

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.**

Facultad de Medicina.

División de estudios de posgrado.

**Alteraciones de la circulación cerebral en  
pacientes con Encefalopatía Porto-Sistémica.  
Estudio por Ultrasonido Döppler transcraneal.**

Tesis que presenta

**Manuel Antonio Sierra Beltrán.**

Para obtener el título de Especialista en Neurología.

Tutor

**Dr. Carlos Gerardo Cantú Brito.**



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.

**Resumen:** La encefalopatía porto-sistémica (EPS) es un síndrome que cursa con alteraciones en los niveles de Óxido Nítrico y niveles elevados de Endotelina 1. Estos cambios redundan en la vasoreactividad. Se ha realizado un estudio prospectivo, observacional clínico, transversal incluye que ha incluido pacientes con Hepatopatías crónicas. Se requirieron tanto un Ultrasonido Döppler transcraneal y pruebas de función hepática. . El análisis estadístico demostró una asociación entre los parámetros hemodinámicos intracraneales y el puntaje calculado de acuerdo a la Escala Child-Plugh. Estos hallazgos, requieren de un estudio subsiguiente controlado para poder demostrar causalidad.

**Abstract:** Portal Systemic Encephalopathy is a syndrome which comprises disturbances on the serum levels of both Nitric Oxide and high levels of Endothelin 1. These changes rebound on the vessel reactivity. A prospective, observational and transversal study has been done. Transcranial Döppler Ultrasound images and Functional Liver test were required. The statistical analysis showed an association between intracranial hemodynamic parameters and the Child-Pugh Scale calculated score. These findings require a subsequent controlled study in order to prove an specific cause.

## **Dedicatoria.**

AMDG.

A mi familia.

Zu meine liebe Tante Irmas und meines Veters Hernan.

A mi hermano Leonardo, el último de los titanes.

To Andrew, forward with the gunners.

Al Dr. Bruno Estañol Vidal, LUX SAPIENTAE.

Al Dr. Horacio Senties Madrid, ejemplo de voluntad.

A la memoria de Anderson y Juan.

A todos mis amigos.

A todos mis pacientes.

# Agradecimientos.

PDG.

Ut meus Magister.

¡Gracias, Dr. Cantú! ¡Gracias por su paciencia!

¡Gracias, Dr. Dávila! ¡Gracias por enseñarme!

¡Gracias, Aldo Torre! ¡Gracias por confiar en mí!

¡Gracias Isael Reyes Melo! ¡Gracias por enseñarme!

Dr. Guillermo García Ramos (12/XII/2007)

¡Gracias, INCMNSZ!

# Contenido

INTRODUCCIÓN.....	5
ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO.....	<u>7</u>
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	<u>17</u>
JUSTIFICACIÓN.....	<u>18</u>
HIPÓTESIS.....	<u>19</u>
OBJETIVOS.....	<u>20</u>
PACIENTES Y MÉTODOS.....	<u>21</u>
RESULTADOS.....	<u>24</u>
ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	<u>58</u>
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	<u>62</u>

## INTRODUCCIÓN.

Se ha definido como Encefalopatía Hepática (EH) a una alteración en el funcionamiento en el Sistema Nervioso Central (SNC) a resultas de insuficiencia hepática (IH) que se traduce en un síndrome caracterizado por alteración del estado de alerta (1, 2). Las observaciones iniciales de este síndrome incluyeron la sugerencia de una tentativa asociación con hiperamonemia. Este axioma fue corroborado por un trabajo subsiguiente. Ahora bien, este hallazgo se describió a partir de la evolución que cursaron 30 pacientes que fueron sometidos a derivaciones “Porto-Cava (3). Es indiscutible que productos del metabolismo nitrogenado -a partir del Tracto Gastro-Intestinal (TGI)- afectan de manera deletérea al SNC. En el parénquima cerebral darán lugar a alteraciones en uno de los sistemas de Neurotransmisores. Estas alteraciones se expresarán como menoscabo en el estado de alerta, que comprende una sucesión de cambios que abarcan desde inversión del patrón onírico hasta el coma (4).

Debe puntualizarse que cuando la EH se desarrolla de manera aguda (en un lapso menor de 8 semanas) se designa como Insuficiencia Hepática fulminante. En tanto que cuando la EH se desarrolla en pacientes con enfermedad Hepática Crónica se denomina Encefalopatía Porto-Sistémica (EPS; 5). Se asume, de forma general, que el evento capital y desencadenante es el menoscabo en la degradación hepática de neurotoxinas que surgen en el TGI –a partir del metabolismo nitrogenado- (7).

De esto, se han identificado circunstancias fisiopatológicas que predisponen a EPS (Hipoxia, Alteraciones del Equilibrio Ácido/Base y desequilibrio hidroelectrolítico; 6 - 8). Se han descrito y reportado alteraciones, en estudios de Neuroimagen, que son característicos de HE (hiperintensidad de Ganglios Basales, en la secuencia T1; hipometabolismo en la Circunvolución del Cíngulo; Hipertensidad con patrón laminar en Diencefalo y Ganglios Basales, en la secuencia T2 –sin hipometabolismo; 9 - 12), que, a su vez, corresponden también a los hallazgos reportados en vasculitis hipóxico-isquémica (13,14).

Hallazgos recientes, sobre el mecanismo fisiopatológico de HE, han revelado que al exponerse –de forma aguda- los astrocitos a amonio dará lugar a cambios en el PH

citoplásmico (alcalinización del citosol) que se traducirá en liberación de glutamato, dependiente de Calcio (8, 15). Además, estudios recientes han demostrado que los astrocitos –ante diferentes estímulos- ejercen efectos en la regulación de la circulación cerebral, e incluso se cuenta con evidencia que revela hipoperfusión de algunos componentes del sistema Límbico (16, 17).

Se plantea en el presente estudio, como hipótesis, que la EPS puede resultar de una alteración vascular –vasculopatía- que redundará en la perfusión cerebral. Para la evaluación de manera no invasiva de las alteraciones de la circulación cerebral en el paciente con EPS se utiliza la tecnología de ultrasonografía Döppler transcraneal.



## ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO.

Se disponen referencias en el Corpus Hippocraticum que describen un cuadro sindrómico que cotejable con HE (18, 19) e incluso en el Siglo XIX se publicó una disertación que demostraba la relación entre el CNS y la función hepática. Sin embargo, la descripción actual –de este cuadro clínico- parte de las observaciones de Adams y Foley (20, 21). Un año antes, Gabuzda demostró que el empleo de resinas catiónicas revertía la HE en pacientes cirróticos (22). A mediados de la década de los sesenta Imler y Stahl conducen estudios sobre los niveles séricos de Amonio en pacientes hepatópatas (23 – 25). Esto condujo a la deducción de un axioma. Existe una asociación entre hiperamonemia y HE. Este axioma fue corroborado por trabajos subsiguientes.

En los recientes 15 años se ha asumido que la HE resulta de un menoscabo en la degradación de productos neurotóxicos del metabolismo nitrogenado (Amonio; que surgen en el TGI; 8, 26). A manera de hechos, existen dos mecanismos por los cuales el daño hepático puede traducirse en esta acumulación de Amonio (ver figura y tabla 1). En primer lugar, el paso directo de sangre proveniente de la circulación portal a la circulación sistémica –Shunt-. En segundo lugar, alteración en la eliminación y destoxicación por efecto del daño y/o lesión hepática (27, 28).

En 1998, el Congreso mundial de Gastroenterología sugirió que se catalogara la HE en 3 categorías; a saber, Encefalopatía asociada a insuficiencia hepática aguda, Encefalopatía asociada a shunt porto-sistémico –sin lesión hepática- y Encefalopatía asociada a cirrosis, hipertensión portal y/o derivación porto-sistémico (29).

Se ha identificado varias sustancias que participan en la fisiopatología de la HE (amonio, glutamina, glutamato, octopamina y ácido  $\gamma$ -amino butírico –GABA-; 30) como además de cambios bioquímicos (aumento en la expresión de receptores para benzodiazepínicos, aumento en la síntesis de amino ácidos excitatorios; 31). Sin embargo, no se ha dilucidado a cabalidad la manera como estos cambios se traducen en un mecanismo fisiopatológico puntual.

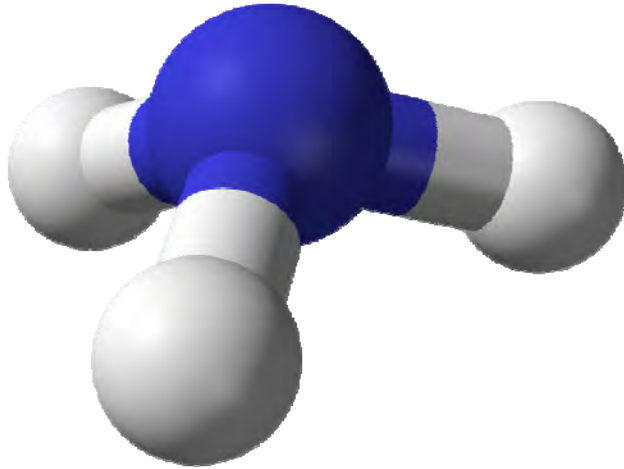


Figura 1. Estructura molecular del Amonio.

*Modificado de Schutkowski M, Thiele A , Koch J. Peptide Arrays on Solid Supports: A Tool for the Identification of Peptide Ligands; In Peptide As drugs (Croner B Ed.), Ch 9, pp 194. 2009. Wiley -VCH. Weinheim*

Efectos del amonio sobre la función cerebral.	
1. Efectos electrofisiológicos .	Efectos sobre el potencial postsináptico inhibitorio. Efectos sobre la neurotransmisión glutamatérgica. (postsináptica).
2. Efectos sobre el metabolismo energético cerebral.	Inhibición de la deshidrogenasa de $\alpha$ Ketoglutarato.
3. Efectos sobre los Astrocitos.	Disminución en la expresión del transportador de glutamato GLT-1. Aumento en la expresión de receptores de benzodiazepinas de tipo periférico. Astrocitos tipo II de Alzheimer.
4. Efectos sobre el glutamato.	Efectos postsinápticos directos. Inhibición de la captura de glutamato. Receptores de glutamato alterados. Alteración del flujo de glutamato entre neurona – glial.
5. Efectos glutaminérgicos.	Edema cerebral citotóxico. Aumento en la captura de aminoácidos aromáticos.
6. Aumento de la captura de L-arginina, $\uparrow$ expresión de óxido nítrico.	

Tabla 1. Efectos del amonio sobre el SNC. *Modificado de Gutiérrez Vázquez I, Domínguez Maza. Avances en los mecanismos fisiopatogénicos de la encefalopatía hepática. Rev Hosp Gral Dr. M Gea González. 2000; Vol 3, 2: 62.*

Entre los diferentes cambios reportados, en pacientes con EPS, se encuentran hiperintensidades corticales laminares que también se han reportados en pacientes con lesiones hipóxico-isquémicas (32, 33). Mas, en los casos de encefalopatía hipóxico-isquémica suelen localizarse en los territorios limítrofes de circulación (14), En tanto, en la EPS suelen localizarse en las superficies dorso-laterales parietal superior y frontal posterior (17). Así además, se ha reportado que el coeficiente de difusión de agua cerebral está aumentado en estos pacientes (34) El empleo de PET-CT ha demostrado disminución en la utilización de glucosa en la corteza cerebral, tálamo, núcleo caudado y cerebelo (34).

Durante algunos años se postuló que la hiperamonemia guardaba una correlación directa. Reciente se ha demostrado que esta teoría no tiene concatenación con los fenómenos fisiopatológicos observados (35). Sin embargo, si tiene una correlación consistente con el desarrollo de edema cerebral (36) y cambios morfológicos específicos en los astrocitos (astrocitos de tipo II de Alzheimer; 37). Estos cambios morfológicos también conllevan cambios en su fisiología.

Los astrocitos, en circunstancias fisiológicas, participan de la regulación de la circulación cerebral. Acoplan los cambios dinámicos en el flujo cerebral con la actividad sináptica neuronal. Ante un incremento en los niveles de amonio los astrocitos activan varios mecanismos para contrarrestarlo (38). En primer lugar se incrementa la actividad de glutamin-sintetasa, que incorpora amonio a glutamato sintetizando glutamina (ver figura 3; 38, 39). Efectivamente, la concentración de glutamina -en pacientes con EPS- se eleva tanto en el parénquima cerebral y el Líquido Cefalo-Raquideo (LCR; 40). Eventualmente, este mecanismo es rebasado por las concentraciones de amonio. Participan, otros mecanismos entonces. Se activan los canales de amino ácidos neutros que transfieren amonio por alanina (38, 41, 42). El amonio acumulado ejerce otros efectos, en los astrocitos, causan cambios en el PH citoplásmico (alcalinización del citosol; 38) que se traducirá en liberación de glutamato, dependiente de Calcio (43).

La Glutamina ejerce otros efectos, que redundan sobre aquellos descritos y que son producto de la Hiperamonemia. Así, induce la apertura de canales de amonio, inhibe la síntesis endotelial

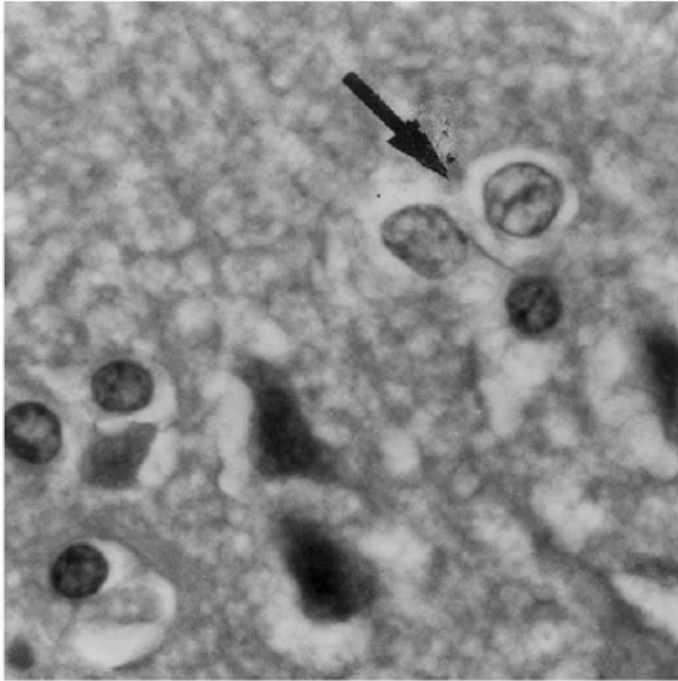


Figura 2. Astrocitos II de Alzheimer, en pacientes con Encefalopatía Hepática.  
 Modificado de Felipe V, Butterworth RF. *Neurobiology of ammonia*. Prog in Neurbiol. 2002 ; 67: 262

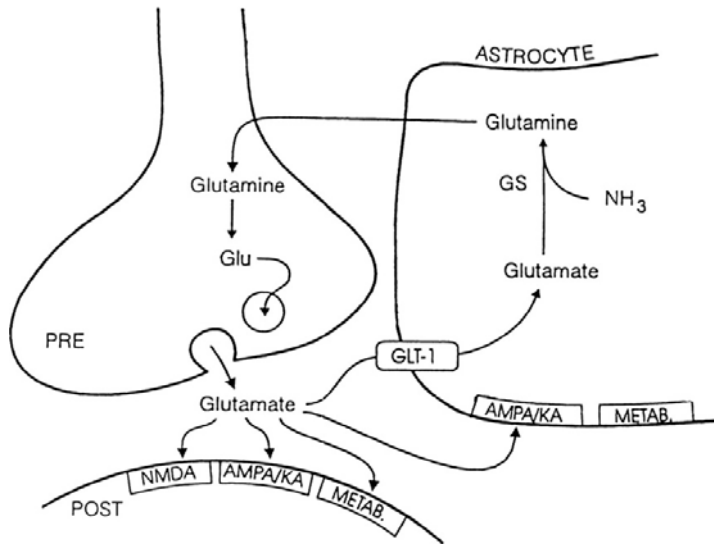


Figura 3.\_ Vías bioquímicas Neuronales y gliales del Amonio.  
 Modificado de Felipe V, Butterworth RF. *Neurobiology of ammonia*. Prog in Neurbiol. 2002 ; 67: 262

de Óxido Nítrico (NO) e inhibe la vasodilatación por aumento de CO<sub>2</sub> y por liberación de Acetilcolina (44, 45).

