

Aspectos clínicos y electroencefalográficos de encefalopatía hepática en pediatría.

Juan Luis Moya Vilches¹, Karina Tirado González².

ABSTRACT

Hepatic Encephalopathy (HE) is one of the most important clinical features during the assessment of pediatric patients diagnosed with hepatic dysfunction. Its relevance stands for children undergoing acute liver failure (ALF), as well as for patients suffering from chronic liver disease. HE has been recognized as a cardinal prognostic factor in this group of patients, strongly related to morbidity and mortality.

During the last years, diverse classification systems have tried to establish a correlation between clinical HE and the electroencephalographic findings in patients with diagnosis of liver failure. As a result, the prognostic significance of clinical HE has been “passed on” to the EEG, putting great efforts into finding a prognostic EEG pattern. Nevertheless, no solid evidence has emerged, and the current recommendation is that clinical decisions should not depend solely on the EEG.

Through this document, we have conducted a review of the available literature, starting with a description of HE as a clinical concept, which is followed by a depiction of the EEG role in encephalopathy and coma; just to conclude with the analysis of EEG features in HE. This review has reassured our perception of

the EEG as a useful tool, which by no means contraindicates liver transplant, since the etiology of liver failure remains the most relevant prognostic factor to consider before discarding a therapy that could prove lifesaving for these children.

Keywords: *Hepatic encephalopathy, acute liver failure, chronic liver disease, hepatopathy, electroencephalogram, prognosis.*

RESUMEN

La encefalopatía hepática (EH) constituye una entidad clínica de gran importancia en la evaluación del paciente pediátrico con diagnóstico de disfunción hepática, tanto en el caso de una falla aguda como en una hepatopatía crónica. Históricamente, se ha reconocido como un factor determinante en el pronóstico de estos pacientes, debido a su relación con la morbi-mortalidad asociada al cuadro de base.

En los últimos años, se han creado diversas clasificaciones que buscan establecer una correlación entre la EH clínica y los hallazgos observados en el electroencefalograma (EEG) de los pacientes con falla hepática. Como resultado, se ha intentado extender el eventual significado pronóstico de la encefalopatía hacia determinados patrones electroencefalográficos. Sin embargo, hasta la fecha no se ha conseguido evidencia sólida que permita tomar decisiones basadas exclusivamente en el resultado del EEG.

A través del presente documento, hemos querido realizar una revisión de la literatura disponible, partiendo desde el concepto de EH, para

1. Neurólogo Pediátrico, Hospital de Niños Dr. Luis Calvo Mackenna. Profesor Asistente, Universidad de Chile.

2. Neuróloga Pediátrica, Hospital de Niños Dr. Luis Calvo Mackenna. Profesora Adjunta, Universidad de Chile.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido: 07-12-2018. Aceptado: 26-12-2018.

luego abordar el rol del EEG en encefalopatía y coma; y, finalmente, describir las características específicas del estudio electroencefalográfico en EH. Esta revisión nos ha permitido refirmar el concepto de que el EEG por sí solo no representa contraindicación alguna para realizar un trasplante, ya que la causa de la falla hepática sigue siendo el principal factor pronóstico para considerar antes de descartar una terapia capaz de salvar la vida de un niño.

Palabras clave: Encefalopatía hepática, falla hepática aguda, disfunción hepática crónica, hepatopatía, electroencefalograma, pronóstico

INTRODUCCIÓN Y GENERALIDADES

La encefalopatía hepática se define, en términos generales, como un trastorno del sistema nervioso central debido a disfunción hepática. Esta descripción, la más aceptada, comprende un amplio espectro de manifestaciones neuropsiquiátricas, las que pueden estar presentes en el contexto de una falla hepática aguda o de una disfunción crónica. En este contexto, el concepto de *encefalopatía* es habitualmente vinculado con el compromiso conductual, cognitivo o de conciencia secundario a hepatopatía, pero -como veremos más adelante- no se restringe exclusivamente a este ámbito (1). Aunque su trascendencia como marcador de mal pronóstico es conocida, el valor pronóstico depende de factores adicionales; de hecho, la literatura disponible es disímil en establecer su relevancia en pacientes con falla aguda, comparada con la disfunción crónica. Es en este último grupo donde su importancia cuenta con una evidencia de mayor solidez (2).

