



Universidad Nacional Autónoma de México

**División de estudios de posgrado
Facultad de Medicina**

**Utilidad de pruebas psicométricas y flicker para el
diagnóstico de encefalopatía hepática mínima en
pacientes mexicanos sanos y en condiciones
vulnerables**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

P R E S E N T A

FERNANDO QUIROZ COMPEAN

Director de Tesis:

Dr. Norberto Chávez Tapia

Facultad de Medicina



Ciudad Universitaria, CD. MX. 2020



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.

INDICE

1. MARCO TEORICO _____	2
1.1 ELECTROENCEFALOGRAFÍA _____	5
1.2 DIAGNOSTICO _____	6
1.3 TERAPEUTICA _____	8
2 MATERIAL Y METODOS _____	9
2.1 Análisis estadístico _____	10
3 RESULTADOS _____	10
4 DISCUSION Y CONCLUSIONES _____	19
5 BIBLIOGRAFIA _____	22

UTILIDAD DE PRUEBAS PSICOMÉTRICAS Y FLICKER PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA EN PACIENTES MEXICANOS SANOS Y EN CONDICIONES VULNERABLES

1. MARCO TEORICO

La cirrosis es cada vez más prevalente en nuestro medio y gracias a la mejora de las terapias se ha vuelto cada vez más una enfermedad crónica en la que la prevención y detección temprana de las complicaciones se ha vuelto un tema de gran relevancia e interés. Una de las complicaciones de esta enfermedad es la encefalopatía hepática, la cual tiene un espectro muy amplio partiendo desde inatención y disminución de las funciones ejecutivas (encefalopatía hepática mínima) hasta estadios más avanzados caracterizados por letargia, desorientación y coma. (1,2)

El concepto de encefalopatía hepática mínima se desarrolló en los años setentas cuando los estudiosos en el campo de la encefalopatía hepática reconocieron que algunos pacientes con cirrosis hepática que parecían aparentemente normales en la examinación clínica mostraban ya se alteraciones en sus electroencefalogramas u obtenían resultados anormales en pruebas neuropsicológicas. (3)

En el año 2011 se introdujeron dos nuevos términos a la clasificación de la encefalopatía hepática: “Encefalopatía hepática oculta” y “encefalopatía hepática manifiesta la cual se clasifica en 3 grados según el compromiso en el estado de consciencia, función intelectual y comportamiento. El termino encefalopatía hepática oculta abarca la encefalopatía hepática grado 1 y la encefalopatía hepática mínima. (4)

El termino encefalopatía hepática mínima hace referencia a cambios sutiles en la función cognitiva, parámetros electrofisiológicos, en la homeostasis de los

neurotransmisores, flujo sanguíneo cerebral y metabolismo, que puede ser diagnosticado en pacientes con enfermedad hepática o en pacientes con shunts portosistémicos sin enfermedad hepática en ausencia de otra causa conocida de anomalías en pruebas cognitivas. (4) Es recomendable aplicar la definición de encefalopatía hepática mínima no solo a pacientes con cirrosis, si no, también a pacientes con otro tipo de hipertensión portal. (5)

Se estima que más del 30% de los pacientes con cirrosis tienen encefalopatía hepática mínima(1). Ya que esta condición frecuentemente no es considerada de relevancia clínica, puede permanecer sin diagnóstico ni tratamiento. Sin embargo, estos pacientes se desenvolverán de forma anormal en los test psicométricos. Las alteraciones neuropsicológicas en estos pacientes principalmente comprometen la función ejecutiva, que incluye la atención selectiva y la velocidad psicomotora, la percepción visoespacial y retraso en el procesamiento de la información(6). Aun cuando es un estadio temprano de la enfermedad se ha visto asociado con aumento de riesgo de hospitalización (HR 2.5) y muerte (HR 3.4). (7) Además de un significativo aumento del riesgo para accidentes por vehículos de motor (OR 4.51)(8) y caídas (2.91)(9,10).

