



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

CAMBIOS EN LA ESPECTROSCOPIA POR RESONANCIA MAGNETICA EN
PACIENTES CIRROTICOS CON SEPSIS

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DR. FRANCISCO ASTUDILLO GARCÍA

TUTORES DE TESIS

DR. ALDO TORRE DELGADILLO

DR. YEMIL ATISHA FREGOSO

MÉXICO

JULIO 2016





Universidad Nacional
Autónoma de México



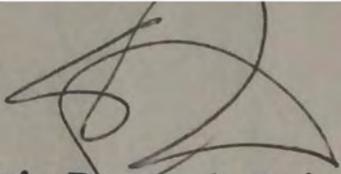
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

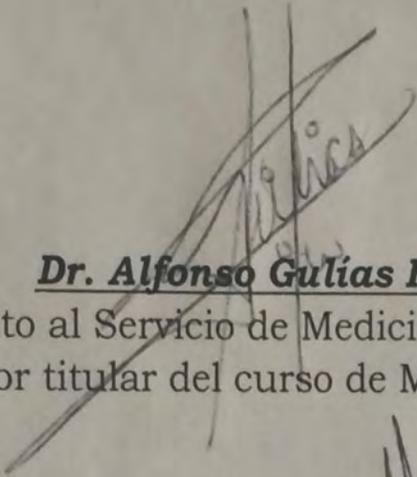
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.



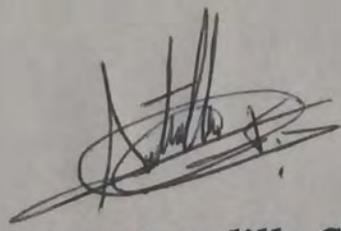

Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ

INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.


Dr. Alfonso Guías Herrero
Profesor Adscrito al Servicio de Medicina interna del INCMNSZ
Profesor titular del curso de Medicina interna


Dr. Aldo Torre Delgadillo
Profesor Adscrito al Servicio de Gastroenterología del INCMNSZ
Tutor de tesis


Dr. Yemil Atisha Fregoso
Profesor Adscrito al Servicio de Medicina Interna del INCMNSZ
Tutor de tesis


Dr. Francisco Astudillo García
Residente de cuarto año de Medicina Interna del INCMNSZ

INDICE

1. Resumen.....	4
2. Marco teórico.....	5
3. Planteamiento del problema.....	8
4. Justificación.....	9
5. Objetivos.....	10
6. Metodología.....	11
7. Resultados.....	13
8. Discusión.....	14
9. Conclusiones.....	16
10. Referencias.....	17
11. Anexo (Tablas y figuras)	19

RESUMEN

Antecedentes: El amonio juega un rol importante en la fisiopatología de la cirrosis hepática (EH), su elevación en sangre se ha relacionado de manera directa con la activación del sistema glutamin-sintetasa a nivel cerebral, con la finalidad de detoxificar amonio sintetizando glutamina a partir del glutamato. La espectroscopia por resonancia magnética (ERM-H¹) nos permite determinar *in vivo* la concentración de diferentes metabolitos cerebrales, el patrón característico de la ERM-H¹ en pacientes cirróticos es una disminución en el pico de inositol y colina, así como, un aumento en el pico de Glutamina/Glutamato. Este mismo patrón se ha evidenciado, de manera marcada, en los pacientes con EH y con hiponatremia. Sin embargo, no existe un estudio que describa los efectos de la sepsis en los metabolitos cerebrales de pacientes cirróticos.

Objetivo: Determinar mediante ERM-H¹ cambios en los metabolitos cerebrales de los pacientes cirróticos con sepsis.

Materiales y métodos: Es un estudio de caso y controles con un total de 30 paciente, los cuales se dividieron en tres grupos: cirróticos compensados (grupo1), cirróticos infectados (grupo 2) e individuos sanos (grupo 3); a todos los grupos se les realizó ERM-H¹ en un equipo Simmens®, los metabolitos se midieron en ganglios basales y en sustancia blanca de región temporal, se analizaron con el software Tarquin®.

Resultados: La principal etiología de la cirrosis hepática fue infección por virus de hepatitis C (55%), siendo la primera causa de infección peritonitis bacteriana espontanea (40%). Se observa una disminución importante del Inositol en los pacientes del grupo 1 comparados con el grupo 3 ($p < 0.001$) y es aun más significativa en el grupo 2 vs 3 ($p < 0.01$), esto principalmente en la región temporal. Se observa de manera significativa, una disminución del NAA entre los pacientes sanos y los pacientes infectados ($p < 0.05$). La disminución del pico de inositol correlaciona con el estadio clínico del Paciente (Child-Pugh A,B o C; CLIF AD Score), con el nivel sérico de sodio y con la cantidad de leucocitos totales.

Conclusiones: La infección aguda en pacientes con cirrosis altera la cantidad de metabolitos cerebrales (principalmente NAA e inositol) y puede ser un factor relacionado con el desarrollo de encefalopatía hepática en esta población.

MARCO TEORICO

La encefalopatía hepática (EH) se define como un síndrome neuropsiquiátrico potencialmente reversible, caracterizado por cambios en la función cognitiva, comportamiento y personalidad, que ocurre en pacientes con insuficiencia hepática, aguda o crónica, con o sin derivación portosistémica, después de la exclusión de otras enfermedades neurológicas.¹

De acuerdo con el Consenso de Viena (2002) la EH puede ser clasificada en diferentes síndromes neuropsiquiátricos:

1. Tipo A (asociado a falla hepática aguda)
2. tipo B (asociado a derivación portosistémica o bypass) y
3. Tipo C (asociado a cirrosis hepática).

