

Encefalopatía hepática.

Trabajo de grado para optar por el título de Médico Veterinario.

Julián Alberto Vasco Restrepo.

**Asesor:
José Fernando Ortiz Álvarez MV, Esp, Msc.**

Corporación Universitaria Lasallista.

Facultad de Ciencias Administrativas y Agropecuarias.

Medicina Veterinaria.

Caldas – Antioquia.

2017.

Contenido

Introducción	5
Justificación	6
Objetivos	7
Objetivo general	7
Objetivos específicos.....	7
Descripción Del Sitio De Práctica.	8
Actividades.....	9
Marco Teórico.	10
Encefalopatía hepática.	10
Etiología.	10
Anomalías vasculares.....	10
Derivaciones intrahepáticas.....	12
Derivaciones extrahepáticas.....	14
Derivaciones extrahepáticas congénitas:.....	14
Derivaciones extrahepáticas adquiridas:	16
Displasia microvascular hepática.....	17
Fístulas hepáticas arteriovenosas.....	18
Daño hepatocelular.....	19
Etiología de Fallo Hepático Fulminante	20
Deficiencias enzimáticas en el ciclo de la úrea.	22
Patogenia	23
El Amoniaco.....	24

El manganeso.....	27
Benzodiazepinas endógenas.....	28
Falsos neurotransmisores.....	29
Los mercaptanos.	30
Alteraciones en la neurotransmisión.....	30
Alteraciones de los astrocitos.....	35
Otras alteraciones.....	37
Signos Clínicos.....	39
Signos Neurológicos.....	40
Signos Gastroentéricos.....	42
Signos Urinarios.....	42
Otros Signos.....	43
Diagnóstico.....	44
Hematología.....	44
Químicas Sanguíneas.....	45
Urianálisis.....	46
Ácidos Biliares.....	47
Amoníaco.....	48
Ácido Hialurónico Sérico.....	50
Manganeso.....	50
Radiografía.....	50
Portovenografía Mesentérica o Arteriografía.....	51
Ultrasonografía.....	53

Electroencefalograma.....	54
Resonancia Magnética.....	54
Otras.....	54
Tratamiento.....	55
Control Alimenticio.....	56
Lactulosa.....	58
Antibióticos.....	59
Antiácidos y protectores de mucosa.....	60
Manejo de las convulsiones.....	60
Fluidoterapia.....	61
Hepato-protectores.....	63
Cirugia.....	64
Pronóstico.....	67
Discusión.....	68
Conclusiones.....	76
Referencias.....	78

Introducción

Decidí realizar la práctica empresarial como modalidad de trabajo de grado en la Clínica Veterinaria Lasallista Hermano Octavio Martínez López, f.s.c. en el área de medicina interna de pequeños animales porque quise afianzar mis conocimientos teóricos obtenidos durante los diez semestres de estudio y avanzar en la práctica clínica, conocer formas de trabajo distintas y los diversos tratamientos en los pacientes, formando así mi propio criterio médico ya que se cuenta con la posibilidad de estar presente en diferentes áreas médicas, aprender el uso de equipos médicos y los roles que se deben tomar, a trabajar con responsabilidad, aprender a trabajar en equipo y saber cómo es el manejo de los pacientes y como se realiza la interacción con los propietarios. Me interesó además el área para cirugía y laboratorio clínico que cuenta con equipos tecnológicos y la facilidad para aprender de cada una. También me gustaron las actividades constantes educativas que realizaron con nosotros los pasantes porque nos ayudó a estar en constante conocimiento de las patologías y así actualizarnos.

Clínica Veterinaria Lasallista Hermano Octavio Martínez López, f.s.c. cuenta con dos consultorios para la atención de los pacientes, farmacia, área de imagenología dotada con equipo para rayos X y ecografía, área de triage, hospitalización general de caninos, y de enfermedades infectocontagiosas, área pre quirúrgica y modernos quirófanos para grandes y pequeñas especies y área de recuperación. Esta también el laboratorio clínico y toda el área de grandes especies. Esta Clínica, es considerada como la más moderna de Colombia y una de las mejores de Latinoamérica.

Justificación

Tomé la decisión de elegir la práctica empresarial como modalidad para optar por el título de Médico Veterinario, porque quise afianzar y enriquecer mis conocimientos adquiridos durante los diez semestres, tratando así de poner en práctica los diversos conceptos y temáticas aprendidas, además de conocer como verdaderamente estoy preparado para iniciar el campo laboral y así mismo poder formar mis propios criterios profesionales.

Objetivos

Objetivo general

Desarrollar las habilidades necesarias para la atención clínica diaria de los pacientes en la Clínica Veterinaria Lasallista Hermano Octavio Martínez López, f.s.c.

Objetivos específicos

- Identificar la sinología encontrada en las diferentes casuísticas de la Clínica Veterinaria Lasallista Hermano Octavio Martínez López, f.s.c.
- Interpretar los diferentes métodos diagnósticos empleados en la clínica diaria.
- Detallar unos caso clínicos en dos pacientes caninos que desarrollaron encefalopatía hepática en la Clínica Veterinaria Lasallista Hermano Octavio Martínez López, f.s.c..

Descripción Del Sitio De Práctica.

El 26 de mayo de 2009, en el marco de la celebración de los 27 años de fundación de la Corporación Universitaria Lasallista, se inauguró el edificio de la Clínica Veterinaria Lasallista Hermano Octavio Martínez López f.s.c., que abrió sus puertas a la comunidad en general el 3 de noviembre del mismo año con servicios de medicina interna, cirugía, imaginología y ayudas diagnósticas, laboratorio clínico diagnóstico y asesorías en problemas de medicina y salud animal. Además ratificando su compromiso y responsabilidad social empresarial, cuenta con un programa de beneficios económicos dirigido a los habitantes del Municipio de Caldas de los estratos 1, 2 y 3, quienes pueden utilizar los servicios de este centro veterinario pagando precios económicos. Convirtiéndose así en el mejor centro de medicina y cirugía especializado que ofrece servicios integrales en salud animal con calidad, a precios competitivos y con profesionales idóneos en el área de la medicina veterinaria

Actividades.

Realice mi pasantía en la Clínica Veterinaria Lasallista Hermano Octavio Martínez López, f.s.c. Esta fue realizada en forma de rotación, pasando por todas las áreas: consulta, hospitalización de caninos y felinos, imagenología y cirugía.

Las actividades desarrolladas, dependían del área de rotación, por ejemplo, en el área de cirugía, incluyeron realización de informes posterior al procedimiento, con una breve explicación de la anamnesis del paciente, el examen físico, todo el procedimiento quirúrgico y la evolución anestésica. Por el área de hospital apoyé a los médicos en procesos tales como medicar los pacientes, socialización de ideas para encaminar los posibles diagnósticos definitivos, realizar monitores constantes en pacientes críticos. En las rotaciones por consulta también debía hacer informes y exposiciones de casos que nos llamaran la atención, realizábamos el diligenciamiento de la historia clínica de cada paciente siguiendo el esquema del expediente clínico orientado a problemas.

Marco Teórico.

Encefalopatía hepática.

La encefalopatía hepática es un disturbio metabólico complejo del sistema nervioso central que puede deberse a insuficiencia hepática, deficiencias enzimáticas en el ciclo de la urea o a desvíos porto sistémicos. (Ford y Mazzaferro, 2012) su signología se hace evidente cuando el hígado ha perdido alrededor de 70% de su funcionalidad (Ettinger y Feldman, 2017); como resultado, las funciones hepáticas de desintoxicación se alteran y/o son eludidas y los constituyentes inalterados de la sangre portal penetran directamente a la circulación sistémica. La posible reversibilidad del cuadro clínico junto con la ausencia de alteraciones morfológicas neuronales, sugieren que la encefalopatía hepática es un trastorno metabólico (Cuddon 1996; Bunch 2000; González A. 2000) ya que el hígado es capaz de regenerar el 75% de su capacidad funcional en tan solo unas pocas semanas de interrumpida la enfermedad y con la administración de terapia y cuidados de soporte (Silverstein D.C. y Hooper. 2009).

Etiología.

A continuación se describen las múltiples etiologías que pueden predisponer a su presentación:

Anomalías vasculares.

Son consideradas las alteraciones hepatobiliares congénitas más comunes (Ettinger, et al, 2017), por lo cual a su vez son la principal causa de encefalopatía hepática en los animales. Consiste en conexiones anómalas entre la vena porta y la

circulación sistémica (derivación portosistémica) (Cuddon 1996; Dewey 2008). En condiciones normales, la sangre proveniente del estómago, intestino, páncreas y bazo es conducida por la vena porta al hígado, donde ocurre la depuración de las sustancias tóxicas absorbidas. En la vida fetal, el hígado tiene una capacidad limitada para procesar estos productos por lo que el conducto venoso, un gran vaso de derivación, evita la circulación hepática como un mecanismo protector. Este vaso fetal, situado en el lado izquierdo del hígado, normalmente cierra entre los primeros 3 -10 días de edad. El cierre se inicia por cambios en la presión sanguínea después de que cesa el flujo venoso umbilical. El tromboxano y varios factores adrenérgicos pueden estimular la contracción de la musculatura del conducto venoso y permitiendo así el cierre de dicho vaso. Si el conducto venoso u otras comunicaciones permanecen patentes resulta un shunt porto-sistémico. Cuando la sangre se desvía de su paso normal por el hígado, los factores tróficos (Particularmente la insulina y el glucagón) no están disponibles para estimular el crecimiento hepático, lo que resulta en un mal desarrollo hepático, producción deficiente de proteínas, disfunción reticuloendotelial, alteración del metabolismo de las grasas y de las proteínas, atrofia hepática y eventualmente insuficiencia hepática (Drazner 1989; Johnson 1995^a; Ettinger et al, 2017; Rivero. 2012).

Las anomalías vasculares pueden localizarse fuera del parénquima hepático (derivaciones extrahepáticas) o en su interior (derivaciones intrahepáticas) (Birchard y Sherding 1992; Whiting y Peterson 1995; Fossum 1999; Watson y Herrtage 1998). Probablemente exista una base hereditaria para estos trastornos (van Straten *et al.* 2005), y hay evidencia de tal efecto en el terrier de Yorkshire, Cairn terrier y Wolfhound irlandés (Dewey 2008).

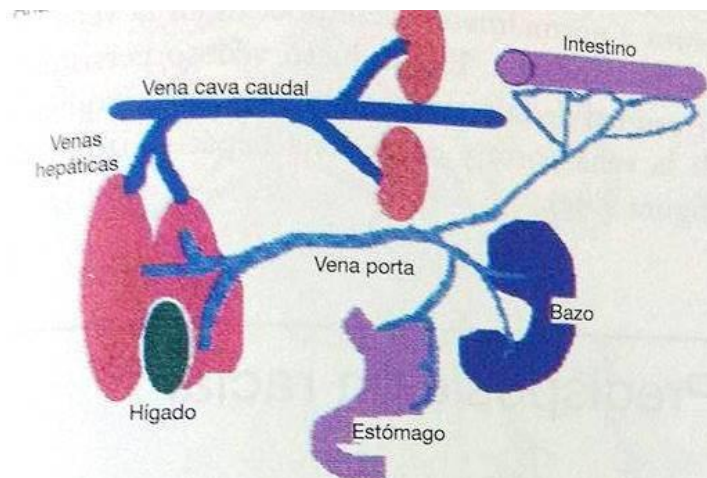


Ilustración 1. Ilustración de una vascularización normal. (William J. M. et al, 2012).

Derivaciones intrahepáticas.

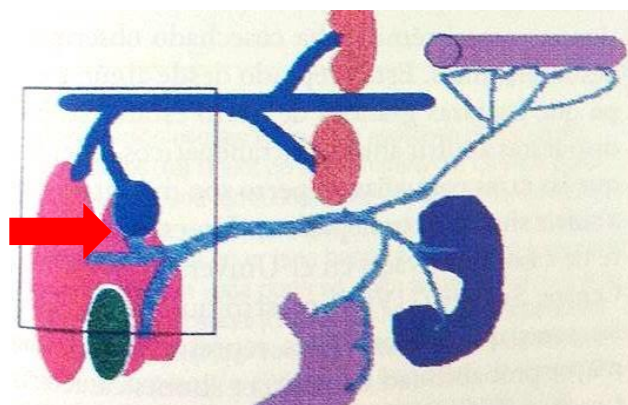


Ilustración 2 Ilustración de una alteración vascular intrahepática (William J. M. et al, 2012).

Son habitualmente congénitas y únicas, representan del 23% (Fossum 1999) al 35% (Whiting y Peterson 1995) de las anomalías vasculares simples en los perros y el 10% en los gatos. (Scavelli et al. 1986; Rivero. 2012) son aquellas comunicaciones (por la falta de cierre del conducto venoso después del nacimiento o cuando existe alguna otra anastomosis de la vena porta) que se originan cranealmente al punto de origen de la primera rama lobar hepática de la vena porta, pueden encontrarse en el parénquima o viajar entre lóbulos hepáticos para finalmente comunicarse con la vena hepática o la vena cava caudal (Rivero. 2012; Johnson et al. 1987). Los shunts intrahepáticos se

clasifican en divisional izquierdo, centra o derecho, según la distribución y forma del shunt (Rivero. 2012).

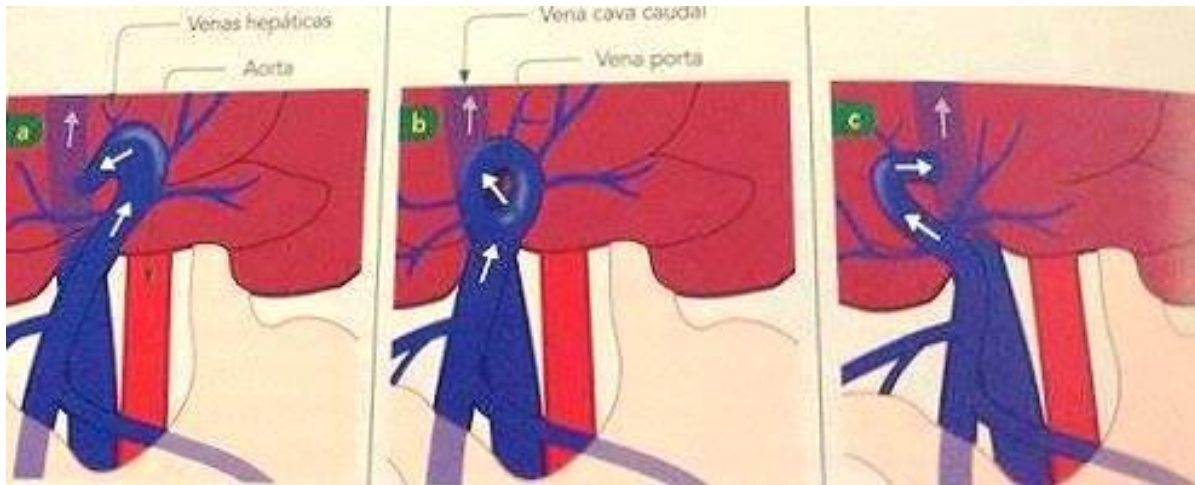


Ilustración 3.

Divisional izquierdo.

Divisional central.

Divisional derecho. (Rivero. 2012)

Se diagnostican más frecuentemente en razas grandes, siendo las más afectadas el Pastor Alemán, Golden retriever, Doberman pinscher, Labrador, Setter Irlandés, Samoyedo y Wolfhound Irlandés (lobero irlandés), Habitualmente ocurren en animales jóvenes, menores de 1 año. (Johnson *et al.* 1987; Drazner 1989; Maddison 1988, 1992; Fossum 1999).

Derivaciones extrahepáticas.

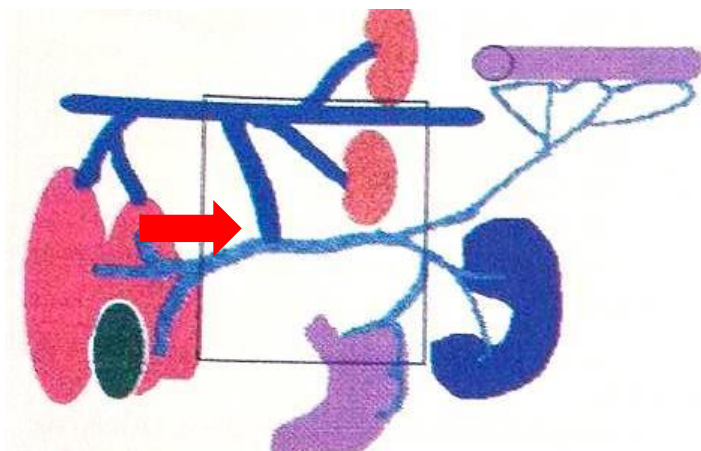


Ilustración 4. Ilustración de una alteración vascular extrahepática (Willian J. M. et al, 2012).

