

El astrocito edematizado y enfermo: foco de atención en la fisiopatología de la encefalopatía hepática

Dra. María Claudia Niño-de Mejía,* Dr. Darwin Cohen M,** Dr. Pablo Paredes S,*** Dr. Juan A Cuervo S****

* Neuroanestesióloga e intensivista. Fundación Santa Fe de Bogotá – Bogotá.

** Neuroanestesiólogo y anestesiólogo de trasplantes. Fundación Santa Fe de Bogotá – Bogotá.

*** Neuroanestesiólogo. Fundación Santa Fe de Bogotá - Bogotá.

**** Anestesiólogo de trasplantes. Fundación Valle de Lilly – Cali.

Bogotá-Colombia.

Solicitud de sobretiros:

Dra. María Claudia Niño-de Mejía
Fundación Santa Fe de Bogotá, Calle 116 Núm. 9-02.
Teléfono 6030303, extensión 5016.
Fax: 6122362.
Oficina de Anestesia.

Recibido para publicación: 30-03-11.

Aceptado para publicación: 06-12-11.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rma>

RESUMEN

La encefalopatía hepática es un síndrome neuropsiquiátrico que ocurre en pacientes con insuficiencia hepática aguda y crónica. Tiene una incidencia muy alta entre los pacientes cirróticos, el aumento de las toxinas circulantes llega al cerebro y causa múltiples alteraciones estructurales y funcionales. Las manifestaciones clínicas y la fisiopatología han sido estudiadas en detalle. El papel de los astrocitos en la aparición de este síndrome clínico es ahora claro y se han definido múltiples alteraciones en el metabolismo del cerebro que dan cuenta del insulto celular causado por la insuficiencia hepática. Este artículo ofrece un resumen del papel de los astrocitos en la conservación de la homeostasis del cerebro y cómo su estructura y funcionamiento se alteran en la encefalopatía hepática, proporcionando una explicación fisiológica a las manifestaciones clínicas de esta enfermedad.

Palabras clave: Encefalopatía hepática, astrocito, amonio, hiperamonemia, glutamato, glutamina.

SUMMARY

Hepatic encephalopathy is a neuropsychiatric syndrome that occurs in patients with acute and chronic liver failure. It has a very high incidence among cirrhotic patients, increase of circulating toxins reach the brain and cause multiple structural and functional abnormalities. The clinical manifestations and pathophysiology have been studied in detail. The role of the astrocyte in the onset of this clinical syndrome has been established, and it is now clear that there are multiple derangements in brain metabolism that account for cellular insult caused by liver failure. This paper offers a summary of the role of the astrocyte in preserving brain homeostasis, and how its structure and function are altered in hepatic encephalopathy, it provides a physiologic explanation to the clinical manifestations of this disease.

Key words: Hepatic encephalopathy, astrocyte, ammonium, hiperammonemia, glutamate, glutamine.

INTRODUCCIÓN

La encefalopatía hepática, una entidad nosológica descrita a finales del siglo XIX, luego de experimentar con derivaciones portosistémicas en perros, ocupa un lugar más que significativo de la morbimortalidad de los pacientes con enfermedad hepática terminal.

Este síndrome neuropsiquiátrico que aparece hasta en 70% de estos pacientes, subyace al deficiente manejo de la producción de amonio periférico que conlleva a una serie de alteraciones cerebrales que terminan causando edema encefálico. Veremos en este artículo el papel metabólico central de las células astrocitarias en esta entidad y cuáles son las perspectivas futuras de intervención que desde este punto se podrían instalar.

LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

La encefalopatía hepática fue descrita inicialmente en 1890 por Niencki, Pavlov y Zaleski, cuando observaron que los perros desarrollaban un singular síndrome comportamental luego de ser sometidos a una derivación de la circulación porta a la vena cava inferior. Fue llamada en ese entonces el «Síndrome de intoxicación de la carne», pues se notó también que luego de la ingesta de alimentos con contenido de amonio y nitrogenados, como la carne, los perros entraban en coma y posteriormente fallecían. Llamativamente, en estos animales se encontraron incrementadas en orina sales de amonio hasta cuatro veces su valor⁽¹⁾. Fue hasta 50 años después cuando estudios en humanos con cirrosis demostraron la relación directa de los nitrogenados con la aparición de coma, y se estableció la relación de la severidad de la enfermedad con los niveles sanguíneos de amonio⁽²⁾.

