

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.**

**UTILIDAD DE LA PRUEBA DE CENTELLEO PARA LA EVALUACIÓN DE LA
RESPUESTA TERAPEUTICA EN PACIENTES CON ENCEFALOPATÍA
HEPÁTICA MÍNIMA**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN
GASTROENTEROLOGÍA
PRESENTA
DR. EDWIN ORNELAS ESCOBEDO**

**ASESORES DE TESIS
DR. JUAN MIGUEL ABDO FRANCIS
DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ**

MÉXICO, D.F.

2009



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.

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGÍA
DR. FERNANDO BERNAL SAHAGÚN**

**ASESOR
DR. JUAN MIGUEL ABDO FRANCIS**

**ASESOR
DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ**

Dedicatoria

A mi hija por ser la motivación de mi vida

A mis padres por su amor incondicional

A mis hermanos por estar a mi lado

A Ceriolith por todo

Agradecimientos:

Universidad Nacional Autónoma de México

Hospital General de México

Dr. Juan Miguel Abdo Francis

Dr. David Kershenobich Stalnikowitz

ÍNDICE

Introducción	1
Material y métodos	19
Resultados y discusión	24
Conclusiones	37
Bibliografía	38
Anexos	41

INTRODUCCIÓN:

La Encefalopatía Hepática (EH) es un síndrome neuropsiquiátrico reversible, con deficiencias motoras y cognoscitivas.^{1, 2, 3, 4} que puede complicar a los pacientes con falla hepática aguda o crónica.^{1, 5, 6}

La EH, frecuentemente se asocia a disminución importante en la calidad de vida e incremento en la incapacidad para realizar ciertos trabajos.^{5, 7}

La presentación clínica comprende síntomas neuropsiquiátricos, deficiencias motoras, alteraciones del sueño, cambios en el estado de alerta, así como de forma gradual somnolencia, estupor y coma.²

La Encefalopatía Precipitada o Espontánea se refiere a la identificación o no de factor desencadenante.

Encefalopatía Hepática Recurrente: Definida cuando ocurren 2 episodios de EH en 1 año.

Encefalopatía Hepática Persistente: Ocurre cuando hay deficiencia cognoscitiva con impacto social y ocupacional negativo.⁸

Encefalopatía Hepática Mínima o subclínica (EHM) es la condición en la que los pacientes con cirrosis presentan severas alteraciones neuropsiquiátricas cuantificables y con exploración neurológica normal.⁶ Ocurre en 60 a 80% de los pacientes con enfermedad hepática compensada.⁹

El diagnóstico se realiza mediante la aplicación de Pruebas Psicométricas (PES) y electrofisiológicas como el Electroencefalograma (EEG) y la medición de Frecuencia Crítica de Centelleo (FCC)

Clasificación de Encefalopatía Hepática ⁸

Tipo	Nomenclatura	Subcategoría	Subdivisiones
A	Asociada con falla hepática aguda		
B	Asociada con derivación porto-sistémicas y sin daño hepatocelular intrínseco		
C	Asociada con cirrosis e hipertensión portal o cortocircuitos porto-sistémicos		
		HE Episódica	Precipitada
			Espontánea
			Recurrente
		HE Persistente	Leve
			Moderada
			Severa
		EH Mínima	

Fisiopatología

Para el correcto conocimiento y comprensión de la patogénesis de esta complicación es necesario el estudio entre las relaciones de la función hepática y cerebral.

Alteración de los Astrocitos

En EH no se identifica daño en las neuronas, pero en estudios histopatológicos se advierten alteraciones en la morfología de los astrocitos; En pacientes con falla hepática aguda, los astrocitos desarrollan edema como resultado del incremento en la presión intracraneal; en pacientes con falla hepática crónica se observan alteraciones en los astrocitos similares a las descritas en la enfermedad de Alzheimer tipo II.

Los astrocitos sintetizan Neuroesteroides, los cuales modulan la función de varios receptores neuronales, principalmente el receptor A para el ácido Gamma Amino Butírico (GABA)-A, ocasionado aumento del tono GABA-érgico, lo cual tiene relación con un mecanismo fisiopatológico por su efecto neurodepresor para EH^{1,10}

Amoníaco

El aumento en la concentración sanguínea del amoníaco contribuye sin duda a las manifestaciones clínicas de EH1; además es un predictor independiente de gravedad ya que niveles arteriales > 150Umol/L se relacionan con herniación cerebral.; sin embargo no existe correlación entre niveles plasmáticos y grado de EH.^{1,9}

Este deriva del metabolismo de las proteínas en el intestino y normalmente se detoxifica por los astrocitos y se elimina por la vía del glutamato; a su vez este compuesto es un importante neurotransmisor en el sistema nervioso central con actividad excitatoria y es convertido en glutamina por los astrocitos.¹

En EH se incrementan los niveles de glutamina en Sistema Nervioso Central (SNC) y disminuyen los niveles de glutamato.¹

El incremento de glutamina en los astrocitos causa estrés osmótico con el subsecuente desarrollo de edema celular y posteriormente cerebral, ocasionando cambios en el funcionamiento cerebral.^{1, 9, 11} El edema celular se acompaña de incremento en la producción de radicales de oxígeno y óxido nítrico, los cuales son disparadores para modificaciones en el RNA y posiblemente afecten las funciones cerebrales normales.¹²

Aumento en la Permeabilidad de la Barrera Hematoencefálica (BH)

La BH es una unidad funcional fisiológica compleja que protege al encéfalo de las alteraciones metabólicas del resto del organismo.

En insuficiencia hepática aguda o en hepatopatías crónicas se incrementa la permeabilidad de la misma.¹

Falsos Neurotransmisores

En las hepatopatías crónicas se observa en sangre periférica un incremento en los aminoácidos aromáticos (Tirosina, fenilalanina, triptofano).⁹ Estos sirven como sustrato para la síntesis de neurotransmisores; la tiroxina y la fenilalanina son precursores de la dopamina y noradrenalina y el triptofano de la serotonina. El aporte exagerado de sustratos puede determinar la formación, a través de vías metabólicas secundarias de sustancias como tiramina, octopamina, y feniletanolamina, los denominados falsos neurotransmisores.^{9,13}

Transmisión GABAérgica

Las benzodiazepinas endógenas y sustancias emparentadas (endocepinas) que se encuentran tanto en sangre como en el cerebro así como en preparados vegetales y algunos alimentos. Estas contribuyen a la patogénesis de la EH por su

efecto agonista sobre receptores GABA, los cuales son neurotransmisores inhibidores importantes del encéfalo. La activación de los mismos ejerce un efecto neurodepresor.¹⁰

Anexo 1 Esquema del Amoníaco

Anexo 2 Esquema de Hiperamonemia

Diagnóstico:

El diagnóstico de EH es clínico y se realiza mediante la utilización de los criterios de West Haven (modificados por Conn y Bircher, 1994).¹⁴

Grado	Estado de conciencia y funciones intelectuales	Conductas	Síntomas neuromusculares
Mínima	Sin manifestaciones. Pruebas psicométricas patológicas	Sin manifestaciones	Alteración de la motricidad fina
I	Disminución de la concentración, velocidad de reacción, alteraciones del sueño, disminución de la vigilia	Alteraciones de la personalidad	Alteraciones de la motricidad fina
II	Enlentecimiento, letargo	Alteraciones llamativas de la personalidad, desorientación temporal	Asterixis, lenguaje trabado
III	Desorientación, somnolencia, estupor	Conducta grotesca, ideas delirantes	Hiper e hiporreflexia, asterixis, convulsiones
IV	Coma	Apagada	Arreflexia, atonía

Para realizar el diagnóstico de EHM es necesaria la aplicación de PES y pruebas electrofisiológicas; como la medición de (FCC).^{6,8}

Pruebas Psicométricas:

Son útiles para cuantificar anomalías intelectuales, así como la lentificación psicomotora y las restricciones de la orientación visoespacial o la capacidad de construcción visual.

Los más frecuentemente utilizados son:

- a. Pruebas de asociación numérica A (Conn y Bircher, 1994)
- b. Prueba de trazado de líneas (Schomerus y cols, 1981)
- c. Prueba de punto seriado (Schomerus y cols, 1981)

Anexos 3, 4, 5.

Instrucciones Generales para la Realización de las PES

Contar con material necesario:

- Hoja de prueba.
- Rotulador Eding 1200
- Cronómetro
- Para las pruebas sin límite de tiempo se medirá el tiempo desde que el sujeto toca el papel con el bolígrafo y hasta que se consigue el objetivo de cada prueba.
- Leer las cada una de estas palabras al paciente y pregunte si ha comprendido, si no volver a explicar hasta que lo comprenda.
- Indique realizar cada una de las columnas de entrenamiento o ensayo, en caso de error informe al paciente inmediatamente, no comenzar hasta que este comprendido.

Prueba de Conexión Numérica A

Pre- Test

En esta hoja, puede ver números del 1 al 25 dispersos por el papel. Deberá unir los mismos tan rápido como le sea posible y en el orden adecuado.

Test

Puede ver nuevamente los números del 1 al 25, pero con un orden distinto a la hoja de entrenamiento. De nuevo deberá unirlos en el orden correcto pero ahora se medirá el tiempo que requiera para hacerlo.

Si el paciente se salta uno de los números, deberá interrumpirlo inmediatamente, el deberá corregir el error y luego continuar el tiempo para esta corrección entra dentro del tiempo total.

Valoración de la Prueba

Tiempo medido (redondeado en segundos) se transfiere a la hoja de evaluación y se transforma en el valor correspondiente a la tabla de valores normales.

Serie de Puntos

Pre-Test

En esta hoja puede ver 10 filas de círculos. Su prueba es poner un punto en el centro de cada círculo, tan preciso como sea posible, comenzando siempre por la parte izquierda de la fila. Comience con las dos filas de prueba.

Test

Cuando se de la orden de inicio, colocar un punto tan rápidamente como pueda en los círculos vacíos de las filas que no se han rellenado. El tiempo que necesite será medido.

El tiempo comenzará cuando se ponen el primer punto en la primera fila, y termina cuando se completa el último círculo de la última fila.

