

# Conceptos actuales sobre la fisiopatología y diagnóstico de la encefalopatía hepática

Aldo Torre\*

\* Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

## CASO CLÍNICO

Masculino de 64 años con diagnóstico de cirrosis hepática por virus de hepatitis C establecido hace cinco años. Acude regularmente a sus consultas de seguimiento cada seis meses. En su última cita un mes previo a su ingreso al Servicio de Urgencias contaba con los siguientes estudios: Endoscopia con evidencia de dos paquetes variceales grandes sin datos de mal pronóstico, los cuales fueron ligados. Ultrasonido hepático sin evidencia de lesiones focales y con escaso líquido de ascitis. Hemoglobina en 12.3 g/dL, leucocitos en 4,300 k/dL, plaquetas 100,000 k/dL, sodio en 133 mEq/dL, potasio 4.2 mEq/dL, albúmina 3.5 g/dL, aspartato-aminotransferasa 75 UI/L, alanin-aminotransferasa 80 UI/L, gamaglutamil-transpeptidasa 123 UI/L, fosfatasa alcalina 99 UI/L, y tiempo de protrombina de 14 segundos sobre control de 12 segundos.

Es traído al Servicio de Urgencias por sus familiares debido a que lo encuentran con somnolencia excesiva e inversión del ciclo sueño vigilia. Al interrogatorio dirigido se descarta ingesta de alcohol, uso de medicamentos psicotrópicos, remedios herbales, modificaciones dietéticas o infecciones recientes.

A la exploración física presentó presión arterial media de 70 mmHg, frecuencia cardiaca en 62 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 18 por minuto y temperatura de 37 °C. La mucosa oral se encontró parcialmente hidratada, cardiopulmonar sin compromiso, con abdomen globoso a expensas de líquido de ascitis, sin rebote y con peristalsis normal. En las extremidades era evidente la marcada hipotrofia y desgaste muscular, con reflejos osteo-

tendinosos aún conservados. A la exploración neurológica se encontró un paciente orientado en persona y lugar, con desorientación en tiempo, sin compromiso de pares craneales, alteraciones motoras o sensitivas. Asterixis (xx) y rueda dentada positiva.

Se descartó totalmente cuadro infeccioso y la paracentesis diagnóstica mostró 50 PMN con cultivo negativo. Dentro de sus laboratorios iniciales sobresalió una hemoglobina de 10.1 g/dL, sodio en 130 mEq/lt, creatinina en 1.3 mg/dL, albúmina en 2.9 g/dL, con sodio urinario de 10 mEq/lt y TP 16/13 segundos. Resto de estudios dentro de parámetros normales.

Ante dicha situación se inició L-ornitina L-aspartato 3 g VO cada 8 h, espironolactona 50 mg VO c/24 h, sulfato de cinc 600 mg VO c/24 h y se restringieron los líquidos a 1,200 mL al día. La evolución fue favorable con normalización del estado neurológico, decidiendo egreso y seguimiento en la consulta.

## INTRODUCCIÓN

La encefalopatía hepática (EH) es una complicación neuropsiquiátrica potencialmente reversible que se observa en pacientes con insuficiencia hepática (aguda o crónica) y/o derivación portosistémica.<sup>1,2</sup> Alrededor de 28% de los pacientes con insuficiencia hepática crónica o cirrosis desarrollarán EH durante el transcurso de su enfermedad<sup>3</sup> y logran identificarse alteraciones neuropsiquiátricas subclínicas hasta en 84%.<sup>4</sup> Esta alta prevalencia, aunada a la creciente incidencia de enfermedades he-

páticas crónicas (i.e. hepatocarcinoma, esteatosis hepática no alcohólica) y a la mayor sobrevida asociada a terapéutica más eficiente, hacen suponer que la EH pueda llegar a convertirse en un problema frecuente en la práctica clínica y que, por lo tanto, deba ser del conocimiento de todo médico. En México, un análisis sobre la tendencia de las enfermedades hepáticas ha previsto que hacia el año 2020 existirán ~ 1.5 millones de casos de hepatopatía crónica que serán susceptibles a padecer EH. El conocimiento preciso de los fundamentos fisiopatológicos de la EH permitirá mejores abordajes preventivos y terapéuticos.

## CLASIFICACIÓN

La EH se clasifica en tres tipos:

1. Tipo A: Cuando sucede en pacientes con insuficiencia hepática aguda.
2. Tipo B: Cuando aparece en pacientes con comunicaciones (bypass) porto-sistémicas y sin enfermedad hepática.
3. Tipo C: Cuando la EH ocurre en pacientes con cirrosis hepática, independientemente de la presencia de alguna derivación porto-sistémica.<sup>5</sup> La tipo C, que es la más común, incluye a los pacientes con EH mínima.

El término encefalopatía hepática mínima (EHM) se refiere a los cambios sutiles en la función cognitiva, patrones electroencefalográficos, así como a las alteraciones a nivel de homeostasis de neurotransmisores cerebrales, flujo sanguíneo cerebral, metabolismo y equilibrio de los fluidos plasmáticos que se observan en pacientes con cirrosis, aun cuando no exista una evidencia clínica de encefalopatía hepática (EH). La ausencia clínica de EH es el punto clave en el diagnóstico de EHM y puede ser determinada mediante una valoración detallada de la historia del paciente, así como una valoración completa del estado de conciencia, cognitivo y de la función motora. Las características neurofisiológicas de la EHM parten de un desorden de la función ejecutiva, particularmente de la función selectiva y velocidad psicomotora; sin embargo, otras anormalidades también pueden observarse.<sup>4</sup>

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

La presentación clínica de la EH es diversa e incluye principalmente alteraciones a nivel de la conciencia, comportamiento, funciones cognitivas y

de coordinación neuromuscular; que pueden tener un curso oscilante con exacerbaciones y remisiones de rápida evolución. Existen cambios sutiles en la personalidad, comportamiento inusual, inversión del ciclo sueño-vigilia, disfunción en la memoria, desorientación y confusión, llegando hasta letargia, estupor y coma. Los cambios en la personalidad pueden ser tenues y sólo evidentes a los familiares o amigos del paciente. En lo referente al deterioro neuromuscular, lo más característico es un temblor en aleteo también conocido como asterixis y también pueden ocurrir alteraciones en los reflejos de estiramiento muscular y manifestaciones compatibles con daño a la vía extrapiramidal o parkinsonianos.<sup>1,6,7</sup>

## FISIOPATOLOGÍA

### Hiperamonemia

El papel patogénico del amonio en la EH se ha consolidado; las evidencias acumuladas se basan en la concentración de amonio en sangre arterial que aparece frecuentemente elevada en pacientes con diferentes grados de EH, encontrando en algunos estudios correlación entre los niveles de amonio y gravedad de la EH.<sup>8</sup> Por otro lado, en más de la mitad de los pacientes cirróticos sin EH se encuentra hiperamonemia, siendo explicadas estas discrepancias por dos motivos:

1. Factores que influyen en la determinación de la amoniemia como tabaquismo, cifras altas de GGT, uso de diuréticos, hipopotasemia, pH urinario y pH sanguíneo, junto con el tiempo que transcurre desde la extracción de la muestra hasta la determinación.<sup>9</sup>
2. Factores que modulan la extracción cerebral de amonio y su neurotoxicidad (ej. permeabilidad de la barrera hematoencefálica, tiempo de contacto del flujo sanguíneo con la barrera hematoencefálica, saturación de glutamina sintetasa a nivel astrocitario, edema astrocitario de bajo grado).

