

# Avances en los mecanismos fisiopatogénicos de la encefalopatía hepática

Isauro Gutiérrez Vázquez,<sup>1</sup> Arturo Domínguez Maza<sup>2</sup>

## RESUMEN

La encefalopatía hepática es un trastorno neuropsiquiátrico que ocurre en la insuficiencia hepática aguda o crónica. Estos cambios se han atribuido a los efectos tóxicos del amonio y/o del manganeso, que en la insuficiencia hepática se acumulan en el cerebro. Parece estar involucrada una disminución en la neurotransmisión más que una deficiencia primaria en el metabolismo energético cerebral. Los sistemas de neurotransmisores implicados en la patogénesis de la encefalopatía hepática incluyen las sinapsis glutamatérgicas, gabaérgicas, serotoninérgicas, así como catecolaminérgicas y el sistema opioide. La célula neural más vulnerable en la insuficiencia hepática es el astrocito. El astrocito sufre cambios conocidos como astrocitosis Alzheimer tipo II. Se requieren más estudios que permitan dilucidar la naturaleza precisa de estas alteraciones, lo que resultará en el diseño de nuevas estrategias farmacoterapéuticas para la prevención y tratamiento de la encefalopatía hepática.

Palabras clave: Encefalopatía hepática, insuficiencia hepática, fisiopatología.

## INTRODUCCIÓN

La encefalopatía hepática (EH) se define como una severa complicación neuropsiquiátrica secundaria a falla hepática aguda y crónica. Dependiendo del grado y duración de la disfunción hepática, la EH puede presentarse en dos formas:

1. Encefalopatía portal sistémica (EPS)
2. Falla hepática fulminante (FHF)

<sup>1</sup> Subdirector de Áreas Críticas. Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

<sup>2</sup> Médico Adscrito al Departamento de Urgencias.

Correspondencia:

Dr. Isauro Gutiérrez Vázquez. Subdirección de Áreas Críticas. Hospital General "Dr. Manuel Gea González". Calzada de Tlalpan 4800. México, D.F. CP 14000.  
Tel. 56-65-35-11 Ext.

## ABSTRACT

Hepatic encephalopathy is a neuropsychiatric disorder that occurs in both acute and chronic liver failure. Changes have been attributed to a toxic effect of ammonia and/or manganese that in liver failure accumulate in the brain. A deficit in neurotransmission rather than a primary deficit in cerebral energy metabolism appear to be involved. Neurotransmitter systems implicated in the pathogenesis of hepatic encephalopathy include glutamatergic, gamma-aminobutyric acid-ergic and serotonin neurotransmission, as well as the catecholaminergic and opioid system. The neural cell most vulnerable to liver failure is the astrocyte. The astrocyte undergoes characteristic changes known as Alzheimer type II astrogliosis. Further elucidation of the precise nature of these alterations could result in the design of novel pharmacotherapies for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy.

Key words: Hepatic encephalopathy, liver failure, physiopathology.

La EPS se caracteriza por la presencia de cortocircuitos portal sistémicos de sangre venosa que surgen espontáneamente por hipertensión portal o por cirugía en pacientes sometidos a anastomosis portocava y por cortocircuitos portal sistémicos transyugulares intrahepáticos (TIPS).

Desde el punto de vista neurológico la EPS se desarrolla lentamente, el inicio es frecuentemente insidioso con cambios en la personalidad y alteraciones en el patrón del sueño. En estadios más avanzados se puede presentar inatención, incoordinación muscular, asterixis hasta progresar al estupor y coma. Múltiples episodios de EPS son comunes.

La EPS frecuentemente resulta de factores precipitantes como: hemorragia gastrointestinal, constipación o uso de sedantes.<sup>1</sup>

En contraste a la EPS, la falla hepática fulminante (FHF) progresa de un estado mental alterado a estu-

por y coma en horas y días. Crisis convulsivas y temblores musculares son observados con frecuencia antes de establecerse el estado de coma. En la FHF la tasa de mortalidad es alta; la muerte resulta con mayor frecuencia de la herniación del tallo cerebral, causado por aumento en la presión intracraneana como consecuencia del edema cerebral. Estudios de microscopia electrónica del tejido cerebral en la FHF revelaron la presencia de edema citotóxico más que vasogénico. El edema de astrocitos y terminaciones astrocíticas es el más observado.<sup>1-3</sup>

#### ACUMULACIÓN DE SUSTANCIAS NEUROTÓXICAS EN EL CEREBRO DE PACIENTES CON ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

La falla hepática y los cortocircuitos portalsistémicos resultan en un aumento en las concentraciones sanguíneas de sustancias que son potencialmente neurotóxicas, de particular interés son el amonio y el manganeso.

##### Amonio

El amonio es un intermediario clave en el metabolismo de proteínas y nitrógeno, el manejo dinámico del amonio en humanos está bien definido, el tracto gastrointestinal es el sitio primario de producción de amonio. Los componentes de nitrógeno en el colon en el cual incluyen ingesta de proteínas y secreción de urea, son degradados por bacterias y liberan amonio que es entonces absorbido en la circulación portal en donde las concentraciones son de 5 a 10 veces mayores que en la sangre venosa mixta. El hígado representa un sitio muy importante de extracción de amonio, resultando en una depuración del sistema portal y prevención de su entrada en la circulación sistémica. En los hepatocitos el amonio es convertido por una serie de reacciones enzimáticas en glutamina no tóxica y en reacciones separadas, en donde es sintetizado en urea para ser excretado por los riñones.

En el transporte de urea los riñones representan un sitio de generación de amonio en venas renales cuando son comparados con arterias renales la concentración de amonio en las venas renales, es aumentada por hipocalcemia y uso de diuréticos. Estudios clínicos apoyan el papel de la hipocalcemia en precipitar encefalopatía hepática a través de efectos sobre la génesis renal de amonio. Después de la aplicación de un bolo

de amonio radiomarcado el hígado, vejiga y cerebro, demuestran una apreciable captura. En la EH los niveles de amonio arterial y la frecuencia de acumulación de amonio cerebral aumentan de  $32 \pm 3$  mmol/min a  $53 \pm 7$  mmol/min. Debido a que el músculo es un sitio importante para la depuración de amonio, la atrofia muscular vista en cirrosis avanzada puede contribuir a un aumento en la captura cerebral. Las dificultades en la medición e interpretación de los niveles de amonio en sangre incluyen<sup>1</sup> variaciones sustanciales en los niveles venosos cuando son comparados con los arteriales,<sup>2</sup> efectos en la liberación de amonio inducida por el ejercicio en el músculo esquelético,<sup>3</sup> pobre correlación entre los valores absolutos de los niveles de amonio, el grado de encefalopatía, diferencias en el curso del tiempo entre la elevación en el amonio y el inicio de los síntomas.<sup>4</sup> A pesar de estas limitaciones, las medidas terapéuticas para disminuir los niveles de amonio arterial permanecen como la piedra angular en el manejo del coma hepático.

