

TEMA: Metabolismo de Aminoácidos.

TÍTULO: Encefalopatía hepática

CONTENIDOS.

1.- La Encefalopatía hepática.

- a) Toxicidad del amoníaco.
- b) Causas de la encefalopatía hepática (coma hepático).
- c) Mecanismo de la toxicidad de amoníaco.
- c) Factores que contribuyen al establecimiento de la encefalopatía hepática.

OBJETIVOS DEL TEMA:

1.- Interpretar el papel biológico de la ureogénesis para el organismo humano, precisando su localización y los orígenes del amoníaco, así como las consecuencias metabólicas y clínicas de la incapacidad hepática para desarrollar este proceso.

2.- Interpretar las concentraciones normales de bilirrubina en sangre como resultado del proceso normal de su formación y metabolismo y relacionar la presencia de íctero con alteraciones de estos procesos en diferentes localizaciones.

Objetivos de la 2da actividad:

1.- Interpretar los signos y síntomas de la encefalopatía-hepática.

CONTENIDOS.

1.- La Encefalopatía hepática.

- a) Toxicidad del amoníaco.
- b) Causas de la encefalopatía hepática (coma hepático).
- c) Mecanismo de la toxicidad de amoníaco.
- c) Factores que contribuyen al establecimiento de la encefalopatía hepática.

DESARROLLO DEL TEMA:

La toxicidad del amoníaco

El amoníaco se forma a partir de la desaminación de los aminoácidos o de otros compuestos nitrogenados, como son los nucleótidos. También se forma en el intestino a partir de las enzimas bacterianas intestinales sobre compuestos nitrogenados. Como el amoníaco traspasa libremente las membranas, puede ingresar en el organismo. Una vez dentro el amoníaco se elimina como vimos anteriormente. Sin embargo ocurre que el amoníaco puede acumularse o bien por una excesiva entrada por vía portal por alguna obstrucción intestinal o por una insuficiencia hepática que altera el funcionamiento de los procesos que ocurren en el hígado y entre ellos el proceso de la ureogénesis (proceso que detoxifica al amoníaco).

La imposibilidad de eliminar el amoníaco o de convertirlo en urea, una de sus vías de eliminación más importantes, produce serios trastornos en el organismo, sobre todo por que afecta el sistema nervioso central.

La Encefalopatía Hepática (o coma hepático).

Cuando el hígado se encuentra alterado, casi todos los procesos que en él ocurren funcionan defectuosamente; esto ocurre en los pacientes con una afección hepática aguda o crónica (las hepatitis y cirrosis, entre otras). Entre los procesos que se afectan están la ureogénesis y la síntesis de la glutamina. Debido a esto el amoníaco se acumula y ocasiona un síndrome que se caracteriza por trastornos variables de la conciencia, desde un leve letargo hasta una pérdida total de la conciencia, llegando a presentarse un coma más o menos profundo. La personalidad cambia, los pacientes están eufóricos o deprimidos; se encuentran irritables, ansiosos o pierden el interés por las personas y cosas. Además como signos físicos visibles tienen un olor característico en el aliento, un olor dulzón, como a manzana y cuando extienden los brazos se observa en las manos un temblor aleteante característico, llamado asterix. Estos signos anteriores son característicos del síndrome de la encefalopatía hepática.

Los valores normales en sangre del amoníaco, la amonemia, son menores de  $8,8 \mu\text{M/L}$  ( $150 \mu\text{g/dL}$ ) y en los pacientes graves la hiperamonemia puede alcanzar valores de  $29 \mu\text{M/L}$  ( $500 \mu\text{g/dL}$ ).

