

Encefalopatía hepática

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

FISIOPATOLOGÍA *pág. 97*

CLASIFICACIÓN Y CLÍNICA *pág. 102*

TRATAMIENTO *pág. 111*

RODRIGO JOVER

Servicio de Digestivo.
Hospital General Universitario
de Alicante. Alicante, España.

Métodos diagnósticos actuales

Puntos clave

El diagnóstico de la encefalopatía hepática es eminentemente clínico y se basa en sus manifestaciones neuropsiquiátricas. El uso de pruebas complementarias queda reducido a los casos de duda diagnóstica.

Hasta este momento no se dispone de un *gold standard* para el diagnóstico de la encefalopatía hepática mínima. Recientemente, la Psychometric Hepatic Encephalopathy Score se ha considerado como escala de referencia; ésta utiliza 5 pruebas de fácil realización.

Las técnicas de resonancia magnética están facilitando grandes avances en el conocimiento de la fisiopatología de la encefalopatía hepática.

Los pacientes con cirrosis presentan un patrón característico en la espectroscopia por resonancia magnética, que puede ser de utilidad diagnóstica en casos de encefalopatía metabólica de origen difícil de determinar.

La encefalopatía hepática (EH) es un síndrome neuropsiquiátrico que puede presentar una sintomatología muy variable: desde cambios sutiles del estado mental hasta el coma. El diagnóstico inicial de la EH es clínico y se basa en las manifestaciones descritas en secciones anteriores. En sujetos con hepatopatía y claros cambios del estado mental no hay ninguna exploración complementaria que sea superior a la valoración clínica.

Cuantificación del grado de encefalopatía hepática

Es necesario cuantificar el grado de EH para valorar la evolución de los pacientes y la respuesta al tratamiento. Para ello se han utilizado diversos métodos basados en la clínica de los pacientes o en una combinación de hallazgos clínicos con pruebas neuropsicológicas y neurofisiológicas. El índice de gradación de la EH más utilizado es el de West Haven (tabla 1); sin embargo, tiene algunos inconvenientes importantes, pues se trata de una escala altamente subjetiva y no se conoce cuál es su grado de fiabilidad ni de reproducibilidad. De este modo, en ocasiones, la clasificación de un paciente en un determinado grado de encefalopatía puede ser completamente arbitraria y diferente entre distintos observadores. La escala de coma de Glasgow ha sido también utilizada en la gradación y seguimiento de los pacientes con EH. Esta escala, que inicialmente se desarrolló para el coma traumático, es probablemente más fiable que la de West Haven, pero presenta como inconveniente que es menos sensible en las formas más leves de EH.

También se ha utilizado, especialmente en ensayos clínicos, el denominado índice de encefalopatía portosistémica (PSE). Este índice combina datos clínicos, como la valoración del

estado mental y el grado de asterixis, con datos objetivos, como el amonio arterial, la prueba de conexión numérica y los resultados del electroencefalograma (EEG). En la práctica clínica se trata de un índice poco utilizado y, además, existen dudas acerca de su idoneidad. En resumen, el índice de West Haven, pese a sus inconvenientes, es el más utilizado en la práctica clínica; pero en estos momentos es necesario avanzar en el terreno de la cuantificación del grado de EH con el diseño y validación de escalas clínicas menos subjetivas y más reproducibles.

Pruebas neuropsicológicas

El uso de las pruebas neuropsicológicas es especialmente importante en el diagnóstico de la encefalopatía hepática mínima (EHM) y

Tabla 1. Clasificación de West Haven para la gradación de la encefalopatía hepática

Grado	Manifestaciones neurológicas
0	Sin alteraciones en el grado de conciencia, la función intelectual, la personalidad y la conducta
1	Disminución leve del grado de conciencia, euforia o ansiedad, falta de concentración y atención, cambios en el ritmo sueño-vigilia
2	Letargia, desorientación, cambios de personalidad, conducta inapropiada
3	Estupor, confusión, respuesta a estímulos dolorosos
4	Coma, ausencia de respuesta a estímulos dolorosos

Lectura rápida



El diagnóstico de la encefalopatía hepática es clínico y se basa en sus manifestaciones neuropsiquiátricas. En sujetos con hepatopatía y claros cambios del estado mental, no hay ninguna exploración complementaria que sea superior a la valoración clínica.