Los pacientes con cirrosis son propensos a cambios en los líquidos sistémicos, balance de electrolitos, en virtud de la retención de sodio y agua que acompaña a la cirrosis y por el uso frecuente de potentes diuréticos. Debido a que la EH es desencadenada por alteraciones metabólicas, es importante destacar cómo las anormalidades en el balance electrolítico y ácido básico influyen en el metabolismo del amonio. Los efectos de la uremia son predecibles, debido a que la urea difunde en el colon, donde es metabolizada para liberar amonio después de sufrir degradación por bacterias. Los efectos de la hipocalcemia y la alcalosis son más sutiles, no obstante que la hipocalcemia frecuentemente se desarrolla en pacientes cirróticos como consecuencia de pérdidas urinarias inducida por diuréticos, diarrea, vómito y deficiencias nutricionales. La hipocalcemia aumenta la producción de amonio por el riñón y en asociación a alcalosis favorecen la captura celular de amonio, debido a que la mayoría del potasio corporal está almacenado en el espacio intracelular, disminuye la concentración extracelular de potasio, estimula la salida del potasio intracelular fuera de las células para restaurar las concentraciones extracelulares. La célula compensa la pérdida de potasio por una captura total de sodio e hidrógeno para mantener la electroneutralidad, llevando a una relativa alcalinización del espacio extracelular y acidificación del espacio intracelular. Debi-

do a que el amonio y los radicales de amonio existen en equilibrio, la alcalosis extracelular aumenta la porción de amonio permeable a membranas, mientras la acidosis sirve para atrapar amonio en las células. Así, el efecto neto de la hipocalcemia es una desviación del amonio dentro de las neuronas u otras células donde ejerce sus efectos tóxicos.

Varios mecanismos potenciales de disfunción neuronal inducida por amonio han sido descritos. Se ha reportado que el amonio disminuye la concentración de glucógeno en astrocitos cultivados, altera la comunicación glia-neurona e interfiere con la transmisión sináptica. La elevación sostenida en los niveles de amonio por periodos prolongados induce cambios patológicos en astrocitos perineurales. En vista que el almacenamiento de glucógeno en los astrocitos representa una reserva energética importante para el cerebro, alteraciones en las señales glia-neurona pueden jugar un papel en la patogénesis de la EH como se describirá más adelante.<sup>4</sup>

La evidencia de una asociación entre EH y amonio datan desde hace un siglo con los trabajos de Eck el cual descubrió los efectos de la anastomosis portocava en perros.<sup>5</sup> La alimentación con carne en perros con fístula de Eck resultó en pérdida de la coordinación,

estupor y coma, llevando a la sugerencia que los productos nitrogenados fueron el factor causal en la así llamada intoxicación por carne en esos animales.

Las concentraciones de amonio en sangre arterial son frecuentemente elevadas en pacientes con todas las formas de EH. Recientes estudios usando tomografía con emisión de positrones y amonio revelaron acumulación de niveles tóxicos de amonio en humanos con EH.<sup>6</sup> Estos estudios demuestran un aumento en la tasa metabólica cerebral para el amonio (la tasa en la cual el amonio es capturado y metabolizado por el cerebro) y un aumento en el producto, área de superficie/permeabilidad, una medición de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica sugiriendo que, en la falla hepática crónica, la barrera llega a aumentar su permeabilidad al amonio lo cual resulta en<sup>1</sup> hipersensibilidad del paciente cirrótico a condiciones amoniogénicas tales como ingesta de dietas ricas en proteínas o hemorragia gastrointestinal e<sup>2</sup> imperfecta correlación entre el grado de disfunción neurológica y concentraciones de amonio sanguíneo. El amonio ejerce un efecto deletéreo sobre la función cerebral por mecanismos directos e indirectos (Cuadro I).

Las concentraciones de amonio en el "rango milimolar" (equivalentes a aquellas reportadas en el cere-

Cuadro I. Efectos del amonio sobre la función cerebral.

1. Efectos electrofisiológicos del ion amonio:
  - Efectos sobre el potencial postsináptico inhibitorio.
  - Efectos sobre la neurotransmisión glutamatérgica. (postsináptica)
2. Efectos sobre el metabolismo energético cerebral:
  - Inhibición de la deshidrogenasa de alfaetoglutarato
3. Efectos sobre la función astrocítica:
  - Disminución en la expresión del transportador de glutamato GLT-1.
  - Aumento en la expresión de receptores de benzodiazepinas de tipo periférico.
  - Astrocitos tipo II de Alzheimer.
4. Efectos sobre el sistema neurotransmisor glutamato:
  - Efectos postsinápticos directos.
  - Inhibición de la captura de glutamato.
  - Receptores de glutamato alterados.
  - Alteración del tráfico de glutamato entre neuronas y astrocitos.
5. Efectos mediados por la formación de glutamina en el cerebro:
  - Edema cerebral citotóxico.
  - Aumento en la captura de aminoácidos aromáticos.
6. Otros efectos:
  - Estimulación de la captura de L-arginina, expresión de nNOS.

bro en falla hepática experimental) alteran la inhibición postsináptica en la corteza cerebral, tallo cerebral y preparaciones del cordón espinal por bloqueo de la salida de cloro de la neurona postsináptica, ha originado una ineficaz neurotransmisión inhibitoria.<sup>7</sup> Las concentraciones milimolares de amonio también inhiben la neurotransmisión excitatoria.

Varios estudios han sugerido que el aumento en las concentraciones de amonio cerebral pueden estar relacionadas al fenómeno de edema cerebral en la FHF. El edema cerebral, en la FHF humana y experimental es citotóxico (más que vasogénico) concomitantemente con edema de astrocitos.<sup>3,8</sup> El edema de la célula inducido por amonio, parece ser mediado por vía un metabolito de amonio más que el amonio per se. La extracción de amonio en el cerebro, depende de la síntesis de glutamina vía la enzima astrocítica sintetasa de glutamina. Algunos estudios han proporcionado evidencia de una correlación significativa entre la elevación de glutamina cerebral y concentraciones de agua en el cerebro de ratas, que reciben infusiones de amonio.<sup>9</sup> Esto sugirió que el aumento inducido por amonio en el contenido de agua cerebral fue mediado por efectos osmóticos de un aumento en la glutamina astrocítica celular.

