

Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ)
Policlínico Universitario MININT G y 19

Resonancia Magnética y Espectroscopía en la Encefalopatía Hepática

Magnetic Resonance and Spectroscopy in the hepatic encephalopathy

Aniley Martínez González

Especialista Primer Grado en Medicina General Integral e Imagenología. e.mail:
flaubertth@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: la cirrosis hepática es una enfermedad crónica e irreversible que se ha convertido en una de las principales causas de morbimortalidad en Cuba. Entre sus más frecuentes complicaciones se encuentra la encefalopatía hepática, la cual puede ser prevenida o revertida al ser identificada. Mediante métodos imagenológicos poco invasivos tales como la resonancia magnética de cráneo con espectroscopía, pueden evaluarse signos precoces de dicha entidad, y lograr así un diagnóstico y tratamiento oportuno para estos pacientes.

Objetivo: evaluar la utilidad de la Espectroscopía por resonancia magnética en el diagnóstico precoz de la encefalopatía hepática.

Material y Métodos: se realizó un estudio descriptivo y transversal en pacientes cirróticos correlacionando los parámetros clínicos, electroencefalográficos e imagenológicos, y comparándolos con un grupo control.

Resultados: el estudio de Resonancia Magnética de cráneo mostró, aún en estadios asintomáticos, hiperintensidad bilateral y simétrica de los núcleos de la base en secuencia T1, sin alteraciones en la correspondiente secuencia de T2, y signos sugestivos en Flair de edema cerebral. Los resultados espectroscópicos mostraron que existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores de la relación entre los diferentes metabolitos con la Creatina. Se comprobó un alto nivel de coincidencia entre los resultados imagenológicos y electroencefalográficos.

Conclusiones: la Espectroscopía por Resonancia Magnética es un método diagnóstico eficiente para la detección precoz de la encefalopatía hepática.

Palabras clave: Resonancia magnética, Espectroscopía, Encefalopatía hepática, estadios asintomáticos.

ABSTRACT

Introduction: the hepatic cirrhosis is a chronic and irreversible illness that it has converted in one of the main causes of mortality in Cuba. Among their more frequent complications we can find the hepatic encephalopathy, which can be prevented or reverted when it is identified. Brain's magnetic resonance with spectroscopy is a noninvasive radiologic method that can assess precocious signs of that entity, achieving a diagnosis and opportune treatment for these patients.

Objective: assess the magnetic resonance spectroscopy's utility in the precocious diagnosis of the hepatic encephalopathy.

Material and Methods: it was carried out a descriptive and transversal study in cirrhotic patients by correlating the clinical, electroencephalographic and radiologic parameters, and comparing indicators with a control group.

Results: the study of brain's magnetic resonance showed, still in asymptomatic state, bilateral and symmetrical hyper intensity in T1-weighted images, without alterations in the corresponding T2 sequence, and suggestive signs in Flair of brain edema. The spectroscopic results show that exist different statistical significant between the values of the different metabolites with the creatinine. It's verified a high level of coincidence between the radiologic and electroencephalographic results.

Conclusions: the magnetic resonance spectroscopy is an efficient diagnostic method for the precocious detection of the hepatic encephalopathy.

Key Words: Magnetic Resonance, Spectroscopy, Hepatic Encephalopathy, asymptomatic state.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que 46% de las enfermedades y 59% de la mortalidad se deben a enfermedades crónicas.¹ La cirrosis hepática (CH) es una entidad que incide de forma negativa sobre la calidad de vida del individuo acortando sus años de vida saludables, los que se pierden por muerte o discapacidad. Constituye un problema de salud en nuestro país, tanto por los años de vida potencialmente perdidos para personas generalmente jóvenes, así como por los múltiples ingresos en centros hospitalarios, con empeoramiento de la calidad de vida para evolucionar hacia la muerte.² Ya en 2009, la CH pasó a ocupar el 10mo lugar entre las causas de mortalidad en Cuba.³ Entre sus complicaciones mayores tenemos: la ascitis, la hemorragia digestiva, la ictericia y la encefalopatía hepática (EH).⁴ Esta última ocurre entre 5 a 10% de los pacientes con CH.

Después de un episodio de EH, la sobrevida al año es de 40%, por lo que es justificado evaluar a estos pacientes para el trasplante hepático.⁵

La EH puede definirse como una alteración en la función del sistema nervioso central (SNC), potencialmente reversible, debido a una insuficiencia hepática, reflejando una serie de manifestaciones neuropsiquiátricas, neuromusculares y de conducta que obedecen a múltiples causas.⁶⁻⁷

La EH como complicación de una enfermedad hepática, ocurre en aproximadamente de 30 a 45% de los pacientes con CH y de 10 a 50% en pacientes con *shunts* o cortocircuitos portosistémicos intrahepáticos transyugulares, mientras que la EH mínima (EHM) afecta aproximadamente de 20 a 60% de los pacientes con enfermedad hepática.⁸⁻⁹ El desarrollo de una EH está asociado con un peor pronóstico para el paciente.⁸

La introducción del TIPS (derivación transyugular intrahepática portosistémica) ha sido un procedimiento innovador en el manejo de la hipertensión portal (HTP), fundamentalmente en el sangrado por várices esófago-gástricas y ascitis refractaria. No obstante, en pacientes con grados importantes de insuficiencia hepática y a los que se les practica la colocación de TIPS, el riesgo de EH aumenta por el incremento de la derivación de la circulación portal a la circulación sistémica.¹⁰⁻¹² Se considera que la EH es producida por sustancias neurotóxicas que no son metabolizadas adecuadamente por el hígado. Entre estos metabolitos se encuentran el amonio y el manganeso (Mn), los que han sido asociados con alteraciones en la neurotransmisión y que llevan a las disfunciones neurocognoscitivas y comportamentales que caracterizan a estos pacientes. El Mn depende de la función hepatobiliar para su excreción. En pacientes cirróticos o con cortocircuitos portosistémicos se acumula en el plasma y en el SNC a nivel del globo pálido (GP).¹³

