



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

**“PREVALENCIA DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA
EN PACIENTES CIRRÓTICOS POR VIRUS DE HEPATITIS C EN
UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN:

MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A:

DR. LUIS EDUARDO ZAMORA NAVA

TUTOR:

DR. ALDO TORRE DELGADILLO

Departamento de Gastroenterología



MÉXICO, D.F.

AGOSTO 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

**“PREVALENCIA DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA EN PACIENTES CIRRÓTICOS
POR VIRUS DE HEPATITIS C EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN:

MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A:

DR. LUIS EDUARDO ZAMORA NAVA

DR. ALDO TORRE DELGADILLO
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE
GASTROENTEROLOGÍA INCMNSZ

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ
JEFE DE ENSEÑANZA INCMNSZ

DR. ALFONSO GULÍAS HERRERO
COORDINADOR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA INCMNSZ

MÉXICO, D.F.

AGOSTO 2007

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por ser mi ejemplo en la vida y por el amor y apoyo inagotable que siempre me han brindado.

A Mayrén y Karina por su invaluable apoyo y cariño.

A mi esposa América por la dicha de conocerla y sobre todo por su amor, paciencia y apoyo incondicional.

A mis profesores y tutor por su apoyo y enseñanza.

ÍNDICE

Contenidos	Página
I. Marco Teórico.....	1
A. Antecedentes históricos.....	1
B. Encefalopatía Hepática.....	2
1. Definición.....	2
2. Nomenclatura y clasificación.....	2
3. Manifestaciones y evolución clínica.....	4
C. Encefalopatía Hepática Mínima.....	8
1. Definición.....	8
2. Prevalencia.....	8
3. Diagnóstico.....	9
4. Pronóstico.....	10
D. Fisiopatología.....	14
II. Justificación.....	18
III. Definición del problema.....	19
IV. Objetivos.....	20
V. Material y Método.....	21
VI. Resultados.....	30
VII. Discusión.....	34
VIII. Conclusiones.....	37
IX. Anexo.....	38
X. Bibliografía.....	42

I. MARCO TEÓRICO

A. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Es tal vez el concepto de Hipócrates (460-370 a.C.) hace aproximadamente 2500 años atrás, al citar “aquellos que enferman del *flegma* son tranquilos, pero quienes enferman de la *bilis* son vociferosos”, la primera asociación entre la enfermedad hepática y la disfunción cerebral¹.

En 1877 Eck describió los efectos de la anastomosis portocaval en perros (fístula de Eck), los cuales al ser alimentados con carne presentaban pérdida de la coordinación, estupor y coma, “intoxicación por carne”.

En 1879 el médico alemán Frerichs fue el primero en atribuir las alteraciones neurológicas a cambios en la sangre (intoxicación) secundarios al cese en las funciones del hígado; asociación que fue parteaguas para que en la década de 1920, varios investigadores incluyendo el grupo de Pavlov, empezaran a relacionar las elevaciones en los niveles sanguíneos de amoníaco con los signos de “intoxicación por carne” en perros con derivaciones portocavales¹.

La era moderna en el estudio de la encefalopatía hepática (EH) empezó con los trabajos de Adams y Foley (1953) en su publicación “The neurological disorder associated with liver disease”, lugar en donde se describió por primera vez y de forma detallada la asterixis y otras alteraciones neurológicas asociadas a la enfermedad hepática².

Sherlock *et al.* en 1954 fue el primero en describir las características clínicas de la EH asociada a cirrosis hepática y derivaciones portosistémicas.

En 1957 Persons-Smith y cols., identificaron la presencia de anormalidades electroencefalográficas definidas en un grupo de pacientes con cirrosis que no tenían evidencia clínica de encefalopatía hepática.

En 1978 Ridders L, Jenko P, *et al.*, fueron los primeros en reportar la detección y prevalencia de la encefalopatía hepática subclínica.

B. ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

1. Definición

El término “encefalopatía” hace referencia a una reacción aguda no inflamatoria del cerebro a agentes nocivos, o a un empeoramiento de la función o estructura cerebral comparado con el estado previo³, sin embargo, en la actualidad el término no es del todo vigente debido a que en estudios recientes se ha conocido el papel de la inflamación en los procesos relacionados con el desarrollo de EH.

La EH es una entidad sindromática debida a anomalías cerebrales caracterizadas principalmente por manifestaciones neuropsiquiátricas y neurológicas que pueden variar en severidad desde una leve alteración en el estado mental hasta el coma, de naturaleza potencialmente reversible o progresiva, que se presentan en pacientes con cirrosis, insuficiencia hepática aguda, y derivaciones porto-sistémicas.

La EH es una de las complicaciones más frecuentes de la cirrosis hepática, presentándose aproximadamente 10 años posteriores al diagnóstico en un 60-80% de los pacientes. La sobrevida después del primer episodio de EH es aproximadamente 42% a un año y 23% a 3 años.

Generalmente el diagnóstico de EH no es difícil, sobre todo en aquellos pacientes que se presentan con datos clínicos característicos, o bien con factores desencadenantes, siendo en estos casos el examen neurológico el principal elemento para establecer el diagnóstico; sin embargo, el problema se presenta en el otro extremo del espectro clínico, es decir en los pacientes que no presentan datos clínicos francos de EH, haciendo difícil la transición entre normalidad y enfermedad.

2. Nomenclatura y clasificación

En 1998 el grupo de expertos en el 11º Congreso Mundial de Gastroenterología efectuado en Viena, establecieron las bases para la definición, nomenclatura, diagnóstico y clasificación de la EH⁴.

La nomenclatura propuesta para la EH la divide en tres tipos distintos de acuerdo al tipo de anomalía hepática, y a la duración y características de las manifestaciones neurológicas (Tabla 1).

Tabla 1. Nomenclatura propuesta para Encefalopatía Hepática

Tipo de EH	Nomenclatura	Subcategoría	Subdivisiones
A	Encefalopatía asociada con falla hepática aguda		
B	Encefalopatía asociada con derivación porto-sistémica y sin enfermedad hepatocelular intrínseca		
C	Encefalopatía asociada con cirrosis e hipertensión portal o derivación portosistémica.	Encefalopatía Hepática episódica	Precipitada Espontánea * Recurrente
		Encefalopatía hepática persistente	Leve Severa Dependiente de tratamiento
		Encefalopatía hepática mínima	

* Sin factores precipitantes reconocidos.

Convencionalmente la EH se clasifica de acuerdo a 4 estadios de severidad en base a la exploración física (Tabla 2), pero la ausencia de datos clínicos no excluye su diagnóstico. Los estadios 1-4 incluyen cambios en conciencia, función intelectual y conducta. La escala de coma de Glasgow es útil para pacientes en estadios 2-4.

Tabla 2. Criterios de West Haven para graduación semicuantitativa del estado mental

Grado 1	Alteración sutil del estado de alerta Euforia o ansiedad Disminución en el tiempo de atención Alteración en la realización de sumas
Grado 2	Letargia o apatía Desorientación mínima de tiempo o lugar Cambios sutiles de la personalidad Conducta inapropiada Alteración en la realización de sustracciones
Grado 3	Somnolencia a semiestupor, pero respuesta a estímulo verbal Confusión Desorientación grave
Grado 4	Coma (falta de respuesta a estímulos verbales o nociceptivos)

Tabla tomada de: Ferenci P, Lockwood a, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei A et al. Hepatic Encephalopathy-Definition, Nomenclature, Diagnosis, and Quantification: Final Report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35:716-721.

3. Manifestaciones y evolución clínica

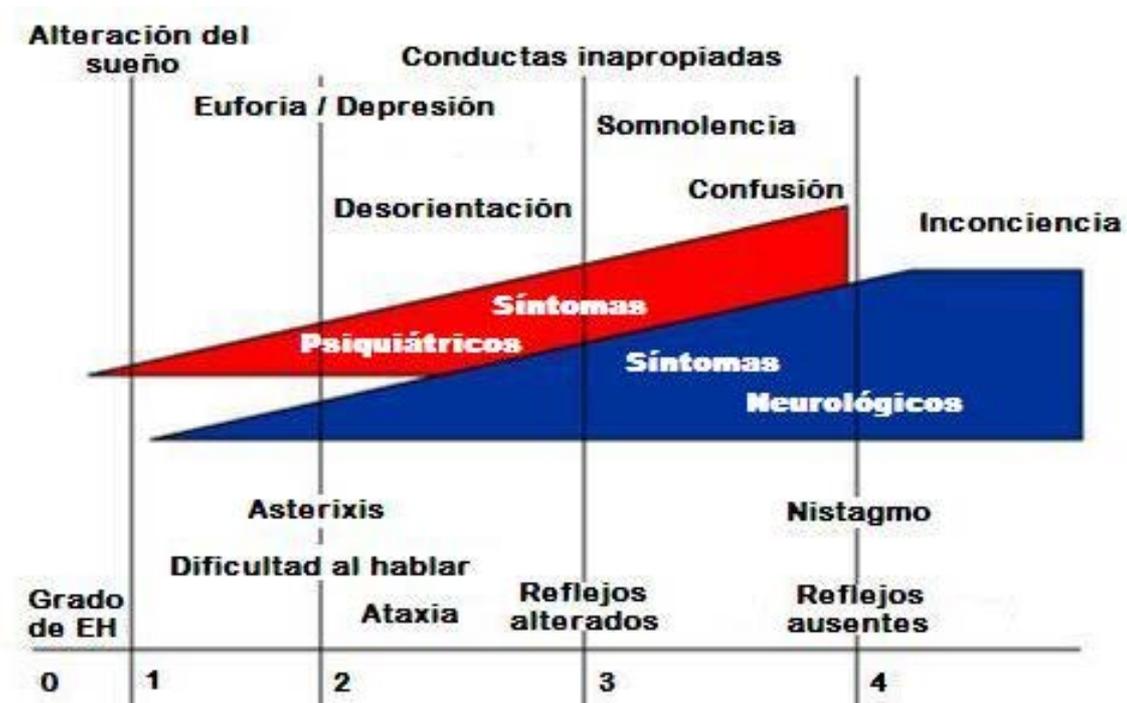
Clínicamente la encefalopatía hepática se manifiesta como un síndrome neuropsiquiátrico que comprende un amplio espectro de alteraciones mentales y motoras. Los cambios en el estado mental van desde una disfunción cognitiva sutil a un coma severo, que son usualmente graduados de acuerdo a los criterios de West Haven.

Los pacientes con EH generalmente presentan datos clínicos compatibles con hepatopatía crónica avanzada como son el llamado habitus y facies cirrótica (de *Chvostek*) caracterizadas por el escaso desarrollo piloso en barba, axilas, abdomen y pubis, que en los varones adquiere distribución ginecoide, ginecomastia, hipotrofia muscular y caquexia que contrastan con el aumento del perímetro abdominal en caso de presentar ascitis.

Otros datos clínicos son el tinte icterico, *foetor hepaticus*, eritema palmar, edema, telangiectasias aracniformes o lineales en frente, regiones malares, dorso de la nariz, cuello y parte superior del tórax. Si bien estos datos clínicos orientan en el diagnóstico, algunos de éstos se encuentran ausentes en pacientes previamente sanos, como es el caso de los que presentan falla hepática fulminante, ya que su desarrollo requiere un periodo relativamente largo de insuficiencia hepática.

En la EH las alteraciones en el patrón del sueño (insomnio/hipersomnias) son comunes, y típicamente preceden a la instauración de los signos neurológicos francos (Figura 1).

Figura 1. Evolución clínica de la EH



Modificado de Ferenci P. Clinical manifestations and diagnosis of hepatic encephalopathy. www.uptodate.com 2007

Las manifestaciones de la EH clínicamente manifiesta están relacionadas con el estado mental (desde alteraciones prácticamente imperceptibles hasta el coma), cambios neuromusculares (asterixis, hiperreflexia, hipomimia), así como modificaciones en la conducta y comportamiento (Tabla 3).