La **falla hepática aguda**, si bien se origina en el hígado, suele presentarse en forma de enfermedad multisistémica, con afectación severa de la función hepática (INR mayor a 1,5, o actividad de protrombina menor al 50%). Se manifiesta en relación con necrosis hepatocelular, en un hígado sin enfermedad crónica reconocida, y puede o no acompañarse de encefalopatía

hepática (3). Por otro lado, la **disfunción hepática crónica** alude a un escenario distinto, en el que se presenta un hígado crónicamente afectado, que usualmente da lugar a cirrosis y/o colestasia al avanzar el proceso. Esta disfunción puede mantenerse compensada o entrar en una fase de descompensación, la que puede dar cuenta de una activación del daño hepático (con parámetros bioquímicos o histológicos de necrosis hepatocelular, apoptosis o inflamación). Mientras la población pediátrica es más vulnerable a los efectos nutricionales de la disfunción crónica (i.e. hipoalbuminemia), la encefalopatía secundaria a hepatopatía crónica es menos común en niños que en adultos (4).

Las diversas presentaciones clínicas suelen acompañarse de alteraciones en exámenes o parámetros complementarios. El estudio electroencefalográfico exhibe particular relevancia, pues sus hallazgos se han intentado correlacionar con lo observado en la clínica a través de múltiples escalas de evaluación. En esta revisión, haremos una breve introducción basada en los conceptos generales de encefalopatía, para luego realizar una caracterización de la importancia del electroencefalograma (EEG) como parte del estudio.

MARCADORES BIOQUÍMICOS Y ENCEFALOPATÍA

El marcador bioquímico históricamente asociado a la encefalopatía es el **amonio**, metabolito responsable de variadas acciones excitatorias e inhibitorias mediadas por neurotransmisores. Su acumulación afecta directamente los procesos de metabolismo energético celular: inhibe la oxidación de la glucosa, estimula la glicolisis, altera la función mitocondrial y los sistemas transportadores de la célula. A pesar de que un amonio elevado implica riesgo de edema cerebral, y que valores elevados de amonemia pueden incluso requerir diálisis, sus valores absolutos no han conseguido ser relacionados con grados de compromiso encefalopático (5).

Por otro lado, la **glutamina** es otra de las sustancias que ha intentado vincularse con la severidad de la encefalopatía, sin éxito. Aunque existe un aumento documentado de la concentración y síntesis de la glutamina cerebral, su incremento no se ha correlacionado con el grado de edema o de encefalopatía. Se ha propuesto un rol como molécula señal, que antecede a un aumento de flujo cerebral en pacientes con falla hepática. Otras alternativas postuladas como posibles mecanismos de injuria mediados por glutamina, incluyen su acción osmolar o su transaminación a alfa-cetoglutarato (agente neurotóxico) (6).

Un marcador que ha adquirido importancia en los últimos estudios dedicados a encefalopatía hepática, es el **ácido láctico**. Existiría un aumento de la concentración y síntesis de lactato cerebral, elevación que podría correlacionarse con el grado de compromiso neurológico. Para efectos prácticos, sus valores se han relacionado principalmente con edema cerebral. En estudios *in vitro*, los astrocitos expuestos a lactato en cultivos presentan importante edema, aunque este hallazgo no ha podido ser replicado de manera sistemática (6).

Los progresos en el conocimiento genético han generado nueva evidencia, que sugiere que la falla hepática aguda altera la **expresión de genes** que codifican proteínas astrocitarias. Esto representa una revolución en nuestro concepto de su fisiopatología, pues la alteración esencial se encontraría presente en las propias células gliales, y no dependería directamente de la concentración de metabolitos. Entre los genes candidatos, varios de ellos codifican productos con roles importantes para el funcionamiento celular, incluyendo proteínas estructurales, transportadores de neurotransmisores aminoácidos, y proteínas receptoras (2).

CLÍNICA DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

En la actualidad, se establece que hay cuatro

áreas comprometidas en un paciente con encefalopatía hepática: nivel de conciencia, desempeño cognitivo, cambios en la personalidad, y manifestaciones neuromusculares. Como podemos apreciar, el espectro clínico es bastante amplio, y no se reduce exclusivamente a los cambios cuantitativos de la alerta o *awareness* del paciente en cuestión (7).

La evaluación clínica de este tipo de pacientes suele convertirse en un problema, por diversos motivos. En primer lugar, es complejo determinar cuando comienza; es muy difícil de valorar clínicamente, sobre todo en niños, pues las manifestaciones pueden variar; y, además, existen múltiples escalas de evaluación disponibles para tal efecto. Por lo demás, hasta la fecha no se han diseñado escalas “modificadas” o validadas para población infantil. Esto supone una dificultad añadida, sobre todo en aquellos pacientes con encefalopatía subclínica, “encubierta” o *covert encephalopathy* (término empleado frecuentemente en la literatura anglosajona) (1, 7).

