

Shunts portosistémicos espontáneos en pacientes con encefalopatía hepática. Experiencia preliminar

Lorena Castro S., Juan Pablo Roblero C., Roberto Segovia M. y Hernán Iturriaga R.

Unidad de
Gastroenterología,
Depto. Medicina
Centro, Facultad de
Medicina, Universidad
de Chile,
Hospital Clínico San
Borja-Arriarán.

Recibido: 12 de julio
de 2010.
Aceptado: 07 de
septiembre de 2010.

Correspondencia a:
Dr. Juan Pablo Roblero.
Cel: 85023415
Fono: 34-531986
Dirección postal:
Casilla 189. San Felipe.
E-mail: jproblero@
gmail.com

Spontaneous portal-systemic *Shunts* in hepatic encephalopathy patients. Preliminary experience

Hepatic encephalopathy (HE) is a neuropsychiatric syndrome caused by hepatic dysfunction and portosystemic shunting of the intestinal blood. For HE patients nonresponsive to standard therapy, the presence of large spontaneous portal-systemic shunts can occasionally be the cause of the problem. **Objective:** To assess the prevalence of portal-systemic shunts in patients with cirrhosis and recurrent or persistent HE. **Patients and Methods:** Ten patients with liver cirrhosis were analyzed who repeatedly developed HE despite pharmacotherapy. Also, we studied seven control patients with cirrhosis and no HE, who were considered the control group. **Results:** Large spontaneous portal-systemic shunts were detected in all patients with HE and none in the control group (χ^2 13.1; p: 0.0003). If only splenorenal shunts are considered, the difference is also significant (χ^2 5.69; p: 0.017). **Conclusion:** Our study confirmed that the presence of large spontaneous portal-systemic shunts is frequent in patients with cirrhosis and recurrent or persistent HE.

Key words: Cirrhosis, hepatic encephalopathy, portal-systemic shunts.

Introducción

La encefalopatía hepática (EH) es un desorden neurocognitivo complejo que se puede observar en enfermedades hepáticas agudas y crónicas. En la cirrosis hepática, es causada por insuficiencia hepática y por la presencia de circulación portosistémica. En los pacientes cirróticos, el espectro de las manifestaciones neuropsiquiátricas y motoras es amplio, observándose sólo alteraciones sutiles en EH mínima; en los casos más graves se puede llegar al coma profundo¹. La presencia de EH habitualmente produce un deterioro significativo en la calidad de vida^{2,3} y tiene además, implicancias pronósticas, por lo cual ha sido incluida dentro de las variables clínicas del *score* pronóstico de Child-Pugh^{4,5}.

El diagnóstico de EH es fundamentalmente clínico, utilizándose en la práctica clínica los criterios de West Haven⁶. Sin embargo, dada la diversidad de sus manifestaciones y lo fluctuante de su evolución, no siempre resulta fácil y objetiva su graduación¹. Para objetivar mejor el diagnóstico, sobretodo en los casos de EH mínima, se han utilizado *test* psicométricos y métodos electrofisiológicos^{7,8}.

La hipótesis de la patogenia de la EH está basada en la acumulación sistémica de neurotoxinas, siendo el amonio producido por la flora bacteriana colónica

la principal sustancia implicada. Se ha comprobado que el aumento del amonio en pacientes cirróticos, se acompaña de aumento de la glutamina especialmente en los astrocitos, en los cuales se producen alteraciones morfológicas características⁹. También, se ha comprobado tanto en la insuficiencia hepática aguda como crónica, que el amonio tendría un efecto tóxico directo sobre el cerebro produciéndose un desbalance entre los neurotransmisores e incrementándose la neurotransmisión inhibitoria¹⁰. Por otra parte, cada vez existe más evidencia que apoya la hipótesis sobre la presencia de otros factores que actuarían sinérgicamente con el amonio, siendo de especial importancia la presencia de infección, respuesta inflamatoria y estrés oxidativo¹¹.