Derivaciones extrahepáticas congénitas:

Son habitualmente simples. Se producen por la existencia de vasos anómalos que conectan la vena porta o alguna de sus tributarias (vena gástrica izquierda, esplénica, mesentérica craneal, mesentérica caudal o gastroduodenal) con la vena cava caudal o la vena ácigos (Johnson *et al.* 1987). La vena gástrica izquierda y la vena esplénica están involucradas con mayor frecuencia (Whiting y Peterson 1995; Fossum 1999). Raramente los shunts pueden encontrarse entre la vena mesentérica caudal, ileocolica u ovárica y la vena cava caudal. La mayoría desembocan en la vena cava caudal (CdCV) entre la vena renal derecha y el hígado a nivel del foramen epiloico.



Ilustración 5. Ilustración de una alteración vascular exintrahepática (Willian J. M. et al, 2012).

Los shunts portoácigos ocurren en el aproximadamente 5 - 15% de los casos y viajan desde una rama del sistema venoso portal, entre los pilares del diafragma, a través del mediastino caudal hasta unirse en la vena ácigos en el torax caudal (Willian J. M. et al, 2012; Rivero. 2012).

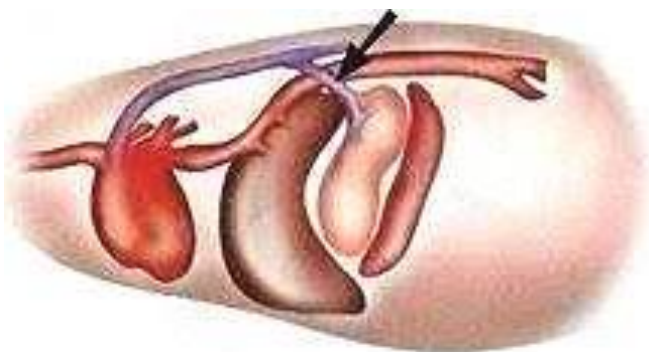


Ilustración 6. Representación esquemática de un shunt portoácigos congénito (flecha) que se origina de la vena gástrica izquierda (Willian J. M. et al, 2012).

Las derivaciones extrahepáticas congénitas Representan del 53% (Whiting y Peterson 1995) al 63% (Fossum 1999) de las anomalías vasculares simples en los perros y del 73 al 100% en los gatos. (Willian J. M. et al, 2012; Scavelli et al. 1986; Birchard y Sherding 1992). Ocurren más frecuentemente en razas miniatura o toy, menores de 1 año de edad (Maddison 1988). Las razas más afectadas son el Habanés, Schnauzer miniatura, Caniche, Lhasa apso, Pequinés, Maltés, Dandi dinmont terrier, Pug y Shit-Zu y se sospecha que en los Yorkshire sea un factor hereditario ya que el porcentaje de presentación es 35.9 mayor que en otras razas (Ettinger, et al, 2017; Johnson *et al.* 1987; Fossum 1999; Dewey 2008). En felinos las derivaciones extrahepáticas también son comúnmente reportadas, principalmente en los persas, himalaya, siames, Sagrado de Birmania (burmes) y domesticos pelo corto (Ettinger, et al, 2017).

Derivaciones extrahepáticas adquiridas:

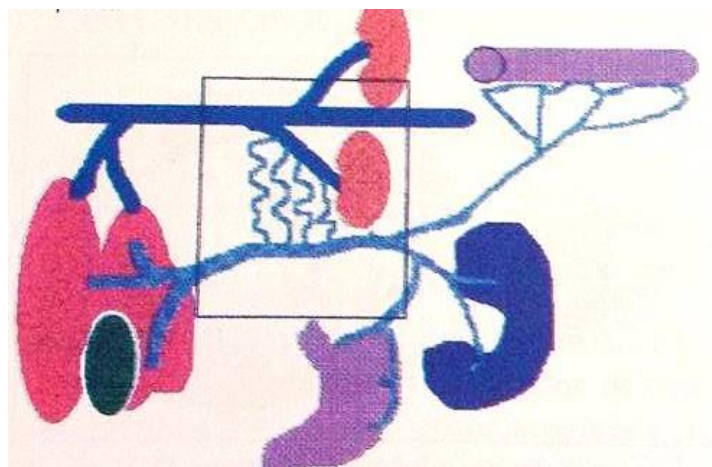


Ilustración 7. Ilustración de una alteración vascular extrahepática (Willian J. M. et al, 2012).

Generalmente son múltiples, y representan del 20% (Fossum 1999) al 24% (Whiting y Peterson 1995) de todas las desviaciones caninas. Suelen verse como múltiples, tortuosos y extrahepáticos, normalmente localizados en el área perirrenal izquierda y la raíz del mesenterio (Whiting y Peterson 1995), o como un vaso tortuoso largo entre la vena esplénica y la vena renal izquierda, que drena a la vena cava caudal (Rivero. 2012). Se producen secundariamente a hipertensión portal, asociada generalmente a hepatopatía primaria crónica (cirrosis, hepatitis crónica activa, fibrosis hepatoportal en perros jóvenes) (Tyler 1990a), manipulación de la circulación portal o fístula arteriovenosa; en los gatos puede asociarse a lipidosis hepática (Lyman 1995). La enfermedad venooclusiva también fue considerada causal de desviaciones portosistémicas múltiples en Cocker spaniels americanos jóvenes de 4 meses de vida (Rand et al. 1988). El incremento de la resistencia al flujo sanguíneo portal determina que las conexiones microvasculares no funcionales presentes al nacimiento entre la vena porta y las vías sistémicas se tornen funcionales, de esta manera, las derivaciones extrahepáticas representan dilataciones adquiridas de comunicaciones microvasculares normales entre la vena porta y las venas sistémicas. Por lo general se detectan comunicaciones hasta la vena cava caudal o la vena álgos. Suelen diagnosticarse en perros de 1 a 7 años de edad (Tyler 1990a); las razas más afectadas son Pastor Alemán, Doberman pinscher y Cocker spaniel (Fossum 1999). También se describieron en gatos (Langdon et al. 2002).

Displasia microvascular hepática.

Es otro tipo de anomalía vascular que involucra a la circulación microscópica del hígado y provoca derivación sanguínea. El término se emplea para describir un proceso

con las características clínicas de una desviación portosistémica congénita, con evidencias microscópicas de una distribución vascular anómala, que no puede ser identificada macroscópicamente. Puede ocurrir en forma aislada, o asociada a una derivación macroscópica congénita (Allen *et al.* 1999). Se piensa que se trata de un defecto congénito asociado a una anomalía del desarrollo de las venas vitelinas embrionarias que permite la mezcla de sangre portal y sistémica. La edad de inicio de los síntomas varía de los 6 meses a 6 los años, con una edad media de 3 años. Las razas más afectadas son terrier de Yorkshire, Cairn terrier, Dachshund miniatura, Shit-Zu y Caniches "toy" o mini. Las hembras se afectan con mayor frecuencia (70%) (Christiansen *et al.* 2000). En Cairn terriers se ha determinado que el sitio de la anomalía anatómica se encuentra en las venas portales terminales y se supone que es un rasgo hereditario autosómico, aunque no se ha establecido el modo específico de herencia (Schermerhorn *et al.* 1993, 1996). El pronóstico para los perros que presentan esta enfermedad parece ser mejor que para aquellos que presentan derivaciones macroscópicas, mediante tratamiento médico y alimenticio (Christiansen *et al.* 2000).

Fístulas hepáticas arteriovenosas.

Representan el 2 % de las anastomosis simples en los perros (Fossum 1999); también se describieron en un gato doméstico pelicorto (Legendre *et al.* 1976). Pueden ser congénitas o adquiridas. Las lesiones congénitas desarrollan debido al fracaso del plexo capilar embriológico común para diferenciarse en arteria o vena. Los individuos afectados presentan conexión única o múltiple de la arteria hepática con una rama de la vena porta, que produce arterialización del sistema venoso portal con flujo hepatófugo e hipertensión portal, con la aparición de múltiples vasos comunicantes colaterales. En la

mayoría de los casos el resto de los lóbulos hepáticos que no soportan la desviación padecen de hipoplasia portal. Las lesiones adquiridas son secundarias a traumatismos, tumores (hamartomas, hemangiomas) (Johnson 1995), procedimientos quirúrgicos o procesos degenerativos que provocan ruptura arterial en proximidad de venas adyacentes y se forman anastomosis entre las ramas de la arteria hepática y la vena porta (Fossum 1999).

Daño hepatocelular.

La insuficiencia hepática fulminante puede ser causa de encefalopatía hepática aguda (Bunch 2000; Vázquez I. G., et al 2000; Dewey 2008). Se trata de una lesión hepatocelular masiva de rápida evolución (2 semanas) que produce necrosis del parénquima hepático. Suele asociarse a causas virales o medicamentosas, también puede ocurrir por una descompensación aguda de una enfermedad hepatobiliar crónica estable, que desencadena una encefalopatía hepática por complicaciones asociadas. Ocurre cuando más del 70% de la funcionalidad hepática se encuentra perdida (Silverstein, et al, 2009). En perros susceptibles, después de la administración de mebendazol puede producirse una hepatopatía tóxica aguda. La misma situación puede ocurrir en gatos después de la ingesta de una dosis masiva de acetaminofen, o en lipidosis hepática grave, también en gatos, se han descrito casos de necrosis hepática aguda luego de administrar tratamiento con diazepam (Cuddon 1996). La insuficiencia hepática fulminante puede generar edema cerebral, aumento de la presión intracraneana, y posible herniación cerebral, en pacientes humanos se reporta que cerca del 80% de pacientes desarrollan edema cerebral secundario a una falla hepática

aguda, de los cuales 33% se complican de manera fatal con herniación cerebral (Silverstein, et al, 2009).

Etiología de Fallo Hepático Fulminante

Tabla 1

	PERRO	GATO
Agentes infecciosos.	Adenovirus canino -1 herpes virus canino Clostridiosis Bartonelosis Leptospirosis Absceso hepatico Hepatozoonosis Rickettsia rickettsii Histoplasmosis Coccidiomycosis Blastomycosis Leishmaniasis Toxoplasmosis Dirofilaria immitis Ehrlichia cani	Peritonitis infecciosa felina Clostridiosis Absceso hepatico Histoplasmosis Cryptococcosis Toxoplasmosis
Medicamentos.	Acetaminofen Aspirina fenobarbital fenitoina Carprofeno Tetraciclinas Macrolidos Trimethoprim-sulfa Griseofulvina Ketoconazol Itraconazole Halothano	Acetaminofen Aspirina Diazepam Halothano Griseofulvina Ketoconazol Itraconazole Methimazol fenobarbital fenitoina
Agentes químicos y tóxicos	solventes industriales plantas toxicas Envenenamiento Metales pesados (cobre, hierro) Setas (Amanita phalloides) Aflatoxinas Alga verde azul Semillas de Cycad	Las mismo que los caninos

	Tetracloruro de carbono Dimetilnitrosamina Fosforo de cinc	
Misceláneos	Hepatitis crónica Cirrosis idiopática Enfermedad de almacenamiento de cobre Leptospirosis Reacción a drogas idiosincrásicas Hepatitis disecante lobular Hepatitis granulomatosa Amiloidosis hepática (chino Shar Pei) Neoplasia hepática (enfermedad primaria o metastásica) shunt portosistémicas Hipoplasia portal / displasia microvascular (Yorkshire Terrier y Cairn Terrier)	Lipidosis hepática felina Enfermedad inflamatoria intestinal Pancreatitis Colangitis, colangiohepatitis Septicemia, endotoxemia Anemia hemolítica Neoplasia (linfoma, mastocitosis) Metástasis Amiloidosis (Abisinio, Oriental y Gatos siameses)
Traumatismos, hypoxia, injuria térmica	Hernia de diafragma shock hipóxico Torsión del hígado Golpe de calor Isquemia masiva	Lo mismo que los caninos

(Silverstein, et al, 2009).

Sin importar el origen de la alteración metabólica, se observaran múltiples aspectos del metabolismo del SNC implicados en la fisiopatología de la HE y más de 20 diferentes compuestos pueden encontrarse por encima de sus concentraciones normales en circulación cuando se encuentra afectada la funcionalidad hepática (Ettinger, et al, 2017).

Toxinas implicadas en la encefalopatía hepática.

TOXINA	MECANISMO
Amonio	Incrementa las concentraciones de triptófano y glutamina en el cerebro, disminuye el ATP disponible, aumenta la excitabilidad y el proceso de

	la glicolisis, causa edema cerebral, y afecta la bomba Na/K ATPasa en el cerebro.
Alfa Cetoglutamato	Desviación del ciclo de Krebs por detoxificación de amoniaco, disminuye el ATP disponible.
Glutamina	Altera la BHE y el transporte de aminoácidos
Aminoácidos aromáticos	Disminuye la síntesis de los neurotransmisores DOPA y aumenta la síntesis de falsos neurotransmisores, altera los neuroreceptores.
Acidos grasos de cadena corta	Afecta al bomba Na/K ATPasa en el cerebro, desacopla la fosforilacion oxidativa, afecta la utilización de oxígeno, desplaza el triptófano de la albumina y aumenta sus concentraciones.
Falsos neurotransmisores: tirosina octopamina fenilalanina feniletilamina metionina mercaptanos	Afectan la acción de la norepinefrina. Sinergismo con amonio y AGCC disminuye la detoxificación del amonio en el ciclo de la urea cerebral. Afecta la bomba Na/K ATPasa en el cerebro.
Triptofano	Neurotóxico, incremento en la serotonina (neuroinhibición)
Fenol	Hepato y neurotóxico, sinergismo con otras toxinas, disminuye la actividad enzimática celular.
Ácidos biliares	Membranocitolítico, altera la permeabilidad de la membrana celular y de la BHE a otras toxinas, afecta el metabolismo celular debido a la citotoxicidad.
GABA	Inhibición neural: hiperpolariza la membrana neuronal, aumenta a permeabilidad de la BHE al GABA.
Benzodiazepinas endógenas.	Inhibición neural: hiperpolariza la membrana neuronal.

(Ettinger, et al, 2017)

Deficiencias enzimáticas en el ciclo de la urea.

La deficiencia de sintetasa de arginosuccinato fue descrita en perros y puede producir hiperamoniemia sin desviación portosistémica o destrucción hepatocelular, por la incapacidad del hígado para degradar el amoníaco hasta urea (Strombeck *et al.* 1975). La infección de las vías urinarias con organismos ureasa-positivos (*Staphilococcus*, *Proteus*) podría ocasionar elevaciones transitorias de los niveles

séricos de amoníaco con signos de encefalopatía hepática si en forma simultánea se produce urosquesis prolongada (Bunch 2000).

Patogenia

En 1893, Marcel Nencki e Ivan Pavlov describieron las consecuencias fisiológicas de una derivación porta-cava (fístula de Eck) creada quirúrgicamente y mostraron que los signos clínicos en dicho modelo canino empeoraron después de una comida de carne, relacionando la encefalopatía hepática con el concepto de "intoxicación por carne". Desde esta primera descripción, la encefalopatía hepática ha sido pensada como una condición causada por las toxinas derivadas del intestino que no son metabolizadas por un hígado enfermo o que falla. La investigación del último siglo ha reelaborado este concepto y demostrado la complejidad de esta condición. Sin embargo, los trabajos recientes sobre varios aspectos de la encefalopatía hepática, incluyen: las alteraciones de los aminoácidos del líquido cefalorraquídeo, la neurotoxicidad del glutamato, la generación de especies reactivas del oxígeno y subrayan el papel central de las concentraciones elevadas de amoníaco sanguíneo en animales con encefalopatía hepática. Otras sustancias que se consideran sinérgicas con la toxicidad del amoniaco incluyen mercaptanos, ácidos grasos libres, fenoles y sales biliares. (Silverstein, et al, 2009).

El hígado es esencial para el mantenimiento de un metabolismo cerebral normal; Ya que no solo produce compuestos que el cerebro no puede elaborar, como glucosa sino que también mediante la depuración hepática degrada compuestos que son altamente tóxicos para su función. La encefalopatía hepática se debe entender como un

trastorno multifactorial, como un síndrome en el que participan múltiples factores que pueden tener diferente relevancia según la situación clínica (Cordoba y Salat 1999).

Los puntos clave a considerar en la patogenia de la encefalopatía son: a) neurotoxinas; b) alteraciones de los sistemas de neurotransmisión; y c) alteraciones astrocitarias (Cordoba y Salat 1999).

El Amoníaco.

