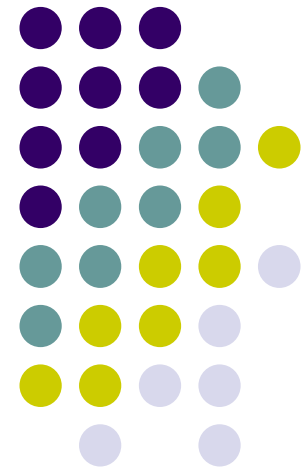


PACIENTE ALCOHOLICO Y TRASTORNOS DEL HIGADO

Jessica Pérez Triveño
MIR 2º PSQ
CHUO-23/06/2016



Introducción



- En Estados Unidos el consumo excesivo de etanol es la principal causa de muerte evitable (200.000 individuos fallecidos/año) y en España se relacionan con este tóxico 8.000 muertes al año.
- Este tóxico está presente en la mitad de los accidentes laborales y de tráfico, acciones violentas además de generar otros problemas sociales y familiares graves.
- El impacto socio-económico que estos hechos conllevan convierte al alcoholismo en un problema sanitario de primer orden.
- Múltiples evidencias relacionan el abuso del alcohol con más de sesenta enfermedades: demencia, pancreatitis, cirrosis hepática o sd. de dependencia alcohólica, y tumores como hepatocarcinoma, esófago, páncreas, mama, colorrectal, etc.



- La causalidad entre el consumo excesivo de alcohol y el desarrollo de lesiones hepáticas es conocida desde hace muchos siglos. El alcohol es considerado, hoy en día, una de las causas más frecuentes de cirrosis y la segunda de trasplante hepático en el mundo.
- En la actualidad se denomina “hepatopatía alcohólica” al espectro de lesiones provocadas en el hígado por el etanol.

¿Qué sucede cuando usted consume alcohol?



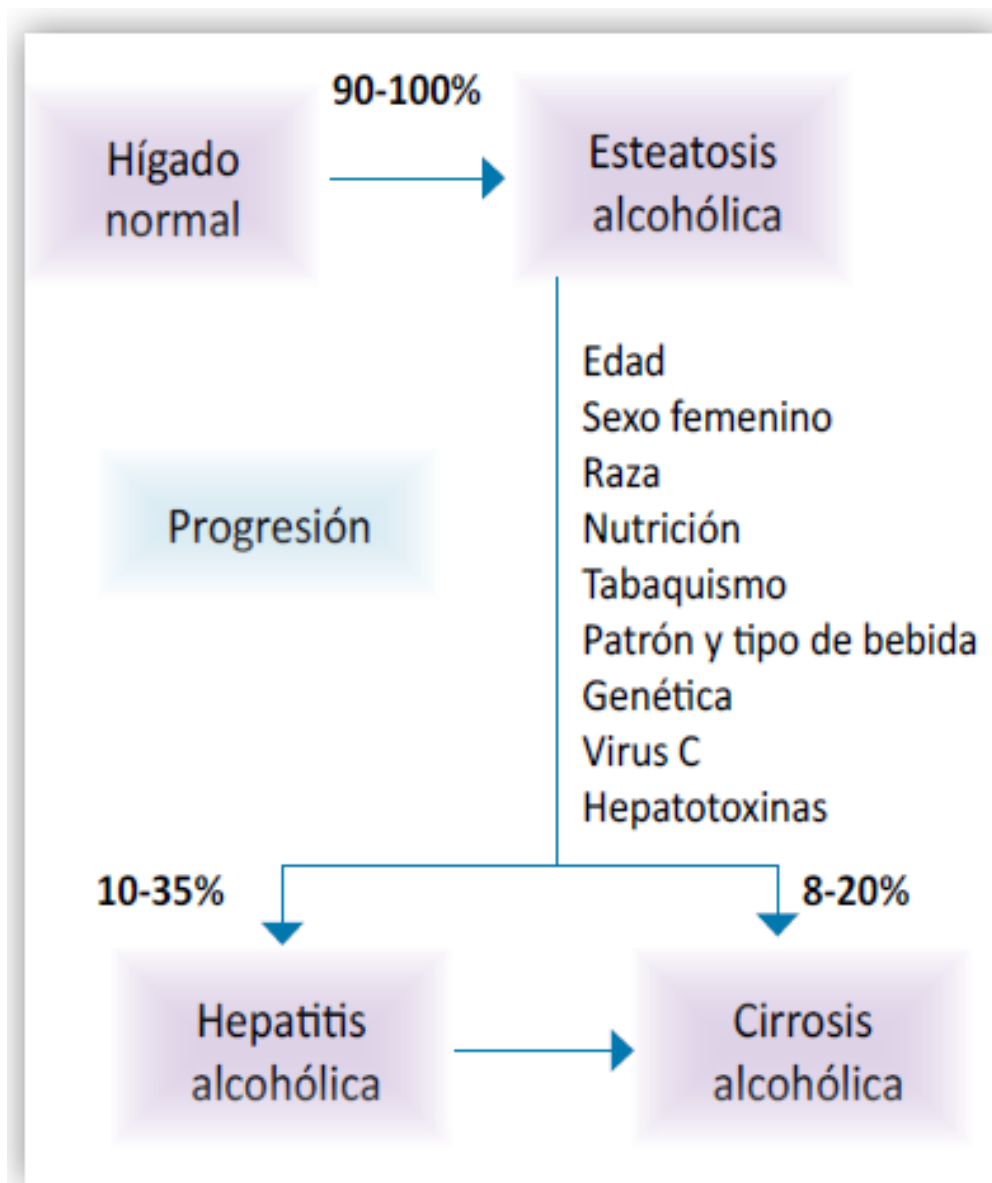
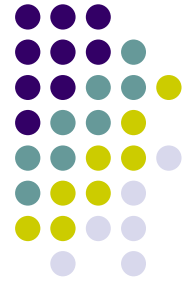


Figura 1. Hepatopatía alcohólica: espectro anatomoclínico.

Screening de consumo de alcohol

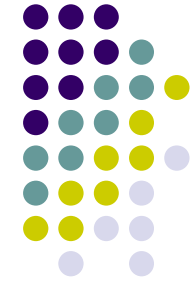


- Cuestionarios destinados a obtener información sobre la cantidad y la frecuencia con la que el paciente bebe alcohol, así como sobre las consecuencias sociales o psicológicas de dicho consumo.
- Entre los cuestionarios más utilizados se encuentran el CAGE, el MAST (*Michigan Alcoholism Screening Test*) y el AUDIT (*Alcohol Use Disorders Identification Test*).
- Dichos cuestionarios han demostrado una alta sensibilidad (85-98%) y especificidad (76-89%).

TABLE 14-1 CAGE Questionnaire for Alcohol Problems Screening*

- C** Have you felt the need to **Cut** down on your drinking?
- A** Have people **Annoyed** you by criticizing your drinking?
- G** Have you ever felt bad or **Guilty** about your drinking?
- E** Have you had a drink first thing in the morning to steady your nerves or to get rid of a hangover (i.e., an "Eye opener")?

*A score of two positive items indicates the need for detailed assessment.¹¹



	YES (points)	NO (points)
Do you enjoy a drink now and then?	0	
1. Do you feel you are a normal drinker? (By normal we mean you drink less than or as much as most people)		(2)
2. Have you ever awakened in the morning after some drinking the night before and found that you could not remember part of the evening?	(2)	
3. Does your wife, husband, a parent, or other near relative ever worry or complain about your drinking?	(1)	
4. Can you stop drinking without a struggle after one or two drinks?		(2)
5. Do you ever feel guilty about your drinking?	(1)	
6. Do friends and relatives think you are a normal drinker?		(2)
7. Do you ever try to limit your drinking to certain times of the day or to certain places?	(0)	
8. Have you ever attended a meeting of Alcoholics Anonymous?	(2)	
9. Have you gotten into physical fights when drinking?	(1)	
10. Has your drinking ever created problems between you and your wife, husband, a parent, or other relative?	(2)	
11. Has your wife, husband, a parent, or other family members ever gone to anyone for help about your drinking?	(2)	
12. Have you ever lost friends because of your drinking?	(2)	
13. Have you ever gotten into trouble at work or school because you were drinking?	(2)	
14. Have you ever lost a job because of drinking?	(2)	
15. Have you ever neglected your obligations, your family, or your work for two or more days in a row because you were drinking?	(2)	
16. Do you drink before noon fairly often?	(1)	
17. Have you ever been told you have liver trouble? Cirrhosis?	(2)	
18. After heavy drinking, have you ever had severe shaking or delirium tremens (DTs)? heard voices or seen things that really weren't there?	(5) (2)	
19. Have you ever gone to anyone for help about your drinking?	(5)	
20. Have you ever been in a hospital because of your drinking?	(5)	
21. Have you ever been a patient in a psychiatric hospital or on a psychiatric ward of a general hospital where drinking was part of the problem that resulted in hospitalization?	(2)	
22. Have you ever been seen at a psychiatric or mental health clinic or gone to a doctor, social worker, or clergyman for help with an emotional problem in which drinking played a part?	(2)	
23. Have you ever been arrested for drunk driving, driving while intoxicated, or driving under the influence of alcoholic beverages? (If YES, how many times? ___) (2 pts per arrest)	()	
24. Have you ever been arrested, or taken into custody, even for a few hours, because of other drunken behavior? (If YES, how many times? ___) (2 pts per arrest)	()	
SCORING	TOTAL POINTS	
Alcoholism:	≥ 5 points likely	4 points suggestive <3 points unlikely

Figure 2-4. Michigan Alcoholism Screening Test (MAST).
Source. Reprinted from Selzer M. "The Michigan Alcoholism Screening Test: The Quest for a New Diagnostic Instrument." *American Journal of Psychiatry* 127:1653-1658, 1971. Used with permission.

(Each of the 10 questions is given 0 to 4 points. A score of 8 or more out of 40 identifies an alcohol use disorder.)

1. How often do you have a drink containing alcohol? (0) never (1) monthly or less (2) 2-4x/month (3) 2-3x/week (4) ≥4x/week
2. How many drinks containing alcohol do you have on a typical day when you are drinking? (0) 1 or 2 (1) 3 or 4 (2) 5 or 6 (3) 7 to 9 (4) ≥10
3. How often do you have ≥6 drinks on one occasion? (0) never (1) less than monthly (2) monthly (3) weekly (4) daily or almost daily
4. How often during the last year, have you found that you were not able to stop drinking once you had started? (0) never (1) less than monthly (2) monthly (3) weekly (4) daily or almost daily
5. How often during the last year have you failed to do what was normally expected from you because of drinking? (0) never (1) less than monthly (2) monthly (3) weekly (4) daily or almost daily
6. How often during the last year have you needed a drink in the morning to get yourself going after a heavy drinking session? (0) never (1) less than monthly (2) monthly (3) weekly (4) daily or almost daily
7. How often during the last year have you had a feeling of guilt or remorse after drinking? (0) never (1) less than monthly (2) monthly (3) weekly (4) daily or almost daily
8. How often during the last year have you been unable to remember what happened the night before because you had been drinking? (0) never (1) less than monthly (2) monthly (3) weekly (4) daily or almost daily
9. Have you or someone else been injured as a result of your drinking? (0) no (1) yes, but not in the last year (4) yes, during the last year
10. Has a relative, friend, or a physician or other health care worker been concerned about your drinking or suggested you cut down? (0) no (1) yes, but not in the last year (4) yes, during the last year

Figure 2-3. Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT).
Source. Reprinted from Saunders JB, Aasland OG, Babor TG, et al. "Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons With Harmful Alcohol Consumption, II." *Addiction* 88:791-804, 1993. Used with permission.