Valoración de la Prueba

Tiempo medido (redondeado en segundos) se transfiere a la hoja de evaluación y se transforma en un valor de acuerdo con la tabla de valores normales.

Línea Cortada ó Trazado de Líneas (LT)

Pre-test

Deberá dibujar una línea continua entre las dos líneas dadas. Al hacerlo, no deberá tocar ni cruzar las líneas pintadas. No se deberá mover el papel y tampoco despegar el bolígrafo del papel. Iniciar con la fila de entrenamiento.

Test

Hacer lo mismo, y se medirá el tiempo que necesite. Es importante cometer pocos o ningún error y permanecer entre las líneas dibujadas.

Valoración de la prueba

$$LT = LT1 + LT2$$

LT1 = tiempo total en segundos

LT2 = número de errores

El valor de la primer prueba, es el tiempo (redondeado en segundos) se transfiere a la hoja de evaluación.

Para conseguir el valor de la segunda prueba, la hoja de corrección se coloca sobre la hoja de prueba, de tal modo que la primera concuerde exactamente con la segunda.

La plantilla sirve para contar y medir los errores. Cada contacto y/o cruce con la línea limitante cuenta como error. Los errores se miden de forma separada para cada sección de la plantilla.

Sin error: la línea dibujada por el paciente queda entre las líneas limitantes y no toca ninguna de estas.

1. Error (1 punto): la línea es tocada, pero no cruzada.

2. Error (2 puntos): la línea es cruzada, pero no se cruza la línea externa de la plantilla
3. Error (3 puntos): se cruza la línea externa de la plantilla. ¹⁵

Frecuencia Crítica de Centelleo (FCC)

Para realizar la medición de la FCC utilizamos HEPAtonorm^{MR}.

HEPAtonorm^{MR}

Es un instrumento que permite llevar a cabo un análisis preciso, confiable y reproducible de las frecuencias de centelleo en una forma simple. El análisis de frecuencia de centelleo es utilizado para realizar una determinación cuantitativa de la severidad de la EH en daño hepático agudo o crónico. El HEPAtonorm^{MR} es un instrumento portátil que utiliza baterías, y puede ser utilizado directamente en el lugar deseado. Funciona emitiendo un estímulo luminoso y calculando la frecuencia correspondiente.

La parte óptica (estímulo luminoso) y la luz de fondo son operadas por un microcontrolador. Este sistema está integrado en una cubierta compacta, el control remoto, el cual incluye la pantalla y los controles digitales. El casco se conecta a un controlador a través de un cable. La parte operada por el paciente es un interruptor manual que está conectado al control a través de un cable.

Anexo 6 HEPAtonorm^{MR}

El HEPAtonorm^{MR}, ha sido validado exclusivamente para determinar la FCC, para el diagnóstico y la estadificación de la severidad EH.

Condiciones de Medición

La medición debe llevarse a cabo en un ambiente tranquilo sin ruidos distractores que influyan al paciente. En la medida de lo posible debe llevarse a cabo en un ambiente oscuro, idealmente bajo condiciones de adaptación a la oscuridad. Debe evitarse luz solar directa o luz brillante para evitar luz distractora. El paciente no debe tocar ninguno de los contactos durante la medición.

Dado que la óptica de las gafas está diseñada para garantizar el enfoque sobre la luz roja emitida por el diodo emisor de luz (DEL) para generar una imagen a una distancia virtual de 12 metros, las lecturas pueden realizarse solamente si el paciente es capaz de enfocar la luz roja en 3-D. Por lo tanto un paciente sin visión estereoscópica no puede ser sometido a la prueba. Tampoco los pacientes con Daltonismo pueden realizar la prueba.

Los pacientes que utilizan lentes correctivos deben utilizarlos al hacer la prueba. Las pruebas se pueden realizar en decúbito dorsal.

Las mediciones pueden ser incorrectas si los movimientos de cabeza o de los ojos son excesivos, que puede confundir al momento de visualizar el estímulo luminoso.

Principios Científicos

Se ha demostrado que la frecuencia de centelleo disminuye significativamente mientras la severidad de la EH aumenta. No existe diferencia entre pacientes cirróticos sin alteración clínica (EH grado 0 y controles normales). En cambio se han encontrado diferencias significativas entre controles normales y pacientes con EH mínima, ó EH grado II.

Esto indica que la sensibilidad y especificidad de la frecuencia de centelleo definida con cohorte de 39Hz es casi de 100% en el diagnóstico de HE clínica hasta grado II.

La frecuencia de centelleo es un parámetro reproducible apenas afectado por efectos de entrenamiento, escolaridad, hora del día, u operador. La técnica de de la prueba es independiente de la edad. De tal manera que la medida de la

frecuencia de centello es un factor eficiente y objetivo para cuantificar la encefalopatía

Anexo 7. Gráfica de Resultados

Medición

Antes de llevar a cabo el análisis de la frecuencia de centelleo deben realizarse mediciones de prueba, al menos 5 medidas cuyos resultados deben ser borrados

Funcionamiento

El analizador de frecuencia de centelleo evoca un estímulo luminoso intrafoveal con pulsos definidos de luz de determinada longitud de onda y luminosidad decreciente a partir de 60 Hz. El estímulo intrafoveal se lleva a cabo por un sistema de lentes cóncavo convexo.

Con este método, la frecuencia de luz roja, la cual se genera inicialmente como pulso de alta frecuencia (60Hz) para dar al paciente la impresión de una luz fija, que se reduce gradualmente hasta que el paciente tiene la impresión de que la luz centellea. El paciente registra este cambio presionando el interruptor. La frecuencia crítica de centelleo a la cual ocurre esta percepción es medida hasta 8-9 ocasiones y se calcula el valor de la media de estas lecturas. Esta es la frecuencia de centelleo y es utilizada para determinar la severidad de la encefalopatía hepática.

Las medidas individuales pueden ser almacenadas y guardadas en el microcontrolador y pueden ser transferidas a una computadora.

La frecuencia decreciente se detiene cuando el paciente presiona el botón para señalar que ha reconocido el centello, o a 25 Hz no lo identificó. ^{16, 17}

Tratamiento:

La primera acción es identificar los factores desencadenantes:

1. Incremento en la formación intestinal de amoníaco por múltiples circunstancias como los son aumento de proteínas en la dieta, estreñimiento, hemorragia gastrointestinal o retención de azoados. Otras causas de incremento de amoníaco son las extraintestinales como el catabolismo que ocurre en procesos sépticos, intervenciones quirúrgicas o fiebre.
2. La corrección de hipovolemia, hipoxia, acidosis metabólica, hipokalemia, suspensión de diuréticos, no administración de sedantes hipnóticos principalmente las benzodiacepinas; son acciones que contribuyen a mejorar la EH.
3. Disminución de sustratos de amoníaco, disminución de proteínas de la dieta, enemas de lactosa.
4. Inhibición de la producción de amoníaco, antibióticos, disacáridos, modificar flora colónica.
5. Metabolismo del amoníaco, L- Ornitina L- Aspartato, benzoato de sodio, suplementos con Zinc.
6. Reducción de falsos neurotransmisores, aminoácidos ramificados, antagonistas de las benzodiacepinas, transplante.¹⁸

Lactulosa:

Disacárido no absorbible, mediante su administración se reduce la flora colónica, disminución en la producción y absorción de amoníaco, ocasionando diarrea osmótica con el subsecuente incremento en la eliminación de nitrógeno.^{1, 18}

El efecto terapéutico idóneo es una frecuencia en evacuaciones de 2 a 3 al día (ph <6), siendo necesaria una dosis entre 45-90gr /día.⁹

Algunos de los efectos secundarios son náusea, flatulencia, diarrea, y distensión abdominal.¹⁸

Un meta-análisis realizado por Als-Nielsen y colaboradores, no encontró evidencia suficiente que indique los efectos benéficos de los disacáridos no absorbibles en el tratamiento de la EH.¹⁹

Sin embargo algunos estudios publicados encontraron que en pacientes con EHM la Lactulosa tuvo efectos benéficos en la evaluación con varias pruebas psicométricas no validadas, por lo que la relevancia clínica es incierta.²⁰

Recientemente la lactulosa se considero la primera opción de tratamiento para la EHM.²¹

Un estudio realizado por Sharma y cols. informa que lactulosa es efectiva en el tratamiento para EHM.²²

Este disacárido fue escogido como comparador natural en nuestro estudio, esto por se el medicamento más ampliamente utilizado por Gastroenterólogos en el tratamiento de la EH.

L-ornitina-L-aspartato (LOLA):

Lola mejora el grado de encefalopatía, reduciendo la hiperamonemia, y mejorando el rendimiento del paciente en las pruebas psicométricas

La detoxificación del amoniaco se realiza de forma primordial en los hepatocitos periportales y perivenosos. El amoníaco es transformado en urea en el ciclo de la urea; a su vez el amoniaco se acopla al glutamato a través de la producción de glutamina.

Por lo tanto LOLA provee los sustratos para la detoxificación mediante dos mecanismos:

1. Degradación de amoniaco al estimular la síntesis de urea
2. Detoxificación reversible del amoníaco a través de la síntesis de glutamina en hígado, encéfalo y músculo.^{9,18,23,24}

En modelos con ratas se ha observado que tiene efecto protector contra el edema cerebral.²⁵

Se han observado algunos efectos secundarios mediante la administración oral aunque son poco frecuentes (< 5%). En la administración IV el evento adverso mas frecuente es el vomito, que disminuye al disminuir la velocidad de infusión.

La vida media es de 40min por lo que se recomienda el uso con intervalos de 8hrs.

18

Anexo 8. Mecanismo de acción de LOLA

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Evaluar la utilidad de la prueba de centelleo en pacientes con encefalopatía hepática mínima

Evaluar la utilidad de LOLA en el manejo de la EHM

Variables de estudio:

1. PES

Pruebas psicométricas, conexión numérica A, línea quebrada y serie de puntos.

Tipo cuantitativas, escala de medición continua (segundos)

2. FCC

Medición de la frecuencia crítica de centelleo.

