

11227

201.35



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios Superiores
Hospital Regional "Adolfo López Mateos"

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

**MANEJO DE LA ENCEFALOPATIA HEPATICA
AGUDA CON L-DOPA Y BROMOCRIPTINA**

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el Título de

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A

DR. ADOLFO GARCIA GONZALEZ



MEXICO, D. F.

1988

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

RESUMEN

De acuerdo con la teoría de los falsos neurotransmisores en la génesis de la Encefalopatía Hepática Aguda (EHA), se comparó el efecto de la administración de precursores de verdaderos neurotransmisores (L-Dopa) y la administración de agonistas dopa (Bromocriptina), valorándose su respuesta clínica y su influencia sobre la concentración de amonio en sangre arterial; en comparación con un grupo control manejado con el tratamiento clásico a base de Neomicina. Se estudiaron 18 pacientes formando tres grupos con la misma cantidad de integrantes. Al primero se le administró L-Dopa (750 mg/día), al segundo Bromocriptina (15 mg/día) y al tercero Neomicina (3 grn/día). Se observó mejoría clínica en el 100% de los casos manejados con Neomicina, 66% con L-Dopa y 50% con Bromocriptina. Las concentraciones de amonio antes y después del tratamiento variaron en un 36%, 23% y 13% en ese mismo orden. Desde el punto de vista estadístico no existió diferencia entre el manejo con L-Dopa en comparación con la Neomicina (p mayor de 0.05). Se encontró diferencia cuando se comparó la respuesta a la Neomicina en relación a la Bromocriptina (p menor de 0.05).

SUMMARY

Agree with the false neurochemical transmitters theory in the Hepatic Encephalopathy genesis, it was compared the administration effect of the real neurochemical transmitter precursor (L-Dopa) and the dopa agonist (Bromocriptine), apprasing the clinical response and its influence on the amonia concentrations in arterial blood; comparing it with a control group managed with classic treatment with Neomycin. We stu--

died 18 patients in three groups in randomized form and with the same number of integrants. In teh first group we adminstred L-Dopa (750 mg /daily), to the second one Bromocriptine (15mg/daily) and to the last one Neomycin (3 mg/daily). We observed clinical improvement in the - 100% of the managed cases with Neomycin, a 66% of the managed with -- 1_Dopa and in the 50% of the ones managed with Bromocriptine. The amo nia concentratioos before and after treatment variates in 36%,13% and 23% for Neomycin, Bromocriptine and L-Dopa respectively. From the sta tistical point of view,there was no diference between the managment - with L-Dopa in contrast with Neomycin (p bigger than 0.05). That diffe rencewas present when we comóared the clinical response of Neomycin -- with Bromocriptine (p smaller than 0.05).

MANEJO DE LA ENCEFALOPATIA HEPATICA AGUDA CON L-DOPA Y BROMO
CRIPTINA.

García González A., García Samper X., Camacho Sánchez D.

La encefalopatía hepática aguda es sin duda uno de los problemas médicos que con mayor frecuencia se enfrenta el Internista, tanto en un servicio de urgencias, como en hospitalización. Se han postulado diversos tratamientos para esta entidad que van desde las simples medidas dietéticas, hasta las medidas heroicas, tales como el Lavado Corporal Completo o la Hemoperfusión en hígado de cerdo.¹⁷ La amplia variedad de terapéutica no deja ver otra cosa, sino la falta de un tratamiento efectivo y específico para tal entidad nosológica.

Si bien se ha postulado el amonio como la principal sustancia tóxica productora de los cambios neuropsiquiátricos que sufre el paciente con Encefalopatía Hepática¹³, existen otra serie de teorías que intentan explicar en forma más completa la génesis de este disturbio. Dentro de éstas, se encuentra la teoría de los falsos neurotransmisores (sostenida básicamente por Fischer)¹¹ en la cual afirma que existe un imbalance entre la cantidad de verdaderos neurotransmisores, tales como la noradrenalina y la dopamina, y falsos neurotransmisores como la Octopamina y la B-feniletanolamina, ambas producidas por descarboxilación bacteriana a nivel intestinal de la tirosina y de la fenilalanina, respectivamente. Dichas sustancias son metabolizadas normalmente por el hígado, pero cuando se presenta corto circuito

entre la circulación portal-sistémica, se encuentran elevadas en sangre periférica y se facilita su penetración al SNC ¹, condicionando el cuadro clínico característico de la Encefalopatía Hepática.

