsen RL. Can hepatic coma be caused by a reduc---tion of brain noradrenaline or dopamine? *Gut* 18;688,1977
51. McClain CJ, Zieve L, Doizaki WM et al. Blood methanetiol in alcoholic liver disease with and without hepatic encephalopathy. *Gut* 21;318,1980
52. Record CO, Al Mardini H, Bartlett K. Blood and brain mercap--tan concentrations in hepatic encephalopathy. *Hepatology*-2;145,1982
53. Cuilleret G, Pomier-Layrargues G, Pons F et al. Changes in -brain catecholamine level in human cirrhotic encephalopa--thy. *Gut* 21;565,1980
54. James JH, Ziparo V, Jeppsson B, Fischer JE. Hyperammonaemia, -plasma amino acid imbalance, and blood-brain aminoacid ---transport; a unified theory of portal-systemic encephalopaathy. *Lancet* 13;772,1979
55. Parkes JD, Sharpstone P, Williams R. Levo-dopa in hepatic -coma. *Lancet* 26;1341,1970
56. Fischer JE, Baldessarini Rj. False neurotransmitter and hepatic failure. *Lancet* 10;75,1971

57. Bircher J, Haemmerli UP, Scollo-Lavizzari G. Treatment of --- chronic portal-systemic encephalopathy with lactulose, report of six patients and review of the literature. *Am J - Med* 51;148,1971
58. Gips CH, Hindfelt B, Holmin T, Kardel T. Some concepts on -- ammonia, porta-systemic shunts, and encephalopathy. *Scand J - Gastroenterol.* 8;385,1973
59. Lam KCH, Tall AR, Goldstein GB, Mistilis SP. Role of a false neurotransmitter, octopamine, in the pathogenesis of hepa-- tic and renal encephalopathy. *Scand J Gastroenterol.* 8;465, 1973
60. Kersh ES, Rifkin H. Lactulose enemas. *Ann Intern. Med* 78;81, 1973
61. Fischer JE, Yoshimura N, Aguirre A et al. Plasma amino acids in patients with hepatic encephalopathy, effects of amino-acid infusions. *Am J Surg* 127;40,1974
62. Lunzer M, James IM, Weinman J, Sherlock S. Treatment of chro nic hepatic encephalopathy with levodopa. *Gut* 15;555,1974
63. Merino GE, Jetzer T, Doizaki W, Najarian JS. Methionine-indu- ced hepatic coma in dogs. *Surgery* 130;41;1975
64. Manghani KK, Lunzer MR, Billing BH, Sherlock S. Urinary and - serum octopamine in patients with portal-systemic encephalopathy. *Lancet* 15;943,1975
65. Fischer JE, Rosen HM, Ebeid AM et al. The effect of normali- zation of plasma amino acids on hepatic encephalopathy in man. *Surgery* 80;77,1976
66. Hindfelt B, Plum F, Duffy TE. Effect of acute ammonia into- xication on cerebral metabolism in rats with portocaval - shunts. *J Clin Invest* 59;386,1977
67. Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR et al. Comparison of lactulo se and neomycin in the treatment of chronic portal-syste- mic encephalopathy. *Gastroenterol.* 72:573,1977

68. Blitzer BL, Waggoner JG, Jones EA et al. A model of fulminant hepatic failure in the rabbit. *Gastroenterol.* 74;664, 1978
69. Atterbury CE, Maddrey WC, Conn HO. Neomycin-sorbitol and lactulose in the treatment of acute portal systemic encephalopathy, A controlled double blind clinical trial. *Digestive disease* 23;398, 1978
70. Hanid MA, Mackenzie RL, Jenner RE et al. Intracranial pressure in pigs with surgically induced acute liver failure. -- *Gastroenterol.* 76;123, 1979
71. Lockwood AH, McDonald JM, Reiman RE et al. The dynamics of ammonia metabolism in man, effects of liver disease and hyperammonaemia. *J Clin Invest* 63;449, 1979
72. Uribe M, Farca A, Marquez MA et al. Treatment of chronic portal systemic encephalopathy with bromocriptine, A double-blind controlled trial. *Gastroenterol.* 76;1347, 1979
73. Weber FL, The effect of lactulose on urea metabolism and nitrogen excretion in cirrhotic patients. *Gastroenterol* 77; 518, 1979
74. Freund H, Yoshimura N, Fischer JE. Chronic hepatic encephalopathy, long term therapy with a branched-chain amino acid-enriched elemental diet. *JAMA* 242;347, 1979
75. Peled Y, Gilat T, The metabolism of lactulose by the fecal flora. *Gastroenterol.* 77;821, 1979
76. Morgan MY, Jakobovits AW, James IM, Sherlock S. Successful use of bromocriptine in the treatment of chronic hepatic encephalopathy. *Gastroenterol.* 78;663, 1980
77. Uribe M, Berthier JM, Lewis H et al. Lactose enemas plus placebo tablets vs neomycin tablets plus starch enemas in acute portal systemic encephalopathy. A double-blind randomized controlled study. *Gastroenterol.* 81;101, 1981
78. Nespoli A, Bevilacqua G, Staudacher C et al. Pathogenesis of hepatic encephalopathy and hyperdynamic syndrome in cirrhosis. *Arch Surg* 116;1129, 1981