El 11-20%<sup>10</sup> del amonio circulante pasa al cerebro a través de la BHE. La concentración de amonio en el cerebro suele ser el doble que en sangre en controles sanos, mientras que en pacientes con cirrosis, el cociente amonio cerebral/amonio plasmático está aumentado, siendo de aproximadamente cuatro veces superior el amonio en cerebro.<sup>11</sup> El paso del amonio desde la sangre hasta el cerebro a través de la BHE depende de:

Cuadro 1. Efectos de la hiperamonemia.

- 
- Disminución en la expresión de la proteína ácida fibrilar glial.
  - Aumento en la permeabilidad mitocondrial.
  - Sobre-expresión de RPBZ.
  - Síntesis de neuroesteroides.
  - Modulación del receptor GABA.
  - Disminución en la captación glutaminérgica sináptica.
  - Incremento en glutamina cerebral.
  - Incremento en la síntesis de ON.
  - Sobre-expresión de acuaporina IV.
- 

- pH, estando aumentado en situaciones de alcalosis.
- Flujo cerebral, de forma que cuando éste disminuye se produce un mayor tiempo de contacto y una mayor difusión.
- Permeabilidad de la BHE.

Por otro lado, en estudios neuropatológicos se ha detectado la presencia de astrocitosis tipo II (tipo Alzheimer), tanto en cerebros de pacientes con EH tipo C,<sup>12</sup> como en cultivos de astrocitos expuestos a amonio.<sup>13</sup> Se acepta que la hiperamonemia cerebral induce cambios estructurales en el astrocito, de forma que éste adquiere la morfología característica de los astrocitos Alzheimer tipo II, los cuales se caracterizan por un núcleo pálido, con nucleolo prominente y cromatina rechazada.

La hiperamonemia está implicada en la sobre-expresión de genes como la acuaporina IV, en el aumento en la permeabilidad mitocondrial, sobre-expresión de los receptores periféricos de benzodiazepinas y disminución en la expresión de la proteína ácida fibrilar glial, elementos todos ellos implicados en el desarrollo de edema cerebral de bajo grado (Cuadro 1). Por último, ciertos componentes de la respuesta inflamatoria sistémica como factor de necrosis tumoral, IL-6, e IL 1- $\beta$  pueden potenciar el efecto neurotóxico del amonio,<sup>14</sup> pudiendo también la hiperamonemia inducir la síntesis de óxido nítrico intraneuronal que, a su vez, puede bloquear la única vía de detoxificación del amonio a nivel astrocitario y perpetuar su efecto tóxico.<sup>15</sup>

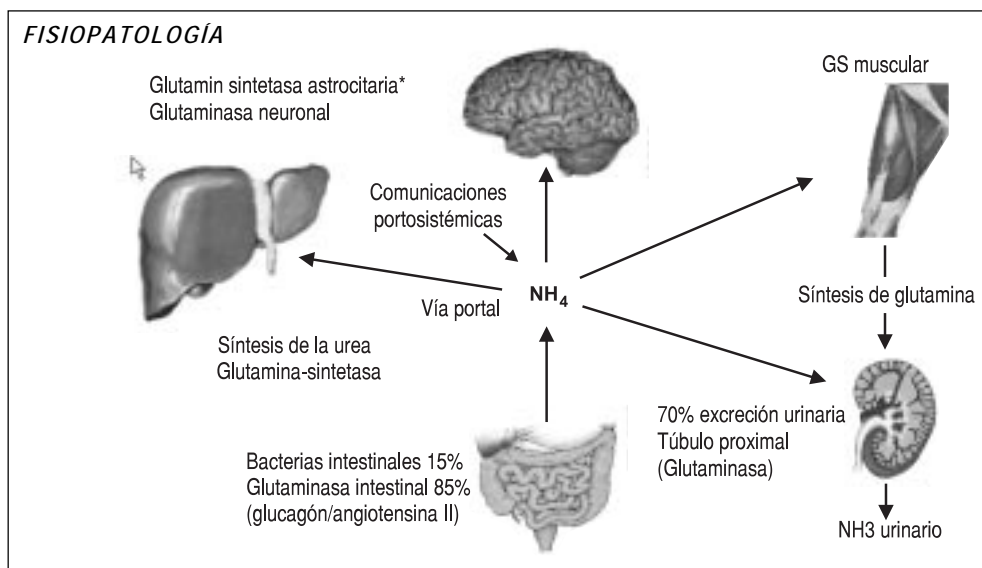
### Amoniagénesis

El metabolismo del amonio depende de tres reacciones metabólicas: el ciclo de la urea, que permite la eliminación del amonio mediante la síntesis de urea, la síntesis de glutamina por acción de la glutamina sintetasa, y la deaminación de la glutami-

na por la actividad de la glutaminasa intestinal. La fuente principal del amonio es el intestino delgado. Inicialmente se aceptaba que la mayor parte del amonio se producía a partir del desdoblamiento de productos nitrogenados a través de las bacterias colónicas.<sup>16</sup> Actualmente se sabe que el amonio se genera básicamente en el intestino delgado y es producido a partir de la deaminación de la glutamina, siendo el colon responsable de 10 a 15% del amonio generado.<sup>17</sup> La enzima fundamental en el desdoblamiento de la glutamina es la glutaminasa mitocondrial fosfato-dependiente. Esta enzima se encuentra elevada cuatro veces en los pacientes con cirrosis hepática en comparación con sujetos sanos, situación favorecida por la hiper glucagonemia generada principalmente en la circulación esplácnica y los corto-circuitos portosistémicos,<sup>18</sup> correlacionando los niveles enzimáticos con la presencia de encefalopatía hepática mínima (EHM).<sup>19</sup>