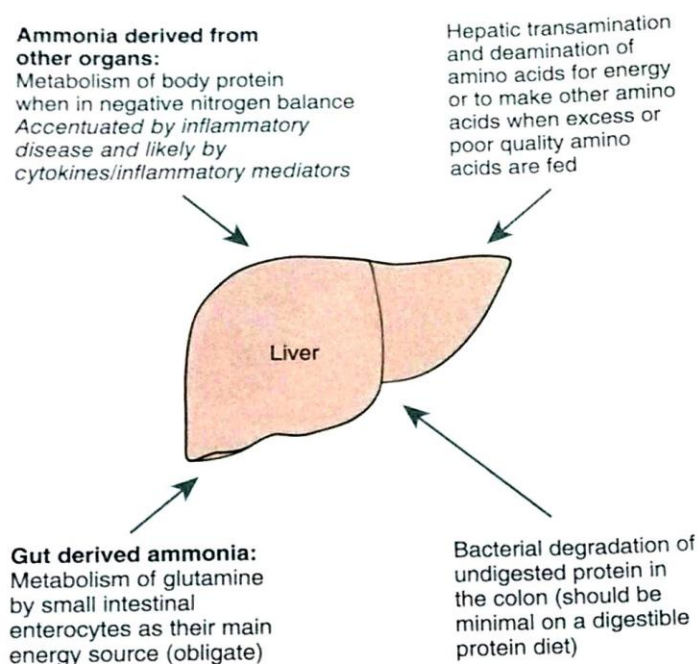


Ilustración 8. Fuentes de amonio que pueden contribuir a la encefalopatía hepática (Couto C. G., Nelson R.W., 2010).

El tracto gastrointestinal es el sitio primario de producción. En el colon los componentes nitrogenados son degradados por bacterias que contienen ureasa a través de la desaminación oxidativa de las proteínas provenientes de la alimentación. En ese proceso se libera amoníaco, que es absorbido en la circulación portal. También se genera en la mucosa del intestino delgado por acción de la glutaminasa sobre la

glutamina. La concentración de amoníaco en la vena porta es 10 veces superior a la concentración en las venas periféricas y el hígado depura alrededor del 81 al 87 % del amoníaco producido previniendo su entrada en la circulación sistémica (Drazner 1989). En los hepatocitos, el amoníaco es convertido en glutamina no tóxica y es sintetizado en urea para ser excretado por los riñones. Algunos tejidos extrahepáticos intervienen también en el metabolismo del amoníaco, especialmente el músculo estriado, los riñones también constituyen un sitio de generación en las venas renales, donde existe una concentración de amoníaco elevada en relación a las arterias renales, especialmente en condiciones de alcalosis respiratoria. Adicionalmente, el amoníaco se produce corrientemente en forma continua en el cerebro, y sus concentraciones encefálicas son mayores que las sanguíneas en animales normales. Este amoníaco es detoxificado fisiológicamente por los astrocitos mediante la formación de glutamina a partir del glutamato, que puede llegar a ser neurotóxico por sí mismo (Summers et al. 1995; Tyler 1990b).

El exceso de amoníaco es el principal factor implicado en la fisiopatología de la encefalopatía hepática (Cuddon 1996; Bunch 2000). Estudios de actividad metabólica neuronal revelaron acumulación de niveles tóxicos de amoníaco en humanos con encefalopatía hepática, y un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) para esta sustancia (Lockwood et al. 1991), lo que resulta en una hipersensibilidad del paciente cirrótico a condiciones hiperamoniogénicas tales como la ingesta de dietas ricas en proteínas o hemorragia gastrointestinal (Hazell y Butterworth 1999). A pesar del papel determinante que juega el amoníaco en la fisiopatología de la encefalopatía hepática, es cuestionable la correlación entre sus valores sanguíneos y la presencia y/o intensidad de los signos clínicos de encefalopatía

(Tyler 1990b; Morris y Henry 1991; Maddison 1992). Las dificultades en la medición e interpretación de los valores de amoníaco en sangre incluyen las variaciones sustanciales en los niveles venosos cuando son comparados con los arteriales (Traber y Dalcanso 1987); los efectos en su liberación en el músculo esquelético inducida por el ejercicio (Kato y Hughes 1992); y la pobre correlación entre los valores absolutos de los niveles de amoníaco, el grado de severidad de la encefalopatía, y las diferencias en el curso del tiempo entre la elevación del amoníaco y el inicio de los síntomas (Cuddon 1996). La ausencia de correlación estaría también determinada por el aumento de la permeabilidad de la BHE para el amoníaco, que presenta elevados valores dentro del SNC aún con niveles sanguíneos normales o, incluso, bajos (Zieve 1981). Los pacientes con encefalopatía hepática crónica son propensos a sufrir anomalías en el balance electrolítico y el equilibrio ácido-base, que influyen en el metabolismo del amoníaco. En estos individuos suele desarrollarse hipocalcemia, debida a pérdidas urinarias inducida por diuréticos, diarrea, vómito y deficiencias nutricionales. La hipocalcemia aumenta la producción de amoníaco por el riñón y, en asociación a la alcalosis, favorece su entrada en las neuronas, donde ejerce sus efectos tóxicos (Zieve 1981). En el SNC el amoníaco ejerce sus efectos tóxicos más importantes de forma indirecta, alterando varias vías de neurotransmisión (Cordoba y Salat 1999). El exceso de amoníaco produce alteraciones de la neurotransmisión glutamatérgica interfiriendo entre el tráfico de glutamato glutamina entre la neurona y el astrocito, y tiene una acción agonista sobre la neurotransmisión GABAérgica, el principal sistema inhibitor del SNC (Maddison 1992; Jones 2002). Las concentraciones de amoníaco cerebral pueden estar relacionadas con el edema cerebral que se observa en el fallo hepático agudo. El edema cerebral es de tipo citotóxico, concomitante con el edema de los astrocitos, y es

inducido por vía de la glutamina, un metabolito del amoníaco (Bleit 1989; Kato y Hughes 1992). La extracción de amoníaco en el cerebro depende de la síntesis de glutamina por medio de la enzima glutamina sintetasa presente en los astrocitos, en condiciones fisiológicas normales, el transporte de glutamina participa en la regulación del movimiento de agua en el cerebro. El aumento en el contenido de agua cerebral inducido por amoníaco es mediado por los efectos osmóticos debido al aumento de la glutamina astrocítica (Takahashi y Koehler 1991). Además concentraciones elevadas afectan en forma directa el metabolismo energético cerebral, inhibiendo la cetoglutarato deshidrogenasa con aumento en la producción de lactato, que resulta de una disminución de la entrada de piruvato al ciclo del ácido tricarboxílico (Krebs). Este déficit energético se produce solamente en procesos crónicos, y puede ser un factor que contribuya en el desarrollo tardío de la pérdida de conciencia y el inicio del coma hepático (Lai 1986).

El manganeso.

El manganeso parece jugar también un papel importante en la fisiopatología de la encefalopatía hepática. Las concentraciones de manganeso sanguíneo que es excretado por la vía hepatobiliar, están elevadas durante la fase activa de la hepatitis aguda, y también en la cirrosis. La acumulación de manganeso es responsable de las lesiones hiperintensas que se observan en los núcleos de la base de los pacientes con encefalopatía hepática en la resonancia magnética (RM) en secuencia T1 (Lucchini *et al.* 2000). Por ello se la considera implicada en la patogenia de los trastornos extrapiramidales de la encefalopatía (Layrargues *et al.* 1998). Estudios recientes han demostrado que el manganeso reduce la captura de glutamato en astrocitos cultivados,

aumentando la expresión de enzimas glucolíticas (Hazell 1997). A partir de estos hallazgos se ha sugerido que este metal puede influir en el sistema glutamatérgico y en el metabolismo energético cerebral en pacientes con encefalopatía hepática (Aschner y Gannon 1992). La alta capacidad de los astrocitos para acumular manganeso sugiere que su captura en esas células puede ser importante en el desarrollo de astrocitosis tipo II de Alzheimer, que es el sello neuropatológico de la encefalopatía hepática. (Kuliseusky y Pujols 1992; Weissenborn 1995)

Benzodiazepinas endógenas.

La mayor neurotransmisión de GABA se debe a concentraciones cerebrales incrementadas de ligandos GABA endógenos, incluyendo benzodiazepinas endógenas y neurosteroides. Las benzodiazepinas endógenas son ligandos naturales de los receptores benzodiazepínicos, que fueron implicados en la patogenia de la encefalopatía hepática (Butterworth y Pomier Layrlargues, 1990). Ni su origen ni su estructura química están claros todavía, pero podrían llegar al organismo a partir de los vegetales de la dieta o ser sintetizadas por la flora bacteriana intestinal (Zeneroli et al. 1997). Por este motivo se propuso denominarlas benzodiazepinas “naturales” (Dasarathy y Mullen 1998). En pacientes con afección hepática, estas sustancias escaparían al metabolismo hepático y se acumularían, produciendo efectos similares a las benzodiazepinas sintéticas, potencializando la neurotransmisión GABAérgica. Aunque la información es limitada, existen importantes argumentos que apoyan esta hipótesis. Tanto en humanos como en modelos animales de encefalopatía hepática se reportó un incremento en la actividad de sustancias semejantes a las benzodiazepinas

en el LCR, plasma y orina (Mullen et al. 1990). Además, en necropsias de pacientes con fallo hepático agudo y encefalopatía, se detectó en el cerebro la presencia de diazepam y su metabolito, el desmetildiazepam, en individuos que nunca habían ingerido esta droga o sus análogos (Avallone et al. 1998; Dasarathy y Mullen 1998). Adicionalmente se documentó que las alteraciones en la depuración hepática de las benzodiazepinas endógenas producen efectos semejantes a los del amoníaco, y que su concentración se correlaciona positivamente con el estadio de la encefalopatía (Aronson et al. 1997). Estudios mostraron que los niveles elevados de amoníaco y manganeso aumentan la expresión del receptor periférico de benzodiazepina, un complejo de proteína heterooligomérica ubicado en la membrana mitocondrial externa de los astrocitos. Y su activación aumenta la captación de colesterol mitocondrial y la síntesis de neuroesteroides que también son ligandos endógenos del GABA y que pueden actuar sobre los receptores GABA (Silverstein, et al, 2009).

Falsos neurotransmisores.

Existen otras sustancias que pueden actuar como falsos neurotransmisores. Los niveles plasmáticos reducidos de aminoácidos de cadena ramificada (AACR), que son leucina, isoleucina, valina. característicos de pacientes con cirrosis hepática, favorece la entrada al cerebro de aminoácidos aromáticos (AAA) como triptófano, fenilalanina y tirosina, precursores de la síntesis de neurotransmisores falsos, como la octopamina, que ejercerían efectos neurodepresores (Tyler 1990b; Maddison 1992). En las hepatopatías está incrementada la utilización de los aminoácidos de cadena ramificada, probablemente debido a la liberación de glucagón producida por la hiperamoniemia, y está reducida la degradación de aminoácidos aromáticos, lo que provoca un exceso

relativo de estos últimos (Morrisy Henry 1991; Bunch 2000). Dado que ambos tipos de aminoácidos comparten un transportador común en la BHE, el paso de los aminoácidos aromáticos al SNC se ve facilitado (James y Fischer 1981). El exceso de fenilalanina produciría un déficit en la síntesis de noradrenalina y dopamina. La octopamina, además, podría originarse a partir de bacterias intestinales. En esta situación se produciría una deficiencia de neurotransmisores genuinos y una acumulación de falsos neurotransmisores que alterarían la transmisión sináptica. Estudios mostraron que perros normales infundidos con los aminoácidos aromáticos como triptófano y fenilalanina se indujeron en coma y que la adición de los aminoácidos de cadena ramificada a la infusión previno el coma (Silverstein, et al, 2009).

Los mercaptanos.

Existen otros productos que no son toxinas cerebrales por sí mismos, pero actuando sinérgicamente con el amoníaco pueden producir neurotoxicidad, relacionada en forma primaria con la inhibición de la bomba ATPasa sodio y potasio (Morris y Henry 1991). Los mercaptanos son sustancias derivadas del metabolismo de la metionina y sus niveles están aumentados en pacientes con encefalopatía hepática. Junto con otros productos provenientes del metabolismo bacteriano del colon (ácidos grasos de cadena corta, fenoles) potenciarían la acción del amoníaco en la producción de encefalopatía hepática (Cuddon 1996; González-Abraldes. 2000).

Alteraciones en la neurotransmisión.

Al igual que en otros trastornos metabólicos del SNC, en la encefalopatía hepática existen alteraciones de varios sistemas de neurotransmisión. Las alteraciones

mejor conocidas son las de los sistemas glutamatérgico, GABAérgico y dopaminérgico. Los efectos del amoníaco sobre el sistema neurotransmisor glutamatérgico incluyen efectos postsinápticos directos, inhibición de la captura de glutamato, alteración de los receptores de glutamato, y alteración del tráfico de glutamato entre las neuronas y los astrocitos (Norenberg 1997).

El glutamato es un importante metabolito del SNC y constituye el mayor neurotransmisor excitatorio en el cerebro de mamíferos y cuando sus niveles se elevan por encima de su concentración normal se transforma en un poderoso factor neurotóxico que produce degeneración neuronal necrótica, caracterizada por edema celular y vacuolización del retículo endoplásmico y las mitocondrias. Por este motivo, el mantenimiento eficiente de bajas concentraciones de glutamato extracelulares es vital para el adecuado funcionamiento del sistema nervioso (Gutiérrez Vázquez y Domínguez Masa 2000). El primer paso del circuito glutamato-glutamina en la neurona y el astrocito es la liberación de glutamato en la hendidura sináptica, la recaptación por parte del astrocito es su principal mecanismo de inactivación, permitiendo que la neurona postsináptica se repolarice y quede disponible para recibir nuevos estímulos excitatorios. El glutamato es depurado del ambiente extracelular y sináptico por transportadores específicos localizados en la periferia de los astrocitos y las neuronas, donde es rápidamente transformado en glutamina mediante la acción de la sintetasa de glutamina. Se describieron cuatro transportadores de glutamato de alta afinidad en el SNC: EAAT1 (GLAST) y AAT2 (GLT-1), específicos para astrocitos; y EAAT3, EAAT4, específicos para neuronas, aunque el último está restringido a las células cerebelosas de Purkinje (Rothstein 1996). En el astrocito el glutamato es metabolizado a glutamina,

que pasa al terminal presináptico de la neurona donde se transforma nuevamente en glutamato, cerrándose el ciclo.

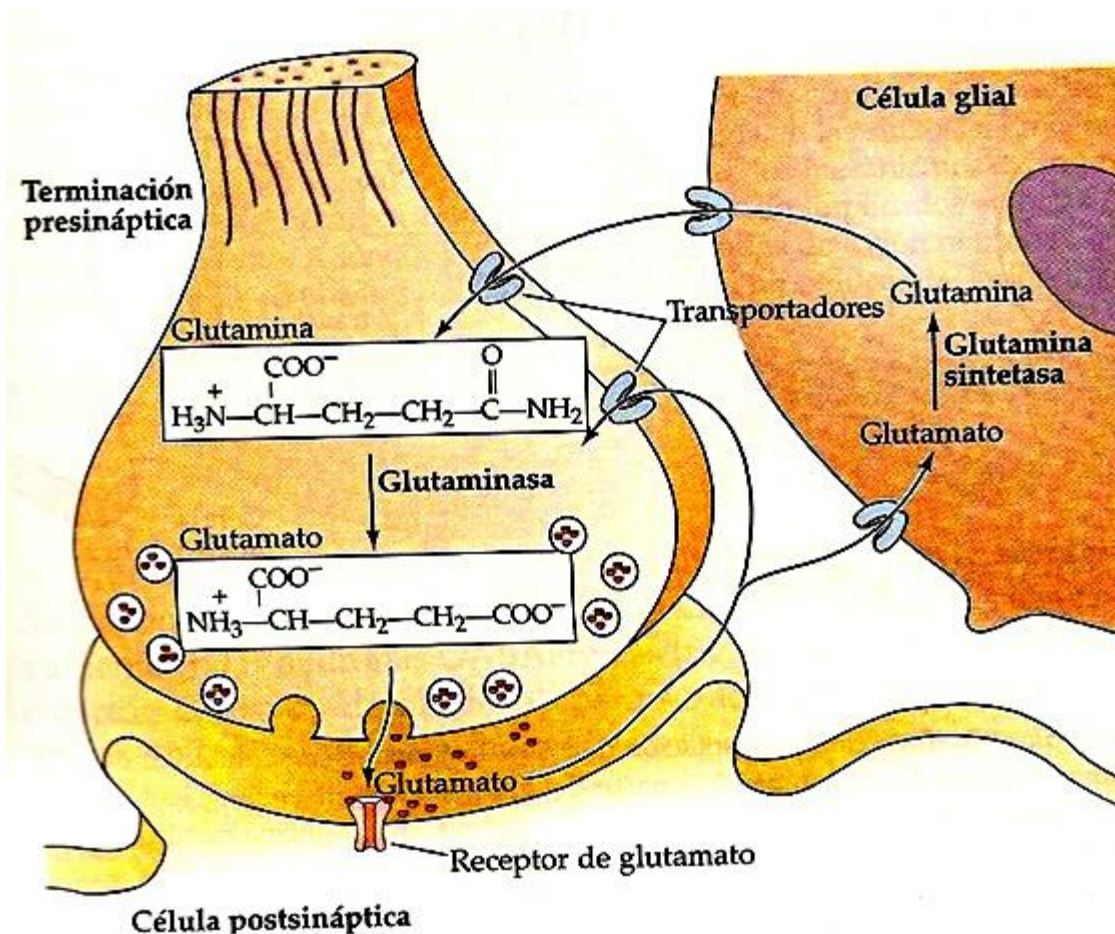


Ilustración 9. Transporte glutamato – glutamina. (<https://audiology.wordpress.com/fisiologia/excitotoxicidad/circuito-glutamina-glutamato/>).