Tabla 3. Clasificación y grados de EH

Grado I	Euforia o depresión, confusión leve, voz monótona y/o alteraciones en el patrón de sueño. Asterixis \pm .
Grado II	Letargia y/o confusión. Asterixis, ondas trifásicas en el EEG.
Grado III	Confusión severa, lenguaje incoherente, semi-estupor pero responde al hablarle. Asterixis, ondas trifásicas en el EEG.
Grado IV	Coma, en etapas iniciales responde con el estímulo doloroso. Actividad delta en el EEG

En caso de EH persistente, las manifestaciones clínicas pueden comprender el desarrollo de demencia, parkinsonismo (bradicinesia, rigidez de predominio simétrico), mielopatía hepática que se presenta como paraparesia espástica con signos de involucro piramidal, sin afección sensitiva en la mayoría de los casos. En muy raras ocasiones los pacientes con EH llegan a presentar signos neurológicos focales, siendo uno de los principales la hemiplejía.

De acuerdo a las manifestaciones neurológicas, frecuencia y duración de los cuadros de EH en un mismo paciente se pueden presentar las siguientes posibilidades⁴:

- EH *episódica*, la cual de acuerdo al DSM-IV corresponde a un cuadro de “Delirium debido a una condición médica general”, que en este caso es la disfunción hepática. A su vez, este tipo de EH se puede dividir en episodios precipitados o espontáneos, de acuerdo a si se tiene o no factor precipitante reconocido (Tabla 4).
El término EH recurrente se emplea cuando ocurren 2 episodios de EH en un año.
- EH *persistente*, incluye los déficit cognitivos que impactan negativamente en el funcionamiento social y laboral, además de los déficit no cognitivos como las

alteraciones extrapiramidales y desórdenes del sueño.

De acuerdo al grado de afección en la autonomía del paciente este tipo de EH se subdivide en leve (grado 1) y severa (grados 2 a 4); y en tratamiento-dependiente si los síntomas de EH se presentan inmediatamente después de suspendido el tratamiento.

- EH *mínima*, pacientes que clínicamente no presentan datos de EH pero que por medio de estudios especiales se diagnostican alteraciones neuropsiquiátricas y neurofisiológicas.

Tabla 4. Factores precipitantes de EH

Etiología	Factor precipitante
Aumento de productos nitrogenados	Hemorragia de tubo digestivo Ingesta de dietas altamente proteicas Hiperazoemia/uremia Constipación
Disminución en la excreción de amoníaco	Insuficiencia renal Constipación
Desequilibrio hidroelectrolítico	Hipovolemia, alcalosis, hipoxia, hiponatremia, hipo/hiperkalemia
Otras	Drogas (diuréticos, benzodiazepinas, opioides, sedantes, etc.) Infección Cirugía Realización de derivaciones portosistémicas Ácidos grasos de cadena corta Agudización de la insuficiencia hepática previa
Desconocida	Sin documentarse factor precipitante hasta en 20 a 30% de los casos de EH

C. ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA (EHM)

1. Definición

La cirrosis hepática frecuentemente se asocia a una gran variedad de anormalidades neuropsiquiátricas, sin embargo, la ausencia de datos clínicos no excluye la presencia de las mismas, siendo necesario el empleo de pruebas neuropsicológicas para el diagnóstico de formas tempranas de EH, es decir de encefalopatía hepática mínima (EHM)⁵. Por lo anterior, la EHM define a individuos con cirrosis que no tienen hallazgos clínicos de EH, sin embargo, presentan alteraciones psicométricas, neurofisiológicas y de neuroimagen.

Previamente a esta entidad se le habían asignado diversos términos, entre los que se encuentran encefalopatía hepática subclínica, encefalopatía hepática latente, encefalopatía hepática temprana, encefalopatía hepática grado 0, estableciéndose el término de *mínima* por el grupo de expertos reunidos en el 11º Congreso Mundial de Gastroenterología celebrado en Viena.

Actualmente se ha propuesto el término de “Encefalopatía Hepática de bajo grado” en lugar del de EHM, debido a que ofrece la posibilidad de clasificar a la EH como un proceso continuo y progresivo, siendo hasta cierto punto más realista y útil que las definiciones previas⁶.

2. Prevalencia

La prevalencia de la EHM en pacientes cirróticos varía desde un 20 a 84%^{7,8}, este rango tan amplio es debido a diferencias tanto en la definición del término, métodos diagnósticos, tipo de pacientes estudiados y variables sociodemográficas. En pacientes cirróticos con estadios Child A la prevalencia es baja (menor al 15%), mientras que en aquellos con Child B/C puede ser hasta del 50%, sin embargo existen estudios^{7,9,10} en los que la EHM no se correlacionó con el estadio clínico de Child-Pugh. Otros factores que se han visto relacionados con EHM son la edad, etiología alcohólica, derivaciones porto-sistémicas quirúrgicas o transyugulares, episodios previos de EH y presencia de várices esofágicas.

3. Diagnóstico

Diversos estudios han tratado de diagnosticar y caracterizar el perfil de la encefalopatía hepática mínima, siendo un hallazgo común la declinación en la elaboración de pruebas relacionadas con la atención, movimientos motores finos, capacidad auditiva, velocidad psicomotora y capacidad para procesamiento de datos, respetándose las habilidades intelectuales generales, lo que sugiere involucro de estructuras subcorticales¹¹.

Debido a que los pacientes con EHM presentan menor calidad de vida y capacidad laboral, varios autores sugieren la búsqueda intencionada de esta patología en todo paciente cirrótico, no obstante faltan estudios clínicos adecuados que demuestren el beneficio del diagnóstico y tratamiento tempranos; además, debido a que no se cuenta con una prueba diagnóstica que sea considerada “estándar de oro”, actualmente existe controversia sobre qué pacientes deben ser evaluados, sugiriéndose individualizar la aplicación de las pruebas diagnósticas a aquellos pacientes en los que se espere un impacto en la calidad de vida¹² (Tabla 5).

Tabla 5. Pacientes con cirrosis y/o derivaciones porto-sistémicas que deben ser evaluados en búsqueda de EHM

- Pacientes en riesgo de accidentes
 - a) Conductores activos
 - b) Riesgos laborales

 - Pacientes que presentan síntomas cognitivos
 - a) Actividades psicomotoras: *“Tengo dificultad para hacer trabajos manuales...”*
 - b) Disminución en la atención: *“Estoy confundido...”*
 - c) Disminución de la memoria: *“Olvido con frecuencia...”*

 - Pacientes con disminución en la actividad laboral referida por familiares o colegas
-

Los criterios de West Haven son ampliamente aplicados para valorar el estado mental en caso de EH clínicamente manifiesta, sin embargo no son lo suficientemente detallados para permitir una fácil distinción de pacientes con EHM. En esta población de pacientes la

valoración del estado mental se limita únicamente a determinar el estado neuropsiquiátrico, siendo necesario un abordaje más preciso y completo que incluya³:

- Preguntar por la presencia de cambios aunque sean sutiles en las actividades de la vida diaria, por ejemplo: apetito, sueño niveles de energía y actividad, y en general sobre la calidad de vida.
- Preguntar sobre cambios en el estado mental, por ejemplo: memoria, concentración, cognición y conciencia.
- Valoración del estado mental utilizado los criterios de West Haven, o bien, otros sistemas como el Mini Mental.
- Exploración neurológica completa, poniendo particular atención en alteraciones motoras sutiles como hipomimia, disartria, incremento en el tono muscular, bradicinesia, disdiadococinesia, ataxia, hiperreflexia, alteración en los reflejos posturales, y movimientos anormales como el temblor aleteante, particularmente asterixis. La presencia de cambios sensoriales y/o hallazgos focales pueden sugerir diagnósticos alternativos o adicionales.
- Exclusión de alteraciones neurológicas concomitantes como hematoma subdural, encefalopatía de Wernicke, alteraciones metabólicas como las asociadas con diabetes, insuficiencia renal e intoxicación con drogas o alcohol.

En relación al perfil neuropsiquiátrico de la encefalopatía hepática mínima, existen diferentes métodos que pueden ser aplicados para su diagnóstico (Tabla 6).

Tabla 6. Métodos diagnósticos para EHM

- Evaluación neuropsicológica formal
- Baterías neuropsicológicas cortas (PHES o *Psychometric Hepatic Encephalopathy Score*)
- Pruebas computarizadas (Tiempo de reacción, frecuencia crítica de parpadeo o CFF por sus siglas en inglés *Critical Flicker Frequency*, etc.)
- Pruebas neurofisiológicas (EEG, EEG espectral, potenciales evocados)

Las anomalías funcionales y/o estructurales vistas en estudios como la tomografía por emisión de positrones, imágenes de resonancia magnética y espectroscopia por resonancia magnética, no son consideradas elementos diagnósticos para EHM.

Tabla modificada de Ortíz M, Jacas C, Córdoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol.* 2005;42:S45-S53.

Las pruebas neuropsicológicas formales son las mejores para demostrar déficit cognitivos y diagnosticar EHM, sin embargo su aplicación no se puede generalizar a toda la población debido a que son costosas, consumen una gran parte de tiempo, necesitan ser elaboradas por profesionales capacitados, además de ser subjetivas.

Las pruebas neuropsicológicas cortas, funcionan como herramientas de estudio y pruebas diagnósticas, que permiten conocer la función cognitiva y alteraciones neuropsicológicas de una forma fácil, rápida, económica, y sin necesidad de ser aplicadas por expertos, no obstante al igual que con las pruebas formales, los resultados son subjetivos y dependen de variables sociodemográficas (edad, nivel de estudios, nacionalidad, etc.). La mejor caracterizada de ellas es la batería de estudios denominada PHES (Weissenborn K, Schomerus H, et al. 2001) por sus siglas en inglés *Psychometric Hepatic Encephalopathy Score*, que consiste en la combinación de 5 pruebas psicométricas (papel-lápiz) que miden la velocidad y precisión psicomotora, percepción visual, orientación visuoespacial, construcción visual, concentración, atención y memoria¹³, pudiendo realizarse de forma completa en aproximadamente 20 minutos, con una sensibilidad y especificidad de 96 y 100% respectivamente en el diagnóstico de EH. Las pruebas incluidas en esta batería de estudios son: prueba de símbolos y números, prueba de conexión numérica tipo A y B, prueba del marcado seriado, y prueba de la línea quebrada (Apéndice 2). Fue en el 11°

Congreso Mundial de Gastroenterología (1998) donde se sugirió el empleo de por lo menos 2 de estas pruebas para realizar el diagnóstico de EHM.

En relación a las pruebas neurofisiológicas computarizadas, la mayoría de estas valora la velocidad y precisión del procesamiento mental (tiempo de reacción), así como también varios dominios cognitivos, ejemplos de estas pruebas son: la frecuencia crítica de luz oscilante, prueba del control inhibitorio, tiempo de reacción, etc. El uso de estas pruebas diagnósticas hasta cierto punto innovadoras, radica en su reproducibilidad, fácil aplicación, objetividad y no ser operador dependientes; no obstante, hacen falta mayor número de estudios en los que se compare su rendimiento diagnóstico.

El uso de la luz oscilante como prueba diagnóstica de EHM (Flicker) se ha analizado en varios estudios clínicos,^{7,14,15} donde se compara con pruebas psicométricas (PHES) y neurofisiológicas, encontrándose en ambos casos concordancia en el diagnóstico de EHM, concluyéndose que es una prueba sensible, simple y reproducible para su diagnóstico.

Las bases fisiopatológicas para el uso de la prueba de la luz oscilante en pacientes cirróticos radica en que las células gliales retinianas (células de *Müller*), exhiben características morfológicas similares a las observadas en los astrocitos Alzheimer tipo II (la llamada *retinopatía hepática*), esta gliopatía retiniana es por tanto un marcador de gliopatía cerebral en la EH.

Las pruebas neurofisiológicas estudian la actividad eléctrica cerebral ya sea en forma de ondas (electroencefalografía), o bien como patrones discretos de activación neuronal (potenciales evocados, estimulación magnética transcraneal)¹². La principal ventaja de este tipo de estudios radican en su objetividad, sus resultados no se modifican con la repetición, ni dependen de variables como la edad, sexo o escolaridad. Dentro de estos estudios se encuentran el electroencefalograma (EEG), el EEG espectral (analizado por una computadora), los potenciales evocados sensitivos visuales, o cognitivos (P300).