Estos efectos, sobre la reactividad vascular, redundan en desregulación de la circulación cerebral. Este hecho se exagera con la pérdida de la función astrocitaria. De esto pues, hay una alteración vascular cerebral que es tangible en la disminución del metabolismo cerebral y en los cambios sugerentes de encefalopatía hipóxico-isquémica.

Para poder determinar la magnitud y severidad de un padecimiento hepático se debe hacer una valoración objetiva que concluya una estadificación. La escala de Child-Pugh (ECP) es un sistema de estadificación usado para evaluar el pronóstico de una enfermedad hepática crónica, principalmente la cirrosis. La escala original (Child-Turcotte) fue modificada y se desarrolló la escala de Child modificada (Child-Pugh; 46-48).

Esta escala se planteó, inicialmente, para evaluar el pronóstico de los pacientes sometidos a cirugía y sólo es aplicable a los pacientes con cirrosis. Aunque originalmente se usó para predecir la probable mortalidad asociada a la cirugía, se usa ahora para determinar el pronóstico, así como la fuerza requerida por el paciente en su tratamiento y la necesidad de un trasplante de hígado. La ECP emplea cinco criterios clínicos de la enfermedad hepática, cada criterio medido del 1-3, siendo el número 3 el que indica el daño más severo.

En el caso de colangitis esclerosante primaria y la cirrosis biliar primaria, las referencias de bilirrubina cambian para expresar el hecho que estas enfermedades se caracterizan por una elevación de los niveles de bilirrubina conjugada. El límite superior para el primer punto es 68  $\mu\text{mol/l}$  (4 mg/dl) y el límite superior de los 2 puntos es de 170  $\mu\text{mol/l}$  (4 mg/dl).

La cirrosis u otra enfermedad hepática crónica se clasifican en las categorías (A, B o C) según la ECP (de acuerdo al puntaje que se haya obtenido mediante la suma de los puntajes de la escala; ver tabla 2 y 3).

Parámetros	1 punto	2 puntos	3 puntos	unidades
<i>Bilirrubina (total)</i>	<34 (<2)	34-50 (2-3)	>50 (>3)	μmol/l (mg/dl)
<i>Albúmina sérica</i>	>3.5	2.8-3.5	<2.8	g/l
<i>INR / Tiempo de protrombina</i>	<1.7 / >50	1.71-2.20 / 30 - 50	> 2.20 / <30	sin unidades / %
<i>Ascitis</i>	Ausente	Remite con medicación	Refractaria	sin unidad
<i>Encefalopatía hepática</i>	Ausente	Grado I-II (o suprimida con medicinas)	Grado III-IV (o refractaria)	sin unidad

Tabla 2.\_ Escala de Child y Pugh.

*Modificado de Winshall JS, Ledermann RJ. Tarascon Internal Medicine and Critical Pocketbook. Ch 5, pp 70. 4<sup>th</sup> Ed. Jones and Bartlett. Sudbury. 2009.*

Puntos	Clase	Supervivencia al cabo de 1 año	Supervivencia al cabo de 2 años
5-6	A	100%	85%
7-9	B	81%	57%
10-15	C	45%	35%

Tabla 3. Interpretación de la Escala de Child y Pugh.

*Modificado de Winshall JS, Ledermann RJ. Tarascon Internal Medicine and Critical Pocketbook. Ch 5, pp 70. 4<sup>th</sup> Ed. Jones and Bartlett. Sudbury. 2009.*

Ahora bien, el empleo de ondas de ultrasonido no es reciente. Su uso y conocimiento comprenden 160 años. En 1842 Christian Döppler formuló un axioma (principio del efecto de ondas sonoras) para explicar y demostrar los diferentes colores que se perciben en las estrellas (49, 50). Tres años más tarde, en 1845, Buys Ballot demuestra este efecto en un experimento. 105 años después, en 1950 se introduce su aplicación en la Medicina Clínica. El uso del ultrasonido Doppler para estimar la velocidad del flujo sanguíneo se describió en 1960. En 1982 Aaslid, demostró su aplicación y utilidad en la Neurología al emplear el USDT en pacientes con enfermedades cerebrovasculares (EVC; 51). De hecho, el USDT puede ser utilizado para evaluar un amplio espectro de anomalías vasculares intra y extracraneales (52).

El USDT se ha utilizado, desde 1982, como auxiliar diagnóstico que mide a través de las ventanas óseas temporal, orbitaria y suboccipital los espectros de velocidad de los flujos sanguíneos de los segmentos principales de las arterias intracraneales (53). Para el estudio de los vasos intracraneales se emplean transductores de baja frecuencia (2–2.5 Mhz; 53).

Si bien, a partir de una definición meramente técnica, el USDT no se puede llevar a cabo en –aproximadamente– 10 % de los pacientes por efectos estructurales en los espacios que permiten la propagación del US (carecen de una "ventana ósea" adecuada), además es un estudio que depende de la experiencia, de la destreza y de la habilidad del operador. Tiene muchas ventajas clínicas entre las que destacan el ser un estudio no invasor que permite el estudio de la circulación cerebral a través de la determinación de algunos parámetros del flujo sanguíneo en las porciones proximales de los grandes vasos intracraneales (54).

Ciertamente, el USDT no provee de información acerca del parénquima cerebral en los recientes veinte años ha demostrado su utilidad para inferir el estado funcional del vasculatura intracraneal (a resultas de la capacidad para detectar cambios en la velocidad del flujo sanguíneo en la ACM asociados con cambios en la luz y/o calibre arterial; 55). De esto pues, se determina la velocidad del flujo sanguíneo. Para este efecto, es necesario que el ángulo de aplicación del transductor sea perpendicular al trayecto del vaso estudiado. Cuando este ángulo no es el adecuado (rebase 90°), sobreviene un error técnico que da lugar a una sobreestimación de la velocidad del flujo

(56, 67). Durante el estudio se pueden realizar diferentes maniobras para identificar el vaso enfocado. Así, se puede aplicar una leve compresión que permite la identificación del vaso a partir de los cambios en la dirección del flujo sanguíneo tanto en situaciones patológicas como en variantes anatómicas posibles de la vasculatura intracraneal (57).

Como se ha indicado, hay zonas en la estructura de la arquitectura craneal que permiten un mejor paso de la señal de las ondas ultrasonido, merced que ofrece menor resistencia a su conducción. Se designan como Ventanas Óseas. A través de cada es posible enfocar y abordar diferentes vasos específicos. Así se han reconocido cuatro ventanas acústicas, a saber:

1. Temporal.
2. Orbitaria.
3. Suboccipital
4. Submandibular.

La ventana temporal, se localiza en el borde temporal sobre la base superior del arco zigomático por delante y arriba del trago auricular. Permite la exploración de los segmentos M1 y M2 de la arteria cerebral media (ACM), la arteria cerebral anterior (ACA), la arteria comunicante anterior (si se encuentra permeable) y el Sifón Carotídeo(57- 59).

La ventana orbitaria permite evaluar la arteria oftálmica y el Sifón Carotídeo. La ventana suboccipital se ubica estando el paciente sentado y la cabeza ligeramente flexionada hacia delante. Los puntos a tomar como referencia son la protuberancia occipital, las mastoides y la apófisis espinosa del atlas. Se coloca el transductor en la línea media por debajo de la protuberancia occipital dirigiendo el haz de ultrasonido hacia la nariz. Permite visualizar las Arterias Vertebrales (ver figura 4). A través de la ventana submandibular es posible explorar la porción retromaxilar de la Arteria Carótida Interna (ACI; 57 - 59).

El USDT permite una evaluación en tiempo real del estado de la circulación cerebral (58).



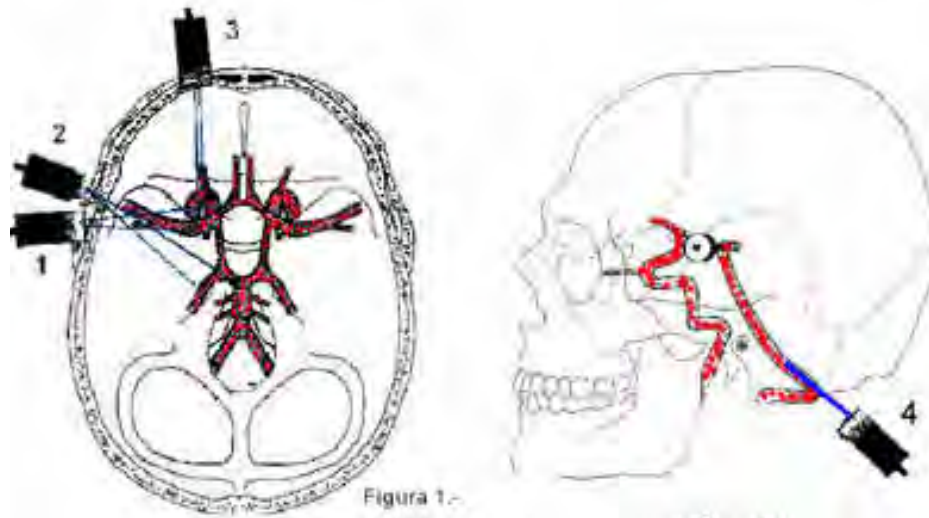


Figura 1.-

- 1 Ventana transtemporal para ACM y ACA
- 2 Ventana transtemporal insonando ACP
- 3 Ventana orbitaria para oftálmica y ACI
- 4 ventana suboccipital para vertebrales y basilar

Figura 4. Ventanas óseas para USDT.

*Modificado de Markus HS. Transcranial Doppler Ultrasound. Br Med Bulletin. 2000; 56:378-388.*

En una persona sana el flujo sanguíneo cerebral (FSC) oscila entre 50 y 150 mm Hg, merced a un sistema de autorregulación (mediado por Dióxido de Carbono –CO<sub>2</sub>- y el PH; 60). La disminución de la presión arterial (PA), en consecuencia, de la presión de perfusión, desencadena mecanismos (bioquímicos y reflejos) que darán lugar a una vasodilatación de las arteriolas cerebrales de <1 mm. De esta manera, se logra mantener el flujo sanguíneo cerebral al disminuir el gradiente de presión entre arterias y arteriolas. Esto se traduce en una disminución de la resistencia periférica y aumento la velocidad media de flujo en la arteria principal que nutre una red de arteriolas. En el caso de un aumento de la PA, tiene lugar un proceso diferente, inverso. Estos mecanismos se designan como vasoreactividad intracraneal. Las variaciones que ejerce sobre e el volumen del FSC se define como la capacidad de reserva hemodinámica (RHC). La RHC es la capacidad residual de la microcirculación cerebral para poder incrementar el volumen del FSC en un determinado territorio vascular ante situaciones que suponen un una mayor demanda hemodinámica (61).

La RHC puede inferirse cuantitativamente mediante la valoración de los cambios en el FSC, ante varios estímulos (vasodilatadores y vasoconstrictores). Aquellos que más utilizan son la inhalación de CO<sub>2</sub>, la respuesta a un período de apnea voluntaria o de hiperventilación y la inyección endovenosa de acetazolamida(54, 61). El USDT permite medir los cambios en la velocidad media de flujo en las arterias basales ante un estímulo vasodilatador (58). Conocer la respuesta vascular ante estímulos vasodilatadores permite una valoración clínica más eficaz del efecto hemodinámico de una alteración vascular y, consecuentemente, faculta la indicación un tratamiento acertado.

La vasoreactividad puede modificarse ante muchas situaciones, tanto la anemia, el uso de vasoconstrictores como también estados inflamatorios sistémicos y en la Encefalopatía Metabólica (54, 61). No se dispone, hasta el momento actual, en la literatura médica de suficientes evidencias o estudios de investigaciones clínica sobre este particular. En los recientes nueve años se ha abordado la demostración de alteraciones en la vasoreactividad en pacientes con Hepatopatías crónicas y comparando sus parámetros con aquellos documentados en una población general sana (62, 63).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El mecanismo fisiopatológico que subyace al desarrollo de la encefalopatía en los pacientes con EPS no ha sido dilucidado a cabalidad. Las hipótesis y teorías que se han planteado no explican a cabalidad tanto el cuadro clínico como los hallazgos en los estudios por métodos auxiliares diagnósticos de imágenes. Es necesario inferir cuáles son los cambios que puedan sugerir vasculopatía cerebral en los pacientes con EPS.

No se ha estudiado la asociación de estas alteraciones con un parámetro ostensible y/o medible de una afección hepática. Se plantea, por ello, el presente protocolo de investigación clínica para inferir la relación entre una alteración vascular, el deterioro en la función del SNC y la lesión hepática.

## JUSTIFICACIÓN.

La EPS es una de las complicaciones que se ha asociado con un mayor deterioro en la calidad de pacientes que padecen Hepatopatías Crónicas. Comprende, entre sus características clínicas, la asociación a un exceso de un producto del metabolismo nitrogenado. Esto representa un riesgo clínico, pues, se trata de pacientes que requieren un manejo terapéutico más agresivo y así también cursan con mayor morbi/mortalidad. Hasta el momento actual, se ha planteado que un posible mecanismo fisiopatológico – para la EPS- sería vasculitis cerebral. Empero, no se han conducido ensayos clínicos sobre este particular.