Teniendo en cuenta lo anterior, y considerando que la inhibición de los verdaderos neurotransmisores es de tipo competitivo, se ha postulado la posibilidad terapéutica de administrar precursores de transmisores verdaderos, o bien agonistas de éstos, para aumentar su concentración a nivel cerebral y de esta manera revertir el cuadro clínico de EHA ⁽⁶⁾. El propósito de este trabajo es valorar el efecto terapéutico de la administración de L-dopa y de Bromocriptina a pacientes que presentan EHA, en comparación con el tratamiento clásico a base de Neomina.

MATERIAL Y METODOS

El estudio se llevó a cabo en el HR "Lic. Adolfo López Mateos" ISSSTE. Se incluyeron dentro del estudio todos los pacientes que presentaban insuficiencia hepática, manifestada tanto en forma clínica como por alteración de las pruebas de función hepática (TP prolongado, bilirrubinas elevadas, colesterol bajo, hipoproteïnemia con inversión de la relación A/G) y que desarrollaron algún grado de Encefalopatía, independientemente de la causa que haya precipitado el cuadro de descompensación. No importando si se trataba de un cuadro agudo ó de una agudización de un cuadro crónico. Se excluyeron del estudio, los pa-

cientes que fueron sometidos a derivación porto-sistémica previamente, así como todos aquellos que tuvieron alguna otra causa aparente (añado a la insuficiencia hepática) de encefalopatía, tales como la uremia, los traumatismos craneanos, hipoglicemia, encefalopatía séptica y encefalopatía anoxo-isquémica. Se eliminaron del estudio los pacientes que desarrollaron síndrome hepatorenal y todos aquellos que fueron sometidos a cualquier clase de tratamiento quirúrgico. Se llevó a cabo formando tres grupos, integrados por seis pacientes cada uno. La selección de los pacientes se llevó a cabo en forma randomizada. El primer grupo, considerado como control, se le administró Neomicina a dosis de 1 grm cada 8 horas, como tratamiento clásico y aceptado como efectivo en cuanto al manejo de la EHA. Al segundo grupo se le administró L-Dopa a dosis de 250 mg. cada 8 horas (proporcionada en forma pura por los laboratorios Merck Sharp & Dome) y al tercer grupo se le administró Bromocriptina a dosis de 5 mg. V_0 cada 8 horas. Todos los pacientes fueron catalogados desde el punto de vista clínico dentro de la clasificación de cinco grados de la encefalopatía hepática (0-4) a criterio del médico tratante. Previo al inicio del manejo se realizó determinación de amonio en sangre arterial a todos los pacientes. En nuestro hospital, se utiliza un aparato ACA II, con reactivos Dupont para la determinación de amonio, cuyos valores normales son considerados entre 11 y 35 mMol/lit. Una vez realizado lo anterior, se iniciaba la administración de los medica-

mentos, así como también el uso de laxantes y enemas a base de lactosa básicamente; se proporcionó una dieta baja en proteínas de origen animal y se instituyó manejo de base para la corrección de la anomalía que desencadenó la encefalopatía hepática aguda.

El examen clínico y la determinación de amonio se volvió a llevar a cabo en cuanto el paciente presentó mejoría (valorada por el médico tratante) o cuando se corrigió la anomalía que dio origen al cuadro de descompensación de la insuficiencia hepática. En caso de que el paciente tratado con alguno de los medicamentos problema (l-dopa y bromocriptina) no hubiese presentado mejoría en un plazo de siete días, se procedió a suspender el fármaco y se inició con tratamiento a base de neomicina, considerándose como fracaso de la terapéutica.

RESULTADOS

EL PROMEDIO DE EDAD DE LOS PACIENTES FUE DE 57 AÑOS DE LOS CUALES TODOS FUERON DEL SEXO MASCULINO.