#### Mecanismo de la toxicidad del amoníaco

El amoníaco afecta al sistema nervioso central de 2 maneras:

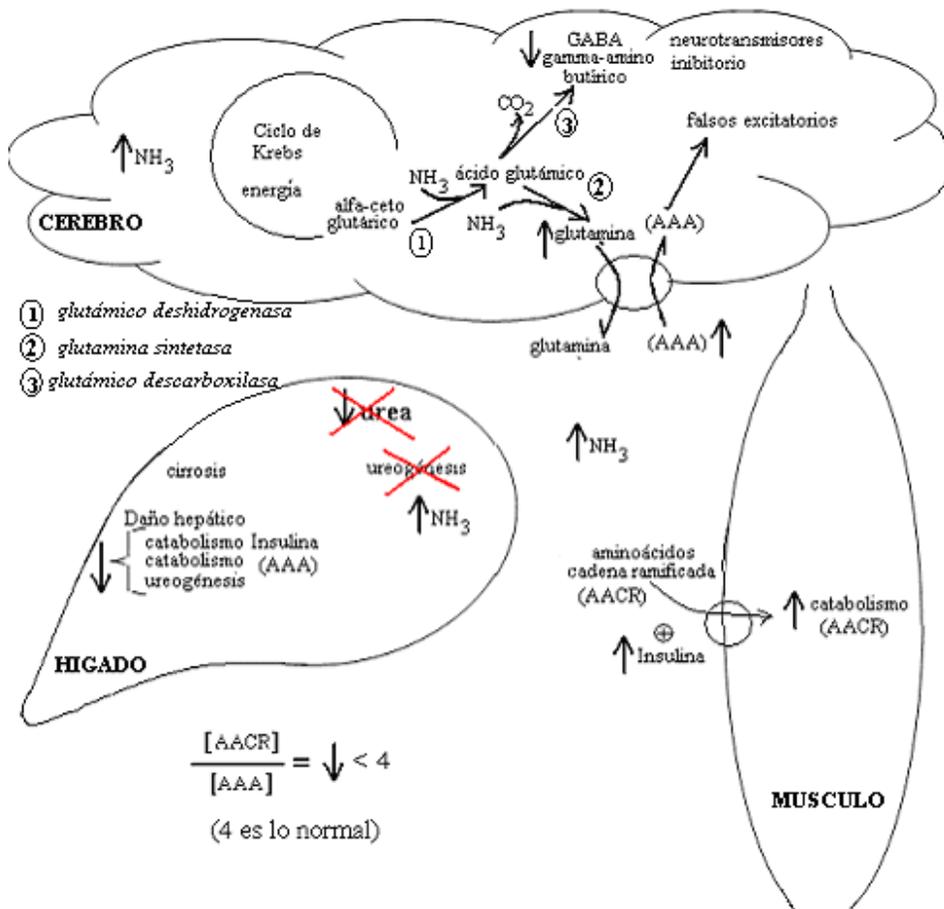
- a) Sobre su metabolismo energético.
- b) Sobre el metabolismo de los neurotransmisores.

#### a) Sobre su metabolismo energético.

El sistema encéfalo consume normalmente el 25% del total del  $\text{O}_2$  que necesita el organismo humano en reposo. Como recordaremos, el sustrato que este órgano utiliza en condiciones normales es la glucosa que sigue la vía de la glucólisis aerobia para rendir energía. La etapa final de la glucólisis aerobia es la respiración celular (ciclo de Krebs, cadena transportadora de electrones y fosforilación oxidativa). Es a nivel del ciclo de Krebs en donde el amoníaco interfiere con el metabolismo energético del sistema nervioso central.

Según observamos en la siguiente figura (Fig.1), a nivel del cerebro, uno de los metabolitos intermediarios de este ciclo es el ácido  $\alpha$ -ceto-glutárico. Cuando el amoníaco se encuentra elevado, la reacción catalizada por la glutámico deshidrogenasa, que es reversible como ya vimos, invierte su acción y a partir del amoníaco y el  $\alpha$ -ceto-glutárico forma ácido glutámico.

Fig. 1



Como las concentraciones de amoníaco elevadas activan a la glutamina sintetasa, el ácido glutámico se transforma en glutamina. Estas dos reacciones van depletando al ciclo de Krebs de sus metabolitos lo que hace que disminuya la producción de energía para el cerebro. Esto explica en parte los signos que se observan del letargo y el coma..

b) Sobre el metabolismo de los neurotransmisores.

La otra vía fisiológica de utilización del ácido glutámico en el cerebro es su descarboxilación para formar el ácido  $\gamma$ -amino-butírico (GABA), que es un neurotransmisor inhibitorio. Éste no se forma en las concentraciones adecuadas ya que el ácido glutámico se encuentra disminuido por que se transforma en glutamina y ésta abandona el cerebro para formar parte del ciclo de la glutamina y descargar, por así decirlo, el amoníaco en el riñón.