Bajo condiciones fisiológicas normales, el transporte de glutamina participa en la regulación del movimiento de agua en el cerebro.<sup>10</sup> Estudios en tejido cerebral post mortem de pacientes que murieron con FHF, revelaron un aumento significativo en las concentraciones de glutamina. El amonio, si está presente en concentraciones elevadas suficientes, tiene el potencial para causar falla energética cerebral, a través de la inhibición de la deshidrogenasa de alfaacetoglutarato con aumento en la producción de lactato que resulta de una disminución de la entrada de piruvato al ciclo del ácido tricarbóxílico. Este déficit energético es sólo aparente en estadios tardíos (coma prolongado).<sup>11,12</sup>

#### Manganeso

Imágenes de resonancia magnética, demuestran en forma consistente señales de hiperintensidad en el globus pallidus en el 80% de pacientes cirróticos. Se correlaciona con la presencia de síntomas extrapiramidales pero no con el grado de EPS; ni con exámenes neuropsicológicos. La evaluación histopatológica del tejido cerebral de pacientes con este hallazgo por resonancia reveló astrocitosis tipo II de Alzheimer.<sup>13,14</sup>

El manganeso es excretado por la ruta hepatobiliar. Las concentraciones de manganeso sanguíneo están aumentadas durante la fase activa de la hepatitis aguda, también como en la cirrosis posthepatitis existe correlación significativa entre manganeso sanguíneo y actividad de enzimas hepáticas en pacientes con hepatitis o cirrosis.<sup>15</sup> Las concentraciones de manganeso en sangre, están aumentadas en forma consistente en pacientes cirróticos, con señales hiperintensas demostradas por resonancia magnética.<sup>15</sup>

En recientes estudios, se ha demostrado que el manganeso reduce la captura de glutamato en astrocitos cultivados,<sup>16</sup> aumentando la expresión de enzimas glucolíticas, sugiriéndonos que este metal puede influir en el sistema glutamatérgico y en el metabolismo energético cerebral en pacientes con EH.<sup>17</sup> La alta capacidad de los astrocitos para acumular manganeso, sugiere que su captura dentro de esas células; puede ser muy importante en el desarrollo de astrocitosis tipo II de Alzheimer y el sello neuropatológico de la EH.

#### ALTERACIONES EN EL METABOLISMO ENERGÉTICO CEREBRAL EN LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

La tasa metabólica cerebral tanto para oxígeno como para glucosa, es reducida en la EPS. Tales reducciones son paralelas al inicio de síntomas clínicos y son directamente proporcionales al deterioro del estado neurológico. La disminución en la utilización de glucosa cerebral, en estudios tempranos de EPS, es probablemente el resultado de una demanda energética disminuida (ejemplo: actividad neuronal reducida en el cerebro en EPS, que resulta en una disminución de las necesidades de energía y por consecuencia un consumo reducido de glucosa).

Estudios experimentales en EPS, demuestran que las alteraciones neurológicas severas, preceden la disminución de los niveles cerebrales de fosfatos de alta energía, sugiriendo que la EPS es por lo menos hasta estadios terminales, la consecuencia de actividad neuronal reducida como resultado de falla en la neurotransmisión, más que falla energética primaria a nivel cerebral. Sin embargo, en ratas a las que se les administró amonio en forma aguda, los niveles de ATP y fosfocreatina se reportaron bajos en forma selectiva a nivel del Sistema Activador Reticular. Esta situación, puede ser un factor que contribuya en el

desarrollo tardío de pérdida del estado de conciencia y el inicio del coma.<sup>1</sup>

## NEUROTRANSMISIÓN GLUTAMATÉRGICA

### Glutamato

El glutamato es un importante metabolito del sistema nervioso central y el mayor neurotransmisor excitador en el cerebro de mamíferos.<sup>1</sup> Bajo condiciones normales cuando la terminación presináptica es despolarizada, el glutamato es liberado en un proceso dependiente de calcio, éste difunde a través de la hendidura sináptica donde puede activar receptores específicos: el NMDA y los no-NMDA (AMPA o Kainato) los cuales normalmente permiten que el sodio entre y a su vez puedan permitir la entrada de calcio y receptores acoplados de proteínas G. El glutamato es depurado del ambiente extracelular y sináptico, por transportadores de glutamato localizados en la periferia de los astrocitos y neuronas, donde es rápidamente transformado en glutamina; vía la acción de la sintetasa de glutamina.

El transporte de glutamato es un proceso de acoplamiento de sodio y potasio, que es capaz de concentrar al glutamato intracelular 10 000 veces más que el del medio extracelular. Debido a que niveles elevados de glutamato son neurotóxicos, el mantenimiento eficiente de bajas concentraciones de glutamato, es vital para el medio extracelular.

Cuatro transportadores de glutamato de alta afinidad fueron recientemente clonados de la corteza motora humana, basados en la clonación original de análogos proteicos en animales. Subsecuentemente esas proteínas fueron localizadas en el sistema nervioso central. EAAT1 (GLAST) y EAAT2 (GLT-1) son transportadores específicos para astrocitos mientras EAAT3 es específico para neuronas, incluyendo neuronas piramidales principales de la corteza motora. EAAT4 es también neurona específico, sin embargo, está restringido a las células cerebelosas de Purkinje<sup>18,19</sup> (Figura 1).

El neurotransmisor excitador glutamato a sido extensamente estudiado por su habilidad para actuar como una neurotoxina. Cantidades excesivas de glutamato extracelular establecidas en forma aguda o crónica pueden llevar a una degeneración neural. Típicamente esta degeneración es necrótica, caracterizada por edema celular, vacuolización del retículo endoplásmico y mitocondria. Ocasionalmente, el glutamato puede tam-

bién causar una degeneración neural semejante a la apoptótica. Este proceso puede ocurrir vía la activación de receptores de glutamato NMDA o no NMDA. La activación de los receptores de glutamato y una serie de cascadas intracelulares pueden ser activadas; representando sus propiedades neurotóxicas como son: entrada excesiva de calcio, activación de las vías enzimáticas generadoras de oxidantes, incluyendo aumento en la formación del óxido nítrico, peroxinitrato, radicales hidroxilo y aniones superóxido (Figura 2).

