

RELACIÓN DEL AMONIO SÉRICO CON LA SEVERIDAD DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

Dra. Urdaneta Urdaneta Yllen Mariel*

*Universidad del Zulia, Facultad de Medicina, División de Estudios para Graduados, Maracaibo, Venezuela.

RESUMEN

Con el objetivo de relacionar las cifras de amonio sérico con la severidad de la encefalopatía hepática (EH), se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, conformado por una muestra de 70 historias clínicas de pacientes mayores de 18 años de edad, de sexo masculino o femenino, hospitalizados por la referida enfermedad en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Universitario de Maracaibo durante el periodo 2003 a 2005. Las variables analizadas fueron: edad, sexo, grado de EH y las cifras de amonio ($\mu\text{mol/L}$) sérico. De los 70 pacientes con EH, 49 (70,00%) fueron de sexo masculino y 21 (30,00%) femenino. En el grupo de pacientes masculinos la edad media fue $55,6 \pm 14,95$ y en el grupo femenino $55,25 \pm 16,74$, diferencias estadísticamente no significativas. Dieciocho (18) pacientes (25,72%) presentaron encefalopatía grado I, con un promedio de amonio $40,86 \pm 20,73$; 28 (40,00%) grado II con un promedio de amonio de $63,89 \pm 30,91$; 12 (17,14%) grado III y el promedio de amonio fue $149,55 \pm 95,67$; 12 (17,14%) grado IV con un promedio de amonio $383,11 \pm 104,66$. Diferencias estadísticamente significativas, corroborado por una $p=0,0001$. Se concluye que existe relación entre los niveles de amonio sérico y la severidad de la EH.

Palabras clave: encefalopatía hepática, amonio sérico.

SUMMARY

In order to relate the figures of ammonium serum with the severity of hepatic encephalopathy (EH), a retrospective descriptive study was made, consisting of a sample of medical records of 70 patients, 18 years or older, male or female, hospitalized with the disease above mentioned in the Department of Internal Medicine at the University Hospital of Maracaibo during the period from 2003 to 2005. The variables studied were: age, sex, degree of EH and figures of ammonium ($\mu\text{mol/L}$) serum. Of the 70 patients with EH, 49 (70.00%) were male and 21 (30.00%) female. In the group of male patients, the average age was 55.6 ± 14.95 and in the female group 55.25 ± 16.74 , differences were statistically not significant. Eighteen (18) patients (25.72%) had grade I encephalopathy, with an average of ammonium 40.86 ± 20.73 ; 28 (40.00%), grade II with an average of ammonium 63.89 ± 30.91 ; 12 (17.14%), grade III and the average ammonium was 149.55 ± 95.67 ; 12 (17.14%) grade IV with an average ammonium 383.11 ± 104.66 . Statistically significant differences, corroborated by $p = 0.0001$. It is concluded that there is a relationship between serum levels of ammonium and EH severity.

Key Words: Hepatic Encephalopathy, Ammonium Serum

INTRODUCCIÓN

El amonio es el producto final del metabolismo proteico y se forma por acción de las bacterias sobre las proteínas intestinales y por la hidrólisis renal de la glutamina¹. La mayor concentración de amonio se encuentra en la vena porta y normalmente se elimina el 80% durante su primer paso por el hígado. Existen dos fuentes de amonio: 1) metabolismo por la ureasa bacteriana de proteínas y aminoácidos que llegan al colon y 2) actividad glutaminasa del epitelio duodenal². El mayor determinante de la cantidad de amonio portal es la glutaminasa duodenal y no la flora bacteriana colónica como se pensaba en el pasado².

El amoniaco generado se absorbe en la sangre de la vena porta, por tanto ésta contiene los niveles más altos. Un hígado sano metaboliza rápidamente el amoniaco de la sangre portal por lo que la sangre periférica se encuentra virtualmente libre de amonio; lo cual resulta esencial puesto que aún cantidades mínimas de amoniaco son tóxicas para el sistema nervioso central³. En caso de que la sangre portal no pase por el hígado, el amoniaco en sangre puede elevarse a niveles tóxicos y ocasionar encefalopatía hepática (EH). Esta alteración neurológica se produce tanto por trastornos que afectan al hígado como por aquellos que reducen la función hepática, tales como la cirrosis o la hepatitis, y por condiciones en las cuales la circulación sanguínea se desvía y evade su paso por el hígado. La causa exacta del problema se desconoce. La aparición de encefalopatía hepática es de mal pronóstico en cualquier enfermedad hepática⁴.