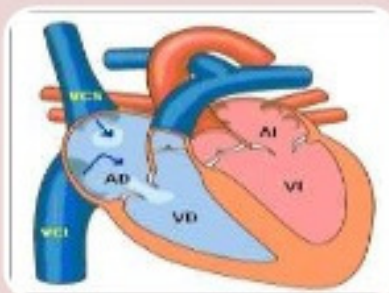


- **Marcadores biológicos de alcoholismo.** Algunos tienen alta sensibilidad, pero la mayoría son poco específicos para detectar el abuso de alcohol y pueden alterarse también en otros procesos. Entre ellos se encuentran la GGT, el VCM y la transferrina deficiente en carbohidratos (CDT).
- La combinación de una GGT superior a 2,5 veces su valor normal con un VCM por encima de 95-100 fl, o la tendencia a la normalización en sus valores durante la abstinencia alcohólica, mejoran la sensibilidad de estos marcadores.
- Aunque inicialmente hubo gran entusiasmo con el valor de la CDT en el diagnóstico del alcoholismo, su baja sensibilidad y especificidad han limitado su uso.

TRASTORNOS PRODUCIDOS POR EL ALCOHOL



Pancreatitis,
gastritis, cirrosis
varices
esofágicas,
ulceras
gastroduodenal
, hepatitis
alcohólica



Cardiopatía
alcohólica,
hipertensión



Trastornos
nutricionales y
metabólicos



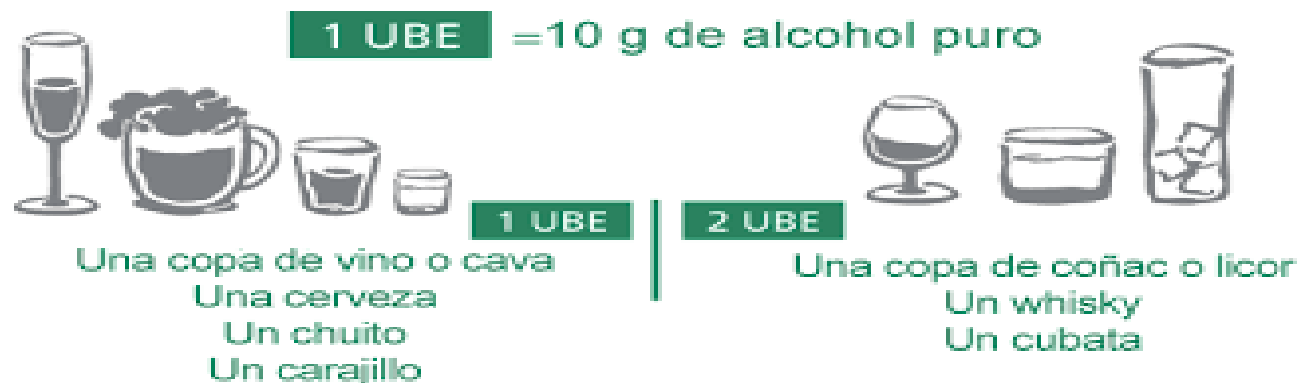
Alteración
neuropsiquiátrica:
Intoxicación aguda
patológica, abuso,
dependencia alcohol, Sx
abstinencia, delirium
tremens, Sx korsakoff
demencia alcohólica,
depresión

Condiciones psiquiátricas asociadas con consumo de alcohol



INTOXICACIÓN AGUDA

- El consumo agudo de cantidades variables de etanol produce alteración en diferentes campos del SNC q se traducen en cambios motores y de comportamiento.
- Cambios se relacionan con [] OH en sangre.



CORRELACION ENTRE EL GRADO DE ALCOHOL EN SANGRE Y CAMBIOS EN EL SISTEMA MOTOR Y EL COMPORTAMIENTO

Mg% (Mg /dl)	EFFECTOS
20-30	Rta motora enlentecida, disminución de la habilidad del pensamiento, alteración en la coordinación, euforia y relajación
30-80	Aumento en los problemas del sistema motor y del comportamiento mas hablador, ruidoso
80-200	Alteración de la coordinación motora y el juicio, fluctuaciones en el afecto y marcha inestable y habla arrastrada
200-300	Lenguaje farfullador, inhabilidad para llevara cabo tareas sencillas ,ataxia marcada juicio pobre, afecto lábil, nauseas vomito.
> 300	Perdida de la conciencia convulsiones y muerte

Alcohólicos crónicos pueden mantenerse alertas con niveles >800mg/dL

Condiciones psiquiátricas asociadas con consumo de alcohol



COMA ALCOHOLICO:

- Aunque raro, es una emergencia médica. El objetivo principal del tratamiento consiste en evitar la depresión pulmonar y la parada respiratoria.

INTOXICACION IDIOSINCRATICA O ATIPICA (borrachera patológica):

- El paciente que la sufre presenta, con pequeñas cantidades de consumo y de forma súbita, alteración de la conducta, generalmente con manifestaciones de agresividad. Luego tiende a presentar un sueño profundo y tener un recuerdo parcial de lo ocurrido o incluso un olvido total. Puede durar una hora o varios días. Pueden presentar: delirios, alucinaciones visuales, mayor riesgo de intentos de suicidio.

Condiciones psiquiátricas asociadas con consumo de alcohol

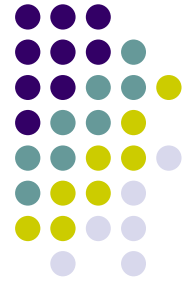


PARANOIA ALCOHOLICA

- Estado de desorganización producida por el alcohol y que se manifiesta con celos, sentimientos de antagonismo y sospecha.
- Tienen mal pronóstico (antecedentes de violencia, agresión, encarcelamientos repetitivos).



Condiciones psiquiátricas asociadas con consumo de alcohol



ALUCINOSIS ALCOHOLICA

- Cuadro caracterizado por clínica alucinatoria auditiva de curso breve (<48h).
- Aparece en intoxicación aguda, en abstinencia, en recaídas de consumo.
- Las alucinaciones aparecen de forma brusca: voces que hablan entre sí, a menudo refiriéndose al paciente, en un tono acusatorio o amenazante (el contenido paranoide es muy vivo).
- El nivel de conciencia no presenta alteraciones significativas y el individuo permanece bien orientado, pudiendo tener conciencia o no de que las alucinaciones no son reales.
- Se diferencia fundamentalmente del delirium en que no hay alteración de la conciencia ni existe un correlato físico grave. Además, las alucinaciones son básicamente auditivas, no visuales.

Condiciones psiquiátricas asociadas con consumo de alcohol



SINDROME DE ABSTINENCIA ALCOHOLICA

- Puede variar desde un ligero malestar que no requiera medicación a una insuficiencia multiorgánica que requiera cuidados intensivos.
- La abstinencia no complicada es extremadamente común y frecuentemente no se detecta.
- Las complicaciones se presentan en pacientes con enfermedades simultáneas.



Table 2-1. Stages of alcohol withdrawal

Stage	Symptoms	Management options
I	Shaking, elevated pulse, increased blood pressure, agitation	Outpatient management
II	All of stage I symptoms plus hallucinations with insight	Outpatient management if patient reverts to stage I in 3 hours
III	All of stage I symptoms plus a temperature above 38.3°C (101°F) and hallucinations without insight	Intensive inpatient treatment with close monitoring

Source. Adapted from Mayo-Smith MF: "Management of Alcohol Intoxication and Withdrawal," in *Principles of Addiction Medicine*, 2nd Edition. Edited by Graham AW, Schultz TK. Chevy Chase, MD, American Society of Addiction Medicine, 1998. Reprinted by permission of the publisher.

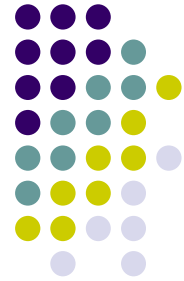
Condiciones psiquiátricas asociadas con consumo de alcohol



CONVULSIONES POR ABSTINENCIA ALCOHOLICA

- Se observan en sólo el 1% de pacientes alcohólicos sin medicación. Este porcentaje aumenta si existe comorbilidad previa como epilepsia o daño cerebral.
- Implica descartar otras causas como lesiones focales, meningitis, HSA.
- Son típicas las convulsiones generalizadas (75% casos).
- Estatus epiléptico <10% de los que convulsionan. Pueden aparecer nuevos episodios convulsivos sobretodo dentro de las primeras 24 horas.

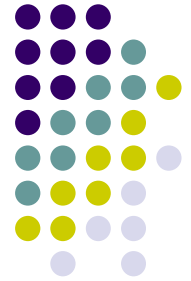
Condiciones psiquiátricas asociadas con consumo de alcohol



DELIRIUM TREMENS O DELIRIO POR ABSTINENCIA ALCOHOLICA

- Es un estado confusional acompañado de trastornos somáticos que aparece ante la disminución del consumo o abstinencia repentina.
- También puede producirse por variaciones bruscas en la ingesta.
- Es difícil predecir quien presentará delirium tremens, se observa sobretodo en pacientes con 5-15 años de consumo.(5-10%)
- El mecanismo incluye el receptor NMDA-glutamato.
- La presentación del cuadro es relativamente rápida, con pródromos en forma de sueño inquieto o insomnio nocturno, ensoñaciones muy vividas y angustiosas, sudoración, y, crisis convulsivas.

Condiciones psiquiátricas asociadas con consumo de alcohol



- Desorientación, confusión, delirio, ilusiones, alucinaciones preferentemente visuales (microzoopsias), insomnio y agitación psicomotriz.
- La evolución del cuadro es muy fluctuante, empeorando durante la noche, y mejorando a partir de los 6-7 días.
- Con las sucesivas repeticiones de cuadros de delirium se hace más probable la complicación y evolución hacia una demencia.
- Mortalidad 20% sin tratamiento y 3-5% con tratamiento.



Table 2–3. Risk factors for delirium tremens

Comorbid medical illness (e.g., electrolyte abnormalities, infection, or poorly controlled cardiovascular, pulmonary, or renal disease)

Delirium tremens by history

Blood alcohol level >300 mg/dL on presentation

Alcohol withdrawal seizures upon presentation

Older age

Source. Adapted from Saitz R: "Introduction to Alcohol Withdrawal." *Alcohol Health and Research World* 22:5–12, 1998.



Table 2-2. Differential diagnosis and psychiatric treatment of the delirious psychotic patient with hepatic encephalopathy

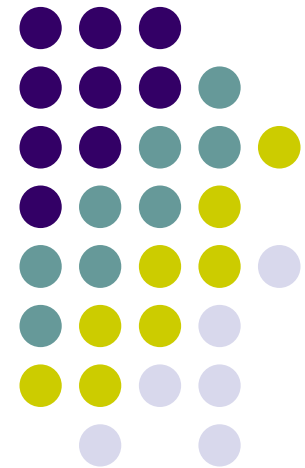
Type of syndrome	Diagnosis (DSM-IV-TR terminology)	Mental status examination findings
W I T H D R A W A L	Alcohol hallucinosis (alcohol withdrawal with perceptual disturbances or alcohol-induced psychotic disorder)	Sensorium intact; prominent auditory hallucinations, usually voices, often threatening; presentation may resemble schizophrenia. Hallucinations > delusions. May progress to delirium.
	Alcohol withdrawal	Irritability, anxiety, malaise; transient hallucinations or illusions (poorly formed); depressed mood or irritability. May progress to delirium.
	Alcohol withdrawal seizures ("rum fits")	Loss of consciousness; postictal confusion. May be complicated by progression to DTs.
D E L I R I U M	Delirium tremens (alcohol withdrawal delirium)	#1 cause of psychosis in this population. Confusion; disorientation; perceptual disturbances, often hallucinatory and threatening, but thematically variable.
	Hepatic encephalopathy (delirium due to hepatic insufficiency)	Confusion > psychosis. Change in personality may be part of delirious prodrome. Diagnosis of exclusion.
	Wernicke's encephalopathy (delirium due to thiamine deficiency)	Confusion > psychosis. Change in personality may be part of delirious prodrome.
D E M E N T I A	Korsakoff syndrome/ Korsakoff "psychosis" (alcohol-induced persisting amnesic disorder)	Not a true "psychosis," but a confabulatory state; retrograde and anterograde amnesia are cardinal features. Frontal lobe symptoms (apathy, inertia, loss of insight). 3 As (alert, amiable, amnesic).

