



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

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

**"DIAGNÓSTICO DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA EN PACIENTES
CIRRÓTICOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL MEDIANTE LA BATERÍA
DE PRUEBAS NEUROPSICOMETRICAS CORTAS (*PHE*) VALIDADA PARA
POBLACIÓN MEXICANA Y SU CORRELACIÓN CON LA PRUEBA DE
FRECUENCIA CRÍTICA DE PARPADEO (*FLICKER*)"**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO EN:

GASTROENTEROLOGÍA

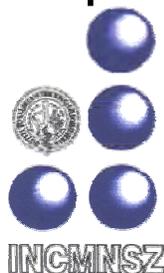
PRESENTA:

DR. LUIS EDUARDO ZAMORA NAVA

TUTOR:

DR. ALDO TORRE DELGADILLO

Departamento de Gastroenterología



MÉXICO, D.F.

AGOSTO 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA INCMNSZ

DR. MIGUEL ANGEL VALDOVINOS DÍAZ
PROFESOR TITULAR
CURSO DE GASTROENTEROLOGÍA INCMNSZ

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

INDICE

Contenido	Página
• Antecedentes	-4-
• Planteamiento del problema	-13-
• Justificación	-14-
• Definición del problema	
○ <i>Problema general</i>	-15-
○ <i>Problemas específicos</i>	-15-
• Objetivos	
○ <i>General</i>	-15-
○ <i>Secundarios</i>	-15-
• Material y métodos	-16-
○ <i>Diseño del estudio</i>	-16-
○ <i>Selección de pacientes</i>	-16-
▪ Criterios de inclusión	-16-
▪ Criterios de exclusión	-16-
○ <i>Maniobras del estudio</i>	-17-
○ <i>Definición de Variables</i>	-18-
○ <i>Análisis estadístico</i>	-20-
• Resultados	-21-
• Discusión	-28-
• Conclusiones	-30-
• Bibliografía	-31-
• Anexos	-34-

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

Definición

La encefalopatía hepática (EH) hace referencia a un espectro de anormalidades neuropsiquiátricas y neurológicas que pueden variar en severidad desde una leve alteración en el estado mental hasta el coma, de naturaleza reversible o progresiva, que se presentan en pacientes con cirrosis, insuficiencia hepática aguda, y derivaciones porto-sistémicas, siempre y cuando se hayan descartado otras causas de patología cerebral^{1,2}.

Anteriormente el término “encefalopatía” hacía referencia a una reacción aguda no inflamatoria del cerebro a agentes nocivos, o a un empeoramiento de la función o estructura cerebral comparada con el estado previo², sin embargo, en la actualidad el término no es del todo vigente debido a que en estudios recientes se ha conocido el papel de la inflamación en los procesos relacionados con el desarrollo de EH³⁻⁵.

La EH es una de las complicaciones más frecuentes de la cirrosis hepática, presentándose aproximadamente en un 30-45% de los pacientes con cirrosis, y en 10-50% de los pacientes con derivación portosistémica⁶. La incidencia anual de EH va del 2-20%, con una supervivencia después del primer episodio de EH de aproximadamente 42% a un año y 23% a 3 años^{7,8}.

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

Es en este grupo de pacientes en el que es necesario el empleo de pruebas especializadas para el diagnóstico del estadio preclínico de la EH conocido como EHM⁹.

Nomenclatura y clasificación

En 1998 el grupo de expertos en el 11º Congreso Mundial de Gastroenterología efectuado en Viena, establecieron las bases para la definición, nomenclatura, diagnóstico y clasificación de la EH¹.

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

Tabla 1. Nomenclatura propuesta para Encefalopatía Hepática

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

* Sin factores precipitantes reconocidos.

Convencionalmente la EH se clasifica de acuerdo a 5 estadios de gravedad en base a la exploración física (Tabla 2), pero la ausencia de datos clínicos no excluye su diagnóstico. Los estadios 1-4 incluyen cambios en conciencia, función intelectual y conducta. La escala de coma de Glasgow es útil para pacientes en estadios 2-4.

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

Grado 0	Sin evidencia de anomalías
Grado 1	Alteración sutil del estado de alerta Euforia o ansiedad Disminución en el tiempo de atención Alteración en la realización de sumas
Grado 2	Letargia o apatía Desorientación mínima de tiempo o lugar Cambios sutiles de la personalidad Conducta inapropiada Alteración en la realización de sustracciones
Grado 3	Somnolencia a semiestupor, pero respuesta a estímulo verbal Confusión Desorientación grave
Grado 4	Coma (falta de respuesta a estímulos verbales o nociceptivos)

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

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA (EHM)

Definición

La cirrosis hepática frecuentemente se asocia a una gran variedad de anormalidades neuropsiquiátricas, sin embargo, la ausencia de datos clínicos no excluye la presencia de las mismas, siendo necesario el empleo de pruebas neuropsicológicas para el diagnóstico de formas tempranas de EH, es decir de EHM¹⁰. Por lo anterior, la EHM constituye un síndrome neuropsiquiátrico acompañado de un amplio espectro de alteraciones mentales y motoras, asociado a alteración en la función hepática y/o cortocircuito portosistémico, no evidente a la exploración física convencional por lo que es necesario el empleo de pruebas neuropsicométricas y/o neurofisiológicas para su diagnóstico^{11,12}.

Previamente a esta entidad se le habían asignado diversos términos, entre los que se encuentran encefalopatía hepática subclínica, encefalopatía hepática latente, encefalopatía hepática temprana, encefalopatía hepática grado 0, estableciéndose el término de *mínima* por el grupo de expertos reunidos en el 11º Congreso Mundial de Gastroenterología celebrado en Viena¹¹.

Algunos autores han propuesto el término de “Encefalopatía Hepática de bajo grado” en lugar del de EHM, debido a que ofrece la posibilidad de clasificar a la EH como un proceso continuo y progresivo, siendo hasta cierto punto más realista y útil que las definiciones previas¹³.

Prevalencia

La prevalencia de EHM en pacientes cirróticos varía desde un 20 a 84%¹⁴, por lo que algunos autores la consideran una patología “epidémica”¹⁵. El rango tan amplio es producto de diferencias tanto en la definición del término, métodos diagnósticos, espectro clínico-patológico-comórbido y variables sociodemográficas.

En pacientes cirróticos con estadios Child-Pugh A la prevalencia es baja (menor al 15%), mientras que en aquellos con Child-Pugh B/C puede ser hasta del 50%¹⁶, sin embargo, existen estudios^{14,17,18} en los que la EHM no se correlacionó con el estadio clínico de Child-Pugh.

Otros factores que se han visto relacionados con EHM son la edad, etiología alcohólica, derivaciones porto-sistémicas quirúrgicas o transyugulares, episodios previos de EH y presencia de várices esofágicas.

Diagnóstico

Diversos estudios han tratado de caracterizar el perfil de la EHM, siendo un hallazgo común la declinación en la elaboración de pruebas relacionadas con la atención, movimientos motores finos, capacidad auditiva, velocidad psicomotora y capacidad para procesamiento de datos, respetándose las habilidades intelectuales generales, lo que sugiere involucro de estructuras subcorticales¹⁹

Los criterios de West Haven son ampliamente aplicados para valorar el estado mental en caso de EH clínicamente manifiesta, sin embargo, no son lo suficientemente detallados para permitir una fácil distinción de pacientes con EHM. En esta población de pacientes la valoración del estado mental no debe limitarse a determinar el estado neuropsiquiátrico, siendo necesario un abordaje más preciso y completo que incluya lo siguiente ^{2,20}:

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

En relación al perfil neuropsiquiátrico de la EHM, existen diferentes métodos que pueden ser aplicados para su diagnóstico (Tabla 3).

Tabla 3. Métodos diagnósticos para EHM

-
- Evaluación neuropsicológica formal
 - Baterías neuropsicológicas cortas (PHES o *Psychometric Hepatic Encephalopathy Score*, RBANS o *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status*, CDR o *Cognitive Drug Research computerized assessment*)
 - Pruebas computarizadas (Tiempo de reacción, frecuencia crítica de luz parpadeante o CFF por sus siglas en inglés *Critical Flicker Frequency*, prueba de control inhibitorio)
 - Pruebas neurofisiológicas (EEG, EEG espectral, potenciales evocados, P300)

Las anormalidades funcionales y/o estructurales vistas en estudios como la tomografía por emisión de positrones, imágenes de resonancia magnética y espectroscopia por resonancia magnética, nos son consideradas elementos diagnósticos para EHM.

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

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

Por lo anterior, y de acuerdo con los lineamientos de la Sociedad Internacional de Encefalopatía Hepática y Nitrógeno (ISHEN por sus siglas en inglés) ²¹ son las

baterías neuropsicológicas PHES y RBANS los mejores candidatos a estándar de oro para el diagnóstico de EHM debido a que funcionan como herramientas de estudio y prueba diagnóstica que permiten conocer la función cognitiva y alteraciones neuropsicológicas de una forma fácil, rápida, económica, y sin necesidad de ser aplicadas por expertos, no obstante, al igual que con las pruebas neuropsicológicas formales, los resultados son subjetivos y dependientes de variables sociodemográficas (edad, nivel de estudios, nacionalidad, etc.) por lo que es necesaria su estandarización en la población a la cual se va a aplicar²². Posterior a la estandarización del PHES en Alemania²³, baterías neuropsicológicas similares han sido estandarizadas en España²⁴, Italia²⁵, Reino Unido²⁶, la India²⁷, y próximamente en México.