El amonio producido en el intestino alcanza el hígado por vía portal y es detoxificado mediante el ciclo de la urea, cuyas enzimas se localizan en los hepatocitos periportales. Es la vía metabólica más eficaz, ya que retira más de 80% del amonio portal y no consume energía. En caso necesario, el amonio es metabolizado hacia la síntesis de la glutamina mediante la actividad de la glutamina-sintetasa localizada en los hepatocitos pericentrales. En la cirrosis hepática la capacidad de síntesis de urea disminuye en forma paralela a la función hepática, situación ante la cual el músculo juega un papel fundamental en la detoxificación del amonio, siendo incluso una vía más eficaz que el hígado, liberando el músculo poca glutamina, extrayendo la mayor parte del amonio arterial y permaneciendo como reserva de amonio no tóxico.<sup>20</sup>

El riñón posee, al igual que el intestino, actividad glutaminasa, por lo que produce amonio derivado de la deaminación de la glutamina. En condiciones normales un tercio de este amonio es eliminado por la orina, mientras que los restantes dos tercios pasan a la circulación sistémica. En situaciones de hiperamonemia el cociente se invierte. La amoniagénesis renal producida básicamente por la deaminación de la glutamina en el túbulo proximal, depende de la actividad de glutaminasa, de la concentración de glutamina en el túbulo proximal y del flujo luminal.<sup>21</sup> Así también, el metabolismo del amonio y la glutamina a nivel renal parece estar regulado por el equilibrio ácido-base, flujo renal y niveles plasmáticos de angiotensina II,<sup>22</sup> de manera que las alteraciones hemodinámicas del síndrome de hipertensión



*Figura 1. Fisiopatología de la detoxificación del amonio en el cirrótico.*

portal están implicadas en la amoniagénesis renal y por ello en la EH (Figura 1).

A nivel cerebral la principal ruta de detoxificación del amonio es mediante la incorporación de glutamato para formar glutamina, reacción catalizada por la glutamina sintetasa, localizada exclusivamente en los astrocitos,<sup>23</sup> mientras que un pequeño porcentaje de amonio es metabolizado por vía de la aminación reductiva del 2-oxoglutarato a glutamato. La acumulación de amonio en el cerebro provoca una serie de cambios neuroquímicos que son responsables, al menos en parte, de las alteraciones neuropsiquiátricas presentes en la EH.

### Manganeso

El manganeso es un elemento cuyos niveles se incrementan en pacientes con cirrosis y derivación portosistémica y está involucrado en la fisiopatología de la EH. Su depósito en los ganglios basales es responsable de la aparición de una señal hiperintensa en la fase T1 de la IRM cerebral y se ha asociado al desarrollo de signos extrapiramidales en pacientes con cirrosis hepática. Se sabe que el manganeso afecta la neurotransmisión al generar alteraciones en el transporte neuronal de glutamato y menor remoción por los astrocitos,<sup>24,25</sup> por lo que, dada su neurotoxicidad, parece ser también responsable de una parte del espectro de manifestaciones clínicas en la EH.

### Respuesta inflamatoria sistémica (RIS)

La existencia de respuesta inflamatoria sistémica provoca un empeoramiento de la EH. La RIS se ca-

racteriza por la presencia de al menos dos de los siguientes parámetros:<sup>26</sup> fiebre (> 38 °C) o hipotermia (< 36 °C), taquicardia (> 90 rcm), taquipnea (> 20 rpm), hipocapnia (< 32 mmHg) o leucocitosis (> 12.000). Las citocinas liberadas pueden alcanzar el cerebro e interactuar con sus receptores en las células endoteliales o generarse en el propio astrocito. La interleucina 1 $\beta$ , secretada por los astrocitos, provoca un aumento en la liberación de óxido nítrico, radicales libres y de prostaglandinas, que son elementos que favorecen la neurotoxicidad por amonio. Estas citocinas modulan también la neurotransmisión glutaminérgica, inhibiendo la recaptura astrocítica de glutamato, impidiendo la detoxificación de amonio.<sup>27</sup> Por su parte, el FNT (factor de necrosis tumoral) modifica el flujo sanguíneo cerebral y, a su vez, puede inducir edema astrocitario.<sup>28</sup>

### Alteraciones en la neurotransmisión

Las concentraciones elevadas de amonio activan los receptores GABA A (ácido gaba-aminobutírico) mediante un aumento en la afinidad del receptor al GABA, un incremento de los sitios de unión selectivos al GABA y agonistas de benzodiazepinas, disminución de la captación e incremento en la liberación del GABA por el astrocito y, por último, sobre-regulación de los receptores periféricos de benzodiazepinas en el astrocito, lo cual lleva a un aumento en la síntesis y liberación de agonistas neuroesteroideos del complejo receptor GABA A, por lo cual directa e indirectamente el amonio tiene el potencial de incrementar la neurotransmisión inhibitoria a través del GABA, manifes-

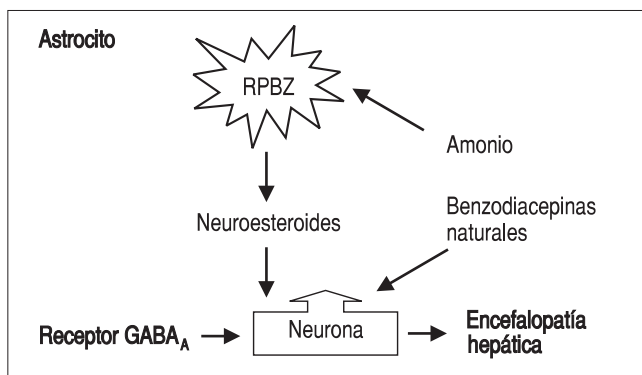


Figura 2. Neurotransmisión gabaérgica en la encefalopatía hepática.

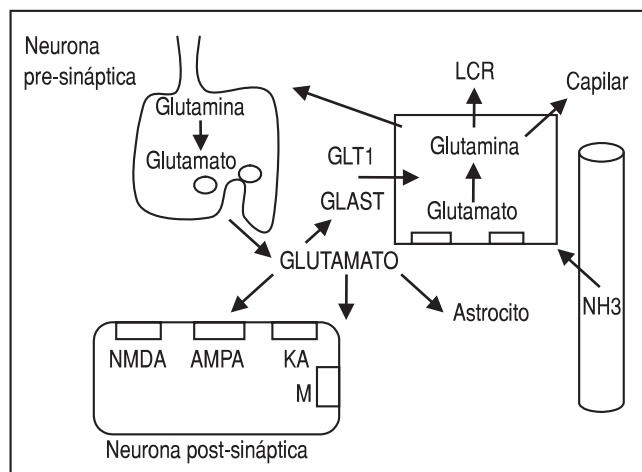


Figura 3. Ciclo glutamato-glutamina en encefalopatía hepática.

tando clínicamente deterioros cognitivos y motores en los estadios iniciales de la EH<sup>29</sup> (Figura 2).

