

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**“PREVALENCIA DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA EN PACIENTES
CON HEPATOPATÍA CRÓNICA COMPENSADA”**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE**

GASTROENTEROLOGIA

P R E S E N T A

DRA. GILKA ELIZABETH VARGAS LOPEZ

ASESOR DE TESIS

DRA NAYELI ORTIZ OLVERA

MEXICO, D.F AGOSTO 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por darme la vida y salud.

A mis papàs, Fredy Vargas Almanza y Gilka Ingrid Lòpez Selaya por educarme con su amor y sabiduría y por su incondicional apoyo aùn en la distancia.

A mi hermana Patricia por ser mi gran amiga y confidente.

A mi hermano Erick por su alegría y entusiasmo.

A mi esposo Arturo por su amor, apoyo y comprensión.

A mis amigos de residencia en especial a Orianna Ortiz que ha sido como otra hermana para mi.

A los pacientes por permitirnos aprender.

A mis maestros y profesores titulares, quienes con su experiencia y enseñanza han motivado lo que soy hoy y el deseo de seguir adelante.

Muchas gracias.....

INDICE	
Resumen	1
Introducció	3
Planeamiento del problema	
Hipòtesis	10
Objetivos	11
Universo de trabajo	11
Població de estudio	11
Criterios de selecció	12
Criterios de inclusió	12
Criterios de exclusió	12
Tècniques de recolecció de la informaci3n	
Evaluaci3n inicial	13
Evaluaci3n clínic	13
Muestra de sangre para estudio bioquímico	13
Frecuencia crítica de parpadeo	13
Diseño de estudio	14
Tamaño de muestra	14
Análisis estadístico	14
Ética	14
Resultados	15
Discusi3n	18
Conclusiones	19
Referencias	20
Anexos	22

PREVALENCIA DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA EN PACIENTES CON HEPATOPATÍA CRÓNICA COMPENSADA.

Introducción: La encefalopatía hepática (HE) es un trastorno neuropsiquiátrico subsecuente a un daño hepático agudo o crónico, que puede afectar el estado de conciencia y causar disfunción neuromuscular. La prevalencia de EHM varía entre 10% a 80% y esto se debe a que en los diversos estudios efectuados se emplean diferentes pruebas diagnósticas ya que hasta el momento no hay una prueba estándar de oro. Por otro lado el grado de reserva hepática es otro factor predisponente, así en pacientes Child Pugh A se ha reportado EHM en 15%, en Child Pugh B 25% y en Child- Pugh C alcanza un 50%. Aunque aún no se conoce bien la historia natural de encefalopatía hepática mínima, se sabe que predispone a la precipitación de episodios encefalopatía hepática manifiesta, afecta la calidad de vida y supervivencia de los pacientes. De hecho el pronóstico de la encefalopatía hepática mínima está relacionado con la mayor probabilidad de desarrollar un episodio de encefalopatía hepática reportado hasta un 56% a 3 años en comparación a 8% en los pacientes sin encefalopatía por lo que determinar su existencia puede modificar su evolución.

Objetivo: Conocer la prevalencia de encefalopatía hepática mínima en pacientes mexicanos con cirrosis hepática.

Material y métodos: Estudio transversal. Se evaluaron pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática de cualquier etiología no descompensados, mayores de 18 años que

realizaron la prueba de frecuencia crítica de parpadeo. Para el grado de insuficiencia hepática se empleó el puntaje de Child-Pugh-Turcotte.

Análisis estadístico: Los resultados se expresaron en promedios (\pm DE), mediana (rangos) y proporciones. Para evaluar la diferencia entre grupos se utilizó la prueba de χ^2 , prueba de z y prueba de T. Se evaluó correlación con las prueba de Spearman. El análisis de los resultados se utilizó el programa de SPSS version 17.0

Resultados: Se incluyeron 101 pacientes (66% mujeres y 34% hombres), con una prevalencia de EHM de 63%. No hubo diferencias significativas entre las características mayores con una $p=0.001$. El resultado del FCP en los pacientes con EHM fue de 33.1 (+ 4.1) versus 41.2 (+ 3) en el grupo sin EHM y

de acuerdo al puntaje de Child-Pugh se observò EHM para el Child A 37%, 36% para B y 27% para el A. Entre las etiologías de la cirrosis hepática se encontraron viral 38%; autoinmune 18%; por alcohol 14%; criptogènica 24%; asociada a EHNA 4% y otros 2% en el grupo con EHM. No se documentò correlación ni con edad o grado de escolaridad tampoco con parámetros bioquímicos.

Conclusiones: La encefalopatía hepática mínima es altamente prevalente en nuestra población. No encontramos correlación entre la EHM y el grado de insuficiencia hepática o etiología de la cirrosis. El FCP es una prueba diagnòstica que nos permite identificar a paciente con EHM, independientemente de la edad y grado de escolaridad.

ANTECEDENTES

La encefalopatía hepática (HE) es un trastorno neuropsiquiátrico subsecuente a un daño hepático agudo o crónico, que puede afectar el estado de conciencia y causa disfunción neuromuscular. Se clasifica en los siguientes grupos (2, 3, 6,7,8,14):

EH tipo	Nomenclatura	Subcategoría	Subdivisiones
A	EH asociada a insuficiencia hepática aguda		
B	EH asociada con cortocircuitos portosistémico sin falla hepática		
C	EH asociada con cirrosis e hipertensión portal o cortocircuitos portosistémicos	EH episódica EH persistente EH mínima	Precipitada Espontánea Recurrente Leve Severa Tratamiento-dependiente

La encefalopatía hepática mínima (EHM) se describió por primera vez en la década de los 70s, bajo el nombre de encefalopatía hepática subclínica o latente; sin embargo en la reunión de Consenso celebrada en Viena durante el 11 Congreso Mundial de Gastroenterología se optó por el nombre de encefalopatía hepática mínima (2,3,7).