Según la clasificación de *West Haven* la EH puede ser clasificada en 5 grados, que van desde un estado mental normal (grado 0), alteraciones mínimas del estado de alerta (grado 1), hasta el coma (grado 4). Sin embargo, se ha descrito una etapa subclínica denominada *Encefalopatía Hepática Mínima* (EHM), cuyo diagnóstico no puede establecerse clínicamente, por lo que se utilizan diversas pruebas, principalmente aquellas relacionadas con la memoria y la atención.²

El amonio es central en la patogénesis de la EH, ejerce su acción mediante múltiples mecanismos como son: la síntesis de glutamina en acción con el glutamato a través de la glutamin sintetasa, cambios directos a nivel de la barrera hematoencefálica, alteración en el metabolismo energético cerebral en combinación con el α ceto glutarato, cambios en la transmisión GABAminérgica.³ Los astrocitos son el sitio primario de detoxificación del amonio en el cerebro y eliminan el mismo a través de la síntesis de glutamina secundaria a la amidación del glutamato el cual es el neurotransmisor excitatorio mas importante,⁴ por lo que en los pacientes con EH el glutamato extracelular aumenta, sugiriendo la hipótesis de que la hiperamonemia induce estrés osmótico con edema y disfunción secundaria de los astrocitos, siendo un tipo de edema cerebral citotóxico.⁵ Ante esto, el sistema glutamin sintetasa disminuye el edema astrocitario

inducido por amonio, con lo que mejora el edema cerebral y sobrevive en modelos animales con falla hepática.⁶ En condiciones normales la mayoría del amonio generado por el riñón retorna a la circulación sistémica y una pequeña proporción es excretada en la orina, siendo este parámetro contrario en los pacientes cirróticos donde el riñón es un almacén neto de amonio.⁷⁻⁹ En la enfermedad hepática crónica el hígado muestra una capacidad disminuida para convertir el amonio en urea, siendo la glutamin sintetasa perivenosa la encargada de detoxificar los niveles en exceso de amonio, este mecanismo compensatorio mantiene el ciclo de la urea normal.¹⁰⁻¹² Como se comentó previamente, el amonio tiene un rol central en la fisiopatología de la EH, sin embargo, la acción sinérgica o precipitante de múltiples factores es evidente, entre estos debemos mencionar el sangrado de tubodigestivo, el uso de diuréticos, la hiponatremia, transgresión dietética y la presencia de infecciones. En lo referente a la presencia de infecciones, se ha documentado que la sepsis es un factor desencadenante de EH, en pacientes sépticos las citocinas liberadas pueden modular el flujo sanguíneo cerebral y la neurotransmisión glutaminérgica, ya que inhiben la recaptación astrocitaria de glutamato, impidiendo la detoxificación del amonio.¹³⁻¹⁵

Desde hace algunos años se ha observado que estudios de imagen como la resonancia magnética mediante espectroscopia y la tomografía por emisión de positrones han sido útiles para la comprensión de la fisiopatología de la EH a nivel cerebral. La espectroscopia por RM (ERM-H¹) de proton es una técnica que permite determinar in vivo la concentración de diferentes metabolitos en regiones determinadas de un tejido. Cambios en la concentración de estos metabolitos son un reflejo de cambios patológicos que se producen en una zona determinada del parenquima cerebral. En pacientes cirróticos las zonas más estudiadas son los ganglios basales y la región temporal. La ERM-H¹ se ha utilizado en diferentes patologías neurológicas, p. ej tumores cerebrales primarios y/o metástasis esclerosis múltiple, enfermedades metabólicas, encefalopatía hepática, entre

otras.¹⁷El espectro contiene señales de los siguientes metabolitos: N- Acetil aspartato (NAA), es el metabolito más abundante, es un marcador neuronal y disminuye en caso de daño o pérdida de neuronas; Creatina (Cr), sus concentraciones son relativamente constantes y tienden a ser resistentes al daño neuronal; Colina (Cho), involucrado en la síntesis o destrucción de la membrana celular, su elevación probablemente refleja la proliferación celular; Inositol (Ins), metabolito relacionado con la transducción de señales celulares, actúa como osmoregulador y como detoxificante; Glutamina (Gln), se encuentra principalmente en los astrocitos y se relaciona con el edema astrocitario; Glutamato (Glu), es el aminoácido más abundante en el cerebro y es encargado de la neurotransmisión.

Desde la década de los 90s se describió el patrón característico de la ERM-H¹ en pacientes cirróticos siendo este una disminución en el pico de inositol y colina, y un aumento en el de Glutamina/Glutamato. Así mismo, este patrón, se ha evidenciado de manera marcada en los pacientes con EH y con hiponatremia.¹⁸⁻²¹ Sin embargo, no existe un estudio que describa los efectos de la sepsis en los metabolitos cerebrales de pacientes cirróticos, por lo que, el presente estudio pretende establecer los cambios que sufren dichos metabolitos en este tipo de pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La espectroresonancia es un método no invasivo que permite el estudio del metabolismo cerebral (cuantificando metabolitos tisulares), representándolos en un espectro gráfico con información cuantitativa y que, realizado por personas expertas, nos ha permitido conocer la fisiopatología y la implicación clínica del manejo terapéutico y preventivo en varias enfermedades neurológicas con daño en la arquitectura cerebral, sin embargo, no existe ningún estudio que utilizando la espectroscopia por resonancia magnética, relacione la actividad de los osmolitos cerebrales y la sepsis en paciente con cirrosis hepática. Por lo que, el presente estudio pretende establecer los primeros datos que sustenten esta relación.

JUSTIFICACIÓN

La cirrosis hepática y sus complicaciones representa una de las causas de morbi-mortalidad en nuestro país. Dentro de las complicaciones se encuentra la Encefalopatía hepática que es potencialmente reversible, esta asociada con síntomas neuropsiquiátricos y disfunción neuromuscular, ocurre en un 30-45% de los pacientes con cirrosis y tiene una tasa de mortalidad del 64% a un año. Es desencadenada por un factor precipitante, dentro de estos factores tenemos: transgresión de la dieta, constipación, desequilibrio hidroelectrolítico, infecciones, sangrado variceal, lesión renal, trombosis portal, cortocircuito portosistémico espontáneo, hepatocarcinoma.