El sistema de graduación clínica más utilizado para la EH es el de West Haven, el cual gradúa a la misma en cuatro grados. (Tabla 1).^{6, 10, 14-18}

Tabla 1. Clasificación clínica de EH según los criterios de West Haven

| Grado | Características |
|------------|---|
| I | Euforia o ansiedad. Leve falta de atención. Deterioro del desempeño de adición. |
| II | Letargia o apatía. Desorientación mínima en tiempo o lugar. Cambio sutil de personalidad. Comportamiento inapropiado. Deterioro del desempeño de sustracción. |
| III | Somnolencia a semiestupor, pero respuesta verbal a estímulo. Confusión. Desorientación grosera. |
| IV | Coma. |

En la CH, la encefalopatía está incluida dentro de la clasificación de Child-Pugh. (Tabla 2).¹⁷⁻¹⁹

Tabla 2. Grado de disfunción hepática según clasificación Child-Pugh

| | | Puntos |
|------------------------------------|-----------|---------------|
| Encefalopatía | Ausente | 1 |
| | I - II | 2 |
| | III - IV | 3 |
| Ascitis | Ausente | 1 |
| | Leve | 2 |
| | A tensión | 3 |
| Bilirrubina (mmol/L) | <35 | 1 |
| | 35 - 52 | 2 |
| | > 52 | 3 |
| Albúmina (g/L) | 35 | 1 |
| | 28 - 35 | 2 |
| | < 28 | 3 |
| Tiempo de Protrombina (seg) | < 4'' | 1 |
| | 4''-6'' | 2 |
| | >6'' | 3 |

Resultados: A = 5 - 6 B = 7 - 9 C > 10

Para la detección de la EH se dispone de herramientas diagnósticas clínicas (ya descritas), bioquímicas (el amonio), *test* neuropsicológicos y pruebas neurofisiológicas (electroencefalograma (EEG) y potenciales evocados). Las técnicas de imagen no han sido establecidas como pruebas de rutina para el diagnóstico de la EH, excepto para hacer diagnóstico diferencial, para lo cual han sido utilizadas pruebas tales como la Tomografía axial computarizada (TAC), Tomografía por emisión de positrones (PET) y Tomografía por emisión de fotones simples (SPECT).
10, 14, 17-20

Originariamente se definió a la EH como una encefalopatía metabólica. Sin embargo, el desarrollo de las técnicas de neuroimagen ha permitido demostrar la existencia de lesiones orgánicas cerebrales que tienen la peculiaridad de revertir con la recuperación clínica del paciente.⁷ Se han descrito hallazgos imagenológicos típicos en la EH, especialmente en estudios de Resonancia Magnética (RM) que pueden ayudar a hacer un diagnóstico temprano en este tipo de pacientes.¹³

La EHM o subclínica viene definida por aquellos pacientes asintomáticos que, sin embargo, durante la evaluación neuropsicológica muestran una reducción de las funciones cognitivas. La incidencia de esta entidad en pacientes con CH es muy variable y oscila entre 30 y 84%.⁹

Actualmente se dispone de numerosos métodos de imagen cerebral no invasivos que ofrecen una amplia información morfológica y funcional de los pacientes con EH,⁷ los cuales han permitido profundizar en su fisiopatología al demostrar la presencia del incremento cerebral de las sustancias neurotóxicas.²¹

Pacientes con CH sin evidencia clínica de EH, exhiben alteraciones de alta señal, simétricas, en los GP en las imágenes en secuencia T1 de RM y no en la correspondiente secuencia T2. La evaluación detallada de las señales T1, evidencia

un incremento de la intensidad de señal en la sustancia blanca y estructuras extrapiramidales. (Figura 1).

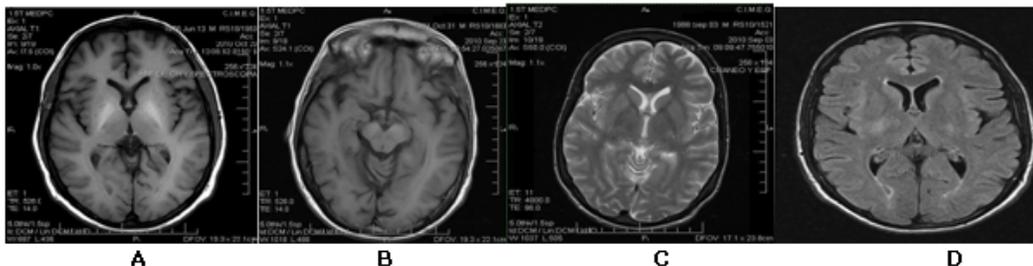


Figura 1. EH en RM. A: Secuencia T1 axial donde se observa la hiperintensidad a nivel de los núcleos basales. B: Secuencia T1 axial donde se demuestra la hiperintensidad a nivel de los pedúnculos cerebrales. C: Secuencia T2 axial normal. D: Secuencia Flair axial donde se observa la hiperintensidad de señal a nivel de la sustancia blanca profunda de los hemisferios cerebrales

Estos signos se hacen más evidentes cuando la disfunción hepática aumenta. La acumulación de Mn puede explicar también los hallazgos en T1.^{14-16, 21-24} Existen otras entidades que pueden producir hiperintensidades en los núcleos grises de la base, con las cuales hay que hacer el diagnóstico diferencial, como en la intoxicación por Mn, la nutrición parenteral, la insuficiencia renal crónica y la neurofibromatosis tipo 1.^{13, 23}

La resonancia magnética con espectroscopía (E-RM) es una prueba que puede ayudar a cuantificar sustancias químicas en el cerebro. Se ha demostrado un incremento de la glutamina (Glu) y disminución de la concentración del mio-inositol (MI) y colina (Cho) en la EH, incluso sin cambios en el examen clínico.^{13,14,16,20,21,25-38}