Es necesario determinar el grado de encefalopatía hepática para valorar la evolución de los pacientes y la respuesta al tratamiento.

El índice de West Haven es el más utilizado en la práctica clínica para la gradación de la encefalopatía. No obstante, el uso de este índice es altamente subjetivo y no se conoce cuál es su grado de reproducibilidad y fiabilidad.

El uso de pruebas neuropsicológicas es especialmente importante en el diagnóstico de la encefalopatía hepática mínima.



en la valoración cognitiva de pacientes con EH crónica. Los pacientes con cirrosis hepática y EHM presentan una alteración que se centra principalmente en la atención, aunque también pueden verse afectadas otras esferas de la cognición, como la velocidad psicomotora^{1,2}. Se han evaluado diversas pruebas y hasta ahora no se dispone de una escala universalmente aceptada como *gold standard* para el diagnóstico de la EHM; así, distintos estudios han utilizado diferentes series de pruebas para el diagnóstico de la EHM. La trascendencia que se reconoce a la EHM es cada vez mayor y la presencia de esta entidad influye de manera independiente en la calidad de vida de los pacientes con cirrosis³; por esto resulta importante disponer de una serie de pruebas adecuada para el diagnóstico de la EHM, que pueda utilizarse con sencillez, en poco tiempo y por hepatólogos generales. Recientemente, se ha desarrollado una serie de pruebas específica para el diagnóstico de la EHM; se trata de la Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) (fig. 1), que reúne 5 pruebas de fácil ejecución que pueden realizarse con lápiz y papel, y que se han seleccionado como pruebas sensibles y específicas para el diagnóstico de las alteraciones cognitivas que aparecen en la EHM⁴. Esta serie de pruebas puede realizarse en unos 15-20 minutos, se ha confirmado que tiene validez y fiabilidad y, en la actualidad, parece confirmarse como la referencia para el diagnóstico de la EHM. Actualmente se está llevando a cabo la validación de esta serie de pruebas para la población española.

Pruebas neurofisiológicas

Se han propuesto diferentes pruebas neurofisiológicas para el diagnóstico y la cuantificación de la EH y, pese a que su uso en la práctica clínica es poco frecuente, estas pruebas son las más útiles para documentar la presencia de disfunción cerebral en casos difíciles y en el control de la respuesta al tratamiento. En la EH se han utilizado 2 tipos de pruebas neurofisiológicas: por un lado, el EEG estándar, útil para el diagnóstico de EH clínica, en especial en sus fases más avanzadas; y por otra parte, los potenciales evocados, cuya principal utilidad radica en el diagnóstico de la EHM. El EEG es la prueba neurofisiológica más empleada en el estudio de la EH; con esta técnica se pueden detectar cambios característicos de este tipo de encefalopatía metabólica, aunque no existen alteraciones patognomónicas. Estos cambios característicos son el

enlentecimiento de las ondas, desde un ritmo normal de 8-13 Hz hasta la aparición de ondas δ a 2-3 Hz y la presencia de ondas de alto voltaje y baja frecuencia con apariencia trifásica. No obstante, su uso ha disminuido debido a su baja sensibilidad. En grados avanzados de EH, su sensibilidad aumenta y puede ser de utilidad en los casos en los que no está clara la causa de la alteración del grado de conciencia.

Los potenciales evocados han sido utilizados especialmente en el diagnóstico de la EHM. La principal ventaja de su uso es su objetividad y la ausencia de influencia del nivel educativo, aunque su utilización está poco extendida en la práctica clínica debido a su complejidad y baja sensibilidad, pues necesita de un deterioro cognitivo más acentuado que las pruebas neuropsicológicas para ofrecer resultados patológicos. Los potenciales evocados que han mostrado una mayor utilidad en el estudio de la EHM son los denominados potenciales evocados cognitivos, principalmente el estudio de la onda P300⁵. Este tipo de estudios analiza el mecanismo endógeno de procesamiento de los estímulos y los valores obtenidos se hallan estrechamente relacionados con la elaboración del proceso cognitivo. El paciente recibe un estímulo visual o auditivo y, a continuación, debe identificar un estímulo predefinido (p. ej., un sonido de alta frecuencia). Esto supone la necesidad de elaborar un proceso cognitivo sencillo, cuyo desarrollo se registra a nivel cortical. El hallazgo más característico es la prolongación de la latencia de la onda P300, que se ha mostrado útil para el diagnóstico de EHM y de EH en estadios iniciales (estadios I-II). Esta técnica requiere la colaboración del paciente, por lo que no se puede utilizar en estadios más avanzados de EH.