Tipo cuantitativa, escala de medición continua (Hz).

3. Lactulosa.

4. LOLA.

HIPÓTESIS

El uso de FCC ofrece resultados similares a las PES en el diagnóstico de los pacientes con Encefalopatía Hepática Mínima.

Hipótesis de Nulidad

El uso de FCC no ofrece resultados similares a la PES en el diagnóstico de los pacientes con Encefalopatía Hepática Mínima.

OBJETIVOS:

1. Primario: demostrar que la administración de LOLA, modifica la respuesta del paciente a PES y FCC.

Objetivos Secundarios.

2. Demostrar que existe correlación lineal entre PES y FCC

3. Determinar el grado de la correlación.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Estudio prospectivo, controlado, abierto, aleatorizado mediante un programa de asignación secuencial por computadora con 2 mediciones intragrupo.

Se incluyeron pacientes hospitalizados en el servicio de Gastroenterología del Hospital General de México, durante el periodo comprendido del 1 julio del 2005 al 31 julio del 2007.

Criterios de Selección

Criterios de Inclusión:

1. Pacientes con Insuficiencia Hepática Crónica por Alcohol.
2. Pacientes hospitalizados en el Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México OD.
3. Ambos sexos
4. Edad de 25 a 60 años
5. Sin evidencia clínica de encefalopatía hepática
6. Abstinencia de alcohol 2 meses previos al inicio del estudio
7. Escolaridad mínima primaria completa
8. Residentes del Distrito Federal o área metropolitana
9. Marcadores virales para hepatitis negativos (A, B, C)

Criterios de Exclusión:

1. Insuficiencia Hepática no alcohólica
2. Consumo de L- Ornitina L- Aspartato en los 2 meses previos
3. Consumo de Lactulosa en los 2 meses previos
4. Consumo de antibióticos en los 2 meses previos
5. Hemorragia de tubo digestivo al ingreso
6. Manifestaciones clínicas de proceso infeccioso a cualquier nivel
7. Manifestaciones de Enfermedad pulmonar obstructiva crónica con falla respiratoria ($PaO_2 < 60\text{mmHg}$ o $PaCO_2 > 50\text{mmHg}$)

8. Insuficiencia renal crónica (Creatinina > 1.5mg/dl)
9. Sin manifestaciones de falla cardiaca de cualquier origen (clase funcional NYHA >I)
10. Antecedente de enfermedad neurológica (Alzheimer, Parkinson)
11. Enfermedad Psiquiátrica o consumo de fármacos psicotrópicos y/o sedantes hipnóticos en los últimos 2 meses
12. Encefalopatía metabólica no hepática
13. Antecedente de Cáncer
14. Trastornos visuales (retinopatía diabética, cataratas, daltonismo)

Criterios de Eliminación:

1. Suspensión de tratamiento
2. No acudir a citas de control
3. Descompensación de la hepatopatía durante el estudio (hemorragia, infección).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas continuas.

El diagnóstico de insuficiencia hepática se basó en historia clínica, exámenes de laboratorio, estudios de imagen y biopsia hepática en caso de contar con ella.

Se utilizó la clasificación de Child Turcotte, modificada por Pugh para estadificar la enfermedad.

Parámetro	Puntuación	Puntuación	Puntuación
TP	Prol. 0 a 4 seg.	Prol. 5 – 6 seg.	Prol. > 6 seg.
Albúmina	>3.5	2.8 a 3.5	<2.8
Bilirrubina Total	<2	2 a 3	>3
Ascitis	No	Leve/Moderada	A Tensión
Encefalopatía	Ausente	Grado 1 o 2	Grado 3 o 4

Nota: TP: tiempo de Protrombina, Prol. Prolongación

Estadio A (5-6 puntos), B (7-9 puntos), y C (10-15 puntos)

La presencia EH se descartó mediante los criterios de West Haven (modificados por Conn y Bircher, 1994).¹⁴

Aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de selección se les realizó historia clínica completa, así como biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, y tiempos de coagulación.

A todos los pacientes se les realizaron PES para detectar anomalías cognitivas subclínicas (Test de Conexión Numérica, Línea quebrada y Punto seriado) Anexo 4,5,6. Así como FCC.

El tesista realizó la totalidad PES y las mediciones de FCC a todos los pacientes; las pruebas se realizaron siempre a la misma hora (12:00pm), en una habitación con adecuada iluminación, sin ruido.

Respecto a las PES estas se realizaron con todo el material necesario y las recomendaciones descritas previamente.

La medición de FCC se realizó con ensayos previos, hasta la comprensión del procedimiento por el paciente; se realizaron 8 mediciones y se obtuvo la media de las mismas, dicha cifra fue la que se tomó como medición final.

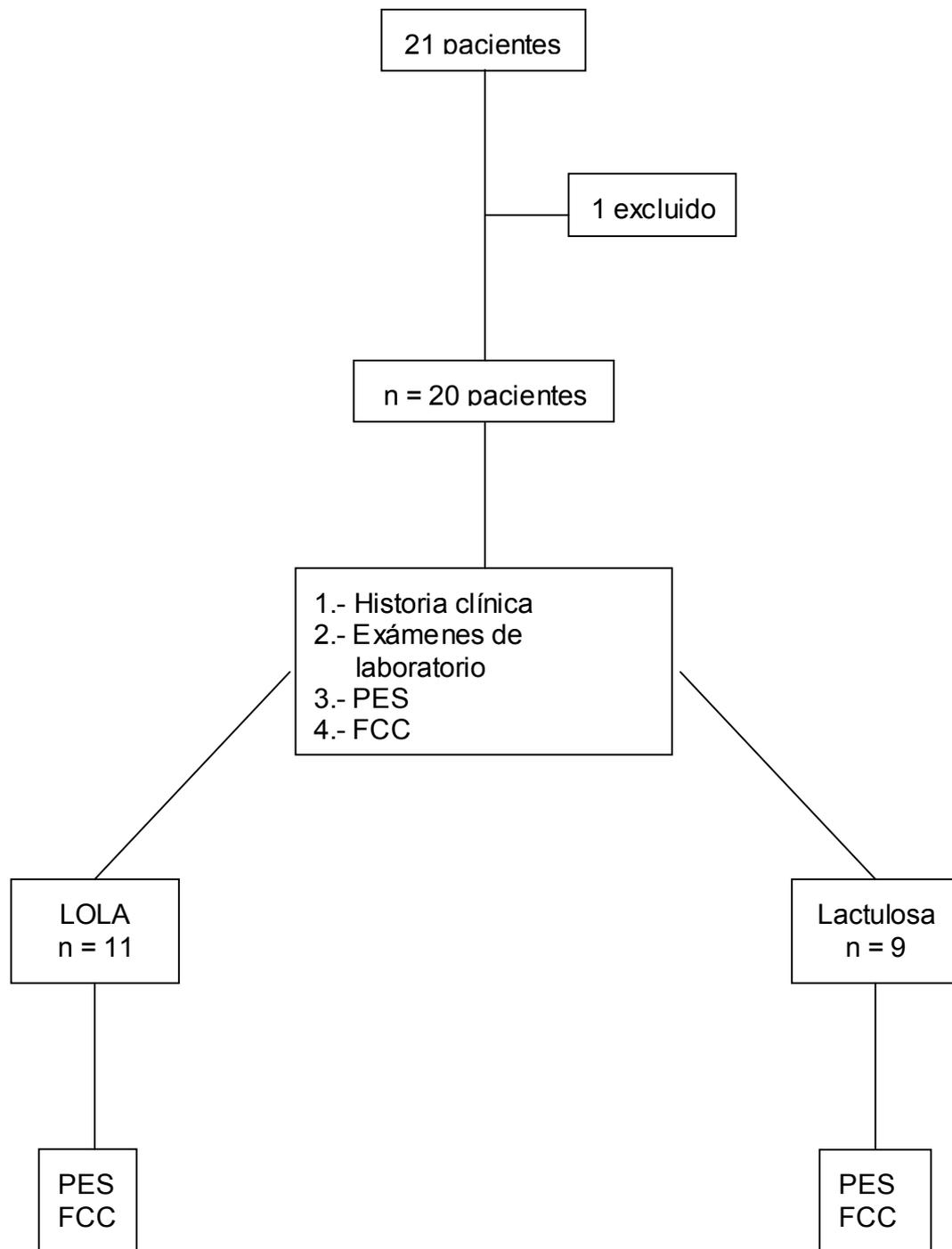
Tanto las PES como la medición de la FCC, se realizaron en 20 minutos por paciente.

Posteriormente los pacientes fueron divididos en forma aleatoria en dos grupos, el Grupo 1 el cual incluyó 11 pacientes, recibió tratamiento con L-ornitina L-aspartato (LOLA) en granulado, 3gr cada 8hrs; el Grupo 2 incluyó 9 pacientes y recibió Lactulosa de 20 a 60 cc cada 8hrs (2-3 evacuaciones al día) vía oral cada 8hrs; ambos tratamientos con duración de 15 días. Cada 100cc de lactulosa contiene 66.6gr.

Ambos grupos fueron evaluados por el tesista cada 5 días para constatar la correcta administración de los tratamientos, así como para descartar la presencia de complicaciones o efectos secundarios.

Al finalizar los 15 días de tratamiento, ambos grupos fueron reevaluados mediante la repetición de PES y mediciones de FCC.

Diagrama de flujo



RESULTADOS

Se incluyeron 21 pacientes, 1 de los cuales fue excluido por abandono de tratamiento; los 20 restantes completaron el estudio.

La distribución por sexo fue 10 hombres (50%) y 10 mujeres 50%, el promedio de edad 51 años con una rango 35 a 59 años, escolaridad primaria completa (6 años) 18 pacientes que correspondió a 90%; secundaria completa 2 pacientes (9 años) que correspondió a 10 %.

En cuanto a las características de los pacientes, para el grupo 1 tratados con LOLA, 7 pacientes 63.6 % se clasificaron como Child Pugh estadio B, y 4 pacientes 36.4% Child Pugh estadio C.