De las baterías cortas para el diagnóstico de EHM es el PHES la mejor caracterizada, además de ser la única prueba que fue diseñada con tal finalidad²³. La batería consiste en la combinación de 5 pruebas psicométricas (papel-lápiz) que miden la velocidad y precisión psicomotora, percepción visual, orientación visuoespacial, construcción visual, concentración, atención y memoria, pudiendo realizarse de forma completa en aproximadamente 20 minutos, con una sensibilidad y especificidad de 96 y 100% respectivamente en la discriminación de pacientes con EH²⁸. Las pruebas incluidas en esta batería de estudios son: prueba de símbolos y números, prueba de conexión numérica tipo A y B, prueba del marcado seriado, y prueba de línea quebrada (Apéndice 1). Fue en el 11º Congreso Mundial de Gastroenterología (1998) donde se sugirió el empleo de por lo menos 2 de estas pruebas para realizar el diagnóstico de EHM.

En relación a las pruebas computarizadas, la mayoría de estas valora la velocidad y precisión del procesamiento mental (tiempo de reacción), así como varios dominios cognitivos, ejemplos de estas pruebas son: la frecuencia crítica de luz parpadeante (CFF o Flicker), prueba del control inhibitorio, tiempo de reacción, etc. El uso de estas pruebas diagnósticas hasta cierto punto innovadoras, radica en su reproducibilidad, fácil aplicación, objetividad y no ser operador dependiente.

El uso del Flicker como prueba diagnóstica de EHM se ha analizado en varios estudios clínicos donde al compararlo con las pruebas psicométricas (PHES) y neurofisiológicas, se encuentra concordancia en el diagnóstico de EHM, reportándose sensibilidades de 55-96% y especificidades de 77-100%^{17,29,30}.

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

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

el EEG espectral (analizado por una computadora), los potenciales evocados sensitivos visuales, o cognitivos (P300)^{20,28}.

En la actualidad no hay un consenso de cómo debe diagnosticarse la EHM, sin embargo, existen varios requisitos que deben cumplirse para establecer el diagnóstico³¹ (figura 1):

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

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de EHM

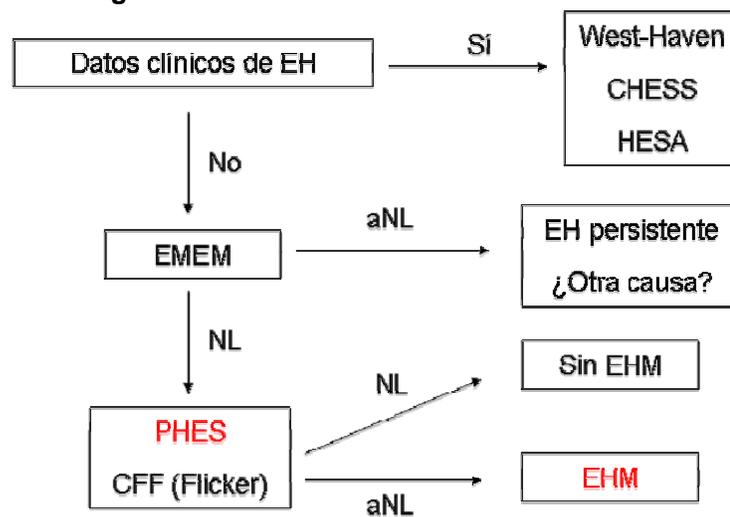


Figura modificada de Córdoba J, Mínguez B. Hepatic Encephalopathy. Sem Liv Dis 2008;28:70-80. EMEM Examen Mínimo del Estado Mental. CHES Escala Clínica de Estadificación de Encefalopatía Hepática. HESA Algoritmo de Puntuación para Encefalopatía Hepática.

Disminución en la calidad de vida y habilidades para la conducción de vehículos motorizados

Es clara la evidencia que asocia a la EHM con alteraciones en las habilidades para la conducción de vehículos motorizados, disminución en la calidad de vida y capacidad laboral.

En estudios iniciales realizados por Schomerus y cols³² se encontró en una cohorte de pacientes cirróticos con EHM activos laboralmente que al efectuar una nueva valoración clínica años después del diagnóstico, el 44% se habían declarado con incapacidad laboral, repercutiendo más en el grupo de pacientes denominados de

“cuello azul” (actividades manuales, mecánicas) en comparación con los de “cuello blanco” (actividad de oficina), 60 vs 20%; así también, la proporción de pacientes con limitación para la conducción de automóviles fue mayor en los de “cuello azul” (55 vs 40%).

Groeneweg y cols³³ en un estudio de 179 pacientes cirróticos reportaron que en el subgrupo de pacientes con EHM la disminución en la calidad de vida persistió después de ajustar los resultados al estadio Child-Pugh, encontrándose a la EHM como un factor independiente relacionado con disminución en la puntuación del perfil de impacto de enfermedad (SIP).

En relación a las alteraciones para conducir vehículos motorizados, Wein y cols³⁴ reportaron que los pacientes cirróticos con EHM comparados con pacientes sin EHM y con un grupo de pacientes con patología gástrica crónica estable, presentaron puntuaciones más bajas en los rubros de control del automóvil, adaptación y precaución ($P= 0.008$). Recientemente en un estudio realizado por Bajaj y cols³⁵, se analizaron el número de accidentes automovilísticos e infracciones en una cohorte de pacientes cirróticos a un año del diagnóstico de EHM por medio de la prueba de control inhibitorio, encontrándose una proporción significativamente mayor de accidentes automovilísticos e infracciones en el grupo de pacientes con EHM (17% vs. 3%, $p=0.004$, RR 5.77).

Pronóstico

Dado que por definición el grado de conciencia no está alterado, el impacto clínico de la EHM es difícil de juzgar, no obstante esta entidad puede condicionar disminución en la capacidad laboral y calidad de vida, además de ser un factor predictor para progresión a EH clínicamente manifiesta, observándose en un estudio que los pacientes que presentaron EHM tuvieron un riesgo de progresión a EH clínicamente manifiesta de aproximadamente 56% a 3 años, comparado con sólo el 8% en quienes no se presentó³⁶. Romero-Gómez y cols reportaron como factores de progresión a EH clínicamente manifiesta los niveles bajos de glutamina, várices esofágicas, alteración en la función hepática y la presencia de EHM, encontrándose ésta en 16 de los 19 pacientes que desarrollaron EH clínicamente manifiesta³⁷.

Es probable también que la EHM sea un marcador de falla hepática ya que se ha asociado a una sobrevida menor, especialmente en pacientes con altas concentraciones de amonio venoso después de una carga oral con glutamina, y en casos de tener una puntuación en el PHES ≤ -6 y una puntuación ≥ 8 puntos en la escala de Child-Pugh^{27,38}

Encefalopatía Hepática y Fisiopatogenia

A pesar de los avances científicos y estudios en el área de la EH su etiología no ha sido establecida de forma concluyente, sin embargo, existe una gran evidencia y acuerdo científico en considerar al amonio como un elemento fundamental en la patogenia de la EH³⁹.

En la EH la falla en la detoxificación del amonio resulta en la exposición del cerebro a concentraciones excesivas que pueden causar alteraciones estructurales y funcionales con la consiguiente neurotoxicidad y aparición de signos y síntomas neuropsiquiátricos.

En el ser humano el amonio es generado principalmente por dos mecanismos^{40,41}:

1) A nivel colónico como producto del metabolismo bacteriano de proteínas y urea, y en el intestino delgado como producto de la biodegradación bacteriana del aminoácido glutamina, y

2) Por formación intraluminal secundaria a incremento en la actividad de la glutaminasa intestinal activada por fosfato a nivel de la mucosa de intestino delgado y colon.

En condiciones normales el hígado transforma el amonio proveniente de la circulación portal en urea la cual es excretada a través de los riñones y colon, parte del amonio también es detoxificado mediante la conversión de glutamato en glutamina en el hígado y cerebro

Flora Bacteriana, Inflamación y Encefalopatía Hepática

La EH es una complicación de la cirrosis considerada un tipo de encefalopatía metabólica reversible que ocurre debido a dos factores principales que son: la insuficiencia hepática y el desarrollo de derivaciones porto-sistémicas que incrementan la exposición a nivel del SNC de sustancias nitrogenadas y toxinas provenientes de la circulación portal. Las infecciones en los pacientes cirróticos son un factor precipitante frecuente de EH tanto aguda como crónica⁴².

El amonio es el principal compuesto nitrogenado implicado en la patogenia de la EH, es generado tanto en el intestino delgado por efecto de la glutaminasa intestinal sobre la glutamina; y en el colon por la actividad ureasa de la flora colónica. Las bacterias productoras de ureasa en el colon incluyen bacteroides, coliformes aeróbicos, y estreptococos aeróbicos y anaeróbicos. Otras toxinas derivadas del intestino implicadas en la patogenia de la EH son el ácido gamma-amino-butírico (GABA) y sustancias similares a benzodiazepinas, las cuales también son producidas por bacterias colónicas específicas, así como también los ácidos grasos de cadena corta, fenoles y mercaptanos^{39,43-45}.

La importancia de la flora intestinal en la patogenia de la EH se encuentra apoyada por la evidencia en estudios previos en los que se encontró que la colectomía^{46,47}, producía disminución en la síntesis de amonio derivado de las proteínas, así como también mejoría en los casos de EH intratables, sin embargo, estas prácticas no son viables en la actualidad debido a que se cuenta con otras alternativas terapéuticas como son el uso de disacáridos no absorbibles, probióticos y la descontaminación intestinal con antibióticos.