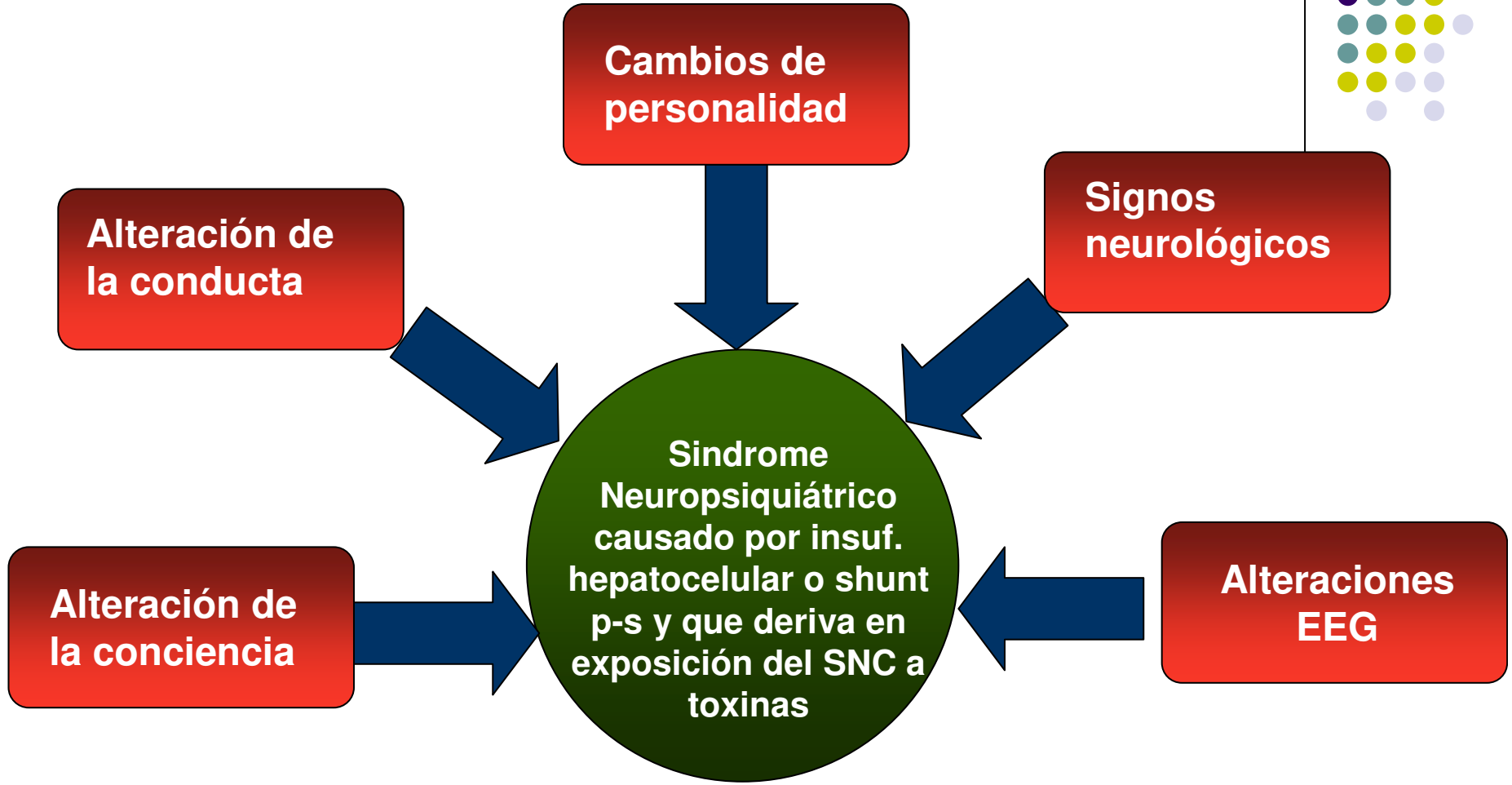
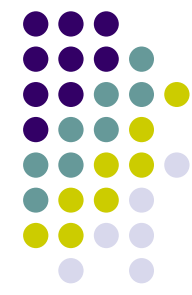
Note. CNS=central nervous system; DTs=delirium tremens; EtOH=beverage alcohol; GI=gastrointestinal; WNL=within normal limits.

*Figure 2-2: CAGE questions.