Los resultados en cuanto a la diferencia de concentración de amonio pre y post tratamiento con cada uno de los medicamentos fueron sometidos a estudio estadístico mediante la prueba de t de Student para la comparación de dos promedios con varianzas heterogéneas (Z). El valor de Z para la L-Dopa, Bromocriptina y Neomicina fue de 0.80, 1.2 y 1.7, respectivamente. El

promedio de las concentraciones de amonio en sangre arterial de los pacientes con L-Dopa previa al tratamiento fue de 88 mMol/lit. (S = 23.7). La concentración de amonio en promedio pretratamiento para los pacientes sometidos a la administración de Bromocriptina fue de 110 mMol/lit. (S = 28.6), y el promedio de la concentración de amonio para los pacientes con Neomicina fue de 87 mMol/lit. (S = 31.6) (Fig.1). Los valores de concentración de amonio en sangre arterial post tratamiento para la L-Dopa, Bromocriptina y Neomicina fue de 68, 96 y 56 mMol/lit. (S = 31.3, 30.1 y 32.7) respectivamente. Los porcentajes de variación en cuanto a la concentración de amonio, pre y posttratamiento fueron en este mismo orden de 23%, 13% y 36%.

El porcentaje de pacientes que presentaron respuesta clínica favorable, independientemente de la magnitud de ésta, fue para la L-Dopa de 66%, para la Bromocriptina de 50% y para la Neomicina del 100%. (fig.2)

La respuesta clínica fue sometida a análisis estadístico por medio de la χ^2 , tomándose como control a la Neomicina, de tal modo que cuando se comparó el control con la Bromocriptina la p fue menor de 0.05 y cuando se comparó el control con los resultados de la L-Dopa la p fue mayor de 0.05. Lo cual se traduce como que existió diferencia significativa entre la administración de Neomicina y Bromocriptina. Dicha diferencia no tuvo validez estadística cuando se comparó el control (Neomicina) con la administración de L-Dopa.

De todos los pacientes (18), el 83% de ellos presentaba Cirrosis Hepática en alguna de sus modalidades(ninguno fué sometido a biopsia hepática) y el 17% restante presentaba enfermedades malignas (dos presentaban metástasis de primario desconocido y uno tenía hepatoma sin antecedentes de Cirrosis Hepática.)(fig.3). De los pacientes con proceso maligno como productor de la insuficiencia hepática, uno se encontraba dentro del grupo de la Bromocriptina y dos dentro del grupo de la Neomicina.

La causa más frecuente de descompensación de la Cirrosis Hepática -- fue el Sangrado de Tubo Digestivo Alto (STDA) representando el 47% - de los casos, el segundo lugar lo ocupó el Desequilibrio Hidro-Electrolítico con un 40% de los casos y en tercer lugar los procesos infecciosos con un 13%. (Cuadro I).

DISCUSION.

En el presente estudio, se puede observar que el promedio de edad de la presentación de la Encefalopatía Hepática Aguda (EHA) está cercano a lo referido en la literatura mundial y también es patente el franco predominio del sexo masculino en cuanto al desarrollo de esta patología.

Un hallazgo que llama la atención es que en nuestro hospital, se encuentra un relativo alto porcentaje de procesos malignos como causa de precipitación de la EHA, representando hasta un 17% de todos los casos presentados, en comparación de las cifras reportadas de autores norteamericanos en donde alcanza solo un 2.5%.¹³

Si bien los niveles de amonio en sangre arterial no es un parámetro fidedigno en cuanto al diagnóstico de la EHA (puesto que hasta un 30% de los pacientes con cuadro clínico característico presentan niveles normales de amonio en sangre),¹² se pueden utilizar con relativa efi

cia en cuanto a la valoración de la respuesta al tratamiento instituido. Como puede verse en nuestros resultados, todos los pacientes tenían niveles de amonio por arriba de los valores normales (11-35 mmol/lit), lo cual aparte de un apoyo al diagnóstico servía como parámetro para iniciar el tratamiento. El mayor porcentaje de cambio en las concentraciones de amonio, pre y post-tratamiento, se presentó en los pacientes con Neomicina seguida de los que recibieron L-Dopa y por último los sometidos a manejo con Bromocriptina. A pesar de la importante variación en cuanto a las cifras de amonio, ninguna fue estadísticamente significativa, puesto que la prueba de Z en todos los casos fue inferior a 1.8. (siendo el grupo manejado con Neomicina el que más cerca se encontró, con valores de 1.7).