Si bien los estudios de imagenología no son considerados diagnósticos para EH, existen hallazgos que sugieren su presencia como el incremento en la concentración de glutamina/glutamato y disminución de inositol/colina a nivel de corteza visual, sustancia blanca de regiones occipital, parietal y ganglios basales, demostrado por espectroscopía por resonancia magnética; o bien la disminución en la captación de glucosa principalmente en el cíngulo, corteza frontolateral y parietooccipital observada por medio de tomografía por

emisión de positrones, hallazgos que se correlacionan con el grado de EH o EHM.

En la actualidad no hay un consenso de cómo debe diagnosticarse la EHM, sin embargo, existen varios requisitos que deben cumplirse para establecer el diagnóstico:

- Confirmación de enfermedad que puede causar EHM (cirrosis y/o derivaciones porto-sistémicas)
- Estado mental normal en el examen clínico
- Documentación de daño neurológico por medio de:
 - a) Estudio neuropsicológico formal
 - b) Batería de estudios neuropsicológicos cortos
 - c) Pruebas computarizadas
 - d) Pruebas neurofisiológicas
- Exclusión de otras alteraciones que puedan ocasionar daño neurológico

4. Pronóstico

Dado que por definición el grado de conciencia no está alterado, el impacto clínico de la EHM es difícil de juzgar, no obstante esta entidad clínica puede condicionar disminución en la capacidad laboral y calidad de vida, además de ser un factor predictor para progresión a EH clínicamente manifiesta, observándose en un estudio que los pacientes que presentaron EHM tuvieron un riesgo de progresión a EH clínicamente manifiesta de aproximadamente 56% a 3 años, comparado con sólo el 8% en quienes no se presentó¹⁶.

Es probable también que la EHM sea un marcador de falla hepática avanzada ya que se asocia a una sobrevida menor, especialmente en pacientes con altas concentraciones de amoníaco venoso después de una carga oral con glutamina¹⁷.

D. FISIOPATOLOGÍA

Hasta el momento actual se desconoce el factor patogénico de la EH, y a pesar de que muchos factores han sido implicados como el amoníaco y neurotoxinas intestinales, manganeso, sistema benzodiazepina-GABA, respuesta inflamatoria y sistema hemodinámico de autorregulación cerebral, actualmente se piensa que la EH es consecuencia de una alteración multiorgánica con repercusión a nivel de la comunicación interneuronal cerebral, producida por alteraciones en los astrocitos.

La base celular de la mayoría de los cambios que ocurren en la EH se encuentra a nivel del astrocito (Tabla 7), célula que constituye aproximadamente una tercera parte del volumen cortical cerebral, siendo la única célula cerebral capaz de metabolizar el amoníaco.¹⁸

Tabla 7. Efectos del amoníaco en la función cerebral

Efectos electrofisiológicos

- Efectos en el potencial postsináptico inhibitorio (PPI)
- Efectos en la neurotransmisión a través de glutamato (postsináptica)

Efectos en el metabolismo cerebral

- Inhibición de la α -cetoglutarato deshidrogenasa

Efectos en la función de los astrocitos

- Disminución en la expresión del transportador de glutamato GLT-1
- Aumento en la expresión del “receptor periférico tipo benzodiazepina”
- Astrocitosis Alzheimer tipo II

Efectos en el sistema neurotransmisor de glutamato

- Efectos postsinápticos directos
- Alteración en el transporte de glutamato neurona-astrocito
- Inhibición de la captura de glutamato
- Alteración en los receptores de glutamato

Efectos mediados por la producción de glutamina a nivel cerebral

- Edema cerebral citotóxico
-

-
- Aumento en la captura de aminoácidos aromáticos

Otros efectos

- Estimulación de la captura de L-arginina, expresión de la óxido nítrico sintasa (ONS).

Hazell A, Betterworth R. Hepatic Encephalopathy: An Update of Pathophysiologic Mechanisms.

Existen diversas teorías que tratan de explicar la fisiopatología de la EH, de todas ellas la mejor caracterizada es la del amoníaco (Figura 1)

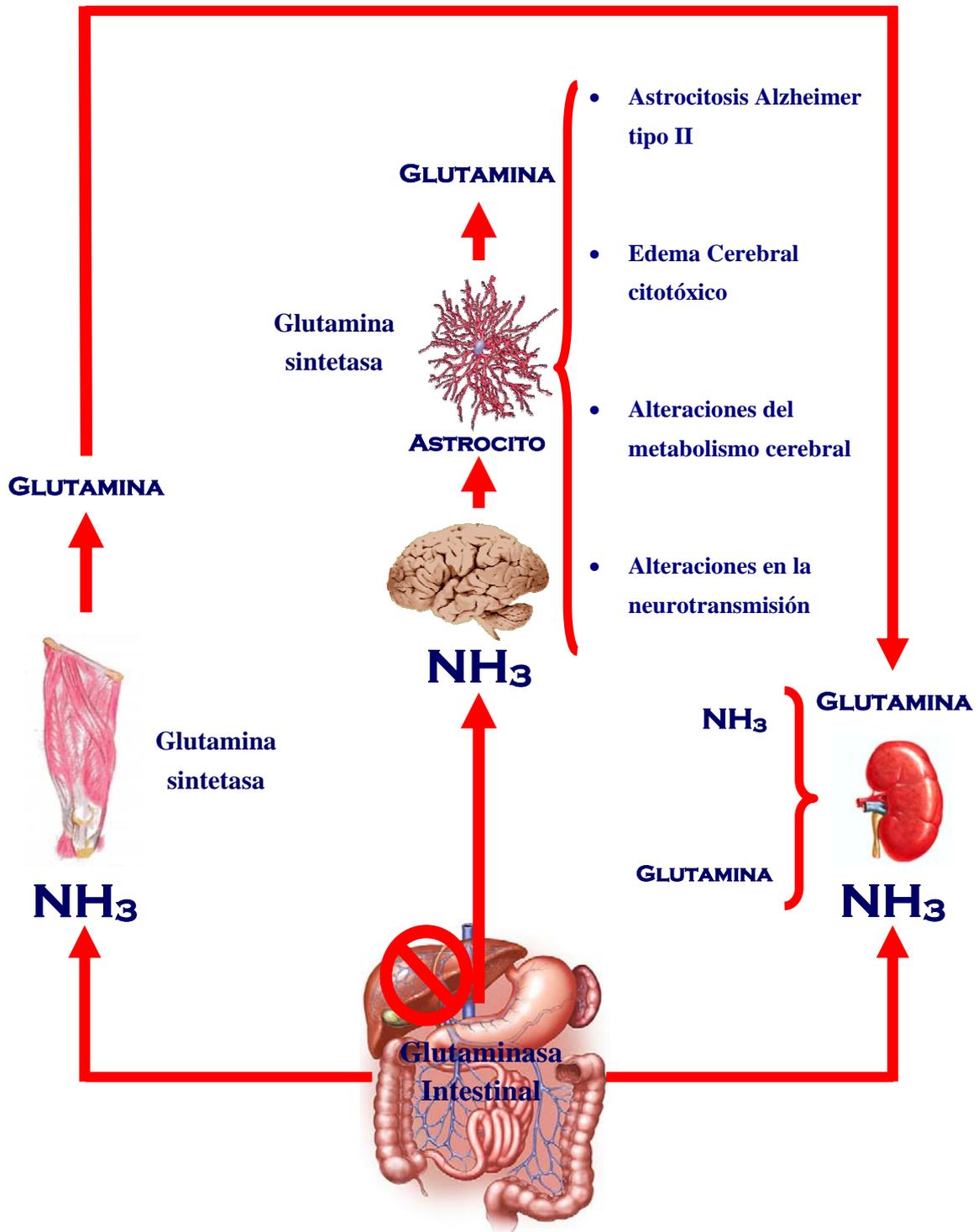
El amoníaco es producido principalmente a nivel del tubo digestivo por efecto de la glutaminasa intestinal sobre la glutamina, produciéndose glutamato y amoníaco (NH_3), así como también por la flora bacteriana intestinal. En condiciones normales las concentraciones elevadas de amoníaco a nivel de la circulación portal son eficientemente depuradas por el hígado, siendo más del 90% metabolizado en su totalidad, de aquí que la mayoría de los factores que ocasionan EH en un paciente cirrótico incrementan la concentración de amoníaco sanguíneo.

En individuos sanos el músculo juega un papel importante en el metabolismo del amoníaco, ya que por acción de la glutamina sintetasa se reducen los niveles plasmáticos de amoníaco, con incremento secundario de glutamina. Por consiguiente, la reducción de la masa muscular en pacientes cirróticos se asocia a un menor metabolismo de amoníaco y glutamina, condicionando la aparición de EH.

En relación al papel renal en el metabolismo del amoníaco, se ha visto que las células renales expresan tanto la enzima glutaminasa, como la glutamina sintetasa, por lo que el riñón es un órgano generador y detoxificador de amoníaco.

A nivel del sistema nervioso central son los astrocitos las únicas células que metabolizan el amoníaco debido a que expresan la enzima glutamina sintetasa, sin embargo, la actividad de esta enzima no se incrementa en casos de hiperamonemia, quedando el sistema nervioso central vulnerable a los efectos adversos de esta sustancia.

Figura 1. Metabolismo del amoníaco



Es conocido en la actualidad que los niveles sanguíneos de amoníaco venoso o arterial no se correlacionan de manera precisa con la presencia y grado de EH, por lo que algunos autores sugieren el uso de la presión parcial de amoníaco (pNH_3) y de preferencia arterial debido a que es esta la forma que pasa libremente a través de la barrera hematoencefálica. Por otra parte, la baja correlación entre los niveles séricos de amoníaco y el grado de EH puede ser explicada por el incremento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica en pacientes cirróticos, encontrándose en un estudio con PET que la concentración de amoníaco en el SNC es considerablemente mayor que la que se encuentra a nivel arterial, observándose que pacientes cirróticos con niveles “normales” de amoníaco en sangre tenían concentraciones superiores a nivel del SNC¹.

Muchas otras sustancias que son producidas en el intestino se han identificado como posibles neurotoxinas en la EH teniendo un efecto sinérgico con el amoníaco, como son los mercaptanos, los ácidos grasos de cadena media y corta, y los fenoles, sin embargo, el papel de estos compuestos permanece aún incierto debido a la falta de datos consistentes y al conocimiento de los mecanismos por los cuales afectan la función cerebral.

Al igual que en otras alteraciones metabólicas y degenerativas del sistema nervioso central, la EH se caracteriza por déficit en diversos sistemas de neurotransmisión a nivel cerebral como son el glutamato, serotonina, GABA, catecolaminas y el sistema opioide.

Otros sistemas involucrados en la EH son el receptor periférico tipo benzodiazepina y la producción de neuroesteroides. En relación al primero se ha visto un incremento en sus niveles en tejidos cerebrales de pacientes cirróticos que mueren en coma hepático, lo que sugiere que el incremento de este receptor es consecuencia de la exposición de concentraciones aumentadas de amoníaco; este receptor se localiza en la membrana externa de la mitocondria de los astrocitos, sin embargo el papel de este receptor en la EH permanece aún incierto.

En relación a los neuroesteroides endógenos, éstos son metabolitos de la progesterona con propiedades neuroactivas que incluyen modulación alostérica del complejo receptor GABA-A lo cual produce sedación debido a inhibición neuronal. Ejemplos de estos compuestos son la alopregnenolona y tetrahydrocorticosterona, cuyas concentraciones se encuentran elevadas a nivel cerebral en casos de coma hepático⁴⁹.

II. JUSTIFICACIÓN

La EH es una de las principales complicaciones en pacientes cirróticos y en los últimos años se ha puesto principal interés en identificar a aquellos pacientes con cirrosis que clínicamente no presentan datos de EH manifiesta, pero que si son estudiados mediante pruebas psicométricas y neurofisiológicas adecuadas, se identifica a un grupo de pacientes con alteraciones principalmente a nivel de la atención, velocidad para procesamiento de información y actividades motoras finas, es decir presentan EHM.