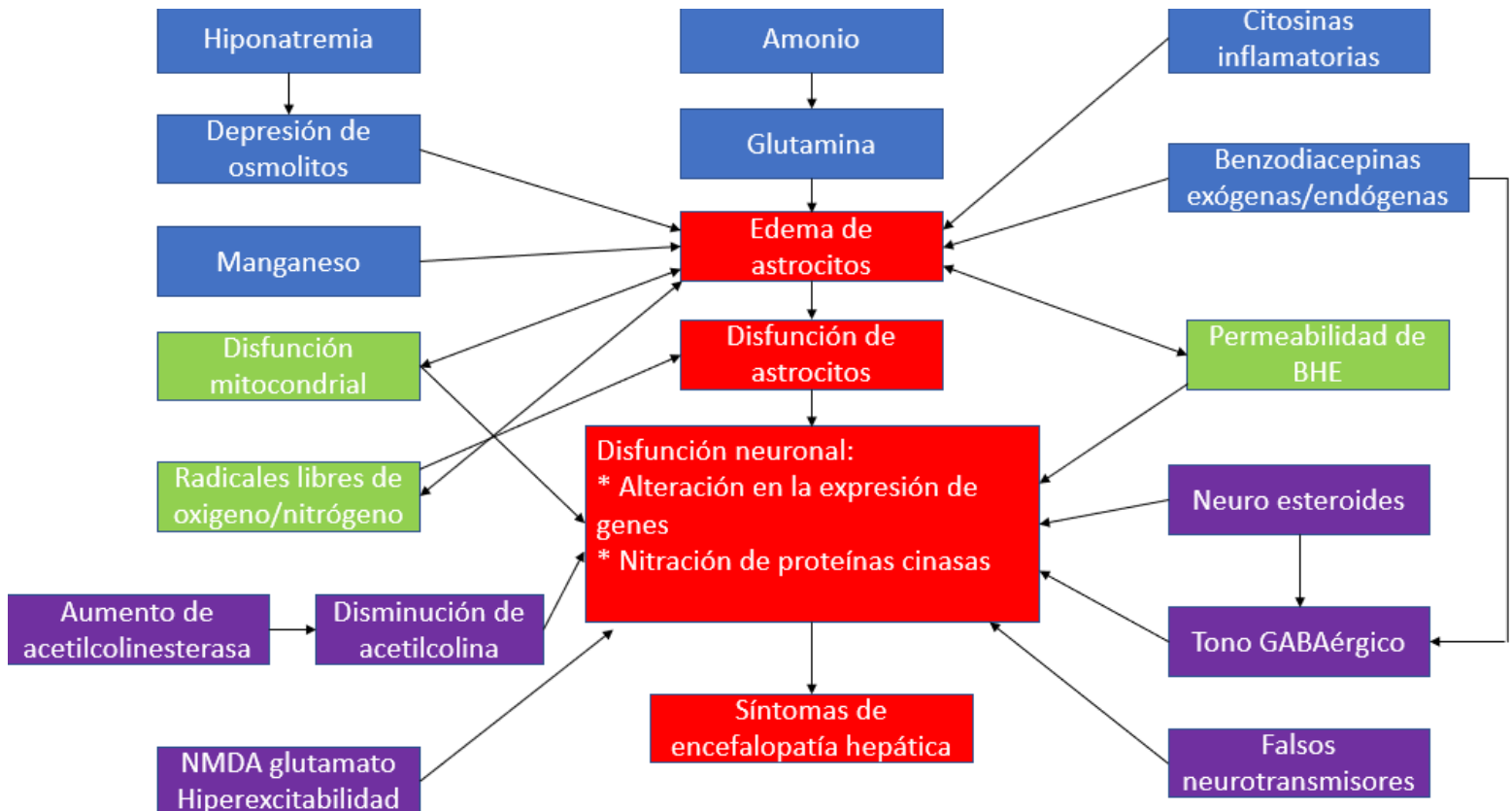
Aun cuando no es una condición letal y usualmente no es necesaria la hospitalización, representa una carga económica y social para el paciente y las instituciones de salud. Se acompaña además a una calidad de vida disminuida(11). Un estudio realizado para valorar el impacto en la calidad de vida de los pacientes con la enfermedad arrojó que la mayoría de las conexiones sociales están afectadas, las emociones y las expresiones cambian, la movilidad, el cuidado de la casa, el régimen de despertar y dormir, el tiempo libre y las actividades recreativas se encontraban alteradas. (12). Los pacientes cirróticos con encefalopatía hepática mínima exhiben un compromiso significativo en las tres esferas del cuestionario SIP (sickness impact profile) comparado con pacientes cirróticos sin encefalopatía.(4). Debido a que la encefalopatía hepática mínima afecta principalmente la función psicomotora, no tanto la función verbal, afecta en mayor medida a pacientes con