En los años 70's se consideraba la encefalopatía hepática mínima como el grado 0 de la escala de encefalopatía hepática manifiesta; actualmente se define como la condición en la cual los pacientes con cirrosis hepática de

cualquier etiología así como portadores de cortocircuitos portosistémicos sean estos quirúrgicos o percutáneos (TIPS) presentan alteraciones neuropsiquiátricas y neurofisiológicas pero conservan un estado de conciencia y motor normal a la exploración física global; esto se traduce como un déficit psicomotor que el paciente puede manifestar, por ejemplo, como una pobre memoria...no entiende...no recuerda...etc.

Hasta el momento en la patogenia de la encefalopatía hepática se ha demostrado la participación de múltiples factores etiológicos siendo la teoría más aceptada y estudiada la del amonio.

Amonio

Es producido en la mayor parte en el tracto gastrointestinal por degradación bacteriana de aminos, aminoácidos, purinas y urea, este se detoxifica en diferentes tejidos siendo el más importante el metabolismo hepático cuando este no presenta disfunción; pero en el caso de los pacientes cirróticos toman mayor importancia la detoxificación a nivel muscular, renal y cerebral por acción de la glutamina sintasa y la conversión a glutamina. Los riñones contienen glutaminasa y glutamina sintetasa y son capaces de degradar y sintetizar la glutamina. Sin embargo a pesar de la evidencia existente, si bien el amonio tiene el papel más importante, este se encuentra elevado sólo en 80 a 90% de los pacientes con encefalopatía hepática y el resto presentan niveles séricos normales. También se ha demostrado que la concentración sérica no tiene correlación con el grado de encefalopatía hepática. Otro punto en contra del amonio es la dificultad de la toma de muestras y la necesidad del procesamiento de las mismas de manera inmediata, lo que ha causado que su medición no sea rutinaria y principalmente se emplee en estudios de investigación.

Ácido gamma-aminobutírico (GABA)

El GABA es una sustancia neuroinhibitoria que a nivel del sistema nervioso central el 24 a 45 % de todas las terminaciones nerviosas son GABAérgicas.

Los receptores GABA, en asociación con receptores para benzodiazepinas y barbitúricos, regulan un canal selectivo del ión cloro. La unión del GABA a su receptor permite el ingreso de iones de cloro a la neurona postsináptica, lo que genera un potencial postsináptico inhibitorio lo que predispone a depresión del estado de conciencia. Además se ha observado en modelos animales, que el incremento del amonio aumenta la síntesis y liberación en la membrana externa de la mitocondria astrogial de neuroesteroides.

Algunos neuroesteroides como tetrahydroprogesterona (THP) y tetrahydrodeoxicorticosterona (THDOC), son potentes agonistas del complejo receptor GABA, en donde hay sitios específicos para los neuroesteroides, distintos a los de las benzodiazepinas y barbitúricos.

Cada una de estas alteraciones en el sistema de neurotransmisión GABA, potencialmente incrementa la neurotransmisión inhibitoria, contribuyendo a las manifestaciones de la EH en los pacientes con cirrosis hepática.

Falsos neurotransmisores

En la cirrosis hepática se ha encontrado niveles bajos de aminoácidos de cadena ramificada (valina, leucina e isoleucina) y elevación del nivel de aminoácidos aromáticos y triptófano en sangre y cerebro. Altas concentraciones de fenilalanina en el cerebro pueden inhibir la tirosina 3-hidroxilasa, la enzima llave para la síntesis de neurotransmisores catecolaminérgicos. Otras aminas tales como tiramina, octopamina, y feniletanolamina son sintetizadas por vías metabólicas alternas de la tirosina compitiendo con neurotransmisores catecolaminérgicos normales, tales como la dopamina, por el mismo sitio del receptor. La depleción cerebral de dopamina y el desplazamiento de dopamina por neurotransmisores falsos puede llevar a un deterioro en la neurotransmisión dopaminérgica. La octopamina es también producida fuera del cerebro por las bacterias intestinales, y por deterioro de metabolismo hepático, su concentración sérica puede elevarse.

Glutamato y edema astrocitario

El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio y a nivel glial es un importante metabolito involucrado en la fijación de amonio en el cerebro por su rol en el metabolismo astrocitario donde convierte el amonio en glutamina.

Manganeso

Se ha demostrado incremento de los niveles del manganeso en hepatitis aguda, hepatitis crónica y desordenes congénitos como el síndrome de Alagille. También se ha observado que mineros con exposición crónica a manganeso desarrollan encefalopatía y características extra-piramidales similares a la EH. Se ha reportado alto contenido de manganeso en el globus pallidus y núcleos de la base en pacientes que fallecieron por EH y en estudios de resonancia magnética cerebral caracterizadas por hipointensidad en dichas áreas. Se postula que el manganeso deteriora el metabolismo oxidativo neuronal.

Zinc

El zinc es un elemento esencial y funciona como antioxidante. Bajas concentraciones de zinc han sido reportadas en pacientes con cirrosis y particularmente en aquellos con EH. Pacientes con falla hepática aguda y subaguda han mostrado tener bajos niveles séricos de zinc y en animales experimentales los suplementos de zinc han llevado a reducción del amonio sérico. El déficit de zinc originaría una alteración de neurotransmisores parecidos a GABA y norepinefrina, pero estas hipótesis aún requieren mayores estudios.