La Glu es un producto de la detoxificación del amonio a nivel cerebral. Consecuentemente, los hallazgos de un incremento importante de la Glu cerebral son consistentes con la exposición del parénquima cerebral a concentraciones elevadas de amonio en la insuficiencia hepática. Tanto la Glu como el MI son osmoefectores en el SNC. Ante esto se ha sugerido, que las alteraciones en la intensidad de señal en la RM representan cambios en la hidratación y volúmenes celulares, pudiendo explicar un incremento en el contenido de agua cerebral de estos pacientes, el patrón edematoso observado en el tracto corticoespinal en secuencia Flair, donde se observa una hiperintensidad de señal de la sustancia blanca profunda de los hemisferios cerebrales (Figura 1).^{15, 21, 22} Estas alteraciones son reversibles tras la normalización de la función hepática, lo que sugiere que son consecuencia de un edema cerebral difuso.²¹⁻²²

Las características lesiones hiperintensas en ganglios basales en la EH se correlacionan no sólo con la severidad de la disfunción hepática, sino también con la severidad de la EH. Sin embargo, estas lesiones pueden ya estar presentes en etapas subclínicas, lo que ha sugerido su utilidad potencial como marcador imagenológico precoz de la repercusión cerebral, anticipando su aparición.²³

La E-RM es un examen que permite el estudio del metabolismo cerebral *in vivo* y entrega información bioquímica no invasiva de los tejidos. Obtiene un espectro metabólico del cerebro basado en que la diferencia en la composición química de sus metabolitos se refleja en una diferente frecuencia de resonancia. En el tejido cerebral los núcleos de H⁺ se encuentran en concentraciones suficientes para ser detectados y estudiados por la E-RM utilizando equipos superconductores empleados en clínica.

El estudio de los protones en el cerebro humano mediante la E-RM tiene 3 ventajas fundamentales e importantes: la abundancia de los protones en forma 100% natural evita la necesidad de utilizar sustancias radioactivas para su realización; puede efectuarse en las máquinas de RM, de alto campo, utilizadas para la evaluación clínica de pacientes, sin necesidad de efectuar modificaciones significativas en su *hardware* y es altamente sensible debido al gran rango giromagnético de los protones naturales.³⁹

Este trabajo tiene el propósito de evaluar la utilidad de la Espectroscopía por resonancia magnética en el diagnóstico precoz de la encefalopatía hepática.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y transversal en pacientes con CH en el hospital CIMEQ, en el período comprendido de julio del 2010 a marzo del 2011, a los cuales se les realizó un estudio de RM de cráneo con la aplicación de espectroscopía.

El grupo experimental fue comparado con un grupo control, constituido por pacientes que acudieron a realizarse un estudio de RM por otra causa, en quienes no se recogió el antecedente de CH y se comprobó la ausencia de lesiones encefálicas por RM, practicándose posteriormente la E-RM. Este estudio tuvo el fin de determinar el valor de la E-RM en el diagnóstico precoz de la EH como complicación neurológica de la CH.

El universo estuvo conformado por el total de pacientes del hospital CIMEQ, a quienes se les practicó un estudio de RM de cráneo con E-RM, en un período escogido de 9 meses; mientras que para la muestra se seleccionaron tanto los pacientes con diagnóstico de CH como los sanos, atendiendo a los siguientes criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años y estuvieran de acuerdo con realizarse el estudio, expresando su consentimiento informado.

Se excluyeron a los pacientes cuyos estudios imagenológicos tuvieran problemas técnicos y los pacientes a los que por cualquier causa no se les pudo realizar dicho estudio, la evaluación clínica y la electroencefalografía.

Se obtuvieron los datos generales del paciente y su evaluación tanto clínica como electroencefalográfica, a través de la historia clínica del mismo y/o el documento de indicación del estudio imagenológico.

Todos los estudios se realizaron con un equipo de RM Symphony de 1.5 Tesla de la firma Siemens. Se utilizó el *coil* (enrollado) de cabeza circular y polarizado, para realizar las imágenes y la E-RM. La localización del espectro se realizó utilizando la técnica de voxel simple (1cm³). Este voxel se superpuso a las imágenes axiales, coronales y sagitales, obtenidas en secuencias T1 para poder definir y marcar la región a estudiar. Primero se realizó la valoración de la imagen en secuencias T1, T2 y Flair, y posteriormente la interpretación de la E-RM realizada en región de la sustancia gris del GP y en la sustancia blanca a nivel occipital, ambas regiones evaluadas en el hemisferio cerebral derecho. Los pacientes en estudio fueron comparados con un grupo control.

El procesamiento de los datos obtenidos de la muestra tomada por el voxel simple, es procesado por un *software* que tiene las herramientas necesarias para el análisis espectral, con la posibilidad de convertir este en un mapa de los metabolitos o

imagen de espectroscopía. Este programa es el Syngo, de Siemens. Los metabolitos en este estudio serán valorados según su valor individual, así como en sus relaciones con metabolitos estables que sirven de referencia como la Cr.

Definición de las variables

A. Relacionadas con el aspecto demográfico:

1. Edad
2. Sexo
3. Raza

B. Relacionadas con los aspectos clínicos: manifestaciones clínicas y grado de EH.

1. Etiología de la CH
2. Disfunción hepática, según clasificación de Child-Pugh.
3. Evidencia clínica de encefalopatía hepática.
4. Clasificación de la encefalopatía hepática.

C. Relacionadas con los resultados de los exámenes imagenológicos de RM.

1. Secuencia T1
2. Secuencia T2
3. Secuencia Flair

D. Relacionadas con los resultados de los exámenes imagenológicos de E-RM, evaluadas tanto a nivel del GP como de la sustancia blanca occipital, ambas en el hemisferio cerebral derecho.

1. N-acetil-aspartato (NAA)
2. Creatina (Cr)
3. Glutamina (Glu)
4. Colina (Cho)
5. Mioinositol (MI)
6. N-acetil-aspartato/Creatina (NAA/Cr)
7. Colina/Creatina (Cho/Cr)
8. Glutamina/Creatina (Glu/Cr)
9. Mioinositol/Creatina (MI/Cr)

E. Relacionadas con los resultados electroencefalográficos.

1. Diagnóstico por EEG de encefalopatía hepática

Se utilizaron como medio de recolección de los datos la historia clínica del paciente y los resultados del informe imagenológico. Previo consentimiento informado para la inclusión del paciente en el estudio, se creó una planilla para la recolección de los datos y se elaboró una base de datos, mediante el paquete estadístico SPSS 13.0 for Windows.