La encefalopatía hepática se define entonces como un síndrome neuropsiquiátrico de aparición común en pacientes con falla hepática aguda y crónica, que implica alteraciones psicomotoras, cognitivas, emocionales y comportamentales, que varían en grados de severidad llegando hasta el coma, y que define el pronóstico en los pacientes con lesión hepática aguda, pues 30% de ellos sucumben por herniación cerebral secundaria a hipertensión endocraneana por edema cerebral^(1,3,4).

El inicio de este síndrome clínico está característicamente condicionado por la gravedad de la lesión hepática, el grado de derivación portosistémica, la presencia de factores desencadenantes y susceptibilidad del sistema nervioso central (SNC)⁽⁵⁾.

Tiene una incidencia de 50 a 70% a lo largo de la vida del paciente cirrótico, y la mayoría de sus manifestaciones son

reversibles con tratamiento médico, enfocado al control de los eventos precipitantes^(5,6).

La mayoría de casos están relacionados con eventos precipitantes, como hemorragia de vías digestivas altas, peritonitis espontánea o desarrollo de *shunts* portosistémicos. La producción de amonio a nivel renal está también aumentada por la hipokalemia, la alcalosis metabólica y el uso de diuréticos para el tratamiento de la ascitis⁽⁷⁾.

Dentro del tratamiento del sangrado de las várices, está la creación de un *shunt* portosistémico transyugular, el cual está asociado con un 25% de incidencia de encefalopatía hepática que es más frecuente en mujeres con hipoalbuminemia y mayores de 60 años^(7,8).

Sus manifestaciones clínicas contienen un rango importante de expresiones que van desde anomalías tan leves que sólo son detectables por pruebas psicométricas, hasta el coma profundo⁽⁷⁾. La encefalopatía hepática subclínica se presenta más en la población adulta mayor, con puntuaciones Child Pugh más altas y en quienes han presentado varices esofágicas o gástricas⁽⁹⁾.

Una clasificación clínica de severidad de la encefalopatía hepática es detallada en el cuadro I.

El nivel de amonio en sangre, principal agente etiológico del síndrome, está pobremente relacionado con el grado de encefalopatía, más aún en presencia de *shunts* o derivaciones portosistémicas; por lo tanto, su medición tendría poca significancia clínica^(7,11,12).

Igualmente, se debe establecer un diagnóstico diferencial que incluya el análisis de encefalopatías metabólicas dadas por: hipoglicemia, desórdenes hidroelectrolíticos, hipoxia, narcosis por CO₂, azoemia y cetoacidosis. Igualmente, las encefalopatías tóxicas por alcohol, drogas psicoactivas, sali-

Cuadro I. Grados de encefalopatía hepática.

Grado	Nivel conciencia	Personalidad e intelecto	Signos neurológicos	Anormalidades encefalográficas
0	Normal	Normal	Ninguno	Ninguna
Subclínica	Normal	Normal	Anormalidades en análisis psicométricos	Ninguna
1	Patrón de sueño invertido	Confusión leve, agitación, irritabilidad	Tremor, apraxia, incoordinación, alteración de la escritura	Ondas trifásicas (5 ciclos por segundo)
2	Letargia, respuestas lentas	Desorientación en tiempo, amnesia, comportamiento inapropiado	Asterixis, disartria, ataxia, hiporreflexia	Ondas trifásicas (5 ciclos por segundo)
3	Confusión, somnolencia	Desorientación en lugar, agresividad	Asterixis, hiperreflexia, babilinski, rigidez muscular	Ondas trifásicas (5 ciclos por segundo)
4	Coma	Ninguno	Descerebración	Actividad Delta

Cuadro adaptado de⁽¹⁰⁾.

cilatos y metales pesados, además de descartar lesiones intracraneales, infección y otros desórdenes neuropsiquiátricos⁽⁷⁾.