El tratamiento médico actual está orientado principalmente a disminuir los niveles plasmáticos de amonio, siendo necesario un adecuado soporte nutricional y habitualmente el uso de disacáridos y antibióticos no absorbibles^{12,13}. El uso de terapias antiinflamatorias, simbióticos y antioxidantes se encuentran en evaluación¹⁴⁻¹⁶.

En pacientes que presentan EH refractaria a tratamiento médico habitual, y en especial en los que mantienen una adecuada función hepatocelular, se ha planteado que la presencia de *Shunts* Portosistémicos espontáneos (SPS) podría ser la causa subyacente

del trastorno¹⁷. En estos casos, aunque la EH no sea manifestación de una insuficiencia hepática significativa, plantea un desafío terapéutico y puede implicar igualmente un deterioro importante de la calidad de vida del paciente.

El objetivo de este estudio fue evaluar la prevalencia de SPS, en especial de *shunts* esplenorrenales, en los pacientes con cirrosis y EH recurrente o persistente que se controlan en nuestro centro.

Pacientes y Métodos

Entre enero del año 2007 y junio del año 2009 se evaluaron 10 pacientes con EH recurrente o persistente. Se consideró como EH recurrente la presencia en los últimos 6 meses de más de dos episodios de deterioro neurológico compatibles clínicamente con el diagnóstico de EH, sin presencia de factores desencadenantes evidentes (hemorragia, transgresión alimentaria o infección); y como EH persistente, la presencia de déficit cognitivo continuo.

Como controles elegimos siete pacientes cirróticos sin EH, que en el período de estudio pudieron parearse con nuestros casos en estudio por grado de insuficiencia hepática evaluados según MELD y Child-Pugh.

En todos los enfermos se realizó estudio de laboratorio para evaluar función hepática, endoscopia digestiva y estudio imagenológico con angiotomografía computarizada (angio-TC) y/o ecotomografía *Doppler* abdominal para determinar presencia de SPS.

En los casos en que el examen neurológico planteó alguna duda diagnóstica, se realizó escáner de cerebro para descartar patología orgánica.

Para comparar ambos grupos se aplicó *test* de Student y χ^2 .

Resultados

Ambos grupos fueron comparables en sexo. Sin embargo, el grupo control fue de menor edad y la presencia de esteatohepatitis no alcohólica como causa de la cirrosis fue más frecuente en el grupo con EH (Tabla 1).

No se observaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a presencia de ascitis, várices esofágicas, niveles plasmáticos de bilirrubina, protrombina, albúmina, sodio plasmático ni creatinina. En el grupo con EH 7 pacientes tenían várices esofágicas, presentando sólo uno, várices de gran tamaño. En el grupo control, 4 de los 6 pacientes con várices tenían várices grandes, sin embargo, esta diferencia no resultó significativa.

Referente al grado de ascitis, sólo 1 paciente de cada grupo presentó ascitis severa; en el resto de los pacientes que presentaron ascitis ésta fue sólo leve.

En los pacientes con EH, 4 fueron Child B y 6, Child C. En el grupo control, 2 pacientes fueron Child A, 1 B y 4 C. No hubo diferencias en el *score* de Child-Pugh y MELD (Tabla 2).

Para evaluar la presencia de *shunts* en 9 de los 10 pacientes con EH se realizó angio-TC, en uno no se realizó por presentar alergia al yodo. En este paciente y en otros 3 de este grupo se realizó ecotomografía *Doppler*. En el grupo control se realizó ecotomografía *Doppler* en 5 pacientes y angio-TC en 3.

Se observó presencia de SPS en todos los pacientes del grupo con EH recurrente o persistente. Ningún paciente del grupo control presentó SPS (χ^2 13,1; p: 0,0003). En 7 de los 10 pacientes el *shunt* fue esplenorrenal. En los otros 3 el *shunt* fue umbilical, epigás-

Tabla 1. Características de los pacientes en grupo con encefalopatía hepática recurrente o persistente y controles

| | Casos (n = 10) | Controles (n = 7) |
|--------------------------------|-------------------|----------------------|
| Edad (años) | 57 ± 10 | 46 ± 15,6* |
| Hombres/mujeres (n) | 5/5 | 2/5 |
| Etiología cirrosis: | | |
| Esteatohepatitis no alcohólica | 7 | 0** |
| Hepatitis autoinmune | 2 | 3 |
| Alcohol | 1 | 2 |
| Virus C | 0 | 2 |

*p = 0,04; **p = 0,017.