trabajos manuales en comparación a trabajadores de oficina.(13). En promedio la mitad de los pacientes con encefalopatía hepática mínima carecen de trabajo permanente. (14)

La fisiopatología de esta enfermedad es bastante compleja, ya que involucra la sobreproducción de toxinas en el torrente sanguíneo y cerebro(15). El amonio ha sido implicado como molécula clave en la fisiopatología de la encefalopatía hepática, debido a su frecuente elevación en pacientes con cirrosis hepática y su toxicidad celular conocida, aun cuando el mecanismo exacto por el cual provoca disfunción neurológica no se conoce. La glutamina producida por el metabolismo del amonio, puede actuar como un osmol intracelular en los astrocitos, provocando edema cerebral e induciendo probablemente disfunción mitocondrial. Sin embargo, la evidencia sugiere que el amonio es solamente un componente de un proceso multifactorial de la enfermedad. Muchas otras moléculas se han visto implicadas en la fisiopatología de la enfermedad, tal es el caso de los neuroesteroides como el alopregnanolona que puede favorecer el efecto de GABA en los receptores A inhibitorios. (4)

Benzodiazepinas endógenos también activan los receptores GABA-A provocando probablemente edema en los astrocitos. El Indol y el Oxiindol son productos producidos por el metabolismo bacteriano del triptófano recientemente asociados a la fisiopatología. Otras toxinas postuladas son los mercaptanos, ácidos grasos de cadena corta, fasos neurotransmisores (Ej. octopamina), manganeso y GABA. (4,15)

La siguiente figura ilustra una hipótesis de la naturaleza multifactorial de la encefalopatía hepática.



1.1 ELECTROENCEFALOGRAFÍA

El electroencefalograma se usa para el diagnóstico de encefalopatía hepática desde los años cincuenta cuando Foley, Watson y Adams observaron ondas monomórficas 2 por segundo características en la región frontal de los pacientes con encefalopatía hepática manifiesta (16). Posteriormente otros grupos describieron un enlentecimiento gradual en el electroencefalograma relacionado con el grado de encefalopatía hepática. (17,18). Actualmente el análisis de electroencefalografía ha sido remplazado por un análisis computarizado.

El electroencefalograma es sin duda un método objetivo, confiable y validado para diagnóstica disfunción cerebral. Una de sus mayores ventajas es la independencia relacionada con la edad, educación y efecto cultural. Sin embargo, la sensibilidad

del electroencefalograma para grados bajos de encefalopatía hepática es limitada por lo que su uso como herramienta diagnóstica es controversial. (3) Parsons-Smith y colaboradores observaron alteraciones en el electroencefalograma en un 43% de sus pacientes a pesar de una evaluación clínica normal. (18). Utilizando un análisis espectral se observó enlentecimiento patológico en 31 de 100 pacientes cirróticos sin encefalopatía hepática evidente (19). Con estos datos el electroencefalograma no puede ser recomendado como herramienta diagnóstica para encefalopatía hepática mínima, sin embargo, puede ser usado como seguimiento y a manera pronóstica. Alteraciones en el electroencefalograma en pacientes con cirrosis hepática aumentan el riesgo de encefalopatía hepática manifiesta y muerte (20)

En pacientes cirróticos con encefalopatía hepática mínima, la polisomnografía nocturna digital reveló anomalías micro y macro estructurales en el sueño nocturno. El electroencefalograma cuantitativo durante el sueño mostró alteraciones con disminución de la actividad oscilatoria. En todos los estadios del sueño el ritmo delta aumentó en frecuencia. Ya que estas alteraciones pueden reflejar el inicio de la disfunción cerebral, el electroencefalograma cualitativo puede representar una herramienta útil para la valoración funcional cerebral y seguimiento en pacientes con cirrosis hepática(21).

