

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA EN PERROS Y GATOS

Hepatic encephalopathy in dogs and cats

Fernando Carlos Pellegrino

Facultad de Ciencias Veterinarias, Area Anatomía. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires. Av. Chorroarín 280 (1427) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

***Autor para correspondencia:** Fernando Pellegrino. E-mail: fpellegrino@fvet.uba.ar

RESUMEN

La encefalopatía hepática (EH) en perros y gatos es un disturbio metabólico complejo del sistema nervioso central que puede deberse a insuficiencia hepática, deficiencias enzimáticas en el ciclo de la urea o a desvíos portosistémicos. Como resultado, las funciones hepáticas de desintoxicación se alteran y/o son eludidas, y los constituyentes inalterados de la sangre portal penetran directamente a la circulación sistémica. La patogénesis de la encefalopatía asociada a la insuficiencia hepática es compleja. Probablemente, la EH es un síndrome en el que intervienen múltiples factores que adquieren distinta importancia de acuerdo a la situación clínica. Los puntos clave a considerar en la patogenia de la EH son: a) las neurotoxinas; b) las alteraciones de los sistemas de neurotransmisión; y c) las alteraciones astrocitarias. Los signos clínicos de EH incluyen obnubilación del estado mental, trastornos del comportamiento, deambulación, apoyo de la cabeza contra superficies diversas, deficiencias visuales y actividad convulsiva. A menudo se presentan también otros signos asociados a la insuficiencia hepática como pérdida de peso, anorexia, vómitos, diarreas y poliuria-polidipsia. El diagnóstico de EH se basa en la identificación de la alteración hepática en un paciente con trastornos neurológicos típicos de una encefalopatía metabólica. Aunque hay una gran variedad de métodos, el de elección es la centellografía portal transcolónica. El tratamiento de la EH está orientado a reducir los niveles de las toxinas provenientes de la absorción intestinal y a controlar las convulsiones, si se presentan; pero lo fundamental para controlar los signos neurológicos es el tratamiento de la causa del trastorno hepático subyacente. En este artículo se describen los principales avances descritos hasta el momento en relación a la fisiopatología de la encefalopatía hepática, así como las estrategias terapéuticas.

Palabras clave: encefalopatía hepática; insuficiencia hepática; desvío portosistémico; encefalopatía metabólica.

ABSTRACT:

Hepatic encephalopathy (HE) in dogs and cats is a complex metabolic disturbance of the central nervous system that may result from hepatic failure, urea cycle enzyme deficiency, or portosystemic shunting. As a result, the metabolic and detoxification functions of the liver are impaired and/or bypassed and the unaltered constituents of the portal blood go directly into the systemic circulation. The pathogenesis of hepatic failure-associated encephalopathy is complex. Probably, the HE is a syndrome in which take part multiple factors that can have different importance according to the clinical situation. The key points to consider in the pathogeny of HE are: a) neurotoxins; b) alterations of neurotransmission systems; and c) astrocytes alterations. Clinical signs of HE include obtunded mental status, abnormal behavior, compulsive pacing, head-pressing, visual deficits and seizure activity. Other clinical signs consistent with hepatic failure, as weight loss, anorexia, vomiting, diarrhea and polyuria-polydipsia, are often present. Diagnosis of HE is based upon documenting hepatic dysfunction in a patient with neurologic deficits typical of a metabolic encephalopathy. Although there are multiple methods, the preferred is per-rectal scintigraphy. Treatment for HE is directed at reducing the level of gut-derived toxins and controlling seizures, if present; but treatment of the underlying hepatic disorder is the key to controlling signs of neurologic dysfunction. This article describes the major developments described so far regarding the pathophysiology of hepatic encephalopathy and therapeutic strategies

Key words: hepatic encephalopathy; hepatic failure; portosystemic shunt; metabolic encephalopathy

ETIOLOGÍA

La encefalopatía hepática (EH) es una severa complicación neurológica secundaria a un fallo hepático, agudo o crónico (Cuddon 1996; Fossum 1999; Bunch 2000). La posible reversibilidad del cuadro clínico junto con la ausencia de alteraciones morfológicas neuronales, sugieren que la EH es un trastorno metabólico (Cuddon 1996; Bunch 2000; González-Abraldes y Mas 2000). El elemento fundamental implicado parece ser el paso de sustancias tóxicas del intestino a la circulación general sin que sean depuradas por el hígado. Esto puede ocurrir como consecuencia de enfermedad hepatocelular, por el escape de estas sustancias a través de colaterales portosistémicas o por una combinación de ambos factores (Cuddon 1996; Bunch 2000; Gutiérrez Vázquez y Domínguez Masa 2000). La importancia relativa de cada una de estas alteraciones difiere según el tipo de alteración hepática, de tal modo que la hepatitis fulminante es el paradigma de la encefalopatía por insuficiencia hepatocelular, mientras que el escape a través de colaterales sería el factor principal en los pacientes con cortocircuitos portosistémicos que mantienen una buena función hepatocelular.

La EH puede producirse a consecuencia de anomalías vasculares, insuficiencias enzimáticas en el ciclo de la urea o daño hepatocelular (Tabla 1).

Anomalías vasculares

La causa más común de EH en los animales son las conexiones anómalas entre la vena porta y la circulación sistémica (derivación portosistémica –DPS–) (Cuddon 1996; Dewey 2008). En condiciones normales, la sangre proveniente del estómago, intestino, páncreas y bazo es conducida por la vena porta al hígado, donde ocurre la depuración de las sustancias tóxicas absorbidas. La presencia de conexiones anormales impide el flujo normal de la sangre, que evita el circuito hepático derivándose directamente hacia la circulación sistémica. La disminución del flujo sanguíneo hacia el hígado y la ausencia de factores hepatotróficos (insulina, glucagon) y otros nutrientes resultan en atrofia hepática (Drazner 1989; Johnson 1995a). El término derivación o anastomosis portocava, muy utilizado en medicina veterinaria, solamente hace referencia a un tipo específico de anomalía vascular (vena porta a vena cava caudal) (Fossum 1999).

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

Derivaciones intrahepáticas

Son habitualmente congénitas y únicas. Representan del 23% (Fossum 1999) al 35% (Whiting y Peterson 1995) de las anomalías vasculares simples en los perros. También fueron comunicadas en gatos (Scavelli *et al.* 1986). Se producen por la falta de cierre del conducto venoso después del nacimiento o cuando existe alguna otra anastomosis de la vena porta con la vena hepática o la vena cava caudal (Johnson *et al.* 1987). Se diagnostican más frecuentemente en razas grandes, siendo las más afectadas el Pastor Alemán, Golden retriever, Doberman pinscher, Labrador, Setter Irlandés, Samoyedo y Wolfhound Irlandés (Johnson *et al.* 1987; Drazner 1989; Maddison 1988, 1992; Fossum 1999). Habitualmente ocurren en animales jóvenes, menores de 1 año.

En las derivaciones extrahepáticas la anomalía vascular se encuentra localizada fuera del hígado. Pueden ser congénitas y únicas, o adquiridas y múltiples (Summers *et al.* 1995).

Derivaciones extrahepáticas congénitas: son habitualmente simples. Se producen por la existencia de vasos anómalos que conectan la vena porta o alguna de sus tributarias (vena gástrica izquierda, esplénica, mesentérica craneal, mesentérica caudal o gastroduodenal) con la vena cava caudal o la vena ácigos (Johnson *et al.* 1987). La vena gástrica izquierda y la vena esplénica están involucradas con mayor frecuencia (Whiting y Peterson 1995; Fossum

1999). Representan del 53% (Whiting y Peterson 1995) al 63% (Fossum 1999) de las anomalías vasculares simples en los perros; también se encuentran en gatos (Scavelli *et al.* 1986; Birchard y Sherding 1992). Ocurren más frecuentemente en razas miniatura o toy, menores de 1 año de edad (Maddison 1988). Las razas más afectadas son el Habanés, Schnauzer miniatura, terrier de Yorkshire, Caniche, Lhasa apso, Pequinés, Maltés, Dandi dinmont terrier, Pug y Shit-Zu (Johnson *et al.* 1987; Fossum 1999; Dewey 2008).

Derivaciones extrahepáticas adquiridas: generalmente son múltiples, y representan del 20% (Fossum 1999) al 24% (Whiting y Peterson 1995) de todas las DPS caninas. Se producen secundariamente a hipertensión portal, asociada generalmente a hepatopatía primaria crónica (cirrosis, hepatitis crónica activa, fibrosis hepatoportal en perros jóvenes) (Tyler 1990a), manipulación de la circulación portal o fístula arteriovenosa; en los gatos puede asociarse a lipidosis hepática (Lyman 1995). La enfermedad venooclusiva también fue considerada causal de DPS múltiples en Cocker spaniels americanos jóvenes, de 4 meses de vida (Rand *et al.* 1988). El incremento de la resistencia al flujo sanguíneo portal determina que las conexiones microvasculares no funcionales presentes al nacimiento entre la vena porta y las vías sistémicas se tornen funcionales. De esta manera, las derivaciones extrahepáticas representan dilataciones adquiridas de comunicaciones microvasculares normales entre la vena porta y las venas sistémicas. En perros, las anastomosis múltiples son comúnmente esplácnicas, y se presentan más frecuentemente en el área perirrenal izquierda y la raíz del mesenterio (Whiting y Peterson 1995). Por lo general se detectan comunicaciones hasta la vena cava caudal o la vena ácigos. Suelen diagnosticarse en perros de 1 a 7 años de edad (Tyler 1990a); las razas más afectadas son Pastor Alemán, Doberman pinscher y Cocker spa-

niel (Fossum 1999). También se describieron en gatos (Langdon *et al.* 2002).

Displasia microvascular hepática (DMH)

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

Fístulas hepáticas arteriovenosas (AV)

Representan el 2 % de las anastomosis simples en los perros (Fossum 1999); también se describieron en un gato doméstico pelicorto (Legendre *et al.* 1976). Pueden ser congénitas o adquiridas. Las lesiones congénitas desarrollan debido al fracaso del plexo capilar embriológico

común para diferenciarse en arteria o vena. Los individuos afectados presentan conexión única o múltiple de la arteria hepática con una rama de la vena porta, que produce arterialización del sistema venoso portal con flujo hepatófugo e hipertensión portal, con la aparición de múltiples vasos comunicantes colaterales. En la mayoría de los casos el resto de los lóbulos hepáticos que no soportan la DPS padecen de hipoplasia portal.

Las lesiones adquiridas son secundarias a traumatismos, tumores (hamartomas, hemangiomas) (Johnson 1995a), procedimientos quirúrgicos o procesos degenerativos que provocan ruptura arterial en proximidad de venas adyacentes (Fossum 1999). Se forman anastomosis entre las ramas de la arteria hepática y la vena porta.