Debido a que la EPS implica limitaciones en la vida individual del paciente, deterioro económico personal y menoscabo en su vida familiar (como social), con detrimento de la calidad de vida y sobretodo se traducen en un mayor costo para las instituciones de salud, este estudio pretende inferir la relación entre vasculitis cerebral y el desarrollo de EPS. De esta manera, a su vez, contar con datos y parámetros clínicos que permitan diseñar estrategias terapéuticas más eficaces.

## HIPÓTESIS.

Se ha planteado como hipótesis:

H0. Los pacientes con EPS que desarrollan Encefalopatía cursan con cambios en la hemodinámica intracraneal manifestadas por alteraciones en el índice de pulsatilidad y de la vasorreactividad intracraneal.

H1. Los pacientes con EPS que desarrollan Encefalopatía no cursan con cambios en la hemodinámica intracraneal.

## OBJETIVOS.

Se consideran como objetivos primarios:

1. Establecer la correlación entre cambios en la pulsatilidad cerebrovascular y la presencia de encefalopatía en pacientes con EPS
2. Determinar la correlación entre los cambios en la vasorreactividad intracraneal y el desarrollo de Encefalopatía en los pacientes con EPS.
3. Determinar la correlación entre la magnitud de los cambios en la vasorreactividad intracraneal y los niveles séricos de amonio.

Se consideran como objetivos secundarios:

1. Determinar las características demográficas de los pacientes con EPS que cursen con encefalopatía.
2. Determinar la asociación con otros factores metabólicos como hiponatremia, hemoglobina, etc..

## PACIENTES Y MÉTODOS.

El presente estudio clínico ha sido planteado a manera observacional y de correlación; comprende una serie de casos. Es un estudio preliminar y piloto. Se han incluido pacientes que han sido atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas “Salvador Zubirán” –entre el 1 de Julio del 2009 y el 30 de Junio del 2010-, debido a Hepatopatía crónica y desarrollaron, por esto, una EPS.

Los criterios de inclusión fueron:

1. Pacientes mayores de 18 años.
2. Pacientes que padezcan de forma crónica una Hepatopatía
3. Pacientes atendidos en el INCMNSZ.
4. Pacientes que cuenten con una historia clínica detallada.
5. Pacientes que cuenten con un Ultrasonido Döppler transcraneal (USDT) y con una Pruebas de Función hepática, de laboratorio clínico.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Menores de 18 años y mayores de 75 años.
2. Pacientes con falla hepática fulminante.
3. Pacientes con Diabetes Mellitus 2.
4. Pacientes con Hipertensión Arterial Sistémica.
5. Pacientes que hayan padecido un Evento Vásculo-Cerebral (EVC) isquémico previamente.
6. Pacientes con Neoplasias intracraneales.

Se consideraron las siguientes variables como parámetros para el estudio y análisis estadístico.

1. Género.
2. Edad.
3. Índice de Masa corporal (IMC).
4. TTP, TP, INR
5. Pruebas de función hepática (PFH).
6. Velocidad Arterial Sistólica.
7. Velocidad Arterial Distólica.
8. Índice de pulsatilidad.
  - a. Con y sin apnea
9. Índice de resistencia.
  - a. Con y sin apnea.

Los pacientes se categorizaron, analizando las variables demográficas (edad y género), IMC, el puntaje calculado a partir de la Escala Child-Pugh (ECP) modificada, las concentraciones de Hemoglobina y el grado de Encefalopatía y los hallazgos reportados mediante el USDT.

Para los efectos del presente estudio se tomó en cuenta como valor medible el puntaje calculado.

El ultrasonido utilizado en USDT emite una frecuencia baja (generalmente 2 MHz), como Döppler de pulso, de forma que se emite un pulso de ondas (PO), que se emite recurrentemente a una frecuencia de repetición de pulsos (FRP). Cada PO será reflejado y volverá en un tiempo determinado en función de la profundidad de la estructura de interés y la velocidad de propagación del ultrasonido en el tejido. Solo los impulsos recibidos en un determinado intervalo de tiempo después de su emisión y correspondiente a la profundidad de interés son analizados. El análisis espectral de este conjunto de frecuencias nos dará la velocidad media de flujo (58)



Así además, los parámetros determinados mediante del USDT fueron las velocidades arteriales tanto sistólicas como diastólicas. A partir de ellos se han calculado otros tales como los índices de pulsatilidad y resistencia (en apnea y sin apnea) tomando las siguientes fórmulas (58; 64 – 66),

Índice de Pulsatilidad  $\equiv$  (Velocidad sistólica pico – Velocidad al final de la diástole)/  
velocidad media. (Ecuación de Gosling).

Índice de Resistencia  $\equiv$  (Velocidad sistólica pico – Velocidad al final de la  
diástole)/Velocidad Sistólica pico.

Velocidad Media  $\equiv$  (Velocidad Sistólica + 2 \*Velocidad Diastólica) / 3.

En el presente estudio se analizó, mediante USDT, la vasorreactividad de las Arterias Cerebrales Medias.

Los resultados obtenidos y observados fueron procesados y tabulados de acuerdo a las pruebas *t* de student, regresión lineal y los coeficientes de correlación, para lo cual se compararon los grupos de hepatopatía crónica de acuerdo a las categorías de CHILD mediante la prueba de ANOVA. Este análisis estadístico se llevaron a cabo mediante los programa *Epi info*® (Center for Diseases Control; CDC, siglas en inglés), *SPSS*® for *Windows*® (SPSS Inc.) y *NCSS*® (Lange Medical Publishers).

## RESULTADOS.

Se incluyeron 60 pacientes, en esta serie de casos. La edad promedio es 52.82 años, el rango de edades fluctúa entre 23 años y 71 años. El IMC promedio es 25.56, fluctuando entre 17 y 40.9. La muestra analizada corresponde a 37 mujeres y 23 hombres. En este grupo se ha observado que 29.51% (18 pacientes) corresponden la categoría ECP A, 31.15% (19 pacientes) a la categoría ECP B y 39.34% (24 pacientes) a la categoría ECP C. Al analizarlo tomando en cuenta el género, de entre las mujeres 29.72% (11 pacientes) corresponde a la categoría ECP A, 43.24% (16 pacientes) a la categoría ECP B y 27.03% (10 pacientes) a la categoría ECP C. En tanto, de entre los hombres 25% (6 pacientes) corresponden a la categoría ECP A, 25% (5 pacientes) a la categoría ECP B y 50% (12 pacientes) a la categoría ECP C.

Se ha llevado un análisis estadístico de las observaciones. Al realizar una correlación lineal entre el IMC, ECP, concentración sérica de Hemoglobina, el grado de Encefalopatía y los parámetros evaluados, se documentó una asociación válida con la ECP.

Así, se demostró, que entre el índice de pulsatilidad (IP; tanto en la ACM derecha –ACMD- como izquierda –ACMI-) y el puntaje calculado de acuerdo a la ECP existe una correlación positiva (0.455, respecto de la ACMD y 0.394, respecto de la ACMI) y la regresión lineal acusaba una pendiente que se alejaba del plano horizontal tanto para la ACM derecha e izquierda (la línea de tendencia acusa una pendiente de 0.33 en el caso de la ACMD, y aquella de la ACMI acusaba una pendiente de 0.28). En tanto que el análisis del índice de resistencia y el puntaje de acuerdo a la ECP correlaciones positivas (0.450, para la ACMD y 0.399, para la ACMI); la regresión lineal, ha mostrado una pendiente se aleja del eje horizontal en los dos casos, que en el caso de la ACMI no acusa una angulación similar (la pendiente para la ACMD es 0.40, para la ACMI es 0.24). Estos hallazgos se verifican también para los índices calculados luego de apnea. Los índices de correlación correspondientes a la ACMD corresponden a cifras mayores que aquellos de las ACMI (el IP post apnea –IPPA- de la ACMD es 0.439, de la ACMI es 0.372; el IR post apnea –IRPA- de la ACMD es 0.439 y de la ACMI es 0.385). Las regresiones lineales correspondientes a estos parámetros versus el puntaje de acuerdo a la ECP acusaban líneas de tendencias con pendientes similares. Así

en el caso de la ACMD, el IPPA versus ECP acusa una pendiente de 0.35, el IRPA versus la ECP 0.38. Para la ACMI, la pendiente para la IPPA versus ECP es 0.35 y para IRPA versus ECP es 0.37)

En estos análisis los resultados demuestran que la magnitud de correlaciones y las pendientes de las regresiones son diferentes cuando se trata de la ACMD y de la ACMI. En el caso de las correlaciones, el puntaje calculado ha sido mayor en las asociaciones de parámetros de la ACMD. Mientras que las regresiones lineales de los índices, sin apnea, respecto de la ECP muestran pendientes diferentes. Siendo más cercanas a los planos horizontales aquellos correspondientes a los índices de la ACMI. Esto no se constata cuando se trata de las regresiones tomando el IPPA e IRPA.

Ahora bien, al considerar los resultados de acuerdo a un análisis más puntual tal como la comparación de medias se obtuvieron datos relevantes. Tanto una prueba T de student para muestras independientes, analizando los índices de cada arteria en función del puntaje de la ECP, demostraron valores que tienen significancia estadística. De esto, los puntajes a partir de la prueba de Levene como la Prueba T corresponden a cifras que tienen significancia estadística. Así también, los resultados de una Tabla ANOVA, tomando como factor de agrupación el puntaje de ECP y analizando separadamente los índices sin y tras la apnea, demuestran que corresponden a una significancia estadística.

Al segregar la muestra tomando en cuenta el género, se observaron diferentes resultados.

Tanto las correlaciones como las regresiones acusan divergencias de acuerdo al género. En el caso de los hombres, las correlaciones calculadas acusan mayor magnitud que aquellas de las mujeres (ver tablas). Así además, se verifica que tales correlaciones son de mayor magnitud cuando se trata de los parámetros de las ACMD. No Existen diferencias significativas en el caso de las correlaciones a partir de los IPPA e IRPA. Las regresiones lineales revelan que si bien las líneas de tendencias se alejan del plano horizontal, acusan pendientes menores que aquellas tanto de la muestra total como de aquellas de las mujeres (ver tabla). Al comparar las pendientes de las líneas de tendencia de los parámetros de la ACMD y AMCMI de los hombres, no se observan diferencias significativas en el caso de los IP versus ECP (IP de ACMD vs ECP, acusa

la misma pendiente que aquella de ACMI, 0.297). En el caso del IR versus ECP hubieron divergencias (IR de ACMD y ACMI difieren, 0.383 para ACMD y 0.297 para ACMI)., así además en las regresiones de IPPA e IRPA versus ECP.

Se calculó una tabla ANOVA tomando los IR e IP de las arterias, asumiendo como factor de agrupación el puntaje de acuerdo a ECP. Los resultados muestran significancia estadística. Debe recalarse, que, este análisis de comparación de medias, en el puntaje con mayor magnitud fue aquel correspondiente al IR de la AMCD. Los demás parámetros analizados alcanzaron puntajes de significancia estadística, pero varían ampliamente.

Los resultados obtenidos al considerar solamente las mujeres de la muestra, revelan coeficientes de correlación menores a los que se calcularon a partir de los parámetros vasculares de los hombres. Dentro de estos, debe indicarse que no se observaron diferencias significativas entre los coeficientes calculados a partir de los IP e IR de las ACMD y AMCI. En cambio si se hay diferencias en los coeficientes a partir de los IPPA e IRPA. Siendo aquellos de las ACMD mayores que los de la ACMI. Las regresiones lineales demuestran una diferencia entre las líneas de tendencias para las regresiones de IP e IR versus ECP, de acuerdo a la arteria. Siendo mayores las pendientes de aquellas de la ACMD. Ahora bien, las regresiones sobre IPPA e IRPA versus ECP, muestran que las pendientes de los valores de la ACMI acusan pendientes mayores que los de la ACMD. Se ha calculado, así también, una tabla ANOVA. Los puntajes alcanzan significancia estadística y no varían ostensiblemente.

**Correlaciones**

		Índice de Pulsatilidad Derecho	CHILD NUMERICO
Índice de Pulsatilidad Derecho	Correlación de Pearson	1	.450**
	Sig. (unilateral)		.000
	N	60	60
CHILD NUMERICO	Correlación de Pearson	.450**	1
	Sig. (unilateral)	.000	
	N	60	60

\*\* . La correlación es significativa al nivel 0,01 (unilateral).

**Correlaciones**

		Índice de Resistencia Derecho	CHILD NUMERICO
Índice de Resistencia Derecho	Correlación de Pearson	1	.450**
	Sig. (unilateral)		.000
	N	60	60
CHILD NUMERICO	Correlación de Pearson	.450**	1
	Sig. (unilateral)	.000	
	N	60	60

\*\* . La correlación es significativa al nivel 0,01 (unilateral).

**Correlaciones**

		Índice de Pulsatilidad Derecho Postapnea	CHILD NUMERICO
Índice de Pulsatilidad Derecho Postapnea	Correlación de Pearson	1	.439**
	Sig. (unilateral)		.000
	N	59	59
CHILD NUMERICO	Correlación de Pearson	.439**	1
	Sig. (unilateral)	.000	
	N	59	60

\*\* . La correlación es significativa al nivel 0,01 (unilateral).

Tablas, 4,5, 6.\_ Correlaciones de IP, IR, IPPA vs. ECP (respectivamente; ACMD).

**Correlaciones**

		Índice de Resistencia Derecho Postapnea	CHILD NUMERICO
Índice de Resistencia	Correlación de Pearson	1	.439**
Derecho Postapnea	Sig. (unilateral)		.000
	N	59	59
CHILD NUMERICO	Correlación de Pearson	.439**	1
	Sig. (unilateral)	.000	
	N	59	60

\*\* . La correlación es significativa al nivel 0,01 (unilateral).

Tabla 7. Correlación de IRPA vs ECP (ACMD).

**Correlaciones**

		Índice de Pulsatilidad Izquierdo	CHILD NUMERICO
Índice de Pulsatilidad Izquierdo	Correlación de Pearson	1	.394**
	Sig. (unilateral)		.001
	N	60	60
CHILD NUMERICO	Correlación de Pearson	.394**	1
	Sig. (unilateral)	.001	
	N	60	60

\*\* La correlación es significativa al nivel 0,01 (unilateral).