El beneficio de este estudio es evaluar el impacto de la sepsis en la osmorregulación cerebral de los pacientes cirróticos, con lo cual se pretende conocer mejor la fisiopatología de la Encefalopatía hepática y que ello permita establecer nuevas estrategias de manejo en esta complicación de cirrosis hepática.

OBJETIVOS

Objetivo principal:

Determinar mediante espectroscopia por resonancia magnetica cambios en los osmolitos cerebrales de los pacientes cirróticos con sepsis.

Objetivos secundarios:

- Establecer el rol patogénico de las infecciones en la EH.
- Reafirmar la fisiopatogenia multifactorial de la encefalopatía hepática.
- Establecer con base en los hallazgos obtenidos nuevas formas de tratamiento para los pacientes con encefalopatía hepática mínima y clínica.

METODOLOGÍA.

Diseño del estudio:

Estudio de casos y controles. Realizado en el Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubiran” en un periodo comprendido de Enero 2011 a Julio 2014

Muestra:

Se seleccionaron 10 sujetos por grupo, siendo en total 30 sujetos. 20 de ellos con diagnóstico de cirrosis hepática confirmada clínica, bioquímica y/o histológicamente.

- El primer grupo fueron pacientes cirróticos con tratamiento y estables clínicamente (compensados)
- El segundo grupo fueron pacientes cirróticos con sepsis (con o sin encefalopatía hepática)
- El tercer grupo fueron pacientes sanos

Criterios de inclusión:

- Edad comprendida entre los 18 y 75 años.
- Sujetos con diagnóstico de cirrosis hepática y sepsis.
- Cualquier etiología del daño hepático (enólica, viral, biliar primaria o autoinmune)
- Consentimiento informado

Criterios de exclusión:

- Alcoholismo activo (menos de 4 semanas de abstinencia).
- Uso crónico de benzodiazepinas, antibióticos y/o lactulosa en el mes precedente.
- Presencia de enfermedades neurológicas o psiquiátricas.
- Presencia de insuficiencia renal crónica.
- Presencia de carcinoma hepatocelular mayor de 5cm o multinodular.
- Presencia de malignidad extrahepática.
- Presencia de hiponatremia grave (sodio sérico <125mEq/L)
- Constipación (definida la misma por la presencia de menos de 3 evacuaciones por semana).
- Estar bajo tratamiento con TIPS.
- Cualquier proceso o evento en el paciente que requiera tratamiento farmacológico, o endoscópico de urgencia.

Maniobra experimental:

En los pacientes del grupo 1 y 2 serán sometidos a es ERM-H¹, pruebas neuropsicológicas, y pruebas de laboratorio una sola vez en el estudio. En los pacientes del grupo 3 solo se les realizó ERM-H¹.

Mediciones:Espectroresonancia magnética:

La ERM-H¹ se realizó en un equipo Simmens. Los osmolitos se midieron en ganglios basales y en sustancia blanca de región temporal, se analizaron con el programa Tarquin® y se obtuvieron los siguientes metabolitos: NAA/Cre, Cho/Cre, Ins/Cre, Glutamina-Glutamato/Cre (Glx/Cre) y sus valores absolutos.

Medición de función neuropsicológica:

A los pacientes del grupo 1 y 2 se les realizó las pruebas comprendidas dentro del estudio **PHEs** (Phycological hepatic encephalopathy subclinal) para la determinación de encefalopatía hepática subclínica.

Laboratorios generales:

- Electrolitos séricos: sodio, potasio, cloro.
- Creatinina y BUN .
- Biometria hematica.
- Pruebas de funcionamiento Hepático
- Tiempos de coagulación
- Amonio sérico

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Todos los datos serán expresados a manera de medias. La significancia de los cambios observados en el grupo de estudio durante sus visitas se obtendrán usando ANOVA a dos vías. U de Mann Whitney para evaluar las diferencias entre dos grupos y se utilizará prueba de T para muestras independientes relacionadas, Chi cuadrada para variables cualitativas, coeficiente de correlación de Pearson para establecer relación entre dos variables, y la relación entre variables se obtendrá mediante regresión lineal, con un valor de p significativo < 0.05.

RESULTADOS.

Características de los pacientes. En la tabla 1 se muestran las características demográficas de los grupos 1 y 2, la etiología principal de cirrosis fue infección por VHC (55%) y la infección más frecuente en el grupo 2 fue peritonitis bacteriana espontánea (40%) seguida de infección de vías urinarias (30%). En los pacientes cirróticos compensados, el 80% se encontraba dentro del grupo A de la clasificación Child-Pugh, mientras que los cirróticos infectados, la mayoría (60%) pertenecían al grupo B.

Respecto al grupo 3 el 60% eran del sexo masculino y la mediana de edad fue de 27 años +/-2.6. Dentro del grupo de cirróticos infectados, 3 presentaron al ingreso encefalopatía hepática, todos grado 1.

Metabolitos cerebrales. En la figura 1 se muestra la imagen de espectroscopia en los tres grupos de pacientes. En la tabla 2, y 3 se muestran el valor de los metabolitos cerebrales en los diferentes grupos de pacientes y en las zonas analizadas (ganglios basales y sustancia blanca de región temporal). Se observa una disminución importante del Inositol en los pacientes del grupo 1 comparados con el grupo 3 ($p < 0.001$) y es aun más significativa en el grupo 2 vs 3 ($p < 0.01$), esto principalmente en la región temporal. Se observa de manera significativa, una disminución del NAA entre los pacientes sanos y los pacientes infectados ($p < 0.05$). Del grupo de pacientes infectados 3 presentaron a su ingreso EH y dos más la desarrollaron en las siguientes 72 horas; al comparar los pacientes con sepsis sin EH con los que si presentaron EH, no se encontró significancia estadística, sin embargo al comparar los pacientes con EH contra los que no presentaron EH, si se observan diferencias significativas en los metabolitos, sobre todo en región temporal (Tabla 4 y 5).