Actualmente hay evidencias que involucran al amonio como uno de los principales compuestos implicados en la fisiopatología de la EH. En pacientes con EH, existen en el cerebro concentraciones de amonio mayores que las encontradas en sangre y en pacientes con falla hepática crónica, la relación de amonio cerebral/amonio en sangre, es de aproximadamente cuatro y en los pacientes con falla hepática aguda es de ocho⁵.

En la EH la lesión característica es el edema cerebral citotóxico de predominio astrocitario, mientras que en la falla hepática crónica aparece daño degenerativo caracterizado por astrocitos Alzheimer tipo 2⁶. Estos hallazgos han sido reproducidos experimentalmente en astrocitos cultivados in vitro y expuestos a concentraciones promedio de amonio cerebral en pacientes con falla hepática crónica y aguda⁷, así como en estudios de autopsia de ratones expuestos a hiperamonemia⁸ y de pacientes muertos con otros síndromes de hiperamonemia⁹.

Cuando altas concentraciones de amonio llegan al sistema nervioso central, los astrocitos y las neuronas lo captan para metabolizarlo a glutamina por un proceso de aminación dependiente de ATP que eleva las concentraciones citoplasmáticas de glutamina en las células y este aminoácido se comporta como una molécula osmóticamente activa que induce la entrada de agua a la célula generando lesión osmótica⁹.

Además, los pacientes cirróticos tienen aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, así como alteración en los mecanismos de defensa al estrés osmótico cerebral, con bajas concentraciones de osmóles como el mioinositol que pasan a la circulación sistémica¹⁰.

El amonio también está implicado en alteraciones de la neurotransmisión dependiente del GABA, desencadenando aumento de la actividad inhibitoria de este sistema, tanto por efectos directos de interacción con el receptor GABA como por un aumento de la sensibilidad del receptor a otros agonistas como las benzodiazepinas y la glicina. Las concentraciones de GABA de los pacientes cirróticos se encuentran aumentadas en el cerebro y se ha demostrado que el efecto tóxico del amonio sobre los astrocitos inhibe su captación y metabolismo bajo exposiciones agudas y crónicas¹¹.

Si bien los niveles elevados de amonio aumentan la neurotransmisión por el ácido gama-aminobutírico (GABA), que es el principal neurotransmisor inhibitor del sistema nervioso central, recientemente se ha sugerido que el aumento de la actividad GABAérgica se debe a la acción de sustancias endógenas similares a benzodiazepinas, que surgen de poblaciones bacterianas específicas del colon y además a un aumento de los receptores del GABA, benzodiazepinas y glicina¹².

La EH es un trastorno en el que puede aparecer cualquiera de los signos neurológicos o psiquiátricos conocidos. Al tratarse de una alteración neurotransmisora, por lo tanto funcional, no tiene sustrato anatomopatológico concreto¹³.

Las sustancias nitrogenadas procedentes de la digestión intestinal alcanzan el cerebro sin la depuración que supone su paso por el hígado, debido a

las derivaciones portosistémicas, y dan lugar a los signos característicos de la EH. La falta de correlación entre el grado de EH y los niveles séricos de amonio (venosa o arterial) ha supuesto la consideración de otros factores, como el aumento del tono gabaérgico por incremento del número o de la sensibilidad de los receptores cerebrales de GABA/Benzodiazepinas, o por la presencia en sangre de sustancias semejantes a benzodiazepinas, endógenas, de origen intestinal¹³.

Otra hipótesis se basa en el conocido trastorno del patrón de aminoácidos plasmáticos que aparece en los pacientes cirróticos, con aumento de los aa. aromáticos respecto a los ramificados, lo que supondría predominio de los primeros en el paso competitivo al cerebro, con formación de "neurotransmisores falsos", que darían lugar a los signos de la EH al desplazar a los "verdaderos", formados a partir de los aminoácidos ramificados¹⁴. El desconocimiento de la patogénesis de la encefalopatía hepática se refleja en las diversas hipótesis propuestas, basadas en resultados de modelos experimentales, estudios de tejido cerebral in vitro y alteraciones cerebrales con resonancia magnética, espectroscopia y tomografía emisora de positrones^{15,16}.

Ninguna teoría por sí sola explica todas las alteraciones y lo más probable es que la entidad sea multifactorial siendo el amonio el agente causal predominante, a pesar de que se desconoce gran parte de los mecanismos moleculares de toxicidad cerebral. Todas las teorías coinciden finalmente en alteraciones metabólicas morfológicas y funcionales a nivel de las membranas sinápticas neuronales, y de sus neurotransmisores así como alteraciones energéticas cerebrales¹⁷.