1.2 DIAGNOSTICO

El minimal, es una de las pruebas más utilizadas para evaluar la función cognitiva, sin embargo, carece de utilidad en la valoración de la encefalopatía hepática mínima(22), El estándar de oro para el diagnóstico de esta entidad es la evaluación con pruebas psicométricas en un ambiente controlado.(1) Esta batería de pruebas neuropsicológicas fueron desarrolladas para pacientes con encefalopatía hepática mínima. El PHES consta de 5 pruebas: Conexión numérica A, Conexión numérica B, símbolos y números, serie de puntos y prueba de línea continua. El "Psychometric Hepatic Encephalopathy Score" PHES evalúa la velocidad y exactitud motora, concentración, percepción visual, orientación viso-

espacial, construcción visual y memoria(23) y puede detectar las alteraciones neuropsicosociales en la encefalopatía hepática mínima. Ninguna de estas pruebas evalúa la atención, sin embargo, el correcto desempeño en las mismas requiere de una atención no comprometida, por lo que no se incluyeron pruebas específicas para valorar la atención (23). El desempeño de las pruebas es calificado en segundos y expresado como desviaciones estándar comparado con los resultados promedio obtenidos en pacientes sanos. (1). Actualmente tres estudios consideran el PHES anormal con un punto de corte ≤ -4 ,(24–26) cinco estudios usan ≤ -5 , (27–31)y un estudio ≤ -6 (32). Existen otros métodos diagnósticos implementados para el diagnóstico de encefalopatía hepática mínima, tales como: “standard psychometric test” (SPT), EncephalApp, “inhibitory control test” (ICT), “animal naming test” (ANT), “Continuous Reaction Time Test” (CRT) y el flicker. (1,3). En población mexicana se ha estudiado la rentabilidad del uso de las pruebas psicométricas donde los resultados se vieron influenciados por la edad y la escolaridad de los pacientes, por lo que se propone una corrección con dichos factores (33).

El Flicker ha sido utilizado en el pasado como método para evaluar el efecto de fármacos en la función del sistema nervioso central. Fue recomendado para el diagnóstico de la encefalopatía hepática mínima en el año 2002 (34). Para su evaluación una luz pulsada se presenta a un sujeto en una frecuencia decreciente (usualmente 60 Hz) y el sujeto debe presionar un botón en cuanto la luz comience a parpadear. Se realizan 8 mediciones y el valor promedio es calculado como frecuencia de parpadeo crítica “critical flicker frequency” (CFF).

El uso del flicker ha demostrado ser un buen método para el diagnóstico de encefalopatía hepática mínima, es un método simple y confiable, no influenciado por el nivel educativo ni ocupacional. La exactitud diagnóstica de la prueba para diferenciar pacientes con cirrosis hepática Child A, B o C de pacientes normales fue del 100%. Pacientes Child A de Child B del 80%, Child A de Child C del 100% y Child B de Child C del 100%(35)

El Flicker ha demostrado poseer un valor pronóstico para desarrollo de encefalopatía hepática manifiesta y mortalidad. (36,37). Una de las ventajas de esta prueba es su independencia respecto a la escolaridad de los pacientes. Algunos grupos han encontrado una dependencia con la edad con una disminución de los valores de 0.6 a 0.7 Hz/décadas de vida (5,29,34).

Dhiman y colaboradores obtuvieron resultados patológicos con flicker en 21 de 100 pacientes cirróticos sin encefalopatía hepática manifiesta mientras que 48 pacientes obtuvieron resultados patológicos con el PHES. Ambos resultados fueron simultáneamente patológicos en 17 pacientes(5).

Se ha evidenciado un impacto significativo en los resultados del flicker dependiendo de la etiología de la enfermedad hepática. Pacientes con enfermedad hepática secundaria a alcohol obtienen significativamente menos CFF comparado con otras causas. (29,38).