Numerosos estudios han ido documentando la habilidad de que aun en concentraciones normales de glutamato que llegan a ser neurotóxicas, cuando una neurona está metabólicamente comprometida, de tal

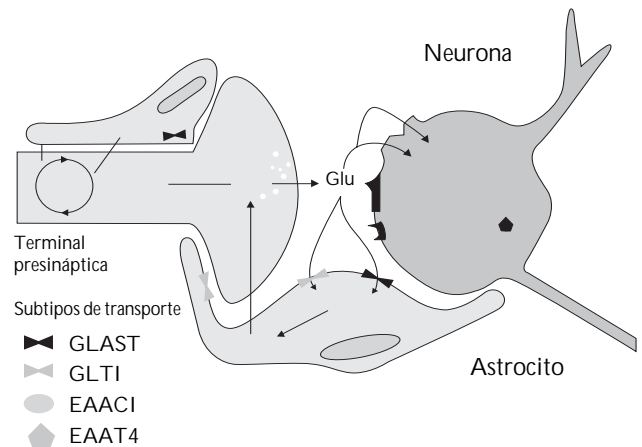


Figura 1. Vía metabólica normal de la neurotransmisión glutamérgica.

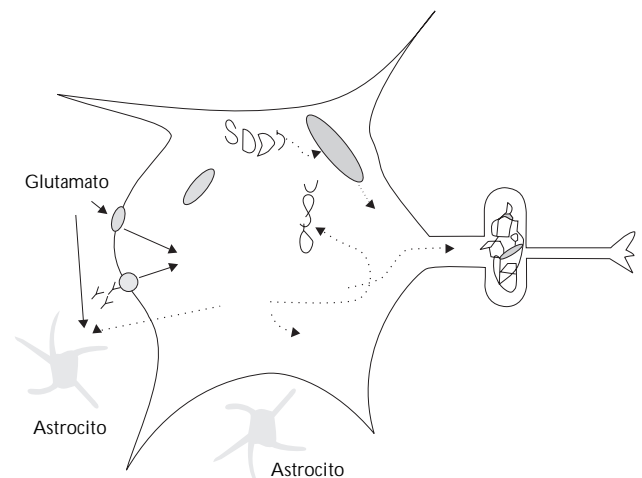


Figura 2. Astrocito.

forma que la transmisión sináptica glutamatérgica, en una neurona metabólicamente comprometida puede llevar a su degeneración.

El glutamato es el principal neurotransmisor excitador y ha sido estudiado en modelos de EH más extensamente que otros neurotransmisores excitadores.<sup>20</sup>

Anormalidades en el metabolismo del glutamato y la neurotransmisión glutamatérgica parecen jugar un papel importante en la patogénesis de la hiperamonemia y EH.<sup>21</sup>

En la falla hepática, las concentraciones elevadas de amonio en el cerebro, promueven la síntesis de glutamina. A partir de glutamato, una reacción catalizada por una enzima astrocitos específica, la sintetasa de glutamina. El amonio disminuye la captura de glutamato, por los astrocitos y neuronas. Existe evidencia que aumenta la liberación de glutamato a nivel cortical, con la consecuente elevación de los niveles en el líquido extracelular cerebral. La disminución en la recaptura de glutamato, por los astrocitos se asocia con una disminución en la expresión de los transportadores específicos de glutamato de la astrogli (GLT-1) (Figura 3).

Un aumento en los niveles de glutamato sináptico, en estos casos se esperaría que llevara a una disminución compensadora en los receptores de glutamato. (NMDA, AMPA y receptores metabotróficos unidos a proteína G). En algunos modelos de EH, se ha reportado que los receptores de glutamato están reducidos en ciertas regiones del cerebro, es posible que una disminución en la densidad de los receptores de glutamato en la falla hepática, pueda ser asociada con una

disminución (subfisiológica) de la neurotransmisión excitadora mediada por glutamato. Tal disminución contribuiría a un aumento neto, en la neurotransmisión inhibitoria y así a las manifestaciones de la EH. Además, el amonio disminuye la respuesta electrofisiológica de los receptores de glutamato postsináptico, es un fenómeno que también puede contribuir a una disminución de la neurotransmisión excitadora.

Algunas de las manifestaciones de la EH, pueden ser explicadas por trastornos en el asa funcional de los ganglios basales en los cuales pueden provenir de un desequilibrio entre transmisión GABAérgica y glutamatérgica. La presencia de convulsiones durante el curso de una falla hepática fulminante (FHF), puede darnos un rápido aumento en el amonio, a niveles que inducen la excitación neuronal, ocasionando la neurotransmisión excitadora glutamatérgica causado por la elevación en las concentraciones sinápticas de glutamato.<sup>20,22</sup>

#### NEUROTRANSMISIÓN GABAÉRGICA: HIPÓTESIS DEL ÁCIDO GAMAAMINO BUTÍRICO

El amonio causa alguno de los síntomas y signos de encefalopatía hepática, sólo después de que es metabolizado por la sintetasa de glutamina en el cerebro. En un modelo animal, los cortocircuitos portocava llevan a un incremento en las concentraciones de amonio en plasma, cerebro, glutamina y triptófano cerebral, como resultado de la acción de la sintetasa de glutamina. La inhibición de sintetasa de glutamina, resulta en la normalización de la glutamina cerebral, y del consumo de glucosa y otros parámetros, apoyando el papel de la síntesis de glutamina en el desarrollo de anomalías metabólicas cerebrales en estados hiperamonémicos. El amonio por sí solo nos explica las anomalías del sistema nervioso central en la EH.

Estudios en humanos y modelos animales, han implicado al complejo receptor-GABA como un contribuidor clave en la inhibición neuronal en la EH. El complejo receptor-GABA es localizado en las membranas postsinápticas y constituye la principal red inhibitoria en el sistema nervioso central. Éste consiste de un sitio de unión GABA de cara a la superficie extracelular, un poro selectivo a cloro que se abre en respuesta a la unión GABA, permitiendo la entrada de cloro produciendo hiperpolarización de la membrana y estrechamente asociado a receptores para barbitúri-

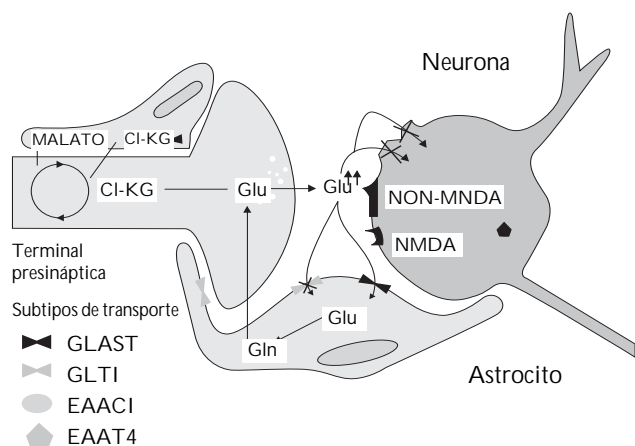


Figura 3. Inhibición de transportadores de glutamato en encefalopatía hepática.

cos y benzodiazepinas que potencializan los efectos del GABA.<sup>1-3</sup> Aún no se conocen los ligandos endógenos para el receptor de benzodiazepinas (Figura 4).