Actualmente se encuentran en investigación el papel de la inflamación y las citocinas asociadas, así como el rol de los radicales libres, el estrés oxidativo y el metabolismo del óxido nítrico y su interacción a nivel del astrocito.

Diagnóstico

Si bien aún existe controversia respecto a los criterios diagnósticos para la EHM, los más aceptados a la fecha son los siguientes:(2,3,7,8)

1. Demostración de una enfermedad hepática que pueda ser responsable de la encefalopatía.
 - a. Cirrosis hepática
 - b. Otros: colaterales portosistémicos congénitos o quirúrgicos, trombosis portal
2. Examen mental normal en la exploración neurológica
 - a. Ausencia de signos de encefalopatía hepática manifiesta: disartria, ataxia, asterixis, desorientación, enlentecimiento, somnolencia
3. Documentación de un trastorno neurológico mediante
 - a. Examen neuropsicológico formal
 - b. Batería corta de pruebas psicotécnicas (PHES)
 - c. Pruebas computarizadas (ej frecuencia crítica de parpadeo)
 - d. Pruebas neurofisiológicas (ej EEG, potenciales evocados, etc)
4. Exclusión de otras enfermedades que puedan originar el trastorno neuropsicológico
5. En investigación: exclusión de participantes con factores de confusión (alcoholismo activo, trastornos visuales, comorbilidades)
6. En la práctica clínica: juicio de los efectos de confusión.

La prevalencia de EHM varía entre 10% y 80%, esto se debe a que en los diversos estudios efectuados se emplean diferentes pruebas diagnósticas ya que hasta el momento no hay una prueba estándar de oro. Por otro lado el grado de reserva hepática es otro factor predisponente, así en pacientes Child Pugh A se ha reportado EHM en 15%, en Child Pugh B 25% y en Child- Pugh C alcanza 50% (2). Aunque aún no se conoce bien la historia natural de encefalopatía hepática mínima, se sabe que predispone a la precipitación de episodios encefalopatía hepática manifiesta, afecta la calidad de vida y supervivencia de los pacientes (5).

El pronóstico de la encefalopatía hepática mínima está relacionado con la mayor probabilidad de desarrollar episodio de encefalopatía hepática; 56% a 3 años en comparación a 8% en los pacientes sin encefalopatía y menor supervivencia de los pacientes (4,5,9).

La búsqueda intencionada mediante la realización de diferentes pruebas diagnósticas, tiene como propósito instaurar oportunamente el tratamiento que permita retardar los episodios de encefalopatía manifiesta y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Actualmente se sugiere dicha búsqueda de EHM en los denominados pacientes en riesgo (2) :

1. Pacientes con riesgo de accidentes

- Conductores activos
- Riesgo laboral (Por ejemplo pacientes que trabajan con maquinaria pesada)

2. Pacientes que refieren síntomas cognitivos:

- Desempeño psicomotor: “yo tengo dificultad en hacer manualidades...”
- Disminución de la atención: “Estoy confundido...”
- Pobre memoria: “ Yo olvido muchas cosas o me cuesta recordar ...”

3. Pacientes que declinan su desempeño laboral:

Generalmente notado por colegas o familiares.

Hoy en día se cuenta con varias herramientas para el diagnóstico de encefalopatía hepática mínima: pruebas neuropsicológicas, neurofisiológicas, pruebas computarizadas y psicométricas (1,2,11,12,13). Sin embargo, aunque no hay consenso sobre el número, tipo de pruebas a realizar y resultados

referencia; los métodos con mayor potencial para su aplicación en la práctica clínica son las baterías de pruebas psicotécnicas y la frecuencia crítica del parpadeo.

La ventaja del diagnóstico de encefalopatía hepática mínima por medio de pruebas psicotécnicas es la facilidad de aplicación de las mismas, sin embargo los resultados se deben evaluar y ajustar de acuerdo al grado de escolaridad, edad, tipo de trabajo y efecto de aprendizaje de los pacientes. Por esta razón dichas pruebas debe estandarizarse para cada población (4,6).

La medición de la frecuencia crítica del parpadeo, es una alternativa que se ha utilizado para el diagnóstico de encefalopatía hepática mínima, y, a diferencia de las pruebas psicométricas, no depende del grado de escolaridad, tampoco del tipo de trabajo de los pacientes y no hay efecto de aprendizaje pero actualmente limitada por poca disponibilidad de equipos para realizar esta prueba en los centros hospitalarios (6,8,11,12).

La medición de la frecuencia crítica de parpadeo se fundamenta en la alteración de la neurotransmisión que presentan las células gliales de Muller en la retina que simulan lo que ocurre en los astrositos del Alzheimer tipo II; y que semejan a la gliopatía cerebral presente en la encefalopatía hepática mínima, producto de algún grado de edema cerebral, considerado el evento final de la encefalopatía hepática (11). Esto es denominado como retinopatía hepática. La frecuencia crítica de parpadeo (FCP) mide la capacidad de discriminación visual de la estimulación intrafoveal con diodos luminosos que inician a una frecuencia de 60 Hz y lo que se evalúa es a qué frecuencia el paciente empieza a notar el parpadeo luminoso siendo demostrado que los pacientes cirróticos comienzan a notar dicho parpadeo a una frecuencia menor a 39 Hz. El equipo para la medición de FCP fue fabricado por HEPATonorm analyzer en Alemania y ya ha sido validado en otros estudios conjuntamente con las pruebas neurofisiológicas y psicotécnicas demostrando sensibilidad de 96% y especificidad de 77% a (11).