Se fundamentan en tres conceptos: (1) las toxinas metabólicas son compuestos nitrogenados predominantemente de origen intestinal; (2) por los cortocircuitos portosistémicos, las sustancias tóxicas no son metabolizadas en el hígado y (3) las sustancias tóxicas que no son metabolizadas cruzan la barrera hematoencefálica, alterada en estos pacientes, posiblemente por acción del amonio y producen efectos neurotóxicos directos e indirectos a nivel del sistema nervioso central¹⁷.

El evento central aceptado por la evidencia disponible actual es un aumento de compuestos nitrogenados en sangre provenientes del intestino, que afectan de manera deletérea la función del sistema nervioso.

Las manifestaciones de la EH incluyen: alteración de las áreas del comportamiento, carácter, inteligencia, neuromotricidad y nivel de conciencia. Independientemente del fallo hepático fulminante, en el que el cuadro encefalopático se desarrolla en sujetos sin lesión hepática previa. La EH en pacientes con cirrosis y/o derivación portosistémica aparece de forma: aguda (sin factores desencadenantes y debido a intenso deterioro de la función hepática); crónica recurrente (secundaria a hemorragia digestiva, sepsis, alteraciones electrolíticas o de la función renal, medicación sedante, aumento de la ingesta proteica, estreñimiento, intervenciones quirúrgicas), sin alteraciones encefalopáticas entre los episodios determinados por dichos factores; o crónica permanente (cuando la intensidad del cuadro clínico sufre oscilaciones sin que llegue a resolverse en ningún momento)¹⁸.

El diagnóstico de EH se hace atendiendo a signos no patognomónicos que, en conjunto, dan lugar a un cuadro característico, aunque puede ser indistinguible de otras situaciones que cursan con encefalopatía: alteraciones del estado mental. Su presencia e intensidad han dado lugar a la graduación de la EH en cuatro estadios que suelen constituir la base del diagnóstico y seguimiento clínico; I: Confusión leve, euforia o ansiedad, disminución de la atención, bradiapsia, alteración del ritmo del sueño. II: Letargia o apatía, alteración de la personalidad y comportamiento inadecuado, desorientación intermitente en tiempo y espacio. III: Estupor con respuesta a estímulos verbales, incapacidad para las tareas mentales, desorientación temporoespacial, confusión, amnesia e intenso trastorno del lenguaje. IV: Coma, sin respuesta a estímulos verbales y con posición de descerebración^{19, 20}.

El electroencefalograma muestra entorpecimiento y su intensidad se relaciona con los estadios clínicos. Igualmente se observa alargamiento de latencias y modificaciones en las ondas de los potenciales evocados²⁰.

Se han confeccionado clasificaciones más complejas, valorando la intensidad de la asterixis, de las alteraciones electroencefalográficas, el estado mental, la tasa de amonemia y el tiempo de ejecución del test de conexión numérica, cuya aplicación fundamental es la monitorización de pacientes incluidos en estudios clínico-terapéuticos. Otras técnicas (resonancia nuclear magnética, resonancia magnética espectroscópica o tomografía por emisión de positrones) no están dentro del arsenal de estudio habitual²¹.

En un estudio multivariado realizado en el King's Hospital de Londres, donde se dispone de una amplia experiencia en pacientes con insuficiencia hepática aguda grave. Se observó que la presencia de dos o más de los siguientes parámetros (edad avanzada, insuficiencia hepática aguda grave subfulminante, encefalopatía grado III/IV, marcado descenso de la tasa de protrombina, niveles séricos de bilirrubina y amonio elevados, disminución del pH sanguíneo y otros factores como insuficiencia renal, infecciones y niveles séricos bajos de alfafetoproteína, se asociaban a una mortalidad superior al 90%²².

La detección de estos factores de mal pronóstico tiene gran interés ya que permiten seleccionar de forma precoz a los pacientes con peor pronóstico para trasplante hepático, siendo sometidos a medidas terapéuticas más conservadoras aquellos individuos con mejor pronóstico. Los pacientes que superan esta situación pueden recuperar una función y estructura hepática estrictamente normales o desarrollar una hepatopatía crónica⁴.

Tanto la glutamina en líquido cefalorraquídeo como la amonemia son elementos séricos frecuentemente alterados en estos pacientes. Sin embargo, valores normales no descartan el diagnóstico de encefalopatía portal^{23, 24, 25}.