**Figure 2-3: Alcohol Use Disorders Identification Test.

Encefalopatía hepática o delirium por insuficiencia hepática



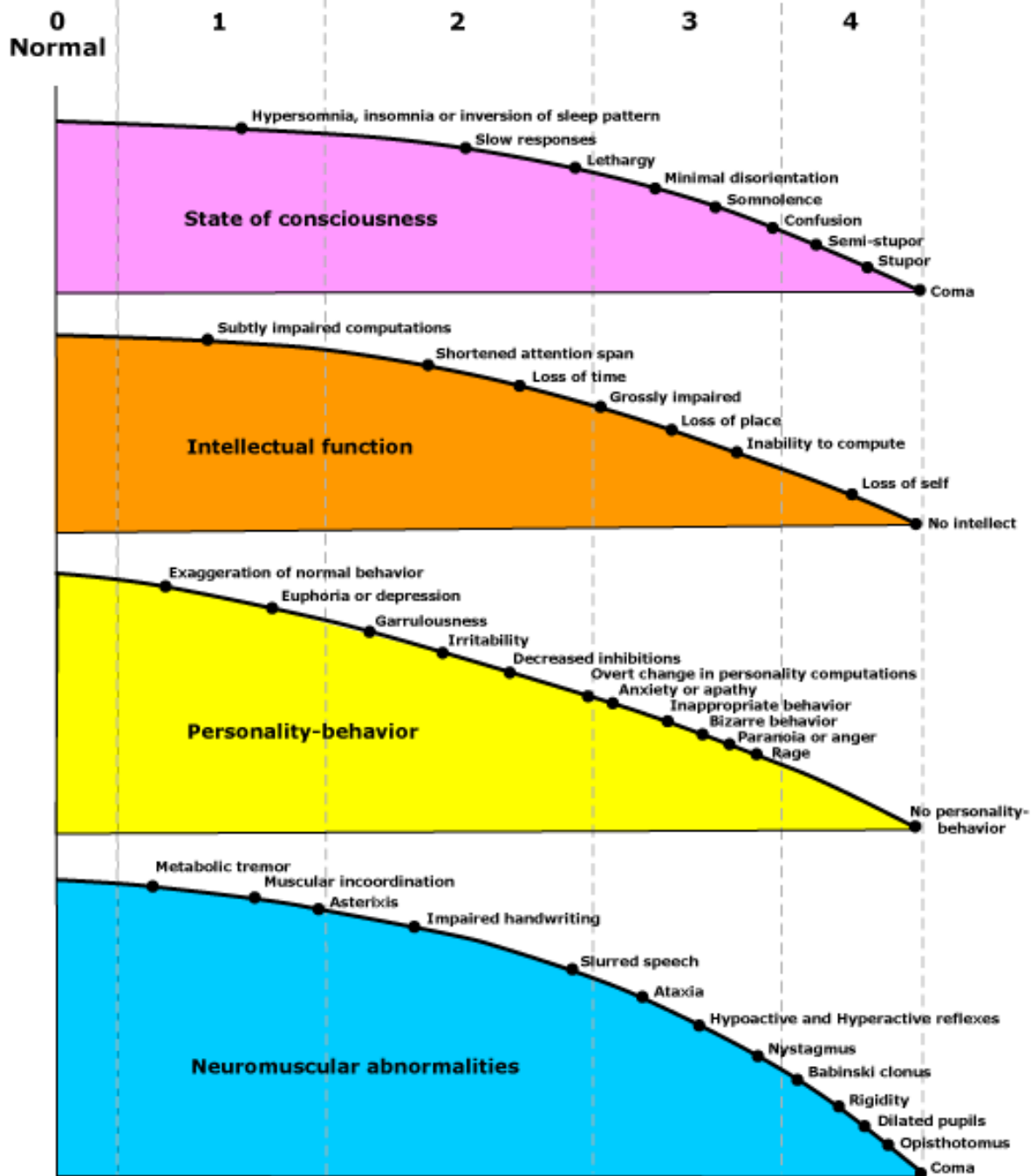


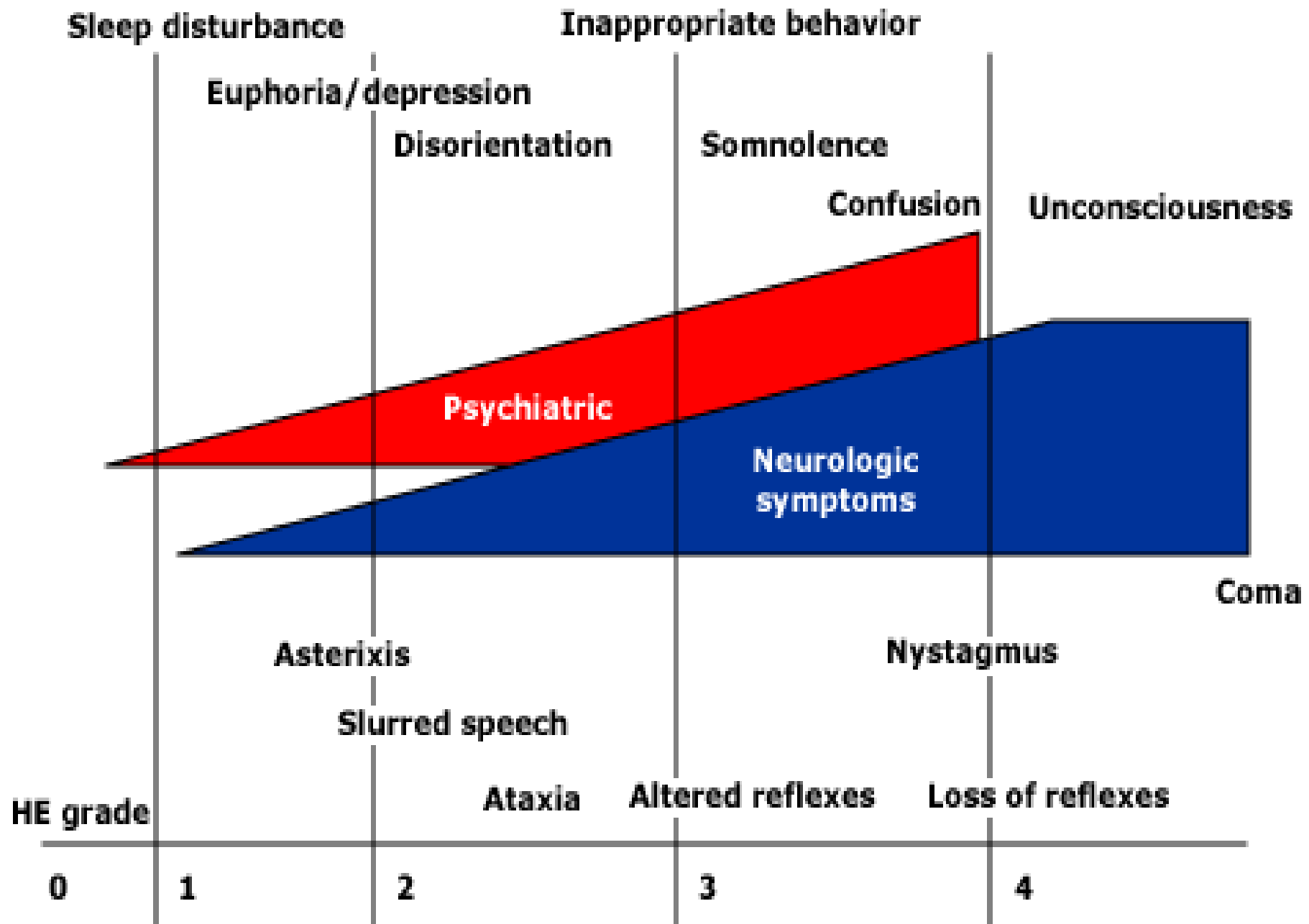
Encefalopatía hepática



- La encefalopatía hepática se asocia a baja supervivencia y alto riesgo de recurrencia.
- Comprende un amplio espectro de condiciones neurológicas o psiquiátricas, que varían desde manifestaciones subclínicas hasta el coma.
- Ocurrirá en al menos 30-40% de aquellos pacientes con cirrosis en algún momento de la historia natural de la enfermedad.
- La encefalopatía puede ser “evidente” o sintomática y encefalopatía mínima o “encubierta”. Ésta última se desarrolla entre 20-80% de pacientes con cirrosis.
- El riesgo de recurrencia de la HE es 40% al primer año.

Stages of hepatic encephalopathy







Clasificación

Se recomienda usar cuatro criterios de clasificación:

1. Según enfermedad subyacente: A,B,C
2. Según gravedad de manifestaciones clínicas (Estadios 0-4)
3. Según curso de la HE en el tiempo
4. Según precipitantes: puede ser dividida en “espontánea” o “precipitada”

Type	Grade		Time course	Spontaneous or precipitated
A	MHE	Covert	Episodic	Spontaneous
	1			
B	2	Overt	Recurrent	Precipitated (specify)
	3			
C	4		Persistent	



TABLA 1. Nomenclatura estandarizada de la encefalopatía hepática. Adaptado de Ferenci *et al.*¹

Tipo	Descripción	Categoría	Subcategoría
Tipo A	EH asociada a insuficiencia hepática aguda	—	—
Tipo B	EH asociada a <i>bypass</i> portosistémicos sin enfermedad hepática subyacente	Episódica	Espontánea Precipitada Recurrente
Tipo C	EH asociada con cirrosis e hipertensión portal o colaterales portosistémicos	Persistente	Leve Grave Dependiente del tratamiento
		Mínima	—



Table 2–4. Neuropsychiatric abnormalities associated with hepatic encephalopathy

Sphere	Severity of encephalopathy		
	Grade 1 (mild)	Grade 2 (moderate)	Grade 3 (severe)
Consciousness	Alert; trivial lack of awareness, short attention span	Slight blunting	Lethargic, somnolent
Behavior	Personality change, fatigue, abnormal sleep pattern	Slight lethargy, disinhibition	Bizarre behavior, paranoia
Affect	Irritable, depressed	Anxious, angry	Blunted
Cognition	Selective visuospatial abnormalities	Impaired	Too severely impaired to test reliably
Neurological examination	Tremor, asterixis, hyperactive reflexes, Babinski's reflex	Blunted consciousness, slurred speech	Dilation of pupils, nystagmus

Grade 0: Overtly normal in all spheres.

Grade 4: Coma, intact oculocephalic and pupillary light reflexes, no response to noxious stimuli

Source. Adapted from Lockwood A: "Toxic and Metabolic Encephalopathies," in *Neurology in Clinical Practice*, 3rd Edition. Edited by Bradley W, Daroff R, Fenichel G, et al. Boston, MA, Butterworth-Heinemann, 2000, p. 1477. Used with permission.

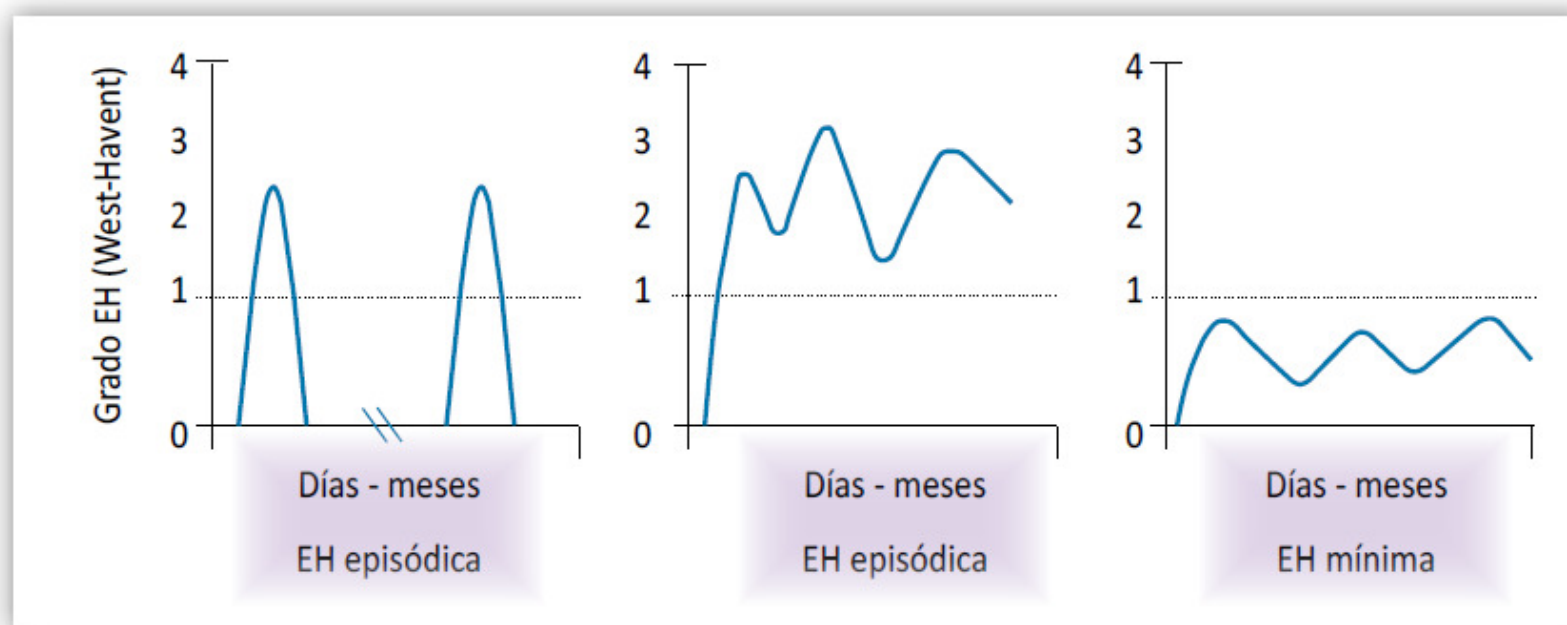


Figura 1. Tipos de EH según nivel de detección clínica (mostrado en líneas discontinuas en las figuras). Adaptado de Bajaj JS⁹.

Patogenia



- Se han descrito múltiples etiologías y mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de EH.
- Lo más aceptado implica al amoniaco (NH_3) como piedra angular en el desarrollo de este trastorno.
- El NH_3 proviene, en su mayor parte, del metabolismo bacteriano del tracto digestivo inferior y en menor proporción del metabolismo del riñón y músculo esquelético.
- En condiciones normales el NH_3 circulante es conducido al hígado donde se transforma en urea excretándose a través de la orina y las heces.



Patogenia

- En los pacientes cirróticos, el NH_3 circulante no es adecuadamente detoxificado, lo que conduce a un incremento de su concentración plasmática.
- En presencia de un pH alcalino, el amoniaco en exceso atraviesa la barrera hematoencefálica provocando alteraciones estructurales y funcionales que explican la mayoría de las manifestaciones clínicas de la EH.
- El mecanismo por el cual se producen dichas alteraciones se debe al metabolismo cerebral del NH_3 , dependiente en su mayor parte de la enzima glutamino-sintetasa (astrocitos) encargada de sintetizar glutamina a partir de glutamato y amonio.
- El acúmulo de glutamina conduce a un desequilibrio osmótico que genera un edematización de los astrocitos (sobreexpresión de genes como la acuaporina IV) de forma que éste adquiere la morfología característica de los astrocitos del Alzheimer tipo II.



- Las concentraciones elevadas de amonio activan los receptores GABA A por lo cual tiene el potencial de incrementar la neurotransmisión inhibitoria a través del GABA, manifestando clínicamente deterioros cognitivos y motores en los estadios iniciales de la EH.
- Las BZD naturales son sustancias de origen SNC y acumulación de sustancias de la Hb. Actúan como agonistas gabaérgicos, lo que produce efectos sedantes.
- La implicación de la flora intestinal, es responsable también de una respuesta inflamatoria sistémica favorecida por la translocación bacteriana propiciada por el aumento de la permeabilidad intestinal de los cirróticos.
- El manganeso, sus niveles se incrementan en pacientes con derivación portosistémica y se ha involucrado en afectación de neurotransmisión dopaminérgica.
- Su depósito en los ganglios basales es responsable de la aparición de una señal hiperintensa en la fase T1 de la RMN y se ha asociado al desarrollo de signos extrapiramidales en pacientes con cirrosis hepática.