Del grupo 2 tratados con Lactulosa 5 pacientes 55.5% correspondió a estadio B de Child Pugh, y 4 pacientes 44.5% correspondió a estadio C.

Características de Pacientes Grupo 1 Tratados con LOLA

Paciente	Leucocitos	Hb	Plaquetas	Glucosa	Creatinina	BT	Albúmina	AST	ALT	FA	TP
1	5,000	8.4	167,000	83	1.1	3.02	2.1	44	24	118	22
2	3,800	13.2	80,000	162	0.8	3.9	2.6	71	49	200	25
3	6,800	12.3	112,000	130	0.9	2.11	3.8	64	24	157	17.8
4	4,500	10	57,000	93	0.6	0.5	2.5	35	15	78	15.4
5	4,200	12.6	60,000	131	0.9	0.6	3.2	33	32	73	17.3
6	5,600	10.4	266,000	87	0.5	3.5	2.6	63	37	250	19.5
7	6,300	12	100,000	90	1.2	1.86	1.9	43	19	59	13.2
8	3,100	8.5	53,000	117	0.6	4	2.7	53	22	99	20.2
9	3,800	8	80,000	168	0.8	1.49	3	24	19	116	17
10	9,300	12	80,000	94	1.1	3.1	2.4	48	34	110	13
11	10,300	9	65,000	126	0.9	3	1.9	54	40	120	18

Nota:

Hb. Hemoglobina

BT. Bilirrubina Total

FA. Fosfatasa Alcalina

TP. Tiempo de Protrombina

Características de pacientes del grupo 2 Tratados con Lactulosa

Paciente	Leucocitos	Hb	Plaquetas	Glucosa	Creatinina	B.T	Albúmina	AST	ALT	F.A.	TP
1	3,600	10.1	84,000	74	0.9	3.84	3.1	59	36	168	21.9
2	12,500	9	71,000	180	0.9	1.7	2.8	47	37	133	16.1
3	11,000	9.1	65,000	180	1.5	2.13	1.4	49	23	243	24
4	6,300	11	70,000	110	0.8	3.2	2.3	42	36	96	18
5	7,400	11.7	110,000	90	1.1	2	2.8	38	34	94	17.4
6	8,500	13	75,000	120	1.2	2	2.5	52	38	116	18
7	7,200	12.2	85	84	0.9	2.5	3.4	62	52	88	18
8	7,000	8	199,000	140	1	1.05	2.3	41	23	115	22
9	8,400	12.7	65,000	118	0.6	2.1	2.4	38	26	137	19

Nota:

Hb. Hemoglobina

BT. Bilirrubina Total

FA. Fosfatasa Alcalina

TP. Tiempo de Protrombina

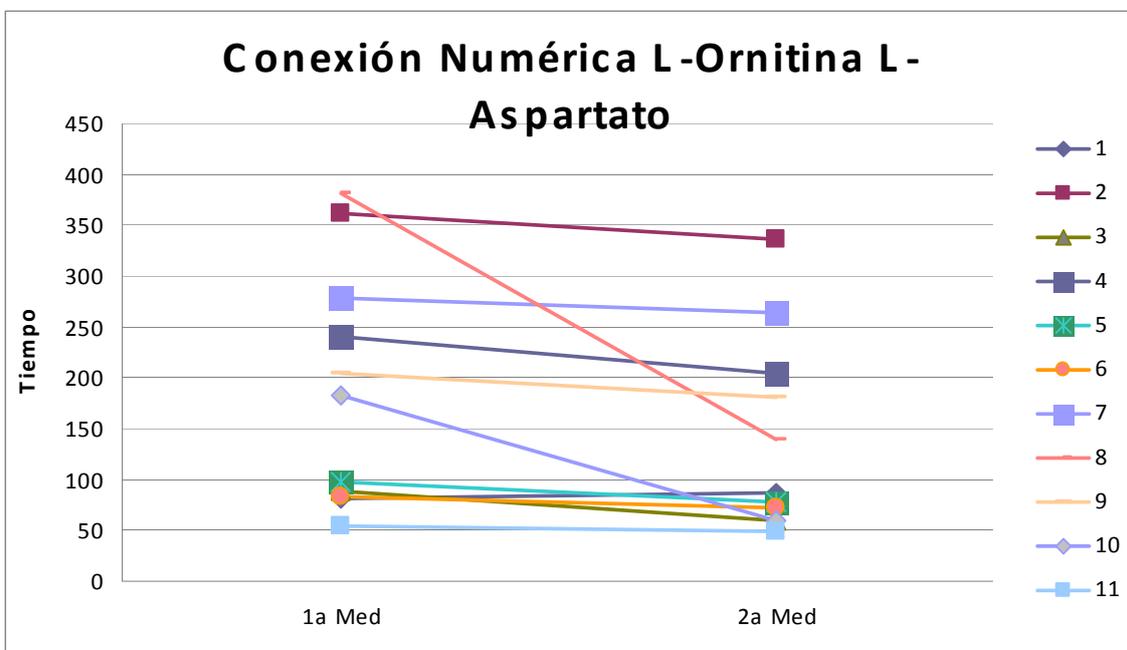
Grupo 1 (LOLA)

Conexión Numérica A

Antes de recibir tratamiento, promedio 186.82 segundos, rango de 117 a 382, y Desviación Estándar de 117.05.

Posterior al tratamiento, promedio 138.82 segundos, lo que corresponde a disminución promedio de 48 segundos, con Desviación Estándar de 96.05.

En esta prueba sólo un paciente no tuvo mejoría en cuanto al tiempo (segundos) posterior a la administración de LOLA, los 10 restantes (90%) presentó disminución en segundos.

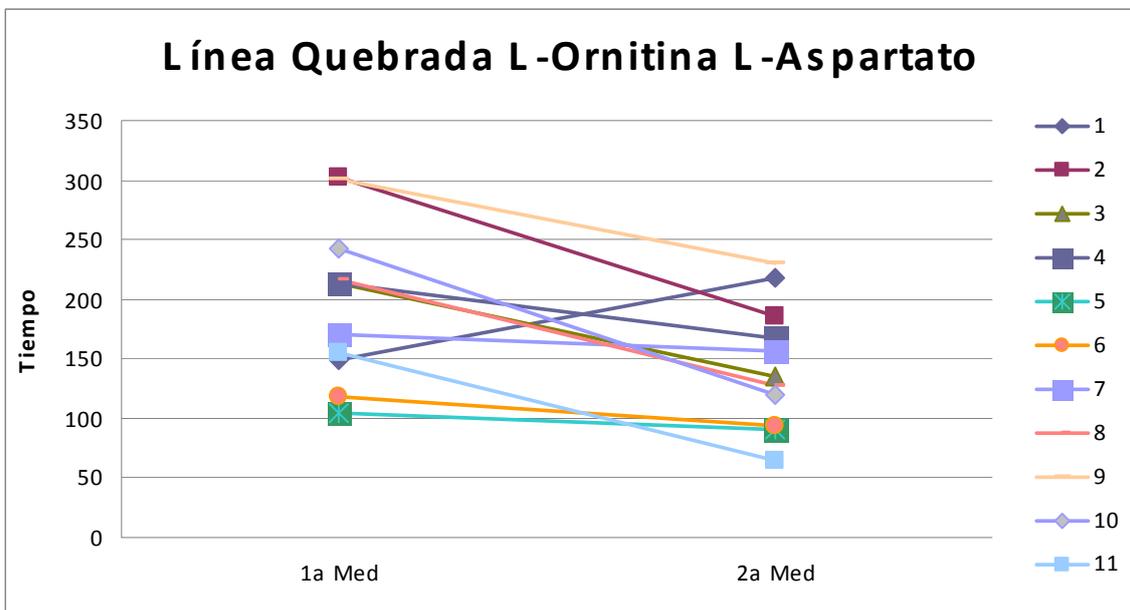


Línea Quebrada

Antes de tratamiento, promedio 198.82 segundos, rango de 105 a 303, y Desviación Estándar de 66.74.

Posterior al tratamiento, promedio 144.55 segundos, lo que corresponde a una disminución promedio de 54.27 segundos, con Desviación Estándar de 53.09.

En esta prueba 90 % de los pacientes presentó mejoría en disminución del tiempo posterior a tratamiento con LOLA.



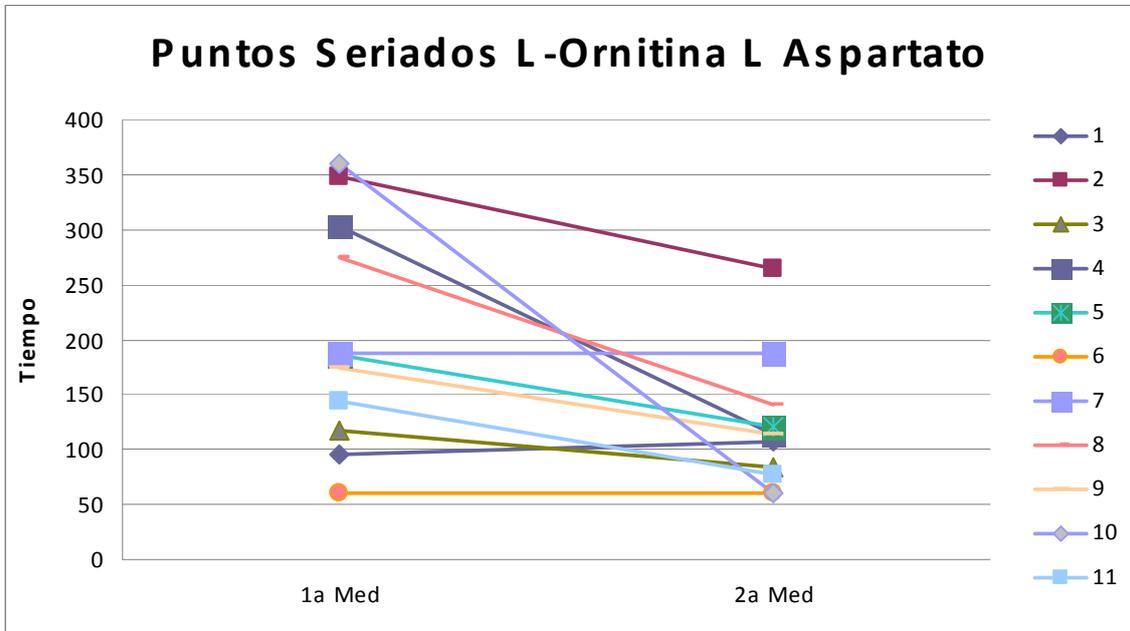
Puntos Seriadados

Antes del tratamiento, promedio 204.55 segundos, rango 61 a 360, y Desviación Estándar de 102.34.