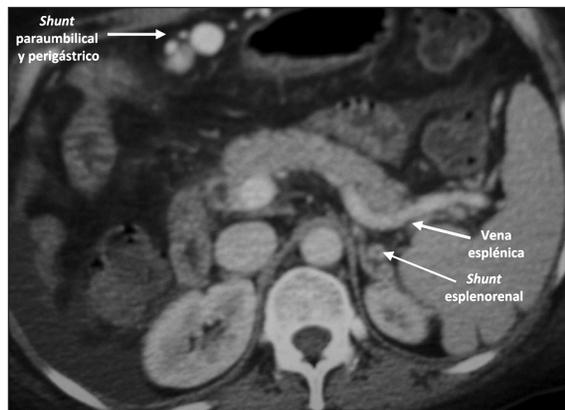
Tabla 2. Comparación de diferentes variables entre grupo de casos y grupo control

| | Casos (n = 10) | Controles (n = 7) | Nivel de significancia (p) |
|-----------------------------|-------------------|----------------------|----------------------------------|
| Albúmina | 3,14 ± 0,5 | 2,7 ± 1 | ns |
| Bilirrubina | 2,8 ± 1 | 3 ± 1 | ns |
| Creatinina | 0,85 ± 0,45 | 1,25 ± 0,8 | ns |
| INR | 1,74 ± 0,38 | 2,07 ± 0,65 | ns |
| Sodio plasmático | 139,5 ± 3,5 | 141,1 ± 7,4 | ns |
| Ascitis | 5 (50%) | 4 (57%) | ns |
| Várices esofágicas | 7 (70%) | 6 (86%) | ns |
| MELD | 16 ± 3 | 20 ± 8 | ns |
| Child-Pugh | 10 ± 2 | 9 ± 3 | ns |
| <i>Shunt</i> portosistémico | 10 (100%) | 0 | p: 0,0003 |
| <i>Shunt</i> esplenorrenal | 7 (70%) | 0 | p: 0,017 |
| Vena umbilical permeable | 4 (40%) | 0 | ns |

Artículo Original

Tabla 3. *Shunts* en pacientes con encefalopatía hepática recurrente o persistente

| Paciente | Angio-TC | ECO-Doppler |
|----------|--|----------------------------|
| 1 | <i>Shunt</i> esplenorrenal | <i>Shunt</i> esplenorrenal |
| 2 | <i>Shunts</i> umbilical, epigástrico y femoral | No realizado |
| 3 | <i>Shunt</i> esplenorrenal | No realizado |
| 4 | <i>Shunt</i> esplenorrenal | Vena umbilical permeable |
| 5 | No realizado por alergia al yodo | <i>Shunt</i> esplenorrenal |
| 6 | <i>Shunt</i> umbilical y epigástrico | No realizado |
| 7 | <i>Shunt</i> umbilical | No realizado |
| 8 | <i>Shunt</i> esplenorrenal | No realizado |
| 9 | <i>Shunt</i> esplenorrenal | <i>Shunt</i> esplenorrenal |
| 10 | <i>Shunt</i> esplenorrenal | No realizado |

Figura 1. *Shunt* esplenorrenal en Tomografía Computarizada.

trico y femoral (Figura 1 y Tabla 3). Si consideramos sólo la presencia de *shunts* esplenorreñales, la diferencia sigue siendo estadísticamente significativa (χ^2 5,69; p: 0,017) (Tabla 2). En ningún paciente, tanto de los casos como de los controles, se observó presencia de trombosis portal. En un paciente con EH se describió presencia de flujo hepatofugo en la ecotomografía *Doppler*. Sólo en un paciente del grupo de pacientes con EH se encontró una trombosis parcial antigua de la vena mesentérica superior.