En la encefalopatía hepática este ciclo se altera a varios niveles. La detoxificación del amoníaco origina una disminución de los niveles totales de glutamato y un aumento de los de glutamina. La glutamina pasa al LCR, donde su concentración se encuentra elevada y sus niveles se relacionan aceptablemente con el grado de encefalopatía hepática. El exceso de amoníaco disminuye la captura de glutamato por los astrocitos y las neuronas, asociado a una disminución en la expresión de los

transportadores específicos de la astroglia de tipo GLT-1. El resultado es un exceso de glutamato en la hendidura sináptica (Moroni et al. 1983; Butterworth et al. 1987; Oppong et al. 1995; Butterworth 1996). En algunos modelos de encefalopatía hepática se ha reportado que el aumento del glutamato lleva a una disminución compensadora de sus receptores (NMDA, AMPA y receptores metabotrópicos unidos a proteína G) en ciertas regiones del cerebro. Tal disminución en la densidad de los receptores se asocia con una disminución de la neurotransmisión excitatoria mediada por glutamato, que contribuiría a un aumento neto en la neurotransmisión inhibitoria (Gutiérrez V. Domínguez M. 2000). Por otra parte, el amoníaco disminuye la respuesta electrofisiológica de los receptores postsinápticos de glutamato, lo que también contribuiría a una disminución de la neurotransmisión excitatoria. Durante el curso de un fallo hepático fulminante se produce un rápido aumento del amoníaco, que produciría la elevación en las concentraciones de glutamato en los espacios sinápticos a niveles que inducen la excitación neuronal, determinando la presencia de convulsiones (Norenberg 1998; Jones 2000).

Las alteraciones en la neurotransmisión GABAérgica fueron implicadas como uno de los mecanismos cruciales en la inhibición neuronal que se observa en la encefalopatía hepática, a partir de estudios en humanos y modelos animales (Jones 2000; Jones 2002). El GABA es generado en el intestino por acción de bacterias intestinales. Inicialmente se postuló que escaparía a la captación hepática, aumentando su concentración plasmática, y entraría al cerebro como resultado del aumento de la permeabilidad de la BHE, uniéndose a un número aumentado de receptores. El GABA ejerce su efecto neuroinhibitorio por aumento de la permeabilidad del cloro, hiperpolarizando la célula y disminuyendo su excitabilidad. Sin embargo, la

concentración de GABA cerebral, al igual que la densidad de sus receptores, no presenta un incremento acorde al aumento de su concentración plasmática (Thompson *et al.* 1985; Maddison *et al.* 1987a, 1987b; Roy *et al.* 1988). Por estos motivos, y en base a nuevas experiencias se modificó la hipótesis GABA, complementándola con la hipótesis de las benzodiazepinas endógenas. El complejo receptor- GABA está localizado en las membranas postsinápticas y constituye la principal red inhibitoria del SNC. El receptor GABA-A presenta una subunidad que tiene como ligando las benzodiazepinas, que potencian los efectos del GABA. Teóricamente, el aumento en la transmisión GABAérgica resultaría de un aumento en la disponibilidad de GABA extracelular, o del aumento de ligandos endógenos para los receptores de benzodiazepinas (benzodiazepinas endógenas). En relación con estos conceptos, actualmente se supone que la inhibición neurológica asociada a la encefalopatía hepática ocurriría como resultado de la presencia de benzodiazepinas endógenas, que se combinarían con receptores GABA potenciando la acción del GABA sobre su propio receptor. El argumento más importante que sustenta esta teoría lo constituye el hecho de que la administración de un antagonista específico de las benzodiazepinas, el flumazenil, mejora el cuadro neurológico en pacientes cirróticos con encefalopatía severa (Bansky *et al.* 1989; Ferenci *et al.* 1989; Barbaro *et al.* 1998). Estudios recientes indican un efecto positivo del flumazenil en 40% de los pacientes cirróticos con encefalopatía hepática (Bunch 2000).

Alteraciones de los astrocitos.

La encefalopatía hepática se caracteriza por la presencia de alteraciones típicas en astrocitos y en neuronas que aparecen morfológicamente normales. Los astrocitos están agrandados, con núcleos edematosos, nucléolos prominentes y marginación del patrón de cromatina, lo que constituye la denominada degeneración astrocitaria de Alzheimer tipo II (Summers et al. 1995). Los reportes que relacionan cambios de Alzheimer tipo II inducidos en forma experimental en cultivos de astrocitos expuestos a amoníaco, apoyan la idea que la encefalopatía hepática es una enfermedad primaria de las células de la glía, condicionando en forma secundaria la disfunción neuronal (Haussinger 2000). Estos hallazgos, junto con la creciente implicancia de esta población celular en las alteraciones de los sistemas de neurotransmisión, condujeron a la hipótesis de que la encefalopatía es el resultado de una disfunción astrocitaria (Cordoba y Salat 1999; Jones 2000). Su participación en la patogenia de la encefalopatía se produciría por varios mecanismos. La acción del amoníaco sobre el astrocito altera el tráfico glutamato-glutamina con la neurona, dando como resultado alteraciones en la neurotransmisión glutamatérgica. Adicionalmente, los astrocitos contribuyen a la hiperactividad GABAérgica mediante la hiperproducción de neuroesteroides. Estas sustancias se producen en la mitocondria, y su síntesis se estimula por la activación de un receptor de la membrana externa mitocondrial, una proteína heterooligomérica denominada receptor periférico de benzodiazepinas (RPB). Aunque inicialmente se pensaba que estaba confinado a tejidos periféricos tales como el riñón y las glándulas adrenales, actualmente está bien establecido que el RPB se localiza en el SNC pero, a diferencia del subtipo de receptor de benzodiazepinas centrales, no está acoplado a receptores GABA-A, localizándose primordialmente en los astrocitos. El amoníaco

produce un aumento de la densidad de este tipo de receptores. Las benzodiazepinas naturales y un neuropéptido endógeno llamado inhibidor de la unión al diazepam (IUD), se unirían a los RPB activando la producción de neurosteroides. Estas sustancias se unen con gran afinidad a los receptores GABA-A y los modulan positivamente, potenciando de este modo la neurotransmisión inhibitoria (Butterworth 1996).

En el fallo hepático agudo los astrocitos sufren un proceso de edematización como resultado de alteraciones en la homeostasis del volumen celular astrocitario, con el establecimiento de un edema celular citotóxico (no vasogénico), que puede ser explicado por una acumulación osmóticamente activa de glutamina, en respuesta a la hiperamonemia. El edema de los astrocitos activa proteincinasas extracelulares, eleva las concentraciones de calcio intracelular (Fischer 1997), subregula los receptores de benzodiazepinas de tipo periférico para permitir su unión con agonistas, afecta múltiples canales iónicos y el transporte de aminoácidos (Itzhak 1994). El edema de astrocitos no sólo es inducido por amoníaco sino también por hiponatremia, benzodiazepinas o citocinas inflamatorias. Se trata de la asociación de múltiples factores que actúan sinérgicamente sobre una vía patogénica final común. Los pacientes no cirróticos pueden tolerar tales factores precipitantes sin desarrollar síntomas de EH, debido a que su sistema de osmolitos contrarregulatorios del edema celular no se encuentran agotados. En la cirrosis, los osmolitos orgánicos son consumidos en un intento de compensar la acumulación de glutamina en las células gliales, perdiendo su capacidad como mecanismo regulador de volumen en contra de futuros cambios del volumen celular. Si bien la patogénesis de la encefalopatía hepática en el fallo hepático agudo y crónico es similar, las diferencias en la cinética, extensión y contrarregulación del edema de la glía podrían ser responsables de las diferentes características clínicas que

se presentan en la encefalopatía hepática crónica y aguda, respectivamente (Donovan 1998).

Otras alteraciones.

Recientemente surgieron evidencias que involucran al óxido nítrico en la patogenia de la encefalopatía hepática. En cerebros de ratas a las que se les realizó anastomosis portocava quirúrgicas, se demostró un aumento generalizado en la actividad de sintetasa de óxido nítrico, enzima responsable de su producción. El óxido nítrico causaría el estrés oxidativo y las alteraciones de la perfusión cerebral que se reportaron tanto en humanos como en animales de experimentación con fallo hepático crónico. Además, el óxido nítrico aumentaría la liberación de glutamato en la hendidura sináptica, que puede tener un importante papel en el aumento de los niveles extracelulares de glutamato reportados en el fallo hepático fulminante experimental (Hazell 1999).

En la encefalopatía hepática también se vería alterada la síntesis de neurotransmisores del grupo de las aminas biógenas, tanto de las catecolaminas derivadas de la tirosina (noradrenalina, dopamina), como de las indolaminas derivadas del triptófano (serotonina). En pacientes cirróticos en coma hepático se observa un incremento en los niveles de L-triptófano en el LCR, que conducen a un aumento de la producción de serotonina, relacionada probablemente a la hiperamonemia. En pacientes humanos y animales experimentales con encefalopatía severa debido a fallo hepático crónico se han detectado concentraciones aumentadas de metabolitos de la serotonina en el tejido cerebral y en LCR. No obstante, simultáneamente se observa un incremento en su degradación, mediada por el sistema monoaminoxidasa, y una

disminución en los niveles de las proteínas de transporte de la serotonina y de sus sitios de unión neuronal. El efecto neto es una reducción en la neurotransmisión serotoninérgica (Michalak *et al.*, 2001; Lozeva-Thomas *et al.* 2004; Lozeva-Thomas 2004). El exceso de fenilalanina producido por un aumento en la captura de AAA, produciría un déficit en la síntesis de noradrenalina y dopamina a partir de tirosina (Zieve y Olsen 1997).

Las alteraciones en la coagulación desarrolladas por los pacientes con falla hepática son multifactoriales, aunque las hemorragias espontáneas son poco comunes, suelen verse como complicaciones en situaciones como ulceración gastrointestinal, procedimientos invasivos (aspiración o biopsias) u otros problemas médicos, se cree que dichas alteraciones se deban a disminución de la síntesis de factores procoagulantes, incremento en el uso de dichos factores, incremento en la fibrinólisis y liberación de tromboplastina tisular, síntesis anormal de procoagulantes (disfibrinogenemia), disminución del número y capacidad funcional de las plaquetas, deficiencia de vitamina K e incremento en la producción de anticoagulantes. (Silverstein, et al, 2009)

Otras complicaciones son descritas en pacientes con falla hepática, tales como infecciones bacterianas (reportadas en el 80% de pacientes humanos) se han aislado sustancias que inhiben la actividad metabólica de las células granulocíticas, la adhesión celular y la quimiotaxis, la disminución de la síntesis hepática de complemento plasmático también predispone a infección. Las células de kupffer muestran capacidad fagocítica reducida permitiendo así la translocación de patógenos del tracto gastrointestinal a la circulación sistémica. La hipotensión también se reporta en humanos, causada por la vasodilatación sistémica la cual es probablemente causada

por un fenómeno mediado centralmente que puede estar ligado a infección sistémica y liberación de citoquinas, edema cerebral o toxinas circulantes. El 33% de humanos desarrolla edema pulmonar, complicación debida a la alteración de la permeabilidad de los capilares pulmonares debido a posible endotoxemia. La oxigenación tisular se ve afectada, desarrollando hipoxias y acidosis lácticas, la hipoxia se puede dar cuando hay edema pulmonar influyendo en disfunción cerebral de los pacientes con encefalopatía hepática, aumentando la hipotensión y el edema. El distress respiratorio o el arresto puede ser de origen central o secundario a la debilidad muscular y hace necesaria la ventilación pulmonar. El desarrollo de falla renal puede verse ante la hipotensión e hipovolemia secundaria a la vasodilatación de los pacientes con falla hepática fulminante, disminuyendo el flujo renal y la filtración glomerular; algunas hepatotoxinas o agentes infecciosos pueden causar injuria tubular o glomerular. La cirrosis es una secuela posterior al fallo hepático crónico, y se puede observar en algunos casos de fallo agudo, lo cual se relaciona con un mal pronóstico. Y finalmente todo proceso que genere hipertensión portal conlleva a congestión de la vasculatura esplácica exacerbando el sangrado gastrointestinal y la diarrea. (Silverstein, et al, 2009).

Signos Clínicos.

Los signos de los animales con shunts porto sistémicos congénitos se presentan habitualmente antes del año de edad, generalmente dentro de los primeros meses de vida, sin embargo, algunos perros han sido diagnosticados en la edad adulta entre los 8 y 10 años (Vulgamott 1985; Tyler 1990a; Cuddon 1996)(libro 8).

Tabla 2

EDAD	PORCENTAJE
< 2 años	72%
0 - 2 meses	1%
2 - 6 meses	31%
6 - 12 meses	22%
1 - 2 años	18%
2 - 4 años	16%
4 - 7 años	8%
7 - 10 años	2%
>15 años	-1%

Porcentajes de shunts porto-sistémicos congénitos en perros según la edad. (n= 2.400) (Rivero. 2012).

Es más común en los perros que en los gatos; no hay una clara predisposición por género en los perros, pero en los gatos se presenta más comúnmente en los machos (Ettinger et al, 2017; Rivero. 2012). Se desconoce aún las razones por las cuales algunos pacientes muestran signología más marcada que otros, podría asumirse que condiciones como el grado del shunt (proporción del flujo de sangre portal que pasa a través de los sinusoides hepáticos) pero esto no ha sido probado de forma concluyente, así mismo, el tamaño relativo del shunt no parece tener una correlación obvia con la gravedad de los signos (Willian, Niles, 2012). Un estudio retrospectivo mostro que un 73% de los pacientes presentaba signos neurológicos, un 38% gastrointestinales y un 35% urinarios. Un 30% solo tenía signos neurológicos (Rivero. 2012).

Signos Neurológicos.

Suelen mostrar antecedentes que sugieren compromiso cerebral crónico, manifestado por cambios en el estado de conciencia o trastornos del comportamiento (41 – 90%) tales como: desorientación, agresividad, andar compulsivo, marcha circular, histeria (Drazner 1989; Tyler 1990b), presión de la cabeza contra objetos, posicionarse

frente a las esquinas o mirar las estrellas, amaurosis (cegueras transitorias), ataxia, depresión, estupor e inclusive coma; ocasionalmente pueden presentarse convulsiones pero en general, predominan los signos de depresión del SNC Sobre signos asociados con hiperexcitabilidad (Silverstein, et al, 2009; Kornegay y Mathew 1987; Tyler 1990^a; Rivero. 2012; Ettinger et al, 2017)

. Todos estos signos son intermitentes y suelen exacerbarse luego que el animal ingiere una dieta rica en proteínas (30 – 50% de los casos) (Cuddon 1996; Rivero. 2012); o puede empeorar luego de una hemorragia gastrointestinal. Las convulsiones no son un hallazgo consistente, aunque pueden presentarse de manera ocasional (Maddison 1988); su presentación es más frecuente en los gatos. En un estudio retrospectivo realizado a partir de 168 perros con shunts portosistemicos extrahepáticos, un solo perro evidenció crisis convulsivas (Mehl 2005). No obstante, una complicación postoperatoria infrecuente (aproximadamente el 5% de los casos) pero a menudo fatal de la atenuación quirúrgica de los shunts portosistemicos son la actividad convulsiva severa (crisis seriadas o estado de mal). La mayoría de estos pacientes no presenta historia de convulsiones antes de la cirugía, que comienzan a los pocos días de realizada, con un profundo cuadro encefalopático (Hardie *et al.* 1990; Hottinger *et al.* 1995; Komtebedde *et al.* 1995; Hunt *et al.* 2004); un cuadro similar se ha descrito en gatos (Hunt *et al.* 2004). Se ha adjudicado la responsabilidad a la elevación abrupta de los niveles de serotonina (Dewey 2008).