Pruebas de imagen

En los últimos años, la calidad de las exploraciones de neuroimagen se ha incrementado de manera notoria y, en la actualidad, disponemos de exploraciones capaces de realizar un estudio rápido y no invasivo del sistema nervioso central, capaz de determinar alteraciones estructurales, fisiológicas y bioquímicas. Diversas exploraciones de neuroimagen pueden ser de utilidad en el estudio de la EH⁶.

Tomografía computarizada craneal

Tiene un importante papel en la evaluación de los síntomas neurológicos agudos. No muestra alteraciones en los pacientes con EH y su finalidad en esta situación clínica es

Lectura rápida



No se dispone de un *gold standard* para el diagnóstico de la encefalopatía hepática mínima, pero recientemente se ha propuesto la escala Psychometric Hepatic Encephalopathy Score como referente para el diagnóstico.

El electroencefalograma estándar es la prueba neurofisiológica más utilizada para el diagnóstico de la encefalopatía hepática; su sensibilidad aumenta en los casos de encefalopatía más avanzados.

Los potenciales evocados se han utilizado para el diagnóstico de la encefalopatía hepática mínima, pero su uso está poco extendido debido a la complejidad técnica de su realización y a su baja sensibilidad.

El desarrollo de las técnicas de neuroimagen ha supuesto un gran avance en el conocimiento de algunos mecanismos fisiopatológicos que pueden estar involucrados en la encefalopatía hepática.

La tomografía computarizada craneal es de utilidad en el diagnóstico de exclusión, en casos en los que existen dudas diagnósticas o una forma de presentación atípica.



Prueba de símbolos y números

Nombre: _____ Edad: _____ Profesión: _____
 Nivel de estudios: _____ Fecha: _____ Consumo de alcohol (g/d): _____
 Hora: _____
 Puntuación: _____

1	2	3	4	5	6	7	8	9
△	□	▽	○	◇	◇	△	△	▽

→

2	1	3	1	4	2	1	3	5	3	2	1	4	2	1	3	1	2	4	1
△	△	▽	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△

1	2	3	4	5	6	7	8	9
△	□	▽	○	◇	◇	△	△	▽

2	1	3	1	2	1	3	1	4	2	4	2	5	1	4	3	5	3	6	2
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

1	6	5	2	4	7	3	5	1	7	6	3	8	5	3	6	4	2	1	8
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

9	2	7	6	3	5	8	3	6	5	4	9	7	1	8	5	3	6	8	2
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

7	1	9	3	8	2	5	7	4	1	6	7	4	5	8	2	9	6	4	3
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

TCN A

Nombre: _____ Edad: _____ Profesión: _____
 Nivel de estudios: _____ Fecha: _____ Consumo de alcohol (g/d): _____
 Hora: _____
 Puntuación: _____

Fin 25

Inicio 1

TCN B

Nombre: _____ Edad: _____ Profesión: _____
 Nivel de estudios: _____ Fecha: _____ Consumo de alcohol (g/d): _____
 Hora: _____
 Puntuación: _____

Fin 13

Inicio 1

Serie de puntos

Nombre: _____ Edad: _____ Profesión: _____
 Nivel de estudios: _____ Fecha: _____ Consumo de alcohol (g/d): _____
 Hora: _____
 Puntuación: _____

LT

Nombre: _____ Edad: _____ Profesión: _____
 Nivel de estudios: _____ Fecha: _____ Consumo de alcohol (g/d): _____
 Hora: _____
 Puntuación: _____

▶

Figura 1. Pruebas neuropsicológicas de la Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES).

la exclusión de otras enfermedades en casos de duda diagnóstica o presentaciones clínicas atípicas.