**Correlaciones**

		Índice de Resistencia Izquierdo	CHILD NUMERICO
Índice de Resistencia Izquierdo	Correlación de Pearson	1	.399**
	Sig. (unilateral)		.001
	N	60	60
CHILD NUMERICO	Correlación de Pearson	.399**	1
	Sig. (unilateral)	.001	
	N	60	60

\*\* La correlación es significativa al nivel 0,01 (unilateral).

**Correlaciones**

		Índice de Pulsatilidad Izquierdo Postapnea	CHILD NUMERICO
Índice de Pulsatilidad Izquierdo Postapnea	Correlación de Pearson	1	.372**
	Sig. (unilateral)		.002
	N	59	59
CHILD NUMERICO	Correlación de Pearson	.372**	1
	Sig. (unilateral)	.002	
	N	59	60

\*\* La correlación es significativa al nivel 0,01 (unilateral).

Tabla 8, 9, 10\_ Correlación de IP, IR e IPPA vs ECP (ACMI).

**Correlaciones**

		Índice de Resistencia Izquierdo Postapnea	CHILD NUMERICO
Índice de Resistencia Izquierdo Postapnea	Correlación de Pearson	1	.385**
	Sig. (unilateral)		.001
	N	59	59
CHILD NUMERICO	Correlación de Pearson	.385**	1
	Sig. (unilateral)	.001	
	N	59	60

\*\* . La correlación es significativa al nivel 0,01 (unilateral).

Tabla 11.\_ Correlación de IRPA vs ECP (ACMI)



Se detallan, a continuación las regresiones lineales calculadas en la muestra general,

Figura 5. IP vs. ECP (ACMD).

Figura 6. IR vs ECP (ACMD).

Figura 7. IRPA vs ECP (ACMD).

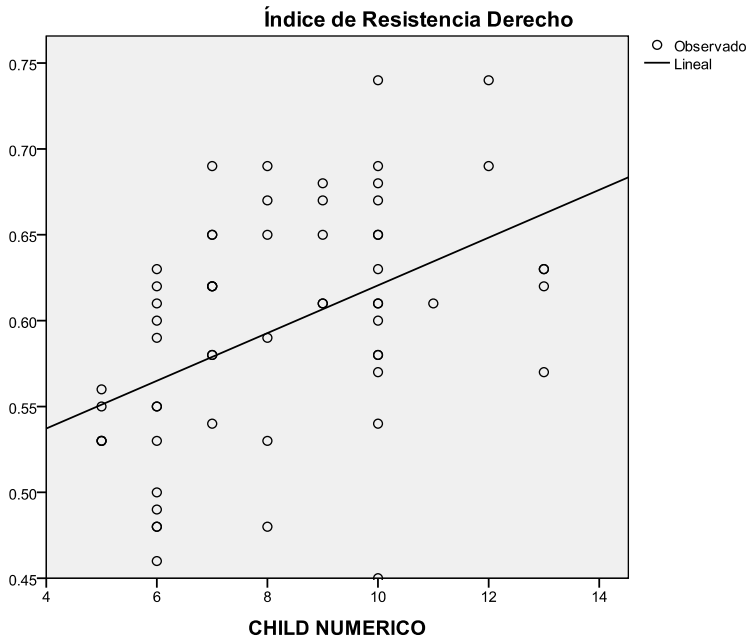
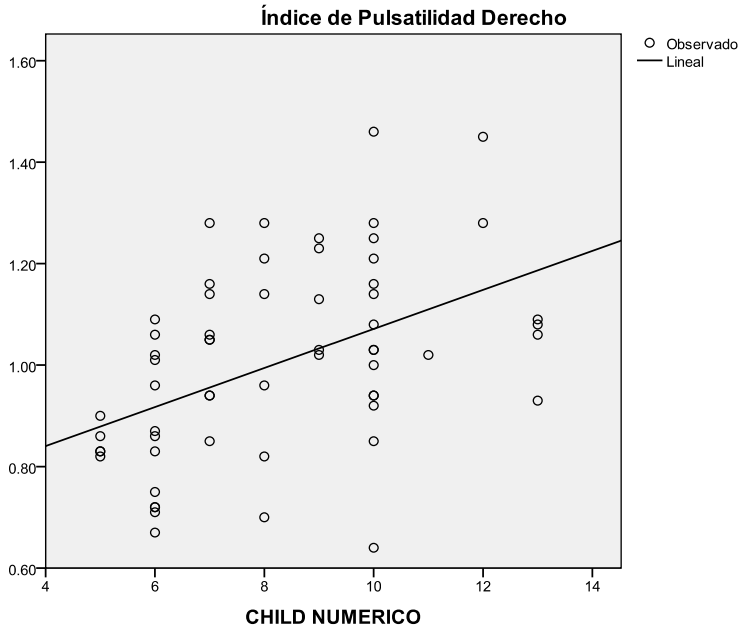
Figura 8. IPPA vs ECP (ACMD)

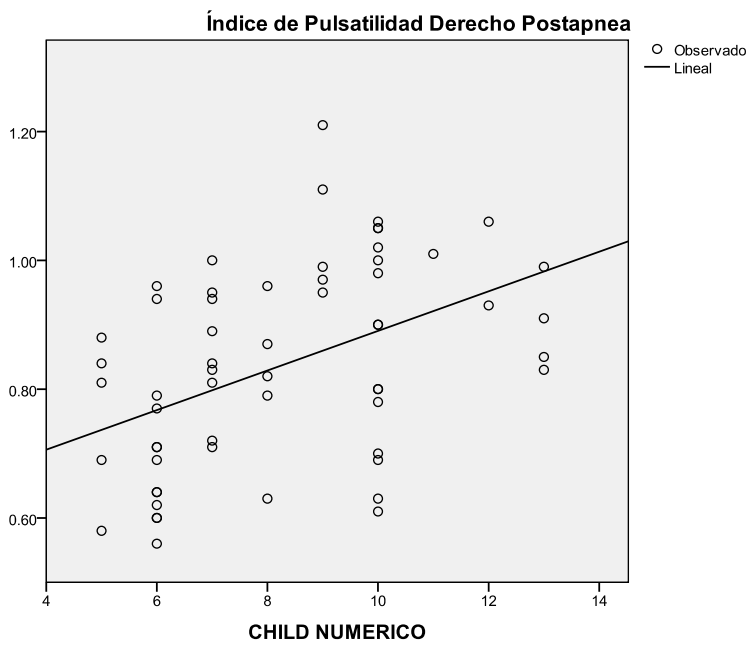
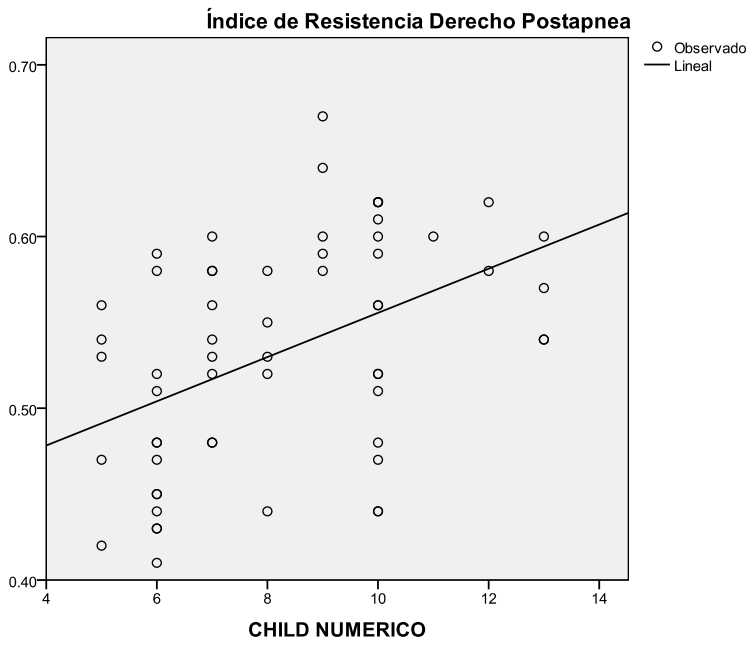
Figura 9. IP vs. ECP (ACMI)

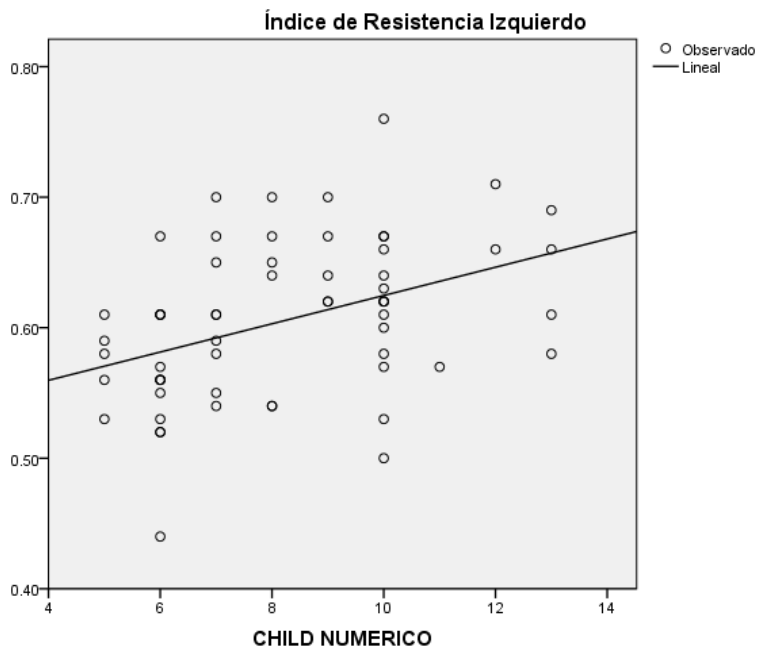
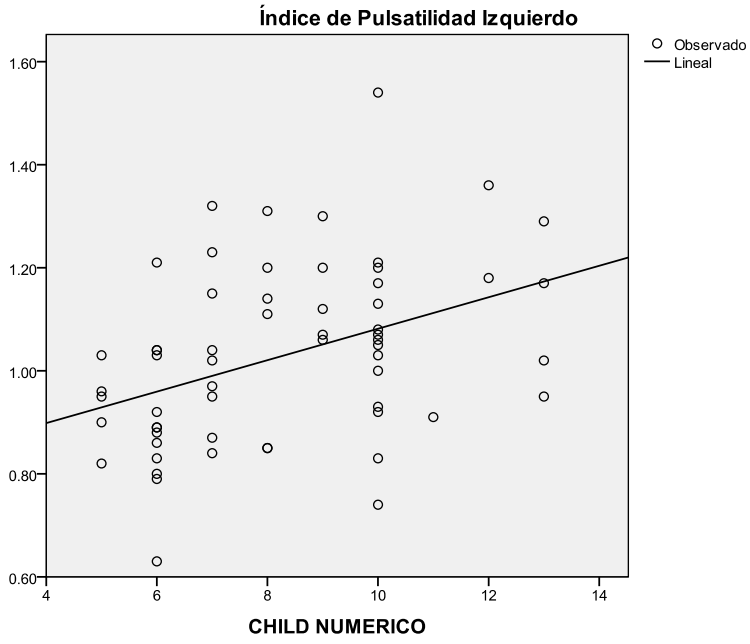
Figura 10. IR vs ECP (ACMI).

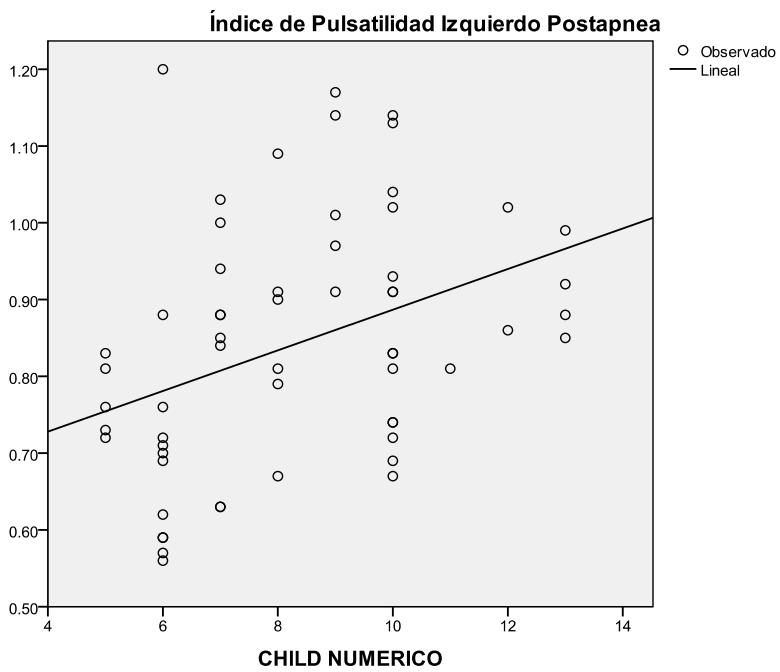
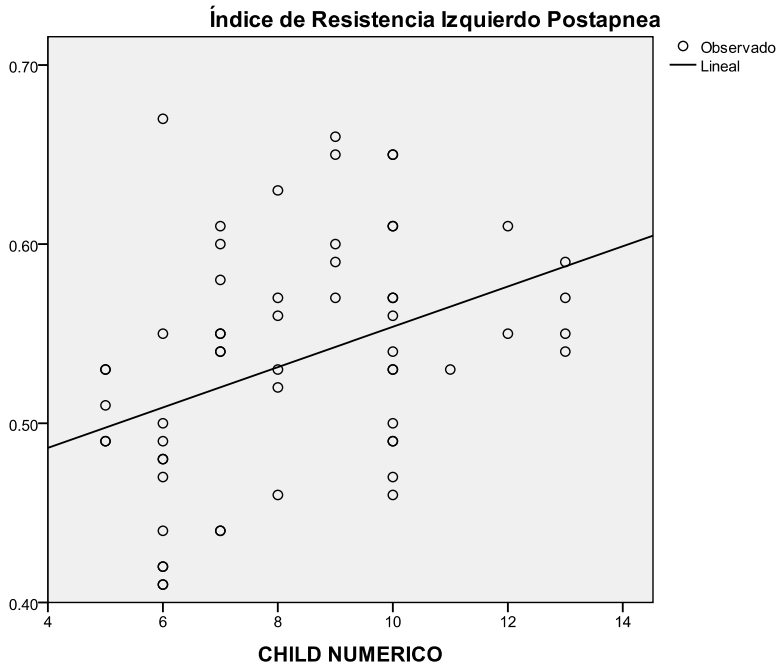
Figura 11. IRPA vs ECP (ACMI).

Figura 12. IPPA vs ECP (ACMI)









Se detallan, a continuación las correlaciones calculadas en la población masculina de la muestra general,

Tabla 12. IP vs. ECP (ACMD).