La diferencia en cuanto a la respuesta clínica deja ver que la Bromocriptina no es mejor tratamiento que el manejo clásico a base de Neomicina, puesto que se obtuvo un valor de χ^2 de 4, (p menor de 0.05) y por otro lado cuando se comparó el efecto de la L-Dopa el resultado de χ^2 fue de 2.4 (p mayor de 0.05), lo cual demuestra que existe diferencia estadísticamente significativa cuando se compara la respuesta observada entre el manejo con L-Dopa y el manejo con Neomicina.

Una observación que vale la pena mencionar, es que dentro del grupo de pacientes tratados con Neomicina se encontraban dos casos de malignidad, uno con hepatoma y otro con metástasis hepáticas como causa precipitante de la EHA. Es importante por el hecho de que se hace mención de que cuando la encefalopatía es condicionada por proceso maligno, el pronóstico es peor que cuando tiene otra causa desencadenante. A pesar de lo anterior, los pacientes presentaron mejoría clínica con la administración de Neomicina (aunque fuera temporalmente puesto que ambos pacientes fallecieron tiempo después durante ese internamiento). El mis

grupo se encontraba un paciente con metástasis hepáticas, pero en este caso el paciente en ningún momento presentó mejoría clínica.

Cómo se hizo mención al inicio del trabajo, el amonio ha sido el principal metabolito implicado en la génesis de la EHA, sin embargo no se debe olvidar la presencia de ácidos grasos de cadena corta y mediana tales como el butírico, valérico o caproico que al inhibir la actividad de ATPasa de sodio potasio en los microsomas cerebrales y al desplazar el triptofano de la albumina, favorece el desarrollo y la perpetuación de la EHA. Por otro lado, la presencia de metionina en el intestino, condiciona su desdoblamiento bacteriano a mercaptanos (dimetilsulfóxido y metanetio) que se ha demostrado son productores de encefalopatía hepática en animales de experimentación.⁵ Otros aminoácidos aromáticos que también se han implicado en la génesis de esta entidad nosológica son el triptofano y la tirosina. Su elevación en sangre se debe básicamente a un aumento del metabolismo a nivel muscular de los aminoácidos ramificados (valina, leucina, isoleucina). El primero de estos aminoácidos aromáticos, tiene una fácil penetración al SNC en donde es metabolizado a serotonina (principal neurotransmisor inhibitor), pudiendo condicionar de esta manera el desarrollo de la EHA. El segundo de estos, normalmente sirve de precursor de verdaderos neurotransmisores del tipo de la dopamina, pero que comparte similitud bioquímica con la fenilalanina por lo que la vía metabólica de hidroxilación se satura con este último aminoácido de tal manera que el exceso de tirosina en el cerebro se descarboxila a través de la L-aromatodescarboxilasa, dando lugar al aumento de los niveles de octopamina en el SNC. 10

Todas estas alteraciones repercuten a nivel de la célula nerviosa a distintos niveles de tal modo que se presenta básicamente un deterioro de la transmisión sináptica, con deterioro del funcionamiento de la membrana neuronal y una alteración importante en el metabolismo cerebral, condicionando el síndrome clínico conocido como EHA. Si bien cada uno de estos metabolitos puede actuar en forma aislada, es patente que existe una etiología multifactorial que condiciona el desarrollo de esta entidad nosológica. Como parte complementaria de lo anterior no debemos olvidar que se ha postulado una alteración importante a nivel de la barrera Hemato-Encefálica, favoreciendo de manera anormal, la penetración de todas estas toxinas al cerebro, aumentando así su concentración en LCR. Por último debe considerarse que en presente estudio se valoró la respuesta de dos estimulantes dopaminérgicos, uno mediante la administración de precursores de éstos (L-Dopa) y el otro mediante un sistema de agonismo directo, comparados con un medicamento que tiene otro mecanismo de acción y que consiste en la eliminación de bacterias intestinales productoras de toxinas cerebrales. Teniendo en cuenta lo anterior, surge la posibilidad de considerar el manejo en conjunto de estos medicamentos tanto precursores y agonistas de la actividad dopaminérgica, como los que impiden la producción bacteriana de falsos neurotransmisores y de esta manera mejorar el imbalance que existe entre verdaderos y falsos neurotransmisores.

CONCLUSIONES.