El desarrollo de EHM no sólo repercute en disminución en la capacidad laboral, realización de actividades de la vida cotidiana y calidad de vida, sino que además se ha visto que es hasta cierto punto factor predictor para el desarrollo de EH clínicamente manifiesta.

En los últimos años la población de pacientes cirróticos se ha incrementado debido a la pandemia de hepatitis C, llegando a considerarse como causa hasta en un 40% de los casos de hepatopatía crónica/cirrosis y por lo tanto encontrándose en riesgo para el desarrollo de EHM, condición que no ha sido estudiada en nuestra población.

III. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Problema general

- ¿Cuál es la prevalencia de EHM en pacientes cirróticos por virus de hepatitis C en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán?

Problemas específicos

- ¿Existen diferencias entre edad y género en los pacientes con EHM y cirrosis por virus de hepatitis C?
- ¿Existe diferencia entre la puntuación de Child-Pugh y la presencia de EHM?
- ¿Existen diferencia entre la puntuación MELD y la presencia de EHM?
- ¿Existe relación entre las variables bioquímicas (hemoglobina, albúmina, transaminasas, bilirrubina, creatinina, sodio, potasio y amoníaco) y la presencia de EHM?
- ¿Existe relación entre los años de cirrosis y la presencia de EHM?
- ¿Hay relación entre el desarrollo de complicaciones relacionadas con la cirrosis (várices esofágicas/sangrado de tubo digestivo alto, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea) y la presencia de EHM?
- ¿Existe concordancia en el diagnóstico de EHM realizado mediante las pruebas neuropsicológicas en la batería de PHES y la prueba Flicker?

LV. OBJETIVOS

Objetivo general

- Determinar la prevalencia de EHM en pacientes cirróticos por virus de hepatitis C en el INNCOMSZ.

Objetivos específicos

- Identificar diferencias de edad y género en los pacientes con EHM y cirrosis por virus de hepatitis C.
- Identificar diferencias en cuanto a la puntuación de Child-Pugh y la presencia de EHM.
- Identificar diferencias en cuanto a la puntuación de MELD y la presencia de EHM.
- Identificar si las diferentes variables bioquímicas (hemoglobina, albúmina, transaminasas, bilirrubina, creatinina, sodio, potasio y amoníaco) tienen relación con la presencia de EHM.
- Identificar si existe relación entre los años de cirrosis y la presencia de EHM.
- Identificar si existe relación entre la presencia de complicaciones propias de la cirrosis (várices esofágicas/sangrado de tubo digestivo alto, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea) y la EHM.
- Identificar si existe concordancia entre el diagnóstico de EHM realizando mediante las pruebas neuropsicológicas en la batería de PHES y el estudio de Flicker.

V. MATERIAL Y MÉTODO

Tipo de estudio

Descriptivo, transversal

Universo

Pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática por virus de hepatitis C (VHC) que hayan sido atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el periodo comprendido de enero de 2001 a mayo de 2007.

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico serológico y/o carga viral positivas para VHC y presencia de datos compatibles con cirrosis hepática e hipertensión portal, definidos por dos o más de los siguientes criterios: ascitis, várices esofágicas, gastropatía congestiva, esplenomegalia mayor a 12 cm (eje longitudinal), trombocitopenia u otro dato de hiperesplenismo.
- Ausencia de datos clínicos compatibles con EH de acuerdo con la exploración física y escala de West Haven.

Criterios de exclusión

- Deterioro cognitivo previo
- Coinfección con VIH o VHB
- Historia previa de enfermedad vascular cerebral
- Sangrado de tubo digestivo reciente (menor a 6 semanas)
- Presencia de datos clínicos compatibles con proceso infeccioso
- Presencia de síntomas depresivos
- Uso de fármacos antidepresivos y depresores del sistema nervioso central
- Consumo activo de alcohol
- Uso de fármaco “profilácticos” para EH

Previo explicación y consentimiento para la realización del estudio, cada uno de los pacientes fue sometido a un interrogatorio y exploración física para descartar la presencia de EH clínica. Posteriormente se procedió a la obtención sanguínea mediante punción venosa para los estudios de laboratorio de rutina y amoníaco.

Una vez realizado lo anterior los pacientes fueron sometidos a la valoración neuropsicológica y computarizada para detección de EHM mediante la batería de estudios psicométricos denominada PHES, y determinación de la frecuencia crítica de luz oscilante (Flicker).

Los datos personales, antecedentes médicos, resultados de estudios de laboratorio y de las pruebas psicométricas (PHES) y neurofisiológicas (flicker) fueron capturados en la hoja de datos correspondiente (Anexo 1)

Determinación de amoníaco

La determinación de amoníaco fue realizada en plasma, mediante punción venosa sin uso de torniquete, obteniéndose 4 ml de sangre que fueron colectados en tubos BD Vacutainer™ K2 EDTA 7.2 mg, y colocados inmediatamente en un contenedor con hielo para su procesamiento en los siguientes 30 minutos por medio de un autoanalizador HITACHI 912™. Los valores normales para mujeres fueron de 19-82 µg/dL, y para hombres 25-94 µg/dL.

Pruebas psicométricas

Para la detección de pacientes con EHM se utilizó la batería de estudios psicométricos breves denominada PHES, la cual por algunos autores se considera el “estándar de oro”. Esta batería consiste en 5 estudios psicométricos que son: prueba de símbolos y números, prueba de conexión numérica tipo A y B, prueba de marcado seriado, y prueba de línea quebrada (Anexo 2).

Prueba de símbolos y números

Cada cuadro muestra un número en la parte superior y un símbolo en la inferior. A cada símbolo le corresponde un número. La prueba consiste en rellenar con símbolos los cuadros vacíos, completando tantos símbolos como se pueda en 90 segundos, sin cometer errores ni saltarse ningún cuadro.

Prueba de conexión numérica A

En una hoja se exponen, dispersos por el papel 25 círculos numerados desde el 1 hasta el 25. El evaluado debe unir los números en forma ascendente, en el menor tiempo posible y sin cometer errores. En caso de equivocación se interrumpirá inmediatamente al evaluado, este corregirá el error e inmediatamente deberá continuar, sin parar el cronómetro. Se valora el tiempo (en segundos) necesario para completar la prueba.

Prueba de conexión numérica B

En esta versión los 25 círculos contienen 13 números (del 1 al 13) y 12 letras (de la A a la L). La prueba consiste en conectar números y letras de forma alterna, y en orden ascendente, en el menor tiempo posible y sin cometer errores. Al igual que en la prueba anterior, si se detecta un error el evaluado deberá corregirlo sin detenerse el cronómetro. Se valora el tiempo necesario en completar la prueba.

Prueba de marcado seriado

En una hoja con 10 filas de círculos, el evaluado ha de puntear el centro de cada círculo y completar la hoja en el menor tiempo posible. Se valora el tiempo (en segundos) necesario para completar la prueba.

Prueba de la línea quebrada

En esta prueba la persona ha de dibujar una línea continua entre las dos líneas dadas. Al hacerlo no deberá tocar ni cruzar las líneas pintadas. Se valora el tiempo (en segundos) requerido para completar la prueba, incrementando la puntuación por cada error cometido, ya sea al tocar o cruzar las líneas..

Análisis de resultados

Los resultados del estudio PHES serán analizados con el programa distribuido por la RedEH (Red de Encefalopatía Hepática) en la dirección electrónica <http://www.redeh.org/>.

Los pacientes fueron clasificados con EHM en caso de que su puntuación fuera menor a -4 puntos.

Frecuencia crítica de luz oscilante (Flicker)

Para la realización de esta prueba computarizada los pacientes se instalaron en un cuarto silencioso y con luz tenue, utilizándose el dispositivo portátil y analizador distribuidos por HEPATonorm™ Analyzer, R&R Medi-Business Freiburg GmbH, Freiburg, Germany.

A cada uno de los pacientes se les realizó un total de 5 determinaciones, tomándose como prueba positiva para EHM los casos en que la media fuera menor a 39 Hz.

Variables

Variables	Definición conceptual	Definición Operacional
<i>Edad</i>	Cronológica considerada desde el nacimiento	Cuantitativa, continua Años
<i>Sexo</i>	De acuerdo al fenotipo	Cualitativa, nominal, dicotómica Femenino o masculino
<i>Escolaridad</i>	Número de años que haya cursado en instituciones educativas	Cuantitativa, continua Años
<i>Años de Cirrosis</i>	Número de años a partir del diagnóstico de cirrosis	Cuantitativa, continua Años
<i>Child-Pugh</i>	Estadio clínico asignado en letra, de acuerdo con la escala para cirrosis hepática de Child-Pugh	Cualitativa, ordinal, de escala A, B y C
<i>Child-Pugh numérico</i>	Estadio clínico asignado en número, de acuerdo con la escala para cirrosis hepática de Child-Pugh	Cuantitativa, discreta, de intervalo Valores de 5 a 15 puntos
<i>MELD</i>	Puntuación numérica asignada de acuerdo con la escala de gravedad en cirrosis hepática de MELD	Cuantitativa, discreta, de intervalo Valores numéricos
<i>Compensado</i>	Cuando tienen una puntuación	Cualitativa, nominal, dicotómica

	numérica de Child-Pugh ≤ 7	0. Si 1. No
<i>Complicaciones</i>	Determinada por lo presencia de ascitis, várices esofágicas, gastropatía portal hipertensiva, peritonitis bacteriana espontánea, trombocitopenia o datos compatibles con hiperesplenismo, esplenomegalia mayor a 12 cm.	Cualitativa, nominal, dicotómica 0. Si 1. No
<i>Várices esofágicas (VE)</i>	Documentadas por medio de estudio endoscópico y de acuerdo a la clasificación de Westaby a) VE GI (chicas) ligera protrusión en la luz b) VE GII (medianas) protrusión hasta el punto equidistante entre el centro de la luz esofágica y la pared c) VE GIII (grandes) protrusión hasta el centro de la luz esofágica	Cualitativa, nominal, de escala 0. No tiene 1. VE chicas 2. VE medianas 3. VE grandes
<i>Ascitis</i>	Presencia de líquido libre en cavidad abdominal, documentado de forma clínica al momento del estudio	Cualitativa, nominal, dicotómica 0. Si 1. No
<i>Peritonitis Bacteriana Espontánea (PBE)</i>	Documentada en el expediente clínico y definida como cuenta de neutrófilos totales en ascitis >250 células/mm ³ , asociado a dolor abdominal y datos de respuesta inflamatoria sistémica, con cultivo en	Cualitativa nominal, dicotómica 0. Sí 1. No

	líquido positivo.	
<i>Betabloqueadores</i>	Fármacos con acción antagonista a nivel de receptores beta adrenérgicos que se encontraba recibiendo el paciente al momento del estudio.	Cualitativa nominal 0. Sí 1. No
<i>Diuréticos</i>	Fármacos cuya finalidad es incrementar los volúmenes urinarios. Tomando en cuenta únicamente para fines de este estudio el uso de diuréticos de asa y ahorradores de potasio que estuviera recibiendo el paciente al momento del estudio.	Cualitativa nominal 0. Sí 1. No
<i>Interferón</i>	Fármaco con acción antiviral empleado en el tratamiento de la hepatitis C. Tomando en cuenta únicamente a aquellos pacientes que lo consumieran al momento del estudio.	Cualitativa, nominal 0. Sí 1. No
<i>PHES puntuación (Psychometric Hepatic Encephalopathy Score)</i>	Batería de 5 pruebas psicométricas cortas utilizadas en el diagnóstico de EHM. Cada prueba se califica desde +1 a -3, con una puntuación total que va desde +6 a -18.	Cuantitativa, discreta, de intervalo Valores de +6 a -18
<i>PHES positivo</i>	Considerándose prueba positiva en caso de puntuación mayor a -4	Cualitativa, nominal 0. Si 1. No
<i>Flicker (prueba de luz oscilante)</i>	Prueba neurofisiológica computarizada para el diagnóstico de EHM, consistente en la visualización	Cuantitativa, continua, de razón Valores numéricos que van de 60 a cero Hz