En estudios realizados por Shawcross y cols en pacientes cirróticos con evidencia clínica de infección se les indujo hiperamonemia mediante una solución de aminoácidos, encontrándose que las alteraciones en las pruebas neuropsicológicas guardaban relación con la hiperamonemia en presencia de datos de respuesta inflamatoria (niveles elevados de PCR, IL-6, IL-1 β y FNT- α) pero no después de la resolución del proceso infeccioso, lo que sugiere que la respuesta inflamatoria y sus mediadores pueden ser importantes moduladores del efecto neurotóxico del amonio a nivel cerebral ⁴⁸.

Por lo anterior, el papel sinérgico de la inflamación e infección en la modulación de los efectos cerebrales del amonio juega un papel central en la fisiopatología de la EH, postulándose que en presencia de amonio el SNC se sensibiliza a los efectos de la inflamación, desarrollando una respuesta inflamatoria local que induce la activación de neutrófilos que liberan citocinas inflamatorias y especies reactivas de oxígeno con la consiguiente perpetuación del daño e inflamación, esto incluso en ausencia de proceso infeccioso⁴.

Flora Intestinal y EHM

En relación a la asociación de la flora bacteriana con la EHM existen algunas investigaciones en las que se reporta el papel de la regulación de la flora intestinal en el tratamiento de la EHM. El único estudio hasta la fecha en el que se establece la prevalencia de SPB en pacientes con EHM es un trabajo realizado en la India por Gupta y cols ⁴⁹, en el que se encontró una alta prevalencia de SPB en pacientes con EHM (8.9 vs 38.6%), así como también incremento en el tiempo del tránsito orocecal, sin embargo no se comenta el papel de la respuesta inflamatoria ni si hubo evidencia o no de traslocación bacteriana.

Existen otros estudios en los que se demuestra la mejoría en la EHC corroborada mediante un incremento en la puntuación de las pruebas neuropsicológicas al iniciar tratamiento con probióticos, simbióticos y antibióticos, asociados o no con lactulosa ⁵⁰⁻⁵², sin embargo, en ninguno de los estudios se ha establecido claramente el papel de la permeabilidad intestinal y traslocación bacteriana.

Planteamiento del problema

En pacientes cirróticos el desarrollo de complicaciones secundarias a insuficiencia hepática o hipertensión portal se presenta en una proporción elevada, siendo la EH una de las más frecuentes, llegándose a reportar signos sutiles de HE hasta en un 70% de los pacientes cirróticos.

La encefalopatía hepática mínima (EHM) es una complicación frecuente de la cirrosis que se asocia a disminución en la calidad de vida, alteraciones para la conducción de vehículos motorizados, así como también predice el desarrollo de encefalopatía hepática (EH) clínicamente manifiesta y por ende es factor de mal pronóstico para supervivencia.

En la última reunión de expertos se sugirió el empleo de las pruebas neuropsicométricas como el PHES para el diagnóstico de EHM debido a que son métodos reproducibles, no requieren equipo ni personal especializado para su aplicación (papel/lápiz), además de medir múltiples dominios cognitivos. Sin embargo, el empleo de este tipo de pruebas tiene que estar validado a la población en la cual se quiera aplicar.

Por lo anterior, en años recientes se introdujeron las pruebas computarizadas para el diagnóstico de EHM, de estas la mejor caracterizada es el Flicker, la ventaja de estas pruebas sobre las psicométricas radica en su objetividad y reproducibilidad, sin requerirse estandarización a la población estudiada, la sensibilidad y especificidad del Flicker comparado con PHES y pruebas neurofisiológicas va del 55-96% y 77-100% respectivamente.

Justificación

La cirrosis hepática frecuentemente se asocia a una gran variedad de anormalidades neuropsiquiátricas, la ausencia de datos clínicos no excluye la presencia de las mismas, siendo necesario el empleo de pruebas neuropsicométricas y computarizadas para el diagnóstico de formas tempranas de encefalopatía hepática, es decir, de encefalopatía hepática mínima (EHM).

En la actualidad la EHM constituye la base de la pirámide que involucra el espectro de las alteraciones neuropsiquiátricas observadas en los pacientes con cirrosis hepática, su prevalencia en términos generales se sitúa entre un 30 a 50%.

La importancia en realizar un diagnóstico temprano en casos de EHM radica en la posibilidad de controlar o iniciar manejo temprano a complicaciones tales como la alteración en la calidad de vida, capacidad laboral, habilidades para la conducción de vehículos motorizados, así como también, estratificar a pacientes en riesgo de desarrollar de EH clínicamente manifiesta y por ende de disminución en la supervivencia debido a que una vez que se presenta un episodio de EH clínicamente manifiesta se ha reportado una tasa de supervivencia a un año en ausencia de trasplante hepático de aproximadamente un 42%.

Actualmente la evaluación neuropsicológica es parte fundamental de los cuidados requeridos en todo paciente cirrótico, principalmente en aquellos en estadios tempranos con la finalidad de detectar alteraciones a este nivel. Por lo anterior es necesario contar con métodos diagnósticos adecuados que nos permitan identificar al grupo de pacientes con EHM para de esta forma iniciar medidas preventivas para el desarrollo de complicaciones.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Problema general

- ¿Cuál es la prevalencia de EHM en pacientes cirróticos diagnosticada por medio de pruebas neuropsicométricas (PHES) estandarizadas para la población mexicana y computarizadas (Flicker)?
- ¿Existe correlación en el diagnóstico de EHM mediante las pruebas neuropsicométricas (PHES) estandarizadas para la población mexicana y computarizadas (Flicker)?

Problemas específicos

- ¿Existe correlación en el diagnóstico de EHM realizado mediante las pruebas neuropsicológicas en la batería de PHES y la prueba Flicker?
- ¿Existe correlación entre cada una de las pruebas que comprenden el PHES con la puntuación obtenida mediante el Flicker?
- ¿Existe correlación entre el grado de insuficiencia hepática (puntuación de Chil-Pugh) y las puntuaciones obtenidas en las pruebas neuropsicométricas (PHES)?

Objetivo general

- Determinar la prevalencia de EHM en pacientes cirróticos diagnosticada por medio de las pruebas neuropsicométricas (PHES) estandarizadas para la población mexicana y computarizadas (Flicker)
- Conocer si existe correlación entre las pruebas neuropsicométricas (PHES) estandarizadas para la población mexicana y computarizadas (Flicker) en el diagnóstico de EHM

Objetivos específicos

- Conocer si existe correlación entre cada una de las pruebas que comprenden el PHES con la puntuación obtenida mediante el Flicker en el diagnóstico de EHM
- Conocer si existe correlación entre el grado de insuficiencia hepática (puntuación de Chil-Pugh) y las puntuaciones obtenidas en las pruebas neuropsicométricas (PHES)

Material y Métodos

Universo

Pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

a) Diseño del estudio:

Se plantea un estudio de tipo transversal, descriptivo en el que se incluyeron pacientes cirróticos sin datos clínicos de EH para evaluar la prevalencia de EHM diagnosticada mediante la aplicación del PHES estandarizado para la población mexicana y Flicker.

b) Selección de pacientes:

Para la selección de los pacientes se incluyó una muestra de casos consecutivos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" que acudieron a los servicios de consulta externa de Gastroenterología y Hepatología a partir de marzo de 2009 y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

c) Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico clínico, bioquímico, radiológico y/o histológico de cirrosis hepática de etiología etílica, viral, metabólica, criptogénica y autoinmune
- Mayores de 18 años y menores de 70 años de edad.
- Acepten participar previa firma de consentimiento informado

*Se considerará como paciente cirrótico de cualquier etiología a todo aquél con patrón cirrótico (F4) en biopsia hepática, o presencia de 2 o más de los siguientes criterios: albúmina <3.5mg/dL, INR >1.3, bilirrubina total \geq 2 mg/dL, evidencia radiológica de hipertensión portal y cirrosis, presencia de várices esofágicas en la esofagogastroduodenoscopia.

d) Criterios de exclusión:

- Presencia de EH clínicamente manifiesta
- Enfermedad neurológica concomitante (Demencia, Enfermedad Vasculare Cerebral, Enfermedad de Parkinson)
- Presencia de datos clínicos y de laboratorio compatibles con SRIS (Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica)
- Hemorragia variceal en las últimas 4 semanas
- Uso de antibióticos en las últimas 6 semanas
- Uso de fármacos depresores del SNC (Sistema Nervioso Central)
- Consumo de bebidas alcohólicas en las últimas 2 semanas
- Uso de fármacos para el tratamiento de la EH
- Antecedente de PBE
- Antecedentes de infección no PBE en las 8 semanas previas.
- Creatinina >1.5mg/dL o depuración de creatinina de 24hr < 30ml/hr
- Sodio sérico <130 mg/dL
- Potasio sérico < 3.2 mg/dL
- Malignidad

- Embarazo

e) Criterios de eliminación

- Pacientes incapaces de realizar las pruebas neuropsicométricas (PHES) y flicker
- Pacientes que voluntariamente decidan su salida del estudio.

Previa explicación y consentimiento para la realización del estudio, cada uno de los pacientes fue sometido a un interrogatorio y exploración física para descartar la presencia de EH clínica. Posteriormente se procedió a la aplicación del Examen Mínimo del Estado Mental (Mini Mental), en caso de obtener una puntuación mayor o igual a 24 el paciente era candidato para la aplicación de las pruebas diagnósticas para EHM.

Maniobras del estudio

Pruebas psicométricas

Para la detección de pacientes con EHM se utilizará la batería de estudios psicométricos cortos denominada PHES, con valores estandarizados a edad y nivel de estudios en población mexicana. Esta batería consiste en 5 estudios psicométricos que son: prueba de símbolos y números, prueba de conexión numérica tipo A y B, prueba de marcado seriado, y prueba de línea quebrada (Anexo 1).