Teóricamente, el aumento en la transmisión GABAérgica puede resultar de un aumento en la disponibilidad de GABA extracelular o ligandos endógenos para el receptor de benzodiazepinas. El hígado contiene altas concentraciones de GABA y transaminasa de GABA, consecuentemente el daño hepático altera los mecanismos de homeostasis GABA contribuyendo a la patogénesis de la EH. Además, el amonio se combina con alfa-cetoglutarato en el sistema nervioso central, para formar glutamato, el cual a su vez es amidado para producir GABA. El aumento en la producción de GABA, es de esperarse que se correlacione con los niveles de amonio. Sin embargo, existe una mayor evidencia del trabajo que desempeñan los ligandos endógenos para el receptor de benzodiazepinas.

En ausencia de ligandos conocidos, se han identificado agonistas putativos para los receptores de benzodiazepinas. Tanto en humanos como en modelos animales, la EH se asocia con un aumento en ligandos del receptor de benzodiazepinas. Existe un aumento en la actividad semejante a benzodiazepinas en el líquido cerebroespinal, sangre y orina en casos de EH humana. Varios puntos adicionales merecen énfasis: primero, las bacterias intestinales, proporcionan precursores de ligandos endógenos, para el receptor de benzodiazepinas, a igual nivel que nos proporcionan amonio. Alteraciones en la depuración hepática en cirrosis de tales ligandos, siguen un paralelismo importante con el papel del amonio, de tal forma que el tratamiento encaminado en disminuir los niveles de amonio, es de esperarse que tengan efectos similares sobre los ligandos endógenos para el receptor de benzodiazepinas; la concentración de esos ligandos se correlacionan más o menos con el estadio de la encefalopatía; finalmente, esta alteración disminuye en algunos pacientes por antagonistas del receptor de benzodiazepinas, como es el flumazenil.<sup>4</sup>

## NEUROTRANSMISIÓN SEROTONINÉRGICA

Muchos de los síntomas neuropsiquiátricos de la EPS temprana, tales como el patrón del sueño alterado, son signos que han sido clásicamente atribuidos a modificaciones de la neurotransmisión de serotonina (5HT). Concentraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de

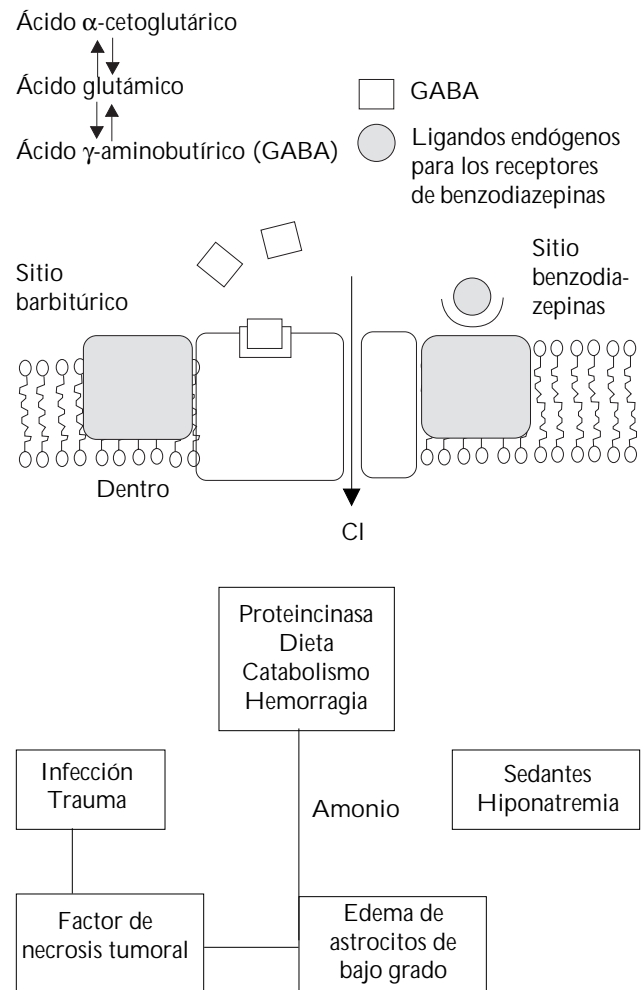


Figura 4.

L-triptófano son incrementadas en pacientes cirróticos en coma hepático y concentraciones aumentadas de metabolitos de 5HT (5HIAA) han sido reportadas en forma consistente en el tejido cerebral y LCR de pacientes y animales experimentales, con severa encefalopatía resultado de falla hepática crónica.<sup>1</sup>

## CATECOLAMINAS

Anormalidades neuromusculares, incluyendo síntomas extrapiramidales tales como temblor y rigidez, forman parte del síndrome clínico de EPS. Por analogía con los síntomas extrapiramidales que se presentan en la enfermedad de Parkinson, una alteración neurodegenerativa caracterizada neuroquímicamente por un déficit de dopamina nigroestriatal, ha sugerido que los signos extrapiramidales y síntomas en la EH, pueden ser la

consecuencia de anomalías de la neurotransmisión de dopamina. Estudios en tejido cerebral de autopsias de pacientes cirróticos quienes mueren de EH, revelan un aumento en las concentraciones de ácido homovainílico (AHV), un metabolito de la dopamina. Además altas concentraciones de AHV, se reportaron en cerebros de ratas sometidas a anastomosis portocava. Evidencia a favor de una lesión en la dopamina en humanos con EPS, es proporcionada por reportes de disminuciones en la densidad de sitios de unión D2 postsinápticos de dopamina en el globus pallidus, de pacientes cirróticos que murieron en coma hepático.