Por último cabe mencionar que hasta el momento no hay tratamiento establecido para pacientes con EHM, aunado a que algunos autores consideran que el beneficio de la terapia para esta patología puede ser irrelevante por la ausencia de síntomas y signos clínicos evidentes; por el contrario para otros autores el instaurar algún tratamiento puede mejorar la calidad de vida en estos pacientes(2). Por otro lado de los intentos terapéuticos se están evaluando los mismos empleados para la EH manifiesta y gran parte de ellos con el objetivo principal de disminuir la producción de amonio, siendo el de mayor relevancia en estos momentos los antibióticos no absorbibles y entre estos la rifaximina, ya que se ha demostrado por meta-análisis que los disacáridos no absorbibles si bien tiene un amplio uso a nivel mundial no han logrado resultados objetivos al ser comparados con placebo.

Objetivo General

Conocer la prevalencia de encefalopatía hepática mínima en pacientes con cirrosis hepática.

Objetivo secundario

Describir las características demográficas, clínicas y bioquímicas de la población con encefalopatía hepática mínima.

Hipòtesis

La prevalencia de encefalopatía hepática mínima se correlaciona con el grado de insuficiencia hepática.

JUSTIFICACIÓN

En México la cirrosis hepática es una de las principales causas de morbi-mortalidad, se reporta como la quinta causa de muerte en hombres entre los 15 a 65 años de edad. Entre las complicaciones más importantes se encuentran la hipertensión portal hemorrágica y la encefalopatía hepática clínica. En la literatura mundial se reporta una prevalencia de EHM que varía entre 10 a 80% dependiendo del grado de disfunción hepática y el método de diagnóstico empleado; cuyo diagnóstico es importante porque es un estado que precede a la encefalopatía hepática clínica, y afecta la calidad de vida de los pacientes, con repercusión en el desempeño personal y laboral. En México no se conoce la prevalencia de EHM, debido a que no se cuenta con instrumentos y pruebas psicotécnicas estandarizadas y validadas para el diagnóstico.

En este estudio se propone estandarizar la medición de la frecuencia crítica de parpadeo (FCP) para el diagnóstico de encefalopatía hepática mínima, y conocer la prevalencia de la encefalopatía hepática mínima en los pacientes que acuden al Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Universo de Trabajo

Se evaluaron pacientes que acudieron de manera consecutiva a las Clínicas de Gastroenterología (Hígado, Trasplante hepático, Estómago, Intestino, Páncreas e Hipertensión portal), del servicio de Gastroenterología, UMAE Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, referidos de las unidades de primer, segundo y tercer nivel de atención.

Criterios de selección

Pacientes con diagnóstico clínico y bioquímico de cirrosis hepática compensada de cualquier etiología, y que aceptaron participar en el estudio, firmando la carta de consentimiento informado (Anexo 1 y 2).

Criterios de inclusión

1. Sujetos mayores de 18 años.
2. Hombres y mujeres
3. Aceptación para participar y firma del consentimiento informado

Criterios de exclusión

1. Pacientes que hayan presentado episodio clínico de encefalopatía hepática previamente.
2. Pacientes con diagnóstico previo de enfermedad neurológica o psiquiátrica.
3. Pacientes con trastornos oftalmológicos no corregidos.
4. Pacientes con enfermedades graves concomitantes del sistema cardiovascular, riñones o enfermedades malignas de cualquier origen.

Realización del estudio

Evaluación Inicial

Los pacientes con diagnóstico de hepatopatía crónica compensada, que cumplieron con los criterios de inclusión fueron evaluados por el Gastroenterólogo, y se sometieron a los siguientes procedimientos:

- a) Evaluación clínica completa (Anexo 3).
- b) Estudio bioquímico: AST, ALT, FA, GGT, BT, BD, BI, plaquetas, TP, TPT INR, proteínas totales, albúmina sérica, colesterol, triglicéridos, biometría hemática completa, glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, cloro.
- c) Encuesta a todos los sujetos para conocer la edad, género, años de escolaridad, el consumo diario de alcohol u otras sustancias que puedan afectar al SNC.
- d) Registro del umbral de la frecuencia crítica de parpadeo (FCP)

Evaluación clínica (anexo 3)

Se aplicó a cada sujeto el formato de historia clínica (HC), el cual deberá ser llenado por el investigador responsable. Los datos recolectados de la HC fueron concentrados en una base de datos.

Muestra de sangre para estudio bioquímico

El día de la entrevista a cada sujeto en ayuno se le tomó una muestra de sangre (20ml), dos muestras de sangre de 5ml fueron colectadas en tubos heparinizados para medir parámetros de biometría hemática y tiempos de coagulación; dos muestras de sangre de 5 ml fueron colectadas en tubos no heparinizados para obtener suero y determinar las pruebas de función hepática, química sanguínea y electrolitos séricos.

Las muestras se procesaron de acuerdo a la rutina utilizada por el Laboratorio Central del Hospital de Especialidades CMN SXXI y los resultados se reportaron en el término de 24hr.

Registro del umbral de la frecuencia crítica de parpadeo (FCP)

Para la medición del umbral de FCP, se llevo a cabo estimulación intrafoveal con un diodo luminoso, a partir de 60 Hz, en forma decreciente; se considero el umbral para la FCP cuando el paciente percibió el mínimo cambio en la forma, posición o movimiento del punto rojo y cuando el estímulo luminoso se convierta en un parpadeo.

El diagnóstico de encefalopatía hepática mínima se establecio cuando el valor obtenido fue < 39 Hz.