La correlación entre niveles elevados de amonio y glutamina así como el grado de encefalopatía es sólo parcial, aunque existe la tendencia a que a mayor profundidad de ésta, mayor sea la elevación de los valores de glutamina o amonemia^{26, 27, 28}. Otros autores han demostrado que la severidad de la encefalopatía no se relaciona con los niveles de amonio en sangre²⁹ y que aproximadamente un 10% de los pacientes con encefalopatía hepática cursan con cifras de amonio dentro de límites normales, independientemente de la severidad de cuadro clínico²⁹.

Debido a tales controversias y a las escasas investigaciones sobre el tema planteado, es necesario seguir investigando para demostrar si la hiperamonemia tiene o no relación con la severidad de la encefalopatía hepática, ya que los estudios de pacientes con insuficiencia hepática aguda grave han permitido identificar parámetros clínicos con valor pronóstico de elevada mortalidad, entre ellos se destaca la encefalopatía grado IV, de tal manera que hay que tener certeza de la utilidad del amonio como un parámetro bioquímico para corroborar el diagnóstico clínico de este tipo de encefalopatía.

Tales argumentos constituyen la base para la realización de este estudio, con el objetivo de determinar la relación del amonio sérico y el grado de encefalopatía hepática y así poder identificar de manera fehaciente esta enfermedad (fundamentalmente de la encefalopatía grado IV), lo cual contribuiría a proporcionar un manejo terapéutico más adecuado de estos pacientes, lo cual esto se reflejaría en una reducción en la mortalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

Nieves y colaboradores¹² (2005), determinaron la relación del amonio y el grado de encefalopatía hepática en una muestra de 25 pacientes a quienes se les diagnosticó Encefalopatía Hepática (EH). Se reporta que de los 25 pacientes estudiados, 6(24%) presentaron encefalopatía hepática grado 1, 12(48%) tenían grado 2, 5(20%) grado 3 y 2(8%) grado 4. Del total de pacientes con encefalopatía grado 1, 66% presentó niveles de amonio entre 36 y 50 micromol/L, 16,6% tenían < 35 e igual número para el rango de 51-75. De los 12 pacientes con encefalopatía grado 2 el mayor número (cuatro) estaban en el rango 51-75. En los pacientes con encefalopatía grado 3, un 40% presentó amonemia entre 76-100, porcentaje similar encontrado en el rango >100 micromol/L. El 100% de los pacientes con encefalopatía grado 4 se encontraron en el rango de 51-75 micromol/L. Por los resultados encontrados se demostró que los niveles de amonio sérico no se correlacionan con el grado de encefalopatía hepática.

Nicolao y colaboradores¹⁰ (2003), determinaron el amonio arterial en pacientes con cirrosis hepática con y sin encefalopatía. La población estuvo conformada por 27 pacientes con cirrosis y encefalopatía, 15 pacientes con cirrosis sin encefalopatía y por 9 sujetos sanos como grupo control. Todos los pacientes fueron examinados con el test psicométrico. El promedio de amonio fue más alto en los pacientes con encefalopatía en comparación con los pacientes sin encefalopatía y los sujetos del grupo control.

Ong y colaboradores¹³ (2003), realizaron un estudio con el objetivo de relacionar los niveles de amonio con los grados de encefalopatía hepática 46

en una población 121 pacientes con insuficiencia hepática, de los cuales, 30 no presentaron encefalopatía, 27 presentaron encefalopatía grado 1; 23 presentaron encefalopatía grado 2; 28 presentaron encefalopatía grado 3 y 13 presentaron encefalopatía grado 4. Todos los promedios de amonio incrementaron con la severidad de la encefalopatía, con diferencias estadísticamente no significativas.

Miranda y colaboradores (2001), publicaron el caso de una mujer de 33 años sin antecedentes mórbidos familiares ni personales de importancia, residente en África. El mes de febrero de 2004, junto con su hija, presentó un cuadro de compromiso del estado general, astenia, adinamia e ictericia sin prurito, que fue diagnosticado como hepatitis por virus A. La intensidad de la ictericia progresa y cae la protrombina. La paciente evolucionó con compromiso cualitativo de conciencia progresivo y amonemia en ascenso. La tomografía axial computada (TAC) de cerebro no mostró elementos patológicos y el electroencefalograma (EEG) fue informado con actividad delta trifásica difusa de predominio anterior, sin actividad epileptogénica, concordante con encefalopatía hepática. Debido a los hallazgos obtenidos en el laboratorio y a los estudios de imágenes se programa para trasplante hepático. Posteriormente se evidenció franca mejoría neurológica, descenso de la bilirrubinemia y de la amonemia, así como de los parámetros de síntesis hepática. Ello permitió desactivarla de la lista de trasplante hepático, retirarla de ventilación mecánica y extubarla exitosamente.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Relacionar las cifras de amonio sérico con la severidad de la encefalopatía hepática en pacientes atendidos en el Servicio de Medicina Interna del Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar en los pacientes el grado de encefalopatía hepática.
- Identificar las características epidemiológicas (edad, sexo) en los pacientes con encefalopatía hepática.
- Determinar las concentraciones de amonio sérico en los pacientes con encefalopatía hepática.

JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN

La mortalidad de la insuficiencia hepática aguda grave depende en alguna medida del agente causal y oscila entre un 50 y un 90% en los pacientes tratados con medidas convencionales. Esta mortalidad desciende hasta un 20-50% según las series con el trasplante hepático¹².

Diversos estudios, incluyendo series amplias de pacientes con insuficiencia hepática aguda grave, han permitido identificar parámetros clínicos y biológicos con valor pronóstico de elevada mortalidad, entre los cuales se destaca la encefalopatía grado IV, pero para el diagnóstico de este tipo de encefalopatía no hay estudios específicos para su detección¹².

La determinación de amonio en sangre o líquido cerebro espinal, no tiene relación directa con la presencia, ausencia o el grado de la encefalopatía. Pueden solicitarse exámenes en relación a la causa precipitante para valorar el grado de severidad de la hepatopatía subyacente o su causa, o bien para valorar la repercusión sistémica de la misma (biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, examen general de orina, pruebas de coagulación, pruebas de funcionalismo hepático, perfil viral estudios de ascitis o policultivos entre otros), pero no hay un parámetro fidedigno que sirva de guía para establecer la severidad de la encefalopatía, de tal manera que su diagnóstico es casi siempre clínico y va a depender de la habilidad y experiencia del especialista.

Sin embargo, algunos autores sostienen que la hiperamonemia es un factor de mal pronóstico y que niveles más elevados de amonio se relacionan con la severidad de la encefalopatía hepática. Debido a tales controversias es necesario seguir investigando para demostrar si la ésta tiene o no relación con la severidad de la encefalopatía hepática. Hay que tener certeza para considerarlo como un factor pronóstico, ya que de lo contrario estaríamos incurriendo en un error y por lo tanto en un manejo terapéutico inadecuado del paciente con encefalopatía hepática, lo cual contribuiría a una mayor mortalidad de estos pacientes¹⁸.

Así mismo, se espera que los resultados obtenidos en el estudio sean tomados en cuenta en el servicio de Medicina Interna de nuestra institución, también se aspira que se utilicen como marco referencial para otras investigaciones sobre el tema tratado, ya sea a nivel nacional o internacional.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, correlacional, conformado por una población de 70 historias clínicas correspondientes a pacientes mayores de 18 años de edad, de ambos sexos, con diagnóstico de encefalopatía hepática, atendidos en el Departamento de Medicina Interna del Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo, durante los años 2003 a 2005.

Se revisaron los libros de registro de ingresos y egresos efectuados entre los años 2003 a 2005, correspondientes al Departamento de Medicina Interna del Hospital Universitario de Maracaibo, tomando todas las historias de pacientes con diagnóstico de encefalopatía hepática.

El diagnóstico de encefalopatía hepática se estableció por criterios clínicos (alteración de la conciencia) y corroborado por algunas de las siguientes pruebas diagnósticas: alteración de las pruebas de funcionalismo hepático (disminución de las proteínas plasmáticas, aumento de la bilirrubina, aumento de las transaminasas, alargamiento de los tiempos de coagulación) y cifras elevadas de amonio (µmol/L) sérico.

Para la clasificación en la intensidad de la EH se clasificaron en cuatro estadios clínicos:

Grado I: confusión leve, euforia o ansiedad, disminución de la atención, bradipsiquia, alteración del ritmo del sueño.

Grado II: letargia o apatía, alteración de la personalidad y comportamiento inadecuado, desorientación intermitente en tiempo y espacio.

Grado III: estupor con respuesta a estímulos verbales. Incapacidad para las tareas mentales, desorientación temporo-espacial, confusión, amnesia e intenso trastorno del lenguaje.

Grado IV: coma; sin respuesta a estímulos verbales y con posición de decerebración

Los datos se recogieron en un formulario para cada paciente, el cual quedó estructurado de la siguiente manera: número de historia clínica, datos epidemiológicos (edad, sexo), manifestaciones clínicas, grado de encefalopatía y cifras de amonio sérico.