Daño hepatocelular

La insuficiencia hepática fulminante puede ser causa de EH aguda (Bunch 2000; Gutiérrez Vázquez y Domínguez Masa 2000; Dewey 2008). Se trata de una lesión hepatocelular masiva de rápida evolución (2 semanas) que produce necrosis del parénquima hepático. Suele asociarse a causas virales o medicamentosas. También puede ocurrir por una descompensación aguda de una enfermedad hepatobiliar crónica estable, que desencadena una EH por complicaciones asociadas. En perros susceptibles, después de la administración de mebendazol puede producirse una hepatopatía tóxica aguda. La misma situación puede ocurrir en gatos después de la ingesta de una dosis masiva de acetaminofeno, o en lipidosis hepática grave. También en gatos, se han descrito casos de necrosis hepática aguda luego de administrar tratamiento con diazepam (Cuddon 1996).

Deficiencias enzimáticas en el ciclo de la urea

La deficiencia de sintetasa de arginosuccinato fue descrita en perros y puede producir

hiperamoniemia sin DPS o destrucción hepatocelular, por la incapacidad del hígado para degradar el amoníaco hasta urea (Strombeck *et al.* 1975).

La infección de las vías urinarias con organismos ureasa-positivos (*Staphylococcus*, *Proteus*) podría ocasionar elevaciones transitorias de los niveles séricos de amoníaco con signos de EH si en forma simultánea se produce urosquis prolongada (Bunch 2000).

PATOGENIA

El hígado es esencial para el mantenimiento de un metabolismo cerebral normal; produce compuestos que el cerebro no puede elaborar, como glucosa y, simultáneamente, degrada otros que son altamente tóxicos para su función. La parte más controvertida de la patogenia de la EH la constituyen los mecanismos por los cuales las neurotoxinas que escapan a la depuración hepática provocan la disfunción del SNC (Maddison 1994). De la búsqueda de una teoría única que explique todos los trastornos observados en este tipo de encefalopatía se ha pasado a enfocarla como un trastorno multifactorial, y actualmente se considera que la EH es un síndrome en el que participan múltiples factores que pueden tener diferente relevancia según la situación clínica (Cordoba y Salat 1999).

Como en todas las encefalopatías metabólicas, la disfunción neuronal puede originarse por interferencia en el metabolismo energético o por alteración de la neurotransmisión cerebral. La alteración del metabolismo energético no se produce hasta estadios muy avanzadas de la EH, lo que indica que no constituye un trastorno primario (Lockwood *et al.* 1991). Por el contrario, existen importantes alteraciones en varios sistemas de neurotransmisores (Maddison 1992, 1994). En los últimos años se ha postulado que muchos de ellos son secundarios a alteraciones en la función de los astrocitos. Los puntos clave a considerar en la patogenia de la encefalopa-

tía son: a) neurotoxinas; b) alteraciones de los sistemas de neurotransmisión; y c) alteraciones astrocitarias (Cordoba y Salat 1999).

Neurotoxinas

El exceso de **amoníaco** es el principal factor implicado en la fisiopatología de la EH (Cuddon 1996; Bunch 2000). Las evidencias de la asociación entre EH y la elevación de los niveles de amoníaco datan desde hace un siglo, cuando Eck descubrió los efectos de la anastomosis portocava en perros (Eck 1877). La alimentación con carne en perros con fístula de Eck resultaba en ataxia, estupor y coma, lo que llevó a pensar que los productos nitrogenados eran la causa de la entonces denominada intoxicación por carne. Las concentraciones de amoníaco en sangre arterial se encuentran generalmente elevadas en pacientes con EH. Estudios de actividad metabólica neuronal mediante tomografía por emisión de positrones (PET) revelaron acumulación de niveles tóxicos de amoníaco en humanos con EH, y un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) para esta sustancia (Lockwood *et al.* 1991), lo que resulta en una hipersensibilidad del paciente cirrótico a condiciones hiperamoniogénicas tales como la ingesta de dietas ricas en proteínas o hemorragia gastrointestinal (Hazzell y Butterworth 1999).

El amoníaco es un intermediario clave en el metabolismo de las proteínas y del nitrógeno. El tracto gastrointestinal es el sitio primario de producción. En el colon los componentes nitrogenados son degradados por bacterias que contienen ureasa a través de la desaminación oxidativa de las proteínas provenientes de la alimentación. En ese proceso se libera amoníaco, que es absorbido en la circulación portal. La concentración de amoníaco en la vena porta es 10 veces superior a la concentración en las venas periféricas. También se genera en la mucosa del intestino delgado por acción de la glutaminasa sobre la glutamina. El hígado depura del

sistema portal del 81 al 87 % del amoníaco producido, previniendo su entrada en la circulación sistémica (Drazner 1989). En los hepatocitos, el amoníaco es convertido en glutamina no tóxica y, en reacciones separadas, es sintetizado en urea para ser excretado por los riñones. Algunos tejidos extrahepáticos intervienen también en el metabolismo del amoníaco, especialmente el músculo estriado. Los pacientes cirróticos con trastornos nutricionales que presentan atrofia muscular tienen disminuida su capacidad de metabolizar el amoníaco, lo que puede contribuir a un aumento de su captura cerebral. Los riñones también constituyen un sitio de generación en las venas renales, donde existe una concentración de amoníaco elevada en relación a las arterias renales, especialmente en condiciones de alcalosis respiratoria. El acceso del amoníaco al SNC desde la periferia se ve facilitado por una permeabilidad anormal de la BHE selectiva para esta sustancia (Maddison 1992; Lockwood *et al.* 1991). Adicionalmente, el amoníaco se produce corrientemente en forma continua en el cerebro, y sus concentraciones encefálicas son mayores que las sanguíneas en animales normales. Este amoníaco es detoxificado fisiológicamente por los astrocitos mediante la formación de glutamina a partir del glutamato, que puede llegar a ser neurotóxico por sí mismo (Summers *et al.* 1995; Tyler 1990b).

A pesar del papel determinante que juega el amoníaco en la fisiopatología de la EH, es cuestionable la correlación entre sus valores sanguíneos y la presencia y/o intensidad de los signos clínicos de encefalopatía (Tyler 1990b; Morris y Henry 1991; Maddison 1992). Las dificultades en la medición e interpretación de los valores de amoníaco en sangre incluyen las variaciones sustanciales en los niveles venosos cuando son comparados con los arteriales (Traber y Dalcanso 1987); los efectos en su liberación en el músculo esquelético inducida por el ejercicio (Kato y Hughes 1992); y la pobre correlación entre los valores absolutos de los niveles de amoníaco, el grado de severidad

de la encefalopatía, y las diferencias en el curso del tiempo entre la elevación del amoníaco y el inicio de los síntomas (Cuddon 1996). La ausencia de correlación estaría también determinada por el aumento de la permeabilidad de la BHE para el amoníaco, que presenta elevados valores dentro del SNC aún con niveles sanguíneos normales o, incluso, bajos (Zieve 1981). En la medida que gran parte de la toxicidad del amoníaco se debe a cambios intracerebrales secundarios a su metabolismo, los eventos de la periferia no reflejan con exactitud las alteraciones neuroquímicas en el interior del SNC. A pesar de estas limitaciones, las medidas terapéuticas para disminuir los niveles de amoníaco arterial permanecen como la piedra angular en el tratamiento de la EH. En efecto, el benzoato de sodio es una de las drogas que mejora la encefalopatía en pacientes cirróticos por su capacidad para aumentar la eliminación urinaria de amoníaco (Gutiérrez Vázquez y Domínguez Masa 2000).

Los pacientes con EH crónica son propensos a sufrir anomalías en el balance electrolítico y el equilibrio ácido-base, que influyen en el metabolismo del amoníaco. En estos individuos suele desarrollarse hipocalemia, debida a pérdidas urinarias inducida por diuréticos, diarrea, vómito y deficiencias nutricionales. La hipocalemia aumenta la producción de amoníaco por el riñón y, en asociación a la alcalosis, favorece su entrada en las neuronas, donde ejerce sus efectos tóxicos (Zieve 1981).

Se han descrito varios mecanismos potenciales de disfunción neuronal inducida por el amoníaco. Cuando está presente en concentraciones suficientemente elevadas afecta en forma directa el metabolismo energético cerebral, mediante la inhibición de la deshidrogenasa de -cetoglutarato con aumento en la producción de lactato, que resulta de una disminución de la entrada del piruvato al ciclo del ácido tricarbóxico. Este déficit energético se produce solamente en procesos crónicos, y puede ser un factor que contribuya en el desarrollo tardío de

la pérdida de conciencia y el inicio del coma hepático (Duffy 1977; Lai 1986).

En el SNC el amoníaco ejerce sus efectos tóxicos más importantes de forma indirecta, alterando varias vías de neurotransmisión (Cordoba y Salat 1999). El exceso de amoníaco produce alteraciones de la neurotransmisión glutamatérgica interfiriendo entre el tráfico de glutamato-glutamina entre la neurona y el astrocito, y tiene una acción agonista sobre la neurotransmisión GABAérgica, el principal sistema inhibitor del SNC (Maddison 1992; Jones 2002).

Varios estudios han sugerido que el aumento en las concentraciones de amoníaco cerebral puede estar relacionado al edema cerebral que se observa en el fallo hepático agudo. El edema cerebral es de tipo citotóxico, concomitante con el edema de los astrocitos, y es inducido por vía de la **glutamina**, un metabolito del amoníaco (Bleit 1989; Kato y Hughes 1992). La extracción de amoníaco en el cerebro depende de la síntesis de glutamina por medio de la enzima sintetasa de glutamina presente en los astrocitos. En condiciones fisiológicas normales, el transporte de glutamina participa en la regulación del movimiento de agua en el cerebro. El aumento en el contenido de agua cerebral inducido por amoníaco es mediado por los efectos osmóticos debido al aumento de la glutamina astrocítica (Takahashi y Koehler 1991).

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

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

Las **benzodiazepinas endógenas** son ligandos naturales de los receptores benzodiazepínicos, que fueron implicados en la patogenia de la EH (Butterworth y Pomier Layrargues, 1990). Ni su origen ni su estructura química están claros todavía, pero podrían llegar al organismo a partir de los vegetales de la dieta o ser sintetizadas por la flora bacteriana intestinal (Zeneroli *et al.* 1997). Por este motivo se propuso denominarlas benzodiazepinas "naturales" (Dasarathy y Mullen 1998).