Diseño del estudio

Estudio transversal

Tamaño de muestra

Por conveniencia se incluyeron todos los paciente con diagnostico de cirrosis hepática compensada que acudieron al servicio de Gastroenterología, que cumplieron con los criterios de inclusión y que aceptaron participar en el estudio, en el periodo de octubre 2008 a junio 2009.

Análisis estadístico

Las características demográficas de los sujetos se describen en términos de promedios (\pm DE), mediana (rangos) y proporciones. Se calculo la prevalencia general de encefalopatía hepática mínima con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

Para evaluar diferencia entre grupos se utilizo la prueba de χ^2 , prueba de z y prueba de T. Se evaluò correlación con las prueba de Spearman. Se considerò significancia estadística con $p < 0.05$. Para el análisis de los resultados se utilizò el programa de SPSS versión 17.0.

Resultados:

Se evaluaron 101 pacientes, con predominio del género femenino 66%, con edad promedio de 56.1 años (± 11.5). (Tabla 1).

TABLA 1. CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS, CLINICAS Y BIOQUIMICAS DE LA POBLACION

VARIABLES	N=101
Edad, media (\pm DE)	56,1 (11.5)
Genero F/M (%)	67(66)/34(34)
ALT, UI (\pm DE)	56,2 (32,8)
AST, UI (\pm DE)	67,4 (33,7)
BT, mg/dL (\pm DE)	2,61 (4.8)
Alb, g/L (\pm DE)	3,4 (0,6)
Cr, mg/dL (\pm DE)	1,06 (0,98)
TP, seg(\pm DE)	16,3 (2,4)
Glucosa, mg/dL (\pm DE)	135,4 (70,4)
Child-Pugh	
A (%)	39 (39)
B (%)	38 (37)
C (%)	24 (24)

De la población evaluada la prevalencia de EHM fue del 63.4% (IC 95% 53.5-73.3), en base al resultado de la FCP. El grado de insuficiencia hepática se evaluò de acuerdo a la escala de Child Pugh Turcotte, con una distribución similar entre los 3 grupos.

Las características demográficas de la población son similares entre los dos subgrupos; excepto en la edad, siendo mayores los pacientes con EHM (Tabla 2).

TABLA 2. CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS, CLINICAS Y BIOQUIMICAS POR GRUPOS

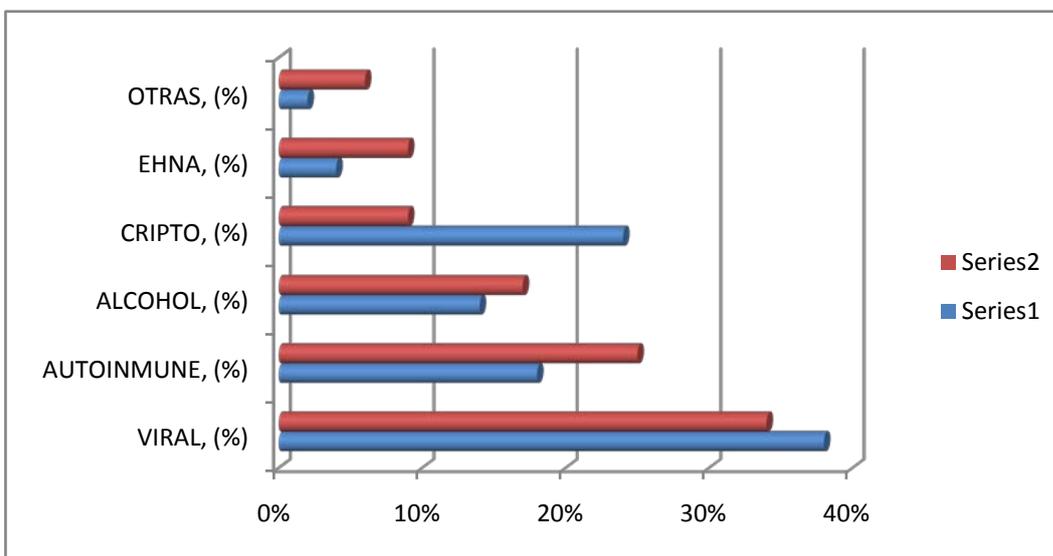
VARIABLES	EHM	SIN EHM	P
	N=64	N=37	
Edad, media (\pm DE)	59,7 (11)	49,8 (10)	0.001
Genero F/M (%)	43(67)/21(33)	24(65)/13(35)	
ALT	53,5 (26,8)	60,6 (41,5)	
AST	67,8 (31,3)	66,9 (38,4)	
BT	2,96 (5,9)	1,99 (1,63)	
Alb	3,4 (0,7)	3,51 (0,7)	
Cr	1,08 (0,76)	1,03 (1,28)	
TP	16,5 (2,7)	15,9 (2)	
Glucosa	138,2 (66)	130,4 (79,5)	
Child-Pugh			
A , N (%)	24 (37)	13 (35)	
B, N (%)	23 (36)	16 (43)	
C, N (%)	17 (27)	8 (22)	
Flicker (Hz), media (\pm DE)	33,1 (4,1)	41,2 (3)	

No encontramos diferencias según el grado de insuficiencia hepática al evaluar los dos grupos. En base a la escala de Child-Pugh, el grupo con mayor prevalencia de EHM fue el Child A 37% y B 36%. (Tabla 2).

La etiología de la cirrosis fue similar en ambos grupos, siendo la etiología viral la principal causa de cirrosis en nuestra población, seguida por autoinmune, alcohol, criptogénica, asociada a EHNA y otros. (Tabla 4).