Prueba de símbolos y números

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

Prueba de conexión numérica A

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

Prueba de conexión numérica B

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

Prueba de puntos seriados

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

Prueba de la línea quebrada

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

Análisis de resultados

Los resultados del estudio PHES serán analizados con el tabulador de EHM para población mexicana (Duarte-Rojo y cols) disponible en la página electrónica del INCMNSZ.

Los pacientes serán diagnosticados con EHM en caso de que su puntuación fuera ≤ 5 puntos.

Frecuencia crítica de luz parpadeante (Flicker)

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

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

Variables

Variables	Definición conceptual	Definición Operacional
<i>Edad</i>	Cronológica considerada desde el nacimiento	Cuantitativa, continua Años
<i>Sexo</i>	De acuerdo al fenotipo	Cualitativa, nominal, dicotómica Femenino o masculino
<i>Escolaridad</i>	Número de años que haya cursado en instituciones educativas	Cuantitativa, continua Años
<i>Etiología Cirrosis</i>		Cualitativa, nominal
<i>Años de Cirrosis</i>	Número de años a partir del diagnóstico de cirrosis	Cuantitativa, continua Años
<i>Child-Pugh</i>	Estadio clínico asignado en	Cualitativa, ordinal, de escala

	letra, de acuerdo con la escala para cirrosis hepática de Child-Pugh	A, B y C
<i>Child-Pugh numérico</i>	Estadio clínico asignado en número, de acuerdo con la escala para cirrosis hepática de Child-Pugh	Cuantitativa, discreta, de intervalo Valores de 5 a 15 puntos
<i>PHES puntuación (Psychometric Hepatic Encephalopathy Score)</i>	Batería de 5 pruebas psicométricas cortas utilizadas en el diagnóstico de EHM. Cada prueba se califica desde +1 a -4, con una puntuación total que va desde +5 a -15.	Cuantitativa, discreta, de intervalo Valores de +5 a -15
<i>Prueba de símbolos y número (DS)</i>		Cuantitativa, discreta, de intervalo Valores de +5 a -15
<i>Prueba de conexión numérica A (TCN A)</i>		Cuantitativa, discreta, de intervalo Valores de +5 a -15
<i>Prueba de conexión numérica B (TCN B)</i>		Cuantitativa, discreta, de intervalo Valores de +5 a -15
<i>Prueba de puntos seriados (SD)</i>		Cuantitativa, discreta, de intervalo Valores de +5 a -15
<i>Prueba de la línea quebrada (LTT)</i>		Cuantitativa, discreta, de intervalo Valores de +5 a -15
<i>PHES positivo</i>	Considerándose prueba positiva en caso de puntuación mayor a -4	Cualitativa, nominal 0. Si 1. No
<i>Flicker (prueba de luz oscilante)</i>	Prueba neurofisiológica computarizada para el diagnóstico de EHM, consistente en la visualización de una luz roja que inicialmente vibra a una frecuencia de 60 Hz, disminuyendo gradualmente en frecuencia	Cuantitativa, continua, de razón Valores numéricos que van de 60 a cero Hz

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva de las características demográficas y variables de interés, utilizando mediana y valores mínimo-máximo para las variables cuantitativas y frecuencia para las variables cualitativas. Se buscó la asociación entre la EHM y las variables estudiadas utilizando prueba de X^2 . El grado de asociación entre las variables continuas se realizó mediante prueba de correlación de Pearson. Para evaluar la significancia de las asociaciones entre variables ordinales se utilizó correlación de Spearman.

Se calcularon valores de sensibilidad y especificidad para la prueba de Flicker, así como también área bajo la curva. Se consideró significativo el valor de $p < 0.05$.

Resultados

Del total de pacientes que acudieron a las consultas de Gastroenterología y Hepatología, se logró obtener una muestra de 83 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, de los cuales el 72.3% fueron mujeres (60 pacientes) y el 27.7% hombres (23 pacientes), la edad promedio fue de 53.96 años (intervalo mínimo-máximo de 19-81 años).

Al momento del estudio 49 de los pacientes se encontraron en estadio Child-Pugh A (59.1%), 28 Child-Pugh B (33.7%), y 6 Child-Pugh C (7.2%).

En relación a la etiología, de los pacientes incluidos el 73.5% de los casos (61 pacientes) fueron secundarios a infección por VHC, seguido de HAI en 13.3% (11 pacientes), el resto presentaron etiologías diversas (CBP 4 pacientes, síndrome de sobreposición 2 pacientes, VHB 1 paciente, y cirrosis criptogénica en 4 pacientes).

En relación a la escolaridad 28 pacientes (33.8%) contaban con 6 a 9 años de estudio, y 22 pacientes (26.5%) con 12 años de estudio, siendo la escolaridad promedio fue de 10.27 años (intervalos mínimo-máximo de 0 a 25 años) (Tabla 4).

Del total de la muestra, 22 pacientes (26.5%) presentaron EHM diagnosticada por medio de la batería de estudios psicométricos cortos (PHES) estandarizada para la población mexicana, para lo cual se considero como resultado positivo una puntuación mayor a -4, encontrándose la mayoría de ellos en estadio Child-Pugh A (Tablas 5, 6 y 7).

Como segundo método diagnóstico de EHM se utilizó la prueba de la frecuencia crítica de parpadeo (Flicker), encontrándose una frecuencia de EHM de 25.3% (21 pacientes), llamando la atención que sólo en 8 de los pacientes hubo correlación entre el PHES y Flicker (Tabla 5, 6 y 8.)

Los valores de sensibilidad y especificidad calculados para el Flicker en este estudio considerando un valor <39 Hz fueron de 63.6% y 20% respectivamente, con un área bajo la curva de 0.54.(Figura 2)

Al analizar las medias de los valores del Flicker en pacientes con y sin EHM diagnosticados por medio del PHES, se observa que los valores promedios del Flicker no se modifican en relación a la presencia o ausencia de EHM, reportándose lo mismo al analizar las medias de los resultados del PHES al realizar el diagnóstico de EHM mediante la prueba de Flicker. (Figuras 3 y 4)

Se buscó mediante la prueba de correlación de Pearson asociación entre las pruebas de Flicker y PHES, Flicker y Edad, obteniéndose un valor de $r=0.04$ y $-.001$ respectivamente. Al realizar la prueba de correlación entre PHES y Edad se encontró un valor de $r= -0.324$, y un valor de $p 0.003$. (Figuras 5-7)

Por último, dada la falta de correlación entre los resultados obtenidos por medio del PHES y el Flicker, se realizó una subdivisión de cada una de las 5 pruebas que integran a la batería de pruebas neuropsicométricas del PHES y se buscó por

separado su correlación entre éstas y la prueba de Flicker mediante la prueba de correlación de Spearman sin encontrarse correlación entre las variables.

Tabla 4. Características generales de los pacientes

(n=83)	Valores
Mujeres	60 (72.3%)
Hombres	23 (27.7%)
Edad (años)	Media 53.96 Mediana 62 DE \pm 12.18 Intervalo Min-Max 19-81 años
Child-Pugh	
A	49 (59.1%)
B	28 (33.7%)
C	6 (7.2%)
Años de estudio	Media 10.27 DE \pm 4.69 Intervalo Min-Max 0-25 años

Tabla 5. Características de los pacientes con diagnóstico de EHM por PHES y Flicker

Paciente	Sexo	Edad (años)	Escolaridad (años)	Child	PHES (valor)	Flicker (Hz)
1	M	61	25	B	-5	36.8
2	M	56	6	A	-7	42.1
3	F	62	9	A	-5	33.6
4	F	61	9	A	-9	39.4
5	F	62	9	A	-7	51.8
6	F	63	6	B	-12	48.8
7	F	59	12	A	-9	37.7
8	F	67	7	C	-11	38.1
9	F	67	17	C	-12	36
10	F	58	6	A	-7	37.8
11	F	77	16	C	-9	52.4
12	F	65	9	A	-3	31.3
13	F	40	16	A	3	37.6
14	F	57	17	B	-8	37.7
15	M	52	11	B	0	35.2
16	F	44	12	B	-2	38.2
17	M	22	9	B	-9	40.1
18	F	58	0	B	-2	36.8
19	M	63	4	B	-6	37.6
20	F	57	16	A	-8	55.5
21	F	68	9	A	-1	34.3
22	M	67	12	B	-5	48.6
23	M	67	9	C	-10	42.2
24	M	63	12	B	-2	35.3
25	F	68	12	B	-9	48.5
26	F	61	6	A	0	38.1
27	F	64	1	A	-6	52
28	F	59	0	A	-11	43.4
29	F	81	6	A	-3	38.3
30	F	52	6	B	-10	40
31	F	42	6	B	1	37.4
32	F	56	12	B	-1	38.3
33	F	62	9	A	0	38.7
34	F	62	6	A	-6	41.2
35	F	48	12	B	1	36.2
Media		59.17	9.4		-5.43	40.48
Intervalo (Min-Max)		22-81	0 - 25		(-12)-(-3)	31.3 - 55.5
DE±		10.67	5.27		4.22	5.97

Tabla 6. Características de los pacientes con EHM diagnosticados por PHES

Prueba	PHES (anormal)	PHES (normal)	Total
Flicker (anormal)	8	13	21
Flicker (normal)	14	48	62
Total	22	61	83

Tabla 7. Características de los pacientes con EHM diagnosticados por PHES

	PHES	Edad	Escolaridad	Flicker
Media	-8.23	60.5	9.5	42.78
Intervalo (Min-Max)	-12 a -5	22 a 77	0 a 25	33.6 a 55.5
DE±	2.22	10.1	5.96	6.34