Tabla 3

Grado de encefalopatía hepática	Signos clínicos
1	apatía, depresión, cambios de personalidad, Poliuria
2	Ataxia

	Desorientación Andar compulsivo o circling, presión de la cabeza (head-pressing) Ceguera aparente Cambios de comportamiento Salivación
3	Estupor Salivación severa Convulsiones
4	Coma

(Mazzaferro, et al, 2012)

Signos Gastroentéricos.

Los animales afectados también pueden manifestar signos sistémicos correspondientes a su trastorno hepático, que incluyen vómitos (posibles hematemesis en casos de hemorragias gastrointestinales), diarrea a veces con contenido sanguinolento (melena) pérdida de peso, polidipsia, poliuria y anorexia (Kornegay y Mathew 1987; Maddison 1988; Rivero. 2012). Muchos animales tienen en forma concurrente cuerpos extraños gastrointestinales, probablemente por la pica que genera la irritación gástrica o por su alteración neurológica. El tialismo es una manifestación clínica habitual en los gatos (67 – 84% de los pacientes) aunque también se observa en los caninos (Birchard y Sherding 1992; Fossum 1999; Dewey 2008; Rivero. 2012).

Signos Urinarios.

Los signos urinarios incluyen poliuria, polidipsia, presuntamente secundarios a la hipercortisolemia, además de una capacidad de concentración renal medular defectuosa y disminución de la liberación y/o capacidad de respuesta de los túbulos renales a la hormona antidiurética genera orinas hipostenúricas las cuales son relativamente comunes (>50% pacientes) (Silverstein, et al, 2009; Ettinger et al, 2017).

La cistitis, hematuria, disuria, polaquiuria, inclusive obstrucción uretral son asociadas a urolitiasis de urato (30% perros y 12% gatos), ya que la hiperuricemia e hiperamoniemia incrementan la excreción urinaria de uratos y amoníaco, promoviendo su precipitación bajo la forma de cristales de biurato de amonio (20 – 53% pacientes) (Rivero. 2012; Fossum 1999; Bunch 2000). Los pacientes que presentan cálculos a menudo no desarrollan signos neurológicos (Couto, et al, 2010).

Otros Signos.

Los animales afectados generalmente presentan retardo en el crecimiento, son más pequeños que sus hermanos o que otros animales de la misma edad, y tienen una pobre condición corporal (Summers *et al.* 1995). Algunos muestran intolerancia a los anestésicos o retraso en el tiempo de recuperación post-anestésica frente a fármacos que requieren metabolismo hepático (Ettinger et al, 2017). Hay datos que sugieren asociación entre enfermedad hepatobiliar y prurito. También se observa ascitis en pacientes con fallo hepático avanzado (Rivero. 2012). Se han reportado pacientes que muestran episodios febriles, letargia e inapetencia sugiriendo infección sistémica o toxemia (Willian, et al, 2012). En perros con shunt portosistemico con frecuencia se encuentra criptorquidismo (Fossum 1999) en un 50% de perros y 30% gatos, además de hernias peritoneo pericardicas y posibles soplos cardiacos. En los felinos comúnmente se puede observar una coloración dorada o cobre en el iris (16 – 64% felinos) (Rivero. 2012; Scavelli *et al.* 1996; Fossum 1999) e incluso lacrimacion. (Willian, et al, 2012). También reporta infección de vías respiratorias altas en esta especie (Rivero. 2012). Hay incluso un primer reporte descrito de uréter circuncavo (malformación congénita de la vena cava) asociado a shunt intrahepatico en un canino,

acompañado de hidroureter e hidronefrosis con obstrucción parcial del segmento medio del uréter. En los schanuzer miniatura los signos clínicos pueden manifestarse menos y ser más vagos que en otras razas hasta que alcanzan una edad más adulta, por lo que perros de esta raza y con signos de insuficiencia hepática, deben tener siempre como diagnóstico diferencial la posibilidad de un shunt portosistémico (Rivero. 2012).

Diagnóstico.

El diagnóstico de la encefalopatía hepática se basa en la anamnesis, en los signos clínicos y en los hallazgos de los métodos complementarios (Cuddon 1996; Fossum 1999; Bunch 2000; de Andrade Neto 2003). Los exámenes de laboratorio contribuyen al diagnóstico de los shunt portosistémicos:

Hematología.

Los hallazgos hematológicos incluyen leve a moderada anemia arregenerativa normocítica cuyo mecanismo aún no está completamente entendido, los estudios sugieren un mecanismo defectuoso de transporte de hierro, disminución de las concentraciones séricas de hierro, disminución de la capacidad total de fijación de hierro y aumento de las reservas hepáticas de hierro en las células de Kupffer pudiendo ser sugestivo de secuestro (Ettinger et al, 2017). Además puede ir acompañada de leucocitosis ya sea por estrés o eliminación inadecuada de toxinas y bacterias. La monocitosis y las concentraciones elevadas de proteína C reactiva se asocian más comúnmente con encefalopatía hepática. Puede haber presencia de microcitosis 60 – 72% en perros y 30% gatos, se han visto células diana en perros y poiquilocitos en gatos en los cuales pocas veces se acompaña de anemia 0 – 15% siendo frecuente una esferocitosis (Rivero. 2012). Las plaquetas no suelen verse afectadas pero si los

tiempos de coagulación, presentándose aumentados pero sin presencia de sangrados espontáneos, el fibrinógeno puede estar bajo o normal (Rivero. 2012; Ettinger et al, 2017).

Químicas Sanguíneas

Las pruebas bioquímicas revelan generalmente hipoalbuminemia (50%) más marcada en caninos que en felinos, la albumina representa cerca del 25% de la proteína sintetizada por el hígado, sus alteraciones no se detectan hasta que el 66 al 80% de la funcionalidad hepática se ha perdido y debido a su larga vida media (8 días en perros y gatos) su disminución es sugestiva de fallo hepático crónico. (Silverstein, et al, 2009). La disminución de los niveles séricos de urea (70%) siendo más marcada en gatos (61 – 100%) que en perros se debe a la disminución de la conversión del amoníaco. La disminución del colesterol se debe a que su síntesis se realiza en un 50% en el hígado, pero ante obstrucciones extra hepáticas de las vías biliares o pancreatitis alteran su eliminación, pudiendo desarrollarse una hipercolesterolemia. La glucosa comúnmente se encuentra disminuida por alteración en la homeostasis vía gluconeogénesis y glucogenólisis, se hace evidente cuando hay menos del 30% de la funcionalidad hepática, (Ettinger et al, 2017; Silverstein, et al, 2009; Rivero, 2012).

Se suele ver también un aumento de las enzimas hepáticas ALT (alanino aminotrasnferasa) y AST (aspartato amiotrasnferasa), las cuales se encuentran en el citosol de los hepatocitos, y se liberan de la célula posterior a la disrupción de la membrana celular, el ALT es la enzima más hepato-específica y tiene una vida media de 24 – 60 horas y la AST que está presente en otros tejidos tiene una vida media aún más corta. La FA (fosfatasa alcalina) tiene muchas otras isoenzimas clínicamente

importantes, se encuentra en las membranas de los hepatocitos canaliculares y en las células epiteliales de las vías biliares y se aumenta principalmente en enfermedades colestásicas. Tiene una vida media muy corta y su elevación sugiere enfermedad hepática activa; La GGT (gama glutamiltransferasa) también se encuentra en los hepatocitos canaliculares y en las células epiteliales de las vías biliares y es muy útil en el diagnóstico de enfermedades colestásicas y es más específica y menos sensible que la FA. La presencia de concentraciones normales o levemente aumentadas no descarta falla hepática, pues animales en estadios terminales o con shunts portosistémicos pueden tener concentraciones normales (Silverstein, et al, 2009). La concentración sérica de bilirrubina suele ser normal o pueden estar aumentadas; las bilirrubinas son uno de los metabolitos de desecho de la hemoglobina, mioglobina, y citocromos; Ante casos de colestasis, obstrucción de las vías biliares o disrupción de las membranas canaliculares habrá fuga de las bilirrubinas a la circulación sistémica, resultando en hiperbilirrubinemia y la típica apariencia icterica de la piel, membranas mucosas, y órganos (visible cuando los valores son $>2,3$ y $3,3$ mg/dl) (Silverstein, et al, 2009). Las pruebas funcionales de coagulación pueden verse afectadas o no (Cuddon 1996; Fossum 1999; Bunch 2000). Sin embargo, algunos animales con fallo hepático fulminante muestran marcado incremento de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina (Tyler 1990a).

Urianálisis

El urinálisis puede mostrar orina diluida (50%) mostrando una densidad hipo o isostenurica con posible presencia de cristales de biurato de amonio (en el 26 - 57% de los perros y 16 – 42% de los gatos), los animales con cálculos de urato (30% perros y

12% gatos) pueden presentar hematuria, piuria (Ettinger et al, 2017; Fossum 1999; Bunch 2000). Ya que la cristaluria predispone a infecciones secundarias persistentes del tracto urinario, así mismo puede haber proteinuria asociada a glomerulopatías (glomerulonefritis membranoproliferativa, gloméruloesclerosis o glomérulofibrosis) (Rivero, 2012). Esta asociación entre la enfermedad hepática grave y la glomerulonefritis, se ha descrito en humanos y se especula que puede ser secundaria a la acumulación de antígenos en los riñones los cuales, el hígado, en condiciones normales habría depurado mediante la circulación portal, dicho acumulo resulta en glomerulonefritis inmunomediada (Ettinger et al, 2017).

Las pruebas más específicas para el diagnóstico son la medición de los niveles séricos de amoníaco y ácidos biliares en ayuno y después de la alimentación (posprandiales) (Fossum 1999; Bunch 2000).

Ácidos Biliares

La prueba de ácidos biliares es la más simple y confiable. Los ácidos biliares son secretados en la bilis y se vuelcan en el intestino delgado para emulsificar la grasa de la alimentación. Junto a las enzimas pancreáticas (lipasa y colipasa), promueven la formación de micelas luego de la hidrólisis de los triglicéridos. Las moléculas de ácidos grasos libres, colesterol y fosfolípidos son absorbidas por las células intestinales del yeyuno por un proceso de difusión simple, mientras que los ácidos biliares necesitan de una proteína transportadora, presente en las membranas de las células del íleon. Una vez absorbidos, los ácidos biliares son transportados hasta el hígado, que los depura rápida y totalmente (circuito enterohepático) de modo que en las muestras

posprandiales de perros normales hay un incremento mínimo o nulo respecto a los valores basales. Si existe un shunt portosistémico los ácidos biliares aumentan su concentración posprandial en la circulación sistémica. Aunque las alteraciones de los ácidos biliares séricos se encuentran también en otras enfermedades, la elevación posprandial en un perro joven (≥ 100 $\mu\text{mol/L}$) sumado a la presencia de microhepatía constituye un fuerte indicio de shunt portosistémico (Tyler 1990a; Bunch 2000). Los perros malteses normales pueden tener niveles de ácidos biliares elevados sin evidencia de disfunción hepatocelular. Otros resultados falsamente positivos no relacionados con shunt portosistémico se deben a un tiempo de muestreo inapropiado, otras enfermedades hepatobiliares y/o colestasis, terapia con glucocorticoides o anticonvulsivantes, Colapso traqueal, convulsiones y enfermedad gastrointestinal; Los resultados falsamente bajos pueden ocurrir por absorción intestinal retrasada, por tiempo de transporte prolongado, falta de contracción de la vesícula biliar, ingesta inadecuada de alimentos y vaciamiento gástrico retardado, malabsorción o mala digestión. La contracción de la vesícula biliar puede ocurrir entre comidas, lo que resulta en elevación preprandial superior a los niveles de ácidos biliares postprandiales. (Ettinger et al, 2017). Los ácidos biliares son menos sensibles y específicos que el amoniaco basal para detectar anomalías vasculares portosistémicas en una población general y en perros con enfermedad hepática (Rivero, 2012).

Amoniaco

La medición de los niveles séricos de amoníaco brinda una indicación de la función hepática (Fossum 1999; Bunch 2000). El amoníaco es producido en el intestino durante el desdoblamiento de la urea y de la ingesta de las proteínas, se absorbe en la

circulación portal y es transportado al hígado, que extrae casi todo el amoníaco de la sangre portal. El aumento de la amonemia en circulación sistémica siempre indica disfunción hepática. El análisis de sangre varias horas después de la ingesta incrementa las posibilidades de detectar hiperamoniemia. La medición de la amoniemia es algo dificultosa y requiere un cuidadoso manejo de la muestra porque el amoníaco es muy lábil en la sangre. Debe mantenerse en tubo con EDTA, el plasma debe separarse de los eritrocitos después de la centrifugación tan pronto como sea posible (30 minutos), luego debe refrigerarse en forma inmediata y transportarse en hielo. Estos procedimientos limitan la utilidad de esta determinación (Fossum 1999) ya que si no se cumplen dichos requisitos puede dar falsos positivos, por otra parte los falsos negativos pueden corresponder a ayunos prolongados ya que la circulación hepática dispone de mayor tiempo para limpiar el sistema sanguíneo, también dietas bajas en proteína o administración de lactulosa disminuyen las concentraciones de amoníaco (Rivero, 2012). Los niveles del amoníaco son más útiles en los animales que exhiben signos neurológicos sugestivos de encefalopatía hepática, con estudios hepáticos rutinarios normales o apenas alterados. En la medida que gran parte de la toxicidad del amoníaco se debe a cambios intracerebrales secundarios a su metabolismo, los eventos de la periferia no reflejan con exactitud las alteraciones neuroquímicas en el interior del SNC. La ausencia de correlación estaría también determinada por el aumento de la permeabilidad de la BHE para el amoníaco, que presenta elevados valores dentro del SNC aún con niveles sanguíneos normales o, incluso, bajos (Zieve 1981; Tyler 1990b; Morris y Henry 1991; Maddison 1992).

Ácido Hialurónico Sérico.

Es secretado por fibroblastos en varios tejidos, entre ellos el hígado, y aproximadamente, un 90% es extraído rápidamente de la sangre por las células sinusoidales endoteliales hepáticas. En perros con shunt portosistémicos, los niveles de ácido hialurónico sérico son significativamente elevados con una media de 234 ug/ml (rango 51 – 904ug/ml) frente a una media 62ug/ml (rango 22 – 114 ug/ml) en perros sanos, ello muestra una menor tasa de filtración de las células sinusoidales hepáticas ya que reciben menor flujo portal intrahepático (Rivero, 2012; Ettinger et al, 2017)

Manganeso.

Es un mineral esencial y cofactor en la síntesis de muchas enzimas requeridas para la síntesis de proteínas carbohidratos y lípidos, dado que la homeostasis del manganeso es esencial la depuración hepática, cualquier alteración en esta puede conllevar a elevaciones séricas y en el SNC. Se ha visto implicado en encefalopatías hepáticas y significativamente aumentado en perros diagnosticados con shunt portosistémicos. Para su estudio las muestras se mantienen en tubo con EDTA y se congelan antes de 4 horas a -70°C para ser transportadas en hielo seco y posteriormente analizarlas mediante absorción atómica con horno de grafito. (Rivero, 2012).

Radiografía.

Las radiografías simples sólo aportan datos secundarios, como la disminución de la silueta hepática (60 – 100% perros y 50% gatos) (Fossum 1999; Bunch 2000); la renomegalia es un hallazgo concurrente habitual (Maddison 1988; Ettinger et al, 2017). Además se pueden identificar cálculos radiopacos en vejiga, uréteres o riñones.

Después de la oclusión de un shunt portosistémico el volumen hepático incrementa rápidamente hasta normalizarse. (Rivero, 2012).

Portovenografía Mesentérica o Arteriografía.

ha sido el método de elección durante varias décadas, pese a ser un método invasivo que requiere la canalización de un vaso esplácnico como, por ejemplo, la arteria mesentérica craneal en la cual se inyecta medio de contraste (iohexol 300mg/ml a dosis de 1ml/kg) facilitando mediante el aumento de radiopacidad de la vena porta y de la vascularización hepática la evaluación del número, distribución y calibre de los vasos y mediante fluoroscopia o radiografía en vista ventro-dorsal detectar el lado en el que se encuentra el shunt (sensibilidad del 85%), sin embargo se recomienda también la posición lateral izquierda (sensibilidad del 100%) y se puede añadir la posición lateral derecha (sensibilidad del 91%). En un animal normal se evidenciaría la vasculatura hepática normal, mientras que en un paciente con shunt portosistémico se observa que el medio de contraste se localiza en la vena cava caudal o en la ácigos sin verse contraste en el hígado, los shunts múltiples extrahepáticos (adquiridos) se observan próximos a los riñones en conexión con la cava caudal. Los shunt intra y extrahepáticos se diferencian por el punto de divergencia del vaso anómalo: si diverge caudal de la 13 vertebra torácica se considera extrahepático, pero si diverge craneal a esta, se considera intra-hepático (Rivero, 2012).