El sistema noradrenérgico central puede también estar implicado en la patogénesis de la EH, particularmente, en la FHF. La hepatectomía en ratas da como resultado un aumento en las concentraciones de noradrenalina (NA) al igual que en la FHF experimental, con la presencia de una pérdida en sitios transportadores de NA en estructuras cerebrales corticales y subcorticales. Se caracteriza por la pérdida selectiva de subclases de receptores alfa 1 y beta 1 para NA.<sup>1</sup>

#### El sistema opioide

El sistema opioide endógeno del cerebro, puede también estar implicado en la mediación de algunos de los efectos neuropsiquiátricos de la falla hepática crónica, sobre la función del SNC. Los pacientes cirróticos son hipersensibles a la morfina. Niveles aumentados de metencefalina, han sido reportados en pacientes con cirrosis biliar primaria. La Beta endorfina, un péptido opioide endógeno con potentes propiedades analgésicas, es sintetizado ampliamente en neuronas del núcleo arcuato del hipotálamo, con axones que se proyectan a varias partes del cerebro; incluyendo núcleos involucrados en la modulación del dolor, y la función de la memoria. También regiones involucradas en la mediación de efectos de reforzamiento positivo para el abuso de varias drogas, incluyendo el etanol.<sup>1</sup>

#### Receptor de benzodiazepinas de tipo periférico

El receptor de benzodiazepinas de tipo periférico (RBTP), es una proteína hetero-oligomérica, localizada en la membrana mitocondrial externa. Aunque inicialmente se pensaba que estaba confinado a tejidos periféricos, tales como el riñón y las glándulas suprarrenales, está totalmente bien establecido que el RBTP se localiza en el sistema nervioso central, pero a diferencia del subtipo de receptor de benzodiazepinas

centrales, no está acoplado a receptores GABA A, localizándose primordialmente en los astrocitos. La densidad de RBTP, está aumentada en cerebros de pacientes con cirrosis hepática quienes murieron en coma hepático y en los cuales se reportaron concentraciones elevadas de amonio y manganeso. La consecuencia de este aumento en la densidad del RBTP, es la producción de neuroesteroides con alta afinidad al receptor GABA A, comportándose por lo tanto, como moduladores positivos de estos receptores. Otras evidencias sugieren que estos agentes y hormonas relacionadas pueden causar cambios morfológicos que influyen en la diferenciación de la célula. Como son trastornos en la gliosis y proliferación celular en los astrocitos. El reciente hallazgo que el tratamiento de ratones con el neuroesteroide tetrahydroprogesterona, nos lleva al desarrollo de cambios tipo II de Alzheimer en astrocitos, el sello patológico de la HE, apoya el papel de los RBTP y la producción de neuroesteroides como factores fundamentales en la producción de ésta alteración.<sup>1</sup>

#### Óxido nítrico

Vallance y Moncada en 1991, propusieron que el radical libre óxido nítrico, estaba implicado en la circulación hiperdinámica asociada con cirrosis. Mas recientemente ha emergido evidencia en apoyo de la influencia del óxido nítrico en la EH. Un aumento generalizado en la actividad de sintetasa de óxido nítrico, enzima responsable de la producción de ON, ha sido demostrada en los cerebros de ratas seguidas de anastomosis portocava. El aumento en la producción de ON en cerebros, puede ser responsable para el estrés oxidativo, como para las alteraciones de la perfusión cerebral, reportados tanto en humanos como en animales de experimentación con falla hepática crónica. El óxido nítrico es capaz de aumentar la liberación de glutamato en la hendidura sináptica, lo cual puede tener un importante papel en el aumento de los niveles extracelulares de glutamato reportados en FHF experimental.<sup>1</sup>

#### Astrocitos y encefalopatía hepática

En el cerebro de pacientes con EH, las neuronas aparecen morfológicamente normales, sin embargo, los astrocitos presentan desde el punto de vista histológico la presencia de una patología astrocítica conocida como astrocitosis tipo II de Alzheimer, en la cual los astrocitos se edematizan con crecimiento nuclear, nucleolo prominente y marginación del patrón



de cromatina. Los reportes que relacionan cambios tipo II de Alzheimer inducidos en forma experimental en cultivos de astrocitos, cuando son expuestos a amonio, apoyan la idea que la EH es una enfermedad primaria de las células de la glia, condicionando en forma secundaria disfunción neuronal.<sup>23</sup>

La EH es caracterizada neurofisiológicamente, por un trastorno en la función de las neuronas, sin embargo, existe una fuerte evidencia de que la función alterada de los astrocitos y las interacciones patofisiológicas entre astrocitos y neuronas son muy valiosas en la patogénesis de la EH.<sup>20</sup>

Está bien establecido, que los astrocitos son el pariente íntimo de las neuronas durante toda su vida. Los astrocitos juegan diferentes papeles en diferentes estadios de la vida. Durante la neurogénesis y el desarrollo temprano, las células de la glia proporcionan un andamio para la migración y crecimiento adecuado de las neuronas, definen la orientación de señales y pueden también estar involucrados en la proliferación neuronal. En los adultos los astrocitos mantienen la homeostasis neuronal y la plasticidad sináptica. Las señales de comunicación célula-célula involucradas en la plasticidad sináptica se pueden dividir en:

- a) Señales glia: las cuales involucran comunicación no sináptica por acoplamiento de astrocitos.
- b) Señales neurona-glia: en la cual existe interacción sináptica. Esta intercomunicación ha recibido considerable atención, en especial el papel de los astrocitos en la compartimentalización y prevención de la neurotoxicidad del ácido glutámico, una señal de glutamato inducida por calcio parece estar involucrada en esta interacción neurona-astrocito y cuyas alteraciones están estrechamente ligadas a la producción de EH como se expondrá más adelante.
- c) Señales astrocitos-neuronas: un nuevo concepto de intercomunicación glia-neurona mediado por calcio y a través de receptores de las células de la glia.<sup>24</sup>

Los astrocitos son el único compartimento celular en el cerebro que contiene sintetasa de glutamina y en consecuencia son el sitio a nivel cerebral de mayor detoxificación de amonio. Los astrocitos son constituyentes importantes de la barrera hematoencefálica y capturan aquellas sustancias que requieren de transporte transastrocítico de la sangre hacia el cerebro.

Son células altamente reguladas que se comunican directamente con las neuronas y participan en los procesos de: neurotransmisión, regulación del medio iónico y proporcionan sustratos para el cerebro. En la falla hepática aguda los astrocitos se edematizan, es frecuente y crítico para el resultado del paciente. El edema cerebral, clínicamente bien establecido con aumento en la presión intracraneana.<sup>25</sup>

Por el contrario, la EH, en la enfermedad hepática crónica, no es acompañada por signos clínicos de edema cerebral. No obstante, recientes estudios con espectroscopia con resonancia magnética y protones (ERMP), muestran alteraciones del volumen celular de los astrocitos como un evento temprano en la EH crónica en pacientes con cirrosis hepática.