La escala más utilizada para la valoración de estos pacientes es la de West Haven, detallada en la **Tabla 1**. Esta clasificación cuenta con una estructura relativamente simple, y goza de un carácter de “popularidad” en el mundo médico, en especial su versión simplificada (instrumento conciso, ideal para su uso en rondas clínicas). No obstante, constituye una evaluación semicuantitativa de funciones cerebrales complejas, difícil de interpretar en manos de evaluadores inexpertos. Esta limitación ha generado las mayores críticas a su uso generalizado, pues no deja de ser una escala subjetiva, susceptible de variabilidad, incluso entre “expertos” en el tema (7).

Una alternativa diseñada para resolver este problema particular es la clasificación HESA (*Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm*), que toma las fortalezas de West Haven y agrega parámetros objetivos (clínica combinada con test neuropsicológicos). Por desgracia,

Tabla 1. Estados de encefalopatía hepática de acuerdo a la escala West Haven.

Grado de Encefalopatía	Estado de conciencia	Funcionamiento Intelectual	Personalidad y Comportamiento	Alteraciones Neuromusculares
0 = Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
1 = Encefalopatía leve	Patrón de sueño invertido, Insomnio o hipersomnía	Compromiso de cálculos complejos, Span atencional corto	Euforia, Depresión, Irritabilidad	Temblor, Concentración alterada, Asterixis leve
2 = Encefalopatía moderada	Respuestas lentas, Letargia	Compromiso de cálculos simples, Pérdida de noción del tiempo	Cambios en la personalidad, Ansiedad, Apatía o Conductas Inapropiadas	Asterixis moderada a severa, Habla dificultosa, Reflejos hiperactivos, Ataxia
3 = Encefalopatía severa	Somnolencia/ estupor, Confusión	Incapacidad de realizar cálculos, Pérdida de noción de espacio	Conductas inexplicables, Paranoia, Rabia/Ira	Clonus/Rigidez, Nistagmo, Babinski
4 = Coma	Estupor, Inconsciencia	Sin funciones	Ninguna	Coma, Pupilas Dilatadas, Opistótonos

este tipo de pruebas neuropsicológicas deben ser validadas y estandarizadas, además de requerir la aplicación de un evaluador entrenado. Algunos de los ítems valorados incluyen orientación témporoespacial y situacional, control mental, aprendizaje de listas, cómputo de información, span de dígitos, habilidad visuoespacial, y escalas de depresión/ansiedad. Esto la convierte en un instrumento más confiable que West Haven, pero aún más difícil de usar en la práctica (7).

También se han creado escalas orientadas al tamizaje o *screening* inicial del grado de encefalopatía, siendo una de las más conocidas el cuestionario CHESS (*Clinical Hepatic Encephalopathy Staging Scale*). Es una opción más sencilla de usar y, como buena herramienta de detección, no requiere entrenamiento previo. Sin embargo, como podría suponerse, sus ventajas de aplicabilidad implican desventajas en la precisión diagnóstica: reconoce la encefalo-

patía, pero no discrimina grados de severidad. En añadidura, su utilización en niños no ha sido validada hasta el momento (7).

ELECTROENCEFALOGRAMA EN EL PACIENTE ENCEFALOPÁTICO O EN COMA

En relación con el paciente encefalopático o en coma, existe muy poca evidencia construida sobre parámetros objetivos en población pediátrica. Muchos estudios apoyan la alta incidencia de estado epiléptico no convulsivo en pacientes críticos; sin embargo, las cifras precisas en población pediátrica son desconocidas. La sensibilidad y especificidad del electroencefalograma varían ampliamente según los estudios (43 a 100%), debido a la alta variabilidad inter e intra observador (bajo índice de Kappa). Esta variabilidad ha sido parcialmente solventada mediante métodos semiobjetivos, como el análisis espectral de EEG (estudio con análisis computacional de distribución de las frecuen-

cias, más sensible que el convencional). El análisis digital por regiones es el que ha aportado mayor sensibilidad a la fecha, detectando incluso condiciones subclínicas. No obstante, su aplicación práctica sigue siendo limitada, debido a los recursos tecnológicos y humanos que implica su implementación (8).