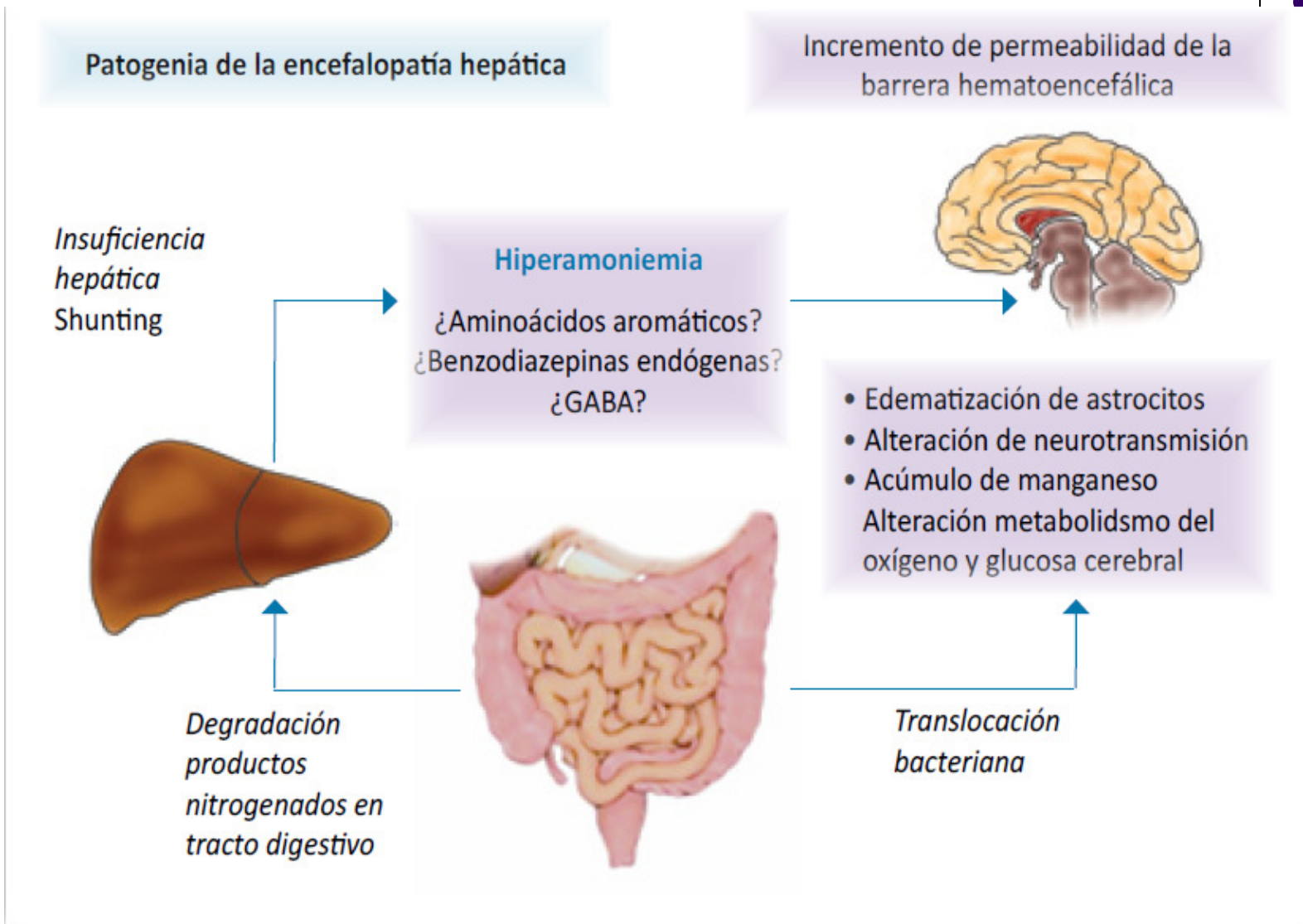


Figura 2. Patogenia de la encefalopatía hepática.

Factores precipitantes



- La mayor parte de los episodios agudos de EH van a estar relacionados con la presencia de algún factor precipitante más o menos evidente.
- La importancia de identificar dichos factores tiene una doble vertiente, por un lado los síntomas de la EH no mejorarán hasta resolver la causa; por otro lado, la presencia de EH debe hacer sospechar de una complicación grave subyacente, oculta o enmascarada, por el deterioro de conciencia y limitaciones de comunicación.
- Existe una larga lista de factores precipitantes de encefalopatía entre los que destacan tres de ellos al representar casi el 90% de los factores asociados con EH: la hemorragia gastrointestinal, la presencia de infecciones y el uso de diuréticos.

TABLA 3. Factores precipitantes de encefalopatía hepática



- 】 Factores precipitantes establecidos.
 - Hemorragia gastrointestinal.
 - Infecciones.
 - Uremia.
 - Hipopotasemia.
 - Hiponatremia.
 - Deshidratación.
 - Tratamiento diurético.
 - Uso de psicofármacos.
 - Uso de antihistamínicos.
 - Estreñimiento.
 - Exceso de ingesta de proteínas en la dieta.
 - Insuficiencia hepática aguda (hepatitis alcohólica, tóxica o viral).
 - Derivación portosistémica quirúrgica o espontánea.
- 】 Factores posiblemente implicados.
 - Déficit de zinc.
 - Hipernatremia.
 - β -Bloqueantes.
 - Anemia.
 - Metionina oral.

Diagnóstico



- El diagnóstico de EH debe realizarse después de la exclusión de otras causas potenciales: alteraciones electrolíticas, sepsis y patología intracraneal.
- **Escalas diagnósticas** para EH: posibilidad de estandarizar los hallazgos de los estudios clínicos y también en diagnosticar EH encubierta. Una de las más utilizada es el puntaje psicométrico de encefalopatía hepática (PHES).
- **Concentraciones altas de NH₃**: si el paciente tiene “HE” con NH₃ normal, debe ponerse en duda dicho diagnóstico. También puede ser usado para vigilar la eficacia de la terapia.
- **TC o RMN**: No contribuye al diagnóstico o clasificación. Forman parte del enfoque diagnóstico de HE, cuando es la primera vez que ocurre o cuando se sospecha un diagnóstico diferencial (pacientes cirróticos tienen 5 veces más riesgo de hemorragia intracraneal que la población general)

Table 2. Neuropsychological tools for the diagnosis of cognitive deficits in patients with cirrhosis.

Methods	Characteristics	Validation
Extended neuropsychological assessment	"in-house" selection of tests that examine multiple domains	Difficult Diagnosis based on expert
RBANS [18]	Short battery (paper-pencil tests)	Large normative data Available in multiple languages Most studies in Alzheimer's diseases Few data in cirrhosis Parallel versions available for repeated testing
PHES [19]	Short battery (paper-pencil tests)	Several studies in cirrhosis Normative data in several countries Parallel versions available for repeated testing
Cognitive Drug Research [20]	Computerized neuropsychological battery	Large normative data in United Kingdom Few data in cirrhosis Parallel versions available for repeated testing
Critical Flicker Frequency [25]	Psychophysical measurement	Not affected by education or age Measures general arousal Identifies patients with abnormal PHES
Inhibitory Control Test [26]	Computerized neuropsychological test	Highly demanding test Studies in USA support its use in cirrhosis Needs to be standardized to each population
Scan test [27]	Computerized neuropsychological test	Recognition task based on the Sternberg paradigm Studies in Italy support its use in cirrhosis

RBANS: Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status.

PHES: Psychometric Hepatic Encephalopathy Score.

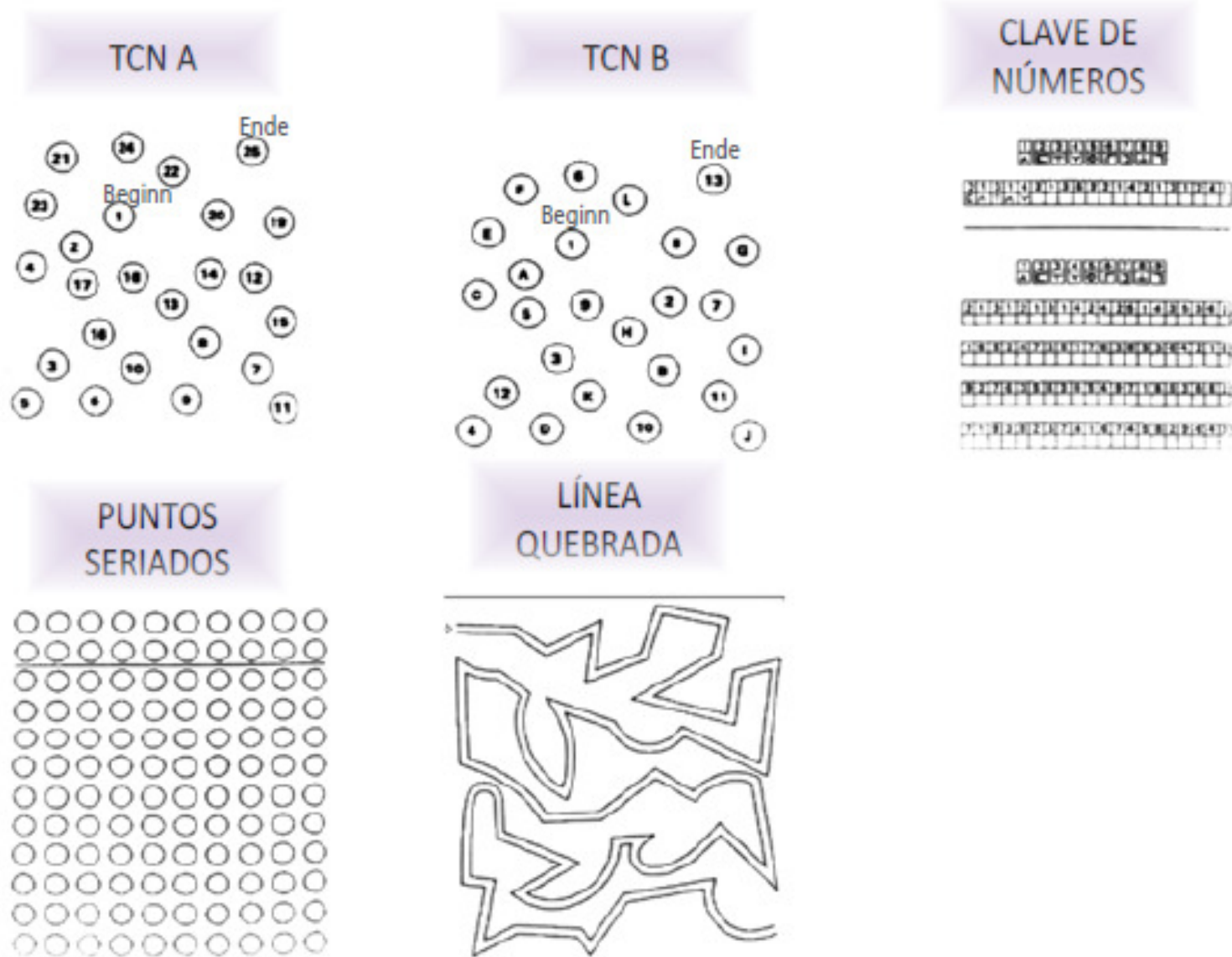


Figura 4. Batería de test psicométricos para el diagnóstico de la EHM (PHES): Test de conexión numérica A y B, test de clave de números, test de serie de puntos y test de línea quebrada.