	de una luz roja que inicialmente vibra a una frecuencia de 60 Hz, disminuyendo gradualmente en frecuencia	
<i>Flicker positivo</i>	Se considera prueba positiva en caso que la frecuencia a la cual se perciba la luz oscilante (parpadeante) sea igual o menor a 39 Hz	Cualitativa, nominal 0. Si 1. No
<i>Amoníaco (NH₃)</i>	Gas incoloro, de olor irritante, soluble en agua, compuesto de un átomo de nitrógeno y tres de hidrógeno.	Cuantitativa, continua, de razón Valores numéricos expresados en µg/dL.
<i>Amoníaco alto</i>	Se consideran niveles de amoníaco altos si se presentan concentraciones mayores a 82 µg/dL en mujeres y 94 µg/dL en hombres.	Cualitativa, nominal 0. Si 1. No
<i>Albúmina</i>	Proteína simple, soluble en el agua y coagulable por el calor, que existe casi en todos los tejidos orgánicos.	Cuantitativa, continua, de razón Valores numéricos expresados en g/dL, considerándose valores normales 3.6-5 g/dL.
<i>Transaminasas</i>	Grupos de enzimas que catalizan la transferencia de un grupo amino de un aminoácido a un cetoácido, dando lugar a la formación de un nuevo aminoácido y dejando como residuo un nuevo tipo de cetoácido. Se conocen también con el nombre de aminotransferasas; las más importantes son: la alanita-aminotransferasa o	Cuantitativa, continua, de razón Valores numéricos expresados en UI/L, considerándose como concentraciones normales 12-69 UI/L para ALT y 13-56 UI/L para AST.

	transaminasa glutámico pirúvica (ALT o TGP), y la aspartato-aminotransferasa o transaminasa glutámicooxalacética (AST o TGO).	
<i>Fosfatasa alcalina</i>	Enzima cuya función es el transporte de metabolitos a través de las membranas celulares, encontrándose la isoforma hepática a nivel del epitelio de los conductos biliares.	Cuantitativa, continua, de razón Valores numéricos expresados en UI/L, considerándose como concentraciones normales 39-131 UI/L.
<i>Hemoglobina</i>	Heteroproteína de color rojo existente en los hematíes, de peso molecular 68000 Da y cuya función primordial es transportar oxígeno hacia los tejidos.	Cuantitativa, continua, de razón Valores numéricos expresados en g/dL, considerándose como concentraciones normales 13-15 g/dL.
<i>Creatinina</i>	Anhídrido de la creatina, importante producto metabólico que se encuentra siempre en la orina.	Cuantitativa, continua, de razón Valores numéricos expresados en mg/dL, considerándose como concentraciones normales 0.6 -1.2 mg/dL.
<i>Sodio</i>	Elemento químico metálico de color blanco y brillo argentino, blando, muy ligero y que reacciona violentamente al contacto con el agua; sus sales son muy abundantes en la naturaleza. Su símbolo es Na, y su número atómico, 11. A nivel corporal constituye el principal catión extracelular.	Cuantitativa, continua, de razón Valores numéricos expresados en mmol/L, considerándose como concentraciones normales 135-145 mmol/L.
<i>Potasio</i>	Elemento químico metálico	Cuantitativa, continua, de razón

	alcalino,blando,plateado,cuyos compuestos son muy importantes para uso industrial. Su símbolo es K,y su número atómico,19.	Valores numéricos expresados en mmol/L, considerándose como concentraciones normales 3.5-5 mmol/L.
--	--	--

Análisis estadístico

Se aplicaron medidas de tendencia central y frecuencias para cada una de las variables. Para la comparación entre las diferentes variables y su relación con la EHM se utilizó la prueba exacta de Fisher en las pruebas no paramétricas, tomando como significancia estadística una $p < 0.05$, utilizándose el programa SPSS versión 15.0.

VI. RESULTADOS

Para fines de este estudio y debido al tamaño de la muestra, los resultados fueron analizados únicamente con estadística descriptiva, aplicando medidas de tendencia central para las variables cuantitativas continuas, y frecuencias para las dicotómicas, ya que no fue posible utilizar pruebas estadísticas que nos permitiesen comparar y correlacionar variables.

Se obtuvo una muestra de 38 pacientes cirróticos con el diagnóstico de infección por virus de hepatitis C (Tabla 8.). El 71.1% fueron mujeres (27 pacientes) y el 28.9% hombres (11 pacientes), la media de edad fue de 53.6 años (rango de 19-81 años).

Tabla 8. Características generales de los pacientes

(n=38)	Valores
Mujeres	27 (71.1%)
Hombres	11 (28.9%)
Edad (años)	Media 53.63 Mediana 57.5 DE \pm 13.78 Rango 19 a 81
Años de cirrosis	Media 4.11 Mediana 3 DE \pm 3.47 Rango 1 a 15 años
Child-Pugh	21 (65.8%)
A	12 (31.6%)
B	1 (2.6%)
C	
MELD	Media 8.66 Mediana 8 DE \pm 2.59 Rango 6 a 18
VE	
Si	32 (84.2%)
No	6 (15.8%)

Ascitis	10 (26.3%)
Si	28 (73.7%)
No	
PBE	
Si	3 (7.9%)
No	35 (92.1%)

Abreviaturas: PBE (peritonitis bacteriana espontánea), VE (várices esofágicas), MELD (model of end-stage liver disease).

En relación a la escolaridad 14 pacientes (36.8%) contaban con al menos 12 años de estudio, 8 pacientes (21.1%) con 9 años de estudio, y 7 pacientes (18.4%) con 6 años de estudio, siendo la media y mediana de 9.97 y 11.5 años respectivamente, encontrándose en el grupo de estudio únicamente 3 personas con menos de 3 años de estudio, de los cuales una de ellas era analfabeta.

De los 38 pacientes ingresados, 25 de ellos se encontraban al momento del estudio en estadio clínico Child-Pugh A (65%), 12 en Child-Pugh B (3.6%), y sólo uno en estadio Child-Pugh C (2.6%), además de acuerdo a la compensación de la función hepática, definida por una puntuación de Child-Pugh menor a 7 puntos, se observó que el 65.8% (25 pacientes) se encontraban compensados. En relación a la puntuación de MELD, la mediana de los pacientes fue de 8 puntos (rango 6 a 18 puntos). La mediana de años transcurridos del diagnóstico de cirrosis ya fuera clínico o por medio de biopsia hepática percutánea fue de 3 años (rango de 1 a 15 años).

En los pacientes estudiados se encontró que 34 de ellos (89.5%) presentaban complicaciones relacionadas con la cirrosis hepática, de las cuales en 11 pacientes (28.9%) existía el antecedente de STDA, vórices esofágicas (VE) y/o gastropatía congestiva en 32 pacientes (84.2%), ascitis en 10 pacientes (26.3%), y en 3 pacientes (7.9%) el antecedente de peritonitis bacteriana espontánea.

En el grupo de pacientes en que se había documentado la presencia de VE, 21 de ellos (65.6%) presentaban VE de pequeño calibre, 4 (12.5%) VE de mediano calibre, y 8 (25%) presentaban VE grandes.

En relación al tratamiento empleado para el manejo de las complicaciones asociadas a la cirrosis hepática y a la infección por el virus de hepatitis C, 12 de los pacientes (31.6%) se

encontraban bajo tratamiento con diuréticos de asa y/o ahorradores de potasio, 21 pacientes (55.3%) con betabloqueadores no selectivos del tipo propanolol, y tan solo 2 pacientes (5.3%) estaban bajo tratamiento con interferón pegilado.

La mayoría de los pacientes se encontraron con niveles prácticamente normales de hemoglobina, con una mediana de 14.9 (10.3-18.4), sólo se documentó elevación en las cifras de creatinina (1.7 mg/dL) en un paciente, teniendo el resto de los pacientes una mediana de creatinina de 0.77 mg/dL (0.5-1.7). Con relación a las transaminasas los pacientes presentaron medianas de 89.5 U/L (37-552) y 70 U/L (22-381) para AST y ALT respectivamente. La mediana de albúmina fue 3.25 g/dl (1.74-4.3) y la de fosfatasa alcalina de 116 U/L (71-261).

En relación al amoníaco venoso, los niveles reportados fueron muy variados, con una mediana de 48.85 µg/dL (1.7-253), sin observarse correlación con los pacientes que presentaron EHM.

Del total de la muestra, 8 pacientes (21.05%) presentaron EHM diagnosticada por medio de la batería de estudios psicométricos cortos (PHES), para lo cual se considero como resultado positivo una puntuación mayor a -4, encontrándose la mayoría de ellos (5 pacientes) en estadio Child-Pugh A (Tabla 9).

Como segundo método diagnóstico de EHM se utilizó la prueba de luz oscilante (Flicker), encontrándose nuevamente una frecuencia de EHM de 21.05% (n=8), llamando la atención que ninguno de los pacientes diagnosticados mediante esta prueba fueron positivos en las pruebas del PHES. (Tabla 10.)

Se buscó correlacionar las diferentes variables empleadas en este estudio por medio de tablas cruzadas y prueba exacta de Fisher, con la finalidad de establecer asociaciones entre éstas y la presencia o no de EHM, sin embargo, dado el número de pacientes estudiados no fue posible obtener resultados con significancia estadística.

Tabla 9. Características de los pacientes con diagnóstico de EHM por PHES

Paciente	Sexo	Edad (años)	Escolaridad (años)	Child (puntos)	MELD	VE (tamaño)	Ascitis (+ ó -)	PHES (valor)	Flicker (Hz)	Amoníaco μg/dL
1	M	57	16	A (6)	11	Pequeñas	-	-7	55.5	67.8
2	M	67	9	C (10)	18	Medianas	+	-10	42.2	30.1
3	F	68	12	B (8)	11	Pequeñas	-	-8	48.5	111.1
4	F	58	9	A (6)	6	Pequeñas	-	-6	54.6	64
5	M	64	1	A (6)	6	Pequeñas	+	-6	52	105
6	F	59	0	A (6)	10	Grandes	-	-11	43.4	18.9
7	F	52	6	B (8)	12	No	-	-10	40	83.1
8	F	62	6	A (5)	15	Pequeñas	-	-6	41.2	11.2
Media		60.8	7.38					-8	47.17	61.4
Mediana		60.5	7.5					-7.5	45.95	64.9
DE±		5.4	5.34					2.07	6.27	38.16

Tabla 10. Características de los pacientes con EHM por Flicker

Paciente	Sexo	Edad (años)	Escolaridad (años)	Child (puntos)	MELD	VE (tamaño)	Ascitis (+ ó -)	PHES (valor)	Flicker (Hz)	Amoníaco μg/dL
1	F	68	9	A (5)	6	Pequeñas	-	0	34.3	20.6
2	M	63	12	B (7)	12	Pequeñas	-	-2	35.3	13.3
3	F	61	6	A (6)	10	Medianas	+	0	38	104
4	F	81	6	A (6)	6	Grandes	-	-2	38.3	54.6
5	F	42	6	B (7)	11	Medianas	+	1	37.4	30.8
6	F	56	12	B (8)	8	Pequeñas	+	-2	38.3	67.6
7	M	62	9	A (6)	8	No	-	-1	38.7	93.2
8	M	48	12	B (7)	8	Pequeñas	-	1	36.3	1.7
Media		60.13	9					-0.63	37.07	48.22
Mediana		61.5	9					-0.5	37.75	42.7
DE±		11.96	2.7					1.3	1.62	37.79

VII. DISCUSIÓN

Debido al pronóstico e impacto en la calidad de vida de la EHM, en los últimos años ha habido gran interés en el diagnóstico temprano de este grupo de pacientes.