Resonancia magnética

Los estudios de resonancia magnética (RM) cerebral han detectado una anomalía característica del paciente con cirrosis. Se trata de la presencia de una hiperseñal simétrica en T1 en el globo pálido (fig. 2)⁷. Esta anomalía aparece en pacientes con cirrosis de larga evolución y en presencia de anastomosis portosistémica, aunque también puede observarse en pacientes con anastomosis congénita o trom-

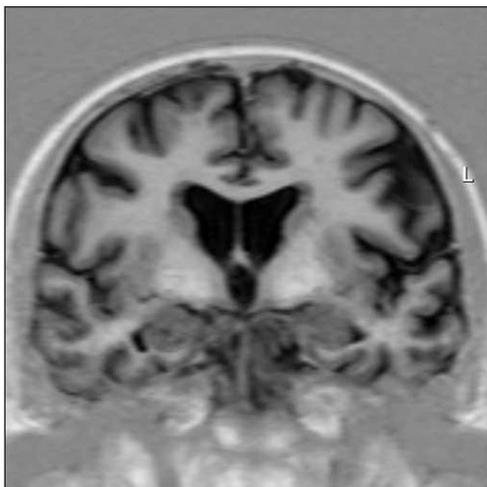


Figura 2. Hiperseñal en T1 en imagen de resonancia magnética. Se aprecia la hiperintensidad de la señal en los ganglios basales.

bosis portal con función hepática normal⁸. La hiperseñal en T1 en los ganglios basales no se relaciona con el grado de encefalopatía y se debe al depósito de manganeso en los ganglios basales⁹⁻¹¹. Por otra parte, los pacientes con cirrosis hepática suelen presentar signos extrapiramidales que podrían estar relacionados con este depósito de manganeso^{12,13}. Si estas alteraciones están o no involucradas en la patogenia de la EHM es actualmente objeto de debate^{14,15}.

Mediante aplicaciones de la RM se han detectado otras anomalías que sugieren un aumento del agua cerebral y la existencia de un edema cerebral de bajo grado. En concreto, se ha observado que los enfermos de cirrosis presentan un aumento de la tasa de transferencia de magnetización, que sugiere un ligero incremento de la cantidad de agua cerebral; esta alteración está relacionada con un incremento de la glutamina cerebral, tal como se ha podido observar en estudios de espectroscopia por RM^{16,17}. Una segunda alteración que también parece ligada a la existencia de edema cerebral de bajo grado es la aparición de una hiperseñal en las secuencias FLAIR, en la sustancia blanca subcortical¹⁸. Todas estas alteraciones son reversibles con el trasplante hepático. Este edema cerebral de bajo grado podría tener un papel central en la fisiopatología de la EH¹⁹ y, si se confirma esta teoría, abriría la puerta a nuevas líneas terapéuticas y nuevas pautas en el tratamiento de esta complicación de la cirrosis hepática.

Lectura rápida



En pacientes con cirrosis puede apreciarse una alteración característica en los estudios de resonancia magnética, la hiperseñal en T1 en los ganglios basales, debida al depósito de manganeso.

Los pacientes con cirrosis suelen presentar signos extrapiramidales leves, que parecen relacionados con el depósito de manganeso en los ganglios basales. La repercusión clínica de estas alteraciones extrapiramidales y su influencia en la fisiopatología de la encefalopatía hepática mínima están en discusión.

Mediante aplicaciones de la resonancia magnética se ha detectado la presencia de un edema cerebral de bajo grado en los pacientes con cirrosis que podría tener un papel destacado en la fisiopatología de la encefalopatía hepática.

En la espectroscopia por resonancia magnética se puede apreciar un patrón característico, que puede ser de utilidad en el diagnóstico de encefalopatía metabólica de origen difícil de determinar.