En pacientes con cirrosis, estas sustancias escaparían al metabolismo hepático y se acumularían, produciendo efectos similares a las benzodiazepinas sintéticas, consistentes en la potenciación de la neurotransmisión GABAérgica. Aunque la información es limitada, existen importantes argumentos que apoyan esta hipótesis. Tanto en humanos como en modelos animales de EH se reportó un incremento en la actividad de sustancias semejantes a las benzodiazepinas en el LCR, plasma y orina (Mullen *et al.* 1990). Además, en necropsias de pacientes con fallo hepático agudo y encefalopatía, se detectó en el cerebro la presencia de diazepam y su metabolito, el desmetildiazepam, en individuos que nunca habían ingerido esta droga o sus análogos (Avallone *et al.* 1998; Dasarathy y Mullen 1998). Adicionalmente se documentó que las alteraciones en la depuración hepática de las benzodiazepinas endógenas producen efectos semejantes a los del amoníaco, y que su concentración se correlaciona positivamente

con el estadio de la encefalopatía (Aronson *et al.* 1997). Hay otras sustancias con afinidad hacia los receptores benzodiazepínicos, denominados endozepinas, que podrían ser importantes en la patogénesis de la encefalopatía (Gutiérrez Vázquez y Domínguez Masa 2000).

Existen otras sustancias que pueden actuar como **falsos neurotransmisores**. Los niveles plasmáticos reducidos de aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina, valina-AACR-), característicos de pacientes con cirrosis hepática, favorece la entrada al cerebro de aminoácidos aromáticos (AAA) como fenilalanina y tirosina, precursores de la síntesis de neurotransmisores falsos, como la octopamina, que ejercerían efectos neurodepresores (Tyler 1990b; Maddison 1992). En las hepatopatías está incrementada la utilización de los AACR, probablemente debido a la liberación de glucagon producida por la hiperamoniemia, y está reducida la degradación de AAA, lo que provoca un exceso relativo de estos últimos (Morris y Henry 1991; Bunch 2000). La relación molar AACR/AAA está alterada en los animales con insuficiencia hepática, alcanzando valores de 2/1 o menores, siendo los valores normales de 2,2-4,8/1 (Bunch 2000). Dado que ambos tipos de aminoácidos comparten un transportador común en la BHE, el paso de los AAA al SNC se ve facilitado (James y Fischer 1981). El exceso de fenilalanina produciría un déficit en la síntesis de noradrenalina y dopamina a partir de tirosina, que se metaboliza por vías alternativas hacia otros compuestos como tiramina, octopamina y beta-feniletanolamina (Zieve y Olsen 1997; Morris y Henry 1991; Maddison 1992). La octopamina, además, podría originarse a partir de bacterias intestinales. En esta situación se produciría una deficiencia de neurotransmisores genuinos y una acumulación de falsos neurotransmisores que alterarían la transmisión sináptica. La ausencia de un claro efecto terapéutico utilizando AACR en el tratamiento de la encefalopatía en pacientes cirróticos hizo decaer el interés por esta hipótesis (Blei *et al.*

1999). No obstante, se reportó una mejoría de la sintomatología clínica en perros con encefalopatía inducida mediante infusión EV de triptófano y fenilalanina después de la administración de una mezcla de AACR (Bunch 2000).

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

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

Alteraciones en la neurotransmisión

Al igual que en otros trastornos metabólicos del SNC, en la EH existen alteraciones de varios sistemas de neurotransmisión. Las alteraciones mejor conocidas son las de los sistemas glutamatérgico, GABAérgico y dopaminérgico.

Los efectos del amoníaco sobre el sistema neurotransmisor glutamatérgico incluyen efec-

tos postsinápticos directos, inhibición de la captura de glutamato, alteración de los receptores de glutamato, y alteración del tráfico de glutamato entre las neuronas y los astrocitos (Norenberg 1997).

El glutamato es un importante metabolito del SNC y constituye el mayor neurotransmisor excitatorio en el cerebro de mamíferos. Cuando sus niveles se elevan por encima de su concentración normal se transforma en un poderoso factor neurotóxico que produce degeneración neuronal necrótica, caracterizada por edema celular y vacuolización del retículo endoplásmico y las mitocondrias (Gutiérrez Vázquez y Domínguez Masa 2000). Por este motivo, el mantenimiento eficiente de bajas concentraciones de glutamato extracelulares es vital para el adecuado funcionamiento del SN. El primer paso del circuito glutamato-glutamina en la neurona y el astrocito es la liberación de glutamato en la hendidura sináptica. La recaptación por parte del astrocito es su principal mecanismo de inactivación, permitiendo que la neurona postsináptica se repolarice y quede disponible para recibir nuevos estímulos excitatorios. El glutamato es depurado del ambiente extracelular y sináptico por transportadores específicos localizados en la periferia de los astrocitos y las neuronas, donde es rápidamente transformado en glutamina mediante la acción de la sintetasa de glutamina. Se describieron cuatro transportadores de glutamato de alta afinidad en el SNC: EAAT1 (GLAST) y EAAT2 (GLT-1), específicos para astrocitos; y EAAT3 y EAAT4, específicos para neuronas, aunque el último está restringido a las células cerebelosas de Purkinje (Rothstein 1996). En el astrocito el glutamato es metabolizado a glutamina, que pasa al terminal presináptico de la neurona donde se transforma nuevamente en glutamato, cerrándose el ciclo.

En la EH este ciclo se altera a varios niveles. La detoxificación del amoníaco origina una disminución de los niveles totales de glutamato y un aumento de los de glutamina. La glutamina pasa al LCR, donde su concentración se

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

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

hiperpolarizando la célula y disminuyendo su excitabilidad. Sin embargo, la concentración de GABA cerebral, al igual que la densidad de sus receptores, no presenta un incremento acorde al aumento de su concentración plasmática (Thompson *et al.* 1985; Maddison *et al.* 1987a, 1987b; Roy *et al.* 1988).

Por estos motivos, y en base a nuevas experiencias se modificó la hipótesis GABA, complementándola con la hipótesis de las benzodiazepinas endógenas. El complejo receptor-GABA está localizado en las membranas postsinápticas y constituye la principal red inhibitoria del SNC. El receptor GABA-A presenta una subunidad que tiene como ligando las benzodiazepinas, que potencian los efectos del GABA. Teóricamente, el aumento en la transmisión GABAérgica resultaría de un aumento en la disponibilidad de GABA extracelular, o del aumento de ligandos endógenos para los receptores de benzodiazepinas (benzodiazepinas endógenas). En relación con estos conceptos, actualmente se supone que la inhibición neurológica asociada a la EH ocurriría como resultado de la presencia de benzodiazepinas endógenas, que se combinarían con receptores GABA potenciando la acción del GABA sobre su propio receptor. El argumento más importante que sustenta esta teoría lo constituye el hecho de que la administración de un antagonista específico de las benzodiazepinas, el flumazenil, mejora el cuadro neurológico en pacientes cirróticos con encefalopatía severa (Bansky *et al.* 1989; Ferenci *et al.* 1989; Barbaro *et al.* 1998). Estudios recientes indican un efecto positivo del flumazenil en 40% de los pacientes cirróticos con EH (Bunch 2000).

En la EH también se vería alterada la síntesis de **neurotransmisores del grupo de las aminas biógenas**, tanto de las catecolaminas derivadas de la tirosina (noradrenalina, dopamina), como de las indolaminas derivadas del triptófano (serotonina). En pacientes cirróticos en coma hepático se observa un incremento en los niveles de L-triptófano en el LCR, que con-

ducen a un aumento de la producción de serotonina, relacionada probablemente a la hiperamoniemia. En pacientes humanos y animales experimentales con encefalopatía severa debido a fallo hepático crónico se han detectado concentraciones aumentadas de metabolitos de la serotonina en el tejido cerebral y en LCR. No obstante, simultáneamente se observa un incremento en su degradación, mediada por el sistema monoaminooxidasa, y una disminución en los niveles de las proteínas de transporte de la serotonina y de sus sitios de unión neuronal. El efecto neto es una reducción en la neurotransmisión serotoninérgica (Michalak *et al.*, 2001; Lozeva-Thomas *et al.* 2004; Lozeva-Thomas 2004).

El exceso de fenilalanina producido por un aumento en la captura de AAA, produciría un déficit en la síntesis de noradrenalina y dopamina a partir de tirosina (Zieve y Olsen 1997). En pacientes con EH se reportó la pérdida de receptores D₂ dopaminérgicos en el núcleo lentiforme (particularmente en el globo pálido), aunque este trastorno podría ser secundario a la acción tóxica del manganeso acumulado en los núcleos de la base de los pacientes con HE (Layrargues *et al.* 1998).

Alteraciones de los astrocitos

Desde el punto de vista neuropatológico, la EH se caracteriza por la presencia de alteraciones típicas en astrocitos y en neuronas que aparecen morfológicamente normales. Los astrocitos están agrandados, con núcleos edematosos, nucléolos prominentes y marginación del patrón de cromatina, lo que constituye la denominada degeneración astrocitaria de Alzheimer tipo II (Summers *et al.* 1995). Los reportes que relacionan cambios de Alzheimer tipo II inducidos en forma experimental en cultivos de astrocitos expuestos a amoníaco, apoyan la idea que la EH es una enfermedad primaria de las células de la glía, condicionando en forma secundaria la disfunción neuronal (Haussinger 2000). Estos

hallazgos, junto con la creciente implicancia de esta población celular en las alteraciones de los sistemas de neurotransmisión, condujeron a la hipótesis de que la encefalopatía es el resultado de una disfunción astrocitaria (Cordoba y Salat 1999; Jones 2000).

Su participación en la patogenia de la encefalopatía se produciría por varios mecanismos. La acción del amoníaco sobre el astrocito altera el tráfico glutamato-glutamina con la neurona, dando como resultado alteraciones en la neurotransmisión glutamatérgica. Adicionalmente, los astrocitos contribuyen a la hiperactividad GABAérgica mediante la hiperproducción de neuroesteroides. Estas sustancias se producen en la mitocondria, y su síntesis se estimula por la activación de un receptor de la membrana externa mitocondrial, una proteína heterooligomérica denominada receptor periférico de benzodiazepinas (RPB). Aunque inicialmente se pensaba que estaba confinado a tejidos periféricos tales como el riñón y las glándulas adrenales, actualmente está bien establecido que el RPB se localiza en el SNC pero, a diferencia del subtipo de receptor de benzodiazepinas centrales, no está acoplado a receptores GABA-A, localizándose primordialmente en los astrocitos. El amoníaco produce un aumento de la densidad de este tipo de receptores. Las benzodiazepinas naturales y un neuropéptido endógeno llamado inhibidor de la unión al diazepam (IUD), se unirían a los RPB activando la producción de neurosteroides. Estas sustancias se unen con gran afinidad a los receptores GABA-A y los modulan positivamente, potenciando de este modo la neurotransmisión inhibitoria (Butterworth 1996). Estudios recientes indican que el tratamiento de ratones con el neuroesteroide tetrahidroprogesterona produce degeneración astrocitaria de Alzheimer tipo II, el sello patológico de la HE, lo que apoya el papel de los RPB y la producción de neurosteroides como factores fundamentales en esta alteración (Hazell 1999).