Para el análisis de las variables cualitativas se utilizaron como estadígrafos la frecuencia absoluta y relativa, y para las cuantitativas se calcularon la media, la desviación estándar y se realizó una prueba basada en el estadígrafo t de Student. Dicha prueba estadística permite comparar los valores de las medias de la relación entre los diferentes metabolitos con respecto a la Cr como metabolito estable, tanto para el grupo experimental como para el grupo control, y así verificar la igualdad o diferencia entre los valores comparados.

En las comparaciones realizadas durante el estudio se planteó como hipótesis de nulidad (H_0), que no existe diferencia entre los resultados obtenidos para el valor de la relación entre los metabolitos y la Cr en el grupo experimental y el grupo control ($H_0: \mu_1 = \mu_2$). La hipótesis alternativa (H_1) fue que los valores de la relación entre los metabolitos y la Cr para cada metabolito estudiado difieren en el grupo experimental con respecto al grupo control ($H_1: \mu_1 \neq \mu_2$). El nivel de significación adoptado fue 0.05 y el número de sujetos estudiados en cada grupo fue 27. La región de rechazo escogida fue de 2 colas.

RESULTADOS

La muestra estuvo constituida por un total de 27 pacientes con diagnóstico de CH (grupo experimental), de los cuales 21 fueron del sexo masculino para 77.8%, mientras que 6 fueron del sexo femenino (22.2%). Todos los pacientes eran mayores de 18 años, siendo la edad media para los hombres de 52.9 ± 17.4 y para las mujeres de 59.8 ± 7.7 , y predominaron los pacientes mayores de 50 años, representando 70.3%. De los 27 pacientes, 17 pertenecen a la raza blanca (63%) mientras que tanto de la raza mestiza como negra hubo 5 pacientes para 18.5% en cada caso.

Los datos para comparar se obtuvieron a partir de un grupo control conformado por un total de 27 personas (21 hombres y 6 mujeres, al igual que en el grupo experimental, con una edad media de 55.8 ± 12.0 en el sexo masculino y 45.2 ± 16.0 para el femenino) que acudieron a realizarse un examen de RM donde se comprobó la ausencia de lesiones focales, y los cuales no presentaban antecedentes personales de enfermedad hepática ni otras cuyos hallazgos imagenológicos puedan confundirse con los de la EH.

De los 27 pacientes del grupo experimental un total de 9 tenía historia de EH previa o recurrente, mientras que 18 no refirieron dicho antecedente. Este antecedente debe considerarse de vital importancia a la hora de evaluar un examen imagenológico de estos pacientes, ya que los hallazgos encontrados podrían ser consecuencia de una patología crónica que en el momento del estudio se encuentra compensada o asintomática. Sin embargo, no se encontró coincidencia de este tipo de investigación a nivel mundial.

Según la clasificación de Child-Pugh, 7 pacientes presentaba un Child A al momento del estudio, 16 un Child B y 4 un Child C. La principal causa de CH que se reportó en la muestra estudiada fue la enólica con un total de 11 pacientes para 40.8%, seguida de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) con 22.2%. (Figura 2). Al momento del examen un total de 18 pacientes no presentaba síntomas o signos clínicos de EH, mientras que los 9 restantes presentaban algún grado de EH, principalmente tipo I. (Figura 3).

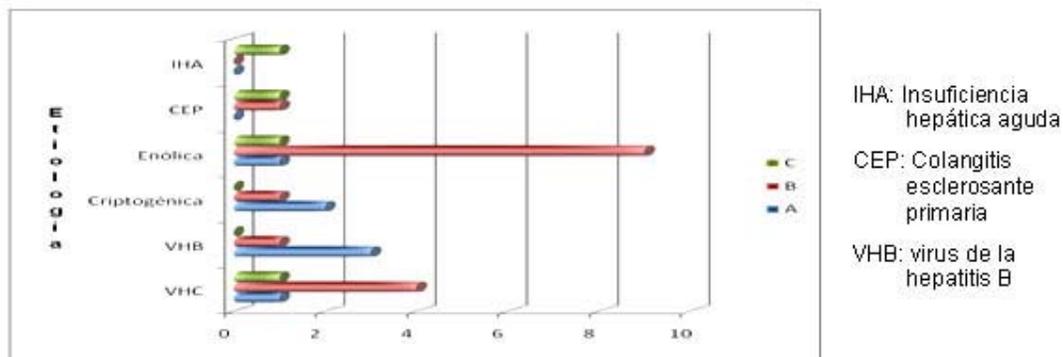


Figura 2. Distribución de pacientes, según la etiología de la CH y la clasificación de Child-Pugh para el grado de disfunción hepática

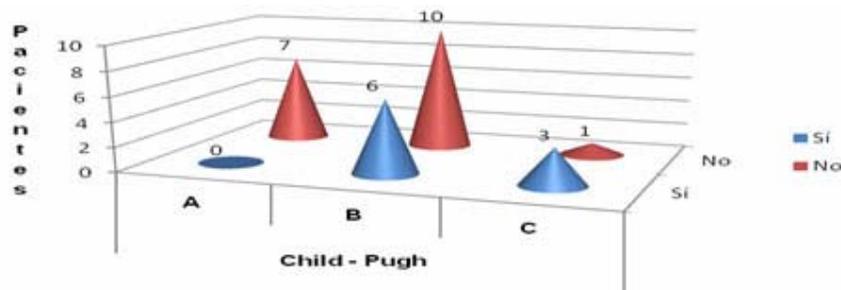


Figura 3. Distribución de pacientes según la evidencia clínica de EH y su clasificación en relación con la clasificación de Child-Pugh.