Tabla 13. IR vs ECP (ACMD).

Tabla 14.. IRPA vs ECP (ACMD).

Tabla 15. IPPA vs ECP (ACMD)

Tabla 16.. IP vs. ECP (ACMI)

Tabla 17. IR vs ECP (ACMI).

Tabla 18. IRPA vs ECP (ACMI).

Tabla 19. IPPA vs ECP (ACMI)

**Correlaciones**

		Índice de Pulsatilidad Derecho	CHILD NUMERICO
Índice de Pulsatilidad Derecho	Correlación de Pearson	1	.535**
	Sig. (unilateral)		.004
	N	23	23
CHILD NUMERICO	Correlación de Pearson	.535**	1
	Sig. (unilateral)	.004	
	N	23	23

\*\* . La correlación es significativa al nivel 0,01 (unilateral).

**Correlaciones**

		Índice de Resistencia Derecho	CHILD NUMERICO
Índice de Resistencia Derecho	Correlación de Pearson	1	.561**
	Sig. (unilateral)		.003
	N	23	23
CHILD NUMERICO	Correlación de Pearson	.561**	1
	Sig. (unilateral)	.003	
	N	23	23

\*\* . La correlación es significativa al nivel 0,01 (unilateral).

**Correlaciones**

		Índice de Resistencia Derecho Postapnea	CHILD NUMERICO
Índice de Resistencia Derecho Postapnea	Correlación de Pearson	1	.612**
	Sig. (unilateral)		.001
	N	23	23
CHILD NUMERICO	Correlación de Pearson	.612**	1
	Sig. (unilateral)	.001	
	N	23	23

\*\* . La correlación es significativa al nivel 0,01 (unilateral).

		Índice de Pulsatilidad Derecho Postapnea	CHILD NUMERICO
Índice de Pulsatilidad Derecho Postapnea	Correlación de Pearson	1	.591**
	Sig. (unilateral)		.001
	N	23	23
CHILD NUMERICO	Correlación de Pearson	.591**	1
	Sig. (unilateral)	.001	
	N	23	23

\*\* La correlación es significativa al nivel 0,01 (unilateral).

#### Correlaciones

		Índice de Pulsatilidad Izquierdo	CHILD NUMERICO
Índice de Pulsatilidad Izquierdo	Correlación de Pearson	1	.401*
	Sig. (unilateral)		.029
	N	23	23
CHILD NUMERICO	Correlación de Pearson	.401*	1
	Sig. (unilateral)	.029	
	N	23	23

\* La correlación es significativa al nivel 0,05 (unilateral).

#### Correlaciones

		Índice de Resistencia Izquierdo	CHILD NUMERICO
Índice de Resistencia Izquierdo	Correlación de Pearson	1	.417*
	Sig. (unilateral)		.024
	N	23	23
CHILD NUMERICO	Correlación de Pearson	.417*	1
	Sig. (unilateral)	.024	
	N	23	23

\* La correlación es significativa al nivel 0,05 (unilateral).



**Correlaciones**

		Índice de Pulsatilidad Izquierdo Postapnea	CHILD NUMERICO
Índice de Pulsatilidad Izquierdo Postapnea	Correlación de Pearson	1	.602**
	Sig. (unilateral)		.001
	N	23	23
CHILD NUMERICO	Correlación de Pearson	.602**	1
	Sig. (unilateral)	.001	
	N	23	23

\*\* . La correlación es significativa al nivel 0,01 (unilateral).

**Correlaciones**

		Índice de Resistencia Izquierdo Postapnea	CHILD NUMERICO
Índice de Resistencia Izquierdo Postapnea	Correlación de Pearson	1	.605**
	Sig. (unilateral)		.001
	N	23	23
CHILD NUMERICO	Correlación de Pearson	.605**	1
	Sig. (unilateral)	.001	
	N	23	23

\*\* . La correlación es significativa al nivel 0,01 (unilateral).

Se detallan, a continuación las regresiones lineales calculadas en la población masculina de la muestra general,

Figura 13. IP vs. ECP (ACMD).

Figura 14. IR vs ECP (ACMD).

Figura 15. IRPA vs ECP (ACMD).

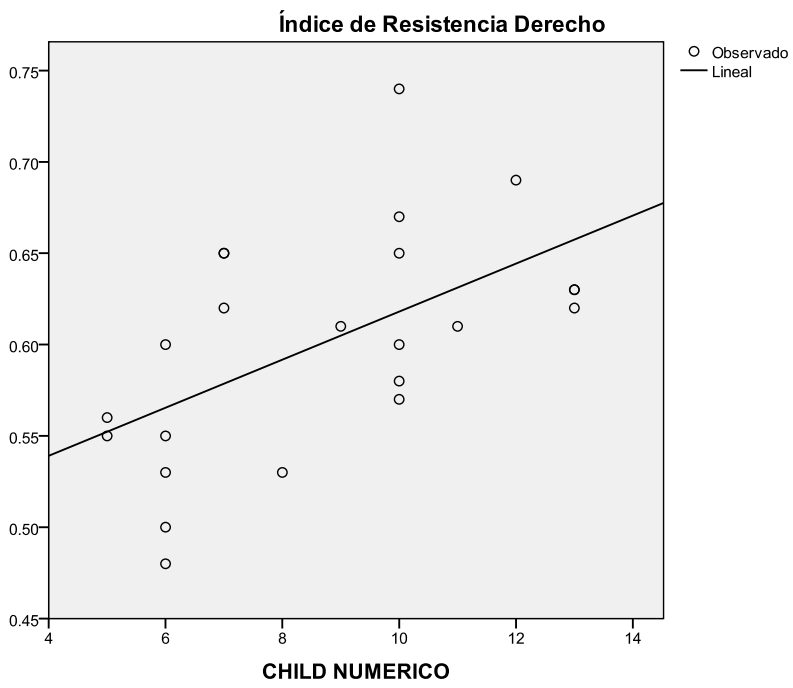
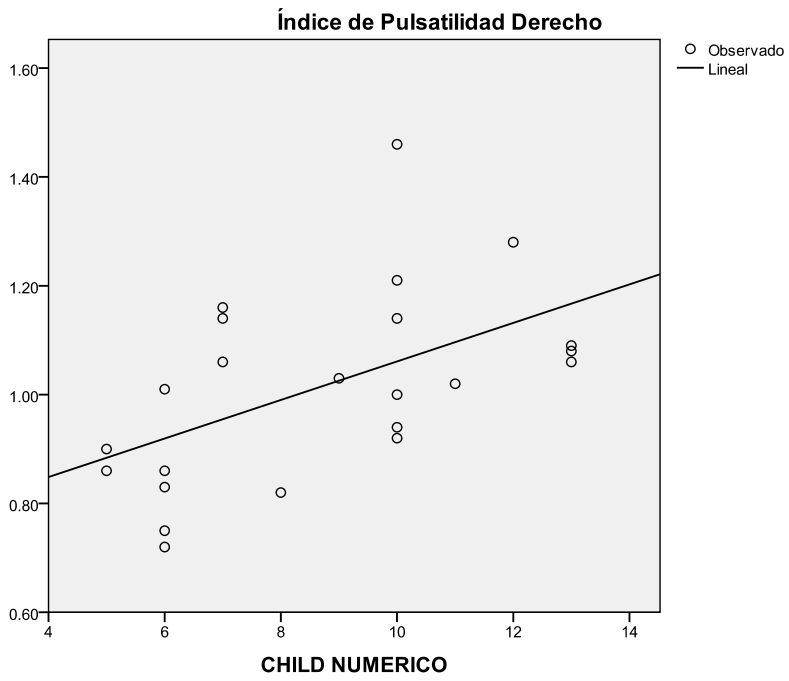
Figura 16. IPPA vs ECP (ACMD)

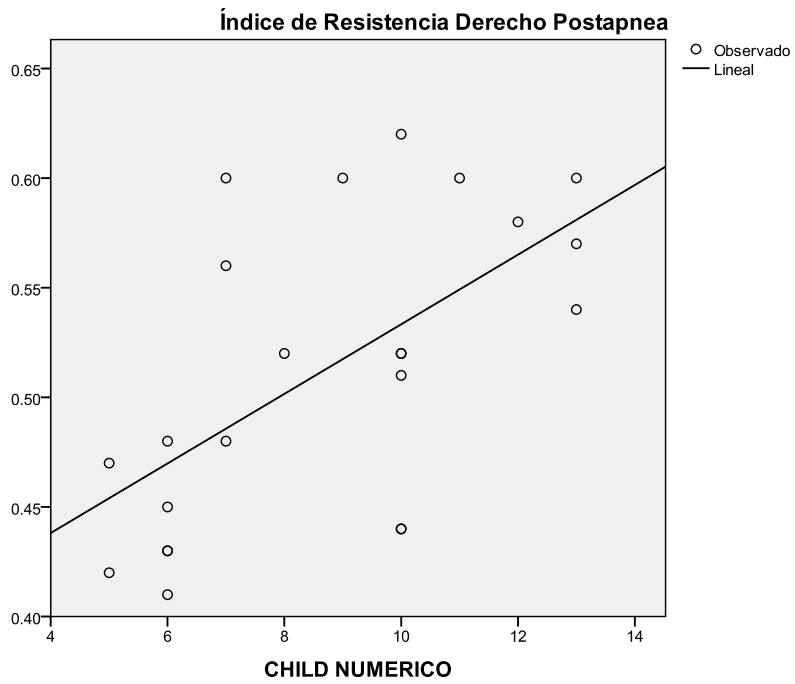
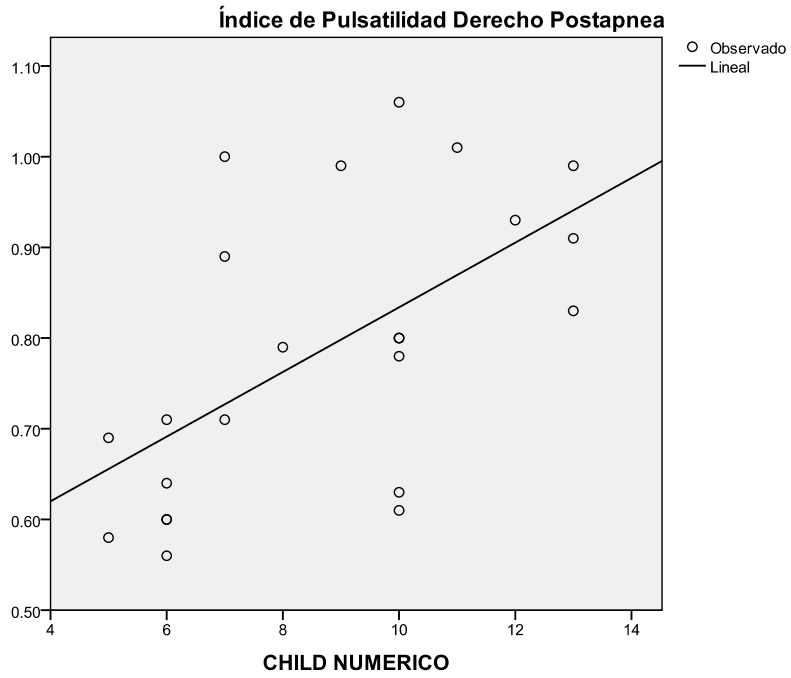
Figura 17. IP vs. ECP (ACMI)

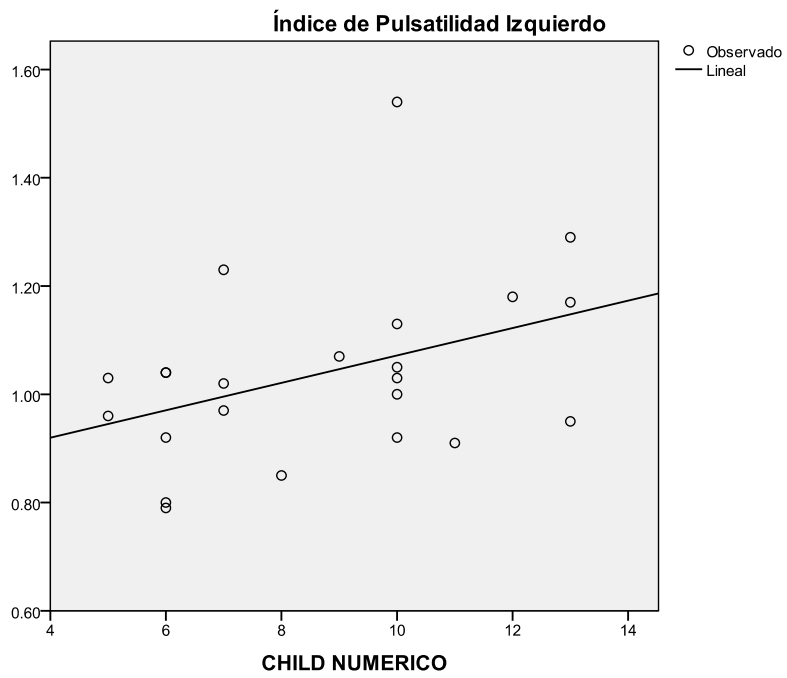
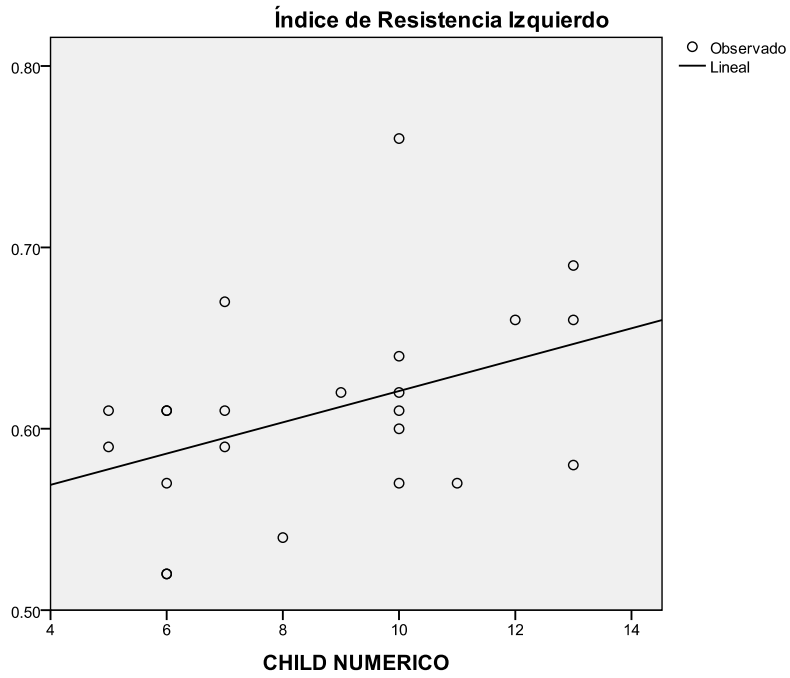
Figura 18. IR vs ECP (ACMI).