El resultado del FCP en los pacientes con EHM fue de 33.1 (+ 4.1) versus 41.2 (+ 3) en el grupo sin EHM. (Fig 1). No encontramos correlación significativa entre la edad, parámetros bioquímicos y el resultado de la FCP. La correlación entre la edad y la FCP ($r= 0,1889$, no significativo).

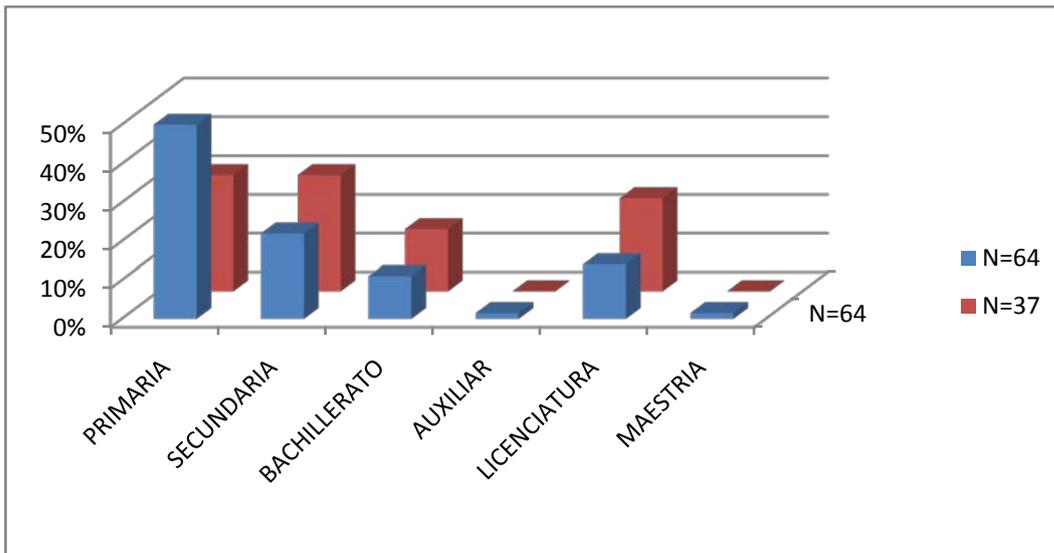
TABLA 3. ETIOLOGIA DE LA CIRROSIS POR GRUPOS



Serie 1 Pacientes con EHM
Serie 2 Pacientes sin EHM

El grado de escolaridad más frecuente en nuestra población fue el de primaria, en el grupo de EHM alcanzó al 50% (32); secundaria 22% (14); bachillerato 11% (7); licenciatura 14% (9). (Tabla 4). Sin diferencia estadísticamente significativa.

TABLA 4. ESCOLARIDAD POR GRUPOS



Pacientes con EHM
Pacientes sin EHM

DISCUSIÓN

La encefalopatía hepática mínima es altamente prevalente en nuestra población, a diferencia de otros grupos evaluados, la presentación de la EHM no tiene correlación con el grado de insuficiencia hepática ni con la etiología.

Por definición cualquier prueba que demuestre anormalidades en el sistema nervioso central y que pueda ser atribuible a insuficiencia hepática es válido para efectuar el diagnóstico, pero tradicionalmente se han limitado a la demostración del deterioro neurológico por medio de pruebas neuropsicológicas y neurofisiológicas. En la actualidad se han buscado alternativas y se han desarrollado pruebas psicométricas y computarizadas (FCP).

La FCP es de fácil aplicación y los resultados no se ven afectados por el grado de escolaridad, edad, tipo de trabajo de los pacientes y tampoco por el efecto de aprendizaje; estos factores son importantes en las pruebas psicométricas por lo que deben efectuarse reajustes para dichos parámetros.

Se ha demostrado en estudios previos una correlación significativa entre el FCP y las pruebas neurofisiológicas, tales como P300 ($p < 0.01$), y la concentración sérica de amonio ($p < 0.01$) (11).

En nuestra población la prevalencia de EHM utilizando la FCP fue 63%, sin diferencia según el grado de insuficiencia hepática, diferente a lo reportado Sharma y col, quien encontró una prevalencia global de EHM del 53%, y por grupo según el Child - Pugh de 43% en Child A; 59% en Child B y 62% en Child C; sin embargo, entre otros factores que pueden modificar los resultados del FCP, están el uso de psicotrópicos, sedantes, cafeína, inhibidores de la recaptación de serotonina y el ejercicio.

Se ha discutido si la etiología de la cirrosis hepática es un factor para el desarrollo de encefalopatía hepática mínima, en nuestra población encontramos que no hay diferencia entre los grupos según la etiología. La causa más frecuente de cirrosis hepática en nuestra población es la viral y el VHC la más frecuente.

En nuestra población observamos que la escolaridad no es una variable que modifique los resultados de la FCP, como ya se ha descrito en estudios previos.

CONCLUSIONES

La encefalopatía hepática mínima es altamente prevalente en nuestra población. No encontramos correlación entre la EHM y el grado de insuficiencia hepática o etiología de la cirrosis. El FCP es una prueba diagnòstica que nos permite identificar a los pacientes con EHM, independientemente de la edad y grado de escolaridad.

ANEXO 1

INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES.

Usted ha sido seleccionado para participar en el proyecto titulado **“Prevalencia de encefalopatía hepática mínima en pacientes con hepatopatía crónica compensada”** y para incluirlo necesitamos su consentimiento.