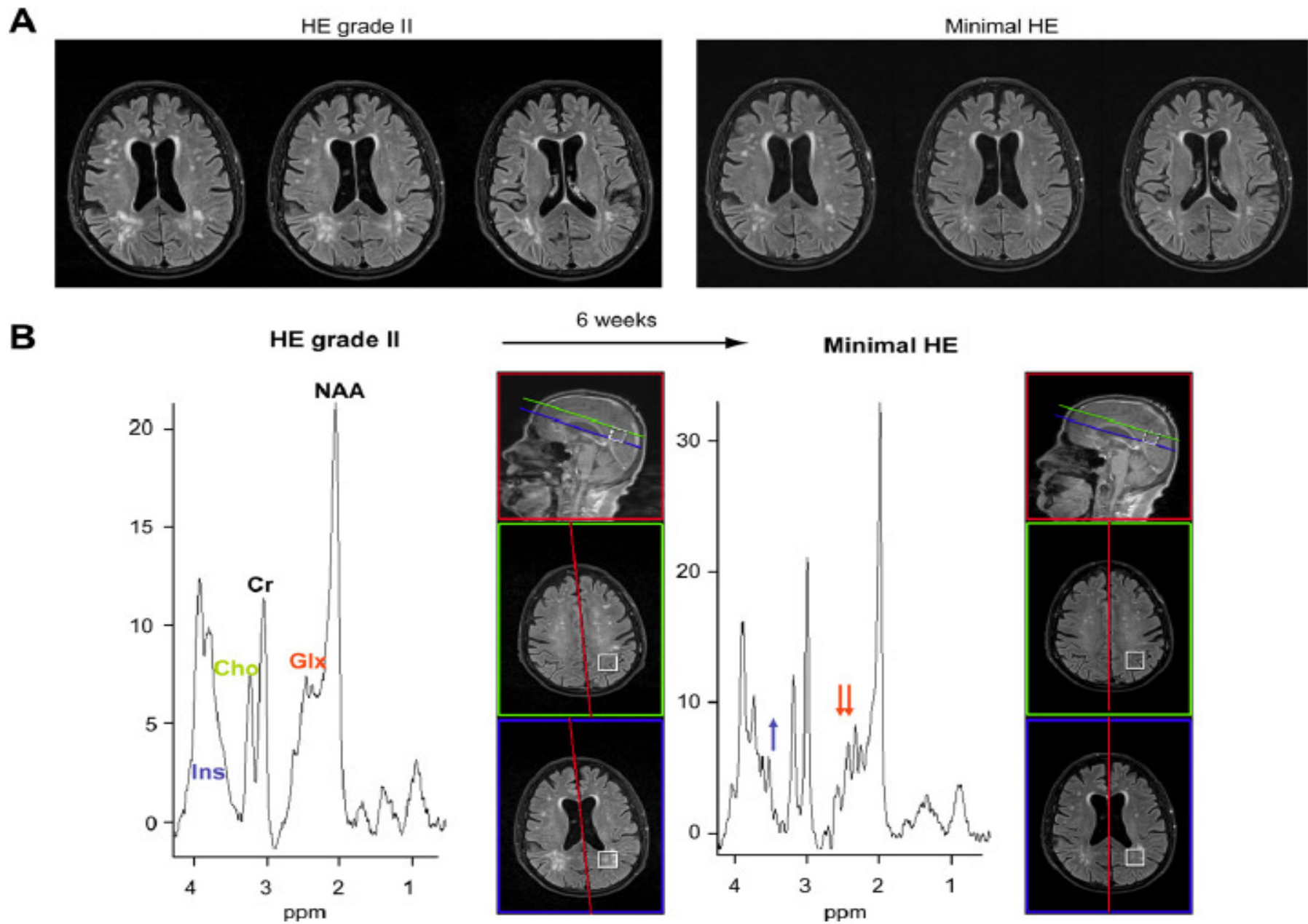


Fig. 2. MR of the brain in a patient exhibiting grade II HE, and repeated 6 weeks later when the patient exhibited minimal HE. (A) (fast-FLAIR) shows hyperintense focal white matter lesions (leukoaraiosis) that decrease in volume after the resolution of HE. (B) (MR-spectroscopy) at follow-up shows decrease of the high glutamine-containing (Glx) peak and increase of the low of myo-inositol (mins) peak. The other peaks correspond to choline-containing compounds (Cho), n-acetyl-aspartate (NAA), and creatine (Cr).



Recomendaciones generales:

- No es clara la utilidad del tratamiento de HE con alteración cognitiva mínima (podría justificarse, para mejorar el desempeño del paciente en cierto tipo de habilidades cotidianas, como conducir un vehículo).
- Se recomienda profilaxis secundaria después de un episodio de overt HE.
- OHE recurrente e intratable, asociado a fallo hepático, es indicación de trasplante.

Recomendaciones específicas:

- Instauración de medidas estándar para paciente con alteración de la conciencia.
- Búsqueda activa y tratamiento de causas alternas de alteración del sensorio.
- Identificación y corrección de factores precipitantes.



Tratamiento farmacológico:

- Lactulosa: 25ml cada 12 horas titulando su frecuencia para 2-3 deposiciones/día. La falta de efecto con su tratamiento, obliga a plantearse otros diagnósticos diferenciales.
- Rifaximina: Ciclos de tratamiento por 3-6 meses de rifaximina, comparados con otros tratamientos, eficacia para mejoría del desempeño cognitivo y el descenso en concentraciones de amonio.

Otros tratamientos:

- *Aminoácidos orales de cadena ramificada (BCAA):* mejoran las manifestaciones de HE.
- *L-ornitina L-aspartato (LOLA):* como terapia IV, está indicada en pacientes con HE persistente.
- *“Recicladores” metabólicos del amonio:* usados para defectos innatos del metabolismo del ciclo de la urea. Se han utilizado: ornitina fenil-acetato y gliceril-fenil-butirato. Su eficacia está en estudio.

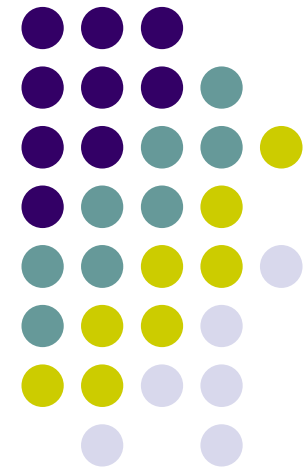


- *Probióticos*: estudios preliminares sugieren su eficacia.
- Otras terapias a estudio, incluyen a los inhibidores de glutaminasa (reduce la cantidad de amonio intestinal; en el shunt porto-sistémico se aumenta la actividad del gen de glutaminasa intestinal); neomicina (con efecto inhibidor de glutaminasa); metronidazol (con alta carga de eventos adversos).

Entonces, qué terapia utilizar? Las guías recomiendan:

- Utilizar lactulosa como primera línea de tratamiento. Adicionar Rifaximina para prevenir recurrencia.
- Si el paciente no responde a los tratamientos anteriores, sustituir o adicionar BCAAs orales o LOLA IV. Otros agentes alternativos incluyen neomicina y metronidazol.

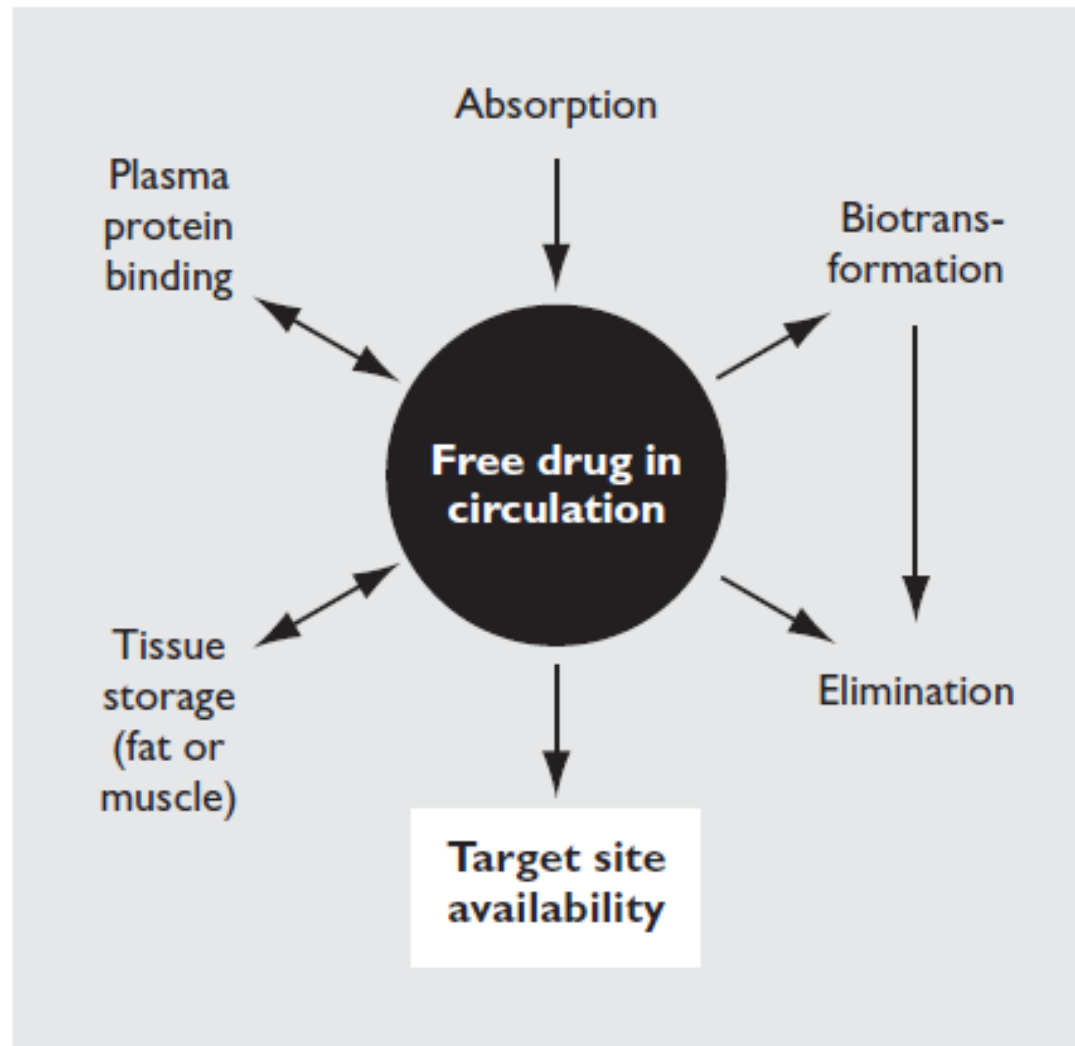
METABOLISMO HEPÁTICO Y PSICOFÁRMACOS EN ENFERMEDAD HEPÁTICA





- La influencia de las enfermedades hepáticas sobre los mecanismos de metabolismo de los fármacos es compleja.
- La extensión de la afectación del hígado varía de unos pacientes a otros y puede afectar a: funciones biosintéticas y biotransformadoras, al flujo sanguíneo hepático y a las concentraciones de albúmina y bilirrubina.
- Tener en cuenta que a nivel de biotransformación, en general, se modifican más los procesos de Fase I (oxidación, reducción e hidrólisis) que los de Fase II (conjugación).
- Es importante considerar que en las hepatopatías crónicas confluyen, además otros factores como: desnutrición, ingesta alcohólica, interacciones con otro fármacos.

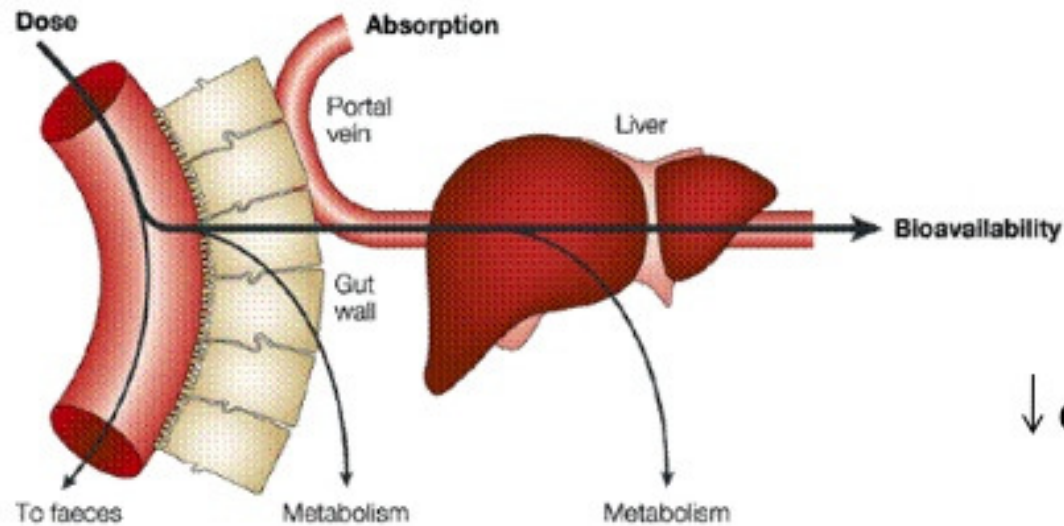
FIGURE 1. Interactions Between Pharmacokinetic Processes