Al hacer correlaciones entre los parámetros bioquímicos y los cambios en los metabolitos, observamos correlación entre el puntaje Child-Pugh, el MELD Score, CLIF-AD Score, sodio sérico y la cantidad de leucocitos totales, esto se observa principalmente en ganglios basales. El amonio no correlaciona con los cambios en los metabolitos (Tablas 6-9). Así mismo se encontró una relación indirecta entre el grado de Child-Pugh y el valor de Glutamina-Glutamato y de Inositol (Figura 2). Respecto a los niveles séricos de sodio se observó, en región temporal, disminución significativa del Inositol ($p < 0.05$) en pacientes con hiponatremia comparada con pacientes normonatremicos.

DISCUSIÓN.

En nuestro estudio, se observa en pacientes cirróticos, al igual que en el resto de la literatura, una elevación de la Glutamina-Glutamato y una disminución de inositol comparado con pacientes sanos. La presencia de sepsis se asoció con una reducción mayor en los valores del inositol, el principal osmolito orgánico en el cerebro, esto indica que la sepsis activa de manera importante el mecanismo de osmoregulación del astrocito disminuyendo el Inositol intracelular intentando proteger al cerebro de edema. A pesar de que se observa un aumento de la Glutamina-Glutamato, no resulto significativa en ninguna de las dos áreas evaluadas. Los factores, encontrados en nuestro estudio, que modifican la cantidad de metabolitos cerebrales fueron el estado clínico del paciente (Child-Pugh), los niveles sérico de sodio y la cantidad de leucocitos en la sangre; pacientes con un estadio clínico mayor tenían significativamente mas disminuido el inositol (Child-Pugh B-C vs A), de igual manera el inositol se observó más depletado en pacientes con hiponatremia y con mayor numero de leucocitos en la sangre. Recientemente fue validado un Score (CLIF-C AD) para predecir el pronostico de pacientes cirróticos que sufren un evento agudo, este Score es mas exacto que otras clasificaciones (Child-Pugh y MELD) para predecir pronostico en pacientes hospitalizados, en nuestro estudio lo utilizamos como marcador de gravedad de la infección y observamos que correlaciona con los cambios en los metabolitos, a mayor puntaje mayor depleción de Creatina y de Inositol. A diferencia lo descrito en la literatura, en nuestro estudio no encontramos correlación entre el nivel de amonio y cambios en los metabolitos cerebrales.

Al analizar los valores absolutos de los osmolitos observamos diferencias importante entre los 3 grupos, sobre todo en ganglios basales; esto se podría explicar porque esta zona del encéfalo es la primera que responde ante los cambios de volumen en los pacientes con cirrosis. En pacientes con infección (tuberculoma, neurocisticercosis), la ERM-H¹ muestra un pico de NAA disminuido, en nuestro estudio también se observa disminución de este metabolito, este hallazgo no se ha documentado en algún otro estudio de cirróticos, esto puede estar relacionado al estado proinflamatoria por las toxinas bacterianas ocasionando daño neuronal directo y por ello disminución del NAA.

Esta bien documentado el rol fisiopatológico del amonio en la EH, sin embargo la discrepancia esta en que este no correlaciona con la gravedad de la misma, lo que hace pensar que en el desarrollo gravedad

de la EH exista un factor agregado que perpetúe el daño cerebral, o bien, incrementa el nivel de amonio en el cerebro. El principal detoxificante de amonio a nivel cerebral es el sistema glutamin-sintetasa, cuya función es desdoblar el amonio a glutamina a partir de glutamato. En individuos sanos, este sistema es capaz de depurar el exceso de amonio que se pueda producir, p. ej. Posterior a una ingesta rica en proteínas. En pacientes cirróticos este sistema se ve afectado por dos situaciones: la primera es la cantidad de amonio circulante y, la segunda, es que *per se* el cirrótico está en un estado inflamatorio continuo permitiendo que el amonio pase con facilidad la barrera hematoencefalica; con todo esto, el sistema glutamin-sintetasa se activa en mayor medida ocasionando un aumento en la síntesis de glutamina y descenso en el glutamato, este aumento de glutamina en el astrocito ocasiona edema y como respuesta compensatoria la célula expulsa Inositol, el principal osmolito orgánico en el cerebro. Pacientes cirróticos con enfermedad avanzada (Child B-C) o que están cursando con un evento agudo (p. ej. hiponatremia) agudo este sistema regulador del amonio se ve afectado, saturándose hasta llegar a un punto en el cual ya no se sintetiza mayor Glutamina, sin embargo se sigue perdiendo inositol. En pacientes con sepsis, las citocinas proinflamatorias se encuentran elevadas generando vasodilatación cerebral y disfunción de la barrera hematoencefalica permitiendo la entrada de sustancias toxicas, entre ellas el amonio, al cerebro. De manera compensatoria a este evento agudo, el astrocito expulsa mayor inositol con la intención de evitar mayor edema cerebral (ver figura 3).

Se requiere un estudio con mayor muestra para establecer de mejor manera la relación entre sepsis y cambios en los osmolitos cerebrales de pacientes cirróticos, además faltan estudios que expliquen de manera directa porque a pesar de que el sistema Glutamin-sintetasa se satura se sigue perdiendo Inositol intracelular, podría ser que el amonio actúe directamente como un osmolito en el astrocito, o bien, que exista alguna otra vía de detoxificación de amonio cerebral que también se relacione con el inositol o que alguna otra sustancia diferente al amonio participe en la osmoregulación cerebral.