Tabla 8. Características de los pacientes con EHM diagnosticados por Flicker

	Flicker	Edad	Escolaridad	PHES
Media	36.7	58.76	10.33	-3.43
Intervalo (Min-Max)	31.3-38.7	40-81	0 a 25	-12 a 3
DE±	1.87	9.67	5.43	4.13

Figura 2. Curva ROC de sensibilidad y especificidad del Flicker en el diagnóstico de EHM

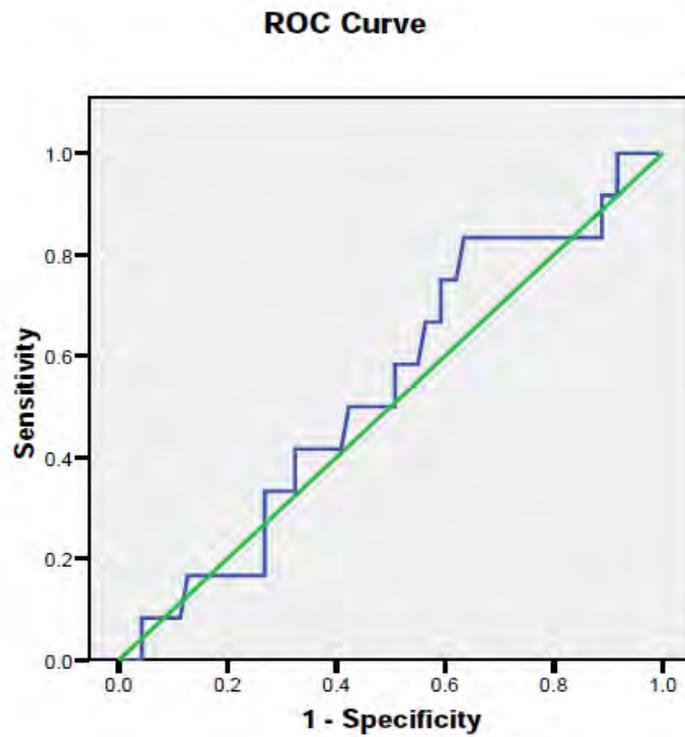


Figura 3. Gráfica de cajas y bigotes que muestra la media de los valores del Flicker en pacientes diagnosticados con y sin EHM por medio del PHES

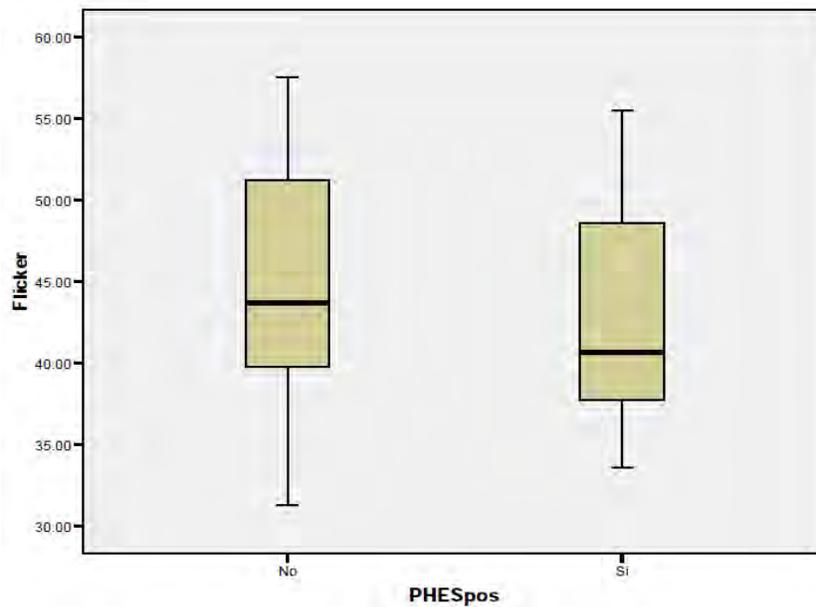


Figura 4. Gráfica de cajas y bigotes que muestra la media de los valores del PHES en pacientes diagnosticados con y sin EHM por medio del Flicker