Las manifestaciones neurológicas comprenden síndromes debilitantes, demencia, paraparesia espástica, degeneración cerebelosa, movimientos extrapiramidales, así como anomalías estructurales del SNC⁽⁷⁾.

A nivel microscópico, en pacientes con falla hepática aguda, los astrocitos se edematizan y el paciente entra en edema cerebral citotóxico. Estas observaciones se han demostrado en cultivos de astrocitos expuestos a altas concentraciones de amonio: se observa un astrocito con un núcleo aumentado de tamaño, edematizado, un nucléolo prominente y un citoplasma aumentado, asociado con proliferación de organelos citoplasmáticos. Hay también una alteración en la expresión de proteínas claves astrocíticas que incluyen las transportadoras de glutamato, las asociadas a benzodiacepinas y la proteína glial ácida fibrilar. En pacientes con cuadros más insidiosos y crónicos, la morfología del astrocito cambia semejándose a la observada en los cambios gliales del Alzheimer tipo II^(13,14).

Finalmente, hay varias hipótesis sobre el origen del síndrome, pero la explicación más cercana tiene que ver con la interacción del amonio, las citoquinas inflamatorias, las benzodiacepinas y la hiponatremia, los cuales contribuyen al edema astrocitario y al consiguiente incremento del estrés oxidativo, situaciones finales observadas en la encefalopatía hepática avanzada. Son estos fenómenos como etiología de la encefalopatía hepática, los que desarrollaremos a continuación.

ASTROCITO Y METABOLISMO CEREBRAL

Los astrocitos son el principal sitio para el metabolismo de amonio, glutamato y glutamina en el cerebro. Adicional al papel que juegan en el metabolismo cerebral, dos importantes funciones de los astrocitos son las siguientes: la regulación del glutamato como neurotransmisor y el mantenimiento de la homeostasis del potasio. Es así como contrarregulan la liberación de glutamato y potasio extracelular, productos de la actividad neuronal, mediante absorción y dispersión⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Siguiendo a la absorción intracelular, el glutamato es depositado y distribuido a través de las uniones gap y dos terceras partes son metabolizadas en el astrocito asociado al amonio en la síntesis de glutamina por medio de la glutamina sintetasa. El otro tercio es devuelto al ciclo del ácido tricarboxílico reconvertido a alfa cetoglutarato⁽⁷⁾. Los iones de potasio son pasados a través de las uniones gap.

El amonio tiene propiedades similares al ión potasio. Como se mencionó anteriormente, una de las importantes funciones del astrocito es el mantenimiento de la homeostasis del potasio. El amonio (NH_4^+) puede cruzar las membranas celulares del astrocito a través de canales iónicos o transportadores de membrana, y puede remplazar al ión potasio o a

los iones hidrógeno en diferentes transportadores. En cultivos celulares se ha demostrado esta interferencia del amonio con el transporte del potasio, favoreciendo la acumulación extracelular de este ión que frecuentemente es observada en la encefalopatía hepática⁽¹⁶⁾.

El glutamato, el principal neurotransmisor excitatorio en mamíferos, modula importantes procesos cerebrales que incluyen funciones cognitivas y motoras. El glutamato en el espacio extracelular activa los receptores presentes en las membranas sinápticas, activando las vías de transducción asociadas a estos receptores. Para evitar la continua activación de estos receptores, el glutamato es retirado de la hendidura sináptica por transportadores específicos de glutamato presentes, principalmente en los astrocitos. Existen dos tipos principales de receptores: ionotrópicos y metabotrópicos. La activación de los receptores ionotrópicos de glutamato permite el transporte de sodio, potasio y algunas veces de calcio, a través de ellos.