La ERMP, puede ser usada para estudiar anomalías metabólicas en el cerebro humano en vivo y permite que las "señales de mio-inositol" sean recogidas, lo que fue recientemente identificado como una acumulación de mio-inositol osmosensitivo predominantemente de origen glial. El mio-inositol es un osmolito orgánico en los astrocitos, tal osmolito juega un papel importante en la regulación del volumen celular, acumulándose rápidamente dentro de las células como respuesta a una reducción del volumen celular, o bien liberándose rápidamente en respuesta a edema celular, esto es a través de canales de membrana osmorregulados. Estudios con ERMP en pacientes con EH, demostraron en forma consistente una depleción del mio-inositol, lo cual es acompañado por un aumento en las señales glutamato/glutamina.<sup>26-29</sup> Existe una buena correlación entre la extensión de esos cambios y la severidad clínica de la EH.

En vista del papel del mio-inositol como un osmolito orgánico en astrocitos, los hallazgos mencionados son altamente sugestivos de alteraciones en la homeostasis del volumen celular en el cerebro, con el establecimiento de un edema celular citotóxico (no vasogénico), lo que puede ser explicado por una acumulación osmoticamente activa de glutamina, en respuesta a hiperamonemia contrarrestando la acción benéfica establecida por la depleción de mio-inositol intracelular en respuesta al edema de astrocitos.

Estudios con tomografía y emisión de positrones, en cerebros humanos de pacientes con EH, demostraron un aumento en la tasa metabólica cerebral para el amonio, consistente con un aumento en la captura de amonio cerebral en EH y detoxificación por síntesis de glutamina. Sin embargo, el amonio puede no ser el único mecanismo por el que el astrocito se edematiza

en la EH, debido a que existen reportes "In vitro" de: edema de astrocitos secundario a hiponatremia,<sup>30,31</sup> neurotransmisores,<sup>32</sup> factor de necrosis tumoral alfa<sup>33</sup> y benzodiazepinas.<sup>32</sup> Se debe enfatizar que el mio-inositol es justamente un "Indicador de Edema de Astrocitos" en la EH. Otros osmolitos orgánicos como la taurina y la alfa glicerofosforilcolina son depletados a manera de contrarrestar el edema de astrocitos que se presenta en la EH.<sup>34</sup>

### EDEMA DE ASTROCITOS DE BAJO GRADO Y SU CONSECUENCIA FUNCIONAL

En todos los tipos de células estudiados, el estado de hidratación celular fue identificado como una señal independiente la cual regula la función celular y la expresión genética.<sup>35</sup> Múltiples vías de señal osmótica han sido identificadas, éstas proporcionan el eslabón entre la hidratación de células y función celular. Los hepatocitos son las células más estudiadas en este sentido. Pequeños aumentos en el contenido de agua celular (menos del 10%) estimulan la síntesis de proteínas y glucógeno, el transporte de aminoácidos, la excreción biliar, con una disminución en la proteólisis y ruptura de glucógeno; ejerciendo múltiples efectos sobre la expresión genética y proteínas citoesqueléticas.<sup>36</sup> Con estos pequeños aumentos en el contenido de agua de los astrocitos, también pueden ocurrir en la EH, provocando importantes trastornos funcionales a pesar de la ausencia clínica de aumento en la presión intracraneana. El edema de astrocitos, activa proteincinasas extracelulares, eleva las concentraciones de calcio intracelular,<sup>37</sup> subregula los receptores de benzodiazepinas de tipo periférico (RBP), para permitir su unión con agonistas.<sup>38</sup> Afecta múltiples canales iónicos y el

transporte de aminoácidos. El aumento en los depósitos de glucógeno en modelos animales de EH crónica puede también ser explicado por edema celular, debido a que el edema de hepatocitos aumenta la síntesis de glucógeno e inhibe la glucogenólisis. El aumento en la expresión de RBP en respuesta al edema de astrocitos, aumenta la síntesis de neuroesteroides, y que son potentes moduladores de la actividad de los receptores GABA A. La interacción entre edema de astrocitos, en expresión de RBP y aumento de la síntesis de neuroesteroides, pueden explicar el aumento del tono GABAérgico encontrado en la EH. Estas alteraciones, finalmente resultan en disturbios en la comunicación glia-neurona. Debido a que el edema de astrocitos es inducido no sólo por amonio sino por: hiponatremia, benzodiazepinas o citocinas inflamatorias (Figura 5).

Tal modelo nos explicaría el por qué condiciones heterogéneas como: hemorragia, trastornos electrolíticos, sedantes e infecciones pueden precipitar la EH en pacientes cirróticos. Múltiples factores actúan sinérgicamente sobre una vía patogénica final común. "Edema de la Glia, con sus consecuencias funcionales". Los pacientes no cirróticos pueden tolerar tales factores precipitantes, sin desarrollar síntomas de EH, debido a que su sistema de osmolitos que contrarregulan el edema celular no son agotados. En la cirrosis, los osmolitos orgánicos son ampliamente depletados a manera de compensar la acumulación de glutamina en la glia, perdiendo su capacidad como mecanismo regulador de volumen en contra de futuros cambios del volumen celular. Los estudios de ERMP en cirróticos sin encefalopatía describen un estudio temprano de grandes alteraciones compensadas en la homeostasis del volumen de astrocitos con pocas consecuencias para la hidratación y función de astrocitos. Estas situaciones, sin embargo, pueden ser descompensadas rápidamente

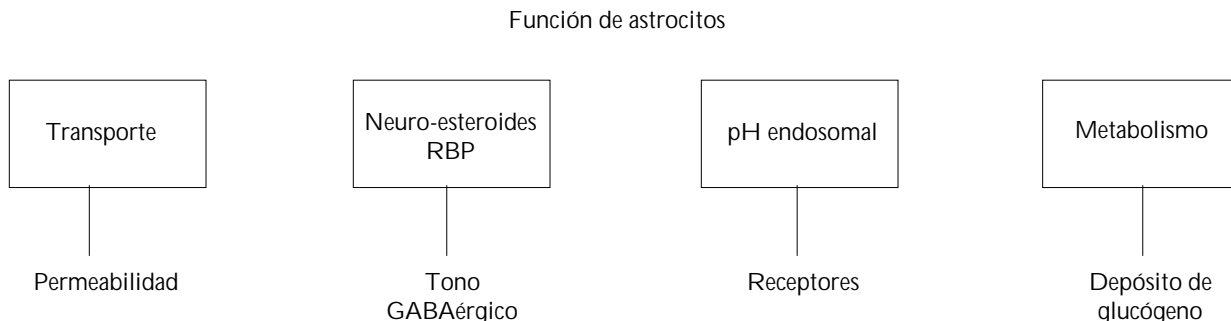


Figura 5.