CONCLUSIONES.

La sepsis en pacientes con cirrosis hepática se asocia con mayor desequilibrio en los metabolitos cerebrales, siendo las principales alteraciones la disminución del NAA y del inositol, este ultimo de manera importante. Estos cambios pueden contribuir a mayor disfunción astrocitaria por edema pudiendo representar una relación entre sepsis y encefalopatía hepática.

REFERENCIAS.

1. Hendrik Vilstrup, Plero Amodio, et. Al. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by AASLD and EASL. *Journal of Hepatology* 2014.
2. Basile AS, Jones EA, Skolnick P. The pathogenesis and treatment of hepatic encephalopathy: evidence for the involvement of benzodiazepine receptor ligands. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 27-71.
3. Basile AS, Jones EA. Ammonia and GABAergic neurotransmission: interrelated factors in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1997; 25: 1303-5.
4. Norenberg MD. Astrocytic ammonia interactions in hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 245-53.
5. Cordoba J, Alonso J, Rovira A et al. The development of low grade cerebral edema in cirrhosis is supported by the evolution of H magnetic resonance abnormalities after liver transplantation. *J Hepatol* 2001; 35: 598-604.
6. Blei AT, Olafsson S, Therrien G et al. Ammonia induced brain oedema and intracranial hypertension in rats after portocaval anastomosis. *Hepatology* 1994; 19: 1437-44.
7. Nencki M, Pawlow JP, Zaleski J. Ueber den Ammoniakgehalt des blutes und der Organe und die Harnstoffbildung bei den Säugethieren. *Archiv fuer experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 1896; 37: 26-51.
8. Olde Damink, Jalan R, Redhead DN et al. Interorgan ammonia and amino-acid metabolism in metabolically stable patients with cirrhosis and a TIPPS. *Hepatology* 2002; 36: 1163-71.
9. Dejong CHC, Deutz NEP, Soeters PB. Renal ammonia and glutamine metabolism during liver insufficiency induced hyperammonemia in the rat. *J Clin Invest* 1993; 92: 2834-40
10. Gabuzda GJ, Hall PW. Relation of potassium depletion to renal ammonium metabolism and hepatic coma. *Medicine* 1966; 45: 481-90.
11. Hamm LL, Simon EE. Ammonia transport in the proximal tubule. *Miner Electrolyte Metab* 1990; 16: 283-90.
12. 12.- Cooper AJ, Nieves E, Coleman AE et al. Short term metabolic fate of N-ammonia in rat liver in vivo. *J Biol Chem* 1987; 262: 1073-80.
13. Muckart DJ, Bhangwanjee S. Definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. *Crit Care Med* 1997; 25: 1789-95.

14. Hu S, Sheng WS, Ehlich LC et al. Cytokine effect on glutamate uptake by human astrocyte. *Neuroimmunomodulation* 2000; 7: 153-9.
15. Bender AS, Rivera IV, Norenberg MD. Tumor necrosis factor induces astrocyte swelling. *Trans Am Neurochem* 1992; 23: 113.
16. Balata S, Olde Damink S, Ferguson K et al. Induced hyperammonemia alters neuropsychology, brain MR spectroscopy and magnetization transfer in cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37: 4: 931-9.
17. McGowan JC: The physical basis of magnetization transfer imaging. *Neurology* 1999; 53 (Suppl 1): S9-18.
18. Kreis R, Farrow N, Ross BD: Diagnosis of hepatic encephalopathy by proton magnetic resonance spectroscopy. *Lancet* 1990; 336: 635-645.
19. Thomas MA, Huda A, Guze B, et al. Cerebral HMR spectroscopy and neuropsychologic status of patients with hepatic encephalopathy. *AJR* 1998; 171: 1123-30.
20. Laubenberger J, Haussinger D, Bayer S, Gufler H, Hennig J, Langer M. Proton magnetic resonance spectroscopy of the brain in symptomatic and asymptomatic patients with liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;112: 1610 –1616.
21. Tea Restuccia, Beatriz Gomez –Ansón, et al. effects of dilutional hyponatremia on Brain organic osmolytes and water Content in patient with cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39 (6): 1613-1622.
22. Macías Rodríguez RU, Duarte Rojo A, et.al. cerebral haemodynamics in cirrhoric patients with hepatic encephalopathy. *Liver Int* 2015; 35 (2):344-52.
23. Rovira A, Alonso J, Córdoba J. MR Imaging Findings in Hepatic Encephalopathy. *Am J Neuroradiol* 2008; 29: 1612-1621.
24. Susane Keiding, Nicola Pavese. Brain metabolism in patients with hepatic encephalopathy studied by PET and MR. *Arch Biochem Biophys* 2013; 536: 131-142.
25. Mark J.W., Simon TR. The role of magnetic resonance imaging and spectroscopy in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2010; 25: 65-72.
26. Rajiv Jalan, Marco Pavesi, et.al. The CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalised cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. *Journal of hepatology* 2015; 62: 831-840

ANEXOS (TABLAS Y FIGURAS DE RESULTADOS)