De los 18 pacientes sin evidencia clínica de EH, un total de 10 presentó las alteraciones típicas de EH en la secuencia T1 de RM para 55.5%, mientras que 13 mostraron alteraciones en la secuencia Flair (72.2%). De forma general, de los 27 pacientes estudiados, 66.7% presentó evidencia imagenológica de EH en secuencia T1, y 74.1% en el Flair. El total de los pacientes presentó una secuencia T2 sin alteraciones de las regiones estudiadas. (Tabla 3).

Se realizó el análisis estadístico de la relación de los diferentes metabolitos con la Cr como metabolito estable, determinando la media, desviación estándar (SD) y significancia de los mismos, en comparación con el grupo control (Tabla 4).

Tabla 3. Distribución de pacientes con CH según la presencia de signos imagenológicos de EH en la RM de cráneo en relación con su evidencia clínica

| RM | | EH | | | | | | Total | |
|--------------|-----------------|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|------------|
| Sec. | Imagen | 0 | Mínima | I | II | III | IV | f | fr |
| T1 | Normal | 8 | - | 1 | - | - | - | 9 | 33.3 |
| | Hiperintensidad | 10 | 1 | 6 | - | - | 1 | 18 | 66.7 |
| T2 | Normal | 18 | 1 | 7 | - | - | 1 | 27 | 100 |
| | Patológico | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Flair | Normal | 5 | - | 2 | - | - | - | 7 | 25.9 |
| | Edema | 13 | 1 | 5 | - | - | 1 | 20 | 74.1 |
| Total | | 18 | 1 | 7 | - | - | 1 | 27 | 100 |

Tabla 4. Resultados del procesamiento estadístico para $\alpha = 0.05$ de los parámetros espectroscópicos en ambos grupos a nivel sustancia gris y blanca

| ERM | Grupo | n | Media | SD | Significancia (2 colas) |
|-----------|--------------|----|-------|-------|-------------------------|
| GP-NAA/Cr | Experimental | 27 | 2,242 | 0,715 | 0,038 |
| | Control | 27 | 2,648 | 0,687 | |
| GP-Glu/Cr | Experimental | 27 | 0,362 | 0,266 | 0,911 |
| | Control | 27 | 0,354 | 0,265 | |
| GP-Cho/Cr | Experimental | 27 | 0,577 | 0,342 | 0,018 |
| | Control | 27 | 0,757 | 0,161 | |
| GP-MI/Cr | Experimental | 27 | 0,181 | 0,192 | 0,002 |
| | Control | 27 | 0,328 | 0,128 | |
| O-NAA/Cr | Experimental | 27 | 1,957 | 0,935 | 0,034 |
| | Control | 27 | 2,415 | 0,559 | |
| O-Glu/Cr | Experimental | 27 | 0,646 | 0,672 | 0,019 |
| | Control | 27 | 0,317 | 0,129 | |
| O-Cho/Cr | Experimental | 27 | 0,505 | 0,647 | 0,916 |
| | Control | 27 | 0,519 | 0,173 | |
| O-MI/Cr | Experimental | 27 | 0,133 | 0,169 | 0,000 |
| | Control | 27 | 0,329 | 0,107 | |

De los pacientes sin evidencia clínica de EH, un mayor número (37.1%) presentó signos radiológicos sugestivos de EH en relación con el resultado electroencefalográfico de los mismos, donde solo 18.5% fue positivo.

DISCUSIÓN

Internacionalmente se reporta el sexo masculino como el más afectado en lo que a enfermedades del hígado se refiere, coincidiendo con el presente estudio, aunque quizás esto tenga alguna relación con los factores etiológicos más frecuentemente encontrados.^{2, 4, 30, 37} El grupo de edades predominante en la muestra fue el de mayores de 50 años, representando 70.3 % del total de pacientes en estudio,

resultado similar al encontrado por Bustios C. y col. (63.1 años) y Schulz y col. (51.1 años).^{2,30} No se encontró ninguna referencia que relacione la raza de los pacientes con la presencia o predisposición a padecer CH y EH.

El grupo perteneciente al Child-Pugh B fue el más representativo para 59.3%, resultado similar a investigaciones realizadas previamente,^{4, 28, 30, 37} aunque para otros autores la distribución de frecuencia del Child-Pugh es indistinta o no significativa^{26, 38} mientras que para Lee J. y col. es más frecuente el C.²⁷

Coincidente con la presente investigación, se reporta mundialmente que la principal causa de CH es el consumo crónico de alcohol, y datos epidemiológicos señalan que dicha práctica se ha incrementado, sobre todo en adolescentes y mujeres, y que la edad de inicio para el consumo ha disminuido. Igualmente, le continúa en orden de frecuencia la causa infecciosa representada por los virus de la hepatitis B y C (VHB y VHC). Algunos países reportan el VHC como el más frecuente y otros el VHB, pero en sentido general coincidimos en cuanto a las 3 primeras causas de CH en nuestros pacientes.^{2, 4, 9, 28, 30, 38}

La EH es una de las principales causas de hospitalización de los pacientes con CH. Relacionando la clasificación de Child-Pugh con la presencia de manifestaciones clínicas de EH se encontró que el total de pacientes con evidencia clínica correspondían a un Child B y C, resultado que era de esperar al ser estos los que representan un mayor grado de disfunción hepática.

