

Nuevos métodos de exploración de la encefalopatía hepática

RITA GARCÍA MARTÍNEZ Y JOAN CÓRDOBA CARDONA

Servicio Medicina Interna-Hepatología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

El diagnóstico de la encefalopatía hepática (EH) se basa en la presencia de manifestaciones clínicas compatibles, la exclusión de otras enfermedades que puedan dar lugar a manifestaciones similares y el hallazgo de trastornos de la función hepática o de la circulación portal de gravedad suficiente para causar EH¹. No hay una prueba lo suficientemente específica para establecer el diagnóstico. En general, las exploraciones complementarias permiten identificar los factores desencadenantes. Además, en los últimos años, se ha desarrollado una serie de métodos que resultan muy útiles para graduar la encefalopatía, establecer el diagnóstico de la EH mínima y demostrar alteraciones cerebrales o de la vascularización hepática en pacientes con manifestaciones persistentes.

Puntos clave

Aunque el empleo de los métodos tradicionales suele ser suficiente para diagnosticar encefalopatía hepática (EH), hay nuevos métodos diagnósticos que permiten graduar la EH con más precisión, establecer el diagnóstico de la EH mínima y diferenciar la EH de otras enfermedades neurológicas en los casos atípicos.

El test de tolerancia oral a la glutamina es una alternativa a la determinación de amoníaco plasmático, que identifica a los pacientes con más riesgo de desarrollar un episodio de EH.

La batería PHES y la frecuencia crítica de parpadeo se están convirtiendo en pruebas de referencia para el diagnóstico de la EH mínima.

En los pacientes que desarrollan EH, es característico que la resonancia magnética cerebral muestre un incremento de señal T1, signos de edema cerebral leve y una alteración del espectro caracterizado por un incremento glutamina y un descenso de mioinositol.

La angiogramografía computarizada abdominal permite el estudio tridimensional de la vasculatura portal, y resulta muy útil en el estudio de la EH persistente, o cuando no hay evidencias de enfermedad hepática relevante.

ESCALAS QUE GRADÚAN LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

La cuantificación clínica de la EH es útil para el seguimiento de la respuesta al tratamiento. Se dispone de diversas escalas clínicas, algunas de las cuales son de reciente desarrollo.

Escala de West-Haven²

Es la escala que se ha utilizado en un número mayor de estudios clínicos y la que suele aplicarse en la actividad clínica cotidiana. Establece 4 estadios, que incluyen múltiples alteraciones neurológicas y abarca desde formas leves de inatención, hasta el coma. La principal limitación es que no dispone de criterios bien definidos y ello hace que se utilice de forma intuitiva, sin aplicar criterios estrictos. Aunque muchos de sus detractores la han criticado, se ha defendido como la escala de referencia frente a la que deben compararse las nuevas propuestas³.

Índice HESA⁴

El HESA (del inglés *Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm*) es un índice que se deriva de la escala de West-Haven. Combina la impresión clínica con una serie de test psicométricos sencillos que conducen a clasificar al paciente en los mismos 4 estadios que la escala de West-Haven.

Escala CHESS⁵

CHESS (del inglés *Clinical Hepatic Encephalopathy Staging Scale*) es una escala de creación reciente que muestra buenas cualidades métricas. Utiliza 9 parámetros que son fáciles de evaluar (tabla 1) y que se puntúan de forma dicotómica (0 = ausencia, 1 = presencia). El resultado final es un número que cuantifica la gravedad de 0 (no EH) a 9 (coma hepático).

Método CAM⁶

El CAM (del inglés *Confusion Assessment Method*) es un método de detección rápida del síndrome confusional, que resulta muy útil para detectarlo (sensibilidad y especificidad superiores al 95%). Utiliza 4 criterios clínicos para llegar al diagnóstico (1: inicio agudo y curso fluctuante; 2: disminución de la atención; 3: pensamiento desorganizado; 4: disminución del grado