Tabla 1. Características demográficas d los pacientes.		
	Grupo 1. N=10	Grupo 2. N=10
Sexo (M/F)	5/5	5/5
Edad (años)	51.2 (+/-13.5)	45.7 (+/-17)
Cirrosis por VHC	7/10	4/10
PBE	0/10	4/10
Child-Pugh (A/B/C)	(8/1/1)	(0/6/4)
Puntaje Child-Pugh	6 (5-11)	9(8-12)
MELD	10 (7-20)	17(10-33)
CLIF AD	40 (+/-2.7)	52 (+/-9.6)
EH	0/10	3/10
Bilirrubina total (mg/dL)	3.6 (+/-1.2)	10.2 (+/-17.5)
ALT (mg/dL)	41.4 (+/-19.7)	46.9 (+/-21.0)
AST (mg/dL)	67.3 (+/- 46.2)	71.3 (+/-49.2)
Albumina (g/dL)	3.48 (+/-0.69)	2.71 (+/-0.56)
INR	1.1 (+/-0.1)	2.66 (+/-3.8)
Hemoglobina (mg/dL)	12.7 (+/-3.05)	11.6 (+/-2.22)
Leucocitos (cel/10 ³)	4.54 (+/-2.27)	11.6 (+/-4.85)
Plaquetas (cel/10 ³)	80 (+/-49)	95.0 (+/-57.1)
Creatinina (mg/dL)	0.81 (+/-0.19)	1.16 (+/-0.63)
Sodio (mEq/L)	139. 0(+/-2.9)	133.7 (+/-4.5)
Amonio (mmol/L)	97.6 (+/-54.4)	91.1 (+/-45.0)
Osmolaridad (mOSm/L)	291 (+/-8.4)	284 (+/-) 15.4

PBE, peritonitis bacteriana espontanea; ALT, alanino amino transferasa; AST aspartato amino transferasa; EH, Encefalopatía hepática.

Tabla 2. Osmolitos en ganglios basales.							
	Grupo 1 N=10	Grupo 2	Grupo 3	P	P (Grupo 1 y 2)	P (Grupo 1 y 3)	P (Grupo 2 y 3)
NAA	6.83 (+/- 1.08)	6.01 (+/- 1.05)	7.59 (+/-1.44)	0.025	0.429	0.516	0.021
Gln	2.24 (+/-3.08)	4.42 (+/- 2.62)	3.04 (+/-2.01)	0.182	1.0	.211	0.742
Glu	7.92 (+/-3.35)	5.70 (+/-2.72)	7.04 (+/-2.10)	0.287	0.257	1.0	0.871
Glx	13.37 (+/-5.11)	10.13 (+/-2.44)	10.11 (+/-3.26)	0.104	0.197	0.192	1.0
Cre	7.14 (+/-1.24)	4.79 (+/-1.15)	6.25 (+/-1.29)	0.001	0.001	0.354	0.04
Cho	1.58 (+/-0.43)	1.09 (+/-0.22)	1.65 (+/-0.31)	0.002	0.009	1.0	0.002
Ins	2.38 (+/-1.35)	0.8(+/-0.60)	3.82 (+/- 2.00)	0.000	0.064	0.103	0.000
NAA/Cr	0.98 (+/-0.23)	1.28 (+/-0.19)	2.25 (+/- 3.15)	0.286	1.0	0.398	0.740
Glx/Cr	1.90 (+/-0.75)	2.17 (+/-0.60)	1.72 (+/-0.78)	0.375	1.0	1.0	0.503
Cho/Cr	0.22 (+/-0.04)	0.23 (+/-0.05)	0.27 (+/-0.07)	0.141	1.0	0.178	0.447
Ins/Cr	0.33 (+/-0.17)	0.18 (+/-0.13)	0.61 (+/-0.28)	0.000	0.360	0.012	0.000

Tabla 3. Osmolitos en region temporal.							
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	P	P (Grupo 1 y 2)	P (Grupo 1 y 3)	P (Grupo 2 y 3)
NAA	8.79 (+/-1.75)	7.37 (+/-0.87)	9.35 (+/-1.37)	0.010	0.88	1.0	0.10
Gln	6.04 (+/-3.61)	4.71 (+/-3.28)	4.27 (+/-2.41)	0.434	1.0	0.655	1.0
Glu	7.06 (+/-2.04)	5.94 (+/-2.03)	6.43 (+/-1.92)	0.468	0.669	1.0	1.0
Glx	13.11 (+/-3.59)	10.66 (+/-4.44)	10.71 (+/-2.67)	0.246	0.432	0.456	1.0
Cre	5.25 (+/-(0.98)	4.51 (+/-1.20)	5.21 (+/-0.87)	0.214	0.356	1.0	0.423
Cho	1.49 (+/-0.31)	1.21 (+/-0.44)	1.39 (+/-0.22)	0.206	0.248	1.0	0.755
Ins	1.27 (+/-1.56)	0.68 (+/-0.71)	4.14 (+/-1.27)	0.000	0.881	0.000	0.000
NAA/Cr	1.67 (+/-0.19)	1.69 (+/-0.29)	1.80 (+/- 0.21)	0.413	1.0	0.679	0.855
Glx/Cr	2.59 (+/-0.89)	2.32 (+/-0.89)	2.09 (+/-0.60)	0.392	1.0	0.525	1.0
Cho/Cr	0.29 (+/-0.09)	0.26 (+/-0.06)	0.26 (+/-0.05)	0.696	1.0	1.0	1.0
Ins/Cr	0.22 (+/-0.23)	0.18 (+/- 0.19)	0.83 (+/-0.35)	0.000	1.0	0.000	0.000

Tabla 4. Correlación entre EH y osmolitos en ganglios basales.			
	EH presente N=5	EH ausente N=15	P
NAA	6.07±0.91	6.54±1.18	0.43
Gln	5.33±3.5	4.67±2.67	0.65
Glu	5.19±3.44	7.35±3.02	0.19
Glx	10.54±2.36	12.16±7.70	0.47
Cr	5.02±1.25	6.28±1.72	0.15
Cho	1.11±0.24	1.41±0.43	0.16
Ins	0.73±0.54	1.88±1.36	0.08*
NAA/Cr	1.23±0.14	1.09±0.28	0.31
Glx/Cr	2.21±0.77	1.98±0.66	0.53
Cho/Cr	0.23±0.08	0.22±0.04	0.86
Ins/Cr	0.17±0.13	0.28±0.17	0.18

Tabla 5. Correlación entre EH y osmolitos en región temporal.			
	EH presente N=5	EH ausente N=15	P
NAA	6.94±0.89	8.46±1.52	0.05*
Gln	4.74±4.52	5.59±3.15	0.64
Glu	4.78±1.83	.07±1.85	0.02*
Glx	9.53±5.83	12.67±3.28	0.14
Cr	3.89±0.71	5.21±1.06	0.01*
Cho	0.97±0.12	1.47±0.38	0.01*
Ins	0.59 ±0.66	1.10±1.35	0.43
NAA/Cr	1.80±0.26	1.64±2.33	0.2
Glx/Cr	2.34±1.31	2.50±0.74	0.74
Cho/Cr	0.25±0.07	0.28±0.07	0.44
Ins/Cr	0.18±0.20	0.21±0.22	0.77

Tabla 6. Correlación entre parámetros bioquímicos y osmolitos en ganglios basales.