Son varios los métodos diagnósticos de EHM que han sido utilizados siendo hasta el momento los estudios neuropsicológicos los más estudiados, sin embargo, dada su naturaleza este tipo de pruebas son dependientes de variables como la edad, género, escolaridad, país y evaluador. Por tal motivo en décadas recientes las pruebas neurofisiológicas han ganado terreno como herramientas útiles en el diagnóstico de EHM.

En este estudio se analizó a un total de 38 pacientes cirróticos por virus de hepatitis C que cumplieron los criterios de inclusión con la finalidad de conocer la prevalencia y factores relacionados con EHM utilizando como métodos diagnósticos una prueba neuropsicológica que en este caso fue la batería de estudios PHES, así como también, una prueba neurofisiológica computarizada denominada frecuencia crítica de luz oscilante o Flicker.

Utilizando los valores diagnósticos establecidos para cada prueba, se encontró una prevalencia de EHM de 21.05% (n=8), lo cual en términos generales es relativamente menor a la prevalencia promedio de 30 a 80% que se ha descrito en la literatura (Quero JC, Hartmman I, *et al* 1996; Gitlin N, Lewis DC *et al* 1986). Debido a la falta de estandarización en los estudios diagnósticos, así como también a la falta de una prueba diagnóstica considerada estándar de oro, los porcentajes reportados en relación a la prevalencia de EHM varían ampliamente, reportándose por algunos autores (Rikkens L, Jenko P *et al* 1978) prevalencias de 10-85%.

En este estudio el género femenino fue el más frecuentemente afectado de EHM, encontrándose 5 de 8 pacientes con diagnóstico de EHM por el PHES y Flicker, muy probablemente porque el 71.1% de la población estudiada pertenecieron a este género ya que en este grupo de pacientes es más frecuente la infección por el virus de hepatitis C generalmente relacionada a transfusión sanguínea por patología ginecoobstétrica.

Hasta la fecha y de acuerdo a la reunión del grupo de expertos en el 11° Congreso Mundial de Gastroenterología, las pruebas neuropsicológicas (PHES) son las recomendadas para el diagnóstico de EHM, lo que ha propiciado estudios de validación en diferentes poblaciones (Alemania, Francia y España). En relación a la población mexicana no se cuenta hasta el

momento con estudios de validación que proporcionen los puntos de cohorte diagnósticos de EHM, por lo que no sabemos si en verdad estamos subdiagnosticando este problema médico tan importante debido a la inadecuada clasificación de pacientes.

Al realizar el análisis estadístico de los resultados de EHM diagnosticados por el PHES y Flicker ninguno de los pacientes coincidió y por lo tanto no fue posible tener resultados que nos permitieran hacer comparaciones entre estos dos tipos de pruebas. Lo anterior va en contra de lo escrito en la literatura, en estudios recientes (Romero-Gómez M, Córdoba J *et al* 2007; Kircheis G, Matthias W *et al* 2002) se observó concordancia en el diagnóstico de EHM por PHES y Flicker, llegando a considerarse al segundo como una herramienta útil, sensible y reproducible para el diagnóstico de EHM.

Por el contrario, en otro estudio (Senzolo M, Amodio P *et al* 2005) se evaluó la presencia de EHM por medio de pruebas neuropsicológicas (PHES) y neurofisiológicas diferentes al Flicker (EEG espectral, P300) sin encontrarse correlación entre las últimas y el PHES,

En diferentes estudios (Sharma P, Sharma BC *et al* 2007; KircheisG, Wettstein M *et al* 2002; Senzolo M, Amodio P *et al* 2005) se ha encontrado que las anomalías neuropsicológicas y neurofisiológicas en pacientes cirróticos con EHM guardan muy poca o nula relación con el grado de insuficiencia hepática expresada en términos de estadios de la clasificación de Child-Pugh o como MELD.

En este estudio al realizar el análisis estadístico no se encontró relación entre EHM y grado de insuficiencia hepática, sin embargo, estos datos hay que tomarlos con reserva dado que los resultados no fueron significativos por el tamaño de la muestra, siendo necesario analizar nuevamente los resultados con una mayor población de pacientes para ver si estos resultados se presentan nuevamente como lo descrito en la literatura.

El amoníaco se considera uno de los factores etiológicos más importantes en la fisiopatología de la EHM, sin embargo, existen discrepancias sobre que tipo de muestra y estado químico es el que mejor correlaciona con EHM. En una revisión sobre los niveles de amoníaco y EH (Loockwood A 2004) se encontró que la relación entre las determinaciones de amoníaco venoso o arterial y el grado de EH fueron significativas y que la determinación de la presión parcial de amoníaco ($p\text{NH}_3$) ya fuera arterial o venosa no ofrecía ventaja adicional.

En este estudio los resultados obtenidos en cuanto a las cifras de amoníaco venoso y su relación con EHM no fueron estadísticamente significativos, encontrándose un rango muy amplio de valores, sin observarse un patrón líneal con la presencia de EHM o con el estadio clínico de Child-Pugh o MELD.

Con respecto a este punto, la mayoría de los autores reportan poca o nula asociación entre los niveles sanguíneos de amoníaco y la presencia de alteraciones en las pruebas psicométricas, esto principalmente debido a que los pacientes con insuficiencia hepática tienen incremento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica al amoníaco (NH_3) y principalmente en su forma de gas por lo que algunos autores sugieren la determinación de la presión parcial de amoníaco arterial (pNH_3) debido a que se correlaciona mejor con la presencia o no de EHM (Kramer L, Tribl B, *et al* 2000)

A diferencia de lo citado en el párrafo anterior, sí se ha visto correlación negativa entre los niveles sanguíneos de amoníaco y el Flicker, es decir, a mayores niveles de amoníaco mayor disminución en la puntuación del Flicker (Sharma P, Sharma B.C *et al* 2007; Kircheis G, Wettstein M *et al* 2002), en este estudio dicha correlación no fue posible demostrarla por la falta de concordancia diagnóstica entre el PHES y el Flicker.

Por último, al igual que con los resultados anteriores, no se encontraron diferencias significativas entre las demás variables bioquímicas (cifras de hemoglobina, creatinina, electrolitos séricos, transaminasas, etc.) y clínicas (hemorragia de tubo digestivo, várices esofágicas, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, etc.) utilizadas en este estudio y la presencia o no de EHM.

VIII. CONCLUSIONES

La prevalencia de EHM en pacientes cirróticos por virus de hepatitis C en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición fue de 21.05%, ligeramente inferior a lo reportado en otros estudios.

El género que con mayor frecuencia se vio afectado fue el femenino.

No fue posible dado el tamaño de la muestra obtener resultados con significancia estadística que nos permitiesen establecer relación entre las variables estudiadas (socioculturales, clínicas y paraclínicas) y la presencia o no de EHM.

Se requieren estudios para conocer las tablas de normalidad de las pruebas psicométricas incluidas en el PHES en población mexicana.

En el presente estudio no hubo correlación en el diagnóstico de EHM por medio del PHES y Flicker.

No fue posible establecer correlación entre la EHM y la clasificación de Child-Pugh o la puntuación de MELD.

Los niveles séricos de amoníaco venoso no correlacionaron con el grado de insuficiencia hepática, ni con la presencia de EHM.

Es necesario realizar estudios multicéntricos a nivel nacional con la finalidad de conocer de manera más clara la prevalencia y comportamiento de la EHM en población mexicana.

IX. ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



**ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA EN CH-VHC
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

DATOS DEL PACIENTE

Nombre: _____ Registro: _____
Fecha Nacimiento (día/mes/año): _____ Sexo: _____ Edad: _____
Lugar Origen: _____ Lugar Residencia: _____
Escolaridad: _____ Ocupación: _____
Teléfono: _____

ENFERMEDADES y AÑO DE DIAGNÓSTICO

MEDICAMENTOS

ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA

Várices esofágicas: SI NO Sangrado de tubo digestivo: SI NO Número: _____
Encefalopatía hepática: SI NO Peritonitis bacteriana espontánea: SI NO Número: _____
Ascitis (actual o previamente): SI NO Sx Hepatorrenal: SI NO
Genotipo VHC: _____ Tx con Interferon/Ribavirina: SI NO Número de semanas: _____
Respondedor: SI NO

LABORATORIO

BH (/ /)	PFH (/ /)	QS (/ /)	Otros (/ /)
Leu (K/uL) :	BT (mg/dL) :	Gluc (mg/dL) :	Amonio (mcg/dL):
Eri (M/uL) :	BD (mg/dL) :	BUN (mg/dL) :	
Hb (g/dL) :	BI (mg/dL) :	Cr (mg/dL) :	
Hto (%) :	ALT (U/L) :		
VCM (fL) :	AST (U/L) :	ES (/ /)	
HCM (pg) :	FA (U/L) :		
CMHB (%) :	PT (g/dL) :	Na (mmol/L):	
ADE (%) :	Alb (g/dL) :	K (mmol/L):	
PlaQ (K/uL) :	Glob (g/dL) :	Cl (mmol/L):	
Lin (%) :		CO2 (mmol/L):	
Mon (%) :	Tiempos (/ /)		
PMN (%) :		EU (/ /)	
Eos (%) :	TP (seg) :		
Bas (%) :	TTP (seg) :	Na (mmol/L) :	
Otros :	INR :	K (mmol/L) :	

CHILD-TURCOTTE-PUGH: _____ puntos

MELD: _____ puntos

PHEST: _____ puntos **EHM:** SI NO

FLICKER: _____

OBSERVACIONES

IX. ANEXO 2.

<p style="text-align: center;">ESTUDIO PHES EVALUACION NEUROPSICOLOGICA</p> <p>NUMERO IDENTIFICACION</p> <p>Fecha de evaluación:</p>
--

Nivel de educación

- 0- Analfabeto
- 1- Leer, escribir, restar y sumar. Educación primaria incompleta
- 2- Leer, escribir, 4 operaciones. Educación primaria completa
- 3- Bachillerato, FP-1, comercio.
- 4- FP-2, COU, peritaje mercantil, diplomatura
- 5- Licenciatura superior.

Profesión:

Actividad laboral actual:

- 1- Ama de casa
- 2- Jubilado
- 3- En paro
- 4- En baja laboral
- 5- En activo
- 6- Otro: _____

Medicamentos:

Problemas médicos:

Consumo alcohol:

Examinador	Fecha:
¿Primer test (S/N):	N de repeticiones:
	Ensayo:
Tiempo en realizar todo el test (minutos):	
Tiempo en realizar la evaluación (minutos):	
Problemas al aplicar el test:	
Problemas al evaluar el test:	

Evaluación		
Test 1 (DS):	Número excluyendo errores:	Puntuación:
Test 2 (TCN A):	Tiempo total en segundos:	Puntuación:
Test 3 (TCN B):	Tiempo total en segundos:	Puntuación:
Test 4 (SD):	Tiempo total en segundos:	Puntuación:
Test 5 (LI1):	Tiempo total en segundos:	Puntuación:
Test 5 (LI2):	Número de errores:	Puntuación:

TEST DE SÍMBOLOS Y NÚMEROS

NOMBRE:
 NIVEL DE ESTUDIOS:
 HORA:
 PUNTUACIÓN:

FECHA:

EDAD: PROFESIÓN:
 CONSUMO DE ALCOHOL (gr/d):