Posterior al tratamiento, promedio 120.73 segundos, lo que corresponde a una disminución promedio de 83.82 segundos, con Desviación Estándar de 60.12

En esta prueba la mejoría en segundos ocurrió en 6 pacientes lo que corresponde al 72 %; 2 pacientes 18 % tuvieron el mismo resultado en segundos, sólo 1 no presentó mejoría.

El paciente que no presentó mejoría fue el mismo para las tres pruebas antes realizadas.



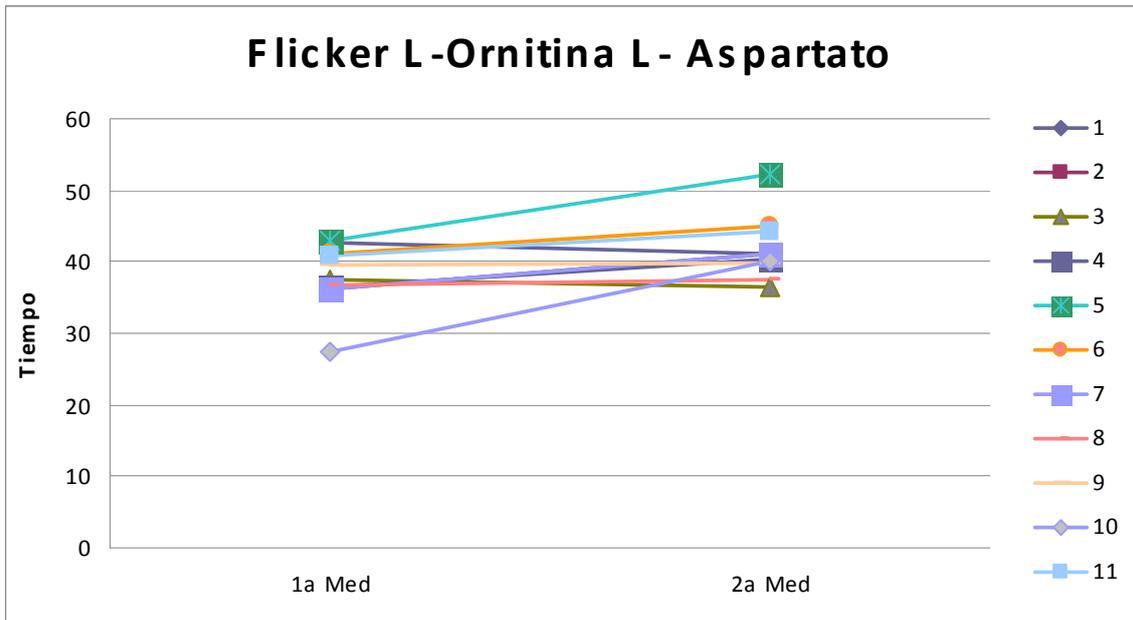
Medición de FCC

Antes del tratamiento, promedio 37.95 Hz, rango 27 a 43, y Desviación Estándar de 4.35

Posterior al tratamiento, promedio 41.70Hz, rango 36.36, a 52.30 y Desviación estándar de 4.29.

Tomando en cuenta que el punto de corte fue 39Hz, en la determinación de FCC previa al tratamiento 5 pacientes (45%) no tenían evidencia electrofisiológica de EHM; sin embargo en las pruebas psicométricas todos los pacientes presentaron datos de EHM.

En cuanto a la medición de FCC posterior a tratamiento, 9 pacientes (81%) tuvieron mejoría respecto a la medición previa al mismo, por lo tanto al finalizar el estudio no tenían evidencia electrofisiológica de EHM determinada por medición de FCC.



Resultados de PES y FCC antes y después del tratamiento con LOLA

Paciente	C.N.1	C.N. Tx	L.Q. 1	L.Q. Tx.	P.S. 1	P.S. Tx.	Flicker 1	Flicker Tx
1	81	86	149	218	96	107	42.6	41.14
2	362	337	303	186	348	264	36.1	41.1
3	89	60	213	135	117	84	37.48	36.36
4	240	204	213	168	303	114	36.48	40.22
5	97	77	105	91	185	120	43	52.3
6	84	73	118	94	61	61	41.04	45
7	278	263	170	156	187	187	36.2	41.08
8	382	139	217	127	275	141	36.7	37.6
9	204	180	301	231	174	113	39.6	39.78
10	183	60	243	120	360	60	27.42	40
11	55	48	155	64	144	77	40.88	44.22

Nota

C.N. 1 Conexión Numérica 1 (antes del tratamiento).

C.N. Tx Conexión Numérica posterior al tratamiento.

L.Q. 1 Línea quebrada 1 (antes del tratamiento).

L.Q. Tx. Línea quebrada posterior al tratamiento.

P.S. 1 Punto seriado 1 (antes del tratamiento).

P.S. Tx. Punto seriado posterior al tratamiento.

Flicker 1 Medición de FCC antes del tratamiento.

Flicker Tx. Medición de FCC posterior al tratamiento.

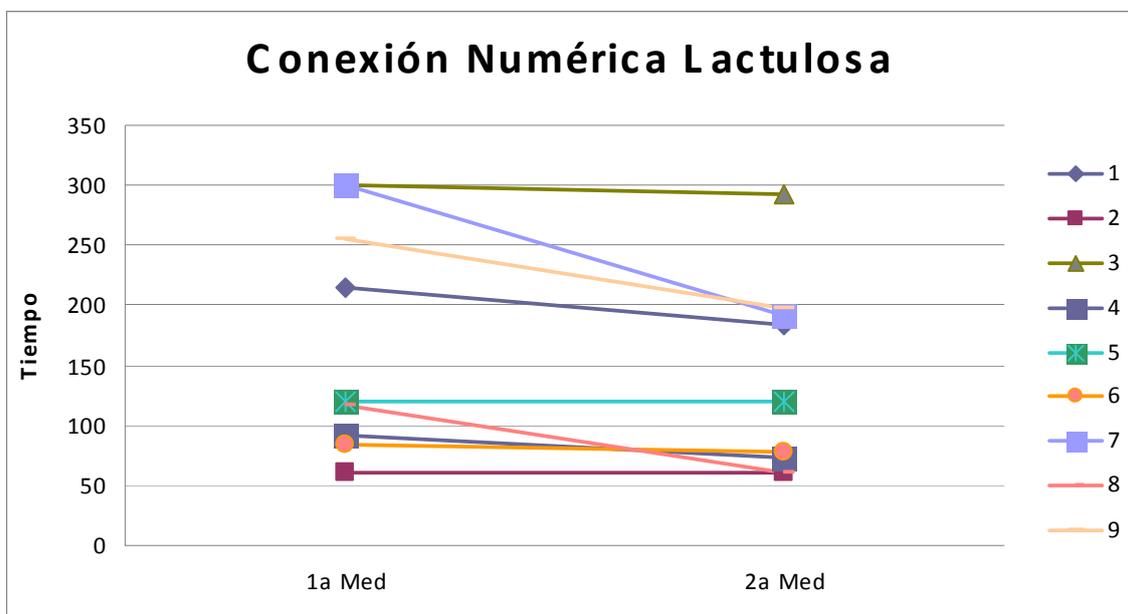
Grupo 2 (Lactulosa)

Conexión Numérica A

Antes de recibir tratamiento, promedio 171.22 segundos, rango de 60 a 300, y Desviación Estándar de 96.17.

Posterior al tratamiento, promedio 139.56 segundos, lo que corresponde a una disminución promedio de 31.66 segundos, con Desviación Estándar de 81.38.

En esta prueba 7 (77%) pacientes presentaron mejoría en segundos posterior a la administración de lactulosa, los dos restantes 22%, tuvieron el mismo resultado tanto antes como después del tratamiento.

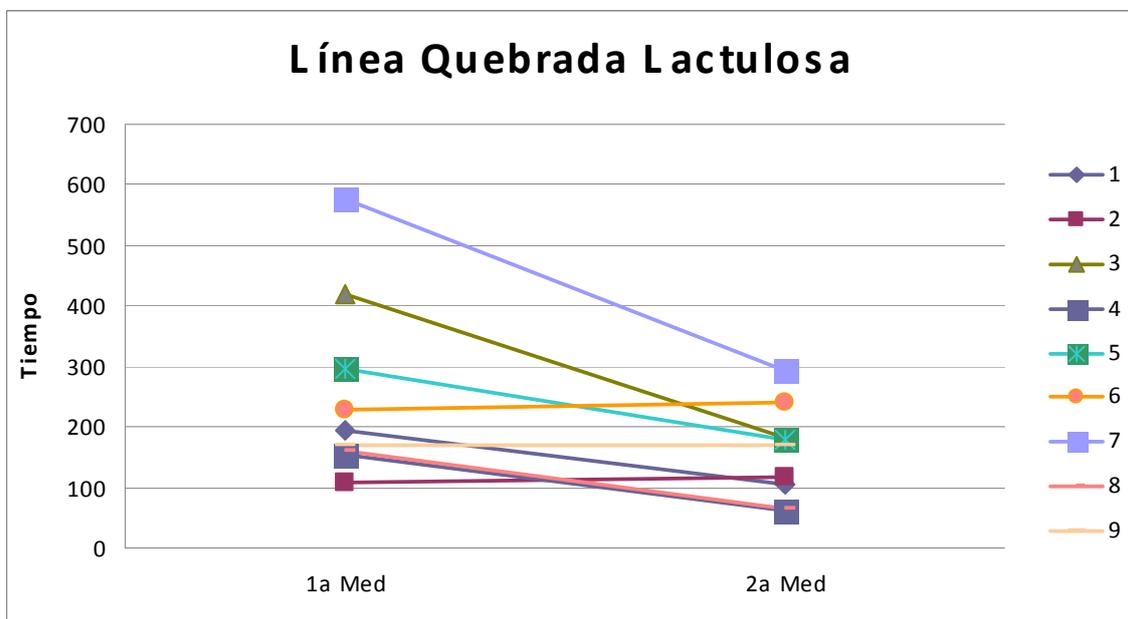


Línea Quebrada

Antes de tratamiento, promedio 256.11 segundos, rango de 108 a 578, y Desviación Estándar de 152.43.