	NAA	Gln	Glu	Glx	Cr	Cho	Ins	NAA/Cr	Glx.Cr	Cho.Cr	Ins.Cr
Edad del paciente	,153	,352	,213	,391	,271	,297	,315	-,232	,067	,068	,275
Puntaje child-pugh	-,112	-,187	-,526*	-,537*	-,366	-,370	-,647**	,338	-,146	,006	-,599**
Puntaje meld	-,118	-,105	-,305	-,279	-,336	-,215	-,394	,314	,080	,156	-,299
Creatinina	-,290	,043	-,210	-,143	-,403	-,165	-,137	,317	,213	,315	,023
Sodio	,115	,331	,379	,498*	,322	,465*	,495*	-,241	,251	,235	,410
Hemoglobina	,096	-,003	,192	,150	-,036	,271	,161	,124	,092	,317	,248
Bilirrubina total	-,134	,185	-,315	-,123	-,192	-,044	-,180	,161	,197	,260	-,108
Albumina	,098	,520*	,296	,521*	,268	,361	,649**	-,253	,251	,110	,690**
Leucocitos totales	-,315	-,216	-,498*	-,534*	-,663**	-,441	-,580**	,665**	,059	,290	-,461*
Amonio	-,077	,232	-,097	,078	-,120	,047	-,080	,055	,202	,241	,045
CLIF-C AD	-,213	-,183	-,278	-,312	-,523*	-,285	-,460*	,491*	,097	,283	-,322
Osmolaridad	,068	,273	,248	,349	,043	,276	,311	,033	,329	,330	,345

*p <0.05; **p <0.01

Tabla 7. Correlación entre parámetros bioquímicos y osmolitos en región temporal

	NAA	Gln	Glut	Glx	Cr	Cho	Ins	NAA.Cr	GlxCr	Cho.Cr	Ins.Cr
edad del paciente	,148	-,067	,145	,017	,172	,047	,047	-,058	,007	-,082	-,042
puntaje child-pugh	-,438	,053	-,399	-,156	-,304	-,141	-,328	-,026	-,049	,051	-,245
Puntaje meld	-,400	,205	-,375	-,015	-,421	-,130	-,301	,254	,190	,206	-,183
creatinina	-,358	,026	-,400	-,179	-,592**	-,277	-,106	,540*	,167	,207	,055
sodio	,024	-,127	-,039	-,124	-,040	,287	,237	,016	-,145	,447*	,318
hemoglobina	-,041	,372	,026	,323	-,012	,125	-,365	,049	,303	,078	-,336
bilirrubina total	-,333	-,145	-,373	-,307	-,374	-,040	-,073	,221	-,180	,324	,087
albumina	,183	-,135	,150	-,037	,137	,138	,125	,026	-,094	,061	,136
leucocitos totales	-,518*	-,238	-,389	-,393	-,546*	-,392	-,092	,194	-,174	,022	,093
amonio	,031	-,093	-,270	-,210	-,156	,026	-,154	,368	-,219	,165	-,062
CLIF AD	-,387	,039	-,297	-,116	-,481*	-,328	-,225	,333	,157	,016	-,128
Osmolaridad	-,003	-,118	-,152	-,173	-,252	,106	,178	,370	-,037	,408	,276

*p <0.05; **p <0.01

Tabla 8. Correlación entre hiponaremia y osmolitos en ganglios basales.			
	Na <135mEq/L N=5	Na >135mEq/L N=15	p
NAA	6.10±0.91	6.53±1.18	0.47
Gln	4.33±2.79	5.00±2.90	0.65
Glu	5.89±3.55	7.11±3.12	0.47
Glx	10.23±1.79	12.26±4.73	0.36
Cr	6.21±5.23	5.23±1.09	0.27
Cho	1.06±0.21	1.43±0.43	0.08*
Ins	0.96±0.80	1.80±1.39	0.22
NAA/Cr	1.18±0.13	1.11±0.29	0.62
Glx/Cr	2.01±0.46	2.05±0.75	0.91
Cho/Cr	0.20±0.05	0.23±0.04	0.31
Ins/Cr	0.20±0.17	0.27±0.16	0.45

Tabla 9. Correlación entre hiponaremia y osmolitos en región temporal.			
	Na <135mEq/L N=5	Na >135mEq/L N=15	p
NAA	7.81±0.56	8.17±1.74	0.65
Gln	6.28±3.19	5.7±3.56	0.51
Glu	6.83±1.82	6.39±2.18	0.68
Glx	13.13±2.89	11.47±4.47	0.45
Cr	4.89±1.42	4.88±1.07	0.98
Cho	1.18±0.57	1.40±0.32	0.28
Ins	0.27 ±0.43	1.20±1.32	0.14*
NAA/Cr	1.67±0.40	1.68±0.18	0.96
Glx/Cr	1.80±0.87	2.34±0.88	0.33
Cho/Cr	0.23±0.43	0.29±0.07	0.11*
Ins/Cr	0.06±0.10	0.25±0.22	0.10*