Los receptores periféricos de benzodiazepinas son proteínas hetero-oligoméricas localizadas en la membrana mitocondrial de las glándulas suprarrenales, riñón y astrocito, y su sobre-regulación lleva a la liberación de neuroesteroides, que a su vez se unen a sitios en el complejo receptor GABA A distintos de los sitios de unión de benzodiazepinas y barbituratos.<sup>30</sup>

El glutamato, que es el principal neurotransmisor excitatorio, también muestra alteraciones condicionadas por la hiperamonemia. En estados agudos se presenta una disminución del transportador GLT-1 de glutamato astrocitario, así como una menor expresión del transportador GLAST, lo cual da lugar a un incremento del glutamato extracelular y sobre-estimulación de la expresión neuronal de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). En la exposición crónica del amoníaco también se ha

comprobado una reducción de la afinidad por la captación del glutamato, pero confinada en gran medida al cerebelo y sin ser resultado de una pérdida de los sitios en el transportador de glutamato, sino por disfunción astroglial evidente en la EH crónica<sup>31</sup> (Figura 3).

La expresión de MAO-A (monoamino-oxidasa) se encuentra aumentada en pacientes con EH. Esta enzima se localiza en la membrana externa mitocondrial de las neuronas monoaminérgicas y es la encargada de metabolizar la serotonina a 5 hidroxindol acético. Un aumento en su actividad deteriora la neurotransmisión serotoninérgica, especulando que esta alteración puede ser la responsable de la alteración del ritmo del sueño y de las modificaciones en la conducta.<sup>32</sup>

### Teoría de los falsos neurotransmisores y otras neurotoxinas

La hipótesis de los "falsos neurotransmisores" (octopamina, feniletanolamina), mercaptanos, ácidos grasos de cadena corta o el GABA producido a nivel intestinal han ido sumando datos en contra a lo largo de los últimos años, de forma que no se aceptan en el momento actual como eventos patogénicos en la EH.

### MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO PARA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

El diagnóstico de la encefalopatía evidente es clínico, debiendo siempre descartar causas centrales o neurológicas que condicionen síndromes semejantes. Si estos datos son negativos y el paciente persiste con déficit neurológico entonces el diagnóstico de encefalopatía hepática tipo C es hecho y la clasificación de West Heaven es utilizada para establecer la gravedad de la misma.

### Diagnóstico de la encefalopatía hepática mínima

El diagnóstico de EHM ha sido un área de intensas investigaciones durante las dos últimas décadas. Las pruebas diagnósticas empleadas para la detección de EHM incluyen valoraciones neuropsicológicas y electroencefalográficas. La alteración más temprana en el estado mental puede ser detectada por las pruebas neuropsicológicas, pero estas pruebas pueden ser influidas por la edad, educación, antecedentes socioculturales y repetición de las pruebas.<sup>33-35</sup>

Para el diagnóstico, debemos hacer un énfasis en el examen y búsqueda de cambios sutiles en la vida

diaria, como una disminución en el nivel de energía, alteraciones en el ciclo sueño vigilia, deterioro cognitivo, estado de conciencia o de la función motora. Por lo tanto, en el examen del estado mental, deberá haber una evaluación cuidadosa del estado de conciencia, atención y capacidad de cooperación con el examinador, la velocidad con la que las tareas son completadas y el efecto sobre las actividades de la vida diaria. El examen neurológico generalmente es normal, los nervios craneales son normales; sin embargo, la disartria e hipomimia pueden estar presentes. Suele ser necesario el examen minucioso para observar movimientos anormales como tremor o asterixis. Anormalidades sutiles pueden ser evidentes en el examen motor como son el incremento del tono muscular, reducción de la velocidad de respuesta o movimientos alternantes torpes, ataxia e incremento en los reflejos tendinosos profundos, así como disminución de los reflejos posturales. Ante la evidencia de una focalización, se deberá descartar otro diagnóstico. Un examen neurológico exhaustivo que valore la conciencia, la orientación, función cognitiva, así como la función motora y sensitiva de forma conjunta con el conocimiento de los antecedentes del paciente son necesarios para llegar al diagnóstico de encefalopatía hepática. Un punto importante es que deberá establecerse de forma previa la ausencia de enfermedades neurológicas asociadas.

Teniendo en cuenta lo anteriormente comentado, ahora comprendemos que es necesario el desarrollo de pruebas neuropsicológicas para el diagnóstico de EHM. A este respecto se han desarrollado numerosos estudios para caracterizar el perfil neuropsicológico y la prevalencia de déficit cognitivo en pacientes con cirrosis. Actualmente estas pruebas consisten en la aplicación de una serie de baterías neuropsiquiátricas cortas con énfasis en la detección de dominios frecuentemente anormales como la atención y desempeño psicomotor. Las pruebas comúnmente empleadas como la TMT (Trail Making Test) parte A y B, la prueba de símbolos digitales, diseño en bloques y tiempo de reacción óptimo.<sup>34</sup> En el contexto de repetir las pruebas un factor a controlar es el aprendizaje de los efectos por parte del paciente.

Otra forma de diagnosticar EHM es mediante pruebas computarizadas que valoran diferentes funciones neuropsicológicas. La mayoría de las pruebas valoran la velocidad de procesamiento mental (tiempo de reacción) y la exactitud; sin embargo, varios dominios cognitivos pueden ser evaluados.<sup>36</sup> La prueba de luz oscilante (flicker) es una de estas pruebas, la cual recientemente ha sido propuesta como método para cuantificar la encefalopatía de bajo grado,<sup>37</sup> dada su

capacidad para valorar el grado de vigilia. Las evaluaciones iniciales han mostrado *correlación* entre el índice dado por la prueba de flicker y la severidad de la encefalopatía. La capacidad de discriminar la luz oscilante se encuentra alterada en los pacientes con cirrosis aun en ausencia de encefalopatía hepática,<sup>38</sup> lo anterior puede reflejar cambios en la función retiniana, o bien, cambios en el área cortical visual, los cuales pudieran estar relacionados con la presencia de encefalopatía hepática mínima; sin embargo, otras variables confusoras deberán considerarse.