La Neomocina demostró ser mejor tratamiento para la encefalopatía hepática aguda que la administración sola de Bromocriptina. La administración de L-Dopa tuvo una respuesta estadísticamente similar a la adminis-

ESTA TERCERA NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

tración de Neomicina en cuanto a los resultados clínicos se refiere. Los niveles de amonio en sangre arterial, a pesar de no ser estadísticamente significativos sirvieron de parámetro de laboratorio para la valoración de la respuesta al tratamiento, siendo la variación más importante con la administración de Neomicina, seguida de la L-Dopa y por último de la Bromocriptina.

Consideramos que son necesarios más estudios y especialmente con un número mayor de pacientes, así como la selección de variables más estrechas.

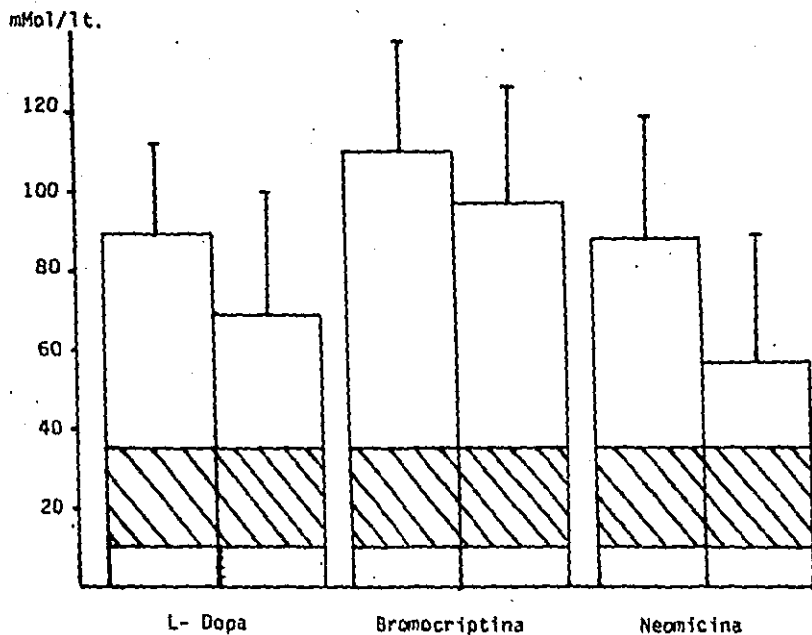


Fig. 1.- CONCENTRACION PROMEDIO DE AMONIO EN SANGRE ARTERIAL ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CON CADA UNO DE LOS MEDICAMENTOS

VALORES NORMALES DE AMONIO EN SANGRE.

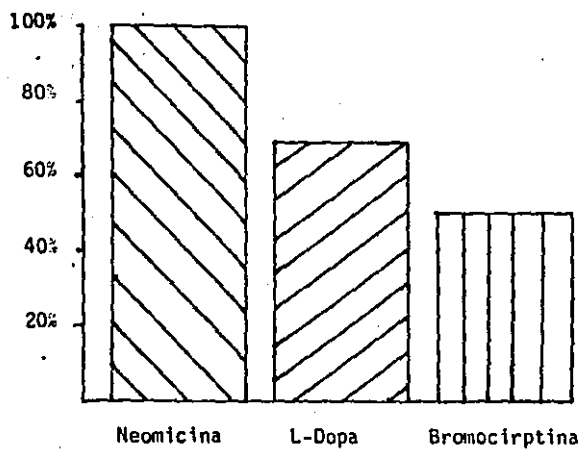


Fig.2.- PORCENTAJE DE PACIENTES QUE PRESENTARON MEJORA CLINICA.

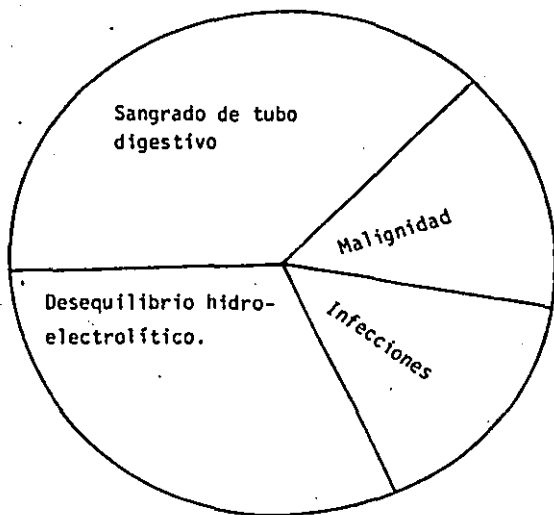


Fig. 3.- PORCENTAJE DE CAUSA DESENCADENANTE DE LA ENCEFALOPATIA HEPATICA AGUDA.