A pesar de ello, existen algunos consensos mínimos respecto de las alteraciones electroencefalográficas observadas en encefalopatías de distintos orígenes. En encefalopatías leves, se aprecia un enlentecimiento del ritmo dominante posterior (o *ritmo alfa*) que usualmente se observa en vigilia. El ritmo alfa (actividad entre 8 y 13 Hz) es reemplazado gradualmente por ritmos theta (4 a 7,5 Hz) y delta (menos de 4 Hz), y la proporción de actividad lenta theta o delta determina el grado de encefalopatía (8). Esto es difícil de consignar en niños pequeños, pues el ritmo alfa como tal sólo es exigible después de los 36 meses de vida.

Un hallazgo recurrente en estadios severos de encefalopatía es la presencia de actividad en rango delta, usualmente de mayor amplitud, e irregular en algunos casos. Esto es habitualmente conocido como “delta difuso”, “disfunción lenta generalizada” o “lentitud generalizada delta”, dependiendo de la fuente estudiada y del estilo del electroencefalografista informante. Dicha actividad es virtualmente indicativa de encefalopatía (9), pues el ritmo posterior en vigilia debe encontrarse en rango theta como mínimo a partir de los 5 meses de edad.

Una de las primeras clasificaciones estruc-

turadas de encefalopatía basada en el EEG, es aquella propuesta por Synek en 1988 (10) (Tabla 2). Aunque se enfocó exclusivamente en la encefalopatía posanoxia y postraumática, el estudio de Synek representa un punto de inflexión, a partir del cual se han desarrollado la mayoría de las escalas creadas con posterioridad. Es importante señalar que el trabajo de Synek ya describe sólo dos patrones invariablemente asociados a mal pronóstico: el patrón compatible con Grado 4 (estallido-supresión) y el concordante con Grado 5 (isoelectrico). El resto de los patrones, incluyendo el delta difuso, depende de otros condicionantes para tener alguna injerencia en la evolución clínica del paciente (10).

La clasificación del paciente en coma de Young et al, publicada en 1997 (11), es más intrincada que aquella de Synek, y no se limita a encefalopatías metabólicas, por lo que no la detallaremos en esta revisión. Pero es necesario enfatizar una “declaración de principios”, realizada por los autores respecto de su escala de evaluación. Ellos recalcan que los hallazgos clínicos y electroencefalográficos exhiben un valor predictivo limitado en pacientes con etiologías distintas a la anoxia, incluyendo aquellos casos de causa infecciosa o metabólica. Sugieren que, en causas potencialmente reversibles de encefalopatía, el EEG por sí solo puede ser insuficiente como marcador, independiente del patrón encontrado (11). Es decir, desde hace más de veinte años se tiene conocimiento de lo primordial de la etiología como un factor pronóstico más poderoso que la actividad eléctrica en sí misma.

Tabla 2. Sistema de clasificación electroencefalográfica de encefalopatía y coma de Synek (1988).

Grado de Encefalopatía	Patrón Electroencefalográfico
Grado 1	Actividad alfa conservada, con actividad theta intermitente
Grado 2	Predominio de actividad theta, con actividad delta intermitente
Grado 3	Predominio de actividad delta generalizada
Grado 4	Estallido-supresión
Grado 5	Actividad isoelectrica

Un esfuerzo también reconocido es aquel diseñado por Peter Kaplan en 2004 (**Tabla 3**), intentando establecer una clasificación dirigida específicamente a la encefalopatía de origen metabólico. La escala de Kaplan es más sencilla y acotada, susceptible de ser interpretada en base al análisis a ojo desnudo del EEG (**12**). Debe destacarse que esta escala busca homogeneizar los hallazgos electroencefalográficos dentro de una estructura amigable, pero no tiene como objetivo primario el establecer criterios pronósticos. Esto parece lógico, considerando que la clasificación pretende ser aplicada en encefalopatías metabólicas de cualquier origen, y no solamente en aquella secundaria a hepatopatía (**12**).

ELECTROENCEFALOGRAMA EN ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

El grupo de estudio italiano de Piero Amodio y sus colaboradores ha sido el más dedicado en la tarea de caracterizar los patrones del EEG con encefalopatía hepática como causa específica. Un trabajo inicial, desarrollado en 1999, presentó una escala bastante similar a la descrita por Kaplan en 2004 (**13**). El mismo equipo perfeccionó la anterior, y en 2014 formuló

una nueva clasificación, esta vez con 6 estadios diferentes (**14**) (**Tabla 4**). Esta nueva propuesta, más detallada y completa, supone también una dificultad, considerando que la clínica sólo reconoce 4 etapas; por ende, no debiere ser utilizada como un correlato invariable de los grados de encefalopatía clínica.