Estos receptores son los conocidos NMDA, AMPA y Kainato. Los primeros están implicados en el control de procesos cerebrales, tales como plasticidad neuronal, aprendizaje y memoria. Los metabotrópicos están asociados a la proteína G de membrana, estando relacionados con la activación de segundos mensajeros fundamentales en la síntesis de enzimas y procesos intracelulares. Estos receptores están involucrados en la modulación de la función motora. Se ha demostrado, cómo en estados de hiperamonemia, la alteración en la transducción de los receptores NMDA está asociada a deterioro de la función cognitiva y que la alteración sobre los receptores metabotrópicos está asociada a alteraciones motoras observadas en la encefalopatía hepática⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Por otra parte, la glutamina sintetizada a partir del glutamato y el amonio es devuelta a las neuronas, donde es deamidada por la glutaminasa para la reutilización del glutamato. Por lo tanto, el amonio juega un importante papel en el ciclo glutamato-glutamina entre el astrocito y la neurona.

Los astrocitos ligados por uniones gap forman una especie de sincitio que permite la transferencia bidireccional de iones y pequeñas moléculas, tales como ión potasio y glutamato entre las células vecinas. Así, el sincitio se constituye en un gran espacio buffer para el ión potasio y en un depósito de neurotransmisores y metabolitos, dentro de los cuales están el amonio y el glutamato. Estos últimos dependen del sodio y de iones grandes como el osmolito mioinositol para salir de la célula, pues ésta realiza un intercambio a través de la membrana molécula por molécula. A menores concentraciones de sodio y mioinositol mayor acumulación de amonio y glutamina⁽¹⁾, lo cual incrementaría la tonicidad intracelular y podría llevar al edema celular⁽²⁰⁾.

La síntesis de glutamina a partir de glutamato no solamente es una reacción fisiológica, sino también es la única vía por la cual el cerebro puede detoxificar el amonio^(16,19). Durante la hiperamonemia existe una síntesis exagerada de glutamina,

incrementándose las concentraciones celulares de esta molécula que actúa también como osmolito.

Existen proteínas en la membrana del astrocito que regulan la entrada de agua al cerebro, siendo la acuaporina 4 la de mayor concentración en los astrocitos, sobre todo en las terminales de los podocitos contra el capilar. En cierta manera éstas regulan la reabsorción de agua y la salida de la misma a través del sincitio astrocitario hacia el cerebro y funcionan de acuerdo con concentraciones de moléculas osmóticamente activas: a menor osmolaridad celular se cierran, y a mayor osmolaridad se abren, permitiendo el paso de agua al interior de la célula⁽²¹⁾. Tanto la elevada concentración intracelular de amonio como de manganeso observadas en la encefalopatía hepática, hacen que las acuaporinas se expresen de manera incrementada en la membrana celular del astrocito, explicando en gran manera la forma en que se edematiza el astrocito en esta enfermedad^(16,21).

FISIOPATOLOGÍA: ASTROCITO Y ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

La alteración de la síntesis de urea en la disfunción hepática altera la detoxificación del amonio y produce su consecuente elevación⁽¹⁾. Como se mencionó anteriormente, a nivel del sistema nervioso el encargado de dicha función es el astrocito mediante la acción de la glutaminosintetasa⁽¹³⁾.

Un resumen de los mecanismos fisiológicos del astrocito para mantener su homeostásis y que son alterados en la encefalopatía hepática son delineados en el cuadro II.

El desarrollo de la encefalopatía hepática está asociado a dos componentes importantes como son el edema y la consi-

guiente hipertensión endocraneana. Estos eventos tienen asociación directa con el aumento de amonio circulante (niveles de amonio superiores 150 micromoles por litro incrementan el riesgo hipertensión endocraneana que puede llevar a herniación cerebral). El edema citotóxico desarrollado por los astrocitos tiene cambios ultraestructurales detallados arriba⁽¹⁾.

El amonio en el sistema nervioso central altera la neurotransmisión debido al incremento en el ácido gamma aminobutírico (GABA), del glutamato e incremento de benzodiazepinas y neuroesteroides endógenos, como la alopregnanolona y alotetrahydrodeoxycorticosterona, con actividad moduladora positiva de receptores GABA^(1,13).