Ilustración 10. Placa lateral y ventro-dorsal en las que se aprecia un vaso anómalo que permite el paso de sangre portal a la vena cava caudal esquivando el hígado, el shunt se encuentra envuelto por el aneroide constrictor con forma de anillo radiopaco (Rivero, 2012).

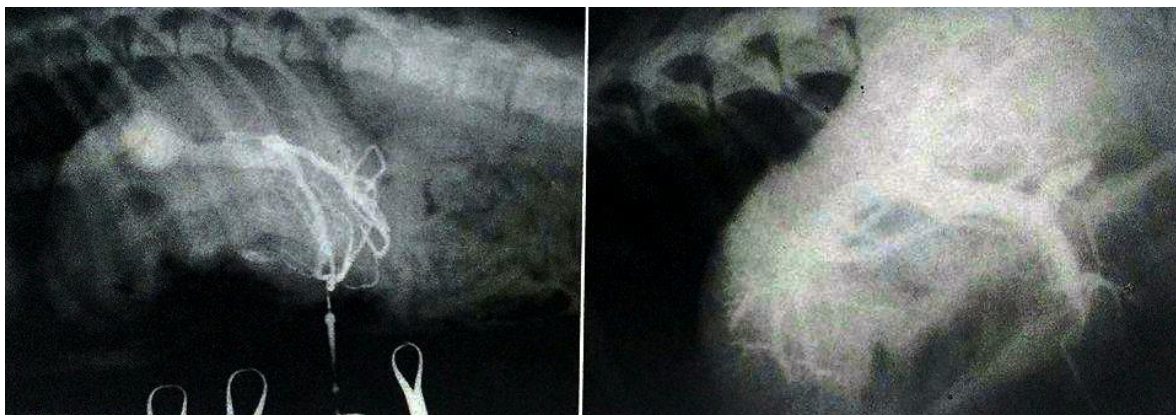


Ilustración 11. Portovenograma en canino de 1 año de edad con shunt portosistémico intrahepático (lado izquierdo) en comparación con un portovenograma de un perro sano (lado derecho) (Couto, et al, 2010).

Se describen también la portografía retrograda trasnvenosa y la esplenoportografía transabdominal (Rivero, 2012)

Ultrasonografía.

La ultrasonografía es útil para shunt portosistémico intrahepáticos, cuando existe una dilatación de los vasos anómalos dentro del hígado, o cuando comunican con la vena cava caudal. Las derivaciones extrahepáticas son difíciles de observar mediante ultrasonografía, porque las asas intestinales ocultan los vasos anómalos. En estos casos, los hallazgos más consistentes son la disminución de la silueta hepática y la reducción de los diámetros de las venas porta y hepática (Evaluando objetivamente el ratio entre la vena porta y la aorta (Rivero, 2012; Fossum 1999), además se puede evaluar la vena cava caudal la cual se muestra aumentada y con turbulencia a nivel craneal de la terminación del shunt, observándose un mosaico de colores mediante el método doppler. (Rivero, 2012) la ecografía Doppler hace factible identificar la localización del vaso sospechoso y la dirección del flujo sanguíneo en su interior, también puede valorarse la velocidad de la circulación portal, brindando evidencia de hipertensión portal e intrahepática. El flujo sanguíneo portal hacia el hígado (hepatópeta) es normal, mientras que el flujo que se aleja del hígado (hepatófuga) es anormal (Bunch 2000). La presencia de un vaso adyacente y paralelo a la aorta con flujo que se dirige cranealmente es compatible con shunt portoacigos (Rivero, 2012).

La ascitis se observa raramente en perros con shunts congénitos únicos, a menos que exista hipoproteinemia severa, hemorragia gastrointestinal grave o hipertensión portal (enfermedad hepática crónica / cirrosis). El fluido para cualquiera de estas condiciones es un transudado puro, claro y relativamente acelular con proteína total <2,5 g/dl, densidad <1,017 y <1000 células nucleadas/mcL. (Ettinger et al, 2017)

Electroencefalograma.

El electroencefalograma (EEG) está notoriamente alterado en animales con encefalopatía hepática. En lo que respecta a su fisiopatología, parece existir una relación directa entre niveles críticos de amoníaco en sangre y cambios significativos en el EEG, aunque esta asociación no está del todo clara y hay opiniones discordantes al respecto (Bickford y Butt 1955; Delamónica 1987).

Resonancia Magnética.

La resonancia magnética muestra cambios característicos de encefalopatía hepática. Las lesiones hiperintensas alojadas en los núcleos basales (particularmente el núcleo lentiforme, putamen y globo pálido en secuencia T1 han sido bien descritas en humanos con encefalopatía hepática (Kuliseusky y Pujols 1992; Weissenborn 1995; Gupta y Dhiman 2003; Fukuzawa *et al.* 2006). Se cree que las regiones hiperintensas se deben al depósito de manganeso (Lucchini *et al.* 2000). Lesiones similares han sido comunicadas en perros y gatos con shunts portosistémicos (Torisu *et al.* 2005; Dewey 2008). Además se puede realizar resonancia magnética realzada con contraste para identificar vascularización abdominal, torácica identificando las anormalidades.

Otras.

La tomografía computarizada con angiografía parece ser una ayuda diagnóstica prometedora ya que permite tener una relación de anomalías con estructuras vasculares abdominales.

La centellografía o gammagrafía ha sido evaluada en detalle para el diagnóstico de la enfermedad hepatocelular en los animales domésticos (Bunch 2000).

Tratamiento

Los análisis estadísticos de resultados apoyan la creencia generalizada de que la cirugía es preferible al tratamiento médico; estudios demuestran que los pacientes tratados quirúrgicamente presentan mayor supervivencia a largo plazo, comparados con los pacientes que fueron tratados medicamente. Con el tratamiento médico se logra el control de la encefalopatía hepática mas no modifica el crecimiento hepático. Un estudio realizado con 27 perros con shunt portosistemico tratados medicamente, mostraron que un 52% de los pacientes fueron eutanasiados con una supervivencia media de 9,9 meses y un tercio de los animales sobrevivió a largo plazo (de 5 meses a 7 años), hay factores pronósticos para un tratamiento médico como: la edad de presentación de los signos clínicos (mayor supervivencia quienes comienzan con mayor edad) y los niveles de BUN (mayor supervivencia ante niveles más altos) (Rivero, 2012).

El objetivo terapéutico en los pacientes con encefalopatía hepática es restaurar la función neurológica normal. Para ello es preciso identificar y corregir los factores desencadenantes, reducir la absorción de las toxinas elaboradas por los organismos entéricos (fundamentalmente amoníaco) y lograr la disminución de la interacción entre las bacterias entéricas y las sustancias nitrogenadas (Bunch 2000). Los factores desencadenantes de la encefalopatía hepática incluyen comidas abundantes en proteínas, infecciones bacterianas, hemorragias gastrointestinales, transfusiones sanguíneas, farmacoterapias inapropiadas y anormalidades hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido-base (Fossum 1999; Bunch 2000; de Andrade Neto 2003). La metodología básica para su manejo consiste en una combinación de restricción proteica

en la dieta, agentes de acción local que disminuyan la formación de amoníaco absorbible y aceleren la evacuación intestinal, y antibióticos que eliminen las bacterias generadoras de amoníaco y otras toxinas entéricas. El tratamiento debe implementarse para el control indefinido de los signos clínicos, como en la insuficiencia hepática crónica o en las shunts adquiridos, o para el control sintomático previo a una cirugía correctiva, como en el caso de los shunts congénitos. En cualquiera de los casos, el abordaje terapéutico es similar en esencia (Bunch 2000). Conceptualmente, los animales que padecen encefalopatía hepática crónica se manejan inicialmente sólo con modificación dietética. Las medicaciones se incorporan si el control sintomático no es adecuado.

Control Alimenticio.

El control alimenticio puede ser realizado mediante el uso de raciones comerciales hipoproteicas, alimentación casera o ambas. El objetivo es proveer una dieta en la que la fuente primaria de energía sean los carbohidratos. Las proteínas deben poseer elevada digestibilidad y una alta calidad biológica, de manera que no produzcan residuos nitrogenados (Drazner 1989). Las dietas que contienen elevados niveles de AACR y arginina son las más indicadas. Deben poseer niveles adecuados de todas las vitaminas y debe estar suplementado con potasio, calcio y zinc. El contenido de grasa debe ser normal, ni restringido ni suplementado. Los alimentos caseros pueden incluir queso cottage, huevos asociados a arroz o fideos. Se pueden adicionar pequeñas cantidades de carne de pollo o pescado con legumbres o verduras y dulces. Las proteínas vegetales necesarias para proveer las calorías proteicas resultan en cantidades excesivas, pero los vegetales y las frutas pueden utilizarse para

suplementar las otras dietas. La proteína del huevo es una buena fuente de arginina (especialmente para los gatos, que no poseen la capacidad de sintetizarla), pero también contiene más metionina (que puede agravar la encefalopatía hepática) que la proteína láctea, también se reporta la soja como buena fuente proteica que disminuye efectivamente los niveles de amoniaco. Aunque la restricción proteica reduce las manifestaciones de la encefalopatía hepática, debe administrarse la cantidad de proteína suficiente como para detener el catabolismo y mantener el peso corporal (Rivero, 2012).

Como se ha mencionado anteriormente el manganeso tiene relación con la encefalopatía hepática, esta aun en estudios el implementar quelantes tales como el EDTA disódico y el ácido paraaminosalicílico, utilizado en pacientes humanos para el tratamiento de toxicidad por manganeso, no obstante se recomienda reducir el manganeso en la dieta como parte del tratamiento médico (Rivero, 2012). Para el caso de los gatos se recalca nuevamente la importancia que tiene la arginina en el ciclo de la urea ya que sus falencias conllevan a una hiperamonemia, por lo cual debe suplementarse. para aquellos pacientes que están en crecimiento, garantizar un óptimo aporte de calcio y fosforo. (Rivero, 2012). El zinc es un oligoelemento esencial involucrado en muchas funciones metabólicas y enzimáticas del cuerpo y es un importante intermediario involucrado en la ureagénesis, el metabolismo del glutatión, la quelación de cobre y la función inmune, el zinc parece tener también actividades antifibróticas. Deficiencia de este se observan en muchos seres humanos con enfermedad hepática y parece correlacionarse con la presentación de encefalopatía hepática (Silverstein, et al, 2009).

Animales con severas afecciones, anoréxicos o con signos gastrointestinales graves podría recomendarse instaurar ayuno completo de por lo menos 24 horas, es de suma importancia tener en cuenta que este tipo de pacientes tienen disminuidas sus reservas de glucógeno debido a su reducida masa hepática, por lo cual la suplementación de glucosa es de vital importancia (Willian, Niles, 2012; Ettinger et al, 2017)

Lactulosa.

La lactulosa es un disacárido sintético que no es digerido ni absorbido en el intestino delgado, y es degradado por las bacterias intestinales en el colon; al brindarles un sustrato energético no proteico, reduce la formación de amoníaco. La lactulosa es hidrolizada por las bacterias colónicas produciendo ácidos orgánicos (láctico, acético, fórmico) que acidifican el contenido intestinal (Dewey 2008); asimismo transforma el amoníaco (NH_3) en amonio (NH_4^+), que no es absorbido por la mucosa del colon, además actúa como un catártico osmótico reduciendo el tiempo de tránsito intestinal, lo que contribuye a disminuir la producción y la absorción de amoníaco (Drazner 1989; Tyler 1990b; Fossum 1999; Bunch 2000). Puede ser administrado por vía oral, la dosis recomendada es de 0,5 - 1 ml/kg en perros; 2,5-5 ml totales en gatos por vía oral 3 veces al día (Willian, Niles, 2012). O como enema. (Rivero, 2012). La finalidad es que el animal tenga 2 a 3 deposiciones blandas diarias. Los efectos colaterales pueden incluir diarrea copiosa, vómitos, anorexia, incremento en la depleción de potasio y agua gastrointestinal (Bunch 2000; Dewey 2008). Algunos tipos de enema son:

- Agua caliente a 10 ml/kg cada 4-6 horas hasta mejoría clínica.

- lactulosa de 5 a 15 ml diluidos 1:3 agua tibia y se administra cada 6-8 horas.

-Neomicina 15 - 20 ml de solución al 1% cada 8-12 horas.

-Metronidazol a 7,5mg/kg (dosis sistémica) mezclado con agua cada 12 horas.

-povidona y/o yodo administrados por dilución 1:10 con agua tibia y dando 10 ml / kg cada 8 horas y enjuague con agua tibia después de 10 a 15 minutos.

-carbón activado usando la suspensión líquida cada 8 horas (Silverstein, et al, 2009; Ettinger et al, 2017).

Cuando la dieta, sola o combinada con lactulosa, es insuficiente para controlar la encefalopatía hepática pueden incorporarse otras medicaciones.

Antibióticos.

Los antibióticos pueden ser utilizados con el objetivo de reducir la microflora intestinal responsable de la producción de amoníaco. La neomicina por vía oral en dosis de 10-20 mg/kg cada 6, 8 o 12 horas es de primera elección para los microorganismos gramnegativos ureasa positivos, pero debe evitarse en pacientes con aumento en la concentración sanguínea de productos nitrogenados no proteicos (urea y/o creatinina). La ampicilina 20 - 22 mg/kg VO, EV, IM o SC cada 6-8 horas, amoxicilina a dosis de 20mg/kg cada 12 horas y el metronidazol 10 mg/kg en gatos y hasta 20 mg/kg en perros VO o EV cada 8-12 horas también reducen las concentraciones intestinales de amoníaco y están indicadas para el control de microorganismos anaerobios (Tyler 1990b; Birchard y Sherding 1992; Hardy 1992; Johnson 1995b; Fossum 1999; Bunch 2000; Ettinger et al, 2017). Algunos autores prefieren no utilizar el metronidazol debido a sus efectos adversos potencialmente tóxicos sobre el SNC principalmente a dosis elevadas, dichos efectos van desde ataxia, nistagmos, déficit propioceptivos, ladeo de cabeza, convulsiones y hepatotoxicidad (Willian y Niles, 2012).

Antiácidos y protectores de mucosa.

En caso de haber ulcera o sangrado gastrointestinal se recomienda el uso de antiácidos como: famotidina 0,5 – 1mg/kg/día IV o VO, omeprazol 0,5 – 1mg/kg/día o cada 12 horas IV o VO, Esomeprazol 0,5 mg/kg IV cada 12 o 24 horas, misoprostol 2 – 3 ug/kg VO cada o 8 – 12 horas y/o uso de protectores como el Sucralfato a dosis de 1gr/25 kg VO cada 8 horas separado de los antiácidos al menos por 2 horas (Silverstein, et al, 2009; Fernandez R. et al, 2011). La ranitidina puede no ser un antiácido muy efectivo En perros y su eficacia en gatos es desconocida, además, prevenir el uso de AINES ya que predisponen al desarrollo de úlceras gastrointestinales (Ettinger et al, 2017; Rivero, 2012).

Manejo de las convulsiones.

En caso de convulsiones se debe realizar medición de la glicemia, para descartar la hipoglicemia como causa de la signología neurológica de estos pacientes (Willian, Niles, 2012). Y como efectos secundarios de los episodios convulsivos se debe asumir la presencia de edema cerebral y, en consecuencia, debe instituirse terapia con manitol. Adicionalmente pueden administrarse anticonvulsivantes que no se metabolizan en el hígado; dichas consideraciones teóricas son válidas, pero no se han demostrado clínicamente, por lo cual algunos autores utilizan desde propofol, midazolam hasta incluso, fenobarbital, diazepam y acepromacina demostrando éxito en sus terapias. El uso del propofol se reporta a en dosis inicial de 1 – 3mg/kg IV para control de la actividad convulsiva y continúa en infusión continua a dosis de 0,1 – 0,25mg/kg/minuto (Fernandez. et al, 2011). Si esto fracasa en el control de las convulsiones se puede añadir fenobarbital a dosis de carga: 16mg/kg IV dividido en 4 dosis 24 horas y

continuar con dosis de 2 a 4 mg/kg IV cada 12 horas (Silverstein, et al, 2009). En algunos casos, incluso si el animal parece responder a la terapia, la electroencefalografía puede revelar actividad convulsivante en curso en el cerebro (Willian, Niles, 2012). Otros fármacos que pueden ser útiles son el bromuro de potasio a dosis de 400 a 600 mg/kg cada 24 horas dividido en 4 dosis, luego continuar con 40 mg/kg cada 24 horas VO o por vía rectal, también el bromuro de sodio puede contribuir a la depresión del sensorio en pacientes con encefalopatía hepática. Se obtuvieron buenos resultados con la aplicación de levetiracetam 20 mg/kg (hasta 60 mg/kg) VO o IV cada 8 horas, pero en un número limitado de animales (Dewey 2008). En caso de sedación profunda se requiere un monitoreo estricto (Silverstein, et al, 2009; Ettinger et al, 2017).