En esta última publicación, Amodio y Montagnese establecieron cierta relación entre los estadios del EEG y el pronóstico de los pacientes con encefalopatía hepática, aunque esta asociación cuenta con algunos puntos que merecen ser aclarados. En primer término, los *outcomes* medidos fueron la presencia de encefalopatía manifiesta u *overt* (no se incluyó encefalopatía *oculta*) y la mortalidad general (no sólo la asociada a transplante), con un *odds ratio* de 6,3 para aquellos pacientes en clasificación 2 a 3 en el electroencefalograma. En segundo lugar, el estudio fue realizado en pacientes adultos con daño hepático crónico y cirrosis, lo que limita su utilidad en población pediátrica y en falla hepática aguda. Por último, la clasificación fue confeccionada a partir de análisis espectral del EEG, técnica específica de disponibilidad reducida (**14**). Estos resultados no han conseguido ser trasladados al análisis visual

Tabla 3. Clasificación cualitativa de alteraciones electroencefalográficas en encefalopatía metabólica (Kaplan, 2004).

Puntaje	Descripción
0: EEG Normal	EEG bien estructurado, con ritmo de base posterior simétrico y estable, >8 y <13 Hz, dominante en regiones posteriores. Dicha actividad es de amplitud media (30-50 uV) y es reactiva a la apertura ocular. No se observan actividades lentas o signos irritativos.
1: EEG Normal-límite	Ritmo alfa inestable o suprimido, frecuentemente reemplazado por altas prevalencias de ritmo beta difuso.
2: Signos leves de encefalopatía	Ritmo alfa de baja frecuencia (8 Hz), interrumpido por ondas intermitentes en rango theta, en ambos hemisferios.
3: Características distintivas de encefalopatía	Actividad de fondo en rango theta, difusa en ambos hemisferios. Aparición intermitente de ondas de alto voltaje en rango delta.
4. Signos graves de encefalopatía	Desorganización severa del EEG, sin elementos fisiológicos. Actividad delta y theta asincrónica entre ambos hemisferios, con o sin ondas de morfología trifásica.

Tabla 4. Cambios electroencefalográficos en Encefalopatía Hepática (Amodio, 2014).

Etapa 1	Ritmo alfa de frecuencia normal (>8,5 Hz), interrumpido por ondas intermitentes en rango theta (4-8 Hz) en ambos hemisferios. Ondas theta son usualmente predominantes en lóbulo temporal, parietal y occipital, pero también pueden observarse en lóbulos frontales o de forma generalizada. Puede existir reactividad reducida a la apertura ocular.
Etapa 2	Actividad de base en rango theta (4-8 Hz), difusa en ambos hemisferios. Aparición intermitente de escasas ondas delta (<4 Hz), de alto voltaje. Reactividad al cierre ocular usualmente reducida o ausente. Posible aparición de actividad delta rítmica intermitente (IRDA) u ondas trifásicas.
Etapa 3	Severa desorganización del EEG, sin elementos normales. Ondas theta y delta asincrónicas difusas entre ambos hemisferios. Ondas trifásicas son habituales.
Etapa 4	Actividad delta arrítmica de alto voltaje.
Etapa 5	Actividad delta arrítmica, que disminuye en frecuencia y amplitud.
Etapa 6	EEG isoeléctrico (“plano”).

puro, propio de cualquier unidad de electroencefalografía.

Por otro lado, es importante retomar el aspecto de la etiología como elemento pronóstico. Los hallazgos electroencefalográficos propios del paciente en Cuidados Críticos son influenciados por múltiples variables; de hecho, parecen ser tremendamente dependientes de la causa. No es anecdótico el que muchos estudios hayan requerido excluir la variable etiológica para tener mayor validez. Esta necesidad ha llevado a que casi el 100% de los estudios pronósticos se encuentren basados en el coma posanóxico, cuya evolución en el EEG ha sido ampliamente caracterizada (15).