Discusión

En pacientes cirróticos se ha visto que la presencia de cortocircuitos o SPS espontáneos es muy frecuente¹⁸. Se ha descrito recanalización de la vena umbilical en 6-30% y *shunts* esplenorreñales en 14-21% de los pacientes con hipertensión portal^{19,20}. En

el diagnóstico de los SPS se ha visto que el angio-TC y la resonancia magnética nuclear son superiores en sensibilidad a la ecotomografía *Doppler*²¹, sin embargo, dado su bajo costo y su amplia disponibilidad la ecotomografía *Doppler* es recomendada como primer examen en la detección de SPS¹⁸.

En los pacientes cirróticos con EH recurrente o persistente en control en nuestro centro, la presencia de SPS fue muy frecuente. De hecho todos los pacientes presentaron algún SPS y en 7 de ellos éste fue esplenorrenal. Aunque este dato ya ha sido descrito en la literatura^{17,18}, nos pareció importante evaluar la magnitud del problema en nuestro medio, puesto que además de explicar la refractariedad al tratamiento, en algunos casos muy seleccionados y en forma extraordinaria podrían discutirse alternativas terapéuticas que no siempre consideramos en la práctica clínica habitual. Además, se ha visto que la presencia de SPS en pacientes con cirrosis tendría implicancias pronósticas desfavorables^{18,20}.

En nuestros pacientes no observamos ninguna correlación entre presencia de SPS y las variables clínicas y de laboratorio analizadas. Esto estaría explicado por el hecho de que la EH estaría dada principalmente por la presencia del SPS y no tanto por la insuficiencia hepática, lo que concuerda con el hecho de que muchos de estos enfermos mantienen una función hepática desproporcionadamente buena para el grado de encefalopatía que presentan.

Llama la atención el no haber encontrado una menor prevalencia de várices esofágicas en el grupo de pacientes con SPS, especialmente en los que presentan *shunt* esplenorrenal, puesto que como es sabido este *shunt* descomprime el sistema portal en la vena cava inferior a través de la vena renal izquierda²². Como primera impresión pareciera que los pacientes del grupo control presentan várices de mayor tamaño que los pacientes del grupo con EH, sin embargo, esta diferencia no resultó significativa. Esto seguramente está dado por el reducido número de pacientes evaluados en el estudio.

En cuanto a la presencia de la vena umbilical permeable, se sabe que esta vena puede descargar el flujo portal indirectamente en la vena cava a través de las venas epigástricas superiores e inferiores, y que, por lo tanto, su presencia podría ser equivalente a la existencia de un *shunt* esplenorrenal y disminuir del mismo modo la presencia de varices esofágicas y el sangrado variceal¹⁹. También, dado el reducido número de nuestros pacientes no nos fue posible evaluar la influencia de este *shunt* en relación a las várices esofágicas y a la EH.

En pacientes con EH recurrente o persistente, en los que se ha demostrado presencia de SPS, que no responden a las medidas terapéuticas habituales, y cuando la EH resulta invalidante en términos de ca-

lidad de vida, hoy en día el trasplante hepático es el tratamiento de elección²³.

Sin embargo, debido a la falta de donantes y las largas listas de espera, es que se han evaluado otras opciones terapéuticas, en especial en pacientes con EH recurrente o persistente, que requieren múltiples hospitalizaciones y que mantienen una buena reserva funcional hepática. Es así como se ha evaluado la embolización transvascular de los *shunts*, pero los resultados especialmente a largo plazo no han sido buenos, y algunas experiencias no han sido satisfactorias, por lo que actualmente no es recomendable su empleo^{23,24}.