Used by permission: Dr. Judy Wong, Univ. of California, Berkeley



Absorción y biodisponibilidad



Efecto de primer paso hepático
(detoxificación de fármacos)



INSUFICIENCIA HEPATICA

↓ capacidad funcional del sistema P450



↑ **BIODISPONIBILIDAD**

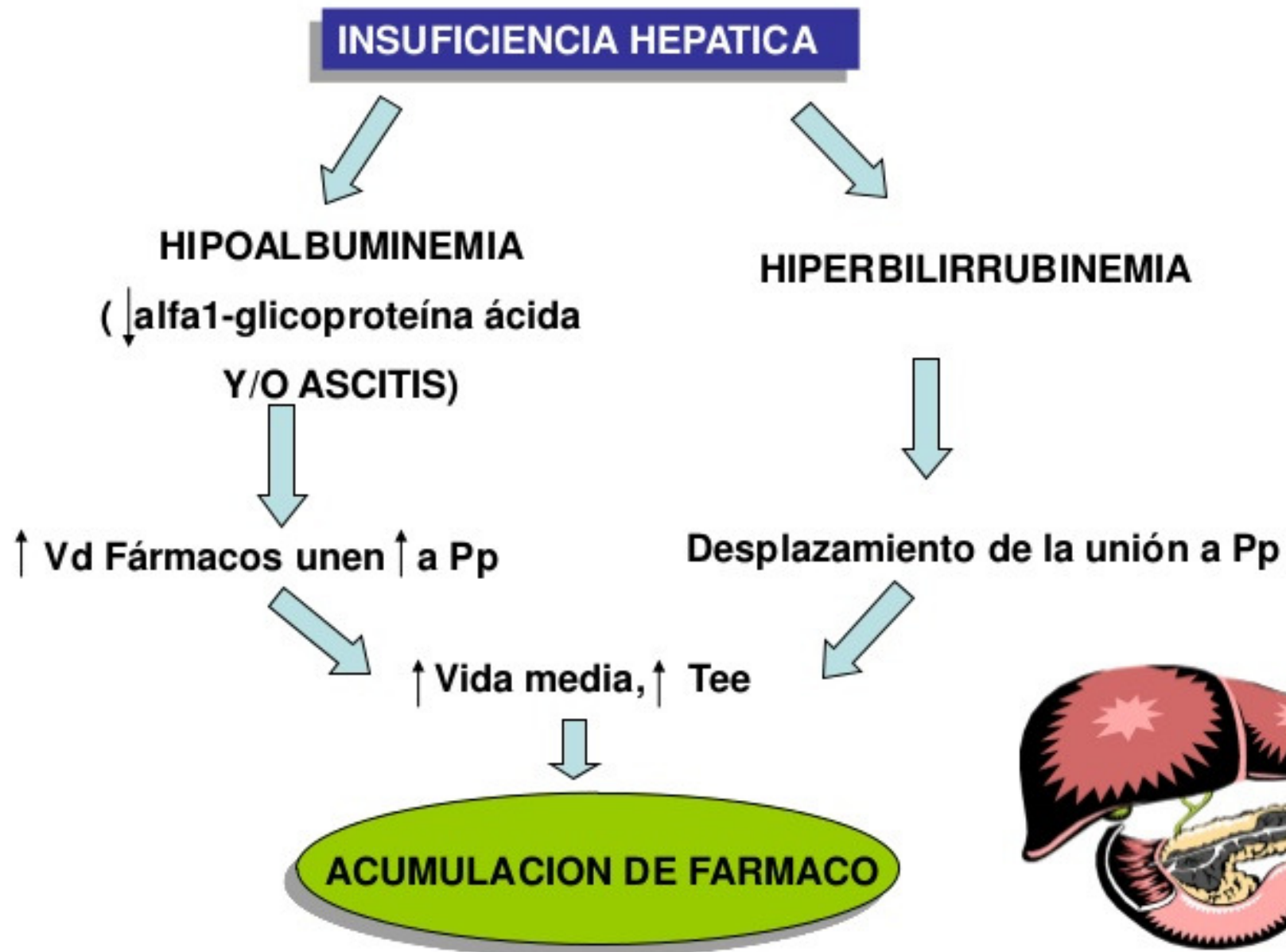
TABLE 1. Drugs With Extensive First-Pass Metabolism

Amitriptyline
Bupropion
Chlorpromazine
Desipramine
Dextropropoxyphene
Doxepin
Imipramine
Methylphenidate
Morphine
Nortriptyline
Olanzapine (40%)
Quetiapine
Sertraline
Venlafaxine

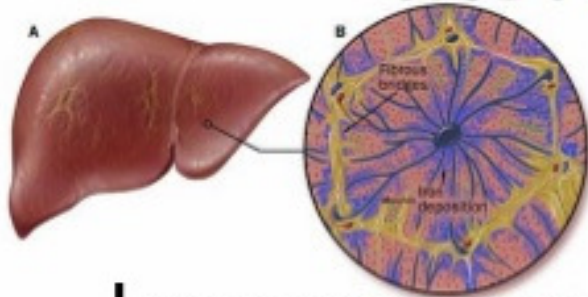
From: Devane et al.,¹⁴ Schroeder,¹⁵ Wetzel et al.,¹⁶ Klamerus et al.,¹⁷ Troy et al.,¹⁸ Pfizer, Inc.¹⁹



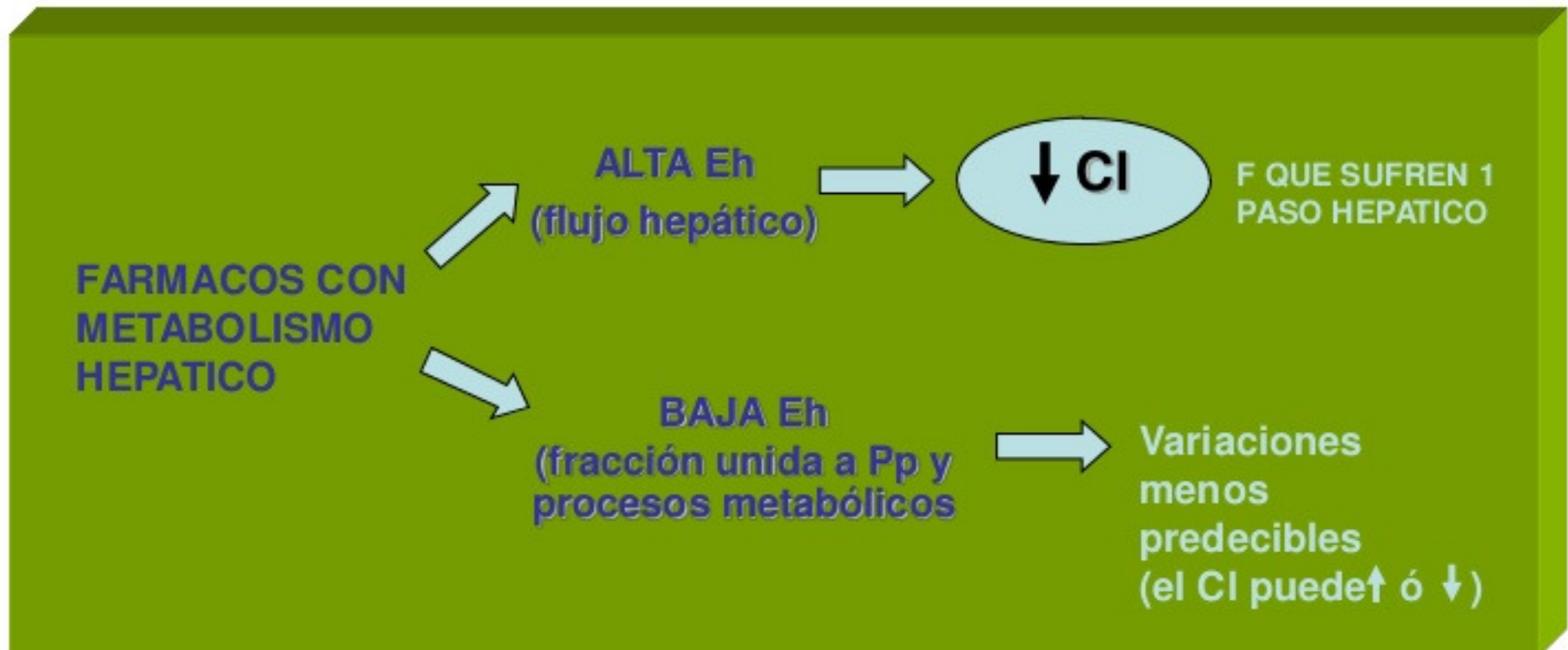
Distribución



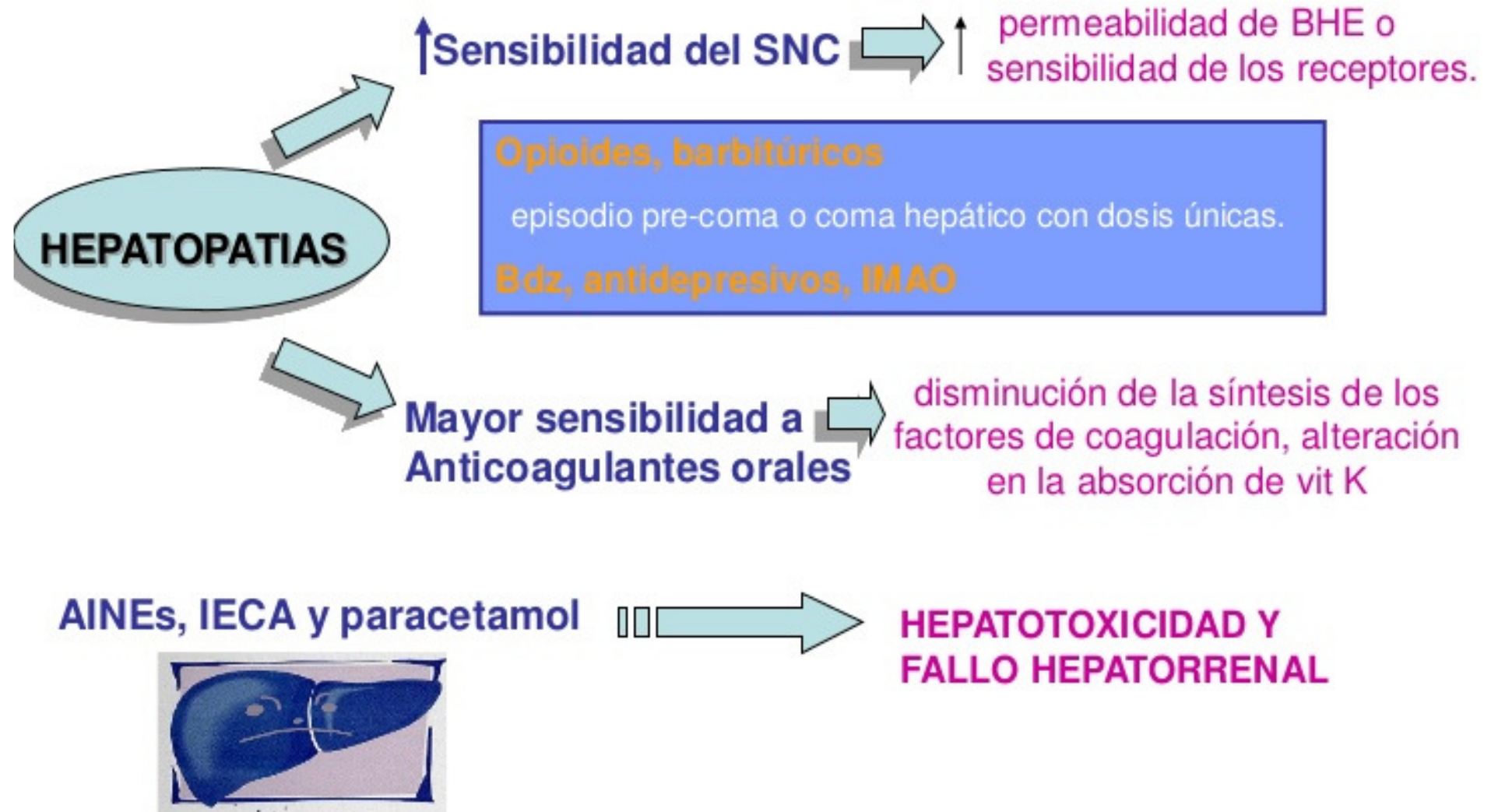
Metabolismo hepático



↓ **NUMERO DE HEPATOCITOS** → ↓ **CAPACIDAD METABOLIZADORA**
Especialmente en cit 450



Cambios farmacodinámicos en la enfermedad hepática



Ajuste de dosis en la enfermedad hepática



- No existe método cuantitativo específico equivalente al aclaramiento de creatinina para evaluar la función renal y que permita el ajuste de dosis en pacientes hepatópatas.
- Como norma general se utiliza el score de Child-Pugh, basada en el grado de disfunción hepática.