En el fallo hepático agudo los astrocitos sufren un proceso de edematización como resul-

tado de alteraciones en la homeostasis del volumen celular astrocitario, con el establecimiento de un edema celular citotóxico (no vasogénico), que puede ser explicado por una acumulación osmóticamente activa de glutamina, en respuesta a la hiperamonemia. El edema de los astrocitos activa proteincinasas extracelulares, eleva las concentraciones de calcio intracelular (Fischer 1997), subregula los receptores de benzodiazepinas de tipo periférico para permitir su unión con agonistas, afecta múltiples canales iónicos y el transporte de aminoácidos (Itzhak 1994). El edema de astrocitos no sólo es inducido por amoníaco sino también por hiponatremia, benzodiazepinas o citocinas inflamatorias.

Este modelo explica por qué condiciones tan heterogéneas como hemorragias, trastornos hidroelectrolíticos, aplicación de sedantes o infecciones pueden precipitar la EH en pacientes cirróticos (Haussinger 1996). Se trata de la asociación de múltiples factores que actúan sinérgicamente sobre una vía patogénica final común. Los pacientes no cirróticos pueden tolerar tales factores precipitantes sin desarrollar síntomas de EH, debido a que su sistema de osmolitos contrarregulatorios del edema celular no se encuentran agotados. En la cirrosis, los osmolitos orgánicos son consumidos en un intento de compensar la acumulación de glutamina en las células gliales, perdiendo su capacidad como mecanismo regulador de volumen en contra de futuros cambios del volumen celular. Si bien la patogénesis de la EH en el fallo hepático agudo y crónico es similar, las diferencias en la cinética, extensión y contrarregulación del edema de la glía podrían ser responsables de las diferentes características clínicas que se presentan en la EH crónica y aguda, respectivamente (Donovan 1998).

SIGNOS CLÍNICOS

Los signos de los animales con DPS congénitos se presentan habitualmente antes del año de edad, generalmente dentro de los primeros

meses de vida. Sin embargo, algunos perros han sido diagnosticados en la edad adulta, entre los 8 y 10 años (Vulgamott 1985; Tyler 1990a; Cuddon 1996).

Los animales afectados generalmente presentan retardo en el crecimiento, son más pequeños que sus hermanos o que otros animales de la misma edad, y tienen una pobre condición nutricional (Summers *et al.* 1995). Suelen tener antecedentes que sugieren compromiso cerebral crónico, manifestado por cambios en el estado de conciencia (desorientación, depresión, estupor e, inclusive, coma), trastornos del comportamiento (agresividad, andar compulsivo, marcha circular, histeria) (Drazner 1989; Tyler 1990b), presión de la cabeza contra objetos, amaurosis, debilidad y ataxia (Kornegay y Mathew 1987; Tyler 1990a). El tialismo es una manifestación clínica habitual en los gatos (Birchard y Sherding 1992; Fossum 1999; Dewey 2008); en esta especie también puede observarse una coloración dorada o cobre en el iris (Scavelli *et al.* 1996; Fossum 1999). Todos estos signos son intermitentes y suelen exacerbarse luego que el animal ingiere una dieta rica en proteínas (Cuddon 1996). La EH también puede empeorar luego de una hemorragia gastrointestinal. Las convulsiones no son un hallazgo consistente, aunque pueden presentarse de manera ocasional (Maddison 1988); su presentación es más frecuente en los gatos. En un estudio retrospectivo realizado a partir de 168 perros con DPS extrahepáticas únicas, un solo perro evidenció crisis convulsivas (Mehl 2005). No obstante, una complicación postoperatoria infrecuente (aproximadamente el 5% de los casos) pero a menudo fatal de la atenuación quirúrgica de las DPS es la actividad convulsiva severa (crisis seriadas o estado de mal). La mayoría de estos pacientes no presenta historia de convulsiones antes de la cirugía, que comienzan a los pocos días de realizada, con un profundo cuadro encefalopático (Hardie *et al.* 1990; Hottinger *et al.* 1995; Komtebedde *et al.* 1995; Hunt *et al.* 2004); un cuadro similar se ha descrito en

gatos (Hunt *et al.* 2004). Se ha adjudicado la responsabilidad a la elevación abrupta de los niveles de serotonina (Dewey 2008).

Los animales afectados también pueden manifestar signos sistémicos correspondientes a su trastorno hepático, que incluyen vómitos (a menudo la presentación clínica inicial predominante), diarrea, pérdida de peso, polidipsia, poliuria y anorexia (Kornegay y Mathew 1987; Maddison 1988). Algunos animales se presentan excesivamente agitados o presentan intolerancia medicamentosa o demoras en la recuperación post-anestésica frente a fármacos que requieren metabolismo hepático. Muchos animales tienen en forma concurrente cuerpos extraños gastrointestinales, probablemente por la pica que genera la irritación gástrica. La ascitis puede estar presente en el fallo hepático avanzado. En perros con DPS con frecuencia se encuentra criptorquidismo (Fossum 1999).

Algunos animales con DPS concurren a la consulta por otros motivos, con signos de trastornos en la micción (hematuria, disuria, polaquiuria, obstrucción uretral) asociados con urolitiasis de urato, ya que la hiperuricemia e hiperamonemia incrementan la excreción urinaria de uratos y amoníaco, promoviendo su precipitación bajo la forma de cristales de biurato de amonio (Fossum 1999; Bunch 2000).

Los animales afectados por fístulas AV suelen presentar una tríada de signos clínicos (que es raro que ocurran juntos en las DPS) consistente en gastroenteritis hemorrágica episódica, convulsiones y síndrome ascítico. También se desarrolla hipertensión portal, que da lugar a la formación de DPS adquiridas. En el perro las colaterales más comunes son las esplenorreñales, que derivan sangre portal a través de la vena renal izquierda hacia la vena cava caudal. Es sumamente infrecuente encontrar una anomalía vascular congénita intravascular intrahepática y extrahepática en forma conjunta; su hallazgo indicaría que las anomalías extrahepáticas son DPS adquiridas a consecuencia de la hipertensión portal, que suelen ser múltiples y tortuosas.

La hipertensión portal no está presente en la DPS intrahepática (Belerenian *et al.* 2007).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EH se basa en la anamnesis, en los signos clínicos y en los hallazgos de los métodos complementarios (Cuddon 1996; Fossum 1999; Bunch 2000; de Andrade Neto 2003).

Los exámenes de laboratorio contribuyen al diagnóstico de las DPS. Los hallazgos hematológicos incluyen leve a moderada anemia arregenerativa; las pruebas bioquímicas revelan generalmente hipoalbuminemia, disminución de los niveles séricos de urea (debido a la disminución de la conversión del amoníaco en urea) y un discreto aumento de las enzimas hepáticas (ALT, AST y Fosfatasa Alcalina). La concentración sérica de bilirrubina suele ser normal, al igual que las pruebas funcionales de coagulación (Cuddon 1996; Fossum 1999; Bunch 2000). Sin embargo, algunos animales con fallo hepático fulminante muestran marcado incremento de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina (Tyler 1990a). Algunos individuos pueden presentar hipercolesterolemia e hipoglucemia en ayunas. El urinálisis puede mostrar orina diluida o presencia de cristales de biurato de amonio (en el 50% de los perros). Los animales con cálculos de urato pueden presentar hematuria, piuria y proteinuria (Fossum 1999; Bunch 2000).

Las pruebas más específicas para el diagnóstico son la medición de los niveles séricos de amoníaco y ácidos biliares en ayuno y después de la alimentación (posprandiales) (Fossum 1999; Bunch 2000). La prueba de ácidos biliares es la más simple y confiable. Los ácidos biliares son secretados en la bilis y se vuelcan en el intestino delgado para emulsificar la grasa de la alimentación. Junto a las enzimas pancreáticas (lipasa y colipasa), promueven la formación de micelas luego de la hidrólisis de los triglicéridos. Las moléculas de ácidos grasos libres, colesterol y fosfolípidos son absorbidas

por las células intestinales del yeyuno por un proceso de difusión simple, mientras que los ácidos biliares necesitan de una proteína transportadora, presente en las membranas de las células del íleon. Una vez absorbidos, los ácidos biliares son transportados hasta el hígado, que los depura rápida y totalmente, de modo que en las muestras posprandiales de perros normales hay un incremento mínimo o nulo respecto a los valores basales. Si existe una DPS los ácidos biliares aumentan su concentración posprandial en la circulación sistémica. Aunque las alteraciones de los ácidos biliares séricos se encuentran también en otras enfermedades, la elevación posprandial en un perro joven (≥ 100 $\mu\text{mol/L}$) sumado a la presencia de microhepatía constituye un fuerte indicio de DPS (Tyler 1990a; Bunch 2000).

La medición de los niveles séricos de amoníaco brinda una indicación de la función hepática (Fossum 1999; Bunch 2000). El amoníaco es producido en el intestino durante el desdoblamiento de la urea y de las proteínas de la ingesta. Se absorbe en la circulación portal y es transportado al hígado, que extrae casi todo el amoníaco de la sangre portal. El aumento de la amoniemia en la circulación sistémica siempre indica disfunción hepática. El análisis de sangre varias horas después de la ingesta incrementa las posibilidades de detectar hiperamoniemia. La medición de la amoniemia es algo difícil y requiere un cuidadoso manejo de la muestra porque el amoníaco es muy lábil en la sangre. La muestra debe refrigerarse en forma inmediata y transportarse en hielo. El plasma debe separarse de los eritrocitos después de la centrifugación tan pronto como sea posible. Estos procedimientos limitan la utilidad de esta determinación (Fossum 1999). Los niveles del amoníaco son más útiles en los animales que exhiben signos neurológicos sugestivos de EH, con estudios hepáticos rutinarios normales o apenas alterados. En la medida que gran parte de la toxicidad del amoníaco se debe a cambios intracerebrales secundarios a su metabo-

lismo, los eventos de la periferia no reflejan con exactitud las alteraciones neuroquímicas en el interior del SNC. La ausencia de correlación estaría también determinada por el aumento de la permeabilidad de la BHE para el amoníaco, que presenta elevados valores dentro del SNC aún con niveles sanguíneos normales o, incluso, bajos (Zieve 1981; Tyler 1990b; Morris y Henry 1991; Maddison 1992).