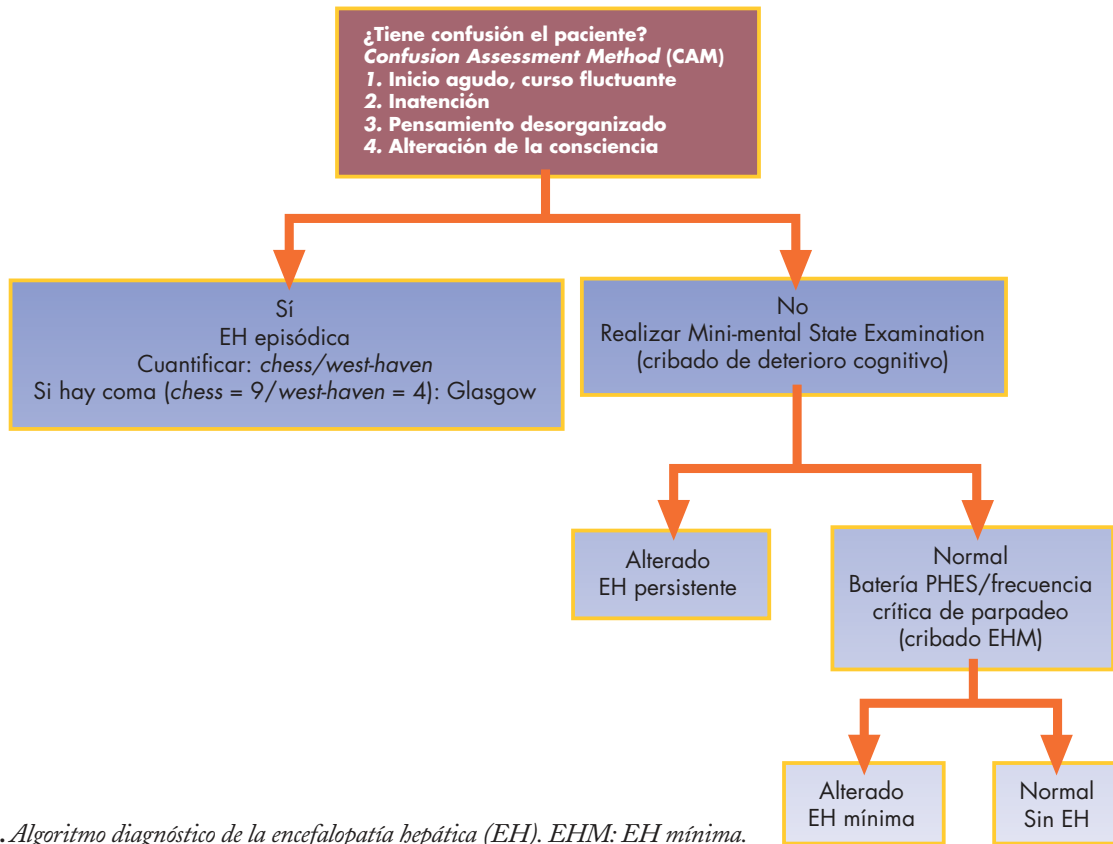


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la encefalopatía hepática (EH). EHM: EH mínima.

de consciencia). Para establecer el diagnóstico de confusión, es necesario que se den los primeros 2 criterios (1 y 2) y uno de los 2 segundos (3 o 4). Nosotros proponemos un algoritmo diagnóstico para la EH que incluye el método CAM en el primer paso para diferenciar la encefalopatía episódica de las otras formas de EH (fig. 1).

Escala de coma de Glasgow⁷

Esta escala se desarrolló para valorar el coma postraumático. Consiste en determinar la presencia de respuesta palpebral, oral y motriz a estímulos verbales y dolorosos, que se puntúan de 3 (coma profundo) a 15 (normal). La principal ventaja es que es objetiva, reproducible y que su uso se ha generalizado

Tabla 1. Escala CHESS

Preguntas	Puntuación	
	0	1
1. ¿Sabe el mes en el que está (p. ej., enero, febrero)?	Sí	No, o no habla
2. ¿Sabe el día de la semana en el que está (p. ej., jueves, viernes, domingo. etc.)?	Sí	No, o no habla
3. ¿Es capaz de contar hacia atrás de 10 a 1 de forma seguida (sin equivocarse ni pararse)?	Sí	No, o no habla
4. Si se le pide, ¿levanta los brazos?	Sí	No
5. ¿Entiende lo que se le dice? (en función a las respuestas 1-4)	Sí	No, o no habla
6. ¿El paciente está despierto y alerta?	Sí	No, está somnoliento o muy dormido
7. ¿El paciente está muy dormido y cuesta despertarle?	No	Sí
8. ¿Puede hablar?	Sí	No habla
9. ¿Puede hablar bien, se entiende todo lo que dice y no se traba la lengua?	Sí	No habla o no habla bien
Puntuación total		