1.3 TERAPEUTICA

La profilaxis en pacientes con encefalopatía hepática mínima y cirrosis es de vital importancia y puede servir para prevenir la aparición de encefalopatía hepática manifiesta. El tratamiento de estos pacientes se deberá enfocar inicialmente en cambios en el estilo de vida y evitar situaciones que predispongan a accidentes (incluyendo restricciones de manejo).

En la actualidad muy pocos estudios aleatorizados para el tratamiento de la encefalopatía hepática mínima se han realizado. El tratamiento médico se ha basado en la reducción de toxinas derivadas del intestino (Amonio, sustancias parecidas a benzodiacepinas). La mayoría de los datos se enfocan en dos disacáridos no absorbibles: Lactulosa y lactitol.(4)

La lactulosa ha demostrado mejorar la función cognitiva, las pruebas psicométricas y la calidad de vida en los pacientes con encefalopatía hepática mínima (39,40). La lactulosa, probióticos o la combinación de los dos son igualmente efectivos en el tratamiento de la encefalopatía hepática mínima. (40)

El seguimiento por 5 años de pacientes con encefalopatía hepática mínima reveló una reducción de accidentes por vehículos de motor en pacientes tratados con lactulosa. (41)

Un metaanálisis demostró que la más alta mejoría en las pruebas psicométricas se logró con el uso de lactulosa, seguida por probióticos y simbióticos. (42)

La rifaximina es un antibiótico no absorbible que ha demostrado mejorar los síntomas de la encefalopatía manifiesta. Estudios realizados en encefalopatía hepática mínima han evidenciado una mejoría en la calidad de vida, en las pruebas psicométricas, así como en el desempeño en simuladores de manejo posterior al tratamiento con rifaximina. (38,43)

La administración de L- Carnitina comparada con placebo, lleva a una reducción mayor de amonio y a una mejoría en el desempeño en las pruebas psicométricas. (44)

2 MATERIAL Y METODOS

La realización de este estudio se llevó a cabo en la población de Tlapa Guerrero durante las jornadas de gastroenterología de la Fundación Clínica Médica Sur en el periodo comprendido entre el 2017 y el 2018. Los criterios de inclusión para el estudio fueron sujetos mayores de 18 años a los cuales se les descartó la presencia de hepatopatía mediante la realización de fibroscan, interrogatorio directo y aplicación de pruebas de cribado para hepatitis C. Se excluyeron pacientes analfabetas, con discapacidad visual o motora, diagnóstico de demencia, deterioro cognitivo por cualquier causa o hepatopatía conocida.

A todos los pacientes se les tomaron datos sociodemográficos (sexo, edad, ocupación, años de escolaridad y comorbilidades). Se les aplicó la batería de pruebas estandarizadas para la detección de encefalopatía hepática mínima, las pruebas fueron realizadas por profesionales de la salud entrenados en su aplicación, en un ambiente controlado, iluminado, en la misma secuencia y en horario matutino. Los resultados obtenidos fueron analizados en la página <http://www.redeh.org/phesapp/datos.html> con lo que se calcularon las desviaciones estándar. Posteriormente se realizó la prueba de flicker a todos los pacientes.

2.1 Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de T de Student para las variables continuas y la prueba exacta de Fisher's para variables categóricas, los resultados se expresan en medias y desviaciones estándar. Se realizó un análisis para identificar variables que pudieran afectar el resultado de las pruebas, tales como sexo, edad, escolaridad, ocupación y comorbilidades. Se consideró un resultado menor a -4 desviaciones estándar para las pruebas psicométricas y un resultado menor a 38 Hz como diagnóstico de encefalopatía hepática mínima.

Se consideró un valor de $P < 0.05$ para la significancia estadística. El análisis fue realizado mediante la página de internet www.graphpad.com.