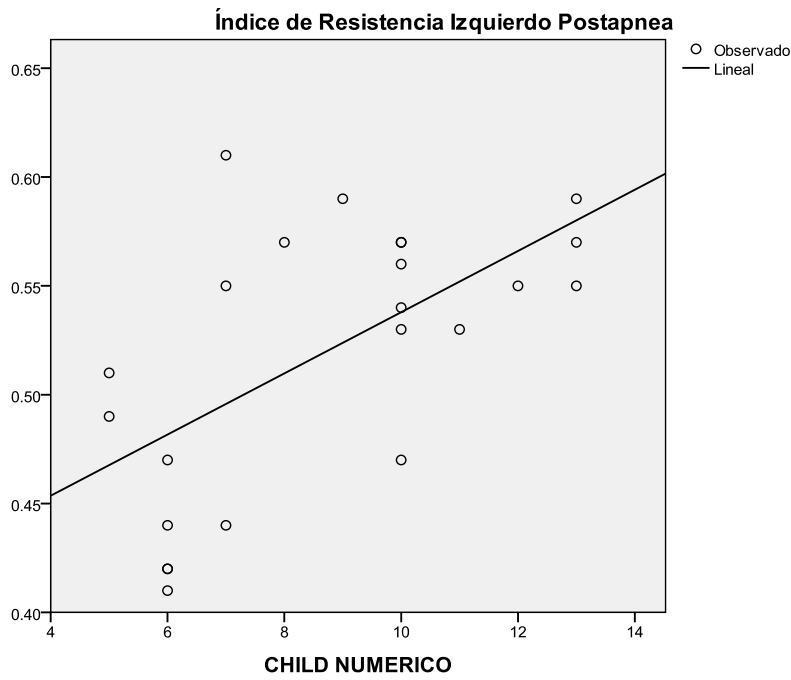
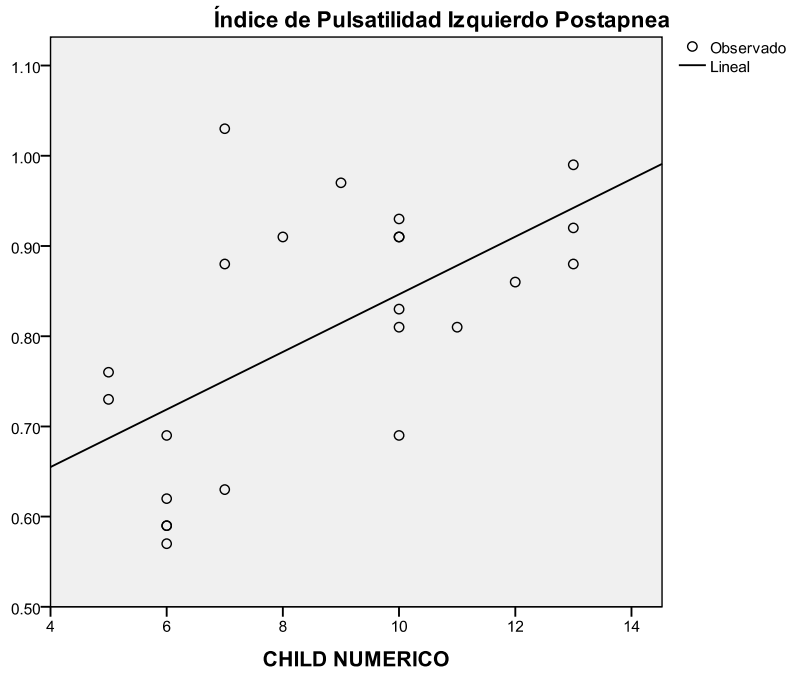
Figura 19. IRPA vs ECP (ACMI).

Figura 20. IPPA vs ECP (ACMI)









## ANOVA

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Índice de Pulsatilidad Derecho	Inter-grupos	.409	8	.051	2.662	.052
	Intra-grupos	.269	14	.019		
	Total	.678	22			
Índice de Resistencia Derecho	Inter-grupos	.055	8	.007	3.151	.029
	Intra-grupos	.030	14	.002		
	Total	.085	22			
Índice de Pulsatilidad Izquierdo	Inter-grupos	.214	8	.027	.929	.523
	Intra-grupos	.404	14	.029		
	Total	.618	22			
Índice de Resistencia Izquierdo	Inter-grupos	.026	8	.003	1.137	.398
	Intra-grupos	.040	14	.003		
	Total	.066	22			

Tabla 20.\_ Tabla Anova, IP e IR (bilaterales) a partir de la agrupación en ECP.



Se detallan, a continuación las correlaciones calculadas en la población femenina de la muestra general,

Tabla 21. IP vs. ECP (ACMD).

Tabla 22. IR vs ECP (ACMD).

Tabla 23. IRPA vs ECP (ACMD).

Tabla 24. IPPA vs ECP (ACMD)

Tabla 25. IP vs. ECP (ACMI)

Tabla 26. IR vs ECP (ACMI).

Tabla 27. IRPA vs ECP (ACMI).

Tabla 28. IPPA vs ECP (ACMI)

**Correlaciones**

		Índice de Pulsatilidad Derecho	CHILD NUMERICO
Índice de Pulsatilidad Derecho	Correlación de Pearson	1	.408*
	Sig. (bilateral)		.012
	N	37	37
CHILD NUMERICO	Correlación de Pearson	.408*	1
	Sig. (bilateral)	.012	
	N	37	37

\*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

**Correlaciones**

		Índice de Resistencia Derecho	CHILD NUMERICO
Índice de Resistencia Derecho	Correlación de Pearson	1	.391*
	Sig. (bilateral)		.017
	N	37	37
CHILD NUMERICO	Correlación de Pearson	.391*	1
	Sig. (bilateral)	.017	
	N	37	37

\*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

**Correlaciones**

		Índice de Pulsatilidad Derecho Postapnea	CHILD NUMERICO
Índice de Pulsatilidad Derecho Postapnea	Correlación de Pearson	1	.428**
	Sig. (bilateral)		.009
	N	36	36
CHILD NUMERICO	Correlación de Pearson	.428**	1
	Sig. (bilateral)	.009	
	N	36	37

\*\*.. La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

**Correlaciones**

		Índice de Resistencia Derecho Postapnea	CHILD NUMERICO
Índice de Resistencia Derecho Postapnea	Correlación de Pearson	1	.402*
	Sig. (bilateral)		.015
	N	36	36
CHILD NUMERICO	Correlación de Pearson	.402*	1
	Sig. (bilateral)	.015	
	N	36	37

\*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

**Correlaciones**

		Índice de Pulsatilidad Izquierdo	CHILD NUMERICO
Índice de Pulsatilidad Izquierdo	Correlación de Pearson	1	.399*
	Sig. (bilateral)		.014
	N	37	37
CHILD NUMERICO	Correlación de Pearson	.399*	1
	Sig. (bilateral)	.014	
	N	37	37

\*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

**Correlaciones**

		Índice de Resistencia Izquierdo	CHILD NUMERICO
Índice de Resistencia Izquierdo	Correlación de Pearson	1	.402*
	Sig. (bilateral)		.014
	N	37	37
CHILD NUMERICO	Correlación de Pearson	.402*	1
	Sig. (bilateral)	.014	
	N	37	37

\*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

**Correlaciones**

		Índice de Pulsatilidad Izquierdo Postapnea	CHILD NUMERICO
Índice de Pulsatilidad Izquierdo Postapnea	Correlación de Pearson	1	.302
	Sig. (bilateral)		.073
	N	36	36
CHILD NUMERICO	Correlación de Pearson	.302	1
	Sig. (bilateral)	.073	
	N	36	37

**Correlaciones**

		Índice de Resistencia Izquierdo Postapnea	CHILD NUMERICO
Índice de Resistencia Izquierdo Postapnea	Correlación de Pearson	1	.304
	Sig. (bilateral)		.072
	N	36	36
CHILD NUMERICO	Correlación de Pearson	.304	1
	Sig. (bilateral)	.072	
	N	36	37

Se detallan, a continuación las regresiones lineales calculadas en la población femenina de la muestra general,

Figura 21. IP vs. ECP (ACMD).

Figura 22. IR vs ECP (ACMD).

Figura 23. IRPA vs ECP (ACMD).

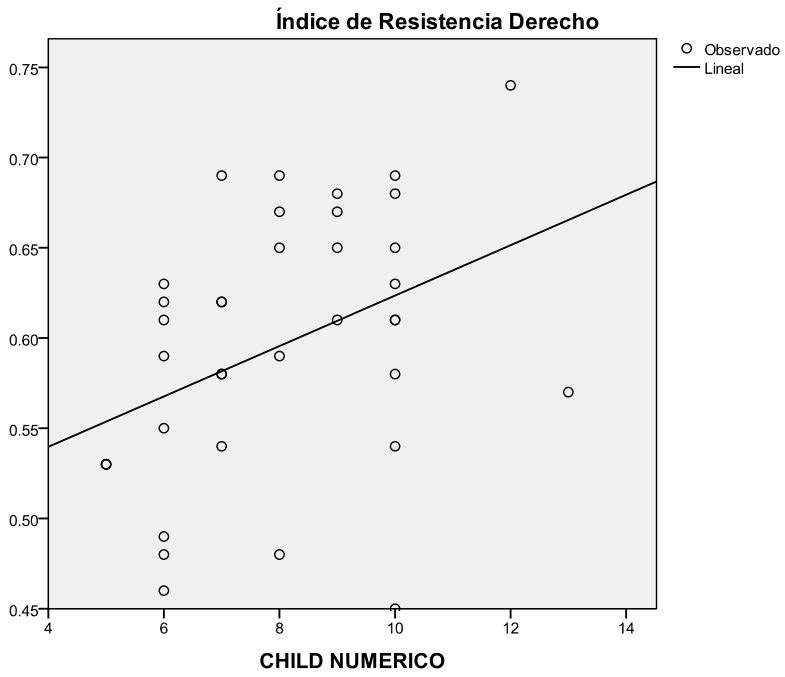
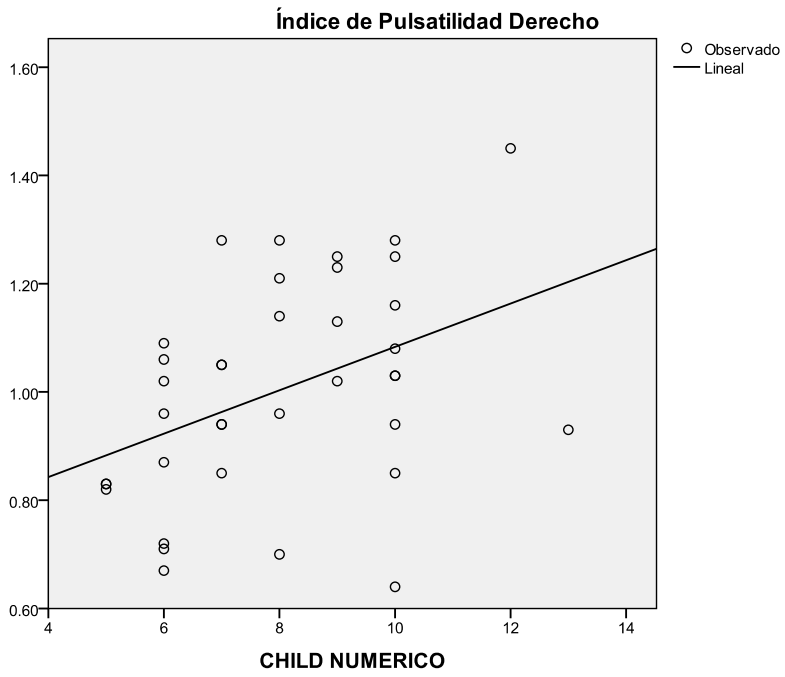
Figura 24. IPPA vs ECP (ACMD)

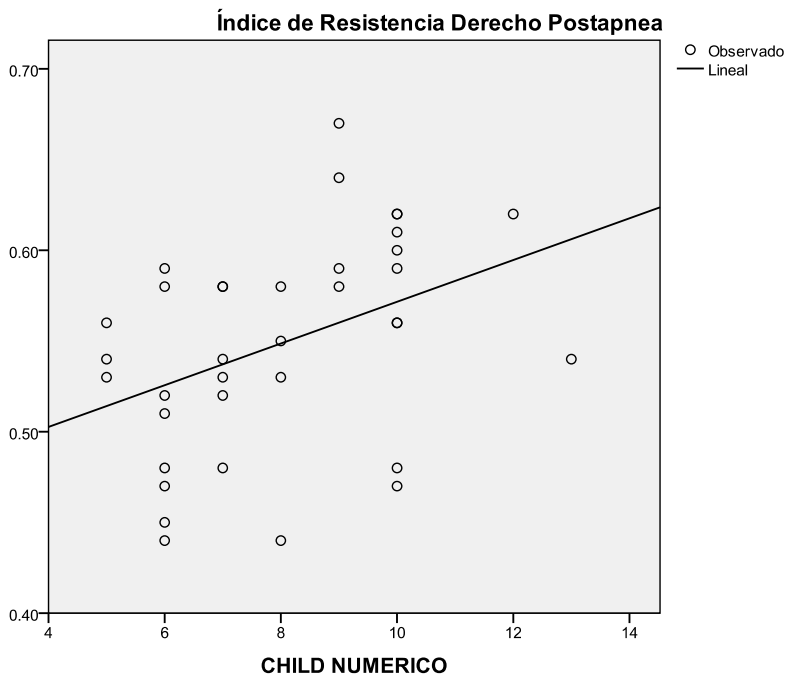
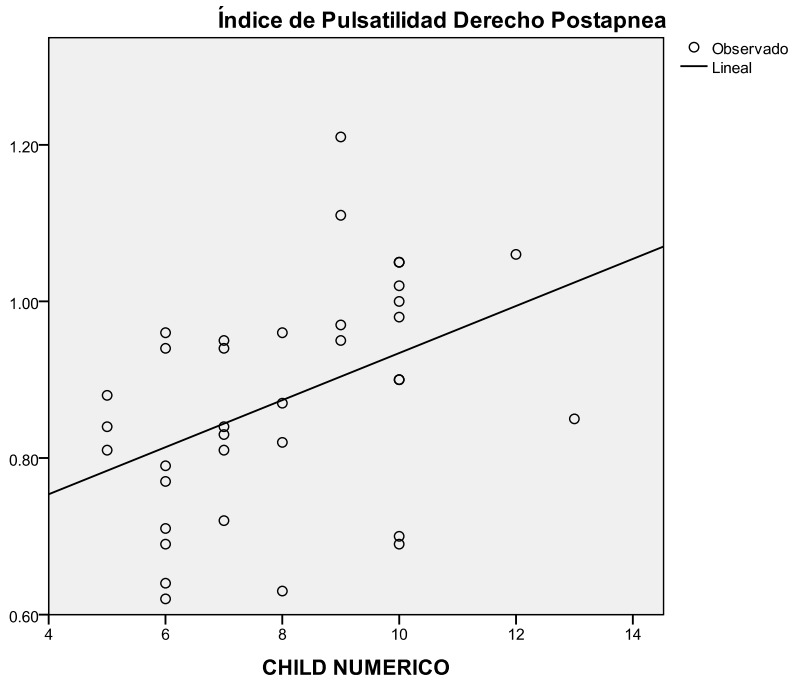
Figura 25. IP vs. ECP (ACMI)

Figura 26. IR vs ECP (ACMI).