Posterior al tratamiento, promedio 157.33 segundos, lo que corresponde a una disminución promedio de 98.78 segundos, con Desviación Estándar de 78.10.

En esta prueba 8 pacientes (88%) presentaron mejoría en segundos posterior al tratamiento con lactulosa.

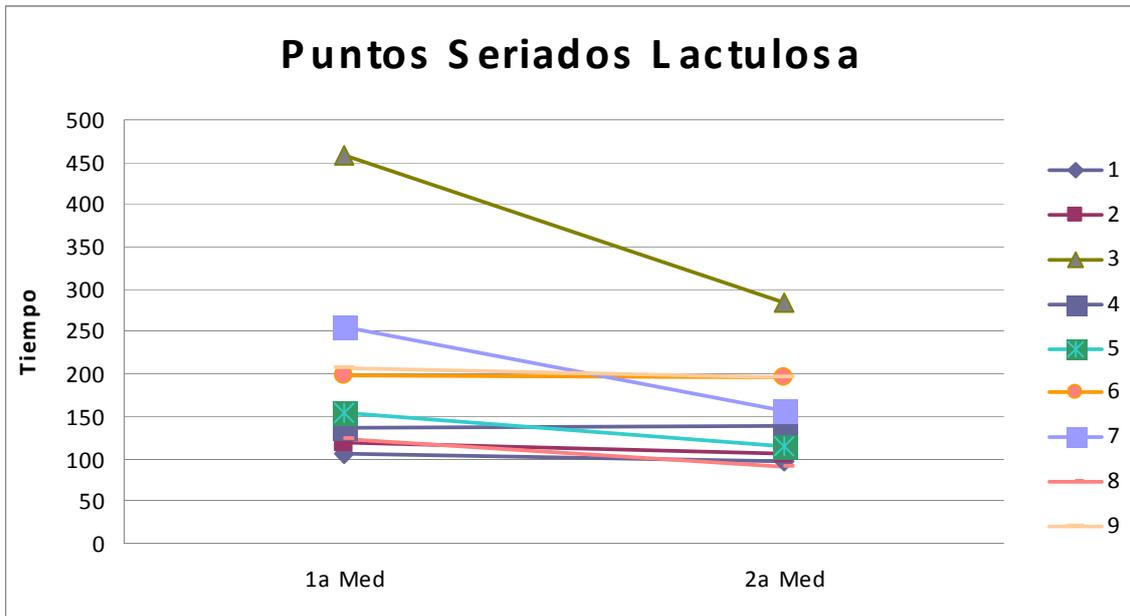


Puntos Seriadados

Antes del tratamiento, promedio 195.11 segundos, rango de 105 a 459, y Desviación Estándar de 110.53.

Posterior al tratamiento, promedio 153.11 segundos, lo que corresponde a una disminución promedio de 42 segundos, con Desviación Estándar de 63.05.

En esta prueba 8 pacientes (88%) tuvieron mejoría en segundos posterior al tratamiento con lactulosa.



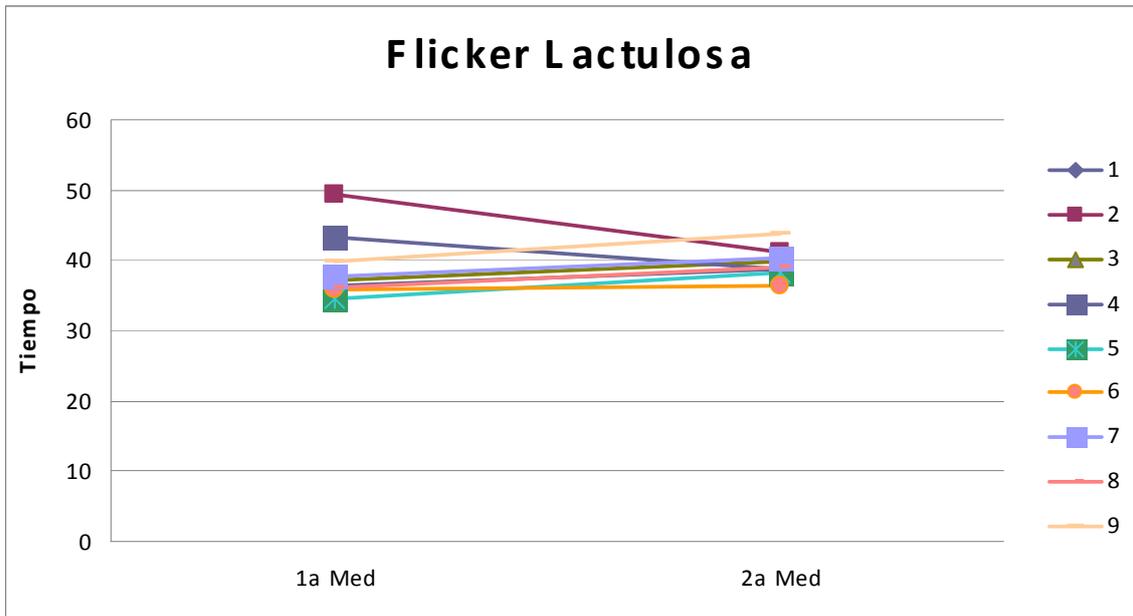
Medición de FCC

Antes del tratamiento, promedio 38.93 Hz, rango de 34.62 a 49.38, y Desviación Estándar de 4.67.

Posterior al tratamiento, promedio 39.56 Hz, rango 36.50, a 43.90 y Desviación estándar de 2.07.

Tomando en cuenta que el punto de corte fue 39Hz, en la determinación de FCC previa al tratamiento 3 pacientes (33.3%) no tenían evidencia electrofisiológica de EHM; sin embargo en las pruebas psicométricas todos los pacientes presentaban datos de EHM.

En cuanto a la medición de FCC posterior al tratamiento, 7 pacientes (77%) tuvieron mejoría respecto a la medición previa al mismo, por lo tanto al finalizar el estudio no tenían evidencia electrofisiológica de EH determinada por medición de FCC.



Resultados de PES y FCC antes y después del tratamiento con Lactulosa

Paciente	C.N.1	C.N. Tx	L.Q. 1	L.Q. Tx.	P.S. 1	P.S. Tx.	Flicker 1	Flicker Tx
1	214	183	194	105	105	97	36.3	38.7
2	60	60	108	117	118	106	49.38	41.08
3	300	293	420	182	459	284	37.25	39.7
4	91	73	155	63	136	138	43.2	38.72
5	120	120	295	180	155	114	34.62	38.28
6	84	77	227	240	199	196	35.9	36.5
7	300	192	578	294	255	156	37.76	40.3
8	117	60	159	64	123	91	36.18	38.92
9	255	198	169	171	206	196	39.8	43.9

DISCUSION:

La encefalopatía Hepática Mínima o subclínica (EHM) ocurre en 60 a 80% de los pacientes con enfermedad hepática compensada y es la condición en la que los pacientes con cirrosis presentan severas alteraciones neuropsiquiátricas cuantificables con exploración neurológica normal.^{6,9}

El diagnóstico se realiza mediante la aplicación de Pruebas Psicométricas (PES) y electrofisiológicas como el Electroencefalograma (EEG) y la medición de Frecuencia Crítica de Centelleo (FCC)

En nuestro estudio encontramos prevalencia de 100 % para EHM utilizando PES y 60% con FCC, esto probablemente asociado a factores que intervienen en realización de estas pruebas tales como raza, edad, escolaridad, etc. A diferencia de estudios hechos en Alemania, como el realizado por Kircheis y cols,¹⁶ donde la incidencia de esta patología fue del 72 %, con el uso de FCC; y con alta correlación con PE Estos resultados nos permiten inferir que en poblaciones como la estudiada por nosotros donde las variables de raza y escolaridad son determinantes en el resultado, la FCC es mucho más sensible para diagnosticar la prevalencia real de esta entidad dado que las PES pueden sobrestimarla.

El estudio realizado por Sharma y cols.⁷ en 156 pacientes con cirrosis utilizando para el diagnóstico de EHM mediciones de FCC y PES informó prevalencia global de 53%; 66 pacientes (80%) tuvieron medición de FCC superior de 39. Este resultado difiere del nuestro, previamente referido pero se ubica dentro del rango de prevalencia de 60 a 80%.

Respecto a estudios realizados en pacientes con EHM y tratamiento con lactulosa y probióticos, el Dr. Sharma y cols.²² analizaron 190 pacientes de la India; la

evaluación de EHM fue realizada mediante PES. La respuesta fue definida como normalización de algún parámetro

Este autor encontró prevalencia de 55.2% en donde 86% de pacientes tuvo una prueba psicométrica anormal. La normalización de pruebas psicométricas se observó en 54.8 % de los tratados con lactulosa.

Este resultado difiere de lo encontrado en nuestro estudio donde la mejoría en las pruebas psicométricas ocurrió en 84.3% con lactulosa y 84 % de los tratados con L-ornitina L- Aspartato.

En nuestras referencias no encontramos algún estudio en el cual a pacientes con EHM, se les realizara determinación de FCC y fueran sometidos a algún tratamiento farmacológico ya sea disacáridos no absorbibles, LOLA o probióticos, y posteriormente se realizara nueva determinación de FCC, y de esta forma evaluar la mejoría de dicha prueba posterior a determinado tiempo de tratamiento. Consideramos el presente estudio como pionero y base para las investigaciones futuras que deberán incluir un número significativo de pacientes incluidos y la validación del FCC y FES en población mexicana.