3 RESULTADOS

En total se incluyeron 96 pacientes en el estudio (mujeres 63%), la edad media de los pacientes fue de 42 años \pm 12 años, la media de años de escolaridad fue de 10 años \pm 3, en el 73% de los pacientes estudiados su ocupación fue catalogada como trabajo fuera de oficinas entre los que se incluyó a pacientes jubilados, pensionados, trabajadores del campo y trabajo doméstico entre otros. La media de índice de masa corporal fue de 28.3 \pm 4.6. 9 pacientes (9.3%) contaban con diagnóstico de hipertensión y 10 pacientes (10.4) con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. Se realizó fibroscan a 43 pacientes con una media de 5.47 KPa \pm 2.96, CAP medio de 270 \pm 66 (correspondiendo a S2), Para las pruebas de Flicker y PHES la media fue de 44.46 Hz y 115.36 puntos respectivamente, se obtuvo bajo estos puntos de corte

un diagnóstico presuntivo de encefalopatía hepática mínima en 26 pacientes por pruebas psicométricas y 11 pacientes con la aplicación del Flicker (Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas y comorbilidades

CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS	
	Total de pacientes (96)
Sexo	35
Hombre	61
Mujer	
Edad	42.61 (812.73)
Ocupación	25
Oficina	71
Fuera de oficina	
Escolaridad	10.6 (3.54)
IMC	28.36 (4.63)
HAS	9
DM2	10
Fibroscan	43
Kpa	5.47 (2.96)

CAP	270.48 (66.37)
Flicker	44.46 (5.41)
PHES	115.36 (23.45)
Diagnostico por PHES	25
Diagnostico por Flicker	11

Cuando se calificó cada prueba del PHES los resultados obtenidos para la prueba de símbolos y números, conexión numérica A, conexión numérica B, serie de puntos y línea continua: 35.03, 56.04, 126.21, 106.53 y 90.84 respectivamente. (tabla 2) Al analizar la influencia del sexo para el desempeño de estas pruebas no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa, tanto para los resultados para cada prueba del PHES como para el Flicker (Tabla 3).

Tabla 2. Resultados prueba PHES en el total de pacientes.

RESULTADO POR PRUEBA PHES (TOTAL DE PACIENTES)	
Símbolos y números	35.03 (11.05)
Conexión numérica A	56.04 (24.73)
Conexión numérica B	126.21 (68.63)
Serie de puntos	106.53 (47.54)
Línea continua	90.84 (30.65)

*El resultado se expresará como promedio y \pm desviación estándar.

Tabla 3. Resultados prueba PHES y Flicker por sexo

RESULTADOS PHES POR SEXO			
	Hombres (35)	Mujeres (61)	Valor de P
Símbolos y números	33.02 (9.84)	36.18 (10.99)	0.16
Conexión numérica A	53.28 (20.85)	57.62 (28.54)	0.54
Conexión numérica B	127.4 (63.01)	125.54 (70.39)	0.89
Serie de puntos	96.85 (32.83)	112.08 (45.55)	0.086
Línea continua	88.82 (27.63)	92 (32.76)	0.664
Flicker	45.34 (6.25)	44 (6.44)	0.323

*El resultado se expresará como promedio y \pm desviación estándar.

Cuando se valoró el desempeño de las pruebas en la población con ocupación de oficina y fuera de esta se encontró una diferencia estadísticamente significativa a favor de los pacientes con trabajos fuera de oficina en la prueba de símbolos y números (P 0.016), así como una diferencia estadísticamente significativa a favor de los trabajadores de oficina en las pruebas de conexión numérica A y B (P 0.047 y 0.011 respectivamente). El resto de las pruebas no mostraron diferencias entre los dos grupos. La calificación total en la batería de pruebas psicométricas no se vio influenciada por la ocupación de los pacientes (P 0.32). En el desempeño de los dos

grupos respecto a la aplicación de Flicker tampoco se observó diferencia (P 0.96) (Tabla 4).

Tabla 4. Resultados de las pruebas por ocupación

RESULTADO DE PHES Y FLICKER (POR OCUPACIÓN)			
	Oficina (25)	Fuera de oficina (71)	Valor de P
Símbolos y números	39.4 (11.1)	33.49 (10.11)	0.0161
Conexión numérica A	47.2 (14.67)	59.15 (28.35)	0.0473
Conexión numérica B	97.72 (41.46)	136.25 (70.08)	0.0112
Serie de puntos	98.8 (41.97)	109.25 (41.75)	0.2852
Línea continua	88.64 (33.5)	91.61 (30.11)	0.6814
Total	110.68 (31.72)	117.01 (25.86)	0.3244
Flicker	44.72 (5.33)	44.37 (6.75)	0.9688

*El resultado se expresará como promedio y \pm desviación estándar.