Otras pruebas para el diagnóstico de EHM son el electroencefalograma y los potenciales evocados (PE). La electrogénesis neuronal está influida por un sin número de factores, incluyendo la presencia de toxinas circulantes, desbalance de electrolitos y cambios en el sistema metabólico nutricional.<sup>39</sup> No es de sorprender, por lo tanto, que alteraciones en el electroencefalograma y los PE se detecten en pacientes con cirrosis que no presentan alteraciones clínicas evidentes de encefalopatía hepática, en dichos pacientes la electroencefalografía puede mostrar difusión fronto-central de actividad  $\alpha$  y  $\beta_2$ ,<sup>40</sup> el ritmo alfa puede estar disminuido en frecuencia y puede ser inestable y distribuido en ondas aleatorias en el rango  $\theta$  sobre ambos hemisferios; raramente anomalías más severas comprenden una disminución difusa de la actividad electroencefalográfica de base en el rango  $\delta$ .<sup>41</sup> El análisis EEG espectral ha mostrado un incremento en el poder relativo de la actividad  $\theta$  o un decremento en la frecuencia media de dominio de las derivaciones posteriores en 15-39% de los pacientes con cirrosis que no tienen evidencia clínica de encefalopatía.<sup>1</sup> En estos casos, en ausencia de otras causas de las alteraciones observadas en el EEG, se asume que son secundarias a EHM, ya que éstas se correlacionan fuertemente con los niveles plasmáticos de amonio y otros marcadores de disfunción hepática.

Los potenciales evocados representan la respuesta eléctrica que aumenta en relación a estímulos (PE exógenos), o bien, a tareas cognitivas pasivas o activas (PE endógenos). Los PE visuales por un destello, respuesta acústica de tallo cerebral, y potenciales evocados somatosensoriales han sido utilizados en el estudio de la EHM. En estos pacientes un retraso en la conducción de estímulos a nivel del tallo cerebral se ha identificado con la utilización de potenciales evocados auditivos y de la conducción central utilizando PE somatosensoriales. Sin embargo, estos cambios no son específicos, ya que condiciones como el consumo de alcohol o la presencia de diabetes<sup>42</sup> podrían condicionar variables confusoras en pacientes con ci-

rrosis. Adicionalmente no se ha podido identificar una relación entre la conducción retardada a nivel de tallo cerebral y el grado de disfunción hepática o progreso crónico de la enfermedad hepática.

Los PE endógenos, en principio reflejan mejor la presencia de EHM, ya que reflejan fenómenos cognitivos, más que estímulos de conducción. De los PE endógenos sólo el P300 ha sido estudiado en pacientes con cirrosis y ausencia de evidencia clínica de encefalopatía. La amplitud de P300 se considera el reflejo de la cantidad de atención que el paciente dedica a una tarea; la latencia es considerada el reflejo de la velocidad para la clasificación de estímulos antes que se ha iniciado un mecanismo de selección de respuesta. Saxena, *et al.*<sup>43</sup> mostraron que la onda P300, provocada por un paradigma activo, se encontró alterada en 20 a 80% de los pacientes cirróticos que tenían evidencia clínica de encefalopatía hepática. Ellos también demostraron, en un estudio de seguimiento, que los cambios en la latencia del P300 puede predecir la ocurrencia de encefalopatía hepática.<sup>44</sup>

## IMAGEN PARA ENCEFALOPATÍA CLÍNICAMENTE EVIDENTE

### Neuroimagen

Los avances en neuroimagen y técnicas de espectroscopia continúan abriendo nuevas líneas de investigación en los mecanismos fisiopatogénicos de la EH, entre estas pruebas de imagen tenemos las siguientes.

### Resonancia magnética

El 80% de los pacientes cirróticos muestran hiperintensidad bilateral de los ganglios basales en T<sub>1</sub>,<sup>45</sup> siendo el globo pálido la estructura mayormente comprometida por esta hiperintensidad, un fenómeno que ha sido atribuido al depósito de manganeso. El manganeso es conocido que puede ser neurotóxico y depende de una eliminación hepatobiliar efectiva para su eliminación. El manganeso es tóxico para las neuronas y los astrocitos, particularmente las neuronas dopaminérgicas, estableciendo que los signos parkinsonianos en los pacientes cirróticos que muestran señales de hiperintensidad en globo pálido son secundarios a disfunción de los ganglios basales por toxicidad directa del manganeso.<sup>45</sup>

La valoración del edema cerebral de bajo grado ha sido descrita mediante la utilización de coeficiente de transferencia magnética (MTR) y técnicas FLAIR, encontrando no sólo edema cerebral a nivel astrocitario,

sino a lo largo del tracto córtico-espinal, lo cual posiblemente corresponde a edema perineuronal astrocítico y con la normalización tiempo dependiente del edema una vez que el paciente ha sido trasplantado.<sup>46</sup>

### Espectroscopia

En vivo la espectroscopia da importante información sobre el metabolismo cerebral. El patrón característico de la espectroscopia en los pacientes cirróticos consiste en reducción de señal atribuida a mio-inositol y colina, con un incremento en la señal de la glutamina.<sup>47</sup> Esta anomalía se correlaciona con la severidad de la EH en los pacientes cirróticos tratados con TIPS. La glutamina es el producto de la detoxificación del amonio a nivel cerebral. Consecuentemente, los hallazgos de un incremento importante de la glutamina cerebral son consistentes con la exposición cerebral a concentraciones elevadas de amonio en la insuficiencia hepática crónica. Tanto la glutamina como el mio-inositol son osmoefectores en el sistema nervioso central. Ante esto se ha sugerido que las alteraciones en la intensidad de señal en la espectroresonancia representan cambios en la hidratación celular y volumen celular, pudiendo explicar un incremento en el contenido de agua cerebral de estos pacientes el patrón edematoso observado en el tracto córtico-espinal mediante MTR o FLAIR.<sup>48</sup>

### Tomografía por emisión de positrones (PET)

Varios marcadores han sido usados en el estudio de la EH, la <sup>18</sup>F-fluorodesoxiglucosa (en estudios de metabolismo de la glucosa cerebral), <sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>O (flujo sanguíneo cerebral), <sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> (captación y metabolismo de amonio cerebral), y <sup>11</sup>C-ligandos (neuro-receptores).

Usando fluorodesoxiglucosa se ha demostrado una disminución de la utilización de la glucosa en regiones corticales selectivas (cíngulo anterior) en pacientes cirróticos en EH moderada.<sup>49</sup> Esta estructura cerebral se sabe está implicada en el sistema de atención, en la percepción del estímulo visual y la respuesta a ese estímulo. No es de sorprender, por lo tanto, una correlación importante entre las zonas del cíngulo anterior con poca captación de glucosa y los resultados en las pruebas neuropsicológicas (trail making y digit symbol).