1	2	3	4	5	6	7	8	9
∧	□	◡	∨	○	Γ	⊔	⋮	⌒

→

2	1	3	1	4	2	1	3	5	3	2	1	4	2	1	3	1	2	4	1
□	∧	◡	∧	∨															

1	2	3	4	5	6	7	8	9
∧	□	◡	∨	○	Γ	⊔	⋮	⌒

2	1	3	1	2	1	3	1	4	2	4	2	5	1	4	3	5	3	6	2

1	6	5	2	4	7	3	5	1	7	6	3	8	5	3	6	4	2	1	8

9	2	7	6	3	5	8	3	6	5	4	9	7	1	8	5	3	6	8	2

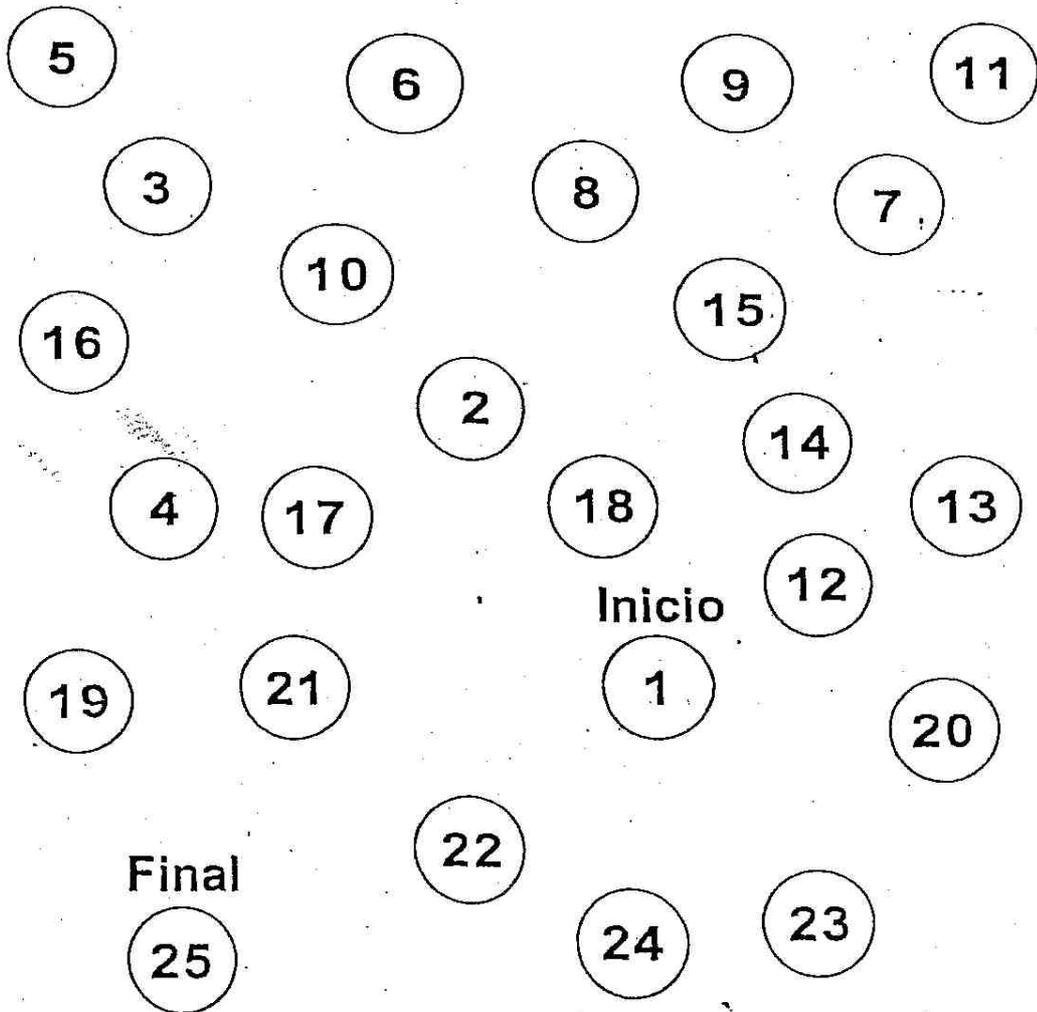
7	1	9	3	8	2	5	7	4	1	6	7	4	5	8	2	9	6	4	3

TCN - TEST DE CONEXIÓN NUMÉRICA A (PRUEBA)

NOMBRE:
NIVEL DE ESTUDIOS:
HORA:

EDAD: **PROFESIÓN:**
CONSUMO DE ALCOHOL (gr/d):

FECHA:



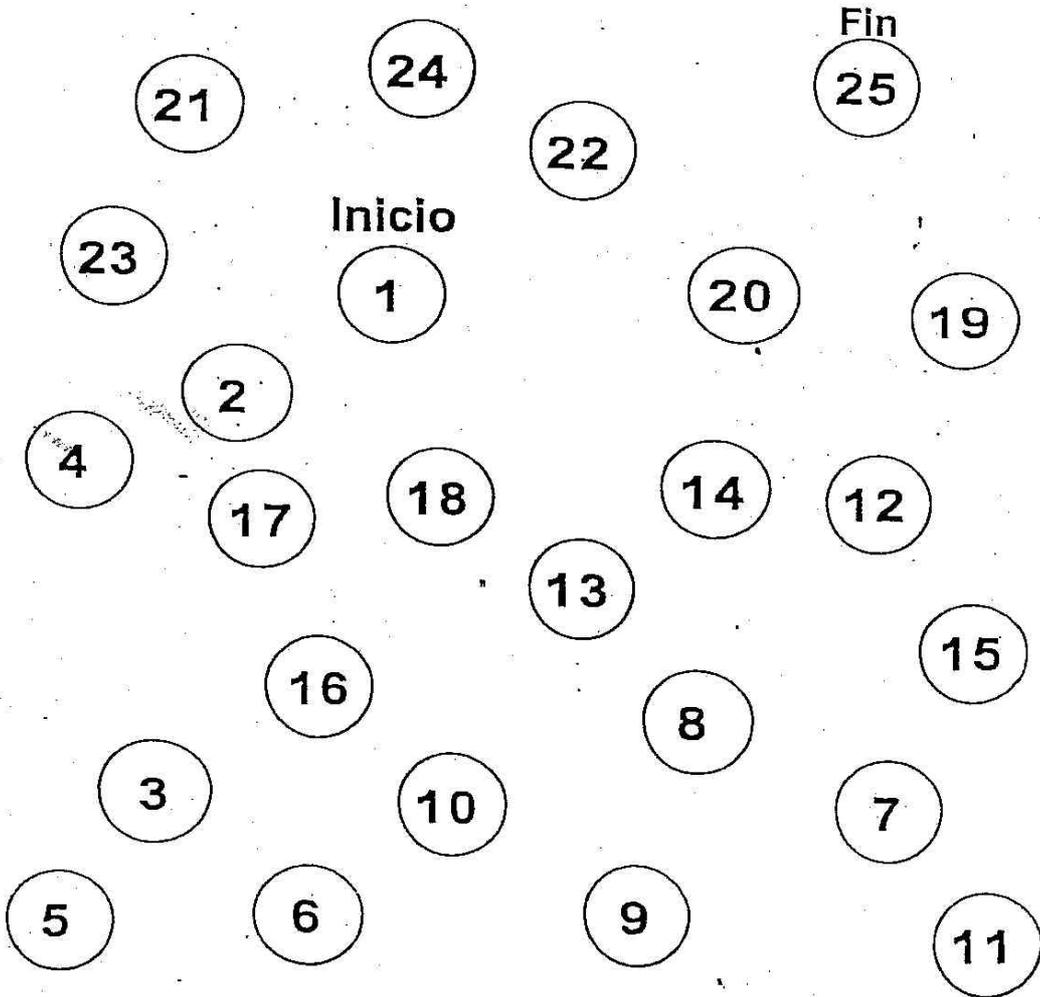
TCNA

NOMBRE:
NIVEL DE ESTUDIOS:
HORA:
TIEMPO:

segundos

EDAD:
FECHA:
PUNTUACIÓN:

PROFESIÓN:
CONSUMO DE ALCOHOL (gr/d):



TCN B

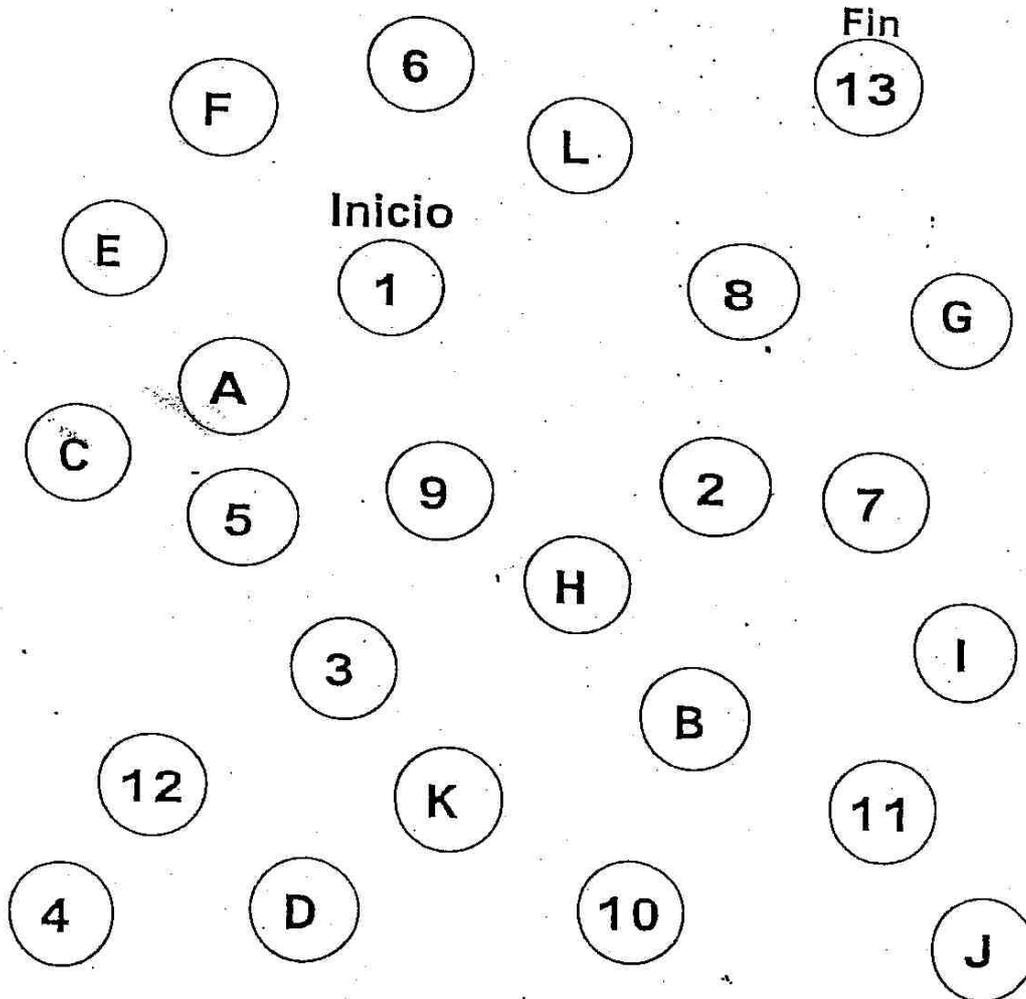
NOMBRE:
NIVEL DE ESTUDIOS:
HORA:
TIEMPO:

segundos

FECHA:
PUNTUACIÓN:

EDAD:
CONSUMO DE ALCOHOL (gr/d):

PROFESIÓN:

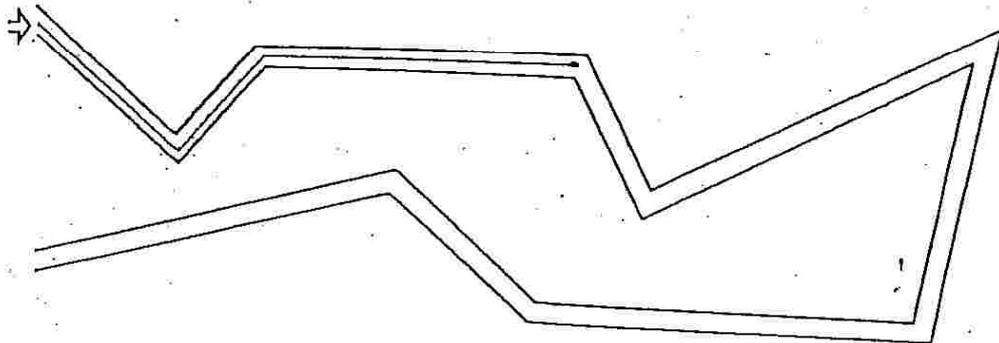


LT - TEST DE LÍNEAS (PRUEBA)

NOMBRE:
NIVEL DE ESTUDIOS:
HORA:

EDAD: **PROFESIÓN:**
CONSUMO DE ALCOHOL (gr/d):

FECHA:



LI:

NOMBRE:

EDAD:

PROFESIÓN:

NIVEL DE ESTUDIOS:

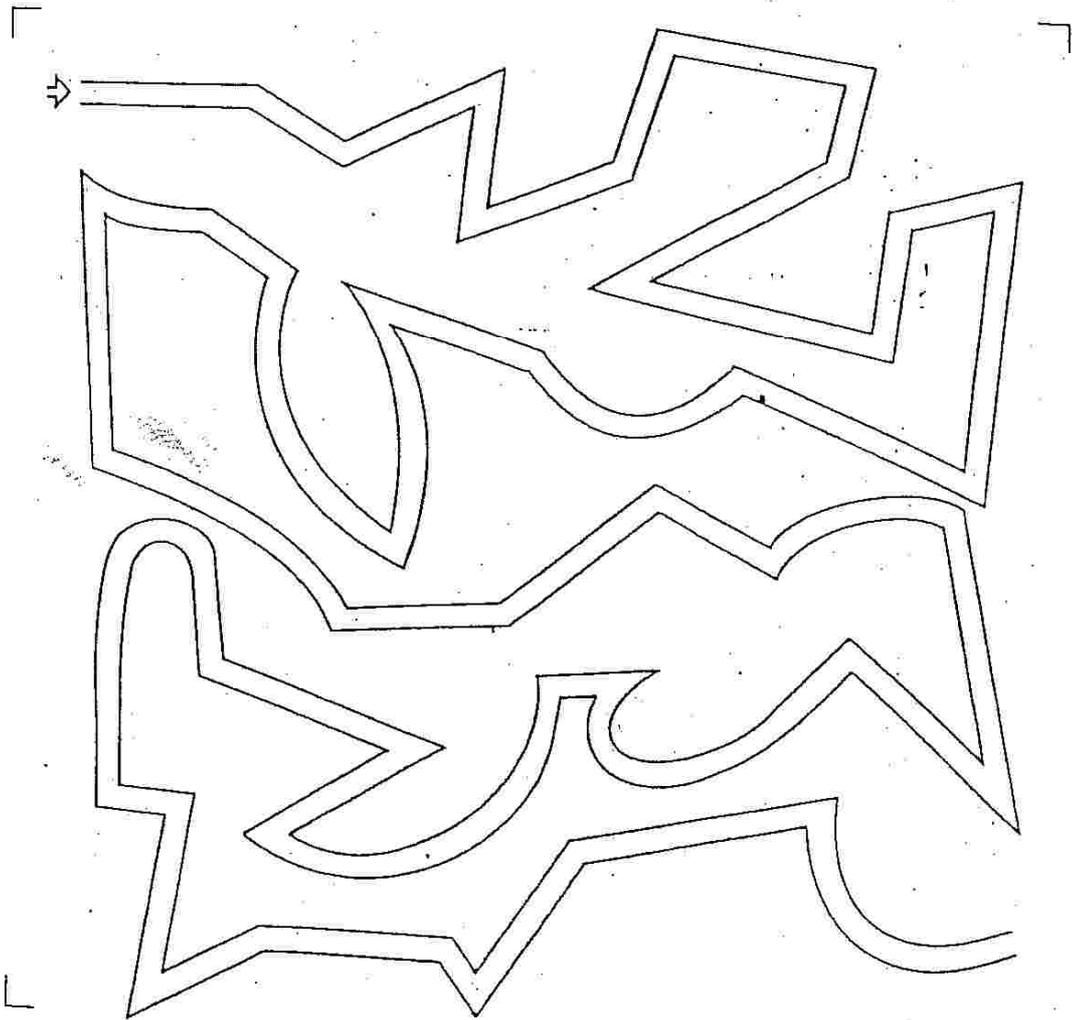
CONSUMO DE ALCOHOL (gr/d):

HORA:

FECHA:

TIEMPO: segundos

PUNTUACIÓN:



X. BIBLIOGRAFÍA

1. Lockwood A. Blood Ammonia Levels and Hepatic Encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004; 19:345-348.
2. Lockwood A. Hepatic Encephalopathy. *Neurol Clin* 2002; 20:241-246.
3. Amodio P, Montagnese S, Gatta A *et al.* Characteristics of Minimal Hepatic Encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004; 19:253-267
4. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K *et al.* Epatic Encephalopathy-Definition, Nomenclature, Diagnosis, and Quantification: Final Report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35:716-721.
5. Mattarozzi K, Stracciari A, Vignatelli L, D'Alessandro R, Morelli MC, Guarino M. Minimal Hepatic Encephalopathy. *Arch Neurol* 2004;61:242-247.
6. Montoliu C, Piedrafita B, Serra M *et al.* Activation of soluble guanylate cyclase by nitric oxide in lymphocytes correlatos whit minimal hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. *J Mol Med* 2007; 85:237-245.
7. Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L *et al.* Critical Flicker Frequency for Quantification of Low-Grade Hepatic Encephalopathy. *Hepatology* 2002; 35:357-366.
8. Wein Ch, Koch H, Popp B *et al.* Minimal Hepatic Encephalopathy Impairs Fitness to Drive. *Hepatology* 2004; 39:739-745.
9. Das A, Dhiman R, Saraswat V *et al.* Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16:531-535.
10. Senzolo M, Amodio P, D'Aloiso MC, Fagioli S, Del Piccolo F, Canova D, Masier A, Bassanello M, Zanus G, and Burra P. Neuropsychological and Neurophysiological Evaluation in Cirrhotic Patients UIT Minimal Hepatic Encephalopathy Undergoing Liver Transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37:1104-1107.
11. Mattarozzi K, Campi C, Guarino M, Stracciari A. Distinguishing Between Clinical and

Minimal Hepatic Encephalopathy on the Basis of Sepecific Cognitive Impairment. *Metab Brain Dis* 2005; 20:243-249.

12. Ortíz M, Jacas C, Córdoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol* 2005;42:S45-S53.

13. Quero J, Herrería J. Diagnostic methods in hepatic encephalopathy. *Clin Chim Acta* 2006; 365:1-8.

14. Romero-Gómez M, Córdoba J, Jover R *et al.* Value of the Critical Flicker Frequency in Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy. *Hepatology* 2007; 45:879-885.

15. Sharma P, Sharma B.C, Puri V *et al.* Critical flicker frequency : Diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2007; 47:67-73.

16. Wissenborn K, Bokemeyer M, Krause J, Ennen J, Ahl B. Neurological and neuropsychiatric syndromes associated with liver disease. *AIDS* 2005; 19(suppl 3):S93-98.

17. Romero-Gómez M, Grande L, Camacho I. Prognostic Value of Altered Oral Glutamina Challenge in Patients With Minimal Hepatic Encephalopathy. *Hepatology* 2004; 39:939-943.

18. Mas A. Hepatic Encephalopathy: From Pathophysiology to Treatment. *Digestion* 2006; 73(suppl1):86-93.

19. Amodio P and Gatta A. Neurophysiological Investigation of Hepatic Encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2005;20:369-79.

20. CitroV, Milan G, Saveria F, Gennari A, Sorrentino P, Gallota G, Postiglione A and Terantino G. Mental status impairment in patients with West Haven grade zero hepatic encephalopathy: the role of HCV infection. *J Gastoenterol* 2007;42:79-82.

21. Weissenborn K. Minimal Hepatic Encephalopathy: A Permanent Source of Discussion. *Hepatology* 2002; 35: 494-496.

22. Iduru S, Hisamuddina K, Mullen K. Minimal Hepatic Encephalopathy: Simplifying Its

Diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1537-1538.

23. Jover R, Company L, Gutiérrez A, Zapater P, Pérez-Serra J, Girona E, Aparicio J and Pérez-Mateo M. Minimal Hepatic Encephalopathy and Extrapramidal Signs in Patients With Cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1599-1604

24. McAvoy N. Hepatic encephalopathy. *Medicine* 2006; 35: 108-111.

25. Lizardi J, Almeda P, Guevara L, Uribe M. Hepatic encephalopathy. A review. *Ann Hepatol* 2003; 2:122-130.

26. Shawcross D, Wright G, Olde Damink S. Role of ammonia and inflammation in minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2007;22:125-138.

27. Torre A, Guerrero I, Uribe M. Encefalopatía hepática mínima. Características, diagnóstico e implicaciones clínicas. *Rev Gastroenterol Mex.* 2006;71:63-70.

28. Montagnese S, Amodio P, Morgan MY. Methods for Diagnosing Hepatic Encephalopathy in Patients With Cirrhosis: A Multidimensional Approach. *Metab Brain Dis.* 2004;19:281-304.

29. Wright G, Jalan R. Management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;21:95-110.

30. Hazell A, Butterworth RF. Hepatic Encephalopathy: An Update of Pathophysiologic Mechanisms. *P.S.E.B.M.* 1999;222:99-112.

31. Weissenborn K, Heidenreich S, Giewekemeyer K, Rückert N and Hecker H. Memory function in early hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2003; 39:320-325.

32. Weissenborn K, Giewekemeyer K, Heidenreich S *et al.* Attention, Memory, and Cognitive Function in Hepatic Encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2005; 20:359-367.

33. Weissenborn K, Heidenreich S, Ennen J *et al.* Attention Deficits in Minimal Hepatic Encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2001; 16:13-19.

34. Schomerus H, Hamster W. Quality of Life in Cirrhotics with Minimal Hepatic Encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2001; 16:37-41.
35. Romero-Gómez M, Ramos-Guerrero R, Grande L *et al.* Intestinal glutaminase activity is increased in liver cirrhosis and correlates with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2004; 41:49-54.
36. Hartmann I, Groeneweg M, Quero J *et al.* The Prognostic Significance of Subclinical Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:2029-2034.
37. Groeneweg M, Quero J, De Bruijn I *et al.* Subclinical Hepatic Encephalopathy Impairs Daily Functioning. *Hepatology* 1998; 28:45-49.
38. Groeneweg M, Moerland W, Quero J *et al.* Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2000; 32:748-753.
39. Weissenborn K, Ennen J, Schomerus H *et al.* Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001; 34:768-773.
40. Romero-Gómez M, Córdoba J, Jover R *et al.* Tablas de normalidad de la población española para los tests psicométricos utilizados en el diagnóstico de la encefalopatía hepática mínima. *Med Clin (Barc)* 2006; 127:246-249.
41. Schomerus H, Hamster W. Neuropsychological Aspects of Portal-Systemic Encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1998; 13:361-377.
42. Bajaj J, Saeian K, Verber M *et al.* Inhibitory Control Test Is a Simple Method to Diagnose Minimal Hepatic and Predict Development of Overt Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:754-760.
43. Mechtcheriakov S, Graziadei I, Rettenbacher M *et al.* Diagnostic value of fine motor deficits in patients with low-grade hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol* 2005; 11:2777-2780.
44. Nakagawa Y, Matsumura K, Iwasa M *et al.* Single photon emission computed tomography and statistical parametric mapping analysis in cirrhotic patients with and

without minimal hepatic encephalopathy. *Ann Nucl Med* 2004; 18:123-129.

45. Kale R, Gupta R, Saraswat V *et al.* Demonstration of Interstitial Cerebral Edema With Diffusion Tensor MR Imaging in Type C Hepatic Encephalopathy. *Hepatology* 2006; 43:698-706.

46. Mechtcheriakov S, Schocke M, Graziadei I *et al.* Chemical shift magnetic resonance spectroscopy of cingulate grey matter in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Neuroradiology* 2005; 47:27-34.

47. Wolf D. Hepatic Encephalopathy. www.emedicine.com 2007.

48. Ferenci P. Clinical manifestations and diagnosis of hepatic encephalopathy. www.uptodate.com 2007.

49. Ferenci P. Pathogenesis of hepatic encephalopathy. www.uptodate.com 2007.

50. Kramer L, Tribl G, Gendo A, Zauner C, Schneider B, Ferenci P *et al.* Partial pressure of ammonia versus ammonia in hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2000; 31:30-34.