Las radiografías simples sólo aportan datos secundarios, como la disminución de la silueta hepática (Fossum 1999; Bunch 2000); la renomegalia es un hallazgo concurrente habitual (Maddison 1988). La arteriografía ha sido el método de elección durante varias décadas, pese a ser un método invasivo que requiere la canalización de un vaso esplácnico como, por ejemplo, la arteria mesentérica craneal. La ultrasonografía es útil para DPS intrahepáticas, cuando existe una dilatación de los vasos anómalos dentro del hígado, o cuando comunican con la vena cava caudal. Las derivaciones extrahepáticas son difíciles de observar mediante ultrasonografía, porque las asas intestinales ocultan los vasos anómalos. En estos casos, los hallazgos más consistentes son la disminución de la silueta hepática y la reducción de los diámetros de las venas porta y hepática (Fossum 1999). Con el advenimiento de la ecografía Doppler es factible identificar la localización del vaso sospechoso y la dirección del flujo sanguíneo en su interior. También puede valorarse la velocidad de la circulación portal, brindando evidencia de hipertensión portal e intrahepática. El flujo sanguíneo portal hacia el hígado (hepatópeta) es normal, mientras que el flujo que se aleja del hígado (hepatófuga) es anormal (Bunch 2000). En el caso de las fístulas AV congénitas la ecografía doppler permite determinar las características del flujo venoso portal en los lóbulos hepáticos que no están afectados por la fístula. Si el flujo es normal se recomienda la cirugía; si hay hipoplasia verdadera de los espacios porta está contraindicada (Belerenian *et al.* 2007).

El electroencefalograma (EEG) está notoriamente alterado en animales con EH. Los paroxismos prolongados de ondas trifásicas de alto voltaje en las zonas frontales y frontotemporales de ambos hemisferios se han descrito como una característica de la EH en humanos (Delamónica 1987; Niedermayer 1993). En lo que respecta a su fisiopatología, parece existir una relación directa entre niveles críticos de amoníaco en sangre y cambios significativos en el EEG, aunque esta asociación no está del todo clara y hay opiniones discordantes al respecto (Bickford y Butt 1955; Delamónica 1987). En los perros se ha descrito la presencia de ondas trifásicas focalizadas en las áreas temporales, coincidentes con valores séricos de amoníaco superiores a 130 g% (valores normales: hasta 80 g%). Entre los 100-120 g% las alteraciones del EEG consisten en moderada desorganización difusa generalizada (mezcla de frecuencias), mucho más notoria en la zona de proyección de los electrodos temporales, asociadas a descargas de puntas semiperiódicas. En todos los casos había signos neurológicos, consistentes en crisis parciales complejas con vocalización, marcha circular y ceguera temporal, asociadas ocasionalmente a convulsiones (Pellegrino 2001). Las ondas trifásicas no son patrimonio exclusivo del coma hepático, y pueden ser observadas en otras condiciones como en la anestesia por éter o en comas urémicos (Delamónica 1987; Niedermayer 1993; Tanimu *et al.* 1998).

La RM muestra cambios característicos de la EH. Las lesiones hiperintensas alojadas en los núcleos basales (particularmente el núcleo lentiforme –putamen y globo pálido–) en secuencia T1 han sido bien descritas en humanos con EH (Kuliseusky y Pujols 1992; Weissenborn 1995; Gupta y Dhiman 2003; Fukuzawa *et al.* 2006). Se cree que las regiones hiperintensas se deben al depósito de manganeso (Lucchini *et al.* 2000). Lesiones similares han sido comunicadas en perros y gatos con DPS (Torisu *et al.* 2005; Dewey 2008).

La centellografía o gammagrafía ha sido evaluada en detalle para el diagnóstico de la enfermedad hepatocelular en los animales domésticos. Se trata de un procedimiento diagnóstico no invasivo que se realiza mediante la administración de una pequeña dosis de una sustancia emisora de radiación gamma. El isótopo que se utiliza con mayor frecuencia es el tecnecio 99 (^{99m}Tc), que se incorpora al específico radiofarmacéutico para el estudio planeado. Por ejemplo, el ^{99m}Tc ligado al azufre coloidal, que es fagocitado por los macrófagos del hígado y del bazo, se administra para valorar la masa hepática. Luego de la excreción fisiológica del radiofármaco de los espacios normales vasculares y extracelulares, las áreas residuales normales o anormales de acumulación o de exclusión en determinados órganos o tejidos se detectan mediante un sistema externo de cámara gamma. Las imágenes se basan en la detección de la emisión radioactiva que produce el radiofármaco, visible en una escala de grises (Bunch 2000).

Otra aplicación de la gammagrafía en medicina veterinaria es el diagnóstico de las DPS. El estudio utilizado se denomina centellografía portal transcolónica (Koblik y Hornof 1995; Bunch 2000). Es el método de elección, debido a su carácter incruento y a su capacidad de cuantificar la magnitud de la ADPS. Esta característica permite considerar el pronóstico y evaluar nuevamente al paciente luego de la resolución quirúrgica. Se utiliza pertecnecinato marcado con ^{99m}Tc . Se administra por vía rectal, y luego se grafica la ruta vascular seguida por el isótopo luego de su absorción. El ^{99m}Tc es absorbido por la mucosa intestinal, pasando luego a la circulación portal donde es captado inicialmente por el hígado, y posteriormente por el corazón y los pulmones. Las curvas de actividad/tiempo permiten comparar los tiempos de aparición de la actividad en ambos órganos. El intervalo temporal hígado-corazón mayor a 2 segundos se ha considerado como normal; en los individuos con DPS dicho intervalo se

encuentra disminuido (Koblik y Hornof 1995). Esta técnica evalúa en forma específica la irrigación portal más que la masa hepática, ya que la magnitud de la captación hepática está relacionada directamente con el flujo portal (Bunch 2000). La valoración cualitativa se logra por la detección de mayor radiactividad a nivel cardíaco y pulmonar. La valoración cuantitativa surge de las curvas que realiza el equipo, en las que se grafica la actividad del corazón y del hígado, cuya comparación numérica arroja un valor conocido como fracción de anastomosis, que permite calcular el porcentaje de flujo sanguíneo portal que elude al hígado. Valores por encima de 14-15% indican la presencia de una DPS (D'anna y Waldhorn 2003). La centellografía portal transcolónica no es capaz de identificar el vaso que desvía la sangre de la vena porta, y puede presentar resultados falsos negativos si el desvío es pequeño e involucra solamente a una porción periférica del sistema portal (por ejemplo, si se encuentra a partir de la vena gástrica) (Johnson 1995b), o si el animal tiene displasia microvascular hepática (Fossum 1999). No se han detectado resultados falsos positivos.

El diagnóstico definitivo de la DPS se establece a través de la identificación quirúrgica de la derivación, portografía de contraste positivo intraoperatoria, ultrasonografía o centellografía nuclear (Fossum 1999). Las técnicas de portografía utilizadas son la esplenoportografía, la portografía arterial mesentérica craneal, la arteriografía celíaca, la cateterización portal transesplénica y la portografía de la vena yeyunal (la más sencilla y efectiva) (Millar y Fossum 2002). Un estudio concluyó que si una DPS en la portografía es craneal a la vértebra T13, es probable que sea intrahepático, mientras que si es caudal a T13, probablemente sea extrahepático (Birchard et al. 1989).

La DMH es casi imposible de diagnosticar sin la realización de una biopsia hepática. Estos pacientes suelen presentar parámetros sanguíneos normales o ligeramente alterados en relación a los que padecen DPS, y la centellografía

portal transcolónica no muestra alteraciones (Fossum 1999; Dewey 2008).

TRATAMIENTO

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

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

El control alimenticio puede ser realizado mediante el uso de raciones comerciales hipoproteicas (Hill's k/d o u/d), alimentación casera o ambas. El objetivo es proveer una dieta en la que la fuente primaria de energía sean los carbohidratos. Las proteínas deben poseer elevada

digestibilidad y una alta calidad biológica, de manera que no produzcan residuos nitrogenados (Drazner 1989). Las dietas que contienen elevados niveles de AACR y arginina son las más indicadas. Deben poseer niveles adecuados de todas las vitaminas y debe estar suplementado con potasio, calcio y zinc. El contenido de grasa debe ser normal, ni restringido ni suplementado. Los alimentos caseros pueden incluir queso cottage, huevos asociados a arroz o fideos. Se pueden adicionar pequeñas cantidades de carne de pollo o pescado con legumbres o verduras y dulces. Las proteínas vegetales necesarias para proveer las calorías proteicas resultan en cantidades excesivas, pero los vegetales y las frutas pueden utilizarse para suplementar las otras dietas. La proteína del huevo es una buena fuente de arginina (especialmente para los gatos, que no poseen la capacidad de sintetizarla), pero también contiene más metionina (que puede agravar la EH) que la proteína láctea. Aunque la restricción proteica reduce las manifestaciones de la EH, debe administrarse la cantidad de proteína suficiente como para detener el catabolismo y mantener el peso corporal. Las necesidades son, sobre una base de materia seca, de 14 a 17 % para los perros y 30 a 35 % para los gatos (Bunch 2000).

La lactulosa es un disacárido sintético que no es digerido ni absorbido en el intestino delgado, y es degradado por las bacterias intestinales en el colon; al brindarles un sustrato energético no proteico, reduce la formación de amoníaco. La lactulosa es hidrolizada por las bacterias colónicas produciendo ácidos orgánicos (láctico, acético, fórmico) que acidifican el contenido intestinal (Dewey 2008); asimismo transforma el amoníaco (NH_3) en amonio (NH_4^+), que no es absorbido por la mucosa del colon. Además actúa como un catártico osmótico reduciendo el tiempo de tránsito intestinal, lo que contribuye a disminuir la producción y la absorción de amoníaco (Drazner 1989; Tyler 1990b; Fossum 1999; Bunch 2000). Puede ser administrado por vía oral o como enema de retención. La dosis

recomendada varía de 2,5 a 25 ml por vía oral 3 veces al día (0,5 ml/kg en perros; 2,5-5 ml totales en gatos). La finalidad es que el animal tenga 2 a 3 deposiciones blandas diarias. Los efectos colaterales pueden incluir diarrea copiosa, vómitos, anorexia, incremento en la depleción de potasio y agua gastrointestinal (Bunch 2000; Dewey 2008).

Cuando la dieta, sola o combinada con lactulosa, es insuficiente para controlar la EH pueden incorporarse otras medicaciones. Los antibióticos pueden ser utilizados con el objeto de reducir la microflora intestinal responsable de la producción de amoníaco. La neomicina por vía oral (10-20 mg/kg cada 8-12 hs) es de primera elección para los microorganismos gram-negativos ureasa positivos, pero debe evitarse en pacientes con aumento en la concentración sanguínea de productos nitrogenados no proteicos (urea y/o creatinina). La ampicilina (22 mg/kg, bucal, EV, IM o SC cada 6-8 hs) y el metronidazol (10 mg/kg, bucal o EV, cada 8-12 hs) también reducen las concentraciones intestinales de amoníaco y están indicadas para el control de microorganismos anaerobios (Tyler 1990b; Birchard y Sherding 1992; Hardy 1992; Johnson 1995b; Fossum 1999; Bunch 2000).

En caso de convulsiones incontrolables posquirúrgicas se debe asumir la presencia de edema cerebral y, en consecuencia, debe instituirse terapia con manitol. Adicionalmente pueden administrarse anticonvulsivantes que no se metabolizan en el hígado. El bromuro puede contribuir a la depresión del sensorio en pacientes con EH; se obtuvieron buenos resultados con la aplicación de levetiracetam vía IV, pero en un número limitado de animales (Dewey 2008).

Los animales con coma hepático deben ser tratados en forma agresiva y de inmediato. El ayuno, la administración de enemas y la fluidoterapia EV constituyen los pilares de la metodología terapéutica. Los enemas limpiadores con agua tibia eliminan el contenido del colon y evitan la absorción de toxinas. El agregado de povidona yodada 10 % o sulfato de neomi-

cina líquido (20 mg/kg) contribuye a reducir la población bacteriana. También se pueden administrar enemas de retención con neomicina y/o lactulosa (Birchard y Sherding 1992; Hardy 1992). El enema más efectivo se prepara con lactulosa y agua en una relación de 3:7, en dosis de 20 ml/kg. La solución se deja actuar con la ayuda de una sonda Foley durante 15-20 minutos. Estos enemas se aplican cada 4 a 6 horas (Bunch 2000).

La fluidoterapia vía EV para reemplazar las pérdidas consiste en la administración de solución salina 0,45 % en dextrosa al 2,5 %, con el agregado de potasio (Fossum 1999). Si no se puede determinar la concentración sérica, una dosis de 20 mEq de cloruro de potasio por cada litro de solución es una dosis segura. Se deben evitar las soluciones con lactato, que se convierte en bicarbonato, ya que las soluciones alcalinizantes pueden agravar o desencadenar la EH al promover la formación de amoníaco. Adicionalmente debe identificarse y corregirse rápidamente la eventual hipoglucemia. Si bien no hay datos estadísticamente significativos, se ha reportado que el empleo de flumazenil (un antagonista específico de las benzodiazepinas) en una dosis única de 0,02 mg/kg vía EV mejora rápida y notoriamente el estado neurológico en algunos animales (Bunch 2000).

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

con una tasa de mortalidad relativamente alta. A pesar de eso es lo indicado para alcanzar una expectativa de vida normal (Fossum 1999; de Andrade Neto 2003).

Los objetivos quirúrgicos son la identificación y la ligadura o atenuación del vaso anómalo. En muchos casos no es posible ocluir por completo el desvío sin inducir una hipertensión portal que ponga en riesgo la vida del paciente. Si no es posible realizar la ligadura completa puede ser necesario una segunda intervención varios meses después, aunque en algunos animales las comunicaciones anómalas se trombosan. Si la anastomosis no se puede detectar en forma intraoperatoria directa, puede ser necesario recurrir a la portografía. Esta técnica permite localizar la lesión. Es preferible realizarla en una intervención separada para evitar tiempos operatorios prolongados (Fossum 1999).

Los protocolos anestésicos deben tener en cuenta que el funcionamiento hepático se encuentra deteriorado, y la absorción, el metabolismo y la depuración de las drogas se encuentran deprimidos. Sumado a ello, las drogas que poseen elevada afinidad proteica son afectadas por las reducidas cantidades de albúmina que suelen presentarse en pacientes con DPS. Deben evitarse los fármacos metabolizados por el hígado (barbitúricos, fenotiazina) y aquellos con alta afinidad por las proteínas (diazepam) (Lyman 1995).

Las DPS extrahepáticas o intrahepáticas solitarias se tratan mediante ligadura o atenuación del vaso anómalo (Hottinger *et al.* 1995; Komtebedde *et al.* 1995; Miller y Fowler 2006). Suele utilizarse un dispositivo denominado constrictor ameroide, un anillo de caseína comprimida rodeada por un anillo de acero inoxidable, que al hidratarse se va cerrando en su interior (Vogt *et al.* 1996; Murphy *et al.* 2001; Kyles *et al.* 2002; Adin *et al.* 2004; Mehl *et al.* 2005; Bright *et al.* 2006). También se han utilizado bandas de celofán alrededor del desvío (Mckee *et al.* 1948; Hunt *et al.* 2004) y rollos intravasculares trombogénicos (Weisse *et al.* 2002; Leveille

et al. 2003). La tasa de mortalidad relacionada con la resolución quirúrgica es del 14-21% para las DPS extrahepáticas (Johnson *et al.* 1987; Scavelli *et al.* 1986; VanGundy *et al.* 1990), y del 25% para las intrahepáticas (Breznock *et al.* 1983). Las atenuaciones de DPS solitarias dan buen resultado al largo plazo en el 50% de los casos (Komtebedde *et al.* 1995). Los pacientes con anastomosis hepáticas múltiples pueden beneficiarse mediante la atenuación de la vena cava caudal, en caudal del hilio hepático. El objetivo es elevar la presión venosa sistémica intraabdominal por encima de la del sistema venoso portal, mejorando de este modo el flujo sanguíneo portal hepático. Una complicación postoperatoria infrecuente (aproximadamente el 5% de los casos) pero a menudo fatal de la atenuación quirúrgica de las DPS es la actividad convulsiva severa (crisis seriadas o estado de mal). La mayoría de estos pacientes no presenta historia de convulsiones antes de la cirugía, que comienzan a los pocos días de realizada, con un profundo cuadro encefalopático (Hardie *et al.* 1990). Si bien este fenómeno involucra una complicada combinación de alteraciones neuroquímicas, podría deberse fundamentalmente a una caída brusca de las sustancias semejantes a las benzodiazepinas (Hardie *et al.* 1990; Dewey 2008).

Recientemente se ha desarrollado un mecanismo ocluyente hidráulico controlado en forma percutánea, que permite una oclusión posquirúrgica gradual del vaso anómalo. Los resultados preliminares son alentadores (Adin *et al.* 2006; Dewey 2008).

Las fístulas AV se tratan mediante la extracción del lóbulo hepático afectado, si en los restantes no se desarrolla hipoplasia portal (Fossum 1999). Se ha descrito un caso de hipertensión portal canina debida a una fístula arterioportal intrahepática en una hembra Beagle de 4 meses de edad, sin hipoplasia de los espacios porta (Belerenian *et al.* 2007). Luego de realizada la cirugía correctiva el flujo portal posoperatorio (y con ello el trofismo hepático)

Tabla 1: Causas principales que pueden dar lugar a Encefalopatía Hepática

Anomalías vasculares
Derivaciones intrahepáticas (habitualmente congénitas y únicas)
Derivaciones extrahepáticas congénitas (habitualmente únicas)
Derivaciones extrahepáticas adquiridas (múltiples), secundarias a hepatopatías que producen hipertensión portal
Displasia microvascular hepática
Fístulas hepáticas arteriovenosas

Daño hepatocelular
Insuficiencia hepática fulminante (viral, medicamentosa, agudización de procesos crónicos)

Deficiencias enzimáticas en el ciclo de la urea
Deficiencia de sintetasa de arginosuccinato

aumentó luego de cerrar la fístula, por lo que los autores resaltan la importancia del diagnóstico diferencial precoz entre DPS y fístula AV como medio para evitar el desarrollo de la hipoplasia en los lóbulos hepáticos no afectados.

A medida que se realiza la oclusión de los vasos anómalos o la ligadura de la vena cava debe realizarse la medición de la presión portal, que en los perros normales es de 6-10 mmHg, más elevada que la presión venosa sistémica (0-4 mmHg). Estas presiones suelen equipararse en pacientes con DPS solitarias. Las presiones portales excesivas, por encima de los 15-18 mmHg pueden resultar en congestión esplácnica, hipertensión portal y muerte (Whiting y Peterson 1995; Fossum 1997).

PRONÓSTICO

El pronóstico para gatos con DPS extrahepáticas, y para perros y gatos con DPS intrahepáticas es reservado. Los pacientes con DMH pueden ser bien controlados con terapia médica a largo plazo. El pronóstico para animales con otros trastornos hepáticos es altamente variable, de acuerdo a la patología presente (Dewey 2008).

BIBLIOGRAFÍA

- ALLEN L., STOBIE D., MAULDIN G.N., BAER K.E. 1999. Clinicopathologic features of dogs with hepatic microvascular dysplasia with and without portosystemic shunts: 42 cases (1991-1996). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 214:218-220.
- ADIN C.A., GREGORY C.R., KYLES A.E., GRIFFEY S.M., KENDALL L. 2004. Effect of petrolatum coating on the rate of occlusion of ameroid constrictors in the peritoneal cavity. *Vet. Surg.* 33:11-16.
- ADIN C.A., SEREDA C.W., THOMPSON M.S., WHEELER J.L., ARCHER L.L. 2006. Outcome associated with use of percutaneously controlled hydraulic occlude for treatment of dogs with intrahepatic portosystemic shunts. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 229:1749-1755.
- ARONSON L.R., GACAD R.C., KAMINSKY-RUSS K., GREGORY C.R., MULLEN K.D. 1997. Endogenous benzodiazepine activity in the peripheral and portal blood of dogs with congenital portosystemic shunts. *Vet. Surg.* 26:189-194.
- ASCHNER M., GANNON M. 1992. Manganese uptake and efflux in cultured rat astro-