Para obtener la puntuación, se suma la respuesta a cada una de las preguntas. La puntuación mejor es 0 y la peor es 9.
 CHESS: Clinical Hepatic Encephalopathy Staging Scale.

para todas las formas de coma. En contra tiene que es poco sensible para situaciones de encefalopatía leve. Se recomienda utilizarla en pacientes en coma hepático (West-Haven o HESA = 4, CHESS = 9)³.

TEST DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUTAMINA

No hay un test bioquímico específico de la EH. La determinación plasmática de diversas sustancias que se han implicado en la patogenia demuestra una disminución de su aclaramiento hepático, sin que haya un valor que sea diagnóstico de EH. El amoníaco es el metabolito clásicamente relacionado con el desarrollo de EH. Sus concentraciones plasmáticas varían a lo largo del día, en función de la ingesta de productos nitrogenados, por lo que su determinación debe realizarse en ayunas. Asimismo, los valores en sangre arterial y venosa son diferentes, y son más representativos los primeros. Los efectos del amoníaco se relacionan con la concentración que alcanzan en el tejido nervioso. Ésta depende de la cantidad de amoníaco que pasa la barrera hematoencefálica⁸. Un incremento en el pH sanguíneo favorece la entrada de amoníaco en el sistema nervioso central. Se ha descrito una relación mejor entre el grado de EH y la concentración de amoníaco tras ajustar por el pH arterial⁹. Sin embargo, estos hallazgos no se confirmaron en un estudio posterior¹⁰.

El test de sobrecarga oral de glutamina (TTOG) es una alternativa a la determinación del amoníaco en ayunas¹¹. Consiste en determinar la concentración de amoníaco tras la ingesta de una cantidad de glutamina. Hay diversas versiones del test; nosotros preferimos administrar 20 g de glutamina y realizar múltiples determinaciones en sangre capilar durante las 4 h siguientes a la ingesta¹². El TTOG puede servir para identificar a pacientes que presentan un riesgo elevado de encefalopatía episódica y a aquellos con peor supervivencia¹³. Se ha observado que los pacientes con EH mínima y un amoníaco > 128 µg/dl a los 60 min de administrar 10 g de glutamina tienen un riesgo de presentar EH episódica del 50% durante los 12 meses siguientes¹⁴.

BATERÍA PHES

El principal valor de las pruebas neuropsicológicas radica en su utilidad en el diagnóstico de la EH mínima y en la evolución del estado cognitivo en la EH persistente¹⁵. Son técnicas fáciles de utilizar, baratas y que no requieren especialización, pero tienen limitaciones importantes. No son adecuadas en pacientes con disminución del grado de consciencia o con problemas de visión y los resultados han de compararse con valores de la normalidad estratificados por edad, sexo y nivel educativo del paciente. Además, el uso repetitivo permite el aprendizaje de los test y esto condiciona los resultados.

La batería PHES (*Psychometric Hepatic Encephalopathy Score*) se ha desarrollado específicamente para el diagnóstico de la EH mínima¹⁶. Incluye 5 pruebas de fácil ejecución que se realizan con lápiz y papel en 15-20 min. El resultado de cada prueba genera un índice. Éste se ajusta por edad y nivel educativo del paciente y se compara con valores de normalidad. Ac-

tualmente, se dispone de valores de normalidad de la población española (www.redeh.org). La desviación respecto a estos valores de la normalidad se utiliza para el diagnóstico de EH mínima. Este test tiene una sensibilidad elevada y se ha propuesto como la prueba de referencia para el diagnóstico de la EH mínima¹⁷. Esta selección se apoya en 3 aspectos principales de la prueba: explora el espectro de alteraciones cognitivas alteradas en la EH, es barata y se dispone de valores de normalidad. Sin embargo, algunos autores han cuestionado la reproducibilidad de esta prueba entre distintos centros¹⁸.