La influencia de la causa anóxica ha sido poco mencionada al momento de discutir las implicancias pronósticas del estudio neurofisiológico. Un ejemplo elocuente de la preminencia que tiene la etiología por sobre un patrón específico, es el valor pronóstico del llamado “coma alfa” (actividad generalizada continua en rango alfa, sin gradiente fisiológico y sin reactividad ante la apertura ocular). Este tipo de coma electroencefalográfico ha sido frecuentemente asociado a un mal pronóstico

neuroológico; empero, esta noción cambia al analizar causa por causa. Ciertamente, es un patrón de mal pronóstico posanoxia (88% de mortalidad) y posterior a un stroke (90%). Si el origen es una encefalopatía tóxico-metabólica potencialmente reversible, esta mortalidad baja a un mucho menos amenazante 8% (16). Esta diferenciación pronóstica entre la encefalopatía hipóxico-isquémica y la tóxico-metabólica como extremos de un amplio espectro de severidad ha sido reafirmada en estudios consecutivos (17).

Es más: la evidencia reciente ha apartado el coma alfa como determinante de mala evolución, incluso en coma posanóxico. Hasta la fecha, sólo existen dos elementos del EEG que tienen verdadero valor pronóstico en coma (18):

a) La **continuidad del trazado**, determinada por los períodos de actividad eléctrica cerebral con un voltaje mayor a 10 o 20 microvoltios. Los trazados continuos parecen asociar un mejor pronóstico, independiente de la frecuencia del ritmo de base (es decir, incluyendo aquellos con delta o theta difuso). Como contraparte, aquellos trazados con estallido-supresión o severamente

hipovoltados (es decir, discontinuos) suelen acarrear un mal pronóstico.

- b) La **reactividad del trazado**, definida como cambios en la actividad de base al experimentar estímulos externos (táctiles, sensoriales o nociceptivos) o internos (movimientos anormales, despertares, entre otros). Los registros no reactivos ante la estimulación han mostrado un peor pronóstico funcional.

Un estudio cardinal realizado por la Dra. Jeannette Hofmeijer y su equipo de Twente (Países Bajos), que analizó factores clínicos y electroencefalográficos en una muestra de 227 adultos en coma posanoxia, mostró sólo tres patrones eléctricos relacionados a un mal *outcome* (definido como mortalidad o morbilidad severa). Dichos patrones fueron: a) inactividad electrocerebral o trazado isoelectrico, b) supresión generalizada de voltaje (menor a 20 microvoltios), y c) estallido-supresión, observados a las 24 horas de evolución (19). Incluso este último patrón, históricamente asociado a anoxia -pero también posible en causas tóxicas o farmacológicas- fue predictivo sólo cuando cumplía con una tendencia, denominada *estallido-supresión con estallidos idénticos* (20). Ello implica la presencia de estallidos estereotipados y permanentes, reflejo de una actividad neuronal carente de regulaciones subcorticales, y proveniente de neuronas gravemente dañadas. Por su parte, el trazado continuo a las 12 horas, sin importar la frecuencia, ha sido coherente con un mejor pronóstico (18, 19).

La reactividad, que no fue un aspecto abordado en detalle por Hofmeijer et al, ha sido mencionada por destacados grupos de estudio, como el de Rosetti y Kaplan, que plantea una alta correlación entre ausencia de reactividad y mortalidad o falta de recuperación del coma (21). Debe recalarse que el delta difuso no ha asomado entre los elementos ominosos en los trabajos ya mencionados, aunque los estudios disponibles se han basado en población adulta y hasta ahora no han sido replicados en niños.

ELECTROENCEFALOGRAMA Y TRASPLANTE HEPÁTICO

La evidencia referente al EEG en encefalopatía hepática y trasplante es contradictoria. Un estudio de 2014 señala que la pérdida de actividad normal en el EEG se observó en el 100% de aquellos pacientes pediátricos fallecidos; sin embargo, también fue pesquisada en el 50% de aquellos que sobrevivieron sin necesidad de trasplante (22). Otro estudio más reciente, realizado por Press et al, y basado en análisis espectral del EEG, mostró un *outcome* claramente favorable en aquellos pacientes con encefalopatía grados 0 a 2; en aquellos con grado 3 y 4, hubo resultados favorables en un 50% al menos (23). En ninguno de los estudios descritos se utilizó la encefalopatía como factor para decidir la indicación de trasplante.