- cytes. *J. Neurochem.* 58:730-735.
- AVALLONE R., ZENEROLI M.L., VENTURINI I., CORSI L., SCHREIER P., KLEIN-SCHNITZ M., FERRARESE C., FARINA F., BARALDI C., PECORA N., FRIGO M., BARALDI M. 1998. Endogenous benzodiazepine-like compounds and diazepam binding inhibitor in serum of patients with liver cirrhosis with and without overt encephalopathy. *Gut.* 42(6): 861-867.
- BANSKY N.M., MEIER P., RIEDERER J., WALSER H., ZIEGLER W.H., SCHMID M. 1989. Effects of benzodiazepine receptor antagonist flumazenil in hepatic encephalopathy in humans. *Gastroenterology.* 97:744-750.
- BARBARO G., DI LORENZO G., SOLDINI M., GIANCASPRO G., BELLOMO G., BELLONI G., GRISORIO B., ANNESE M., BACCA D., FRANCAVILLA R., BARBARINI G. 1998. Flumazenil for hepatic encephalopathy grade III and IVa in patients with cirrhosis: an Italian multicenter double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Hepatology.* 28(2): 374-378.
- BELERENIAN G.C., PUCHETA C., MEDINA BOUQUET O., GABAY A., HALL P., PEREZ VIÑA A., LINARES M., FERRARIS S., CASTILLO V., PERTICONE A., MUCHA C. 2007. Hipertensión portal canina debido a una fistula arterioportal intrahepática sin hipoplasia de los espacios porta. *Selecciones Veterinarias.* 14: 251-257.
- BICKFORD R.G., BUTT H.R. 1955. Hepatic coma: the electroencephalographic pattern. *J. Clin. Invest.* 34:790-799.
- BIRCHARD S.J., BILLER D.S., JOHNSON S.E. 1989. Differentiation of intrahepatic versus extrahepatic portosystemic shunts in dogs using positive-contrast portography. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 25:13-17.
- BIRCHARD S.J., SHERDING R.G. 1992. Feline portosystemic shunts. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* 14: 1295-1301.
- Bleit A.T. 1989. Brain edema in experimental fulminant hepatic failure. *Human Press.* (2)231-244.
- BLEI A.T., BENHAMOU J.P., BIRCHER J., MAC INTYRE N., RIZZETO M., RODES J. 1999. Hepatic encephalopathy. En: *Oxford Textbook of Clinical Hepatology* (2nd ed.), pp 765-783. Eds. Blei A.T., Benhamou J.P., Bircher J., Mac Intyre N., Rizzeto M., Rodes J. Oxford University Press, Oxford.
- BREZNOCK E.M., BERGER B., PENDRAY D. 1983. Surgical manipulation of intrahepatic portocaval shunts in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 182:798-805
- BRIGHT S.R., WILLIAMS J.M., NILES J.D. 2006. Outcomes of intrahepatic portosystemic shunts occluded with ameroid constrictors in nine dogs and one cat. *Vet Surg.* 35:300-309.
- BUNCH S.E. 2000. Encefalopatía hepática. En: *Medicina Interna de Animales Pequeños* (2^a ed.), pp 522-527. Eds. Nelson R.W. y Couto C.G. Intermédica, Buenos Aires.
- BUTTERWORTH R.F. 1996. The neurobiology of hepatic encephalopathy. *Sem. Liv. Dis.* 16(3):235-244 .
- BUTTERWORTH R.F., POMIER LAYRLARGUES G. 1990. Benzodiazepine receptors and hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 11:499-501.
- BUTTERWORTH R.F., LAVOIE J., GIGUERE J.F. et al. 1987. Cerebral GABA-ergic and glutaminergic function in hepatic encephalopathy. *Neurochem. Pathol.* 6:131-144.
- CORDOBA J., SALAT D. 1999. Patogenia de la encefalopatía hepática. *Gastroenterol. Hepatol.* 22(5):247-257.
- CHRISTIANSEN J.S., HOTTINGER H.A., ALLEN L., PHILLIPS L., ARONSON L.R. 2000. Hepatic microvascular dysplasia in dogs: a retrospective study of 24 cases (1987-1995). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 36:385-389.
- CUDDON P.A. 1996. Metabolic encephalopathies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 26(4):903-908.

- D'ANNA E., WALDHORN J. 2003. Evaluación global de los métodos de diagnóstico por imágenes. En: El libro de Neurología para la práctica clínica, pp 509-513. Eds. Pellegrino F., Suraniti A., Garibaldi L. Intermédica, Buenos Aires.
- DASARATHY S., MULLEN K.D. 1998. Benzodiazepines in hepatic encephalopathy: sleeping with the enemy. *Gut*. 42(6): 764-765.
- DE ANDRADE NETO J.P. 2003. Enfermedades metabólicas. En: El libro de Neurología para la práctica clínica , pp 348-350. Eds. Pellegrino F., Suraniti A., Garibaldi L. Intermédica. Buenos Aires.
- DELAMÓNICA E.A. 1987. Estado de descargas permanentes. Coma hepático. En: Electroencefalografía (2^{da} ed.), pp 438-458. Delamónica E.A. El Ateneo, Buenos Aires.
- DEWEY C.W. 2008. Encephalopathies: disorders of the brain. Hepatic encephalopathy, pp 143-147. En: A practical guide to canine and feline neurology (2nd ed.). Dewey C.R. Wiley-Blackwell, Singapur.
- DONOVAN J.P. 1998. Cerebral oedema and increased intracranial pressure in chronic liver disease. *Lancet*. 351:719-721.
- DRAZNER F.H. 1989. Encephalopathy in the dog. En: Proceedings of the 7th American College of Veterinary Internal Medicine Forum, San Diego, pp 121-125.
- DUFFY T.E. 1977. Effects of acute ammonia intoxication on cerebral metabolism in rats with portalcava shunts. *J. Clin. Invest.* 59:386-396.
- ECK N.V. 1877. Ligature of the portal vein. *Voen med sst. Petersburg (Russ)*. 130:1-2.
- FERENCI P., GRIMM G., MERYN S., GANGL A. 1989. Successful long-term treatment of portal-systemic encephalopathy by the benzodiazepine antagonist flumazenil. *Gastroenterology*. 96:240-243.
- FISCHER R. 1997. Characterization of the hypoosmotically-induced Ca response in primary astrocytes. *Glia* 20:51-8.
- FOSSUM T.W. 1999. Cirugía del hígado. Anomalías vasculares portosistémicas. En: Cirugía en Pequeños Animales, pp 409-419. Ed. Fossum T.W. Intermédica, Buenos Aires.
- FUKUZAWA T., MATSUTANI S., MARUYAMA H., AKIIKE T., SAISHO H., HATTORI T. 2006. Magnetic resonance images of the globus pallidus in patients with idiopathic portal hypertension: A quantitative analysis of the relationship between signal intensity and the grade of portosystemic shunt. *J Gastroenterol Hepatol*. 21:902-907.
- GONZÁLEZ-ABRALDES J., MAS A. 2000. Encefalopatía hepática. patogenia y formas clínicas. *Medicine*. 8(10):508-515.
- GUPTA R.K., DHIMAN R.K. 2003. Magnetic resonance imaging and spectroscopy in hepatic encephalopathy. *Indian J Gastroenterol*. 22 Suppl 2:S45-S49.
- GUTIÉRREZ VÁZQUEZ I., DOMÍNGUEZ MAZA A. 2000. Avances en los mecanismos fisiopatogénicos de la encefalopatía hepática. *Rev Hosp Gral Dr. M Gea González*. 3(2):60-70.
- HARDIE E.M., KORNEGAY J.N., CULLEN J.M. 1990. Status epilepticus after ligation of portosystemic shunts. *Vet. Surg*. 19:412-417.
- HARDY R.M. 1992. Hepatic encephalopathy. En: Current Veterinary Therapy XI: Small Animal Practice, pp 639-645. Eds. Kirk R.W., Bonagura J.D. WB Saunders, Philadelphia.
- HAUSSINGER D. 1996. The role of cellular hydration in the regulation of cell function. *Biochem J*. 313:697-710.
- HAUSSINGER D. 2000. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: A clinical manifestation of astrocyte swelling and low grade cerebral edema. *J. Hepatology* 33:760-765.
- HAZELL A.S. 1997. Manganese decreases glutamate uptake in cultured astrocytes. *Neurochem. Res*. 22:1443-1447.
- HAZELL A.S., BUTTERWORTH R.F. 1999. Hepatic encephalopathy: an update of pa-

- thophysiological mechanisms. *P.S.E.B.M.* 222:99-112.
- HOTTINGER H.A., WALSHAW R., HAUPTMAN J.G. 1995. Long-term results of complete and partial ligation of congenital portosystemic shunts in dogs. *Vet. Surg.* 24:331-336.
- HUNT G.B., KUMMELING A., TISDALL P.L., MARCHEVSKY A.M., LIPTAK J.M., YOUMANS K.R., GOLDSMID S.E., BECK J.A. 2004. Outcomes of cellophane banding for congenital portosystemic shunts in 106 dogs and 5 cats. *Vet. Surg.* 33:25-31.
- ITZHAK Y. 1994. Effects of hypoosmotic stress on peripheral-type benzodiazepine receptors in cultured astrocytes. *Brain Res.* 644:221-5.
- JAMES JE, FISCHER JE. 1981. Transport of neutral amino acids at the blood-brain barrier. *Pharmacol.* 22:1-7.
- JOHNSON C.A., ARMSTRONG P.J., HAUPTMAN J.G. 1987. Congenital portosystemic shunts in dogs: 46 cases (1979-1986). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 191:1478-1483.
- JOHNSON S.E. 1995a. Multiple portosystemic shunts in dogs. En: *Proceedings of the 13th American College of Veterinary Internal Medicine Forum, Lake Buena Vista, Florida*, pp 948-951.
- JOHNSON S.E. 1995b. Diseases of the liver. En: *Textbook of Veterinary Internal Diseases (4th ed.)*, pp 1313-1357. Eds. Ettinger S.J. y Feldman E.C. WB Saunders Co., Philadelphia.
- JONES E. A. 2000. Pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Clin. Liver Dis.* 4:467-485.
- JONES E.A. 2002. Ammonia, the GABA neurotransmitter system, and hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis.* 17(4):275-281.
- KATO M.D., HUGHES R.D. 1992. Electron microscopic study of brain capillaries in cerebral edema from fulminant hepatic failure. *Hepatology.* 15:1060-1066.
- KOBLIK P.D., HORNOF W.J. 1995. Transcolonic sodium pertechnetate Tc 99m scintigraphy for diagnosis of macrovascular portosystemic shunts in dogs, cats and potbellied pigs: 176 cases (1988-1992). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 207:729-733.
- KOMTEBEDDE J., KOBLIK P.D., BREZNOCK E.M., HARB M., GARROW L.A. 1995. Long-term clinical outcome after partial ligation of single extrahepatic vascular anomalies in 20 dogs. *Vet Surg.* 24:379-383.
- KORNEGAY J.N., MATHEW I.G. 1987. Metabolic, toxic and nutritional diseases of the nervous system. En: *Veterinary Neurology*, pp 255-277. Eds. Oliver J.E., Hoerlein B.F., Mathews I.G. WB Saunders Co, Philadelphia.
- KULISEUSKY J., PUJOLS J. 1992. Pallidal hyperintensity on magnetic resonance imaging in cirrhotic patients: Clinical correlation. *Hepatology.* 16:1382-1388.
- KYLES A.E., HARDIE E.M., MEHL M., GREGORY C.R. 2002. Evaluation of ameroid ring constrictors for the management of single extrahepatic portosystemic shunts in cats: 23 cases (1996-2001). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 220:1341-1347
- LAI J.C. 1986. Brain alfa ketoglutarate dehydrogenase: kinetic properties regional distribution and effects of inhibitors. *J Neurochem.* 47:1376-1386.
- LANGDON P., COHN L.A., KREEGER J.M., PRIDDY N.H. 2002. Acquired portosystemic shunting in two cats. *J. An. Am. Hosp. Assoc.* 38:21-27.
- LAYRARGUES G.P., ROSE C., SPAHR L., ZAYED J., NORMANDIN L., BUTTERWORTH R.F. 1998. Role of manganese in the pathogenesis of portal-systemic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 13(4):311-317.
- LEGENDRE A.M., KRAHWINKEL D.J., CARRIG C.B. 1976. Ascites associated with intrahepatic arteriovenous fistula in a cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 168:589-591.
- LEVEILLE R., JOHNSON S.E., BIRCHARD S.J. 2003. Transvenous coil embolization