En la RM los hallazgos son: aumento en la señal de los núcleos grises de la base (principalmente el GP), de la sustancia negra del segmento mesencefálico y la corteza frontal y occipital en las secuencias potenciadas en T1, e intensidad normal en T2, debido al aumento del Mn sérico. Esto se explica debido a que el Mn acorta el T1 de los tejidos. Estas hiperintensidades aumentan con el grado de insuficiencia hepática y el tamaño de las colaterales portosistémicas, secundarias a la creación de cortocircuitos portosistémicos.¹³ El Mn es excretado mayoritariamente por vía biliar, por lo cual, al haber disfunción hepática o *shunt* portosistémico, es posible que se produzca un aumento de sus niveles sanguíneos y depósito en el SNC. Este metal tiene una especial afinidad por el sistema extrapiramidal compuesto fundamentalmente por los ganglios basales.²³

El 100% de la bibliografía revisada coincide con la aparición de hiperintensidad en T1 a nivel de los núcleos basales y sustancia negra mesencefálica sin alteraciones evidentes en estas zonas en la secuencia de T2.^{15, 24} Algunos de los autores coinciden en que existe una relación directa entre el grado de hiperintensidad con el grado de disfunción hepática o el nivel de Mn en sangre, comprobado incluso en el depósito de Mn tisular en estudios postmórtem.²⁴ Sin embargo, estos mismos estudios no han encontrado una relación directa entre el grado de hiperintensidad con el estadio clínico de EH, pero sí mejora o desaparece dicho signo radiológico al disminuir la disfunción hepática o ser sometido el paciente a trasplante.²⁴

El presente estudio corroboró la aparición de hiperintensidad de los GP en secuencia T1, incluso en pacientes sin evidencia clínica de EH, lo cual, en correspondencia con estudios previos, sugiere la utilidad de la RM como marcador radiológico de dicha entidad, incluso en estadios precoces.^{14-16, 21-24} Asimismo, en la secuencia Flair también se observaron las lesiones hiperintensas sugestivas de edema cerebral en pacientes asintomáticos, como está descrita por otros autores, reafirmando el valor de la RM en este aspecto.^{15, 21, 22}

Actualmente, con el desarrollo de la espectroscopia se han descrito las anomalías en pacientes con EH clínica y subclínica. La alta señal en T1 de los núcleos grises de

la base se correlaciona con el incremento de los niveles de Glu y la disminución de los niveles de MI y Cr. La relación Glu/Cr se encuentra aumentada, especialmente en los núcleos grises de la base, mientras que los cambios en la concentración de la relación MI/Cr y Cho/Cr tienen mayor cambio en la sustancia blanca. En pacientes con alteraciones de EHM pueden existir cambios en la espectroscopia, incluso sin cambios en el examen clínico.^{13, 14, 16, 20, 21, 25-38} La mayor parte de la bibliografía concuerda con estas variaciones de los valores espectroscópicos de los metabolitos.^{15, 24, 25, 27, 30, 32, 34-38} Cuando se analiza lo que reportan estas citas bibliográficas y se compara con los resultados de la presente investigación, se puede plantear que:

- Interesantes estudios⁴⁰ han definido el efecto metabólico de la hiperamonemia, que produce una disfunción glial y, en particular, una alteración en el metabolismo glutamato-glutamina. La disminución de las concentraciones de la Cho y el MI, se interpretan como un proceso compensatorio responsable del incremento de la osmolalidad intracelular causada por la acumulación de la glutamina en los astrocitos.
- La disminución de la Cho y el MI (metabolito intraastrocitario que actúa como regulador osmótico), que se reporta, coincide con los resultados obtenidos en este trabajo. Al analizar en números absolutos estos metabolitos se observa que disminuyen ostensiblemente en más de 20% en los pacientes del presente estudio cuando se comparan con los controles. Estos resultados se explican perfectamente por el efecto metabólico ya referido.
- La Glu se incrementa por la alteración en su metabolismo. En todos los pacientes estudiados se comprobó este aumento, con el incremento de la espiga en la gráfica de espectroscopia y el del número absoluto de la Glu. (Figura 4).
- Se plantea que en la espectroscopia de pacientes con EHM existe un incremento de la relación Glu/Cr y disminución de la Cho/Cr y el NAA/Cr.
- En los resultados de esta investigación existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores de la relación entre los diferentes metabolitos con la Cr entre el grupo experimental y el grupo control, coincidiendo con lo que expresan casi todos los autores.
- En el presente estudio solo se comprobó la no existencia de significación en GP-Glu/Cr y O-Cho/Cr. La primera, a pesar de que la glutamina estuvo aumentada, al llevarla a la correlación con la Cr no mostró significación estadística, en los núcleos de la base. De igual manera sucedió con la segunda, a pesar de que los valores del paciente fueron discretamente más bajos.

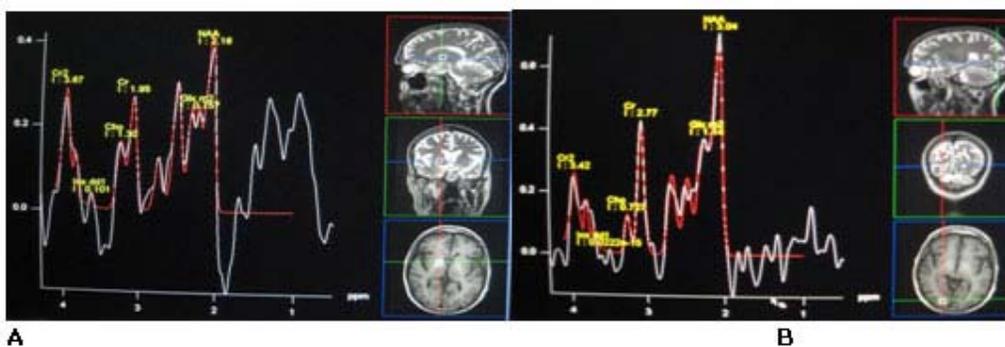


Figura 4. EH. A y B: Gráfica de espectroscopia que demuestra el aumento de la glutamina y disminución de mioinositol.

Algunos estudios han mostrado relación entre la disminución de la Cho y el MI con la hiponatremia, a su vez sin que se afecten por esta causa la Glu y el NAA, pero no se encontró relación entre el MI y el nivel plasmático de amonio. Los pacientes con bajos niveles de MI tienen más probabilidades de desarrollar una EH que los que presentan altos niveles de MI.²⁶⁻²⁷ Tampoco se ha encontrado relación significativa entre el nivel de MI/Cr en cuanto a los diferentes grados de hiperintensidad de los núcleos de la base o con la severidad de la EH,²⁷⁻³⁸ aunque un autor si lo reporta.³⁷

El EEG es considerado como una de las principales pruebas diagnósticas a tener en cuenta ante la sospecha de una EH.^{10, 14, 17-20} Sin embargo, en los estudios realizados a nivel mundial sobre el valor de la RM y E-RM en el estudio de la EH, no se encontró ninguna referencia que demuestre la relación entre ambas pruebas diagnósticas, lo que sería de vital importancia, ya que al complementarse podrían ofrecer una valoración más exacta del estado del paciente cirrótico, desde el punto de vista de la repercusión neurológica de su enfermedad de base.