Los mecanismos de acción involucrados en dichas alteraciones son los siguientes:

1. Toxicidad directa del amonio que afecta al astrocito, desregulando la liberación del mismo y conllevando liberación de calcio que altera el umbral de acción de los receptores ionotrópicos produciendo un estado excitatorio. Esto generará una acumulación de glutamina en el astrocito hasta llegar a inactivar los transportadores de glutamato⁽¹⁾.
2. Incremento del tono GABA por inhibición de la captación en los astrocitos incrementando las corrientes neuronales de cloro⁽¹⁾.
3. El aumento de los niveles de glutamato conducen a la producción de especies reactivas de oxígeno, que puede ser detenida por inhibición de la glutaminasa fosfato; dicha alteración conducirá a lesión de la mitocondria (sitio de metabolismo del glutamato en el astrocito), incremento en la permeabilidad de la membrana mitocondrial a pequeños solutos y producción de especies reactivas de radicales libres⁽¹⁾.

Cuadro II. Mecanismos homeostáticos del astrocito que son alterados en la encefalopatía hepática.

Función	Alteración	Consecuencia
Metabolismo del amonio	Exceso de amonio y sustituye el transporte de H ⁺ y K ⁺	Acumulación extracelular de H ⁺ y potasio
Recaptación de glutamato	Acumulación de glutamato en la hendidura sináptica	Activación de receptores NMDA, AMPA, Kainato con excitotoxicidad
Amortiguamiento sincicial de glutamato y potasio	Consumo de sodio y mioinositol	Acumulación de glutamina y amonio con aumento de tonicidad y edema celular
Síntesis de glutamina	Exceso de amonio lleva a incremento en síntesis de glutamina	Carga osmolar por glutamina y edema celular
Proteínas de membrana controlan la permeabilidad al agua	Exceso de amonio y manganeso aumentan expresión de acuaporina 4	Edema celular
Expresión anormal de genes	Estrés oxidativo por especies reactivas de oxígeno, activación de receptores NMDA mediada por calcio	Pérdida de integridad de membrana y permeabilidad selectiva a iones

Modificado de referencia 15.

4. Estas alteraciones previas lesionan también la vía glutamato-óxido nítrico-GMP cíclico⁽¹⁾.

Edema y estrés oxidativo

Los niveles elevados de amonio producen acumulación de glutamina en el astrocito, el cual en su intento por eliminarlo por la vía de amidación del glutamato conlleva a estrés osmótico, con el respectivo edema y alteración en las funciones y de las estructuras que forman parte⁽¹⁾.

El desarrollo de edema astrocitario y el estrés oxidativo y nitrosativo se explica por la acumulación de glutamina osmóticamente activa, depleción de su depósito de sustancias osmóticas, como el mio-inositol y taurina, que evitan la compensación osmótica como ya se mencionó, y formación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno vía receptores NDMA; mecanismos ambos dependientes de calcio, generando un círculo vicioso de edema y estrés oxidativo⁽¹³⁾.

Los mecanismos que explican la formación del edema e incremento del estrés oxidativo son los siguientes:

1. Inhibición de la enzima cetoglutarato deshidrogenasa del ciclo de los ácidos tricarbónicos, produciendo daño del metabolismo energético cerebral vía oxidación de la glucosa y, por lo tanto, acumulación de lactato por la vía de glucólisis anaerobia.
2. Alteración de la expresión genética de proteínas⁽¹⁾.
 - a. La disminución de expresión de los transportadores de glutamato (GLT 1) incrementa también los niveles extracelulares del mismo (neuroexcitación)^(1,17).
 - b. Elevación de los transportadores de glucosa GLUT 1 que incrementa el transporte de la misma a través de los astrocitos de la barrera HE, aumentando la osmolaridad intracelular^(1,3).
 - c. La sobreexpresión de receptores periféricos tipo benzodiazepina que desencadenan excitabilidad cerebral alterada⁽¹⁾.
 - d. Disminución de la proteína glial ácida fibrilar⁽¹⁾.
 - e. Disminución del transportador de glicina GLYT 1 que aumenta el estado de excitabilidad⁽¹⁾.
 - f. La sobreexpresión de aquaporina 4 (abundante en los astrocitos de la barrera hematoencefálica), relacionada con la homeostasis del agua e implicada en el edema cerebral de astrocitos, los cuales expuestos a amonio y a manganeso (Mn^{3+}) incrementan la expresión de los canales de agua en la membrana celular que conlleva a edema del astrocito^(1,18).
 - g. Incremento de la expresión de la isoforma de sintetasa de óxido nítrico que aumenta la permeabilidad celular de la barrera hematoencefálica y los disturbios del flujo cerebral y la neurotransmisión del glutamato, que finalizan en la alteración de la homeostasis celular osmótica^(1,15).