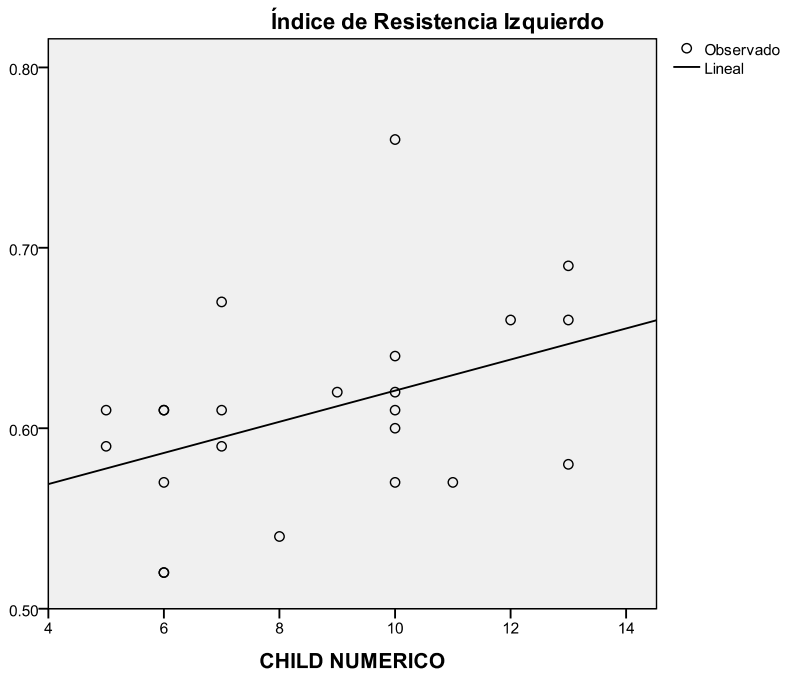
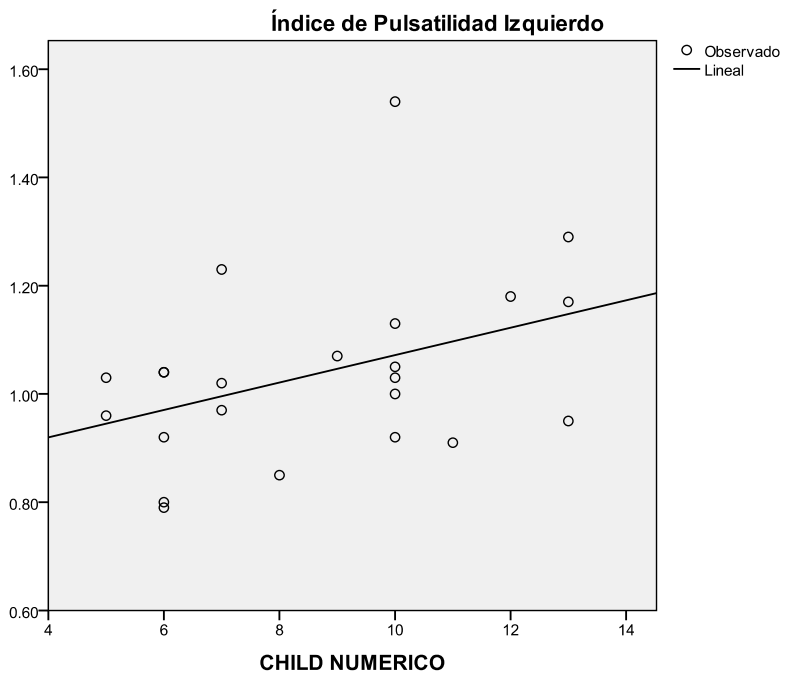
Figura 27. IRPA vs ECP (ACMI).

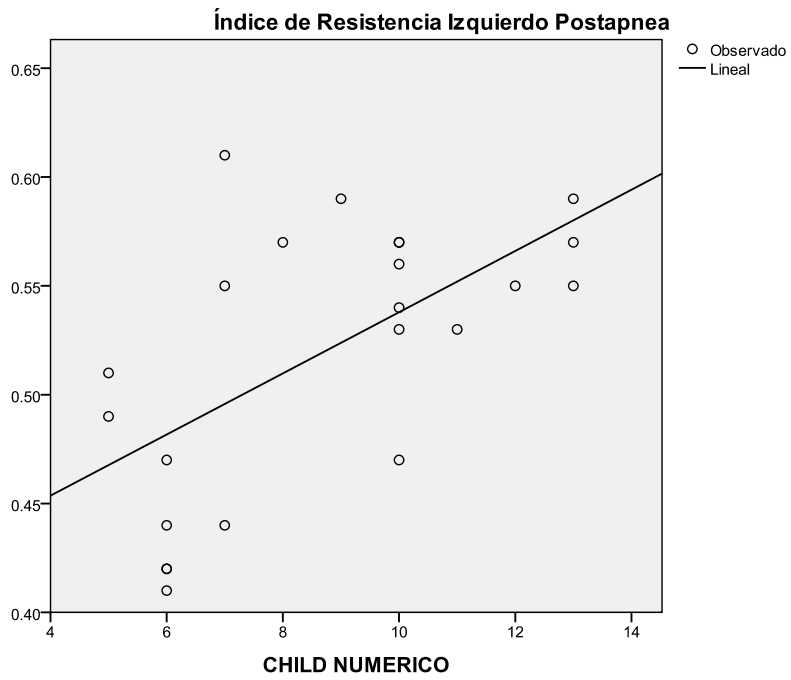
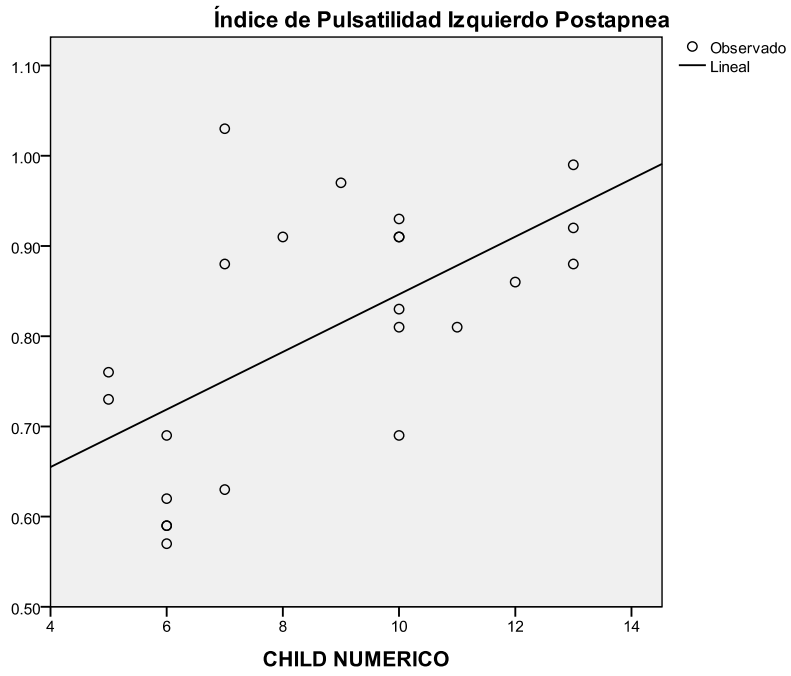
Figura 28. IPPA vs ECP (ACMI)











ANOVA						
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Índice de Pulsatilidad Derecho	Inter-grupos	.523	7	.075	2.446	.042
	Intra-grupos	.885	29	.031		
	Total	1.408	36			
Índice de Resistencia Derecho	Inter-grupos	.065	7	.009	2.192	.065
	Intra-grupos	.122	29	.004		
	Total	.187	36			
Índice de Pulsatilidad Izquierdo	Inter-grupos	.418	7	.060	2.354	.049
	Intra-grupos	.736	29	.025		
	Total	1.155	36			
Índice de Resistencia Izquierdo	Inter-grupos	.052	7	.007	2.174	.067
	Intra-grupos	.098	29	.003		
	Total	.150	36			

**Tabla 29. \_ Tabla Anova, IP e IR (bilaterales) a partir de la agrupación en ECP.**

## ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.

Es evidente que el padecimiento hepático ejerce efectos sobre la hemodinamia intracraneal, en este grupo de pacientes, comparables a aquellos que han sido reportados previamente en otros estudios. De esto, los estudio realizados por Kuda si bien incluyeron pacientes con Hepatopatía Crónica, no desarrollaron un análisis exclusivo de esta salvedad en particular.

Desglosando en mayor detalle, la asociación entre el puntaje de la EPC y la vasoreactividad expresa que el padecimiento incide efectivamente sobre estos parámetros. Pero la magnitud, calculada a partir de los coeficientes de correlación, de este efecto no alcanza valores de peso. La interacción sobre los IP e IR ha podido demostrarse de manera concreta. La pendiente resultante de la regresión lineal indica la que el puntaje de la ECP repercute sobre el IP, que –además- su relación se corrobora en el coeficiente de correlación (0.405, para la ACMD y 0.394, la ACMI) –que no corresponde a cifras muy significativas-. El resultado de la prueba de significancia en la regresión lineal –entre ambos- es lejano a la cifra de corte. El trazado de la pendiente se aleja al plano horizontal. Debe comentarse que cuando la pendiente, en una regresión lineal, es paralela al plano horizontal se descarta que un factor pueda incidir en el otro. Además, el coeficiente de correlación calculado es una cifra que no tiene mucha significancia y no implica mayor validez.

Es importante discutir los resultados obtenidos del análisis del puntaje de ECP vs. IR y vs. IPPA como también vs. IRPA. En las regresiones lineales las pendientes se alejaban al plano horizontal. Los coeficientes de correlación procesados dieron valores de insuficiente significancia. Las líneas de tendencia de ECP vs. IR acusan un trazado ascendente pero la pendiente es menor en el caso de los valores de la ACMI. Esta circunstancia implica que este factor incide en el otro en las magnitudes y proporciones esperadas y predichas. Así también, los efectos de ECP sobre IPPA y sobre IRPA guardan un correlación positiva y la pendiente de la regresión lineal es ascendente –alejándose visiblemente del plano horizontal- pero los resultados calculados para los parámetros de la ACMI fueron menores que los de la ACMD en una proporción relevante (15.55%) . La interpretación de esta situación es paralela aquella de IP mas

con la particularidad que de la regresión lineal se deduce que el efecto sobre la vasoreactividad en la ACMI resulta además –probablemente- de otros factores.

La modificación de IPPA e IRPA no tienen mayores diferencias al compararlas con las de IP e IR. La regresión lineal si bien expresa que el ECP incide sobre estos valores, al cotejarse con los coeficientes de correlación se concluye que divergen en una magnitud débil (2.44 – 5.01%). Se esperaba, a partir de las conclusiones del trabajo de Kuda, que estos podrían haber sido los parámetros que sufrieran mayor modificación. El efecto ejercido sobre estos índices es relevante.

Debe resaltarse que los coeficientes de correlación entre ECP vs. IP, IR, IPPA e IRPA se calcularon mediante tres programas informáticos (uno de estadística general, dos de estadísticas médicas) y el cálculo tradicional mediante las fórmulas ya existentes.

Los resultados de la Prueba t de Student demostraron hallazgos muy relevantes al analizar el puntaje de la ECP y los índices. Aplicada a todos parámetros, alcanzan significancia estadística. Este es un hallazgo relevante, pues se trata de una muestra pequeña. El diseño del presente estudio no contemplaba un universo predeterminado por cálculo del tamaño de la muestra a estudiar. Se ha tratado de una serie de casos, cuyo diseño estadístico no está sujeto al cálculo del tamaño de la muestra. Debe resaltarse que en los resultados, de esta prueba, se constata que los parámetros de la ACMD alcanzan puntajes mayores que los de la ACMI. Dentro de estos, aquel con mayor magnitud ha sido el IR, en las dos arterias (4.637 para la ACMD y 3.878 para la ACMI).

Los resultados obtenidos, del análisis estadístico y de las observaciones anotadas, difieren significativamente si se trata de hombres y mujeres. Se obtuvieron resultados similares, a los observados en la muestra general, respecto de puntajes mayores para la ACMD que los de la ACMI. Sin embargo, al llevar a cabo una comparación entre los resultados de hombres y mujeres, ha sido evidente que los coeficientes de correlación en los hombres son mayores que los de las mujeres. El parámetro que tiene mayor asociación con la ECP es e IR. No hay diferencias divergentes entre los índices sin y tras la apnea. En las mujeres, se constatan correlaciones positivas pero de menores magnitudes que las de los hombres. Interesantemente, la correlación entre IR de la AMCD tuvo un puntaje menor que la de la ACMI.

Al analizar las líneas de tendencias de las regresiones lineales, se observó que las pendientes en los hombres eran menores que las de las mujeres. Este hallazgo puede reflejar un efecto del tamaño de la población masculina como también que la proporción de pacientes con hepatopatía crónica de mayor severidad ha sido diferente entre los dos grupos los resultados no fueron concluyentes para excluir normalidad.

Se ha llevado a cabo, en la población segregada, una prueba de comparación de medias –una tabla ANOVA-. Los resultados demuestran que, tanto en hombres como mujeres, alcanzan significancia estadística. Mas los resultados de los hombres tienen variaciones notorias. Siendo muy llamativo el hecho que el puntaje que corresponde al IR de la ACMD es mayor que los otros puntajes en una proporción significativa. En cambio, en las mujeres los resultados tienen una relativa homogeneidad.