La ISHEN (*International Society for the study of Hepatic Encephalopathy and Nitrogen metabolism*) publicó sus últimas guías orientadas al estudio neurofisiológico de la encefalopatía hepática en el año 2009, y hasta la fecha no se han modificado las recomendaciones efectuadas en dicha guía. El estudio es enfático en señalar que “el EEG puede no entregar información para excluir pacientes de la indicación de trasplante, pues se ha descrito recuperación completa del EEG en pacientes con falla hepática aguda, incluso en casos no trasplantados con EEG plano”. De hecho, la ausencia de actividad eléctrica no da pruebas de la existencia de edema cerebral severo, ni de déficit de tronco encefálico”. Nuevamente, la sugerencia se enfoca en la causa, pues se plantea la exclusión de trasplante solo en aquellos pacientes con lesiones encefálicas conocidas (es decir, detectables en la neuroimagen) que comprometan su pronóstico de morbilidad (24). En otras palabras, si se desea tener nociones del pronóstico, la neuroimagen puede aportar información mucho más sensible.

Por otro lado, las guías de trasplante de 2014

son claras en las contraindicaciones, y ninguna de ellas alude a la encefalopatía clínica o electroencefalográfica. Las sugerencias para descartar trasplante incluyen: carcinoma hepatocelular de rápida progresión, compromiso tumoral extrahepático generalizado (con algunas excepciones), infección sistémica descontrolada, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, enfermedad mitocondrial multisistémica severa (no toda patología mitocondrial), e hipertensión portopulmonar severa refractaria a terapia (25).

Se ha intentado diferenciar entre la falla aguda y la crónica, pero, aun así, el trasplante no parece depender del grado de encefalopatía. En el caso de la disfunción crónica con cirrosis hepática, se ha popularizado el uso de la escala PELD (*Pediatric End-Stage Liver Disease*), basado en cinco determinantes: bilirrubinemia, albuminemia, INR, presencia de falla en el crecimiento, y edad (menor o mayor de 1 año). Los factores más fuertemente asociados a mortalidad en espera de trasplante, fueron la edad inferior a 1 año y la falla en el crecimiento (definida como peso o talla inferiores a 2 desviaciones estándar)(26). Otros eventos, tales como ascitis, hemorragia digestiva o encefalopatía, no mejoraron la capacidad predictora. La mortalidad parece depender mayormente de la gravedad basal de la hepatopatía: es decir, el estado del paciente “al ingreso” (26, 27).

Las implicancias de la encefalopatía en falla hepática aguda en niños tampoco son conocidas. Aunque la recuperación espontánea con hígado *nativo* es mayor en pacientes sin encefalopatía, también existen casos con resultado de muerte en dicho grupo. Por otra parte, aquellos con encefalopatía hepática severa (mayor o igual a 3) exhiben una mortalidad influenciada por factores añadidos: suelen ser considerados “demasiado graves para trasplantarse”, o simplemente no sobreviven el tiempo suficiente en espera de un órgano. De hecho, algunos pacientes con encefalopatía progresiva pueden presentar regresión de ésta, y no ha sido posible distinguir

a aquellos que sobrevivirán sin trasplante, de aquellos en que el reemplazo del órgano es una terapia capaz de salvar vidas (27).

CONCLUSIONES

La falla hepática es un cuadro frecuente en unidades de pacientes críticos pediátricos, en su presentación aguda y como descompensación de una disfunción crónica existente. La encefalopatía hepática es un elemento clínico de gran relevancia en este grupo de pacientes; no obstante, todavía presenta grandes desafíos clínicos y fisiopatológicos en la población pediátrica. En particular, la electroencefalografía se encuentra en pañales como factor pronóstico, y aún nos encontramos al debe en el desarrollo de guías clínicas para su aplicación en Pediatría.

La evidencia actual sugiere que la encefalopatía clínica o electroencefalográfica no constituye un factor pronóstico capaz de determinar el éxito de un trasplante. Por ende, no representa una contraindicación formal para trasplante hepático, aun en casos severos. El trasplante hepático ha sido un tremendo avance en el tratamiento de la falla hepática, salvando un importante número de vidas, y no debiera ser retrasado en base a patrones determinados en el EEG. Como suele ocurrir en Neurología, en Pediatría y en Medicina General, la causa parece ser el principal elemento a considerar para tomar decisiones delicadas en pacientes tan complejos como los mencionados en esta revisión.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Blei AT, Córdoba B, The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Hepatic Encephalopathy: Practice Guidelines. *Am J Gastroenterol*. 2001 Jul;96(7):1968-76.
2. Wijndicks EF. Hepatic Encephalopathy. *N Engl J Med*. 2016 Oct 27;375(17):1660-1670.