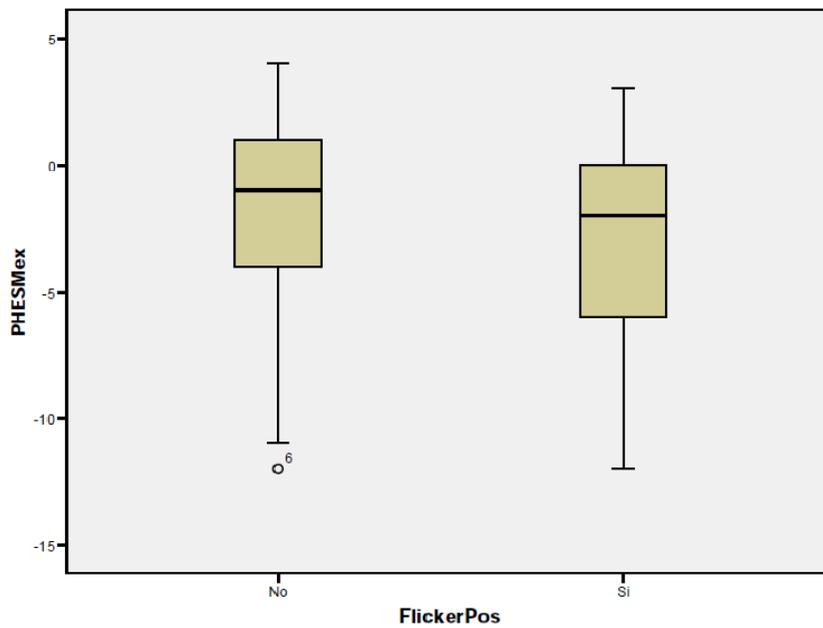


Figura 5. Correlación entre PHES y Flicker

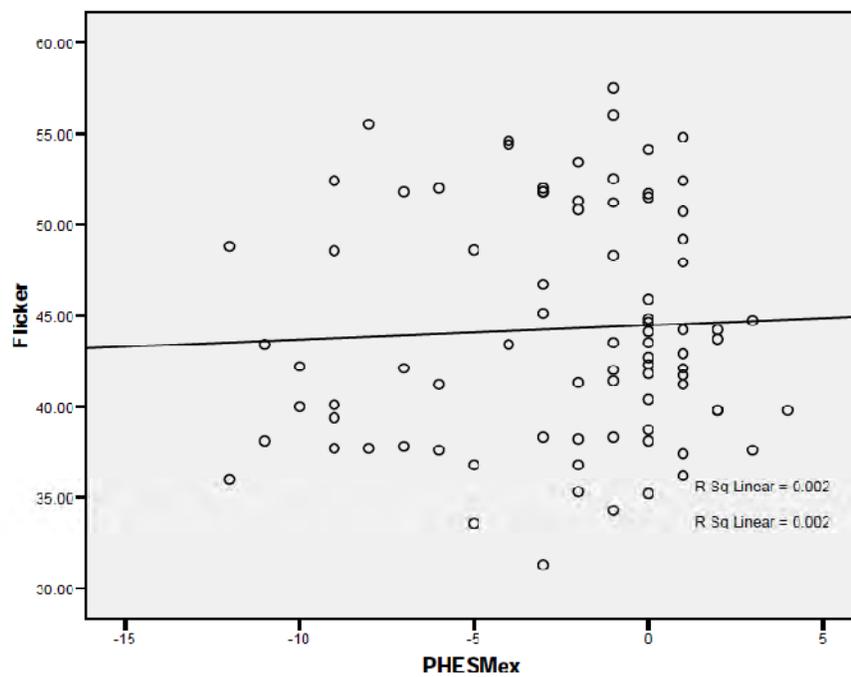


Figura 6. Correlación entre Flicker y edad

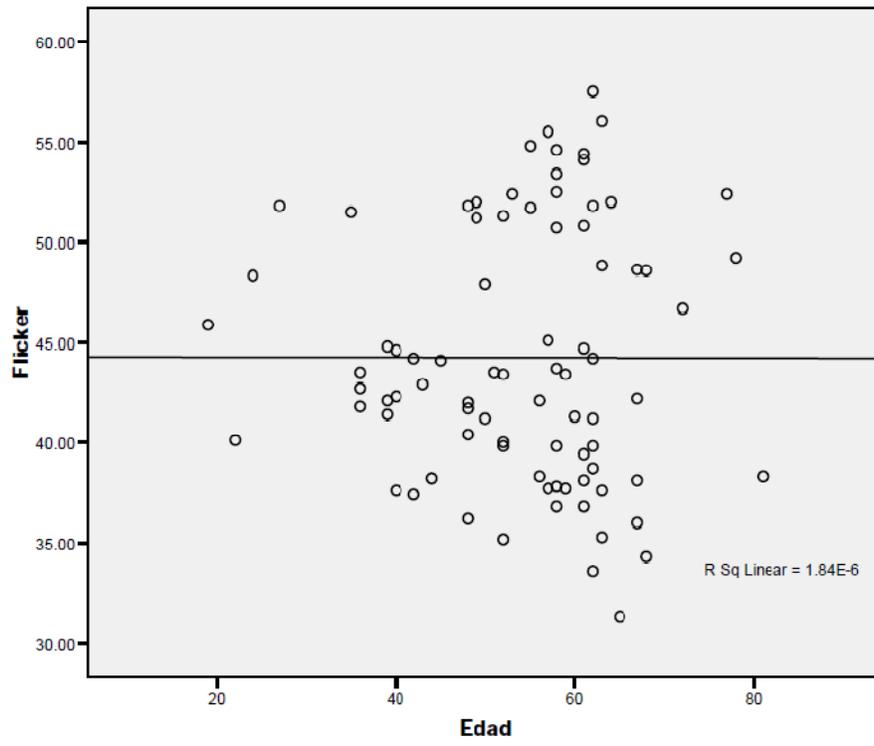
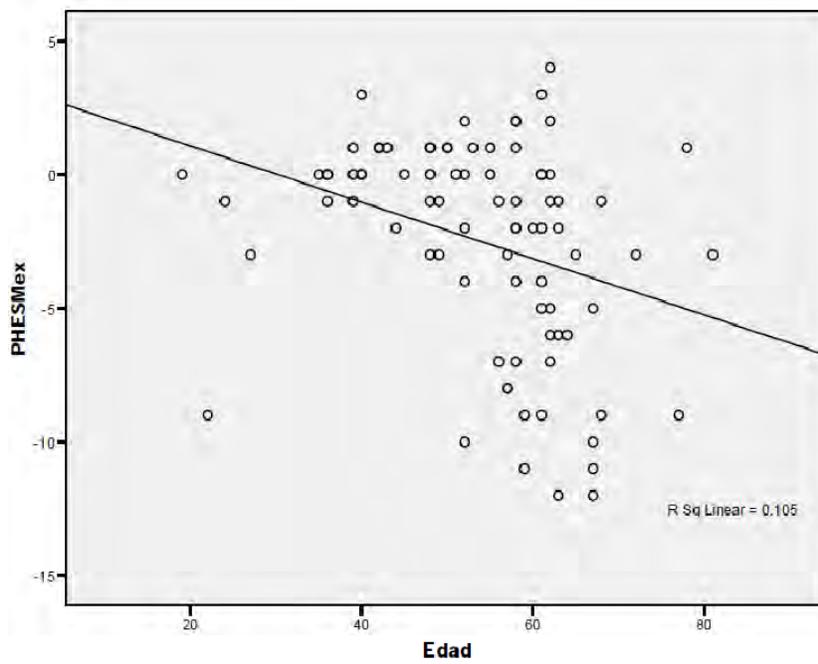


Figura 7. Correlación entre PHESMex y edad



Discusión

Actualmente los cuidados neuropsicológicos son considerados parte fundamental del manejo de todos los pacientes cirróticos, si bien, en años previos estos se reservaban para estadios más avanzados de la enfermedad, hoy en día dado el creciente conocimiento en las alteraciones neuropsiquiátricas asociadas a estadios subclínicos de EH, es decir de EHM, y a su impacto negativo en múltiples rubros de la vida cotidiana, así como también por su significado pronóstico como predictor de EHC y por ende de mayor mortalidad, es indispensable evaluar a todo paciente con diagnóstico de hepatopatía en búsqueda de este tipo de alteraciones con la finalidad de realizar un diagnóstico temprano e iniciar medidas terapéuticas y preventivas para disminuir o limitar en lo posible el desarrollo de complicaciones.

Son varios los métodos diagnósticos de EHM que han sido utilizados, sin embargo, dada su reproducibilidad, bajo costo y no depender de personal con adiestramiento especial, las pruebas neuropsicométricas cortas como el PHES son consideradas como pruebas ideales para el diagnóstico de EHM, reflejando su importancia desde el Consenso de Viena en 1998 y reafirmando recientemente en el Consenso de la Sociedad Internacional de Encefalopatía Hepática y Amonio, sin embargo, dada su naturaleza subjetiva este tipo de pruebas son dependientes de variables sociodemográficas, es necesaria su validación en la población que se desea aplicar, ejemplo de esto son países como Alemania, España, Inglaterra, India y México.

Por lo anterior, en décadas recientes se ha dado un creciente auge en el empleo de pruebas diagnósticas computarizadas, las cuales tienen las ventajas de ser objetivas y aparentemente no depender de variables externas, siendo de estas la mejor caracterizada la prueba de la frecuencia crítica de parpadeo o comúnmente conocida como Flicker, reportándose en diversos estudios una adecuada correlación con las pruebas neuropsicométricas, además de valores de sensibilidad y especificidad adecuados.

En este estudio se analizó a un total de 83 pacientes cirróticos por diversa etiología que cumplieron con los criterios de inclusión con la finalidad de conocer la capacidad diagnóstica de la batería de pruebas neuropsicométricas (PHES) validada para la población mexicana, y compararla con la prueba computarizada Flicker en el diagnóstico de pacientes cirróticos en búsqueda de EHM.

Utilizando los valores diagnósticos establecidos para cada prueba, se encontró una prevalencia de EHM de 26.5% (n=22) en el caso del PHES, y 25.3% (n=21) para el Flicker, lo cual en términos generales es relativamente menor a la prevalencia promedio de 30 a 55% que se ha descrito en la literatura⁵³. Actualmente la prevalencia de la EHM ha cambiado en relación a las cifras reportadas de hasta un 80% lo cual era debido en parte a falta en la estandarización de los métodos diagnósticos, definición de la entidad, así como también a la variabilidad en la aplicación de criterios diagnósticos.

Al realizar el análisis estadístico de los resultados de EHM diagnosticados por el PHES y Flicker sólo se encontró correlación diagnóstica en 8 pacientes, esta cifra si bien, va

en contra de lo reportado normalmente en la literatura, no necesariamente indica que las poblaciones diagnosticadas por uno u otro método sean mutuamente excluyentes, ya que si consideramos el espectro clínico de las alteraciones neurocognitivas que abarca la encefalopatía hepática mínima, éste es muy amplio y probablemente se estén midiendo alteraciones a diferente nivel que no precisamente rechazan el diagnóstico de EHM.

Recientemente en un estudio realizado en la India por Dhiman y cols. y que sirvió para validación de las pruebas neuropsicométricas en ese país se encontró que los pacientes diagnosticados por medio de PHES y Flicker diferían sustancialmente, encontrándose correlación en el diagnóstico de EHM únicamente en 17 de 48 pacientes diagnosticados con EHM por medio del PHES, lo importante de este estudio fue que al realizar un seguimiento de la población diagnosticada mediante esos dos métodos, se encontró que únicamente los pacientes diagnosticados con EHM por medio del PHES mostraron una menor probabilidad de supervivencia comparada con los pacientes sin EHM. Así también, en este mismo estudio se encontró que a diferencia de lo reportado en la literatura en relación a la no afectación del Flicker por variables externas, los autores encontraron que los valores promedio del Flicker disminuyen en una relación aproximada de 1.25 Hz por cada década de vida, lo que indica que este tipo de pruebas también deben ser validadas para la edad de la población en la cual se quiera aplicar.

Lo anterior es importante ya que si lo aplicamos a nuestra población que en promedio tuvo una edad de 60 años y una media de 40.5 Hz en el Flicker, si se realizará un ajuste a los valores por la edad se tendría un mayor proporción de pacientes diagnosticados con EHM.

Es importante hacer notar que en estudios recientes el valor del Flicker se ha visto principalmente como factor predictor de EHM, encontrándose en el estudio realizado por Sharma y col.⁵³ que valores menores a 39 Hz sin relacionarse directamente con la puntuación en PHES son indicadores pronósticos del desarrollo de EHM.

Los resultados obtenidos en este estudio son en términos generales en contra de lo escrito en la literatura, lo cual puede deberse en parte al tamaño de la muestra y a los criterios de selección, además de la inclusión de pacientes en una mayor proporción con hepatopatía compensada, lo cual también pudo influir en la falta de relación entre EHM y grado de insuficiencia hepática, Otro aspecto importante a considerar es que a pesar que la prueba del PHES ha sido validada en población mexicana para obtener los valores de normalidad es necesario que se someta a prueba en la población de pacientes cirróticos en un mayor número de estudios y considerando todo el espectro clínico-patológico-comórbido de la hepatopatía crónica para valorar su rendimiento diagnóstico.

Conclusiones

La prevalencia de EHM en pacientes cirróticos diagnosticados mediante la batería de pruebas neuropsicométricas (PHES) validada para la población mexicana fue de 26.5%, ligeramente inferior a lo reportado en otros estudios.

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

No fue posible obtener resultados con significancia estadística que nos permitiesen establecer relación entre las variables estudiadas y la presencia o no de EHM.

A diferencia de lo reportado en la literatura no fue posible establecer la correlación diagnóstica entre el PHES y Flicker, así como también entre el Flicker y cada una de las pruebas que integran el PHES.

Debido a lo reportado en la literatura y a lo observado en este estudio es necesario realizar estudios de estandarización de la prueba computarizada del Flicker para establecer sus valores diagnósticos ajustados por edad y así abarcar a una mayor parte de la población en riesgo de desarrollo de desarrollar EHM.