FRECUENCIA CRÍTICA DE PARPADEO

La medición de la frecuencia crítica de parpadeo (FCP) se ha propuesto como un método simple, seguro y reproducible para el diagnóstico de la EH mínima¹⁹. El test consiste en colocar en el campo visual del paciente una luz que parpadea a una frecuencia elevada, de manera que se ve un foco de luz constante. De forma progresiva, la frecuencia de parpadeo disminuye, con lo que la luz pasa a apreciarse como una luz intermitente. El individuo que realiza el test debe identificar el momento en el que la luz pasa de ser continua a intermitente. La disminución de la atención que caracteriza a la EH mínima provoca una disminución de la FCP; la progresión de la encefalopatía se asocia a una disminución de la FCP. Se ha demostrado una buena asociación entre la FCP, la batería PHES¹⁷ y los potenciales evocados auditivos P300²⁰. La principal ventaja de la FCP es su sencillez y que no está afectada por la edad ni el nivel de educación.

RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL

La resonancia magnética permite el análisis de la estructura cerebral mediante diversas técnicas, algunas de las cuales son útiles en el diagnóstico de la EH²¹. Sin embargo, el principal papel de la resonancia magnética es hacer el diagnóstico diferencial con otras enfermedades neurológicas.

T1-ganglios de la base

En el estudio potenciado en T1 es característico observar un incremento bilateral de la intensidad de la señal en los ganglios de la base, especialmente del pálido²². Este incremento de señal se asocia a la presencia de colaterales portosistémicas, bien sean secundarias a cirrosis hepática o colaterales vasculares secundarias a trombosis portal²³ o de origen congénito¹². Se ha relacionado con manifestaciones de parkinsonismo (bradicinesia, rigidez), pero no tiene relación con los síntomas cognitivos²⁴. El incremento de señal T1 se considera secundario al depósito de manganeso en los ganglios basales, por lo que también se ve en la intoxicación por manganeso (habitualmente en mineros).

Edema cerebral

No hay una técnica que permita cuantificar el grado de agua en el cerebro. Sin embargo, diversas técnicas, como la transferencia de magnetización²⁵ o la difusión²⁶, han demostrado de for-

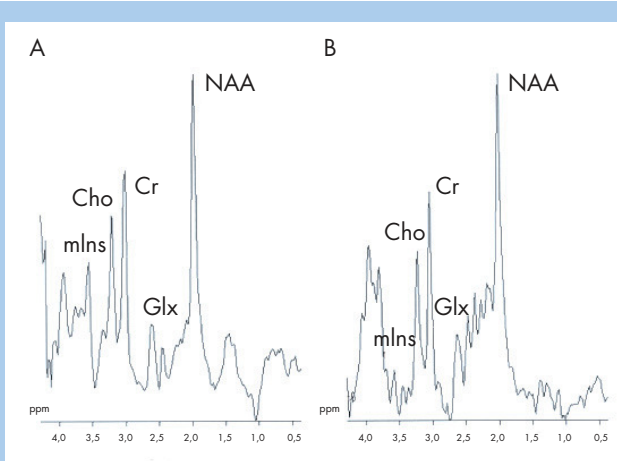


Figura 2. Espectroscopia por resonancia magnética. A). Patrón normal. B). Patrón de encefalopatía hepática, caracterizado por una disminución de mioinositol (mIns) y colina (Cho), un incremento de glutamina (Glx) y ausencia de alteraciones de *n*-acetil-aspartato (NAA) y creatina (Cr).

ma indirecta la presencia de edema cerebral de grado bajo²⁷. Otras anomalías que se pueden observar en la resonancia magnética son un incremento de señal T2 a lo largo de la vía corticoespinal²⁸ y en zonas de leucoaraiosis²⁹.