También, se han descrito casos muy seleccionados en los que la corrección quirúrgica del *shunt* ha resuelto satisfactoriamente la EH²⁵. Es interesante mencionar, casos recientemente descritos en la literatura en los que se ha identificado la vena umbilical permeable como principal SPS, responsable de la EH, realizándose una ligadura quirúrgica de ésta con muy buenos resultados^{26,27}. Finalmente, otra consideración que se ha planteado en estos pacientes cuando se ha decidido la realización de un trasplante hepático, y especialmente cuando los SPS son de gran tamaño, es la interrupción profiláctica del *shunt* durante el acto quirúrgico, dado que su persistencia se ha asociado a mayor incidencia de trombosis portal y disminución en la perfusión del injerto^{28,30}.

Resumen

La encefalopatía hepática (EH) es un síndrome neuropsiquiátrico causado por insuficiencia hepática o presencia de *shunts* portosistémicos (SPS) intra o extrahepáticos. En pacientes con EH refractaria a tratamiento médico habitual se ha planteado que la presencia de SPS podría ser la causa del problema.

Objetivo: Evaluar la prevalencia de SPS espontáneos extrahepáticos en pacientes con cirrosis y EH recurrente o persistente. **Pacientes y Métodos:** Se evaluaron 10 pacientes con EH recurrente o persistente. También, se estudiaron 7 pacientes con cirrosis y sin EH que se consideraron como grupo control.

Resultados: Todos los pacientes con EH recurrente o persistente presentaron SPS; 7 presentaron *shunts* esplenorrenales espontáneos y 3 presentaron presencia de la vena umbilical recanalizada. Ningún paciente en el grupo control presentó SPS (χ^2 13,1; p: 0,0003). Si se considera sólo los *shunts* esplenorrenales, la diferencia también es significativa (χ^2 5,69; p: 0,017).

Conclusión: En nuestros pacientes con cirrosis y EH recurrente o persistente fue frecuente la presencia de SPS espontáneos.

Palabras clave: Cirrosis, encefalopatía hepática, cortocircuitos portosistémicos.

Referencias

- 1.- Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35: 716-21.
- 2.- Groeneweg M, Quero JC, De Bruijn I, Hartmann I, Essink-bot ML, Hop W, et al. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology* 1998; 28: 45-9.
- 3.- Bajaj J, Schubert C, Heuman D, Wade J, Gibson D, Topaz A, et al. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2010; 138: 2332-40.
- 4.- Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. En: Child CG editor. *The liver an Portal Hypertension*. Philadelphia: Saunders 1964; pp. 50-8.
- 5.- Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-9.
- 6.- Atterbury CE, Maddrey WC, Conn HO. Neomycin-sorbitol and lactulose in the treatment of acute portal-systemic encephalopathy. A controlled, double-blind clinical trial. *Am J Dig Dis* 1978; 23: 398-406.
- 7.- Quero JC, Hartmann IJ, Meulstee J, Hop WC, Schalm SW. The diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis using neuropsychological tests and automated electroencephalogram analysis. *Hepatology* 1996; 24: 556-60.
- 8.- Saxena N, Bhatia M, Joshi YK, Garg PK, Dwivedi SN, Tandon RK. Electrophysiological and neuropsychological tests for the diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy and prediction of overt encephalopathy. *Liver* 2002; 22: 190-7.
- 9.- Norenberg MD. A light and electron microscopic study of experimental portal-systemic (ammonia) encephalopathy. *Progression and reversal of the disorder*. *Lab Invest* 1977; 36: 618-27.
- 10.- Szerb JC, Butterworth RF. Effect of ammonium ions on synaptic transmission in the mammalian central nervous system. *Prog Neurobiol* 1992; 39: 135-53.
- 11.- Seyan AS, Hughes RD, Shawcross DL. Changing face of hepatic encephalopathy: role of inflammation and oxidative stress. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3347-57.
- 12.- Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology* 2009; 137: 885-91.
- 13.- Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010; 362: 1071-81.
- 14.- Cauli O, Rodrigo R, Piedrafita B, Boix J, Felipo V. Inflammation and hepatic encephalopathy: ibuprofen