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

Bibliografía

1. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998 *Hepatology*. 2002;35:716-721.
2. Amodio P, Montagnese S, Gatta A, et al. Characteristics of Minimal Hepatic Encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2004;19:253-267.
3. Seyan A, Hughes R, Shawcross D. Changing face of hepatic encephalopathy: Role of inflammation and oxidative stress. *World J Gastroenterol*. 2010;16:3347-3357.
4. Shawcross D, Shabbir S, Taylor N, et al. Ammonia and the neutrophil in the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology*. 2010;51:1062-1069.
5. Arias J, Aller M, Sánchez-Patán F, et al. The inflammatory bases of hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18:1297-1310.
6. Poordad F. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 25:Suppl 1:3-9.
7. Bustamante J, Rimola A, Ventura P, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 1999;30:890-895.
8. Moriwaki H, Shiraki M, Iwasa J, et al. Hepatic encephalopathy is a complication of liver cirrhosis: An Asian perspective. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:858-863.
9. Bajaj J. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:537-547.
10. Mattarozzi K, Stracciari A, Vignatelli L, et al. Minimal Hepatic Encephalopathy. *Arch Neurol* 2004; 61:242-247.
11. Dhiman R, Chawla Y. Minimal hepatic encephalopathy. *Indian J Gastroenterol*. 2009;28:5-16.
12. Dhiman R, Saraswat V, Sharma B, et al. Minimal hepatic encephalopathy: Consensus statement of a working party of the Indian National Association for Study of the Liver. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:1029-1041.
13. Häussinger D, Cordoba J, Kircheis G, et al. Definition and assessment of low-grade hepatic encephalopathy In: Häussinger D, Kircheis G, Schliess F (eds) *Hepatic encephalopathy and nitrogen metabolism*. 2006;Springer, Berlin Heidelberg New York.
14. Das A, Dhiman R, Saraswat V, et al. Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16:531-535.
15. Bajaj J. Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life. *World J Gastroenterol*. 2008;14:3609-3615.
16. Groeneweg M, Moerland W, Quero J, et al. Screening of subclinical hepatic encephalopathy *J Hepatol*. 2000; 32:748-753.
17. Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, et al. Critical Flicker Frequency for Quantification of Low-Grade Hepatic Encephalopathy. *Hepatology*. 2002;35:357-366.
18. Senzolo M, Amodio P, D'Aloiso M, et al. Neuropsychological and Neurophysiological Evaluation in Cirrhotic Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy Undergoing Liver Transplantation ; . *Transplant Proc*. 2005;37:1104-1107.
19. Mattarozzi K, Campi C, Guarino M, et al. Distinguishing Between Clinical and Minimal Hepatic Encephalopathy on the Basis of Sepecific Cognitive Impairment. *Metab Brain Dis*. 2005;20:243-249.
20. Ortiz M, Jacas C, Córdoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol* 2005;42:S45-S53.

21. Randolph C, Hilsabeck R, Kato A, et al. Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int.* 2009;29:789-796.
22. Weissenborn K. PHES: One label, different goods? *J Hepatol.* 2008;49:308-312.
23. Weissenborn K, Ennen J, Schomerus H, et al. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2001; 34:768-773.
24. Romero-Gómez M, Córdoba J, Jover R, et al. Normality tables in the Spanish population for psychometric tests used in the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Med Clin (Barc).* 2006;126:246-249.
25. Amodio P, Campagna F, Olianias S, et al. Detection of minimal hepatic encephalopathy: Normalization and optimization of the Psychometric Hepatic Encephalopathy Score. A neuropsychological and quantified EEG study. *J Hepatol.* 2008;49:346-353.
26. Marks M, Jackson C, Montagnese S, et al. Derivation of a normative UK database for the psychometric hepatic encephalopathy score (PHES): confounding effect of ethnicity and test scoring. *J Hepatol.* 2008;48:S119.
27. Dhiman R, Kurmi R, Thumburu K, et al. Diagnosis and prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. *Dig Dis Sci.* 2010;55:2381-2390.
28. Quero J, Herrería J. Diagnostic methods in hepatic encephalopathy *Clin Chim Acta* 2006;365:1-8.
29. Romero-Gómez M, Córdoba J, Jover R, et al. Value of the Critical Flicker Frequency in Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy. *Hepatology* 2007;45:879-885.
30. Sharma P, Sharma BC, Puri V, et al. Critical flicker frequency : Diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2007;47:67-73.
31. Córdoba J, Mínguez B. Hepatic Encephalopathy. *Sem Liv Dis* 2008;28:70-80.
32. Schomerus H, Hamster W. Quality of life in cirrhosis with minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2001;16:37-41.
33. Groeneweg M, Quero J, De Bruijn I, et al. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology.* 1998;28:345-349.
34. Wein C, Koch H, Popp B. Minimal hepatic encephalopathy impairs Fitness to drive. *Hepatology.* 2004;39:739-745.
35. Bajaj J, Saeian K, Schubert C. Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: The reality beyond the driving test. *Hepatology* 2009;50:1175-1183.
36. Hartmann I, Groeneweg M, Quero J, et al. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:2029-2034.
37. Romero-Gómez M, Boza F, García-Valdecasas M, et al. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:2718-2723.
38. Romero-Gómez M, Grande L, Camacho I. Prognostic value of altered oral glutamina challenge in patients with minimal hepatic encephalopathy *Hepatology.* 2004;39:939-943.
39. Williams R. Review article: bacterial flora and pathogenesis in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;25(Suppl. 1):17-22.
40. Gerber T, Schomerus H. Hepatic encephalopathy in liver cirrhosis: pathogenesis, diagnosis and management. *Drugs.* 2000;60:1353-1370.
41. Romero-Gómez M, Jover M, Galán J, et al. Gut ammonia production and its modulation. *Metab Brain Dis.* 2009;24:147-157.
42. Strauss E, Costa M. The importance of bacterial infections as a precipitating factors of chronic hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 1998;45:900-904.

43. Schafer D, Fowler J, Jones E. Colonic bacteria: a source of gamma-aminobutyric acid in blood. *Proc Soc Exp Biol Med* 1981;167:301-303.
44. al Mardini H, al Jumaili B, Record C. Effect of protein and lactulose on the production of gamma-aminobutyric acid by faecal *Escherichia coli*. *Gut* 1991;32:1007-1010.
45. Zeneroli M, Venturini I, Stefanelli S, et al. Antibacterial activity of rifaximin reduces the levels of benzodiazepine-like compounds in patients with liver cirrhosis. *Pharmacol Res* 1997;35(557-560).
46. McDermott W, Victor M, Point W. Exclusion of the colon in the treatment of hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 1962;267:850-854.
47. Chapman M, Janowitz H. Chronic portal-systemic encephalopathy after ileostomy and colonic resection. *Lancet*. 1966;1:1064-1065.
48. Shawcross D, Davies N, Williams R, et al. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *J Hepatol*. 2004;40:247-254.
49. Gupta A, Dhiman R, Kumari S, et al. Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2010;doi:10.1016/j.jhep.2010.1005.1017.
50. Liu Q, Duan P, Bengmark S, et al. Synbiotic Modulation of Gut Flora: Effect on Minimal Hepatic Encephalopathy. *Hepatology*. 2004;39:1441-1449.
51. Bajaj J, Saeian K, Christensen K, et al. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1707-1715.
52. Sharma P, Sharma BC, Puri V, et al. An open-label randomized controlled trial of lactulose and probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20:506-5011.
53. Sharma P, Sharma B. Predictors of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Saudi J Gastroenterol*. 2010;16:181-187.

ANEXO 1.

ESTUDIO PHES EVALUACION NEUROPSICOLOGICA
NUMERO IDENTIFICACION
Fecha de evaluación:

Nivel de educación

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

Profesión:

Actividad laboral actual:

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

Medicamentos:

Problemas médicos:

Consumo alcohol:

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

Evaluación		
Test 1 (DS):	Número excluyendo errores:	Puntuación:
Test 2 (TCN A):	Tiempo total en segundos:	Puntuación:
Test 3 (TCN B):	Tiempo total en segundos:	Puntuación:
Test 4 (SD):	Tiempo total en segundos:	Puntuación:
Test 3 (LT1):	Tiempo total en segundos:	Puntuación:
Test 5 (LT2):	Número de errores:	Puntuación:

TEST DE SÍMBOLOS Y NÚMEROS

NOMBRE:
 NIVEL DE ESTUDIOS:
 HORA:
 PUNTUACIÓN:

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

1	2	3	4	5	6	7	8	9
∧	□	◦	∨	○	Γ	⊔	⊖	⊔

2	1	3	1	4	2	1	3	5	3	2	1	4	2	1	3	1	2	4	1
→	□	∧	◦	∧	∨														

1	2	3	4	5	6	7	8	9
∧	□	◦	∨	○	Γ	⊔	⊖	⊔

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

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

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

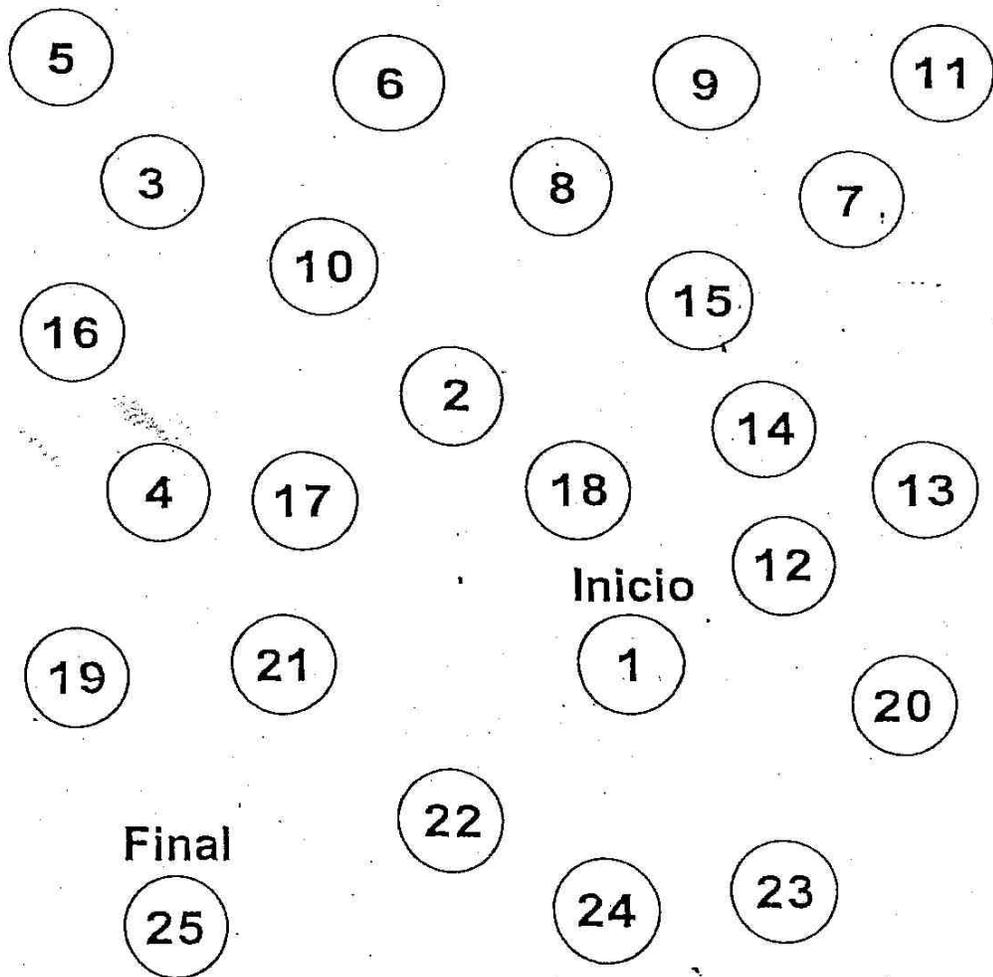
7	1	9	3	8	2	5	7	4	1	6	7	4	5	8	2	9	6	4	3

TCN - TEST DE CONEXIÓN NUMÉRICA A (PRUEBA)

NOMBRE:
NIVEL DE ESTUDIOS:
HORA:

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

FECHA:

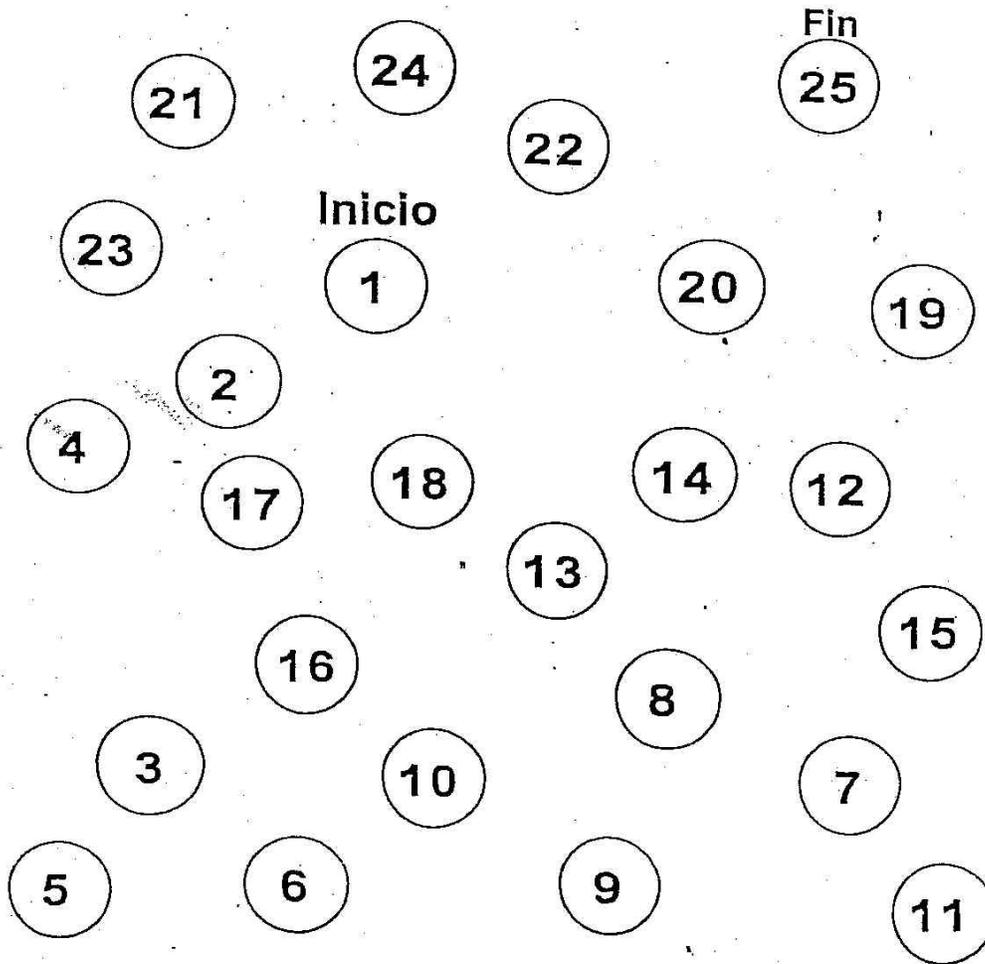


TCNA

NOMBRE:
NIVEL DE ESTUDIOS:
HORA:
TIEMPO: segundos

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

FECHA:
PUNTUACIÓN:



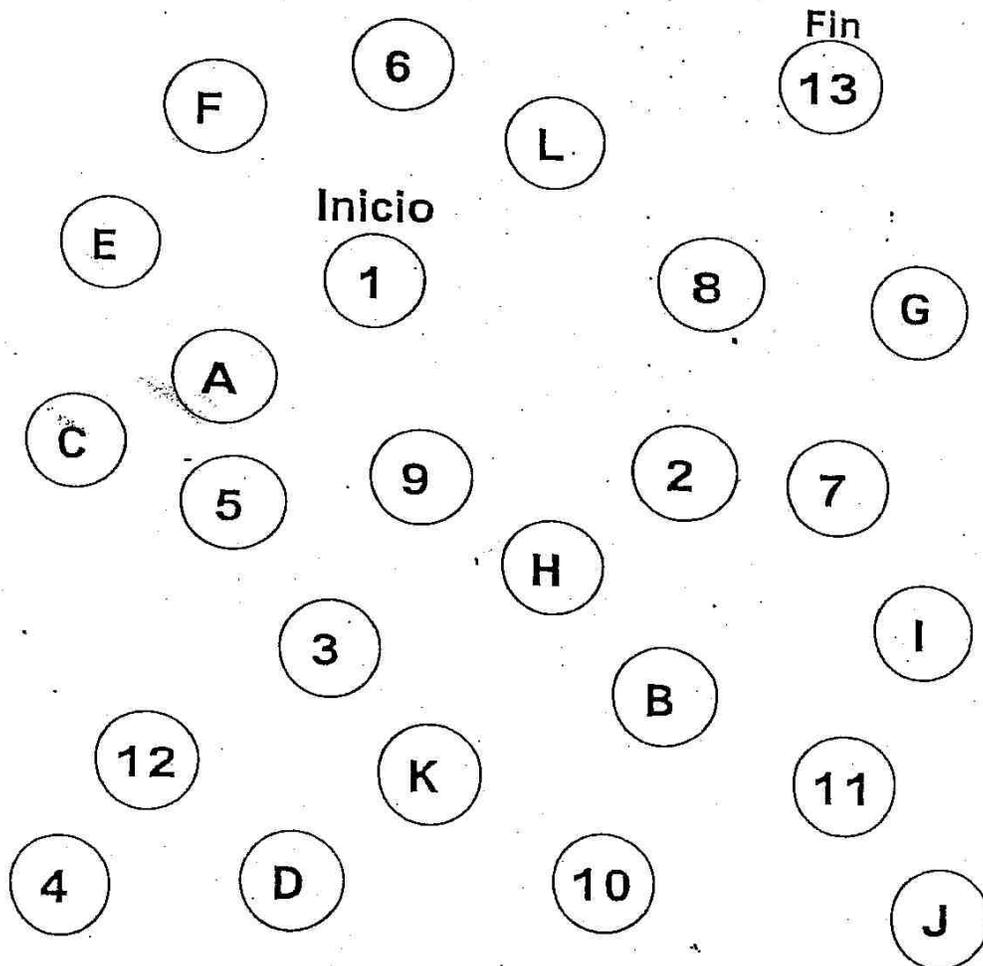
TCN B

NOMBRE:
NIVEL DE ESTUDIOS:
HORA:
TIEMPO:

segundos

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

FECHA:
PUNTUACIÓN:



LT - TEST DE LÍNEAS (PRUEBA)

NOMBRE:

NIVEL DE ESTUDIOS:

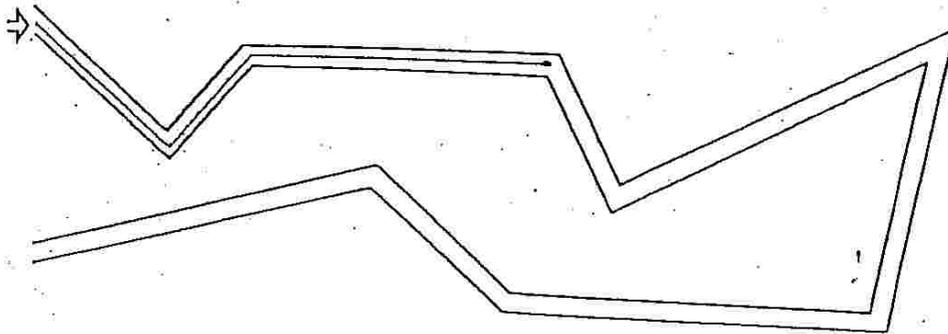
HORA:

EDAD:

PROFESIÓN:

CONSUMO DE ALCOHOL (gr/d):

FECHA:



LI:

NOMBRE:

EDAD:

PROFESIÓN:

NIVEL DE ESTUDIOS:

CONSUMO DE ALCOHOL (gr/d):

HORA:

FECHA:

TIEMPO:

segundos

PUNTUACIÓN:

