

# Uso del flumazenil en el tratamiento de la encefalopatía hepática secundaria a insuficiencia hepática aguda.

## Informe de dos casos

MANUEL DIAZ DE LEON-PONCE\*  
GUERING EID-LIDT\*\*  
JORGE A. CASTAÑO-GONZALEZ\*\*  
JOSE LUIS DESEAÑO-ESTUDILLO\*\*  
BARTOLO REYES\*\*

### Introducción

La encefalopatía hepática es un síndrome potencialmente reversible caracterizado por manifestaciones neuropsiquiátricas y metabólicas, secundarias a insuficiencia hepática o cortocircuitos portosistémicos. Las manifestaciones son inespecíficas, se presentan habitualmente en enfermos con insuficiencia hepática grave, pero también puede ocurrir en insuficiencia hepática moderada o leve.

La aparición de síntomas relacionados con el sistema nervioso central en pacientes con enfermedades del hígado es un signo de pronóstico grave. Los factores etiológicos que se han involucrado son muy variados y el curso clínico de cada paciente es impredecible en la mayoría de los casos.

Hay evidencia clínica y patológica que sugiere que la encefalopatía hepática no es una entidad homogénea, ya que refleja una combinación de trastornos metabólicos que varían en cada uno de los pacientes, por lo que se comprende que se hayan diseñado hasta la actualidad múltiples tratamientos. Esta diversidad en la terapéutica es una evidencia de la dificultad que existe en el tratamiento de este padecimiento.

Los pacientes con insuficiencia hepática aguda generalmente cursan con diverso grado de encefalopatía. La mortalidad alcanza 85 por ciento, generalmente por sepsis, hemorragia o encefalopatía aguda.<sup>1,2</sup> El propósito de este trabajo es describir dos casos en que se utilizó flumazenil por vía endovenosa, en pacientes con encefalopatía hepá-

tica secundaria a insuficiencia hepática grave de presentación aguda.

### Casos clínicos

#### Caso 1

Mujer de 26 años de edad, obesa, operadora de máquina para llenado de polvo de enjuague bucal; antecedentes de operación cesárea sin complicaciones, ni exposición a agentes hepatotóxicos. Fue intervenida quirúrgicamente por litiasis vesicular, bajo anestesia general balanceada con fentanil y halotano a 1.2 volúmenes por ciento. Seis días después de la intervención quirúrgica se presentaron astenia, adinamia, náusea, vómitos, tinte icterico y deterioro del estado de alerta. Ingresó a la Unidad de Cuidados Intensivos con un índice de Glasgow de 5, respuesta verbal no valorable por estar sujeta a ventilación mecánica, integridad de las funciones del tallo cerebral, ictericia, hipotonía generalizada, encefalopatía de grado III. La exploración física revela hígado palpable a 1.5 cm. bajo el reborde costal y datos clínico - radiológicos de derrame pleural izquierdo. Había datos clínicos y bioquímicos de insuficiencia hepática aguda rápidamente progresiva, de alteraciones de la coagulación sanguínea, así como de insuficiencia respiratoria. (Cuadro 1)

Se instituyó tratamiento con neomicina, 1 gr. arazon de un gramo cada 8 horas, por sonda nasogástrica, enemas evacuantes cada 8 horas, dexametasona, 8 mg cada 8 horas,

\* Académico numerario

Todos los autores: División de Medicina Aguda, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional, Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Av. Cuauhtémoc # 330, Col. Doctores, México, D. F.



## FLUMAZENIL EN ENCEFALOPATIA HEPATICA EVOLUCION NEUROLOGICA

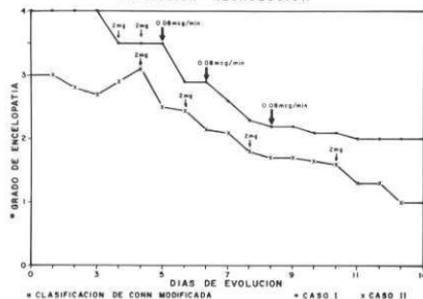


Fig. 1. Grado de encefalopatía antes, durante y después de la administración de flumazenil en las dos pacientes con encefalopatía hepática.

paroxística. La administración del medicamento ocasionó discreto incremento del voltaje de la actividad a los 25 segundos después de la aplicación, incremento en la frecuencia aproximadamente al cabo de un minuto, y desaparición de los periodos de supresión.

Se observó mejoría en el grado de encefalopatía de un grado IV hasta grado II y en la escala de Glasgow, de 6 puntos a su ingreso hasta 15 puntos (Cuadro I Figs. 1, 4, 5).

### Evolución

Se realizó biopsia hepática en el primer caso. El informe fue de tejido fibroadiposo sin mayores alteraciones. Ambas pacientes fueron dadas de alta por curación clínica y de laboratorio.

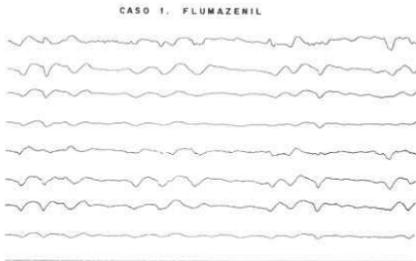


Fig. 2 Electroencefalograma antes de la administración de flumazenil, en el caso 1.

### CASO 1

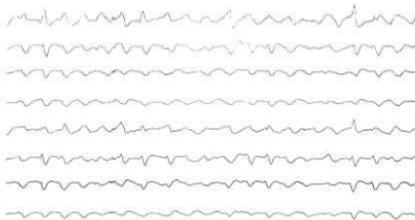


Fig. 3 Electroencefalograma después de la administración de flumazenil, en el caso 1.

### CASO 2

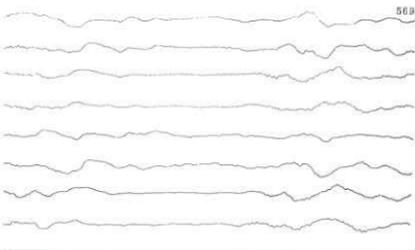


Fig. 4. Electroencefalograma antes de la administración del flumazenil, en el caso 2.

### CASO 2. FLUMAZENIL

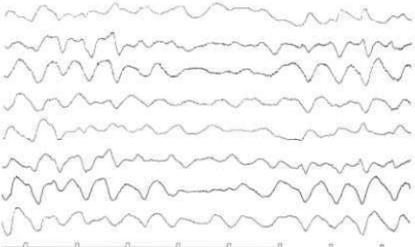


Fig. 5 Electroencefalograma después de la administración de flumazenil, en el caso 2.

## Discusión

Los mecanismos fisiopatológicos de la encefalopatía hepática no han sido bien precisados, aunque se han vertido diferentes hipótesis. La más ampliamente aceptada postula la participación del amonio, el que ocasiona depleción de la energía necesaria para la repolarización neuronal. También se plantea la posibilidad de una alteración en la relación entre los aminoácidos aromáticos y de cadena ramificada, la intervención de falsos neurotransmisores o mediadores como la octopamina y dopamina, como probables causas del síndrome.<sup>3</sup>

De acuerdo con observaciones experimentales, el sistema neurotransmisor con capacidad inhibitoria, constituido por el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y benzodiazepinas, intervendría en el desarrollo de la encefalopatía hepática. El aumento del tono GABA-érgico se explicaría por tres mecanismos; 1) aumento en la disponibilidad de agonistas de receptores GABA 2) mayor eficacia postsináptica del complejo formado por el GABA-benzodiazepina y los canales del cloro, 3) potencialización de la acción del ácido gamma-aminobutírico.<sup>4</sup> La activación del receptor GABA incrementa la permeabilidad de la membrana neuronal para el cloro, el cual ingresa al interior de la célula y ocasiona hiperpolarización de la membrana, fenómeno que sería la base de la neurotransmisión inhibitoria GABA-érgico. Los aumentos del tono de este sistema alteraría las funciones corticales y subcorticales del cerebro, al grado de perturbar el conocimiento y el control motor.<sup>5</sup> El receptor para benzodiazepina modula la eficacia del GABA, abriendo el canal del cloro. Estudios *in vitro* han demostrado aumento funcional del tono GABA-érgico en la encefalopatía hepática.<sup>5</sup>

Se administró flumazenil por vía intravenosa en los dos pacientes, como medida terapéutica adyuvante al tratamiento con neomicina y enemas, bajo los fundamentos teóricos enunciados anteriormente. En los dos pacientes se observó mejoría clínica y electroencefalográfica con el tratamiento instituido.

Se ha demostrado la utilidad del flumazenil en el tratamiento de otros pacientes intoxicados con

benzodiazepinas.<sup>6</sup> En la literatura se ha informado de un caso de aplicación de flumazenil en una paciente con insuficiencia hepática grave aguda por sobredosis de acetaminofeno, sin que se hayan obtenido resultados satisfactorios.<sup>7</sup>

Entre los efectos secundarios del flumazenil se describen principalmente convulsiones y taquicardia ventricular. Las dos pacientes que aquí se describen mostraron taquicardia sinusal durante la administración del medicamento que no ameritó tratamiento.<sup>8</sup>

## Referencias

1. Andraca FA, de Hoyos GA, Uribe EM. Encefalopatía hepática. Patogenia y diagnóstico. Rev Gastroenterol Mex 1988;53:279-289.
2. Conn HO, Lieberthal MM. The hepatic coma syndrome and lactulose. Baltimore: Williams and Wilkins, Co. 1979:169-188.
3. Cervera SJ. Insuficiencia hepática fulminante. En Díaz de León PM Medicina crítica. México: Limusa 1990:241-256.
4. Gammal SH, Jones EA. Encefalopatía hepática. En: Rutgi VK (ed) Clínicas Médicas de Norteamérica México: Interamericana. 1989:857-881.
5. Bassett MI, Mullen KD, Skolnick P, Jones EA. Amelioration of hepatic encephalopathy by pharmacologic antagonism of the gaba-benzodiazepine receptor complex in a rabbit model of fulminant hepatic failure. Gastroenterology 1987;93:1069-1077.
6. Hojer J, Baehrendtz S. The effect of flumazenil in the management of self-induced benzodiazepine poisoning. Acta Med Scand 1988;224:357-365.
7. Sutherland LR, Minuk GY. Flumazenil and hepatic failure. Ann Intern Med 1988;108:158-159.
8. Marchant B, Wray R, Leach A, Nama M. Flumazenil causing convulsions and ventricular tachycardia. Br Med J 1989; 299: 860.

Esta investigación se realizó con ayuda del Laboratorio de la Unidad de Cuidados Intensivos, y con la colaboración de los Servicios de Electroencefalografía y Radiología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "Siglo XXI". Instituto Mexicano del Seguro Social.