3. Flujo sanguíneo cerebral. Consiste en la pérdida de la autorregulación con alteración de la reactividad al dióxido de carbono, vasodilatación e hiperemia cerebral que contribuye al aumento de la presión intracraneana mediado por el incremento del amonio. Aunque su mecanismo no está completamente entendido, facilita el movimiento de agua a través de una barrera hematoencefálica comprometida por un astrocito lesionado en la falla hepática aguda, contrastando con la vasoconstricción observada en la enfermedad hepática crónica⁽¹⁾.

4. Producción de radicales libres. La producción de radicales libres está mediada por la activación del receptor NDMA (N-metil D aspartato) por la pérdida del bloqueo ejercido por el magnesio y amplificación autocrina por liberación de glutamato y disfunción mitocondrial. Además, la disminución de niveles de taurina que posee propiedades antioxidantes y neuromoduladoras, de la secreción de vasopresina por osmorregulación y desinhibición de la actividad modulada por el GABA que potencia el daño ejercido por el amonio, la actividad eléctrica neuronal y la alteración del mecanismo de control del agua⁽¹³⁾.

La formación de peroxinitrito originado del superóxido y óxido nítrico, el cual en presencia de dióxido de carbono altera las proteínas tisulares para formar nitrotirosina (alteración covalente de las proteínas del astrocito con actividad enzimática) que afecta el transporte transastrocitario de sustratos, encontrándose niveles más elevados en los astrocitos de la barrera hematoencefálica, indicando que el sinergismo de hiperamonemia e inflamación precipita encefalopatía hepática^(13,15).

Finalmente, factores coexistentes como hiponatremia, sensibilización al paciente frente a la elevación del amonio con depresión de los niveles de mioinositol, sedantes tipo benzodiazepinas e inflamación o sepsis también son actores importantes que pueden precipitar y agravar la encefalopatía hepática^(1,13).

PERSPECTIVAS DE TRATAMIENTO

El tratamiento de la encefalopatía hepática se ha basado en estrategias que permiten disminuir la producción y reabsorción de amonio a partir del colon, estas medidas son listadas en el cuadro III⁽²²⁻²⁵⁾.

El enfoque de tratamiento actual intenta abarcar otras áreas de producción de amonio como el músculo, el intestino delgado y el riñón^(3,22).

La exploración a nivel del metabolismo cerebral, y más específicamente, del astrocitario, ha ido dando luces sobre nuevas perspectivas de tratamiento, éstas serán enumerados a continuación.

Cuadro III. Tratamiento de encefalopatía hepática, aproximación convencional en falla hepática aguda o crónica.

Tratamiento	Dosis	Duración
– Dieta	1.2 gramos de proteína/kg/día (1-1.5 gramos)	
Disacáridos no absorbibles		
Lactulosa		
• Aguda	Oral: 45 mL cada hora	• Hasta lograr producción intestinal o mejoría clínica
• Crónica	Oral: 15-45 mL cada 8 a 12 horas	• Continuar hasta dos producciones intestinales
– Benzoato de sodio	Oral: 5 g cada 8 horas	• Hasta mejoría clínica
– Ornitina aspartato	9 gramos c/8 horas oral o IV	• Hasta mejoría clínica
Antibióticos		
– Neomicina		
• Aguda	Oral: 3-6 g/día	1-2 semanas
• Crónica	Oral: 1-2 g/día	1-2 semanas
Otros		
– Flumazenil	IV: 1 mg	
– Bromocriptina	Oral: 30 mg cada 12 horas	Continuo, si no hay respuesta a otros tratamientos

Modificado de 22.