79. Weber FL, Fresard KM. Comparative effects of lactulose and magnesium sulfate on urea metabolism and nitrogen excretion in cirrhotic subjects. *Gastroenterol.* 80;994,1981
80. Marshall W, Jakobovits AW, Morgan MY. Bromocriptine-associated hyponatraemia en cirrhosis. *Br Med J* 285;1534,1982
81. Morgan MH, Read AE, Speller DC. Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole. *Gut* 23;1,1982
82. Eriksson LS, Persson A, Wahren J. Branched-chain amino acids in the treatment of chronic hepatic encephalopathy. *Gut* -- 23;801,1982
83. Freund H, Dienstag J, Lehigh J et al. Infusion of branched chain-enriched amino acid solution in patient with hepatic encephalopathy. *Ann Surg* 196;209,1982
84. Raabe WA. Hepatic encephalopathy and GABA. *Lancet* 1;1020,-1982
85. Rossi-Fanelli F, Freund H, Krause R et al. Induction of coma in normal dogs by the infusion of aromatic amino acids - and its prevention by the addition of branched-chain amino acids. *Gastroenterol.* 83;664,1982
86. Cascino A, Cangiano C, Fiaccadori F et al. Plasma and cerebrospinal fluid amino acid patterns in hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 27;828,1982
87. Weber FL, Fresard KM, Lally BR. Effects of lactulose and neomycin on urea metabolism in cirrhotic subjects. *Gastroenterol.* 82;213,1982
88. Keohane PP, Attrill H, Grimble G et al. Enteral nutrition - in malnourished patients with hepatic cirrhosis and acute encephalopathy. *JPEN* 7;346,1983
89. Editorial. Diet and hepatic encephalopathy. *Lancet* 19;625, 1983

90. Cerra FB, Mcmillen M, Angelico R et al. Cirrhosis, encephalopathy and improved results with metabolic support. *Surgery* 94;612, 1983
91. Vance ML, Evans WS, Thorner MO. Bromocriptine. *Ann Intern Med* 100;78, 1984
92. Editorial. Hepatic Encephalopathy today. *Lancet* 3;489, 1984
93. Jones EA, Schafer DF, Ferenci P, Pappas SCh. The Neurobiology of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 4;1235, 1984
94. Uribe M, Farca A. Tratamiento de la encefalopatía hepática aguda. En *Encefalopatía y coma hepático*. México D.F. Edit. Salvat Mexicana de ediciones S.A. de C.V. 1982, p.79
95. Uribe M. Tratamiento de la encefalopatía hepática con lactosa. En *Encefalopatía y coma hepático*. México D.F. Edit. Salvat Mexicana de ediciones S.A. de C.V. 1982, p.125
96. Uribe M, Márquez MA, García-Ramos G et al. Treatment of chronic portal systemic encephalopathy with lactose in lactose deficient patients. *Dig Dis Sci* 25;924, 1980
97. Gimson AES, Braude S, Mellon PJ et al. Earlier charcoal haemoperfusion in fulminant hepatic failure. *Lancet* 25;681, 1982
98. Uribe M. Hepatitis fulminante. En *Encefalopatía y coma hepático*. México D.F. Edit. Salvat Mexicana de ediciones S.A. de C.V. 1982, p. 256