Las mediciones del flujo sanguíneo cerebral usando <sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>O muestran una redistribución del flujo sanguíneo de las regiones corticales hacia estructuras como tálamo e hipocampo, resultando en modificacio-

nes regionales de la función de los neurotransmisores.<sup>50</sup>

Por su parte, el metabolismo del amonio usando  $^{13}\text{N-NH}_3$  ha comprobado rangos incrementados de la captación y metabolismo de amonio cerebral.<sup>50</sup> Se ha demostrado metabolismo de amonio mayor en los pacientes con EH comparado con aquellos que no la presentan, confirmando también mayor área de superficie de permeabilidad.

### **Diagnóstico mediante resonancia magnética y tomografía por emisión de positrones de EHM**

La espectroscopia por resonancia magnética (ERM) se ha considerado recientemente como una herramienta diagnóstica de encefalopatía hepática.<sup>51</sup> Estudios recientes han investigado cambios en ERM en la corteza visual, materia blanca occipital, región parietal y ganglios basales, observándose un incremento substancial de concentraciones de glutamato y una disminución de las concentraciones de inositol y colina en pacientes con síntomas de encefalopatía hepática.<sup>52</sup> Se ha hipotetizado que los efectos metabólicos (predominantemente la hiperamonemia), los cuales ocurren de forma repetida durante el curso de la cirrosis hepática, condicionan una disfunción astrogliar, en particular asociada a la alteración en el metabolismo de glutamato-glutamina. Otros pacientes han demostrado un deterioro progresivo del desempeño neuropsicológico, aun en ausencia de aumento de los niveles de amonio. Recientemente se han demostrado diferencias particulares entre los patrones metabólicos entre la materia blanca y gris asociado a déficit visuales y motores en pacientes con EHM, lo que sugiere que la ERM podría ser considerada de utilidad en el diagnóstico de EHM.<sup>53</sup>

La tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT) y tomografía por emisión de positrones (PET) han mostrado alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr) y metabolismo de glucosa en pacientes con cirrosis.<sup>54,55</sup> También se han encontrado diferencias regionales en cuanto a la reducción del FSCr (15% en lóbulo frontal, 12% en lóbulo parietal y 10% en los lóbulos temporales y occipitales). En el caso de EHM una reducción significativa se ha observado en el FSCr a nivel de los lóbulos frontales y parietales. Las porciones de la corteza en el área premotora y áreas parietales en el área derecha de la región del cíngulo bilateral forman un centro de integración de la atención, capacidades analíticas y de respuesta que se encuentran afecta-

dos en EHM.<sup>56</sup> La organización interna de la región del cíngulo anterior muestra bandas de células alternantes con conexiones hacia la corteza frontal dorsolateral en las regiones bifrontales y biparietales, especialmente en el hemisferio derecho, en pacientes cirróticos antes de que una alteración cognitiva se vuelva aparente. Sin embargo, la reducción en FSCr en la región anterior del giro del cíngulo puede ser más importante antes de que la disfunción cognitiva se desarrolle en pacientes con EHM.

Otro estudio mostró que los pacientes con EHM tienen una reducción en FSCr en los ganglios basales derechos y regiones fronto-temporales bilaterales,<sup>57</sup> sugiriendo que el amonio puede ser el responsable de la disfunción cerebral por un aumento de la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica al amonio.<sup>58,59</sup>

### **Expectativas en México**

En el año 2000, las enfermedades hepáticas crónicas eran la quinta causa de muerte en México. Más importante aún, fueron la segunda causa de muerte entre gente de 35 y 55 años. La transición epidemiológica de las enfermedades hepáticas crónicas es evidente en México; para el año 2020 se estima habrá 1,498,096 personas con enfermedad hepática crónica y para el 2050 1,866,613<sup>60</sup> y, teniendo en cuenta que la EH es una complicación de la cirrosis en 25% de los casos, con tendencia a aumentar a partir de los 10 años del diagnóstico, el entender adecuadamente la fisiopatología, el conocimiento de las medidas preventivas y el abordaje terapéutico multifactorial de la EH será una prioridad encaminada a mejorar la calidad de vida en los pacientes con cirrosis.

### **CONCLUSIONES**

La encefalopatía hepática es una complicación frecuente del paciente con cirrosis hepática. El entender y profundizar en la fisiopatología de la misma, así como conocer la diversidad de pruebas diagnósticas nos permitirá un abordaje terapéutico orientado a la causa condicionante de la encefalopatía hepática, debiendo así entender el manejo de la misma como multifactorial. Por su parte, la EHM es frecuente en pacientes con cirrosis hepática y se puede observar aun en pacientes con Child A. La progresión a EH sobreagregada es directamente proporcional al grado de deterioro de la función hepática; sin embargo, el simple hecho de tener EHM condiciona una probabilidad mayor de padecer EH en comparación con aquellos pacientes que no la padecen. La



amplia prevalencia de la EHM entre pacientes con encefalopatía hepática impacta de forma adversa la calidad de vida de estos pacientes, al mismo tiempo que condiciona un riesgo para el desarrollo de actividades que requieren destreza, como es el conducir vehículos de motor. El tratamiento de la EHM a largo plazo debe ser reservado, en la actualidad, para aquellos individuos con EHM persistente en donde no se pueden identificar factores reversibles, especialmente si se verá impactada la calidad de vida del paciente.

## PREGUNTAS Y RESPUESTAS

1. Dr. Eduardo Carrillo Maravilla (Médico Adscrito a la Dirección de Medicina, INCMNSZ). Se ha mencionado que existe poca correlación entre los niveles de amonio y el grado de encefalopatía. Sin embargo, debido a las condiciones fisicoquímicas donde se encuentre, el amonio puede estar en forma de amonio como tal o en forma de amoniaco. El paciente cirrótico puede cursar con trastornos ácido-base que pudieran cambiar teóricamente la proporción de amonio/amoniaco en sangre. ¿Se puede medir el amoniaco de manera diferencial al amonio? ¿Existe algún estudio que trate de medir tanto amonio como amoniaco y los correlacione con el estado ácido-base del paciente con el nivel de encefalopatía?