te en respuesta a factores precipitantes. Esta situación lábil puede explicar la rápida cinética de los episodios de EH y el por qué el edema cerebral severo, con desenlaces fatales, puede ocasionalmente desarrollarse en cirróticos en estadios finales.<sup>39</sup>

Similitudes existen con respecto a la patogénesis de la EH en la falla hepática aguda y crónica, sin embargo, las diferencias en la cinética, extensión y contrarregulación del edema de la glía pueden ser responsables para las diferentes características clínicas que se presentan en la EH crónica y aguda, respectivamente.

## REFERENCIAS

- Hazell AS, Butterworth RF. Hepatic encephalopathy: an update of pathophysiologic mechanisms: PSEBM 1999; 222.
- Traber PG, Dalcanso. Electron microscopic evaluation of brain edema in rabbits with galactosamine induced fulminant hepatic failure: ultrastructure and integrity of the blood-brain-barrier: Hepatology 1987;7:1272-1277.
- Kato MD, Hughes RD. Electron microscopic study of brain capillaries in cerebral edema from fulminant hepatic failure. Hepatology 15:1060-1066.
- Feldman In: Sleisenger and Fordtrans. Gastrointestinal and liver disease, 6<sup>th</sup> Edition 1998.
- Eck NV. Ligation of the portal vein. Voen med st. Petesburg (Russ) 1877;130:1-2.
- Lock wood AH. Cerebral amonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy. J Cereb Blood Flow Metab 1991;11:337-341.
- Raabe WA. Neurophysiology of ammonia intoxication in hepatic encephalopathy. In: Clifton NJ. Pathophysiology and treatment. Human Press 1989:49-77.
- Bleit AT. Brain edema in experimental fulminant hepatic failure. Human Press 1989:231-244.
- Takahashi H, Koehler RC. Inhibition of brain glutamine accumulation prevents cerebral edema in hiperamonemia in rats. Am J Physiol 1991;281:H826-H829.
- Jan Gelder NM. Metabolic interactions between neurons and astroglia. Mechanims of neuronal hiperexcitability 1983:5-29.
- Lai JC. Brain alfa ketoglutarate dehydrogenase: kinetic properties regional distribution and effects of inhibitors. J Neurochemical 1986; 47:1376-1386.
- Duffy TE. Effects of acute ammonia intoxication on cerebral metabolism in rats with portalcava shunts. J Clin Invest 1977;59:386-396.
- Kuliseusky J Puyols. Pallidal hyperintensity on magnetic resonance imaging in cirrhotic patients: Clinical correlation. Hepatology 1992;16:1382.
- Weissenborn K. Pallidal lesion in patients with liver cirrosis: Clinical and MRI evaluation. Metab Brain Dis 1995;10:219-231.
- Butterworth RT. Increase blood manganese in cirrhotic patients. Hepatology 1996;24:1116-1120.
- Hazell AS. Manganese decreases glutamate uptake in cultured astrocytes. Neurochem Res 1997;22:1443-1447.
- Aschner M. Gannon M. Manganese uptake and efflux in cultured rat astrocytes. J Neurochem 1992;58:730-735.
- Rothstein JD. Excitotoxicity hypothesis. Neurology 1996; 47.
- Gegelashuili G. Brain Research Bulletin 1998;45:233-8.
- Anthony Jones E. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: Clinic in Liver Disease 2000;4.
- Norenberg MD. The glial glutamate transporter in hiperamonemia and hepatic encephalopathy: relation to energy metabolism and glutamatergic neurotransmission. Glia 1997;21:124-133.
- Norenberg MD. Astroglial dysfunction in hepatic encephalopathy. Metabolic Brain Disease 1998;13:319-35.
- Harssinger D. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: A clinical manifestation of astrocyte swelling and low grade cerebral edema. J Hepatology 2000.
- Vernadakis A. Progress in neurobiology 1996;49:185-214.
- Blei AT. Pathophysiology of cerebral edema in fulminant hepatic failure. J Hepatol 1999; 31:771-6.
- Haussinger D, et al. Proton magnetic resonance spectroscopic stuides on human brain myo-inositol in hipoosmolarity and hepatic encephalopathy. Gastroenterology 1994;107:1475-80.
- Laubenbergers. Proton magnetic resonance spectroscopy of the brain in symptomatic and asymptomatic patients with liver cirrosis. Gastroenterology 1997;112:1610-6.
- Kreis R. Diagnosis of hepatic encephalopathy in proton magnetic resonance spectroscopy. Lancet 1990;336:635-6.
- Ross BD, et al. Subclinical hepatic encephalopathy proton MR spectroscopic abnormalities. Radiology 1994;193:457-63.
- Kimelberg HK. Effects of cell swelling on glial function. Interaction in cell volume and cell function. Heilderberg Germany 1993:158-86.
- Schliess F. Calcium dependent activation of erk-1 and erk-2 following hipoosmotic astrocyte-swelling. Biochem J 1996;310:167-71.
- Bender AS. Effect of benzodiazepines and neurosteroids on ammonia induced swelling in cultured astrocytes. J Neurosci Res 1998;54:673-80.
- Bender AS. Tumor necrosis factor induce astrocyte swelling. Trans Am Neurochem 1992;2B:113.
- Lang F, Busch GL, et al. Functional significance of cell volume regulatory mechanisms. Physiol Rev 1998;78:242-306.
- Haussinger D. Osmotic induction of signalling cascades: role in regulation of cell function. Biochem Biophys Res comun 1999; 255: 551.
- Haussinger D. The role of cellular hydration in the regulation of cell function. Biochem J 1996;313:697-710.
- Fischer R. Characterization of thee hipoosmotically-induced Ca response in primary astrocytes. Glia 1997;20:51-8.
- Itzhak Y. Effects of hipoosmotic stress on peripheral-type benzodiazepine receptors in cultured astrocytes. Brain Res 1994;644:221-5.
- Donovan JP. Cerebral oedema and increased intracranial pressure in chronic liver disease. Lancet 1998;351:719-721.