Espectroscopia

La espectroscopia por resonancia magnética permite determinar la concentración de diferentes metabolitos en tejido cerebral in vivo. La EH se asocia a un patrón caracterizado por el incremento de la glutamina y el descenso de mioinositol y colina (fig. 2). El incremento de glutamina, un producto del metabolismo del amoníaco, refleja los efectos de la hiperamonemia. El descenso de mioinositol y colina se interpreta como una respuesta al incremento de osmolaridad celular en los astrocitos. Hay una asociación entre la intensidad de los cambios del espectro y la gravedad de la encefalopatía²¹. Sin embargo, la técnica es poco sensible y no es útil para controlar la evolución de la EH. No obstante, es una técnica disponible en muchos centros hospitalarios, que puede ser útil en el diagnóstico de casos difíciles. La ausencia de un patrón de elevación de glutamina cerebral y descenso de mioinositol va en contra del diagnóstico de EH.

ANGIOTOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA ABDOMINAL

La relación entre colaterales portosistémicas y el desarrollo de EH es bien conocido³⁰. Hay diversas técnicas que permiten demostrar alteraciones de la vascularización hepática (resonancia magnética, ecoendoscopia, ecografía, etc.). La angiotomografía computarizada (angio-TC) abdominal es un procedimiento disponible en muchos centros, que permite obtener imágenes tridimensionales de los vasos que conforman la circulación portal e identifica colaterales de gran diámetro (fig. 3). Esta técnica es especialmente útil en pacientes con sospecha de EH, pero con escasas alteraciones en las pruebas bioquímicas³¹. Es posible la oclusión de colaterales con técnicas de angiorradiología, que se reservan para pacientes con manifestaciones per-

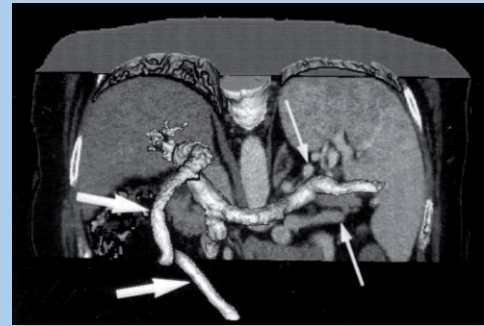


Figura 3. Angiotomografía computarizada abdominal en una paciente con cirrosis hepática. Las flechas señalan las colaterales portosistémicas (repermeabilización de la vena umbilical y colateral esplenorenal).

sistentes y buena función hepatocelular³². Además, la tomografía computarizada abdominal es útil para identificar una trombosis portal o un hepatocarcinoma, ambos relacionados con el desarrollo de EH.

CONCLUSIONES

El diagnóstico de la EH se basa en datos clínicos fáciles de obtener. Sin embargo, en ocasiones se dan situaciones que precisan una serie de exploraciones complementarias para graduar adecuadamente la encefalopatía episódica, establecer el diagnóstico de encefalopatía mínima e identificar casos atípicos. Una combinación de las escalas clínicas junto con la batería PHES y la FCP puede ser útil para diagnosticar y evaluar la gravedad de la EH. Nosotros proponemos un algoritmo diagnóstico que se basa en las escalas clínicas y pruebas neuropsicológicas (fig. 1). Otras exploraciones, como la resonancia magnética y la angio-TC abdominal, son de gran utilidad en el estudio de casos atípicos, ayudan al mejor conocimiento de este síndrome y en la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

 www.ghcontinuada.com
Encontrará enlaces a los resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante

1. Mas A, Córdoba J, Teres J. En: Farreras P, Rozman C, editors. Medicina Interna. Madrid: Elsevier España; 2004. p. 331-8.
2. Conn HO. The hepatic encephalopathies. En: Conn HO, Bircher J, editors. Hepatic encephalopathy. Syndromes and therapies. Bloomington, IL: Medi-Ed Press; 1994. p. 1-12.
3. ●● 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 Congress of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*. 2002;35:716-21.
4. Hassanein TI, Hilsabeck RC, Perry W. Introduction to the Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm (HESA). *Dig Dis Sci*. 2007;53:529-38.
5. Ortiz M, Córdoba J, Doval E, Jacas C, Pujadas F, Esteban R, et al. Development of a clinical hepatic encephalopathy staging scale. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:859-67.
6. Inouye SK, Van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegal AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med*. 1990;113:941-8.
7. Jennett B, Teasdale G, Braakman R, Minderhoud J, Knill-Jones R. Predicting outcome in individual patients after severe head injury. *Lancet*. 1976;7968:1031-4.