Los datos se expresaron en cifras absolutas y porcentajes, y otros en media aritmética ± DE, presentados a través de tablas. Las diferencias encontradas entre las variables se analizaron mediante pruebas de significancia estadísticas (t de Student y ANOVA). Ambas con un nivel de significancia de 95%(p<0,05).

RESULTADOS

Se realizó un estudio conformado por una muestra de 70 pacientes con encefalopatía hepática, de los cuales 49 (70,00%) fueron de sexo masculino y 21 (30,00%) femenino. En el grupo de pacientes masculinos la edad media fue 55,6±14,95 y en el grupo femenino 55,25±16,74, diferencias estadísticamente no significativas (tabla 1).

TABLA 1. Sexo y edad de los pacientes con encefalopatía hepática.

SEXO	PACIENTES CON ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA			
	N°	%	EDAD (M±DE)	p*
MASCULINO	49	70.00	55,6±14,95	N.S.
FEMENINO	21	30.00	55,25±16,74	

F.I. Historias clínicas. SAHUM.
 Total de pacientes: 70
 (M±DE) = Media rítmica ± Desviación Estándar
 N.S. (no significativo) P>0,05

Con respecto a los grados de encefalopatía hepática y su relación con la cifras de amonio se muestra que 18 (25,72%) pacientes presentaron encefalopatía grado I, con un promedio de amonio 40,86±20,73; 28 (40,00%) grado II con un promedio de amonio de 63,89±30,91; 12 (17,14%) grado con un promedio de amonio de 149,55±95,67; y 12 (17,14%) con encefalopatía grado IV con un promedio de amonio 383,11±104,66. Diferencias estadísticamente significativas, corroborado por una p=0,0001 (tabla 2).

TABLA 2. Relación entre los grados de encefalopatía hepática y cifras de amonio sérico

GRADOS DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA	PACIENTES CON ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA			
	N°	%	AMONIO(µmol/L) (M±DE)	p*
I	18	25,72	40,86±20,73	0.0001
II	28	40,00	63,89±30,91	
III	12	17,14	149,55±95,67	
IV	12	17,14	383,11±104,66	

F.I. Historias clínicas. SAHUM.
 Total de pacientes: 70
 (M±DE) = Media Aritmética ± Desviación Estándar

DISCUSIÓN

Al analizar los resultados del estudio se encontró que el 70% de los pacientes con encefalopatía hepática fueron de sexo masculino, con una relación hombre-mujer de 2,3:1, resultados que coinciden con la literatura revisada30, 31. Habu y colaboradores realizaron un estudio en Osaka-Japón, área de alta endemicidad de enfermedad hepática crónica, donde se lograron reunir en 30 años 466 pacientes con encefalopatía hepática, y la relación hombre-mujer fue muy similar a la encontrada en esta serie31. La edad media en el grupo de los hombres fue 55,6±14,95 y en el grupo de mujeres 55,25±16,74. Resultados esto que concuerdan con la investigación de McCormick y colaboradores, quienes determinaron la morbilidad por encefalopatía hepática en 152 pacientes entre 18 y 75 años, y el 40% de los pacientes se agruparon entre 50 y 59 años, con una edad promedio de 55,7 años32.

Son escasos los estudios donde se ha correlacionado los grados de encefalopatía hepática con las cifras de amonio. En la presente investigación, el 25,72% de los pacientes cursaron con encefalopatía grado I. En ellos el promedio de amonio sérico fue 40,86±20,73, el 40,00% presentó encefalopatía grado 2 con cifras de amonio de 63,89±30,91, un 17,14% de los pacientes se consideraron como encefalopatía grado III y IV, mostrando un promedio de amonio sérico de 149,55±95,67 y 383,11±104,66 respectivamente. Notándose un incremento estadísticamente significativo de los promedios de amonio con la severidad de la encefalopatía.

Tales resultados concuerdan con el estudio Ong y colaboradores28, quienes relacionaron los niveles de amonio con los grados de encefalopatía hepática en una población 121 pacientes con insuficiencia hepática, de los cuales 30 pacientes (no presentaron encefalopatía), 27 pacientes (encefalopatía grado 1), 23 pacientes (encefalopatía grado 2), 28 pacientes (encefalopatía grado 3) y 13 pacientes (encefalopatía grado 4), concluyendo que el promedio de amonio sérico fue directamente proporcional con la severidad de la encefalopatía.