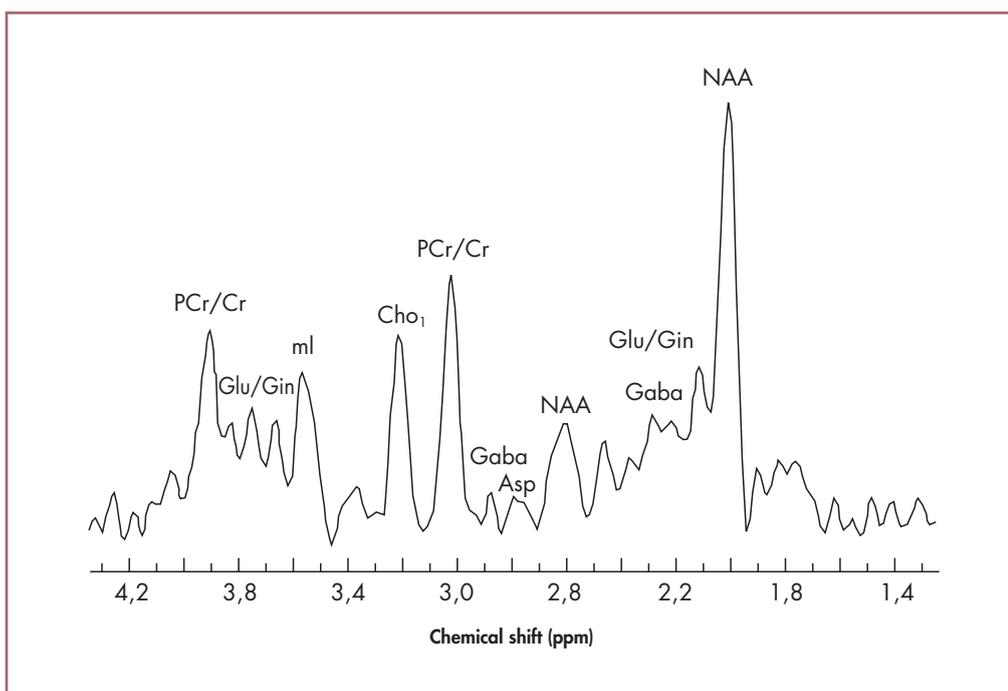


Figura 3. Imagen de espectroscopia por resonancia magnética característica de la encefalopatía hepática, en la que se aprecia un aumento de los valores de glutamina cerebral.

Bibliografía recomendada

Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Ruckert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001;34:768-73.

En este artículo se elabora la escala Psychometric Hepatic Encephalopathy Score para el diagnóstico de la encefalopatía hepática mínima, actualmente en vías de considerarse el gold standard para el diagnóstico. Se explica cómo y por qué se seleccionaron las pruebas incluidas en esta serie de pruebas.

Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy- definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35:716-21.

Resultados de una conferencia de consenso que intenta modernizar la terminología empleada en la encefalopatía hepática y hace una puesta al día de las exploraciones diagnósticas disponibles.

Espectroscopia por resonancia magnética

Esta técnica proporciona una medición semicuantitativa de sustancias químicas en el cerebro. Existe un patrón de espectro característico y específico para la EH, en el que se aprecia un aumento de las concentraciones de glutamato/glutamina, asociado con un descenso de la señal del mioinositol y de la colina (fig. 3)⁶. Las alteraciones del espectro parecen variar según progresa el grado de encefalopatía²⁰. Esta técnica puede ser de gran utilidad clínica en pacientes con disminución del grado de conciencia y sospecha de EH; la presencia o ausencia de este patrón en el estudio espectroscópico puede confirmar o descartar el origen hepático de la encefalopatía metabólica. Otro contexto clínico en el que puede resultar de utilidad es en el caso del paciente con cirrosis y deterioro cognitivo. La espectroscopia por RM permite atribuir el deterioro cognitivo a la presencia de una EHM o descartar este trastorno y obligar al clínico a buscar otras posibles etiologías²¹.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