CAUSA	L-DOPA	BROMOCRIPTINA	NEOMICINA	TOTAL	%
Sangrado de tubo digestivo	2	3	2	7	39
Desequilibrio hidroelectrolítico	3	1	2	6	33
Malignidad	0	1	2	3	17
Infecciones	1	1	0	2	11
Total	6	6	6	18	100

Cuadro 1.- FACTORES PRECIPITANTES DE LA ENCEFALOPATIA HEPATICA AGUDA.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Cosmo L Fraser MD., Allen I. Arief MD. HEPATIC ENCEPHALOPATHY.
New Eng. J. Med. 1984. 313;14. 865-72.
- 2.- G Cuilleret, G Pomier-Layrargues, F Pons, J Cadilhac, H Michel.
CHANGES IN BRAIN CATECHOLAMINE LEVELS IN HUMAN CIRRHOTIC HEPATIC
ENCEPHALOPATHY. Gut, 1980, 21 565-569.
- 3.- Crosley, Williams. PROGRESS IN THE TREATMENT OF CHRONIC PORTASYS-
TEMIC ENCEPHALOPATHY. Gut, 1984, 25. 85-98.
- 4.- Marsha Y. Morgan, Andrew W. Jakobovits, Ian M. James. Sheila Sher-
lock. SUCCEFUL USE OF BROMOCRIPTINE IN THE TREATMENT OF CHRONIC
HEPATIC ENCEPHALOPATHY. Gastroenterology. 1980. 78. 663-670.
- 5.- L. Zieve, M. Doizaki., F. Derr. REVERSAL OF AMONIA COMA BY L-DO-
PA: A PERIPHERAL EFFECT. Gut. 1979. 20. 28-32.
- 6.- Fischer JE, Baldessarini RJ. PATHOGENESIS AND THERAPY OF HEPATIC
COMA. Prog. Liver Disease 1976. 5. 363-97.
- 7.- Auslander MO, Gitnick GL. VIGOROUS MEDICAL MANAGMENT OF ACUTE FUL-
MINANT HEPATITIS. Arch. Int. Med. 137. 599-601. 1977.
- 8.- Hoyumpa AM, Desmond PV, Avant GR, Schenker S. HEPATIC ENCEPHALO-
PATHY. Gastroenterology. 1979. 76. 195-210.

- 9.- Bessman SP. Bessman AN THE CEREBRAL AND PERIPHERAL UPTAKE OF AMMONIA IN LIVER DISEASE WITH A HYPOTHESIS FOR THE MECHANISMS OF HEPATIC COMA. J.Clin. Invest. 1955. 34, 622-8.
- 10.- Borg J. Warter JM. Schlinger JL. Imler M. Marescaux C. Mark G. NEUROTRASMITTER MODIFICATIONS IN HUMAN CEREBROSPINAL FLUID -- AND SERUM DURING HEPATIC ENCEPHALOPATHY. J. Neurol.Sci. 1982 57. 343-56.
- 11.- Fischer JE. Baldessarini RJ. NEUROTRASMITTER METABOLISM IN HEPATIC ENCEPHALOPATHY. N.Eng J. Med. 1975. 293. 1152-3.
- 12.- Uribe M. Guevara L. ENCEFALOPATIA Y COMA HEPATICO. Ed. Salvat México. 1982.
- 13.- Jay H. Stein. MEDICINA INTERNA. Ed. Salvat. Tomo I. 183-196.
- 14.- Farreras V.Rozman C. MEDICINA INTERNA. Ed. Marín España 1985. Décima edición. Tomo I. 231-236.
- 15.- Shoemaker. TEXTBOOK OF CRITICAL CARE. Ed. Saunders. U.S.A. 1984. cap. 5.
- 16.- Sheila Sherlock. DISEASE OF LIVER AND BILIARY SYSTEM. Ed. Blackwell Scientific Publications. U.S.A. 1985 Seventh edition.
- 17.- Sanders,Rosman SC. et.al. ACUTE HEPATIC COMA TREATED BY CROSS CIRCULATION WITH A BABOON AND BY REPETED EXCHANGE TRANSFUSIONS. Lancet. 1968. 2" 585.