CONCLUSIONES:

Los resultados obtenidos nos permiten concluir que la Frecuencia Crítica de Centelleo es un método simple, confiable y preciso, adecuado para el diagnóstico de la encefalopatía hepática mínima que no depende de edad y escolaridad.

El uso de lactulosa y L- ornitina L-Aspartato (LOLA) ofrecen resultados adecuados en el manejo del paciente cirrótico que desarrolla HEM siendo estos mejores con LOLA aunque el tamaño de la muestra no nos permite determinar diferencias estadísticamente significativas.

BIBLIOGRAFÍA:

1. McAvoy CN, Hepatic Encephalopathy Management Problems in Liver Disease. *Medicine* 35:2 Elsevier 2006.
2. L. Timmerman, M. Butz, J Gross y cols. Impaired Cerebral Oscillatory Processing in Hepatic Encephalopathy. *Clinical Neurophysiology* 119, (2008) 265 – 272.
3. L. Timmerman, J Gross, G Kircheis y cols. Cortical origin of mini-asterixis in hepatic encephalopathy. *Neurology* 58 January 2002.
4. Jasomohan S. Bajaj. Minimal hepatic encephalopathy matters in daile life. *World Gastroenterol* 2008 June, 21, 14 (23): 3609 – 3615
5. Miguel R.A., Thomas G, DeLawrence, Brendan M. y cols. Influence of Hepatic Encephalopathy on Health Related Quality of Life in Patients with Cirrosis. *Digestive Diseases and Sciences*, Vol. 48, N0.8, (August 2003), pp 1622 – 1626.
6. Sharma P, Sharma BC, Puri V. y cols. Minimal Hepatic Encephalopathy in Patients with Extrahepatic Portal Vein Obstruction. *Am. J. Gastroenterol* 2008; 103: 1406 – 1412.
7. Sharma P, Sharma BC, Puri V y cols. Critical flicker frequency: diagnostic tool of minimal hepatic encephalopathy. *J. Hepatol* 2007 Jul; 47 (1): 10- 1
8. Firenci y cols. Hepatic Encephalopathy Definition, Nomenclature, Diagnosis and Quantification: Final Report of the Workin Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology Vienna 1998.
9. Gavin W, Raju J. Management of hepatic encephalopathy in patients with cirrosis. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*. Vol 21, No 1, 95-110, 2007.
10. Samir A. Roger F y cols. The neurosteroid system: implication in the pathophysiology of hepatic encephalopathy. *Neurochemistry International* 52: 575- 587 (2008).
11. Haussinger D, Kircheis G, Fischer R. y cols. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low grade cerebral edema? *Journal of Hepatology* 2000; 32: 1035 – 1038.

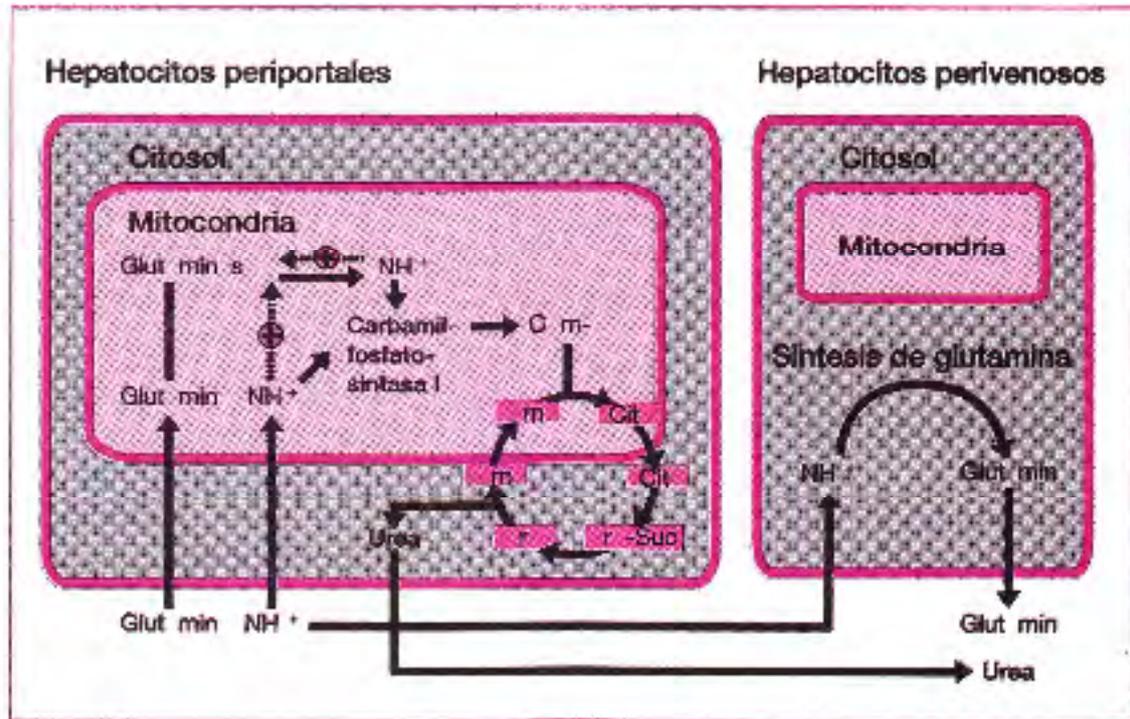
12. Haussinger D, F Schliss y cols. Pathogenetic mechanism of hepatic encephalopathy. *Gut* 2008; 57: 1156 – 1165.
13. Hazell AS, and Butterworth RF. Hepatic encephalopathy: an update of pathophysiologic mechanisms. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 222: 99 – 112
14. Conn HO, Bircher J y cols. *Hepatic Encephalopathy: Syndromes and Therapies*. Medi Ed Press 1994.
15. www.redeh.org.
16. Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L. y cols. Critical Flicker Frequency for Quantification of Low Grade Hepatic Encephalopathy. *Hepatology* February 2002.
17. Romer GM, Córdoba J, Jover R y cols. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007; 45: 879 - 85.
18. Kircheis G, Haussinger D y cols. Management of hepatic encephalopathy. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* (2002) 17, 260 – 267.
19. Als Nielsen B, Lise L Gludd y cols. Non Absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: Systematic review of randomized trials. *BMJ* March 2004.
20. Weissenborn K. Minimal hepatic encephalopathy: a permanent source of discussion. *Hepatology* 2002; 35: 494 – 9.
21. Mullen K, Ferenci P, Bass NN y cols. An algorithm for the Management of Hepatic Encephalopathy *Seminars in Liver Disease* 2007; 27: 32 – 48.
22. Sharma P, Sharma BC, Pruriv. An Open label randomized controlled trial of lactulose an probióticos in the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J. Gastroenterol Hepatol* 2008.
23. C. J. Rees, K Oppong, HA Mardini y cols. Effect of L –ornithine L- aspartate on patients with and without TIPS undergoing glutamine challenge: a double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2000; 47; 571 – 574.
24. Kircheis G, Nilius R, Held y cols. Therapeutic efficacy of L- ornithine L- aspartate infusions in patients with cirrosis and hepatic encephalopathy:

results of a placebo controlled, double blind study. *Hepatology* 1997; 25: 1351 – 1360.

25. Rose C, Michalak A, Rao KV. Y cols. L- ornithine L- aspartate lowers plasma and cerebrospinal fluid ammonia and prevents brain edema in rats with acute liver failure. *Hepatology* 1999; 30: 633 – 640.

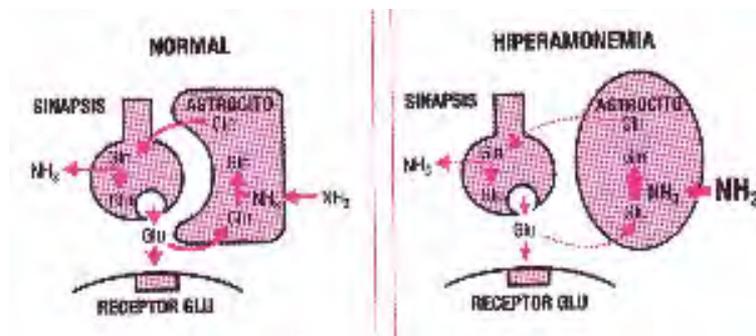
Anexos:

Anexo 1. Esquema del Amoníaco.



Tomado de la monografía de Hepa Merz.

Anexo 2. Esquema de Hiperamonemia.