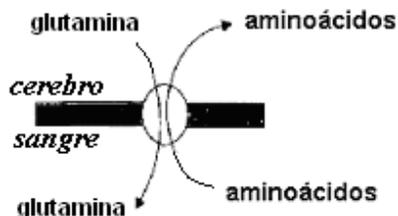
Además de la insuficiencia del GABA, neurotransmisor inhibitorio, se va a formar un exceso de neurotransmisores excitatorios como veremos a continuación.

Intervención de la relación sanguínea entre los aminoácidos de cadena ramificada (AA) con los aminoácidos aromáticos (AAA).

$[AA] / [AAA]$ .

Esta relación, que normalmente es de 4, va a influir en la entrada de estos aminoácidos al sistema nervioso central. Recordar que los AA son la valina, leucina, isoleucina y los AAA son la fenilalanina, tirosina, el triptofano. Ambos grupos de aminoácidos utilizan, para entrar al

cerebro, el mismo transportador, y al entrar uno de ellos es intercambiado por una glutamina que sale.



El metabolismo del hígado y el músculo contribuyen a la alteración en el metabolismo de los neurotransmisores en la encefalopatía hepática (Fig.1).

En el hígado además de la alteración de la ureogénesis se encuentran disminuidos:

- 1.- El catabolismo de los AAA aromáticos, que al no degradarse, hace que estos aumenten en sangre y
- 2.- el catabolismo de la insulina también está disminuido. Como la insulina hace que aumente la entrada en el músculo de los AACR y es en este órgano donde ellos se degradan, la consecuencia es que su concentración disminuya en sangre.

$$\frac{[AACR]}{[AAA]} < 4 \quad \begin{array}{l} \text{(Su degradación aumentada en el músculo.)} \\ \text{(Su degradación disminuida en el hígado.)} \end{array}$$

Si observamos de nuevo la figura 1 vemos que al cerebro va a entrar una mayor concentración de AAA impulsada esta entrada por la salida de grandes cantidades de glutamina. Estos AAA se van a transformar en falsos neurotransmisores excitatorios. Como ya vimos que el neurotransmisor inhibitorio estaba disminuido, esto puede explicar los signos de excitación que tienen estos pacientes.

#### Resumen de la toxicidad del amoníaco en la encefalopatía hepática.

- a) Síntesis elevada de glutamina en el encéfalo con la consiguiente disminución de la síntesis de GABA, neurotransmisor inhibitorio.
- b) Disminución de la relación AACR/AAA en sangre debido a una disminución de la degradación de los AAA en el hígado y aumentada degradación de los AACR en el músculo.
- c) Aumento de la entrada de AAA en el cerebro y su transformación en neurotransmisores excitatorios.

#### Factores que pueden contribuir al establecimiento del coma hepático.

El exceso de proteínas en la dieta, las infecciones, el estreñimiento y las hemorragias gastrointestinales pueden contribuir al establecimiento de la encefalopatía hepática en pacientes con disfunciones hepáticas pues pueden producirse mayores cantidades de amoníaco en el intestino debido al metabolismo de las bacterias intestinales. También la ingestión, a partir de la dieta, de ácidos grasos de cadena corta, pues estos pueden afectar las membranas del sistema nervioso y como consecuencias un deficiente establecimiento de las sinápsis.

Muchos medicamentos se metabolizan y detoxifican en el hígado y esto hace que al estar este órgano afectado los medicamentos permanezcan en sangre un mayor tiempo de lo debido. Entre

estos medicamentos se encuentran los barbitúricos y la clorpromazina. Otro factor que afecta el metabolismo de los medicamentos por el hígado es el alcohol, que además en exceso es uno de los causantes de la cirrosis.

Preguntas de comprobación:

- 1.- Diga a que se debe la hiperamonemia del enfermo hepático.
- 2.- Diga brevemente a que se debe que el metabolismo energético del encéfalo se altere en la encefalopatía hepática.
- 3.- Describa brevemente cuales son las alteraciones del metabolismo de los neurotransmisores en el SNC en la encefalopatía hepática.