Fluidoterapia.

La fluidoterapia debe realizarse de manera cuidadosa, algunos animales gravemente afectados necesitan de suplementación intravenosa de fluidos pero debe tenerse muy en cuenta que según estudios en humanos, los pacientes con shunt portosistémico tienen alterados sus mecanismos homeostáticos hídricos, por lo cual se favorece la retención de líquidos, por otro lado, muchos pacientes presentan hipoalbuminemia, lo cual predispone a la generación de edema pulmonar o periférico (Willian, Niles, 2012). En caso de presentarse ascitis se recomienda el uso de soluciones coloidales, diuréticos y dieta baja en sodio, si se sospecha de hipertensión portal. La espironolactona es el diurético de primera elección por ser ahorrador de potasio y si se hace necesario el uso de la furosemida deberá administrarse con cautela

dado que puede aumentar una hipopotasemia previa (Silverstein, et al, 2009; Rivero, 2012; Fernandez. et al, 2011)

Para reemplazar las pérdidas se recomienda la administración de solución mixta (salina 0,45 % en dextrosa al 2,5 %), con el agregado de potasio ya que en muchos casos por vómitos o diarreas crónicas entran en estados hipopotasémicos (Rivero 2012; Fossum 1999; Fernandez. et al, 2011). Si no se puede determinar la concentración sérica, una dosis de 20 mEq de cloruro de potasio por cada litro de solución es una dosis segura. Se debe evitar las soluciones con lactato, ya que por una parte pueden sobrecargar al hígado para su conversión a bicarbonato y además por que las soluciones alcalinizantes pueden agravar o desencadenar la encefalopatía hepática al promover la formación de amoníaco. Adicionalmente debe identificarse y corregirse rápidamente la eventual hipoglucemia recordando una vez más que las reservas de glucógeno en estos pacientes son mínimas y su proceso de gluconeogénesis no es muy eficiente, se recomienda realizar glucometría cada 2 horas y para corregirla, administrar bolo IV lento de 0,5g/kg de glucosa hipertónica seguida de la infusión de glucosa al 2.5% o 5% en una solución electrolítica equilibrada (Fernandez. et al, 2011). Se recomienda también el suplemento de vitaminas del complejo B (1 ml/l de suero intravenoso) (Rivero, 2012; Ettinger et al, 2017).

La ausencia de un claro efecto terapéutico utilizando aminoácidos de cadena ramificada en el tratamiento de la encefalopatía en pacientes cirróticos hizo decaer el interés por esta hipótesis (Blei et al. 1999). No obstante, se reportó una mejoría de la sintomatología clínica en perros con encefalopatía inducida mediante infusión EV de triptófano y fenilalanina después de la administración de una mezcla de aminoácidos de cadena ramificada (Bunch 2000).

Los pacientes con coagulopatías y con signos de sangrado activo deben ser tratados con transfusión de plasma fresco congelado o sangre fresca entera y vitamina K: 1.5-2 mg/kg SC o IM cada 12 horas por 3 dosis, después cada 24 horas. (especialmente si se piensa que la coagulopatía es debida a colestasis o malabsorción de grasa). Pacientes significativamente anémicos se recomienda transfusión de concentrado de eritrocitos o sangre entera. Si hay evidencia de encefalopatía hepática, se prefiere sangre entera fresca, porque la sangre almacenada contiene amoníaco (Silverstein, et al, 2009; Ettinger et al, 2017).

Hepato-protectores.

Los pacientes que se manejan de manera medica se recomienda el uso indefinido de: S-adenosilmetionina (17 – 22 mg/kg/día VO), tiene propiedades hepatoprotectoras, antioxidantes y antiinflamatorias. También sirve como precursor de la producción de glutatión, que desempeña un papel crítico en la desintoxicación del hepatocito. Ácido ursodesoxicólico (10 – 15mg/kg/día), El ácido ursodesoxicólico, otro medicamento hepatoprotector, se recomienda para el tratamiento de la mayoría de enfermedades hepáticas inflamatorias, oxidativas y colestáticas. Tiene propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladoras y antifibróticas, y promueve la coleresis y disminuye los efectos tóxicos de los ácidos biliares hidrofóbicos en los hepatocitos, este medicamento está contraindicado en pacientes con obstrucción del conducto biliar hasta que se resuelva la obstrucción. Vitamina E (15 UI/kg/día), es otro antioxidante y debe ser considerado para prevenir y minimizar la peroxidación de lípidos dentro de los hepatocitos. Silimarina (8 – 20mg/kg dividido cada 8 horas) es el extracto activo de la leche de cardo, hay abundantes experimentos que muestran in vivo e in vitro las

propiedades antioxidantes y de captación de radicales libres de la silimarina, también muestra que inhibe la peroxidación lipídica de las membranas microsómicas y de los hepatocitos. La silimarina aumenta el contenido de glutatión hepático y parece retardar la formación de colágeno hepático. En gatos, se recomienda el uso de L - carnitina (250 – 500mg/día) (Silverstein, et al, 2009; Rivero 2012). Como terapia antifibrotica se puede utilizar D-penicilamina a dosis de 10 – 15mg/kg VO cada 12 horas, colchicina 0.03mg/kg VO cada 24 horas y prednisona o prednisolona 1mg/kg VO cada 24 horas (Silverstein, et al, 2009; Ettinger et al, 2017).

Si bien no hay datos estadísticamente significativos, se ha reportado que el empleo de flumazenil (un antagonista específico de las benzodiazepinas) en una dosis única de 0,02 mg/kg vía EV mejora rápida y notoriamente el estado neurológico en algunos animales (Bunch 2000; Ettinger et al, 2017).

Cirugia.

El procedimiento quirúrgico es el tratamiento más indicado en perros que presentan shunts con posibilidad de ser corregidos. El manejo médico debe iniciarse en forma previa a la terapia quirúrgica, pero la cirugía es siempre el tratamiento de elección. Si no se corrige el trastorno primario que resulta en la disminución del flujo sanguíneo hacia el hígado y la ausencia de factores hepatotróficos (como insulina y glucagon) y otros nutrientes, el proceso hacia la atrofia hepática es irreversible. La expectativa de vida para los animales tratados solamente en forma médica varía de los 2 meses a los 2 años. La restauración de la llegada de los factores hepatotróficos al hígado produce la regeneración hepática. Sin embargo, la cirugía se asocia con una tasa de mortalidad relativamente alta. A pesar de eso es lo indicado para alcanzar una

expectativa de vida normal (Fossum 1999; Andrade N. 2003). Los objetivos quirúrgicos son la identificación y la ligadura o atenuación del vaso anómalo. En muchos casos no es posible ocluir por completo el desvío sin inducir una hipertensión portal que ponga en riesgo la vida del paciente. Si no es posible realizar la ligadura completa puede ser necesaria una segunda intervención varios meses después, aunque en algunos animales las comunicaciones anómalas se trombosan. Si la anastomosis no se puede detectar en forma intraoperatoria directa, puede ser necesario recurrir a la portografía. Es preferible realizarla en una intervención separada para evitar tiempos operatorios prolongados (Fossum 1999). Los protocolos anestésicos deben tener en cuenta que el funcionamiento hepático se encuentra deteriorado, y la absorción, el metabolismo y la depuración de las drogas se encuentran deprimidos. Sumado a ello, las drogas que poseen elevada afinidad proteica son afectadas por las reducidas cantidades de albúmina que suelen presentarse en pacientes con shunts portosistemicos. Deben evitarse los fármacos metabolizados por el hígado (barbitúricos, fenotiazina) y aquellos con alta afinidad por las proteínas (diazepam) (Lyman 1995). Los shunts extrahepáticos o intrahepáticos únicos se tratan mediante ligadura o atenuación del vaso anómalo (Hottinger *et al.* 1995; Komtebedde *et al.* 1995; Miller y Fowler 2006). Suele utilizarse un dispositivo denominado constrictor ameroide, un anillo de caseina comprimida rodeada por un anillo de acero inoxidable, que al hidratarse se va cerrando en su interior (Vogt *et al.* 1996; Murphy *et al.* 2001; Kyles *et al.* 2002; Adin *et al.* 2004; Mehl *et al.* 2005; Bright *et al.* 2006). También se han utilizado bandas de celofán alrededor del desvío (Mckee *et al.* 1948; Hunt *et al.* 2004) y rollos intravasculares trombogénicos (Weisse *et al.* 2002; Leveille *et al.* 2003).

La tasa de mortalidad relacionada con la resolución quirúrgica es del 14-21% para las shunts extrahepáticos (Johnson *et al.* 1987; Scavelli *et al.* 1986; VanGundy *et al.* 1990), y del 25% para los intrahepáticos (Breznock *et al.* 1983). Las atenuaciones de shunts únicos dan buen resultado a largo plazo en el 50% de los casos (Komtebedde *et al.* 1995). Los pacientes con anastomosis hepáticas múltiples pueden beneficiarse mediante la atenuación de la vena cava caudal, en caudal del hilio hepático. El objetivo es elevar la presión venosa sistémica intraabdominal por encima de la del sistema venoso portal, mejorando de este modo el flujo sanguíneo portal hepático (Fossum 1999).

Una complicación postoperatoria infrecuente, aproximadamente el 5% de los casos pero a menudo fatal de la atenuación quirúrgica de los shunts es la actividad convulsiva severa (crisis seriadas o estado de mal). Los gatos y los perros malteses son los que presentan mayor riesgo (Willian, Niles, 2012); La mayoría de estos pacientes no presenta historia de convulsiones antes de la cirugía, que comienzan a los pocos días de realizada, con un profundo cuadro encefalopático (Hardie *et al.* 1990). Si bien este fenómeno involucra una complicada combinación de alteraciones neuroquímicas, podría deberse fundamentalmente a una caída brusca de las sustancias semejantes a las benzodiacepinas (Hardie *et al.* 1990; Dewey 2008). Recientemente se ha desarrollado un mecanismo ocluyente hidráulico controlado en forma percutánea, que permite una oclusión posquirúrgica gradual del vaso anómalo. Los resultados preliminares son alentadores (Adin *et al.* 2006; Dewey 2008). El pronóstico de recuperación tras la disfunción neurológica postligadura es variable, según autores, reportan que el 75% de los pacientes sobreviven con un tratamiento intensivo, aunque el periodo de recuperación pueda prolongarse (semanas) y algunos pacientes requieran

continuar con medicación anticolvulsivante. Algunos animales pueden mostrar déficits neurológicos residuales tales como ceguera o cambios de personalidad. Los perros que sobreviven a dicha disfunción, se espera que recobren la función hepática normal tras la cirugía.

la restricción de proteína en la dieta es uno de los principales requerimientos posquirúrgicos al menos durante el primer mes de cirugía y según evolución ir induciendo poco a poco dietas con mayor contenido proteico, los antibióticos y la lactulosa se utilizan en casos de mostrar signos neurológicos compatibles con la encefalopatía hepática o en casos donde la recuperación hepática sea muy lenta, es importante en estos casos asegurarse mediante la medición de amoníaco que los signos neurológicos son de origen hepático y no por hipoglicemia u otras enfermedades, se recomiendan mediciones regulares de químicas sanguíneas para evaluar evolución (Willian y Niles, 2012).

Pronóstico

El pronóstico para gatos con shunts extrahepáticos, y para perros y gatos con shunts intrahepáticos es reservado. El pronóstico para animales con otros trastornos hepáticos es altamente variable, de acuerdo a la patología presente (Dewey 2008).

Discusión.

La hiperamonemia puede darse por otras causas diferentes al shunt portosistémico entre ellas está: insuficiencia hepática, hepatitis crónica, actividad reducida de enzimas del ciclo de la urea (poco común) trastornos de los ácidos orgánicos (Rivero. 2012). Son múltiples las posibles etiologías que puedan generar signología asociada a una encefalopatía hepática, es importante conocerlas para saber elegir las ayudas diagnosticas que faciliten la identificación rápida del problema y teniendo un diagnóstico claro poder establecer eficaz y oportunamente el tratamiento específico, y de esta manera curar la alteración de base para evitar la progresión y posibles complicaciones del cuadro clínico.

La insuficiencia hepática fulminante puede ser causa de encefalopatía hepática aguda (Bunch 2000; Vázquez et al 2000; Dewey 2008). Es una lesión hepatocelular masiva de rápida evolución asociada a causas infecciosas, medicamentosas o a una descompensación aguda de una enfermedad hepatobiliar crónica estable (Silverstein, et al, 2009). Por lo que una buena anamnesis e historia clínica del paciente ayudan a encontrar el origen del problema y a tomar medidas las terapéuticas más adecuadas según lo requiera el paciente.

Los pacientes con encefalopatía hepática suelen desarrollar hipocalemia, debido a pérdidas urinarias, diarrea, vómito y deficiencias nutricionales resultantes de la anorexia que generalmente presentan. Es importante la realización de ionogramas que permitan conocer el estado electrolítico del paciente y para permitir la corrección de los desequilibrios existentes y garantizar la homeostasis hidroelectrolítica, como se reporta en la literatura, los cuadros de hipocalemia aumentan la producción de amoníaco por el

riñón y, en asociación a la alcalosis, favorecen su entrada en las neuronas, donde ejerce sus efectos tóxicos (Zieve 1981). Por otro lado la medición sérica de Manganeso el cual se puede adicionar dentro del ionograma, tiene también relevancia diagnóstica y terapéutica ya que se ha visto implicado en encefalopatías hepáticas y significativamente aumentado en perros diagnosticados con shunt portosistémicos (Rivero, 2012).

Durante el curso de un fallo hepático fulminante se produce un rápido aumento del amoníaco, que produce elevación en las concentraciones de glutamato en los espacios sinápticos induciendo la excitación neuronal y generando convulsiones (Norenberg 1998; Jones 2000). Lo cual explica fisiopatológicamente la signología presentada en muchos pacientes, dichas crisis predisponen al paciente a desarrollar edema cerebral, aumento de la presión intracraneana, y posible herniación cerebral (Silverstein, et al, 2009). Por lo cual se recomienda iniciar de forma inmediata un manejo preventivo basado en la administración de manitol, y anticonvulsivos para prevenir las crisis, pero debe administrarse con precaución ya que al se puede favorecer el desarrollo del coma hepático.

El 33% de humanos desarrolla edema pulmonar, complicación debida a la alteración de la permeabilidad de los capilares pulmonares debido a posible endotoxemia. (Silverstein, et al, 2009); Por alteración de sus mecanismos homeostáticos hídricos, lo cual se favorece la retención de líquidos, además de una posible hipoalbuminemia (Willian y Niles, 2012). Por lo cual se recomienda la administración de sustancias coloidales y monitorizar muy de cerca el estado de hidratación del paciente, la auscultación pulmonar y signos asociados a edema pulmonar deben ser evaluados constantemente. Y como lo reporta Silverstein, et al,

2009: el edema afecta la capacidad de oxigenación, desarrollando hipoxias y acidosis lácticas influyendo en la disfunción cerebral de los pacientes con encefalopatía hepática, aumentando la hipotensión y el edema cerebral, el distres respiratorio o el arresto puede ser de origen central o secundario a la debilidad muscular y hace necesaria la ventilación pulmonar. Ante estos casos el tratamiento debe ser agresivo, administrando diuréticos a dosis de choque, oxigenoterapia y monitorización avanzada.

El desarrollo de falla renal puede verse ante la hipotensión e hipovolemia secundaria a la vasodilatación de los pacientes con falla hepática fulminante, disminuyendo el flujo renal y la filtración glomerular; algunas hepatotoxinas o agentes infecciosos pueden causar injuria tubular o glomerular (Silverstein, et al, 2009). Tal como se evidencia comúnmente en los pacientes, quienes presentan aumentos abruptos e inesperados en sus niveles de creatinina sérica.

El tialismo es una manifestación clínica habitual, más común en los gatos que en los caninos.(Birchard y Sherding 1992; Fossum 1999; Dewey 2008; Rivero. 2012) y su presentación es bastante común, pero generalmente se asocia a administración de medicamentos, náuseas, gastritis o convulsión, pero pocas veces a una encefalopatía hepática. Por lo cual se convierte en un signo que vale la pena conocer para poder encaminar acertadamente nuestro diagnóstico.