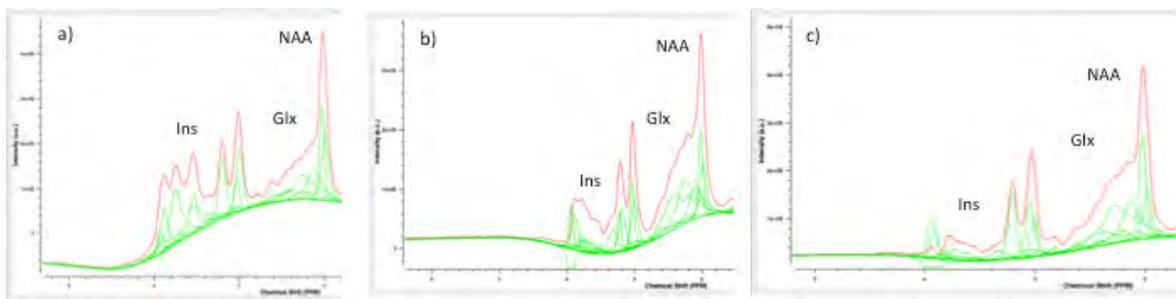


Figura 1. ERM-H¹ en los tres grupos de pacientes, a) Individuos sanos, b) Cirróticos compensados y c) cirróticos infectado.

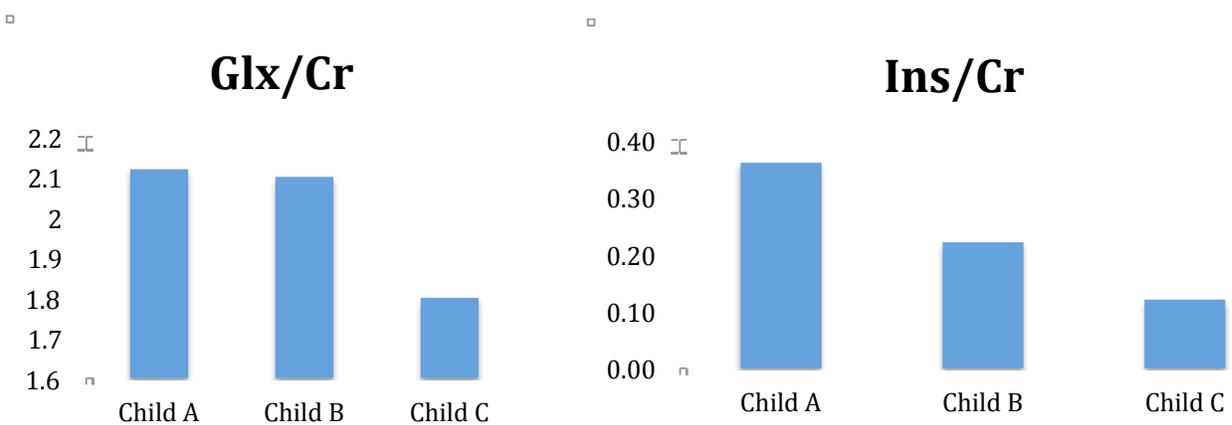


Figura 2. Correlación entre el grado del Child-Pugh y niveles de Glx/Cr e Ins/cr en ganglios basales. Glx/CR, Glutamina-Glutamato/creatina; Ins/CR, Inositol/Creatina.

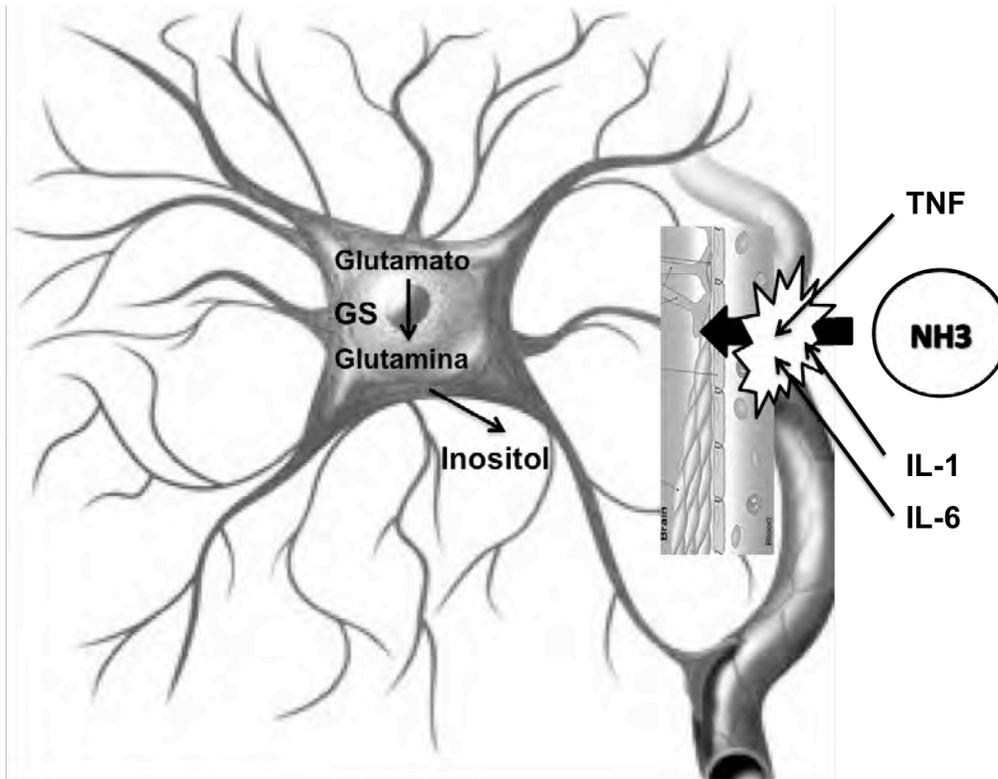


Figura 3. Impacto de sepsis en la fisiopatología de EH.