8. Ott P, Larsen FS. Blood-brain barrier permeability to ammonia in liver failure: a critical reappraisal. *Neurochem Int.* 2004;44:185-98.
9. Kramer L, Tribl B, Gendo A, Zauner C, Schneider B, Ferenci P, et al. Partial pressure of ammonia versus ammonia in hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2000;31:30-4.
10. Nicolao F, Efrati C, Masini A, Merli M, Attili AF, Riggio O. Role of determination of partial pressure of ammonia in cirrhotic patients with and without hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2003;38:441-6.
11. Rees CJ, Oppong KN, Al-Mardini H, Hudson M, Record CO. Effect of L-ornithine L-aspartate on patients with and without TIPS undergoing glutamine challenge: a double blind, placebo controlled trial. *Gut.* 2000;47:571-4.
12. Ortiz M, Córdoba J, Alonso J, Rovira A, Quiroga S, Jacas C, et al. Oral glutamine challenge and magnetic resonance spectroscopy in three patients with congenital portosystemic shunts. *J Hepatol.* 2004;40:552-7.
13. Romero-Gomez M, Grande L, Camacho I. Prognostic value of altered oral glutamine challenge in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2004;39:939-43.
14. Romero-Gomez M, Grande L, Camacho I, Benitez S, Irls JA, Castro M. Altered response to oral glutamine challenge as prognostic factor for overt episodes in patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2002;37:781-7.
15. ● Ortiz M, Jacas C, Córdoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol.* 2005;42(Suppl1):S45-S53.
16. ● Weissenborn K, Ennen JC, Rückert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2001;34:768-73.
17. Romero-Gomez M, Córdoba J, Jover R, Del Olmo JA, Ramirez M, Rey R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2007;45:879-85.
18. Kircheis G, Fleig WE, Gortelmeyer R, Grafe S, Haussinger D. Assessment of low-grade hepatic encephalopathy: A critical analysis. *J Hepatol.* 2007;47:642-50.
19. Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Haussinger D. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2002;35:494-6.
20. Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Critical flicker frequency: Diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2007;47:67-73.
21. Córdoba J, Sanpedro F, Alonso J, Rovira A. 1H-magnetic resonance in the study of hepatic encephalopathy in humans. *Metab Brain Dis.* 2002;17:415-29.
22. Morgan MY. Noninvasive neuroinvestigation in liver disease. *Seminars in Liver Disease.* 1996;16:293-314.
23. Minguez B, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Turnes J, Alonso J, Rovira A, et al. Noncirrhotic portal vein thrombosis exhibits neuropsychological and MR changes consistent with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2006;43:707-14.
24. 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 Gastroenterol.* 2003;1599:1604.
25. Córdoba J, Alonso J, Rovira A, Jacas C, Sanpedro F, Castells LI, et al. The development of low-grade cerebral edema in cirrhosis is supported by the evolution of 1H-magnetic resonance abnormalities after liver transplantation. *J Hepatol.* 2001;35:598-604.
26. Lodi R, Tonon C, Stracciari A, Weiger M, Camaggi V, Iotti S, et al. Diffusion MRI shows increased water apparent diffusion coefficient in the brains of cirrhotics. *Neurology.* 2004;62:762-6.
27. ● 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.
28. Córdoba J, Ragner N, Flavia M, Vargas V, Jacas C, Alonso J, et al. T2 hyperintensity along the cortico-spinal tract in cirrhosis relates to functional abnormalities. *Hepatology.* 2003;38:1026-33.
29. Minguez B, Rovira A, Alonso J, Córdoba J. Decrease in the volume of white matter lesions with improvement of hepatic encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28:1499-500.
30. Blei AT. Hepatic encephalopathy in the age of TIPS. *Hepatology.* 1994;20(1 Pt 1):249-52.
31. ● Riggio O, Efrati C, Catalano C, Pediconi F, Mecarelli O, Accornero N, et al. High prevalence of spontaneous portal-systemic shunts in persistent hepatic encephalopathy: a case-control study. *Hepatology.* 2005;42:1158-65.
32. Uflacker R, Silva A, D'Albuquerque LA, Piske RL, Mourao GS. Chronic portosystemic encephalopathy: embolization of portosystemic shunts. *Radiology.* 1987;165:721-5.