CONCLUSIONES

Los resultados nos permiten afirmar que la Espectroscopía por Resonancia Magnética es un método diagnóstico eficiente para el diagnóstico precoz de la encefalopatía hepática.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Williams R. Global Challenges in Liver Disease. *Hepatology*. [Internet] 2006; 44 (3): 521-6. [Citado 15 may 2010]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16941687>.
2. Enríquez Sanseviero L, Rodríguez Miranda O, Cuza Serrano R, González Fernández N. Comportamiento de la cirrosis hepática en el Hospital Universitario Dr. Salvador Allende en el 2005. *Revista Cienciascom*. [Internet]. 2007. [Citado 23 jun 2010]. Disponible en: <http://www.revistaciencias.com/publicaciones/EEIkpFZpuFnsTnEtBD.php>
3. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud. La Habana: MINSAP; 2009.
4. Bustíos C, Dávalos M, Román R, Zumaeta E. Características Epidemiológicas y Clínicas de la Cirrosis Hepática en la Unidad de Hígado del HNERM Es-Salud. *Rev Gastroenterol Perú*. [Internet] 2007; 27 (3): 238-45. [Citado 18 ago 2010]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1022-51292007000300003&script=sci_arttext.
5. Planas R, Balleste B, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus related cirrosis. *J Hepatology* [Internet]. 2004; 40: 823-30. [Citado 25 may 2010]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15094231>
6. Mesejo A, Juan M, Serrano A. Cirrosis y encefalopatía hepáticas: consecuencias clínico-metabólicas y soporte nutricional. *Nutr Hosp* [Internet]. 2008; 23 (2): 8-18. [Citado 15 may 2010]. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v23s2/original2.pdf>

7. Arbizu Lostao J, Martínez AJ. Encefalopatía Hepática en la era del trasplante hepático: Aspectos clínico-morfológicos y de neuroimagen. En: Vicente E, Loynaz C, eds., El trasplante hepático en el comienzo del milenio. Sao Paulo: Editora Atheneu; 2006, p. 273-88.
8. Poordad FF. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2006; 25 (1): 3-9. [Citado 22 may 2010]. Disponible en: <http://www3.interscience.wiley.com/journal/117987744/abstract?CRETRY=1&SRETRY=0>
9. Bosques-Padilla F, Gaytán-Torres J. ¿Cómo prevenir la encefalopatía hepática? *Med Univ* [Internet]. 2009; 11(43): 122-8. [Citado 8 jun 2010]. Disponible en: http://www.nietoeditores.com.mx/download/medicina_universitaria/abril-junio2009/MU%2043.9%20COMO.pdf
10. Idrovo V. Encefalopatía hepática. *Rev Colomb Gastroenterol* [Internet]. 2003; 18 (3): 163-7. [Citado 22 may 2010]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572003000300009&lng=en
11. Villanueva C, Aracil C, López-Balaguer JM. Indicaciones del TIPS. *Gastroenterol Hepatol*. 2003; 26 (2): 35-9.
12. Santos Martín E, Echenagusía Belda A, Camuñez Alonso F, Pinto Pavón I. Derivación transyugular intrahepática portosistémica (TIPS). *REMI* [Internet]. 2003; 3 (3). [Citado 18 ago 2010]. Disponible en: <http://remi.uninet.edu/debate/DEBATE0703.htm>
13. Carrillo MC, Bermúdez Muñoz S, Morillo AJ. Encefalopatía hepática. Hallazgos imaginológicos. *Rev Colomb Radiol* [Internet]. 2007; 18 (4): 2247-53. [Citado 18 abr 2010]. Disponible en: <http://www.acronline.org/Portals/0/Publicaciones/RCR/PDF%20Pantalla%2018-4/5.Encefalopatia%20hepatica.pdf>
14. Bustios C. Encefalopatía Hepática. En: Bussalleu A. *Tópicos Selectos en Medicina Interna. Gastroenterología*. Perú: Sociedad Peruana de Medicina Interna; 2010, p. 417-24.
15. Rovira A, Alonso J, Córdoba J. MR Imaging Findings in Hepatic Encephalopathy. *AJNR* [Internet]. 2008. [Citado 28 may 2010]. Disponible en: <http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.ajnr.org/whalecom0/cgi/content/full/29/9/1612>
16. Bustíos Sánchez C. Encefalopatía hepática. *Acta méd. Peruana* [Internet]. 2007; 24 (001): 40-6. [Citado 15 may 2010]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1728-59172007000100010&script=sci_arttext
17. Miquel Planas M. Desarrollo y validación de un modelo experimental de encefalopatía hepática en ratas con ascitis. Efectos de administración de IGF-1 frente a rifaximina en este modelo experimental [Tesis Doctoral]. Barcelona, España: Universidad Autónoma de Barcelona; 2008.
18. Bosques Padilla F, Cortez Hernández C, Rivera Ramos J, Uribe Esquivel M, Torre Delgado A. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la encefalopatía hepática. *Fisiopatología y diagnóstico*. *Rev Gastroenterol Mex* [Internet]. 2009; 74