Las pruebas bioquímicas revelan generalmente hipoalbuminemia (Silverstein, et al, 2009), disminución de los niveles séricos de urea, disminución del colesterol e hipoglicemia (Ettinger et al, 2017; Silverstein, et al, 2009; Rivero, 2012). Por lo cual la medición de todos estos analitos toma relevancia para un correcto diagnóstico y según se requiera, una oportuna intervención terapéutica.

Las enzimas hepáticas ALT, AST, FA y GGT incluso las bilirrubinas pueden encontrarse aumentadas pero cabe aclarar que la presencia de concentraciones normales o levemente aumentadas no descarta falla hepática, pues animales en estadios terminales o con shunts portosistémicos pueden tener concentraciones normales (Silverstein, et al, 2009). Por lo cual la medición de solo estas enzimas no representan un criterio sólido para basar el diagnóstico, se recomienda realizar pruebas más sensibles y específicas que permitan diferenciar con mayor precisión la alteración hepática.

Los análisis bioquímicos básicos que normalmente se realizan en la clínica diaria pueden llegar a ser poco concluyentes, lo ideal es indagar acerca del tipo de prueba más sensible y específica para el diagnóstico de cada alteración y en la medida de lo posible, ejecutarla, para lograr un diagnóstico claro y unas medidas terapéuticas a tiempo, para este caso se recomienda la realización de la prueba de ácidos biliares y amoníaco basal para detectar anomalías vasculares portosistémicas en una población general y en perros con enfermedad hepática. (Rivero, 2012). Pues la medición de los niveles séricos de amoníaco brinda una indicación confiable de la función hepática (Fossum 1999; Bunch 2000)

Respecto al urianálisis, es importante realizarlo ya que reúne gran cantidad de hallazgos que pueden sugerir la presencia de un posible shunt portosistémico, entre ellos se reporta: orina diluida mostrando una densidad hipo o isostenúrica, presencia de cristales de biurato de amonio, además pueden presentar hematuria, piuria (Ettinger et al, 2017; Fossum 1999; Bunch 2000). La cristaluria predispone a infecciones secundarias, así mismo puede haber proteinuria asociada a glomerulopatías (Rivero,

2012), secundaria a la acumulación de toxinas y/o antígenos en los riñones (Ettinger et al, 2017).

La medición de la amoniemia es algo dificultosa y requiere un cuidadoso manejo de la muestra porque el amoníaco es muy lábil en la sangre. Estos procedimientos limitan la utilidad de esta determinación (Fossum 1999). Por lo cual hay que conocer el manejo de la muestra ya que si no se cumplen dichos requisitos puede dar falsos positivos o negativos. Pero ante eventuales resultados poco concluyentes y habiendo descartado las posibilidades que predisponen a falsos negativos, se debe tener presente que la ausencia de correlación esta también determinada por el aumento de la permeabilidad de la BHE para el amoníaco, que presenta elevados valores dentro del SNC aún con niveles sanguíneos normales o, incluso, bajos (Zieve 1981).

Otra prueba importante pero poco realizada es la medición sérica de Ácido Hialurónico. El cual es extraído rápidamente de la sangre por las células sinusoidales endoteliales hepáticas en un un 90%. En perros con shunt portosistémicos, los niveles de ácido hialurónico son significativamente elevados, lo cual muestra una menor tasa de filtración de las células sinusoidales hepáticas ya que reciben menor flujo portal intrahepático (Rivero, 2012; Ettinger et al, 2017).

Las ayudas imagenológicas básicas son útiles pero en muchos casos no logran ser concluyentes, Las radiografías simples sólo aportan datos secundarios (Fossum 1999; Bunch 2000), que puede evidenciarse también a través de la ultrasonografía y el doopler los cuales son un poco más precisos dependiendo de la experticia del operador (Maddison 1988; Ettinger et al, 2017). Se describen muchas otras ayudas de gran valor diagnóstico, pero por múltiples factores tales como: falta de experiencia por parte del profesional, poca oferta de los equipos especializados, y restricciones económicas por

parte de los propietarios; hacen que no sea posible su realización, entre ellas se describen: la portovenografía Mesentérica o Arteriografía, la portografía retrograda trasnvenosa y la esplenoportografía transabdominal, el electroencefalograma, la tomografía computarizada con angiografía, la resonancia Magnética, la centellografía o gammagrafía (Rivero, 2012; Fossum 1999).

El control alimenticio puede ser realizado mediante el uso de dietas hipoproteicas teniendo claro que el objetivo es proveer una dieta en la que la fuente primaria de energía sean los carbohidratos, algunos autores recomiendan raciones comerciales hipoproteicas (Drazner 1989). Otros autores, como Rivero, reportan que: “las proteínas vegetales necesarias para proveer las calorías proteicas resultan en cantidades excesivas” y recomienda en su lugar, La proteína del huevo y la proteína láctea, también se (Rivero, 2012). Mientras que otros autores reporta la soja como buena fuente proteica que disminuye efectivamente los niveles de amoniaco. De cualquier forma, debe administrarse la cantidad de proteína suficiente como para detener el catabolismo y mantener el peso corporal del paciente.

Ante la presencia de convulsiones debe administrarse anticonvulsivantes que no se metabolicen en el hígado; dichas consideraciones teóricas son válidas, pues van encaminadas a no recargar el metabolismo defectuoso del órgano, pero no se han demostrado clínicamente, pues algunos autores utilizan desde propofol, midazolam hasta incluso, fenobarbital, diazepam y acepromacina demostrando éxito en sus terapias. (Fernandez. et al, 2011; Silverstein, et al, 2009). Por lo que se presume que lo ideal es lograr detener las crisis convulsivas, sin importar el fármaco, siempre y cuando se garantice una terapia de sostén adecuada que supla por completo los demás desbalances a los cuales se enfrenta cada paciente en particular.

En la literatura se recomienda reemplazar las pérdidas hidroelectrolíticas mediante la administración de solución mixta (salina 0,45 % en dextrosa al 2,5 %), con el agregado de potasio ya que en muchos casos por vómitos o diarreas crónicas entran en estados hipopotasémicos (Rivero 2012; Fossum 1999; Fernandez. et al, 2011).

Se ha reportado que el empleo de flumazenil mejora rápida y notoriamente el estado neurológico en algunos animales (Bunch 2000; Ettinger et al, 2017), pero este es un medicamento de difícil consecución en nuestro medio, por lo cual no es posible administrarlo a nuestros pacientes.

Otras medidas como la administración de una mezcla de aminoácidos de cadena ramificada han reportado mostrar mejoría de la sintomatología clínica en perros con encefalopatía inducida mediante infusión EV de triptófano y fenilalanina (Bunch 2000); pero otros autores reportan que la ausencia de un claro efecto terapéutico hizo decaer el interés por esta hipótesis (Blei et al. 1999). Sería ideal su implementación para evaluar de manera particular la respuesta de cada paciente y ofrecer así una opción más, para complementar la terapia de los pacientes que en muchos casos parecen no mostrar una evolución considerable.

Los análisis estadísticos de resultados apoyan la creencia generalizada de que la cirugía es preferible al tratamiento médico; estudios demuestran que los pacientes tratados quirúrgicamente presentan mayor supervivencia a largo plazo, comparados con los pacientes que fueron tratados medicamente. Con el tratamiento médico se logra el control de la encefalopatía hepática mas no modifica el crecimiento hepático (Rivero, 2012). Pero llegar a la decisión de la realización del procedimiento es difícil, ya que como se ha mencionado, pocas veces se acude a análisis y ayudas diagnosticas fuera de las básicas, por lo cual muchos pacientes son manejados medicamente bajo un

diagnostico presuntivo hasta que logran ser estabilizados o lastimosamente los propietarios optan por la eutanasia ante la no respuesta al tratamiento médico instaurado, el cual, para ciertos pacientes debería ser quirúrgico.

Como se mencionó anteriormente no todos los pacientes tienen un tratamiento quirúrgico, por lo cual es importante conocer los factores pronósticos para tener en cuenta la viabilidad un tratamiento médico entre ellos se reportan: la edad de presentación de los signos clínicos, pues la mayor supervivencia se reporta en los pacientes quienes comienzan a mostrar la signología a mayor edad. También los niveles de BUN son de utilidad para definir el pronóstico, pues se ha demostrado que la mayor supervivencia se presenta ante niveles más altos (Rivero, 2012).

Conclusiones.

La encefalopatía hepática es un disturbo metabólico multifactorial, complejo, con signología inespecífica. Es de vital importancia lograr un rápido diagnóstico que permita instaurar una terapia agresiva que frene la progresión de la enfermedad y brindar todos los cuidados intensivos necesarios. El ir más allá de las medidas terapéuticas básicas ofrece al paciente más oportunidades de recuperación pero en muchos casos como suele suceder en la medicina veterinaria, no hay acceso fácil a las ayudas diagnósticas especializadas ni a algunos medicamentos en particular, ya sea por falta de oferta o por los altos costos. Ello limita las posibilidades por parte del médico y atenta contra el pronóstico del paciente

El médico veterinario debe investigar arduamente en este tipo de patologías complejas que cursan de manera tan impredecible y tienen en muchos de los casos finales no muy prometedores, ello con el fin de mejorar cada vez más en la comprensión de la presentación, la fisiopatología y el cómo intervenir de manera eficaz. También el médico veterinario debe promover la realización de chequeos y exámenes periódicos de sus pacientes para lograr pasar de una medicina curativa a una medicina preventiva donde se detecten a tiempo las alteraciones que puedan atentar contra la vida del animal. Es importante también estar al tanto de avances e innovaciones terapéuticas de la medicina humana para así extraapolarlos siempre y cuando sean aplicables a nuestros pacientes, con el fin de aumentar su supervivencia.

Las bases del tratamiento de la encefalopatía hepática van encaminadas a reducir la microflora intestinal responsable de la producción de amoníaco, por lo cual se inicia de manera escalonada según lo permita el paciente, la dieta es el primer factor que se modifica aportando alimentos hipoproteicos e hipercalóricos que nutran al paciente y eviten estados de catabólicos, se continua con la administración de lactulosa y según se requiera, antibióticos. Es importante manejar de forma paralela los signos que puedan ir apareciendo para evitar complicaciones (convulsiones, hipertensión intracraneana, hipoglicemias, gastritis, hemorragias). Además de una terapia protectora y regenerativa del hígado, mientras se decide si es viable la intervención quirúrgica o no.

Referencias.

Allen L., Stobie D., Mauldin G.N. y Baer K.E. (1999). Clinicopathologic features of dogs with hepatic microvascular dysplasia with and without portosystemic shunts: 42 cases (1991-1996). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 214:218-220.

Birchard S.J., Sherding R.G. (1992). Feline portosystemic shunts. *Compend. Continu. Educ. Pract. Vet.* 14:1295-1301.

Bunch S.E. (2000). *Medicina Interna de Animales Pequeños*, 2 ed, Buenos Aires: Intermédica.

Christiansen J.S., Hottinger H.A., Allen L., Phillips L. y Aronson L.R. (2000). Hepatic microvascular dysplasia in dogs: a retrospective study of 24 cases (1987-1995). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 36:385-389.

Cuddon P.A. (1996). Metabolic encephalopathies. *Vet Clin North America Small Animal Practice.* 26(4):903-908.

Cordoba J. y Salat D. (1999). Patogenia de la encefalopatía hepática. *Gastroenterol. Hepatol.* 22(5):247-257.

Couto C. y G., Nelson R.W. (2010). *Small animal internal medicine*, 4 ed. España: Elsevier.

Dewey C.W. (2008). *A practical guide to canine and feline neurology*, 2 ed. Singapur: Dewey C.R. Wiley-Blackwell.

Drazner F.H. (1989). Encephalopathy in the dog. En: *Proceedings of the 7th American College of Veterinary Internal Medicine Forum*, San Diego. 121-125.

Ettinger S. J., Feldman E. C., (2017) *Textbook of veterinary internal medicine Diseases of the dog and the cat.* 8 Ed. Canada: Elsevier.

Fernandez R., Torrente C. y Rejas J., (2011) *Guía de Urgencias del perro y el gato*, España: Consulta de difusión veterinaria.

Ford R.B. y Mazzaferro E., (2012) *Kirk and bistner's handbook of veterinary procedures and emergency treatment*, 9 ed. Estados Unidos: Elsevier.

Fossum T.W. (1999). *Cirugía en Pequeños Animales*, Buenos Aires: Intermédica.

González A.J. (2000). Encefalopatía hepática. Patogenia y formas clínicas. *Medicine*. 8(10):508-515

Hazell A.S., Butterworth R.F. (1999). Hepatic encephalopathy: an update of pathophysiologic mechanisms. *P.S.E.B.M.* 222:99-112.

Johnson S.E. (1995a). Proceedings of the 13th American College of Veterinary Internal Medicine Forum, Florida: Lake Buena Vista.

Langdon P., Cohn L.A., Kreeger J.M. y Priddy N.H. (2002). Acquired portosystemic shunting in two cats. *J. An. Am. Hosp. Assoc.* 38:21-27.

Lockwood A.H., Yap E.W.H. y Wong WH. (1991). Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy. *J. Cerebr. Blood Flow. Metab.* 11:337-341.

Lyman R. (1995). Proceedings of the 13th American College of Veterinary Internal Medicine Forum, Lake Buena Vista, Florida.

Maddison J.E. (1988). Canine congenital portosystemic encephalopathy. *Aust. Vet. J.* 65:245-249.

Maddison J.E. (1992). Hepatic encephalopathy: Current concepts of the pathogenesis. *J. Vet. Intern. Med.* 6:341-353.

Millar M. y Fossum T. (2002). Transvenous retrograde portography for identification and characterization of portosystemic shunts in dogs. *Am. Vet. Med. Assoc.* 221(11):1586- 1590.

Moroni F., Lombardi G., Moneti, G. y Cortesini, C. (1983). The release and synthesis of glutamic acid are increased in experimental models of hepatic encephalopathy. *J. Neurochem.* 40:850-854.

Norenberg M.D. (1997). The glial glutamate transporter in hiperamonemia and hepatic encephalopathy: relation to energy metabolism and glutamatergic neurotransmission. *Glia.* 21:124-133.

Norenberg M.D. (1998). Astroglial dysfunction in hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis.* 13:319-35.

Pellegrino F. (2001). Estado de mal eléctrico. *Selecciones Veterinarias*, 9(3):222-228.

Rand J.S., Best s.J., Mathews K.A. (1988). Portosystemic vascular shunts in a family of American Cocker spaniel. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 24:265-272.

Rivero, A. P., (2012). *Hepatología clínica y cirugía hepática en pequeños animales y exóticos*. España: Servet.

Scavelli T.D., Hornbuckle W.E., Roth L., Rendano JR V.T., De Lahunta A., Center S.A., Rench T.W. y Zimmer J.F. (1986). Portosystemic shunts in cats: seven cases (1976-1984). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 189:317-325.

Schermerhorn T., Center S.A., Rowland P.J. (1993). Characterization of inherited portovascular dysplasia in Cairn terriers. En: Proceedings of the 11 American College of Veterinary Internal Medicine Forum, Washington DC.

Schermerhorn T., Center S.A., Dykes N.L., Rowland P.H., Yeager A.E., Erb H.N., Berhansley K., Bonda M. (1996). Characterization of hepatoportal microvascular dysplasia in a kindred of cairn terriers. *J. Vet. Intern. Med.* 10:219-230.

Silverstein D.C. y Hooper K., (2009) *Small animal critical care medicine*, Canada:Elsevier.

Tyler J.W. (1990a). Hepatoencephalopathy. Part I: Clinical signs and diagnosis. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* 12:1069-1074.

Tyler J.W. (1990b). Hepatoencephalopathy Part II: Pathophysiology and treatment. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* 12:1260-1270.

Van Straten G., Leegwater P.A., de Vries M, van den Brom W.E., y Rothuizen J. (2005). Inherited congenital extrahepatic portosystemic shunts in Cairn terriers, *J. Vet. Intern. Med.* 19:321-324.

Vásquez I. G. y Maza A. D., (2000). Avances en los mecanismos fisiopatogénicos de la encefalopatía hepática. *Rev Hosp Gral Dr. M Gea González.* 3(2):60-70.

Watson P.J. y Herrtage M.E. (1998). Medical management of congenital portosystemic shunts in 27 dogs –a retrospective study. *J. Small An. Practice.* 39:62-68.

Whiting P.G., Peterson S.L. (1995). *Manual de Cirugía de Pequeños Animais.* 2 ed, São Paulo: Ed. Slatter D. Ed. Manole Ltda.

Willian J. M., Niles J. D., (2012). *Manual de cirugía abdominal en pequeños animales Colección BSAVA*, España: Ediciones S Lexus.