La L-carnitina es usada terapéuticamente en niños con deficiencias enzimáticas del ciclo de la urea y en hiperamonemia inducida por valproato. El efecto protector de la L-carnitina está mediado centralmente por la activación de receptores metabotrópicos Glu a nivel de la captación cerebral de amonio y del metabolismo energético mitocondrial. Se han realizado estudios en pacientes con encefalopatía hepática, pero no han sido monitorizados objetivamente⁽²²⁾.

Los endocannabinoides como neuroprotectores al rehabilitar los depósitos energéticos celulares a partir de la AMP proteínica activada, también han sido utilizados evidenciando neuroprotección en encefalopatía hepática^(3,22).

Como inhibidor de la fosfodiesterasa que cruza la barrera hematoencefálica, el Sildenafil al modular la concentración extracelular de GMP cíclico, corrige en parte la alteración en la función de la vía del glutamato-óxido nítrico-GMPc, evidenciando recuperación en la capacidad de aprendizaje en modelos animales realizados por Erceg y cols.⁽²⁶⁾

El control en la utilización de benzodiazepinas, de la hiponatremia y de la liberación de factores de respuesta inflamatoria como citoquinas, también ha demostrado mejorar el pronóstico en el manejo de la encefalopatía hepática y van dirigidos a la recuperación del metabolismo normal del astrocito⁽²⁷⁾.

Las alteraciones en la neurotransmisión glutamatérgica contribuyen a la hipoquinesia observada en pacientes con encefalopatía hepática. La utilización de bloqueadores de receptores metabotrópicos de glutamato a nivel de la sustancia nigra han mostrado normalización de la actividad motora en modelos animales⁽²⁸⁾.

Por último, se han propuesto nuevos frentes de investigación, como los que tienen que ver con la inhibición de la síntesis de glutamina a nivel astrocitario y la utilización de agentes que modulen la respuesta inflamatoria, que también es parte importante de la patogénesis de la encefalopatía hepática, mediante la utilización de agentes antiinflamatorios que no tengan efectos secundarios sobre el paciente cirrótico.

CONCLUSIÓN

Son muchas las formas en las cuales se ve involucrado el astrocito durante la falla hepática; la hiperamonemia afecta procesos tan fundamentales como el metabolismo y transporte del glutamato (importante neurotransmisor excitatorio a nivel cerebral); la síntesis de glutamina (que actúa como osmolito incrementando la osmolaridad intracelular); la homeostasis del potasio y la expresión de las aquaporinas sobre la membrana celular, sin contar con el incremento del estrés oxidativo y la respuesta celular a los mediadores inflamatorios, evidenciando cómo la enfermedad de esta pequeña célula explica la mayoría de síntomas y signos de la encefalopatía hepática (desde los cambios en el comportamiento y alteraciones motoras, hasta el mortal incremento de la presión intracraneana secundario al edema cerebral que en últimas). En este caso, es el edema del astrocito: un astrocito edematizado y enfermo.

Las nuevas perspectivas de tratamiento nos dan la esperanza de pensar en recuperar la homeostasis normal de esta célula en diferentes puntos de su metabolismo, con el fin que vuelva a su funcionamiento habitual, liberándose del estímulo deletéreo del amonio circulante.