Los resultados de este estudio demuestran que existe una alteración en la vasoreactividad intracraneal y la enfermedad hepática. Esto es evidente en las cifras que han alcanzado significancia estadística, tanto en las correlaciones como en las pruebas de comparación de medias (prueba T de student y tabla ANOVA). El padecimiento hepático, indistinto de su causa etiológica, ejerce un efecto sobre la dinámica vascular en estos pacientes. Sin embargo, a medida como el padecimiento hepático incide sobre las variaciones en la reactividad vascular no alcanza una gran magnitud (no son mayores de 0.8). De esto se deduce que debe haber un factor que sea específico para estos cambios. Ha de recalarse que el parámetro de afección hepática es un puntaje calculado a partir de otros parámetros. De esto, la ECP expresa tanto los títulos séricos de Bilirrubina, Albúmina –que son cuantificables objetivamente- como la graduación de la encefalopatía y la persistencia y refractariedad de Ascitis –que son ciertamente apreciaciones subjetivas-.

Mediante las pruebas de comparación de medias se ha comprobado la hipótesis válida. Es decir los pacientes con EPS cursan efectivamente con cambios en la vasoreactividad intracraneal.

Estos hallazgos han revelado, que los parámetros en la ACMD cursan mayores cambios en dinámica vascular que aquellos en la ACMI. Esto se ajusta a las descripciones que se

han hecho del abordaje mediante USDT. LA ACMD es más abordable y de mejor captación ultrasonográfica (58). Estos resultados no implican una mayor susceptibilidad vascular.

Debe destacarse que el parámetro que se modifica con mayor magnitud ha sido el IR. Los índices con maniobras (apnea) si bien se modifican y al analizarlos no hubo mayor discrepancia con respecto de aquellos sin maniobras. Estos hallazgos cotejan los trabajos de Kawakami y de El-Gindy (62, 63). Los dos trabajos previos demostraron que el IP está alterado en pacientes cirróticos. Uno de estos trabajos incluyó también el IP como parte de su diseño, demostrándose efectivamente su alteración. Los estudios precedentes tuvieron por objetivo demostraron que la vasoreactividad está alterada en pacientes cirróticos al compararlos con un población sana. Dentro de su diseño no se contempló analizar la asociación con el padecimiento hepático. En el trabajo de El-Gindy, del 2004, se agrupó la muestra de acuerdo a la ECP. Dentro de sus conclusiones se planteó la necesidad de analizar una asociación objetiva con el padecimiento hepático en estudios subsecuentes.

Considerando la muestra segregada por género, se han observado diferencias. Estos divergencias pueden explicarse por factores fisiológicos, de esto hormonales. La acción de estrógenos puede desglosar parcialmente estos resultados.

Existe un instrumento de evaluación y estadificación para la severidad clínica de las hepatopatías crónicas que contempla un parámetro metabólico que no contempla la EPC. La escala MELD, incluye los niveles séricos de creatinina. Evalúa de una manera más integral a estos pacientes.

El presente estudio se ha enfocado exclusivamente en las repercusiones hemodinámicas intracraneales de los padecimientos hepáticos crónicos. Los próximos trabajos de investigación clínica deberán enfocarse –además- tanto en el efecto sobre la vasoreactividad tomando otros parámetros para estudio –clínicos y bioquímicos-, como también en los efectos particulares a largo plazo sobre la circulación cerebral en pacientes hepatópatas crónicos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Eroglu Y, Byrne WJ. **Hepatic Encephalopathy.** Emerg Med Clin N Am 27 (2009) 401–414.
2. Jones EA, Weissenborn K. **Neurology and the liver.** J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 63:279–93.
3. Lewis M, Howdle PD. **The Neurology of Liver Failure.** Q J Med, 2003; 96: 623-633.
3. Kapoor BS et al. **Hepatic encephalopathy secondary to transtumoral portal Venous shunting.** Hepatogastroenterology 2003; 50(49):4–7.
4. Butterworth RF. **Complications of cirrhosis. III. Hepatic encephalopathy.** J. Hepatol. 2000; **32**: 171–80.
5. Hazell A, Butterworth RF. **Hepatic Encephalopathy; An update of Pathophysiologic Mechanisms.** J Experim Biol Med. 1999, Vol 222: 99- 113.
6. Sherlock S, Dooley J. **Hepatic Encephalopathy, en: Disease of the liver and biliary system.** 11th edition. 2002. P-93. London. Blackwell Science.
- 7 Tromn A et al. **Hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and upper GI bleeding.** Hepatology 2000;47: 473 –477.
8. Haussinger D et al. **Pathogenesis of Hepatic encephalopathy.** J Gastroenterol Hepatol 2002; 17 (Suppl. 3):S256–9.
9. Skehan S et al. **Brain MRI changes in chronic liver disease.** Eur Radiol 1997; 7:905–9.



10. Pujol A et al. **Hyperintense globus pallidus on T1-weighted MRI in cirrhotic patients is associated with severity of liver failure.** Neurology 1993; 43:65–9.  
**inversion-recovery MRI: a possible marker of advanced liver disease.** Neurology 1991; 41:1526–7.
12. Weissenborn K et al. **Pallidal lesions in patients with liver cirrhosis: clinical and MRI evaluation.** Metab Brain Dis 1995; 10:219–31.
13. Rovira A et al. **MR Imaging Findings in Hepatic Encephalopathy.** Am J Neuroradiol. 2008, 29:1612–21.
14. **Cerebral Vasculitis: imaging signs revisited.** W Küker. Neuroradiology. 2007; 49:471-479.
15. Shawcross D, Jalan R. **The pathophysiologic basis of hepatic encephalopathy: central role for ammonia and inflammation.** Cell Mol Life Sci. 2005; 62: 2295–304.
16. Lockwood, AH et al. **Correlations between cerebral glucose metabolism and neuropsychological test performance in non-alcoholic cirrhotics.** Metab Brain Dis. 2002; 17: 29 –40.
17. Catafau AM et al. **Relationship between cerebral perfusion in Frontal-Limbic-Basal Ganglia Circuits and Neuropsychologic impairment in patients with subclinical Hepatic encephalopathy.** J Nucl Med 2000; 41: 405-410.
18. **[http:// en.wikisource.org/wiki/On\\_Regimen\\_in\\_Acute\\_Diseases](http://en.wikisource.org/wiki/On_Regimen_in_Acute_Diseases).** Consultado el 30 de Septiembre del 2009.
19. **[http:// en.wikisource.org/wiki/Aphorisms](http://en.wikisource.org/wiki/Aphorisms).** Consultado el 30 de Septiembre del 2009.
20. Adams RD, Foley JM. **The neurological disorder associated with liver disease.** Res Nerv Ment Dis. 1953; 32:198-237.

21. Adams RD, Foley JM. **The neurological changes in the more common types of severe liver disease.** Trans Am Neur Assoc. 1949; 74: 217-219.
22. Gabuzda GJ et al . **Reversible toxic manifestations in patients with cirrhosis of the liver given cation-exchange resins.** N Engl J Med. 1952 Jan 24;246(4):124-30
23. Imler M, Stahl J et al. **Changements d'équilibre d'acide-base de sang dans le coma hépatique. Étude de leur mécanisme et de l'intervention de l'alcalose dans la toxicité d'ammoniaque.** Pathol Biol. 1966;14(23):1135-44
24. Imler M, Schlienger JL, Stahl J. **Portal vein ammonia infusions.** Gastroenterology. 1979; 77(2):424-5.
25. Imler M, Stahl J et al. **Wert von Blutammoniaksentschlüssen in schwerer Gelbsucht.** Schweiz Med Wochenschr. 1971; 101(32):1161-71.
26. Gerber T, Schomerus H. **Hepatic encephalopathy in liver cirrhosis: pathogenesis, diagnosis and management.** Drugs 2000; 60:1353–70.
27. Felipe V, Butterworth RF. **Neurobiology of ammonia.** Prog in Neurbiol. 2002 ; 67: 259–279.
28. Mullen KD et al. **Correlation between Ammonia Levels and the severity of Hepatic encephalopathy.** Am J Med. 2003 ; 114: 188-193.
29. Ference P, Lockwood A, Mullen K, et al. **Hepatic encephalopathy definition, nomenclature, diagnosis, and qualification: final report of the working party at the 11th World Congress of Gastroenterology, Vienna, 1998.** Hepatology. 2002; 35:716–21.
30. Vaquero J, Butterworth RF. **The brain glutamate system in liver failure.** J Neurochem. 2006; 98: 661–66931.

31. Banati RB et al. **In vivo imaging of cerebral “periphereal benzodiazepine binding sites in patients with Hepatic Encephalopathy.** Gut. 2006; 55: 547-553.
32. Cohnen M et al. **H - MR spectroscopy, Magnetization transfer, and Diffusion weighted Imaging in alcoholic and non alcoholic patients with Cirrosis and Hepatic Encephalopathy.** Am J Neuroradiol. 2006; 27: 1019-1026.
33. Lodi R et al. **Diffusion MRI dhows increased water apparent diffusion coefficient in the brains of cirrhotics.** Neurology. 2004; 62: 762-766.
34. Weissenborn K et al. **Functional imaging of the brain inpatients with liver cirrhosis.** Metab Brain Dis 2004; 19:269–80.
35. Goldecker A et al. **Blood–brain barrier permeability for ammonia in patients with different grades of liver fibrosis is not different from healthy control.** J Cer Blood Flow Met. 2010;30, 1384–1393s
36. Clemmensen JO et al. **Cerebral herniation in patients with acute liver is correlated with arterial ammonia concentration.** Hepatology. 1999; 29, 648–653.
37. Kato M et al. **Electron microscopic study of brain capillaries in cerebral edema from fulminant hepatic failure.** Hepatology . 1992; 15, 1060–1066.
38. Rose C. **Effect of ammonia on astrocytic glutamate uptake/release mechanisms.** J Neurochem. 2006; 97 (Suppl. 1), 11–15.
39. Rose C et al. **Acute Insult of Ammonia Leads to Calcium-dependent Glutamate Release from Cultured Astrocytes, an Effect of pH.** JBC. 2005; 280: 22, 20937–20944.
40. Chatauret N et al. **Mild hypothermia prevents cerebral edema and CSF lactate accumulation in acute liver failure.** Metab. Brain Dis. 16, 95–102.

41. Marcaggi P, Coles J.A. **Ammonium in nervous tissue: transport across cell membranes, fluxes from neurons to glial cells and role in signaling.** Prog. In Neurobiol. 64, 157–183.
42. Kreis R et al. **Localized <sup>1</sup>H NMR spectroscopy in patients with chronic hepatic encephalopathy. Analysis of changes in cerebral glutamine, choline and inositols.** NMR Biomed 1991; 4: 109-116.
43. Fischer R, Schliess F, Haussinger D. **Characterization of the hypoosmotically-induced Ca<sup>2+</sup> response in primary astrocytes.** Glia 1997; 20 : 51–8.
44. Basile AS, Jones EA. **Ammonia and GABA-ergic Neurotransmission: Interrelated factors in the Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy.** Hepatology. 1997. 25, 6: 1303 -1305.
45. Hediger M et al. **Molecular Physiology of Ureate Transport.** Physiology. 2005; 20: 125-133.
46. Pugh RN et al. **Transection of the Oesophagus for bleeding oesophageal varices.** Br J Surg. 1973; 60: 646 – 649.
47. Child CG, Turcotte JG. **Surgery and portal hypertension. In: The liver and portal hypertension.** Edited by CG Child. Philadelphia: Saunders 1964:50-64.
48. Winshall JS, Ledermann RJ. **Tarascon Internal Medicine and Critical Pocketbook.** Ch 5, pp 70. 4<sup>th</sup> Ed. Jones and Bartlett. Sudbury. 2009.
49. Štoll I. **Christian Döppler Man, Work and Message.** Ch 2, pp28. Prague. The Czech National University Press. 1992.
50. Hoffmann R. **The Life of an (almost) Unknown Person. Christian Doppler's Youth in Salzburg and Vienna. In: Christian Doppler – Life and Work. Principle an Applications.** Proceedings of the Commemorative Symposia. Pp 33 -36. Wien. 2007.

51. Aaslid R et al. **Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries.** J Neurosurg 1982; 57:769 –74.
52. Manno E.M. **Transcranial Doppler ultrasonography in the neurocritical care unit.** Crit Care Clin. 1997; 13:79-101.
53. Sloan MA et al. **Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: Transcranial Doppler ultrasonography.** Neurology 2004; 62: 1468-81.
54. Markus HS. **Transcranial Doppler Ultrasound.** Br Med Bulletin. 2000; 56:378-388.
55. Williams D, Ludbrook G. **Transcranial Doppler Ultrasound.** Australasian Anaesthesia. 2003; 127- 136.
56. Strebel S. **Applications of transcranial Doppler ultrasound in neuroanesthesia.** Disponible en [www.medana.unibas.ch/eng/tcd/tcd0.htm#top](http://www.medana.unibas.ch/eng/tcd/tcd0.htm#top). Consultado el 2 de Octubre del 2009.
57. Lupetin AR et al. **Transcranial Doppler sonography. Part 2. Evaluation of intracranial and extracranial abnormalities and procedural monitoring.** Radiographics 1995; 15: 193-209.
58. Kassah MY et al. **Transcranial Doppler: An Introduction for Primary Care Physicians.** J Am Board Fam Med 2007;20: 65–71.
59. Ringelstein EB et al. **Transcranial Doppler sonography: anatomical landmarks and normal velocity values.** Ultrasound Med Biol. 1990; 16:745– 61.
60. Dethloff TJ et al. **Cerebral blood flow autoregulation in experimental liver failure.** J Cer Blood Flow Met.2008; 28, 916–926.

61. Babikian VL et al. **Transcranial Doppler Ultrasonography: Year 2000 Update.** J Neuroimaging 2000; 10:101-115.
62. Kawakami M et al. **Cerebral Vascular Resistance assessed by transcranial color Doppler Ultrasonography in patientes with chronic liver disease.** J Gastroenterol Hepatol. 2001;16(8):890-7
63. El-Gindy IMS, Ahmed HE. **Cerebral Vascular Resistance Assessed by Transcranial Doppler Ultrasonography in Patients with Liver Cirrhosis.**Sci. Med. J. ESCME. 2004.16, 2: 4 - 16.
64. Padayachee TS et al. **Transcranial measurement of blood velocities in the basal cerebral arteries using pulsed Doppler ultrasound: a method of assessing the Circle of Willis.** Ultrasound Med Biol 1986; 12:5–14.
65. Mess WH, Hennerici MG. **High Intensity Transient Signals, in: Cerebrovascular Ultrasound; Theory, Practice and Future Developments** (Hennerici M, Meairs S; eds). pp. 297-316. Cambridge. Cambridge University Press. 2001.
66. Baumgartner RW, et al. **A validation study on the intraobserver reproducibility of transcranial color-coded duplex sonography velocity measurements.** Ultrasound Med Biol 1994;20:233-237.