TABLE 2. Calculation of the Child-Pugh Score (CPS)

Factor	1 Point	2 Points	3 Points
Serum bilirubin, $\mu\text{mol/L}$	≤ 34	35–50	≥ 51
Serum albumin, g/dL	> 3.5	3.0–3.5	< 3.0
Prothrombin time, seconds (INR)	0–4 < 1.7	4–6 1.7–2.3	> 6 > 2.3
Ascites	None	Slight, medically controlled	Moderate–Severe, poorly controlled
Encephalopathy	None	Stage 1–2	Stage 3–4
Total score (combine scores from all 5 factors noted above)	5–6	7–9	10–15
Child-Pugh Score	A	B	C

From: Albers et al.²⁴



Tabla 3. Dosificación según gravedad de la hepatopatía	
Grado Child-Pugh	Primera dosis
A	Normal
B	Reducir 10-40%
C	Reducir 50%

- Los fármacos con fenómeno de primer paso importante y los fármacos muy unidos a proteínas van a ser aquellos en los que existe más riesgo de alteración farmacocinética y en los que es muy probable la necesidad de modificar dosis.
- Se recomienda, en general: iniciar tratamiento a dosis bajas y ajustar según respuesta del paciente o utilizar monitorización de niveles plasmáticos de fármacos en los casos en que sea posible, vigilando aparición de eventos adversos.



- **Recomendaciones para los principales psicofármacos**
Antidepresivos

-Casi todos se han asociado con daño hepático idiosincrático (baja frecuencia).

-Se recomienda monitorizar las enzimas hepáticas rutinariamente.

ATC: Amitriptilina, imipramina, clorimipramina son principalmente eliminadas por desmetilación (oxidación). Nortriptilina, desimipramina por hidroxilación. Se recomienda disminuir la dosis en ambos casos.

IMAOs: Raramente son utilizados por la alta incidencia de efectos adversos.

ISRS: Ninguno se ha retirado del mercado debido a hepatotoxicidad.

Si se recomienda la reducción de las dosis empleadas por la disminución de la depuración hepática. Tener en cuenta la inhibición del CYP2D6 por la interacción con otros fármacos (Duloxetina).

OTROS: Nefazodona riesgo de fallo hepático agudo.

Agomelatina se recomienda la monitorización de la fx hepática: Al inicio, 6, 12 y 24 semanas.

- **Antipsicóticos**

Importante metabolismo hepático (significativa extracción de 1er paso).
Disminuir a la mitad o a un tercio la dosis en estos pacientes.

Clorpromazina: Reportes de ictericia colestásica y daño directo (0,16-1%):
aparece ictericia a las 5 semanas, con buen px. y desaparece a las 4 a 8
semanas luego de la suspensión, (evitar o manejar con cuidado).

Haloperidol es muy eficaz en estos pacientes y a pesar de su importante
metabolismo hepático tiene perfil favorable.

Clozapina eleva transaminasas transitoriamente (clínicamente
insignificante) resolviendo a las 13 semanas. Debe monitorizarse y
suspenderse si la afectación es significativa.

Risperidona aumenta su fracción libre, por lo tanto debe reducirse la dosis
(máx. 2mg bid).

La olanzapina no parece modificarse significativamente. (glucorinización).

Aripiprazol No necesita ajuste de dosis.

Debe reducirse la dosis de quetiapina.





- **Ansiolíticos e hipnóticos**

Es aconsejable limitar su uso ya que pueden exacerbar las alteraciones de la conciencia 2ria a la IH.

En caso de ser imprescindible su uso indicar BZD eliminadas principalmente por conjugación (lorazepam, temazepam u oxazepam).

El midazolam puede ser una opción por su semivida breve.

Se desaconseja el uso de H no BZD, excepto zopiclona aunque necesita disminuir dosis.

- **Estabilizadores del ánimo**

El litio y la gabapentina tienen eliminación casi exclusivamente renal, siendo más seguros.

La lamotrigina y el topiramato presentan bajos reportes de complicaciones hepáticas.

Si bien la IH fatal con ácido valproico es rara, sí se han reportado casos. Produce esteatosis microvesicular con necrosis difusa aparentemente por idiosincrasia metabólica. Además es inhibidor enzimático.

La carbamazepina también se encuentra en primer nivel de riesgo. Además es inductor enzimático.

TABLE 3. Pharmacokinetic Data and Alterations in Metabolism for Specific Psychotropic Medications

[A]						
Drug	Oral Bioavailability	Protein Binding	Metabolizing Enzymes	Flow Dynamics	Degree of Liver Disease and Change in T _{1/2} (Compared With Normals)	Recommendations References
Alprazolam ^a	80%–100%	79%–83%	CYP 3A		19.7 (11.4) hours	Decrease dose by 1/2
Midazolam ^a	34%–68%	95%	CYP 3A	Extensive 1 st pass in intestines	Moderate: 2.8 (2.25) hours Severe: 3.09 (1.6) hours Severe: 7.36 (3.80) hours	Decrease dose by 1/2 (Trouvin et al., ²⁵ MacGilchrist et al., ²⁶ Pentikainen et al. ²⁷)
Diazepam	98%	94%–99%	CYP 3A4	Saturation kinetics; not flow-dependent	Cirrhosis: 105 (46.6) hours Cirrhosis: 164 (32) hours	50% dose reduction; avoid in severe or acute liver disease (Klotz et al., ²⁸ Andreasen et al. ²⁹ Bass & Williams ³⁰)
Fluvoxamine	50%	77%	CYP 2D6	Extensive 1 st -pass metabolism	Cirrhosis: 25 (15.6) hours	Lower dose; longer intervals between doses (Van Harten et al. ³¹)
Fluoxetine Norfluoxetine	72% [§]	95%	CYP 2D6		Cirrhosis: 6.6 (2.2) days Cirrhosis: 12 (6.4) days	Lower doses; increased interval between doses (Schenker et al. ³²)
Paroxetine	50%	95%	CYP 2D6	Saturation kinetics	Cirrhosis: 83 (36) hours Nonlinear pharmacokinetics	50% reduction in daily dose; (initial dose: 10 mg) (Dalhoff et al. ³³)
Nefazodone	20%	99%	CYP 3A	Extensive 1 st -pass metabolism	Cirrhosis: 3.38 (1.08) hours, 50-mg dose 5.77 (2.34) hours, 200-mg dose nonlinear pharmacokinetics	Decrease dose by 50% (Barbhaiya et al. ³⁴)
Bupropion		84%	CYP 2B6	Extensive 1 st -pass metabolism	Severe: 29 (19) hours	Reduced dose and frequency in mild to moderate cirrhosis. Extreme caution in severe cirrhosis (dose not to exceed 100 mg/day). (PDR; Schroeder ³⁵)
Tiagabine	90%	96%	CYP 3A		Mild cirrhosis: 11.7 (6.5) hours Moderate cirrhosis: 15.9 (6.5) hours	Potential increased incidence of neurological adverse effects. Decrease dose; increase dosing interval, or both.
Sertraline	>44%	98%	CYP 2D6 and CYP 2C9		liver insufficiency (not severe hepatic impairment) 82 (25) hours	initial dose <50 mg and/or increase dosing interval >24 hours

T_{1/2}: half-life; CYP : human cytochrome P450.

^a For these entries, definitions of the severity of liver disease are not standardized.

Benzodiazepines: patients with liver disease have increased sedation and increased cerebral sensitivity to effects; use with caution.

[§] Data are from dog studies; no human data are available.



[B]

Drug	Oral Bioavailability	Protein Binding	Metabolizing Enzymes	Degree of Liver Disease and Change in Area Under the Curve (AUC) Compared With Normals	Recommendations References
Ziprasidone	60%	>99%	CYP 3A4	Child-Pugh A or B; 590 ng/ml (controls: 467 ng/ml) 26% increase in AUC	No clinically significant alteration in pharmacokinetic for mild-to-moderate hepatic impairment (Iverson, 2000)
Quetiapine	100%	83%	CYP 3A4	In 2 of 8 hepatically impaired patients, AUC was 3-times higher than healthy controls.	Dosage adjustment in hepatically impaired patients may be needed. (Green, 1999)
Risperidone	70%	90%	CYP 2D6	No AUC information; however, the mean free fraction increased 35% in patients with hepatic impairment. 2 ^o ↓ albumin and α ₁ -acid glycoprotein	Maximum dose of 2 mg bid is recommended in hepatic insufficiency, and cautious use is advised for this population. (PI, Risperdal®, 2004)
Aripiprazole	87%	>99%	CYP 3A4 and CYP 2D6	Childs A: 31% increase Childs B: 8% increase Childs C: 20% decrease compared with healthy subjects	No dose adjustment recommended. (PI: Abilify®, 2002)
Olanzapine		93%	Glucuronidation; CYP 1A2, CYP 2D6 (minor)	Subjects (N=6) with either CPS A or B cirrhosis showed little effect on pharmacokinetics.	(PI: Zyprexa®, 2004)
Duloxetine		>90%	CYP 2D6 and CYP 1A2	Child B (N=6) 5 × increase in AUC and T _{1/2} was 3 × longer compared with healthy subjects	Recommended no duloxetine to patients with any liver insufficiency Prod Info Cymbalta®, 2004

PI: product information.

BIBLIOGRAFÍA



- An overview of psychiatric issues in liver disease for the consultation-liaison psychiatrist. *Psychosomatics* 47:3, May-June 2006.
- New assessment of hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology* 2011 vol 54 1030-1040.
- Which psychotropic medications induce hepatotoxicity? *General Hospital Psychiatry* 34(2012) 53-61.
- Hepatic Encephalopathy in chronic liver disease: 2014. Practice guideline by the European Association for the study of the liver and The American Association for the study of liver diseases.
- Encefalopatía hepática. Asociación Española de Gastroenterología. 2010.
- Fármacos en insuficiencia renal y hepática. Boletín farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha. Año 2011.
- Manual of psychiatric care for the medically ill. 2005.
- Massachusetts General Hospital. Handbook of general hospital psychiatry. Sixth Edition. 2010.



liver01x012 fotosearch.com ©