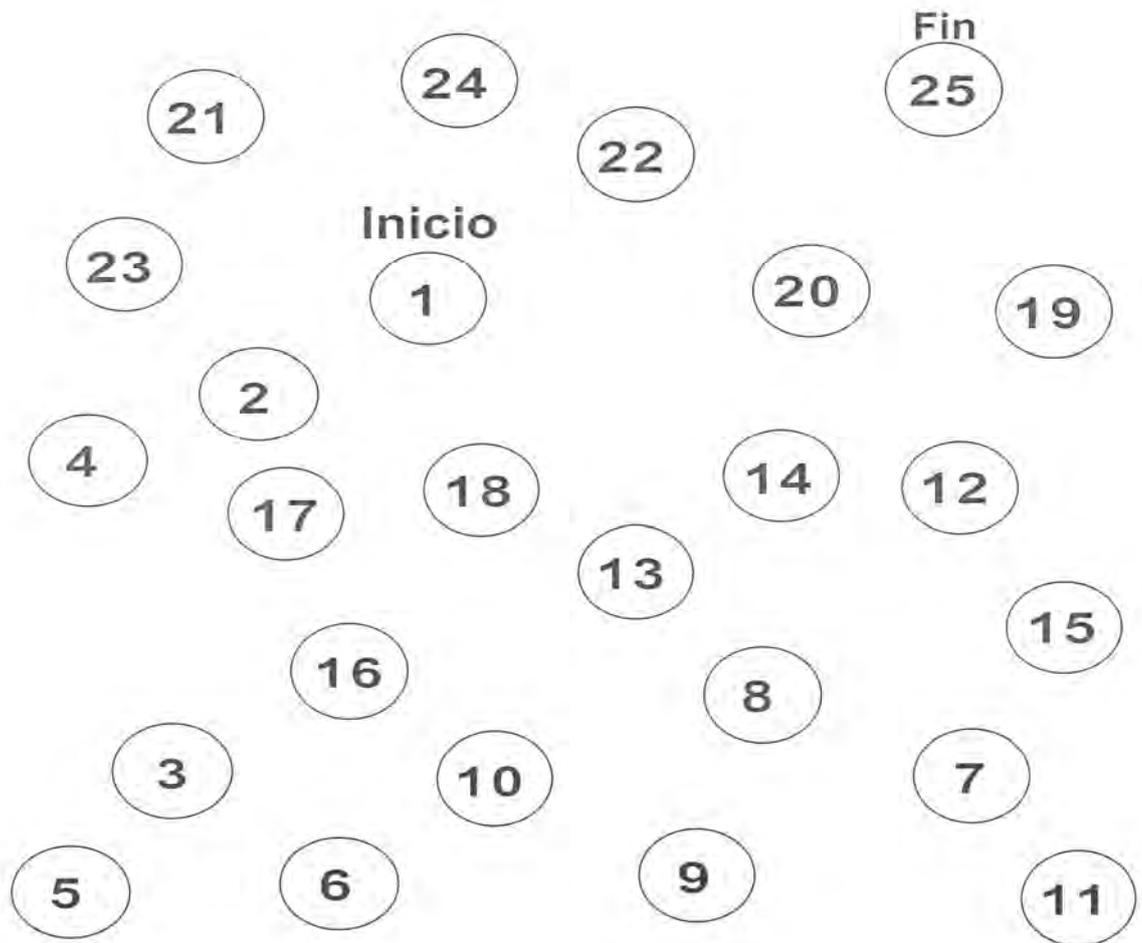


Tomado de la monografía de Hepa Merz.

Anexo 3. Prueba de Conexión Numérica A.

TCNA

NOMBRE: _____ EDAD: _____ PROFESIÓN: _____
NIVEL DE ESTUDIOS: _____ CONSUMO DE ALCOHOL (gr/d): _____
HORA: _____ FECHA: _____
TIEMPO: _____ segundos PUNTUACIÓN: _____



Anexo 4. Prueba de Trazado de Líneas.

LT:

NOMBRE:

EDAD:

PROFESIÓN:

NIVEL DE ESTUDIOS:

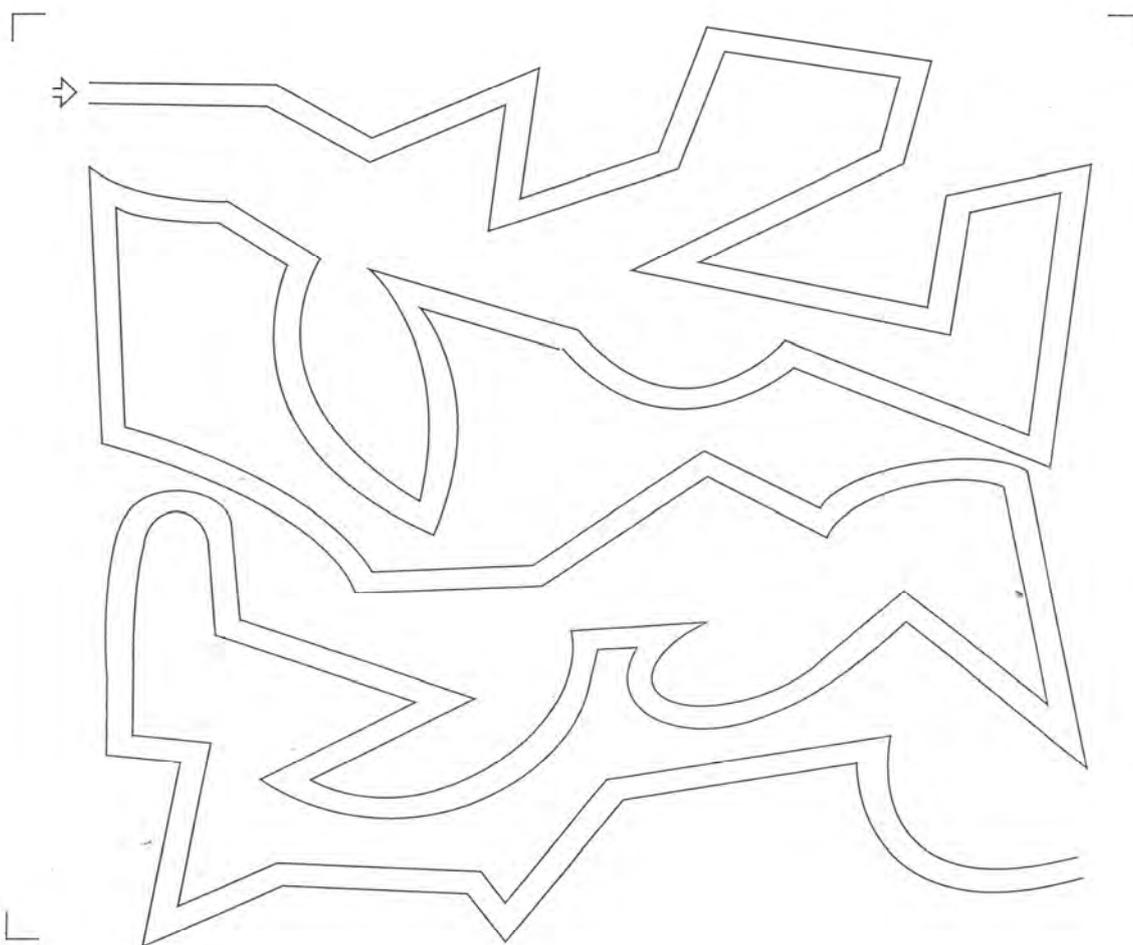
CONSUMO DE ALCOHOL (gr/d):

HORA:

FECHA:

TIEMPO: segundos

PUNTUACIÓN:



Anexo 5. Prueba de Punto Seriado

NOMBRE:
NIVEL DE ESTUDIOS:
HORA:
TIEMPO: segundos

FECHA:

EDAD:
CONSUMO DE ALCOHOL (gr/d):

PROFESIÓN:

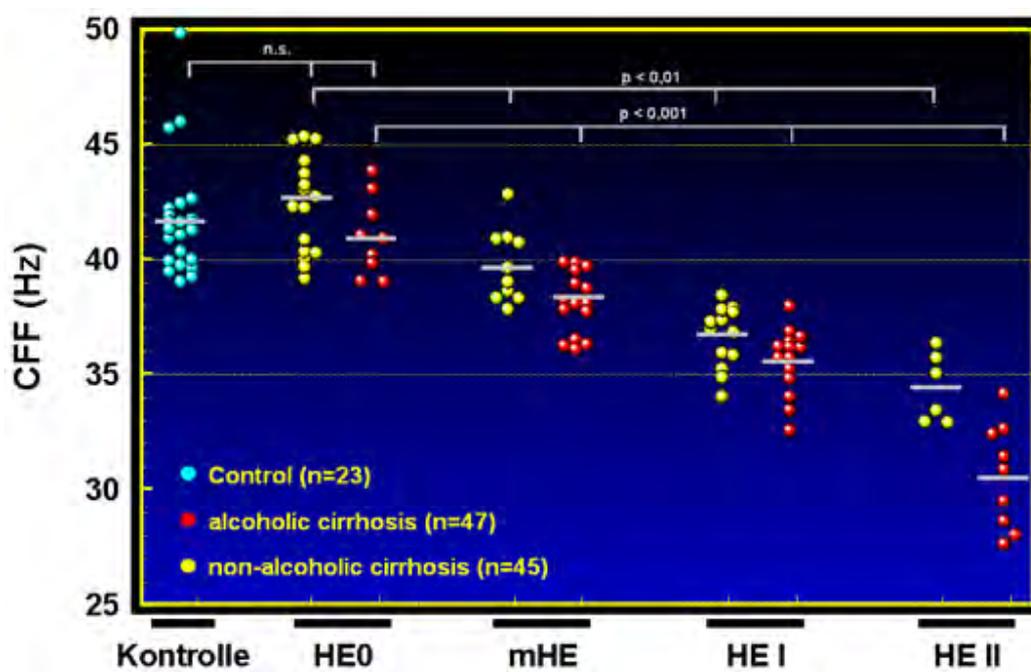
A 12x10 grid of circles for a dot test. The grid is divided into two sections by a horizontal line. The top section consists of the first two rows (20 circles total). The bottom section consists of the remaining ten rows (100 circles total). Each circle is empty and intended to be filled with a dot.

Anexo 6. HEPAtonorm^{MR}



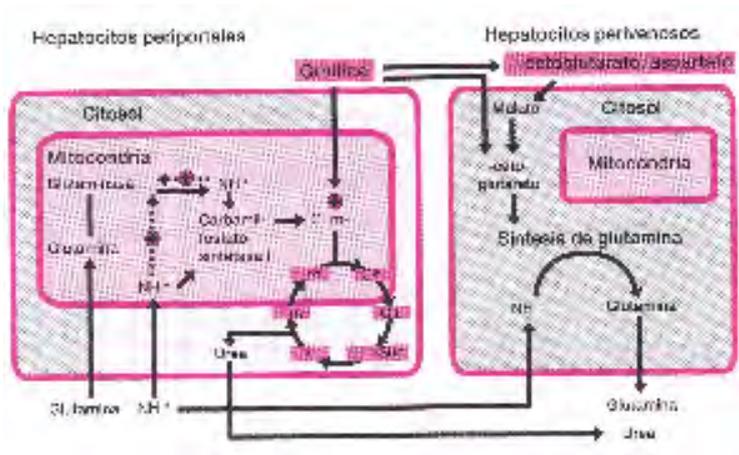
Tomado de la monografía de Hepa Merz.

Anexo 7. Gráfica de resultados



Tomado de la monografía de Hepa Merz.

Anexo 8. Mecanismo de acción de LOLA



Tomado de la monografía de Hepa Merz.