- (2): 164-9. [Citado 23 may 2010]. Disponible en:
<http://www.gastro.org.mx/pdfs/guias/Encefalopatiafisiopatologia.pdf>
19. Mojica Peñaranda M, Mojica Muñoz E. Encefalopatía hepática. En: Guías para manejo de urgencias. [Internet] Capítulo XII. 2009;772-9. [Citado 8 jun 2010]. Disponible en: http://www.aibarra.org/Apuntes/criticos/Guias/gastrointestinales/Encefalopatia_hepatica.pdf
20. Torre Delgadillo A, Guerrero-Hernández I, Uribe M. Encefalopatía hepática mínima: Características, diagnóstico e implicaciones clínicas. *Rev Gastroenterol Mex.* 2006; 71 (1): 63-70.
21. Rovira A. Resonancia magnética craneal en la encefalopatía hepática. *Radiolog [Internet].* 2005;47 (4): 177-87. [Citado 28 may 2010]. Disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=1261953>
22. Duarte-Rojo A, Estradas Trujillo J, Torre Delgadillo A, Uribe Esquivel M. Avances en la fisiopatología de la encefalopatía hepática. *Médicas UIS [Internet].* 2007;20: 195-202. [Citado 8 jun. 2010]. Disponible en: <http://www.imbiomed.com.mx/1/1/descarga.php?archivo=Uis073-05.pdf>
23. Marcelo Miranda C, Luis Caballero E. Encefalopatía hepática crónica: rol de niveles sanguíneos elevados de manganeso y su relación con lesiones en ganglios basales en la resonancia magnética nuclear de cerebro. *Rev. méd. Chile [Internet].* 2001; 129 (9). [Citado 15 may 2010]. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872001000900011&script=sci_arttext
24. Grover V, Dresner M, Forton D, Counsell S, Larkman D, Patel N, et al. Current and future applications of magnetic resonance imaging and spectroscopy of the brain in hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol [Internet].* 2006;12 (19): 2969-78. [Citado jun 2010]. Disponible en: <http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.wjgnet.com/whalecom0/1007-9327/12/2969.asp>
25. Yun B, Kim W. Hyponatremia in Hepatic Encephalopathy: An Accomplice or Innocent Bystander? *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 1390-1.
26. Guevara M, Baccaro M, Torre A, Gómez-Ansón B, Ríos J, Torres F, et al. Hyponatremia Is a Risk Factor of Hepatic Encephalopathy in Patients With Cirrhosis: A Prospective Study With Time-Dependent Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 1382-9.
27. Lee J, Seo D, Lee Y, Kim S, Mun C, Lim T, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) findings for the brain in patients with liver cirrhosis reflect the hepatic functional reserve. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94: 2206-13.
28. Sugimoto R, Iwasa M, Maeda M, Urawa N, Tanaka H, Fujita N, et al. Value of the Apparent Diffusion Coefficient for Quantification of Low-Grade Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 1413-20.
29. Sharma R, Bargartra R. Magnetic Resonance Spectroscopy. *JK Science.* 2006; 8 (3): 176-8.
30. Schulz G, Uili Coelho J, Fouto Matias J, Ligocki Campos A, Duck Schulz D, Bertoldi G. Cerebral magnetic resonance spectroscopy in patients with hepatic

encephalopathy: analysis before and after liver transplantation. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2009; 55 (1).

31. Mínguez B, García-Pagán J, Bosch J, Turnes J, Alonso J, Rovira A, et al. Liver Failure and Liver Disease. Noncirrhotic portal vein thrombosis exhibits neuropsychological and MR changes consistent with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2006; 43: 707-14.

32. Singhal A, Nagarajan R, Kumar R, Huda A, Gupta R, Thomas M. Magnetic resonance T2-relaxometry and 2D L-correlated spectroscopy in patients with minimal hepatic encephalopathy. *J. Magn. Reson. Imaging [Internet].* 2009; 30 (5): 1034-41. [Citado 29 jul 2010]. Disponible en: <http://hinari-gw.who.int/whalecomwww3.interscience.wiley.com/whalecom0/cgi-bin/fulltext/122662490/HTMLSTART>

33. Galanaud D, Nicoli F, Confort-Gouny S, Le Fur Y, Dormont D, Girard N, et al. Brain magnetic resonance spectroscopy. *J Radiol.* 2007; 88 (3 Pt 2): 483-96.

34. Saksena S, Rai V, Saraswat V, Rathore R, Purwar A, Kumar M, et al. Cerebral diffusion tensor imaging and in vivo proton magnetic resonance spectroscopy in patients with fulminant hepatic failure. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 23 (7 Pt 2):111-9.

35. Verma A, Saraswat V, Radha Krishna Y, Nath K, Thomas M, Gupta R. In vivo ¹H magnetic resonance spectroscopy-derived metabolite variations between acute-on-chronic liver failure and acute liver failure. *Liver Int.* 2008; 28 (8): 1095-103.

36. Zwingmann C. Nuclear magnetic resonance studies of energy metabolism and glutamine shunt in hepatic encephalopathy and hyperammonemia. *J Neurosci Res.* 2007; 85 (15): 3429-42.

37. Weissenborn K, Ahl B, Fischer-Wasels D, Van den Hoff J, Hecker H, Burchert W, et al. Correlations between magnetic resonance spectroscopy alterations and cerebral ammonia and glucose metabolism in cirrhotic patients with and without hepatic encephalopathy. *Gut.* 2007; 56: 1736-42.

38. Miese F, Kircheis G, Wittsack H, Wenserski F, Hemker J, Mödler U, et al. ¹H-MR spectroscopy, magnetization transfer, and diffusion-weighted imaging in alcoholic and nonalcoholic patients with cirrhosis with hepatic encephalopathy. *AJNR.* 2006; 27 (5): 1019-26.

39. Onofre Castillo J, Martínez HR, Londoño Toro O. La Espectroscopía por Resonancia Magnética en el Cerebro Humano. Principios Básicos. *Rev Mex Neuroci [Internet].* 2002; 3 (4): 207-10. [Citado 25 may 2010]. Disponible en: http://www.mri-dt.com/pdf/nmr_espectroscopia_cerebro.pdf

40. Mechtcheriakov S, Schocke M, Kugener A, Graziadei I, Mattedi M, Hinterhuber H, et al. Chemical shift magnetic resonance spectroscopy of cingulate grey matter in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Neuroradiology.* 2005; 47(1):27-34.

Recibido: 29 de marzo de 2014.

Aprobado: 10 de junio de 2014.