Pero los hallazgos difieren del estudio de Nieves y colaboradores29, quienes determinaron la relación del amonio y el grado de encefalopatía hepática en una muestra de 25 pacientes a quienes se le diagnosticó encefalopatía hepática. El 24% presentaron encefalopatía hepática grado I y los niveles de amonio oscilaron entre 36 y 50 micromol/L, el 48% tenían grado 2, el rango de amonio estuvo entre 51-75, el 20% grado 3 presentó anemia entre 76-100, el 8% (2 pacientes) encefalopatía grado IV se encontraron en el rango de 51-75 micromol/L. Los autores concluyeron que los niveles de amonio sérico no se correlacionan con el grado de encefalopatía hepática, difiriendo de los resultados obtenidos en esta investigación.

Sin embargo, hay que resaltar que en el último estudio referido la muestra seleccionada no fue representativa, por ser muy pequeña, lo cual influye

estadísticamente en la exactitud de los resultados.

Por último, vale señalar que a pesar de las diferencias significativas encontradas en esta serie, de los promedios de amonio con respecto a la severidad de la encefalopatía hepática, se evidenció que los límites de amonio ($\mu\text{mol/l}$) en la encefalopatía grado I oscilaron desde 19-83, en el grado II estuvieron entre 31-179, en el grado III desde 55-276 y el grado IV entre 339-502. Tales hallazgos sugieren que la determinación de las concentraciones de amonio es importante, especialmente para corroborar o descartar la encefalopatía grado IV, que es la responsable de una mayor mortalidad. Razones que explican la correlación encontrada entre los niveles de amonio y la severidad de la EH:

- El amonio es producido principalmente en el colon por la flora intestinal, su concentración es alta y eficientemente metabolizada por el hígado.
- La mayoría de los factores implicados en la aparición de EH en pacientes cirróticos ocasionan a su vez, incremento de los niveles de amonio en sangre.
- La mayoría de las medidas terapéuticas usadas en el manejo de pacientes con EH causan disminución de los niveles de amonio.

CONCLUSIONES

1. La encefalopatía hepática predomina en los pacientes del sexo masculino.
2. Se encontró relación entre los niveles de amonio sérico con la severidad de encefalopatía hepática, siendo más notorio en los pacientes con encefalopatía grado IV.

RECOMENDACIONES

En la encefalopatía hepática, como toda entidad, lo esencial es su prevención y para ello es necesario:

1. Incentivar acciones en el área específica de diagnóstico precoz de daño hepático y su prevención fundamentalmente en base al consumo de alcohol.
2. Mantenimiento de una consulta de clínica de hígado en nuestra institución, para así, lograr una mayor difusión y apoyo en la prevención y tratamiento de la enfermedad.
3. Seguimiento de las concentraciones de amonio sérico a todo paciente con hepatopatía crónica y manifestaciones clínicas de encefalopatía para descartar o diagnosticar la presencia de encefalopatía grado IV que cursa con las más altas tasas de mortalidad.
4. Incentivar a otros investigadores para continuar estudios sobre el tema, y lograr unificar criterios sobre la participación del amonio en la severidad de la encefalopatía hepática.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jones E. Ammonia, the GABA Neurotransmitter System, and Hepatic Encephalopathy. *Metabolic Brain Diseases* 2002; 17(2): 275-282.
2. Romero-Gómez M, Ramos-Guerrero R, Grande L et al. Intestinal glutaminase activity is increased in liver cirrhosis and correlates with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2004; 41(1):49-54.
3. Basil AS, Jones EA. Ammonia and GABA-agric neurotransmission: interrelated factors in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1997; 25(1):1303-1305.
4. Groeneweg M, Moerland W, Quero JC. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2000; 32(1): 748-753.
5. Kato MD, Hughes RD. Electron microscopic study of brain capillaries in cerebral edema from fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1994; 15(1): 1060-1066.
6. Gregorios J, Mozes L. Morphologic effects of ammonia on primary astrocyte cultures. Light microscopic studies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 44:397-403.
7. Gibson G, Zimmer A, Krook I, Richardson E, Visek W. Brain histology and behaviors of mice injected with urease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1990; 33:201-211.
8. Harper CG, Butterworth RF. [1997]. Nutritional and metabolic disorders. In: Graham, D.I., and Lantos P.L. *Greenfield's Neuropathology*, Arnold, London, UK, pp. 601-655.
9. Lockwood A, McDonald J, Rieman R. The dynamics of ammonia metabolism in man: Effects of liver disease and hyperammonemia. *J Clin Invest* 1979; 63:449-460.
10. Mullen KD, Martin JV, Mendelson WB et al. Could an endogenous benzodiazepine ligand contribute to hepatic encephalopathy? *Lancet* 1988; 1:457-459.
11. Yurdadyn C, Walsh TJ, Engler H. Gut bacteria provide precursors of benzodiazepine receptor ligands in a rat model of hepatic encephalopathy. *Brain Res* 1995; 679:42-48.