1. McCrea M, Cordoba J, Vessey G, Blei AT, Randolph C. Neuropsychological characterization and detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Arch Neurol* 1996;53:758-63.
2. Amodio P, Marchetti P, Del Piccolo F, Campo G, Rizzo C, Iemmolo RM, et al. Visual attention in cirrhotic patients: a study on covert visual attention orienting. *Hepatology* 1998;27:1517-23.
3. Groeneweg M, Quero JC, De Bruijn I, Hartmann IJ, Essink-bot ML, Hop WC, et al. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology* 1998;28:45-9.
4. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Ruckert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001;34:768-73.
5. Kullmann F, Hollerbach S, Holstege A, Scholmerich J. Subclinical hepatic encephalopathy: the diagnostic value of evoked potentials. *J Hepatol* 1995;22:101-10.
6. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy- definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35:716-21.
7. Pujol A, Graus F, Peri J, Mercader JM, Rimola A. Hyperintensity in the globus pallidus on T1-weighted and inversion-recovery MRI: a possible marker of advanced liver disease. *Neurology* 1991;41:1526-7.
8. Nolte W, Wiltfang J, Schindler CG, Unterberg K, Finkens-taedt M, Niedmann PD, et al. Bright basal ganglia in T1-weighted magnetic resonance images are frequent in patients with portal vein thrombosis without liver cirrhosis and not suggestive of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 1998;29:443-9.
9. Butterworth RF, Spahr L, Fontaine S, Layrargues GP. Manganese toxicity, dopaminergic dysfunction and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1995;10:259-67.
10. Krieger D, Krieger S, Jansen O, Gass P, Theilmann L, Licht-necker H. Manganese and chronic hepatic encephalopathy. *Lancet* 1995;346:270-4.
11. Pomier-Layrargues G, Spahr L, Butterworth RF. Increased manganese concentrations in pallidum of cirrhotic patients. *Lancet* 1995;345:735.
12. Spahr L, Butterworth RF, Fontaine S, Bui L, Therrien G, Milete PC, et al. Increased blood manganese in cirrhotic patients: relationship to pallidal magnetic resonance signal hyperintensity and neurological symptoms. *Hepatology* 1996;24:1116-20.
13. Spahr L, Vingerhoets F, Lazeyras F, Delavelle J, DuPasquier R, Giostra E, et al. Magnetic resonance imaging and proton spectroscopic alterations correlate with parkinsonian signs in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2000;119:774-81.
14. Jover R, Company L, Gutierrez A, Zapater P, Perez-Serra J, Girona E, et al. Minimal hepatic encephalopathy and extrapyramidal signs in patients with cirrhosis. *Am J Gastroen-terol* 2003;98:1599-604.
15. Layrargues GP, Rose C, Spahr L, Zayed J, Normandin L, Butterworth RF. Role of manganese in the pathogenesis of portal-systemic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1998;13:311-7.
16. Cordoba J, Alonso J, Rovira A, Jacas C, Sanpedro F, Castells L, Vargas V, Margarit C, Kulisevsky J, Esteban R, Guardia J. The development of low-grade cerebral edema in cirrhosis is supported by the evolution of (1)H-magnetic resonance abnormalities after liver transplantation. *J Hepatol* 2001;35:598-604.
17. Balata S, Damink SW, Ferguson K, Marshall I, Hayes PC, Deutz NE, et al. Induced hyperammonemia alters neuropsychology, brain MR spectroscopy and magnetization transfer in cirrhosis. *Hepatology* 2003;37:931-9.
18. Rovira A, Cordoba J, Sanpedro F, Grive E, Rovira-Gols A, Alonso J. Normalization of T2 signal abnormalities in hemispheric white matter with liver transplant. *Neurology* 2002;59:335-41.
19. Haussinger D, Kircheis G, Fischer R, Schliess F, Vom Dahl S. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low-grade cerebral edema? *J Hepatol* 2000;32:1035-8.
20. Laubenberger J, Haussinger D, Bayer S, Guffler H, Hennig J, Langer M. Proton magnetic resonance spectroscopy of the brain in symptomatic and asymptomatic patients with liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;112:1610-6.
21. Cordoba J, Hinojosa C, Sampedro F, Alonso J, Rovira A, Quiroga S, et al. Usefulness of magnetic resonance spectroscopy for diagnosis of hepatic encephalopathy in a patient with relapsing confusional syndrome. *Dig Dis Sci* 2001;46:2451-5.