El estudio consiste en hacer una evaluación clínica completa que incluya un interrogatorio de los antecedentes y exploración física completa. Se realizarán también una serie de estudios que incluyen: 1) estudios bioquímicos que incluyen BHC, TP, QS, ES y pruebas bioquímicas de hígado y 3) medición del umbral de frecuencia crítica de parpadeo.

La información será recolectada por la Dra. Gilka Elizabeth Vargas Lòpez, y se manejará de manera confidencial.

Los resultados de este estudio permitirán determinar la prevalencia de la encefalopatía hepática mínima en pacientes con cirrosis hepática.

Su participación es voluntaria y por lo tanto, se podrá retirar de forma voluntaria en cualquier momento.

Su participación en este estudio no será recompensada con ningún incentivo económico.

De antemano, le agradecemos su valiosa colaboración en este proyecto de investigación.

Para cualquier aclaración o duda respecto a este proyecto de investigación favor de acudir con la Dra. Gilka Elizabeth Vargas Lòpez al Servicio de Gastroenterología en el 5º piso del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI en horario de 07:00 hr a 16:00 hr de Lunes a Viernes o comunicarse al teléfono 56 27 69 00 extensión 21566.

ANEXO 2

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

“Prevalencia de encefalopatía hepática mínima en pacientes con hepatopatía crónica compensada”

Se me ha preguntado si estoy de acuerdo en participar en un trabajo que investiga el valor diagnóstico de la medición del umbral de frecuencia crítica de parpadeo en pacientes con cirrosis hepática, con la finalidad de poder determinar la prevalencia de la encefalopatía hepática subclínica y de esta manera entender mejor mi enfermedad.

He recibido información clara y por escrito de los motivos (objetivos) del estudio, así como de los beneficios de los procedimientos necesarios en el protocolo de investigación.

Se han atendido todas mis dudas a cerca de la participación en el protocolo denominado: **“Prevalencia de encefalopatía hepática mínima en pacientes con hepatopatía crónica compensada”** . Se me ha explicado que este estudio consistirá en: La realización de un interrogatorio y evaluación clínica de mi enfermedad, además se tomarán exámenes de laboratorio que incluirán, biometría hemática completa, química sanguínea con electrolitos séricos, tiempo de protrombina, pruebas bioquímicas hepáticas y se medirá la frecuencia crítica de parpadeo.

Al inicio del estudio acudiré con el investigador (Dra. Gilka Elizabeth Vargas Lòpez, servicio de Gastroenterología 5º piso del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI) para que se me realice el interrogatorio y el examen físico completo.

Se me ha informado que no existen riesgos potenciales con ninguna de las pruebas a realizar.

Se me ha comunicado que los procedimientos empleados en este protocolo, no tendrán costo alguno para mí.

Se me ha informado que por participar en este estudio, no seré recompensado con ningún incentivo económico.

Acepto participar de manera voluntaria. Se me ha asegurado la confidencialidad de la investigación. Sé que puedo retirarme en cualquier momento y que por ello no voy a perder mis beneficios como paciente del instituto.

Nombre _____

Firma _____

Testigo 1 _____

Firma _____

Relación con el sujeto de investigación _____

Testigo 2 _____

Firma _____

Relación con el sujeto de investigación _____

Investigador que obtiene el consentimiento

Nombre _____

Firma _____

Fecha del consentimiento informado: _____.

SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS DE PACIENTES CON CIRROSIS HEPATICA

PACIENTES

No. _____
 Nombre _____
 Registro _____
 Teléfono _____
 Edad _____ Sexo _____ Peso _____
 Talla _____ PVT _____ PCB _____

Dx _____

ANTECEDENTES

Diabetes Mellitus SI NO
 Hipertensión SI NO
 Transfusiones SI NO
 Unidades _____ Año _____
 Cirugía SI NO Año _____
 Alcohol SI NO
 Cantidad/día _____ Años _____
 Tabaquismo SI NO
 Cantidad/día _____ Años _____

CUADRO CLINICO

Asintomático SI NO
 Fatiga SI NO
 Pérdida de peso SI NO
 Ictericia SI NO
 Ascitis SI NO
 Perímetro abd _____ Gdo _____
 Encefalopatía SI NO
 Grado _____

CHILD-PUGH

HTD SI NO
 VE SI NO
 VG SI NO
 GPH SI NO
 Edema SI NO
 Estigmas hep SI NO
 Hepátomegalia SI NO
 Esplenomegalia SI NO

TOMOGRAFIA

Fecha _____
 Normal SI NO
 Hepatopatía crón SI NO
 Esteatosis SI NO
 Esplenomegalia SI NO
 Lesiones Focales SI NO
 Litiasis vesicular SI NO
 Dilatación vía biliar SI NO

RESONANCIA MAGNETICA

TRATAMIENTO

P. PRIMARIA SI NO
 DOSIS FREC DIAS
 B-bloq _____
 5MNI _____
 P. SECUNDARIA SI NO
 FARMACOS DOSIS FREC DIAS
 Bbloqueador _____
 5MNI _____
 TX ENDOSCOPICO SI NO
 No. Programa _____
 EV SI NO
 No. Sesiones _____
 LV SI NO
 No. Sesiones _____
 CIRUGIA SI NO
 Fecha _____

LABORATORIOS

Fecha _____
 Hb _____
 Hto _____
 Leucos _____
 Plaq _____
 TP _____
 TPT _____
 AST _____
 ALT _____
 FAL _____
 BT _____
 BI _____
 BD _____
 Glucosa _____
 BUN _____
 GGT _____
 Prot Tot _____
 Albúmina _____
 Colesterol _____
 Triglicér _____
 Cr _____
 Cl _____
 Na _____
 K _____
 DCr 24hr _____
 Amonio _____
 Hierro _____
 Sat Trans _____
 Ferritina _____
ELECTROLITOS URINARIOS
 Cl U _____
 Na U _____
 K U _____