Dr. Aldo Torre Delgadillo (Médico adscrito al Departamento de Gastroenterología del INCMNSZ). La medición de amonio es venosa, con alta variabilidad, no refleja adecuadamente el estado del paciente, ya que podemos tener amonios elevados sin encefalopatía hepática y viceversa. Por lo tanto, debemos recordar los tres parámetros que interfieren en el paso del amonio al Sistema Nervioso Central como el pH (mayormente en alcalosis), flujo cerebral y permeabilidad de la barrera hematoencefálica, situaciones todas ellas presentes en mayor proporción conforme avanza el daño hepático a través de alcalosis respiratoria, activación de sistemas vasoconstrictores y tiempo de contacto con la barrera hematoencefálica respectivamente, situaciones que condicionan la toxicidad del amonio.

2. Dra. Dora Corzo León (Residente de segundo año de Medicina Interna, INCMNSZ). ¿La rehabilitación en pacientes cirróticos tiene algún efecto sobre el que el paciente presente o no mejoría de la encefalopatía?

Dr. Aldo Torre Delgadillo. Es un área de interés creciente, dado que sabemos que la detoxificación

del amonio aparte del hígado se lleva a cabo mediante la glutamin sintetasa a nivel de músculo, riñón y astrocito, y de estos el mayor sistema Buffer es el músculo, por tal motivo muy probablemente en pacientes cirróticos estables en un programa de ejercicio bien llevado puede condicionar cambios interesantes como expresión *de novo* de glutamin sintetasa, así como descenso en las citocinas inflamatorias que perpetúan el daño muscular.

3. Dra. Tamara Sáenz Solís (Residente de cuarto año de Medicina Interna, INCMNSZ). Ahora que mencionaba usted lo de la dieta, que ya no es tan restringida en proteínas, muchos pacientes cuando llegan a urgencias, nosotros atribuimos frecuentemente la encefalopatía hepática a transgresión dietética. ¿Qué tanto peso podemos darle nosotros a la transgresión dietética para poder asociarla al descontrol que trae en ese momento el paciente?

Dr. Aldo Torre Delgadillo. Siempre que un paciente cirrótico acude al Servicio de Urgencias con encefalopatía hepática hay que descartar causas secundarias de la misma como sangrado, infección, hiponatremia, hipercalemia, ingesta de medicamentos, deshidratación y, entre ellos, modificaciones en la dieta, lo cual debe uno interrogar tanto al familiar como al mismo paciente para poder darle un peso a esta situación como desencadenante de la encefalopatía y verificar si ha abusado en la ingesta de proteínas animales, no vegetales que son las que nos permiten aumentar la ingesta proteica en los pacientes sin riesgo.

## REFERENCIAS

1. Torre A, Terra C, Arroyo V. Encefalopatía porto-sistémica: Patogénesis y nuevos tratamientos. En: Uribe ME, Florencia VV (eds.). Problemas Clínicos en Hepatología. México: Editorial Masson Doyma; 2005, p. 153-66.
2. Quero-Guillen JC, Herrerías-Gutiérrez JM. Diagnostic methods in hepatic encephalopathy. *Clin Chim Acta* 2006; 365: 1-8.
3. Lizardi-Cervera JL, Almeda P, Guevara L. Hepatic encephalopathy: a review. *Ann Hepatol* 2003; 2: 122-30.
4. Torre-Delgadillo A, Guerrero-Hernández I, Uribe M. Encefalopatía hepática: características, diagnóstico e implicaciones clínicas. *Rev Gastroenterol Mex* 2006; 71: 63-70.
5. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy. Definition, nomenclature, diagnosis and quantification: final report of the working party at the 11<sup>th</sup> World Congresses of Gastroenterology. Viena, 1998. *Hepatology* 2002; 35: 716-21.
6. Quero JC, Schalm S. Subclinical hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 321-8.
7. Dhiman RH, Saraswat VA, Verma M, et al. Figure connection test: a universal test for assessment of mental state. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10: 14-23.