- of portosystemic shunt in dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound*. 44:32-36.
- LOCKWOOD A.H., YAP E.W.H., WONG W.H. 1991. Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy. *J. Cerebr. Blood Flow. Metab.* 11:337-341.
- LOZEVA-THOMAS V., MONTGOMERY J.A., TUOMISTO L., ROCHELEAU B., PAN-NUNZIO M., HUET P.M., BUTTERWORTH R.F. 2004. Increased brain serotonin turnover correlates with the degree of shyn-ting and hiperammonemia in rats following variable portal vein stenosis. *J. Hepatol.* 409:742-748.
- LOZEVA-THOMAS V. 2004. Serotonin brain circuits with a focus on hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 19: 413-420.
- LUCCHINI R., ALBINI E., PLACIDI D., GAS-PAROTTI R., PIGOZZI M.G., MONTANI G., ALESSIO L. 2000. Brain magnetic resonance imaging and manganese exposure. *Neurotoxicology*. 21:769-775.
- LYMAN R. 1995. Recognition and manage-ment of hepatic and other encephalopathies associated with feline hepatic lipidosis. En: *Proceedings of the 13th American Colle-ge of Veterinary Internal Medicine Forum*, Lake Buena Vista, Florida, pp 14-15.
- MADDISON J.E., DODD P.R., JOHNSTON G.A.R., FARREL G.C. 1987a. Brain gamma-amino butyric acid receptor binding is normal in rats with thiacetamide-induced hepatic encephalopathy despite elevated plasma gamma-amino butyric acid-like acti-vity. *Gastroenterology*. 93:1062-1068.
- MADDISON J.E., DODD P.R., MORRISON M., FARREL G.C. 1987b. Plasma GABA, GABA-like activity and the brain GABA-benzodiazepine complex in rats with chro-nic hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 7:621-628.
- MADDISON J.E. 1988. Canine congenital portosystemic encephalopathy. *Aust. Vet. J.* 65:245-249.
- MADDISON J.E. 1992. Hepatic encephalopa-thy: Current concepts of the pathogenesis. *J. Vet. Intern. Med.* 6:341-353.
- MADDISON J.E. 1994. Hepatic encephalopa-thy: Current concepts and controversies. En: *Proceedings of the 12th American Colle-ge of Veterinary Internal Medicine Forum*, San Francisco, pp 66-69.
- MCKEE F.W., SCHOLOERB P.R., SCHI-LLING J.A. 1948. Protein metabolism and exchange as influenced by constriction of vena cava; experimental ascites and inter-nal plasmapheresis; sodium chloride and protein intake predominant factors. *J. Exp. Med.* 87:457-465.
- MEHL, M.L., KYLES A.E., HARDIE E.M., KASS P.H., ADIN C.A., FLYNN A.K., DE COCK H.E., GREGORY C.R. 2005. Eva-luation of ameroid ring constrictors for treat-ment for single extrahepatic portosystemic shunts in dogs: 168 cases (1995-2001). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 226(12):2020-2030.
- MICHALAK A., CHATAURET N., BUT-TERWORTH R.F. 2001. Evidence for a sero-tonin transporter deficit in experimental acute liver failure. *Neurochem. Int.* 38:163-168.
- MILLAR M., FOSSUM T. 2002. Transvenous retrograde portography for identification and characterization of portosystemic shunts in dogs. *Am. Vet. Med. Assoc.* 221(11):1586-1590.
- MILLER J.M., FOWLER J.D. 2006. Lapa-roscopic portosystemic shunt attenuation in two dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 42:160-164.
- MORONI F., LOMBARDI G., MONETI, G., CORTESINI, C. 1983. The release and synthesis of glutamic acid are increased in experimental models of hepatic encephalo-pathy. *J. Neurochem.* 40:850-854.
- MORRIS D.D., HENRY M.M. 1991. Hepatic encephalopathy. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* 13:1153-1161.
- MULLEN K.D., SZAUTER K.M., KAMINS-KY-RUSS K. 1990. Endogenous benzodia-

- zepine activity in body fluids of patients with hepatic encephalopathy. *Lancet*. 336:81-83.
- MURPHY S.T., ELLISON G.W., LONG M., VAN GILDER J. 2001. A comparison of the ameroid constrictor versus ligation in the surgical management of single extrahepatic portosystemic shunts. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 37:390-396.
- NIEDERMAYER E. 1993. Epileptic seizure disorders. En: *Electroencephalography* (3rd ed.), pp 461-564. Eds. Niedermayer E., Lopes da Silva F. William y Wilkins, Philadelphia.
- NORENBERG M.D. 1997. The glial glutamate transporter in hiperamonemia and hepatic encephalopathy: relation to energy metabolism and glutamatergic neurotransmission. *Glia*. 21:124-133.
- NORENBERG M.D. 1998. Astroglial dysfunction in hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis.* 13:319-35.
- OPPONG K.N.W., BARTLETT K., RECORD C.O., MARDINI H.A. 1995. Synaptosomal glutamate transport in thioacetamide-induced hepatic encephalopathy in the rat. *Hepatology*. 22:553-558.
- PELLEGRINO F. 2001. Estado de mal eléctrico. *Selecciones Veterinarias*, 9(3):222-228.
- RAND J.S., BEST S.J., MATHEWS K.A. 1988. Portosystemic vascular shunts in a family of American Cocker spaniel. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 24:265-272.
- ROTHSTEIN J.D. 1996. Excitotoxicity hypothesis. *Neurology*. 47:S19-S26.
- ROY S., POMIER-LAYRARGUES G., BUTTERWORTH R.F., HUET P.M. 1988. Hepatic encephalopathy in cirrotic and portocaval shunted dogs: Lack of changes in brain GABA levels, brain glutamic acid decarboxylase activity and brain postsynaptic GABA receptors. *Hepatology*. 4:845-849.
- SCAVELLI T.D., HORNBuckle W.E., ROTH L., RENDANO JR V.T., DE LAHUNTA A., CENTER S.A., FRENCH T.W., ZIMMER J.F. 1986. Portosystemic shunts in cats: seven cases (1976-1984). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 189:317-325.
- SCHERMERHORN T., CENTER S.A., ROWLAND P.J. et al. 1993. Characterization of inherited portovascular dysplasia in Cairn terriers. En: *Proceedings of the 11th American College of Veterinary Internal Medicine Forum*, Washington DC, p 949.
- SCHERMERHORN T., CENTER S.A., DYKES N.L., ROWLAND P.H., YEAGER A.E., ERB H.N., OBERHANSLEY K., BONDA M. 1996. Characterization of hepatoportal microvascular dysplasia in a kindred of cairn terriers. *J. Vet. Intern. Med.* 10:219-230.
- STROMBECK D.R., MEYER D.J., FREEDLAND R.A. 1975. Hyperammonemia due to a urea cycle enzyme deficiency in two dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 166:1109-1111.
- SUMMERS B.A., CUMMINGS J.F., DE LAHUNTA A. 1995. Degenerative diseases of the central nervous system. En: *Veterinary Neuropathology*, pp 208-350. Eds. Summers B.A., Cummings J.F., de Lahunta A. Mosby, St.Louis.
- TAKAHASHI H., KOEHLER R.C. 1991. Inhibition of brain glutamine accumulation prevents cerebral edema in hiperamonemia in rats. *Am. J. Physiol.* 281:H826-H829.
- TANIMU D.Z., OBEID T., AWADA A., HURRAIB S., IQBAL A. 1998. Absence status: an overlooked cause of acute confusion in hemodialysis patients. *J. Nephrol.* 11(3):146-147.
- THOMPSON J.S., SCHAFER D.F., SCHAFER G.J., HODGSON P.E. 1985. Gamma-aminobutyric acid plasma levels and brain GABA binding in Eck fistula dogs. *J. Surg. Res.* 38:143-148.
- TORISU S., WASHIZU M., HASEGAWA D., ORIMA H. 2005. Brain magnetic resonance imaging characteristics in dogs and cats with congenital portosystemic shunts. *Vet Radiol Ultrasound*. 46:447-451.
- TRABER P.G., DALCANSO H. 1987. Electron microscopic evaluation of brain edema in

- rabbits with galactosamine induced fulminant hepatic failure: ultrastructure and integrity of the blood-brain-barrier: *Hepatology*. 7:1272-1277.
- TYLER J.W. 1990a. Hepatoencephalopathy. Part I: Clinical signs and diagnosis. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* 12:1069-1074.
- TYLER J.W. 1990b. Hepatoencephalopathy Part II: Pathophysiology and treatment. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* 12:1260-1270.
- VANGUNDY T.E., BOOTHE H.W., WOLF A. 1990. Results of surgical management of feline portosystemic shunts. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 16:55-59.
- Van Straten G., Leegwater P.A., de Vries M, van den Brom W.E., Rothuizen J. 2005. Inherited congenital extrahepatic portosystemic shunts in Cairn terriers. *J. Vet. Intern. Med.* 19:321-324.
- VOGT J.C., KRAHWINKEL JR D.J., BRIGHT R.M., DANIEL G.B., TOAL R.I., ROHRBACH B. 1996. Gradual occlusion of extrahepatic portosystemic shunts in dogs and cats using the ameroid constrictor. *Vet. Surg.* 25:495-502.
- VULGAMOTT J.C. 1985. Portosystemic shunts. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 15:229-242.
- WATSON P.J., HERRTAGE M.E. 1998. Medical management of congenital portosystemic shunts in 27 dogs –a retrospective study. *J. Small An. Practice.* 39:62-68.
- WEISSE C., SCHWARTZ K., STRONGER R. 2002. Transyugular coil embolization of an intrahepatic portosystemic Shunt in a cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 221(9):1287-1290.
- WEISSENBORN K. 1995. Pallidal lesion in patients with liver cirrosis: Clinical and MRI evaluation. *Metab. Brain Dis.*10:219-231.
- WHITING P.G., PETERSON S.L. 1995. Derivações/desvíos portossistêmicos. En: *Manual de Cirurgia de Pequenos Animais (2ª ed.)*, pp. 799-818. Ed. Slatter D. Ed. Manole Ltda, São Paulo.
- ZENEROLI M.L., VENTURINI I., STEFANELLI S., FARINA F., MIGLIOLI R.C., MINELLI E., AMEDEI R, FERRIERI A, AVALLONE R, BARALDI M. 1997. Antibacterial activity of rifaximin reduces the levels of benzodiazepine-like compounds in patients with liver cirrhosis. *Pharmacol Res.* 35(6): 557-560.
- ZIEVE L., OLSEN R.L. 1977. Can hepatic coma be caused by a reduction of brain noradrenalin or dopamine? *Gut.* 18:688-691.
- ZIEVE L. 1981. The mechanisms of hepatic coma. *Hepatology*.1:360-365.