REFERENCIAS

1. Shawcross D, Jalan R. The pathophysiologic basis of hepatic encephalopathy: central role for ammonia and inflammation. *Cell Mol Life Sci* 2005;62:2295-2304.
2. Yasemen E, Byrne W. Hepatic encephalopathy. *Emerg Med Clin N Am* 2009;27:401-414.
3. Munoz SJ. Hepatic encephalopathy. *Med Clin N Am* 2008;92:795-812.
4. Ference P, Lockwood A, Mullen KK, et al. Hepatic encephalopathy definition, nomenclature, diagnosis, and qualification: final report of the working party at the 11th World Congress of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35:716-21.
5. Córdoba CJ. La encefalopatía hepática hoy: cómo la incertidumbre mantiene algunas incercias clínicas. *MedClin (Barc)*. 2009;132(11):425-427.
6. Wright G, Jalan R. Management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:95-110.
7. Riordan S, Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy. *NEJM* 1997;337(7):473-479.
8. Kapoor BS, Hunter DW, Greeno E, et al. Hepatic encephalopathy secondary to transtumoral portal venous shunting. *Hepatogastroenterology* 2003;50(49):4-7.
9. Ieneke JC, Hartmann MD, Groeneweg M. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2029-2034.
10. Lizardi-Cervera J, Almeda P, Guevara L, Uribe M. Hepatic encephalopathy: A review. *Annals of Hepatology* 2003;2(3):122-130.
11. Bhatia V, Singh R, Acharya SK. Predictive value of arterial ammonia for complications and outcome in acute liver failure. *Gut* 2006;55:98-104.
12. Kundra A, Jain A, Banga A, et al. Evaluation of plasma ammonia levels in patients with acute liver failure and chronic liver disease and its correlation with the severity of hepatic encephalopathy and clinical features of raised intracranial tension. *Clin Biochem* 2005;38:696-9.
13. Haussinger D, Schliess F. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. *Gut* 2008;57:1156-1165.
14. Haussinger D, Kircheis G, Fischer FR, Schliess, vom Dahl S. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low-grade cerebral edema? *Journal of Hepatology* 2000;32:1035-1038.
15. Haussinger D, Schliess F. Astrocyte swelling and protein tyrosine nitration in hepatic encephalopathy. *Neurochemistry International* 2005;47:64-70.
16. Lichter-Konecki U. Profiling of astrocyte properties in the hyperammonemic brain: Shedding new light on the pathophysiology of the brain damage in hyperammonemia; *J Inherit Metab Dis* 2008;31:492-502.
17. Felipe V. Contribution of altered signal transduction associated to glutamate receptors in brain to the neurological alterations of hepatic encephalopathy; *World J Gastroenterol* 2006;12(48):7737-7743.
18. Detry O, De Roover A, Honoré P, Meurisse M. Brain edema and intracranial hypertension in fulminant hepatic failure: Pathophysiology and management. *World J Gastroenterol* 2006;12(46):7405-7412.
19. Hertz L, Zielke HR. Astrocytic control of glutamatergic activity: astrocytes as stars of the show. *Trends in Neurosciences* 2004;27(12):735-43.
20. Blei AT. Brain edema in acute liver failure. *Crit Care Clin* 2008;24:99-114.
21. Rama Rao KV, Norenberg MD. Aquaporin-4 in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2007;22:265-275.
22. Morgan MY, Blei A, Grüngreiff K, Jalan R, Kircheis G, Marchesini G, Riggio O, Weissenbom K. The treatment of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2007;22:389-405.
23. Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, et al. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007;45:549-59.
24. Williams R, Bass N. Rifaximin, a nonabsorbed oral antibiotic, in the treatment on the hepatic encephalopathy: antimicrobial activity, efficacy, safety. *Rev Gastroenterol Disord* 2005;5(Suppl 1):S10-8.
25. Leevy C, Phillips J. Hospitalizations during the use of rifaximin versus lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 2007;52:737-41.
26. Erceg S, Monfort P, Hernández-Viadel M, Llansola M, Montoliu C, Felipe V. Restoration of learning ability in hyperammonemic rats by increasing extracellular cGMP in brain. *Brain Res* 2005;1036(1-2):115-21.
27. Ferenci P. Treatment options for hepatic encephalopathy: a review. *Semin Liver Dis* 2007;27(Suppl 2):10-7.
28. Canales JJ, Elayadi A, Errami M, Llansola M, Cauli O, Felipe V. Chronic hyperammonemia alters motor and neurochemical responses to activation of group I metabotropic glutamate receptors in the nucleus accumbens in rats *in vivo*. *Neurobiol Dis* 2003;14(3):380-90.