8. Ong JP, Aggarwal A, Krieger D, et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am J Med* 2003; 114: 188-93.
9. Yurdaydin C. Blood ammonia determination in cirrhosis: still confusing after all these years? *Hepatology* 2003; 38: 1307-10.
10. Alman RW, Ehrmantraut WR, Fazekas JF, et al. Cerebral metabolism in hepatic insufficiency. *Am J Med* 1956; 21: 843-9.
11. Lockwood AH, Yap EW, Wong WH. Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; 11: 337-41.
12. Norenberg MD. The role of astrocytes in hepatic encephalopathy. *Neurochem Pathol* 1987; 6: 13-33.
13. Gregorios JB, Mozes LW, Norenberg MD. Morphologic effects of ammonia on primary astrocytes cultures. Electron microscopic studies. *J Neuropathol Exp Neurol* 1985; 44: 404-14.
14. Shawcross D, Deutz NEP, Olde Damink SWN, et al. Hepatic encephalopathy in liver failure. A multiorgan perspective. In: Arroyo V, Forns X, García Pagan JC, Rodés J (eds.). *Progress in the treatment of liver diseases*; 2005, p. 51-60.
15. Romero MG, Bautista JD, Grande L, et al. Nuevos conceptos en la fisiopatología de la encefalopatía hepática y perspectivas terapéuticas. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27(Suppl. 1): 40-8.
16. Wolpert E, Phillips SF, Summerskill WH. Ammonia production in the human colon. Effects of cleasing, neomycin and acetohydroxamic acid. *N Engl J Med* 1970; 283: 159-64.
17. Olde Dammik SW, Jalan R, Redhead DN, et al. Interorgan ammonia and amino acid metabolism in metabolically stable patients with cirrhosis and TIPS. *Hepatology* 2002; 36: 1163-71.
18. Romero-Gómez M, Grande L, Camacho I, et al. Altered response to oral glutamine challenge as prognostic factor for overt episodes in patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2002; 37: 781-7.
19. Grande L, Ramos Guerrero R, Collantes de Terán L, et al. Actividad glutaminasa mitocondrial del enterocito en la encefalopatía hepática incipiente. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26(Suppl. 2): 67.
20. Lockwood AH, McDonald JM, Reiman RE, et al. The dynamics of ammonia metabolism in man. Effects of liver disease and hyperammonemia. *J Clin Invest* 1979; 63: 449-60.
21. Good DW, DuBose TD Jr. Ammonia transport by early and late proximal convoluted tubule of rat. *J Clin Invest* 1987; 79: 684-91.
22. Hamm LL, Simon EE. Ammonia transport in the proximal tubule. *Miner Electrolyte Metab* 1990; 16: 283-90.
23. Norenberg MD, Martínez-Hernández A. Fine structural localization of glutamine synthetase in astrocytes of rat brain. *Brain Res* 1979; 161: 303-10.
24. Stewart CA, Cerhan J. Hepatic encephalopathy: a dynamic or static condition. *Metab Brain Dis* 2005; 20: 193-204.
25. Vaquero J, Butterworth RF. The brain glutamate system in liver failure. *J Neurochem* 2006; 98: 661-9.
26. Muckart DJ, Bhagwanjee S. Definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. *Crit Care Med* 1997; 25: 1789-95.
27. Hu S, Sheng WS, Ehrlich LC, et al. Cytokine effect on glutamate uptake by human astrocytes. *Neuroimmunomodulation* 2000; 7: 153-9.
28. Bender AS, Rivera IV, Norenberg MD. Tumor necrosis factor induces astrocyte swelling. *Trans Am Neurochem* 1992; 23: 113.
29. Jones EA. Ammonia the GABA neurotransmitter system, and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2002; 17: 275-81.
30. Lambert JJ, Belelli D, Hill-Venning C, et al. Neurosteroids and GABA A receptor function. *Trends Pharmacol Sci* 1995; 16: 295-303.
31. Butterworth RF. Glutamate transporters in hyperammonemia. *Neurochem Intern* 2002; 41: 81-5.
32. Butterworth RF. Neurotransmitter dysfunction in hepatic encephalopathy: new approaches and new findings. *Metab Brain Dis* 2001; 16: 55-65.
33. Weissenborn K, Ruckert N, Hecker H, et al. The number connection test A and B interindividual variability and use for the assessment of early hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 1998; 28: 646-53.
34. Conn HO. Trailmaking and number connection tests in the assessment of mental state in portal systemic encephalopathy. *Am J Dig Dis* 1977; 22: 541-50.
35. Weissenborn K, Ennen JC, Rückert N, et al. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001; 34: 768-73.
36. Amodio P, Marchetti P, del Piccolo F, et al. Study on the Sternberg paradigm in cirrhotic patients without hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1998; 13: 159-72.
37. Kircheis G, Fleig WE, Gortelmeyer R, et al. Assessment of low grade encephalopathy: a critical analysis. *J Hepatol* 2007; 47(5): 642-50.
38. Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, et al. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2002; 35(2): 357-66.
39. Niedermeyer E. Metabolic central nervous system disorders. In: Niedermeyer E, Lopes Da Silva F (eds.). *Electroencephalography. Basis Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. 4th Ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1994, p. 416-31.
40. Kullmann F, Hollerbach S, Holstege A, et al. Subclinical hepatic encephalopathy: The diagnostic value of evoked potentials. *J Hepatol* 1995; 22(1): 101-10.
41. Amodio P, Marchetti P, DelPiccolo F, et al. Spectral versus visual EEG analysis in mild hepatic encephalopathy. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 1334-44.
42. Amodio P, del Piccolo F, Pettenu E, et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2001; 35: 37-45.
43. Saxena N, Bathia M, Joshi YK, et al. Auditory P300 event related potentials and number connection test for the diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. A follow up study. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 322-7.
44. Lookwood AH, Weissenborn K, Butterworth RF. An image of the brain in patient with liver disease. *Curr Opin Neurol* 1997; 10: 525-33.
45. Spahr L, Vingerhoets F, Lazayras F, et al. Magnetic resonance imaging and proton spectroscopic alterations correlate with parkinsonian signs in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2000; 119: 774-81.
46. Rovira A, Córdoba J, Sanpedro F, et al. Normalization of T2 signal abnormalities in hemispheric white matter with liver transplant. *Neurology* 2002; 59: 335-41.
47. Seery JP, Taylor-Robinson S. The application of magnetic resonance spectroscopy to the study of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 1996; 25: 988-98.
48. Butterworth RF. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: new insights from neuroimaging and molecular studies. *J Hepatol* 2003; 39: 278-85.
49. Lookwood AH, Weissenborn K, Bokemeyer M, et al. Correlation between cerebral glucose metabolism and neuropsychological tests performance in non-alcoholic cirrhotics. *Metab Brain Dis* 2002; 17: 29-40.
50. Dam M, Burra P, Tendaschi U, et al. Regional cerebral blood flow changes in patients with cirrhosis assessed with <sup>99m</sup>Tc-HM-PAQ single photon emission computed tomography: effect of liver transplantation. *J Hepatol* 1998; 29: 78-84.

51. Ross BD, Danielsen ER, Blum S. Proton magnetic resonance spectroscopy: the new gold standard for diagnosis of clinical and subclinical hepatic encephalopathy? *Dig Dis* 1996; 14(Suppl. 1): 30-9.
52. Ross BD, Jacobson S, Villamil F, et al. Subclinical hepatic encephalopathy: proton MR-spectroscopic abnormalities. *Radiology* 1994; 193: 457-63.
53. Mechtcheriakov S, Shocke M, Kugener A, et al. Chemical shift magnetic resonance spectroscopy of congregate grey matter in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Neuroradiology* 2005; 47: 27-34.
54. Weissenborn K, Heidenreich S, Giewekemeyer K, et al. Memory function in early hepatic encephalopathy. *J of Hepatol* 2003; 39: 320-5.
55. Catafau AM, Kulieseovsky J, Berna L, et al. Relationship between cerebral perfusion in frontal-limbic-basal ganglia circuits and neuropsychologic impairment in patients with subclinical hepatic encephalopathy. *J Nucl Med* 2000; 41: 405-10.
56. Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Ann Rev Neurosci* 1990; 13: 25-42.
57. Posner MI. Attention in cognitive neuroscience: An overview In: Gazzaniga MS. The cognitive neuroscience. Cambridge Massachusetts; MIT Press; 1995, p. 615-24.
58. Trzepacz PT, Tarter RE, Shah A, et al. SPECT scan and cognitive findings in subclinical hepatic encephalopathy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994; 6: 170-5.
59. Lockwood AH, Murphy BW, Donnelly KZ, et al. Positron emission tomographic localization of abnormalities of brain metabolism in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1993; 18: 1061-8.
60. Méndez-Sánchez N, Villa, Chávez-Tapia N, et al. Trends in liver prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. *Annals of Hepatology* 2005; 4(1): 52-5.

*Reimpresos:*

**Dr. Aldo Torre-Delgadillo**

Departamento de Gastroenterología  
 Instituto Nacional de Ciencias Médicas y  
 Nutrición Salvador Zubirán  
 Vasco de Quiroga No. 15, Tlalpan  
 Col. Sección XVI,  
 14080, México, D.F.  
 Correo electrónico: detoal@yahoo.com

*Recibido el 19 de septiembre de 2007.*

*Aceptado el 8 de julio de 2008.*