ESTUDIO ENDOSCOPICO

Fecha _____
 No. Estudio _____
 VE SI NO
 VG SI NO
 VE Y VG SI NO
 GPH SI NO
 Leve Grave
 VE, VG, GPH SI NO

OTROS

BIOPSIA HEPATICA

Fecha _____
 No. _____
 Hepatitis crónica SI NO
 Fibrosis portal SI NO
 FO F1 F2 F3 F4
 Esteatosis (grado) _____
 Cirrosis SI NO

ULTRASONIDO

Fecha _____
 Normal SI NO
 Porta (mm) _____
 Bazo (mm) _____
 Ascitis SI NO
 Colaterales SI NO
 Hepatopatía crón SI NO
 Esteatosis SI NO
 Esplenomegalia SI NO
 Lesiones focales SI NO
 Litiasis vesicular SI NO
 Dilatación vía biliar SI NO
 Flujo portal _____
 Flujo esplénico _____
 Hallazgos _____

INFECCIONES

Intrahospitalaria SI NO
 Extrahospitalaria SI NO
 NEUMONIA SI NO
 IVU SI NO
 PERITONITIS SI NO
 FLEBITIS SI NO
 TX DE INFECCIONES SI NO

HEPATO CARCINOMA

SI NO
 Fecha Dx _____
 BIOPSIA SI NO
 Fecha Bx _____

SEROLOGIA

VHB SI NO
 VHC SI NO
 GHE _____
 Fecha _____
 aFP _____
 Fecha _____
 EKG(Fecha) _____

RX TORAX

PFRp _____
 Gasometría pH _____
 PaO2 _____ PaCO2 _____
 SO2 _____

CATERETERISMO SH

GPH _____
 PSHL _____
 PSHE _____
PRESIONES CARDIOPUL
 GC _____
 PAP _____
 PCP _____
 PAD _____
 VCI _____
 FC _____
 TA _____
 PAM _____

COMENTARIOS

ECOCARDIOGRAMA
 Fecha _____
 Parámetros _____

REFERENCIAS

1. Karin Weissenborn. Diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy. *Med Sci Monit* 1999;5:568-575
2. M Ortiz, C Jacas, J Córdoba. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *Journal of Hepatology* 2005;42:S45-S53
3. P Ferenci, A Lockwood, K Mullen et al. Hepatic encephalopathy- definition, nomenclatura, clasification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35:716-21.
4. Y Li, Y Nie, W Sha et al. Prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in cirrotic patients in China. *World Journal of Gastroenterology* 2004;10:2397-2401 .
5. A Das, R Dhiman, V Saraswat et al. Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Journal of Gastroenterology hepatology* 2001;16:531-535.
6. J. Córdoba, Cardona, D. Dimitroulopoulos. Minimal hepatic encephalopathy. *Annals of Gastroenterology* 2004;17:37-42.
7. Encefalopatía hepática mínima: impacto en la calidad de vida. Juan Córdoba. *Patología hepática* . 253-257.
8. A. Torre, I Guerrero, M Uribe. Encefalopatía hepática mínima: Características, diagnóstico e implicaciones clínicas. *Revista Gastroenterológica de México* 2006;71:63-69.
9. I Hartmann, M _Groeneweg, J Quero et al. The Prognostic Significance of Subclinical Hepatic Encephalopathy. *The American Journal of Gastroenterology* 2000;95:2030-34
10. Z Bao, D Qiu, X Ma et al. Assessment of health-related quality of life in Chinese patients with minimal hepatic encephalopathy. *World Journal of Gastroenterology* 2007;13:3003-08 .
11. P Sharma, B Sharma, V Puri et al. Critical flicker frequency: Diagnostic tool for minimal hepatic encephalopatgy. *Journal of Hepatology* 2007;47:63-73

12. Romero.Gomez, J Córdoba, R Jover et al Value of the Critical Flicker Frequency in Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy. *Hepatology* 2007;45:879-885
13. S Yang, C Wu, T Chiang et al. Somatosensory Evoked Potentials in Subclinical Portosystemic Encephalopathy: A Comparison with Psychometric Tests. *Hepatology* 1998;27:357-361
14. R. Butterworth. Complications of cirrhosis III. Hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology* 2000; 32: 171-180.
15. Assessment of low grade-hepatic-encephalopathy: Critical analysis. *Journal of Hepatology* 2007; 47:62-650.
16. B Als-Nielsen, L Gluud, C Gluud. Absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy. *BMJ* doi:10.1136/bm.38048.506134.EE
17. G Kircheis, M Wittstein, L Timmermann et al. Critical Flicker Frequency for Quantification of Low-Grade Hepatic Encephalopathy. *Hepatology* 2002; 35: 357-366.
18. G Kircheis, R Nilius, C Held et al. Therapeutic Efficacy of L-Ornithine-L-Aspartate Infusions in Patients With Cirrhosis and Hepatic Encephalopathy: Results of a Placebo-Controlled, Double –Blind Study. *Hepatology* 1997; 25: 1351-1360.
19. J Bajaj, M Haffezullah, et al. Inhibitory Control Test for The Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy. *Gastroenterology* 2008; 135: 1591-1600.
20. B Piedrafita, N el Mlili, J Boix et al. Mechanisms of cognitive alterations in hyperammonemia and hepatic encephalopathy: Therapeutical implications *Neurochemistry International* 2009; 55: 106–112.