Artículo Original

- restores learning ability in rats with portacaval *shunts*. *Hepatology* 2007; 46: 514-9.
- 15.- Liu Q, Duan ZP, Ha DK, Bengmark S, Kurtovic J, Riordan SM. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39: 1441-9.
- 16.- Ytrebø LM, Korvald C, Nedredal GI, Elvenes OP, Nielsen Grymyr OJ, Revhaug A. N-acetylcysteine increases cerebral perfusion pressure in pigs with fulminant hepatic failure. *Crit Care Med* 2001; 29: 1989-95.
- 17.- Riggio O, Efrati C, Catalano C, Pediconi F, Mecarelli O, Accornero A, et al. High prevalence of spontaneous portal-systemic *shunts* in persistent hepatic encephalopathy: a case-control study. *Hepatology* 2005; 42: 1158-65.
- 18.- Zardi EM, Uwechie V, Caccavo D, Pellegrino NM, Cacciapaglia F, Di Matteo F, et al. Portosystemic *shunts* in a large cohort of patients with liver cirrhosis: detection rate and clinical relevance. *J Gastroenterol* 2009; 44: 76-83.
- 19.- Mostbeck GH, Wittich GR, Herold C, Vergesslich KA, Walter RM, Frotz S, et al. Hemodynamic significance of the paraumbilical vein in portal hypertension: assessment with duplex US. *Radiology* 1989; 170: 339-42.
- 20.- Tarantino G, Citro V, Conca P, Riccio A, Tarantino M, Capone D, et al. What are the implications of the spontaneous spleno-renal *shunts* in liver cirrhosis? *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 89-97.
- 21.- Kraus BB, Ros PR, Abbitt PL, Kerns SR, Sabatelli FW. Comparison of ultrasound, CT, and MR imaging in the evaluation of candidates for TIPS. *J Magn Reson Imaging* 1995; 5: 571-8.
- 22.- Ohnishi K, Sato S, Saito M, Terabayashi H, Nakayama T, Saito M, et al. Clinical and portal hemodynamic features in cirrhotic patients having a large spontaneous splenorenal and/or gastrosplenic shunt. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 450-5.
- 23.- Zidi SH, Zanditenas D, Gely-Siméon M, Rangheard AS, Valla DC, Vilgrain V, et al. Treatment of chronic portosystemic encephalopathy in cirrhotic patients by embolization of portosystemic *shunts*. *Liver Int* 2007; 27: 1389-93.
- 24.- Sakurabayashi S, Sezai S, Yamamoto Y, Hirano M, Oka H. Embolization of portal-systemic *shunts* in cirrhotic patients with chronic recurrent hepatic encephalopathy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1997; 20: 120-4.
- 25.- Moriya K, Kojima H, Matsumura M, Sakurai S, Imazu H, Uemura M, et al. Disappearance of hepatic encephalopathy and improvement of liver function after surgical treatment of portal-systemic shunt in a patient with liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1128-32.
- 26.- Yamaguchi S, Kawanaka H, Konishi K, Ane-gawa G, Yoshida D, Kinjo N, et al. Laparoscopic disconnection of a huge paraumbilical vein shunt for portosystemic encephalopathy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2007; 17: 212-4.
- 27.- Ishikawa Y, Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Bando K, Mizuguchi Y, et al. Surgical disconnection of patent paraumbilical vein in refractory hepatic encephalopathy. *J Nippon Med Sch* 2008; 75: 152-6.
- 28.- De Carlis L, Del Favero E, Rondinara G, Belli LS, Sansalone CV, Zani B, et al. The role of spontaneous portosystemic *shunts* in the course of orthotopic liver transplantation. *Transplant Int* 1992; 5: 9-14.
- 29.- Nonami T, Yokoyama I, Iwatsuki S, Starzl TE. The incidence of portal vein thrombosis at liver transplantation. *Hepatology* 1992; 16: 1195-8.
- 30.- Aucejo FN, Hashimoto K, Quintini C, Kelly D, Vogt D, Winans C, et al. Triple-phase computed tomography and intraoperative flow measurements improve the management of portosystemic *shunts* during liver transplantation. *Liver Transplantation* 2008; 14: 96-9.