3. Devictor D, Tissieres P, Durand P, et al. Acute liver failure in neonates, infants and children. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011 Dec;5(6):717-29.
4. Angulo P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med*. 2002; 346:1221-1231.
5. Jayakumar AR, Norenberg MD. Hyperammonemia in Hepatic Encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol*. 2018 Sep;8(3):272-280.
6. Aldridge DR, Tranah EJ, Shawcross DL. Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy: Role of Ammonia and Systemic Inflammation. *J Clin Exp Hepatol*. 2015 Mar;5(Suppl 1): S7–S20.
7. Sakamoto M, Perry W, Hilsabeck RC, et al. Assessment and usefulness of clinical scales for semiquantification of overt hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis*. 2012 Feb;16(1):27-42.
8. Nabi E, Bajaj JS. Useful tests for hepatic encephalopathy in clinical practice. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014 Jan; 16(1):362.
9. Amodio P. The Electroencephalogram in Hepatic Encephalopathy. En: Mullen KD, Prakash RK. *Hepatic Encephalopathy* (1st Ed). Springer Science + Business Media, Nueva York, Estados Unidos de América, 2012. Pp. 113-121.
10. Synek VM. EEG abnormality grades and subdivisions of prognostic importance in traumatic and anoxic coma in adults. *Clin Electroencephalogr*. 1988 Jul; 19(3):160-6.
11. Young GB, McLachlan RS, Kreeft JH, Demelo JD. An electroencephalographic classification for coma. *Can J Neurol Sci*. 1997 Nov; 24(4):320-5.
12. Kaplan PW. The EEG in metabolic encephalopathy and coma. *J Clin Neurophysiol*. 2004 Sep-Oct; 21(5):307-18.
13. Amodio P, Marchetti P, Del Piccolo F, et al. Spectral versus visual EEG analysis in mild hepatic encephalopathy. *Clin Neurophysiol*. 1999 Aug; 110(8):1334-44.
14. Amodio P, Montagnese S. Clinical Neurophysiology of Hepatic Encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol*. 2015 Mar; 5(Suppl 1): S60–S68.
15. Abend NS, Chapman KE, Gallentine WB, et al. Electroencephalographic Monitoring in the Pediatric Intensive Care Unit. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013 Mar; 13(3):330. doi: 10.1007/s11910-012-0330-3.
16. Kaplan PW1, Genoud D, Ho TW, Jallon P. Etiology, neurologic correlations, and prognosis in alpha coma. *Clin Neurophysiol*. 1999 Feb; 110(2):205-13.
17. Koubeissi MZ, Azar NJ, Kaplan PW. EEG in Encephalopathy and Coma. En: Koubeissi MZ, Azar NJ (Eds.). *Epilepsy Board Review: A Comprehensive Guide* (1st Ed). Springer Science + Business Media, Nueva York, Estados Unidos de América, 2017. Pp. 127-138.
18. Hofmeijer J, Beernink TMJ, Bosch FH, et al. Early EEG contributes to multimodal outcome prediction of postanoxic coma. *Neurology*. 2015 Jul 14; 85(2):137–143.
19. Hofmeijer J, van Putten MJ. EEG in postanoxic coma: Prognostic and diagnostic value. *Clin Neurophysiol*. 2016 Apr; 127(4):2047-55.
20. Hofmeijer J, Tjepkema-Cloostermans MC, van Putten MJ. Burst-suppression with identical bursts: a distinct EEG pattern with poor outcome in postanoxic coma. *Clin Neurophysiol*. 2014 May; 125(5):947-54.
21. Juan E, Kaplan PW, Oddo M, Rossetti AO. EEG as an Indicator of Cerebral Functioning in Postanoxic Coma. *J Clin Neurophysiol*. 2015 Dec; 32(6):465-71.
22. Hussain E, Grimason M, Goldstein J, et al. EEG abnormalities are associated with increased risk of transplant or poor outcome in children with acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Apr; 58(4):449-56.
23. Press CA, Morgan L, Mills M, et al. Spectral Electroencephalogram Analysis for the Evaluation of Encephalopathy Grade in Children with Acute Liver Failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2017 Jan; 18(1):64-72.
24. Guerit JM, Amantini A, Fischer C, et al.

- Neurophysiological investigations of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int.* 2009 Jul; 29(6):789-96
25. Capone K, Amirikian K, Azzam RK. Pediatric Liver Transplantation: An Update for the Pediatrician. *Pediatr Ann.* 2016 Dec 1; 45(12):e439-e445.
26. Barshes NR, Lee TC, Udell IW, et al. *Liver Transplantation* 2006; 12:475-480.
27. Ng VL, Li R, Loomes KM, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016 Sep; 63(3):357-364.