12. McCarthy M, Wilkinson M. *Recent Advances: Hepatology* 1999; *BMJ* 318(1):1256-1259
13. Lockwood AH. "What's in a name" Improving the care of cirrhotic. *J Hepatol* 2000; 32: 859-861.
14. Morgan MY. Branched chain aminoacids in the management of chronic liver diseases. *Facts and fatesias. J Hepatol* 1999; 11: 133-41.
15. Weissenborn K, Ehrenheim C, Hori A. Pallid lesions in patients with liver cirrhosis: clinical and MRI evaluations. *Metab Brain Dis* 1995; 10(1):219-231.
16. Blei A, Cordoba J. Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(2): 1968-1976.
17. Abou-Assi, Vlahcevic R. Hepatic encephalopathy: a metabolic consequence of cirrhosis often is reversible. *Postgrad Med* 2001; 109 (1):52-70.
18. Romero-Gómez M, Boza F, García E. Is subclinical hepatic encephalopathy a condition for further episodes of overt hepatic encephalopathy? *Hepatology* 1998; 28(2): 556-557.
19. Ferenci P, Lockwood A. Hepatic encephalopathy definition, nomenclature, diagnosis: final report of the working party at the 11th world congresses of gastroenterology, Vienna. *Hepatology* 2002; 35(1): 716-721.
20. Williams S. Insuficiencia hepática. En: *Decisiones en Enfermería de Cuidados Intensivos*. Insuficiencia hepática, SM Williams editores. Barcelona: Editorial Doyma SA; 1999. p.234-238.
21. Zucker SD, Gollan JL. Hepatic encephalopathy. En: *Conn's Current Therapy*, Robert Rakel, editors. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000. p.91-98.
22. McCarthy M, Wilkinson M. *Recent Advances: Hepatology*, *BMJ* 1999; 318(1):1256-1259.
23. Aguilar Reina J, Romero Gómez M. Evaluación clínica de la encefalopatía hepática. *Rev and Pat Dig* 1995; 18: 75-80.
24. Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M. Hepatic encephalopathy grade III and IV in patients with cirrhosis: an Italian multicenter double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Hepatology* 1998; 28(1): 374-378.
25. Butterworth RF. Hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2000; 32 (1): 171-180.
26. Nicolao F, Efrati C, Masini A, Merli A, Attili A, Riggio O. Role of determination partial pressure of ammonia in cirrhotic patients with and without hepatic wncephalopathy. *J Hepatol* 2003; 38(4):441-446.
27. Ranclis, R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 33(1):846-52
28. Ong J, Miller K. Correlation between ammonia levels and severity of hepatic encephalopathy. *Am J Med* 2003; 115(114):188-193.
29. Nieves C, Teóculo R. [2003]. Relación entre niveles de amonio en sangre y grado de encefalopatía hepática en pacientes que ingresan al Hospital Central Universitario "Antonio María Pineda" Barquisimeto, septiembre 2003-agosto 2004. Disponible en: *bnucla Acceso: Alejandria BE 6.0.7.0r6*
30. Probst A, Probst T, Zangerl G, Öfner D, Judraier G, Vogel W. Prognosis and life expectancy in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 1995; 40:1805-15.
31. Habu D, Shiomi S, Lee C. Trends in the causes and outcome of liver cirrhosis diagnosed by laparoscopy in Osaka- Japan during the past three decades. *Digestive Endoscopy* 2001, 13(2): 13-16.
32. Rodríguez-Hernández H, Jacobo-Karam J, Castañón-Santillán M, Arámbula-Chávez M. Supervivencia de pacientes con cirrosis hepática en el Hospital General Regional del IMSS. *Gac Med Mex* 2002; 138(4):325-330.

Para cualquier información o separata contactar a la:

Dra. Urdaneta Urdaneta Yllen Mariel. Universidad del Zulia, Facultad de Medicina. División de Estudios para Graduados. Maracaibo, Venezuela.
Correo-e:

Fecha de Recepción Sep. 2007. Fecha de Revisión Nov. 2007. Fecha de Aprobación Ene. 2008.