En el análisis de la influencia del sexo para el desempeño en las pruebas no se apreció diferencia en el PHES (P 0.619) ni en la aplicación del Flicker (P 1). En la prueba de PHES 8 pacientes masculinos y 18 femeninos obtuvieron un valor ≤ -4 desviaciones estándar, valor compatible con diagnóstico de encefalopatía hepática mínima en estas pruebas. En la prueba de Flicker 4 hombres y 7 mujeres calificaron con ≤ 38 Hz lo que haría diagnóstico de encefalopatía hepática mínima con esta prueba (Tabla 5 y 6).

Tabla 5. Calificación de PHES por sexo

CALIFICACIÓN TOTAL DEL PHES POR SEXO Y DIAGNOSTICO PRESUNTIVO			
	Puntuación total*	Desviaciones estándar*	≥ 4 desviaciones (n)
Hombres	113.51 (23.63)	-1.45 (2.67)	8
Mujeres	116.42 (29.58)	-1.90 (3.15)	17
Valor P	0.619		0.634

*El resultado se expresará como promedio y \pm desviación estándar.

Tabla 6. Calificación de Flicker por sexo

RESULTADOS DE FLICKER Y DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO		
	Hz	≤ 38 Hz
Hombres	45.34 (6.25)	4
Mujeres	44 (6.44)	7
Valor de P	1	

*El resultado se expresará como promedio y \pm desviación estándar.

Al estudiar la influencia de la edad en el desempeño de las pruebas se documentó la influencia de la edad para el desempeño en el PHES a favor de pacientes de menor edad (P 0.11) diferencia que no se aprecia con la prueba de Flicker (Tabla 7).

Tabla 7. Resultados por edad

RESULTADOS POR EDAD		
	PHES	Flicker
<41 (46)	107.76 (27.47)	43.83 (5.02)
≥41 (50)	122.08 (26.68)	45.10 (7.49)

Valor de P	0.011	0.335
------------	--------------	-------

*El resultado se expresará como promedio y \pm desviación estándar.

Se estudio también la influencia los años de escolaridad para el desempeño de las pruebas, tomando como punto de corte 12 años, sin embargo, no se apreció ninguna diferencia los resultados para PHES y Flicker (P 0.861 y 0.993 respectivamente) (Tabla 8).

Tabla 8. Resultados por escolaridad.

RESULTADOS POR AÑOS DE ESCOLARIDAD		
	PHES	Flicker
< 12 (47)	115.41 (27.61)	44.42 (6.4)
\geq 12 (49)	114.45 (26.12)	44.41 (6.45)
Valor de P	0.861	0.993

*El resultado se expresará como promedio y \pm desviación estándar.

Tomando en cuenta los resultados de los pacientes que se encontraron con diagnostico presuntivo de encefalopatía hepática mínima por alguna de las pruebas, siendo para el PHES 25 pacientes (26%) y para el Flicker 11 (11%) y para ambas 3 pacientes (3%). Se realizo un análisis de las características clínicas que compartían estos pacientes donde no se encontraron diferencias con respecto a su edad, sexo u ocupación. En la prueba de PHES hubo una diferencia estadísticamente significativa influenciada por los años de escolaridad (P 0.005), diferencia que no se apreció en la prueba de Flicker (Tabla 9).

Tabla 9. Características clínicas de pacientes con diagnóstico de encefalopatía hepática mínima por ambas pruebas

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PACIENTES DIAGNOSTICADOS POR FLICKER Y PHES			
	Flicker EHM (+) (11)	PHES EHM (+) (25)	EHM (+) ambos (3)
Edad			
<41 años	4	11	1
≥ 41 años	7	15	2
Valor de P	.528	.646	1
Sexo			
Hombres	4	8	0
Mujeres	7	18	3
Valor de P	1	.634	.297
Escolaridad			
< 12 años	6	19	2
≥ 12 años	5	7	1
Valor de P	.756	.005	.613
Ocupación			
Oficina	2	8	1
Fuera de oficina	9	17	1
	0.726	0.425	0.391

Valor de P			
IMC			
>25	8	5	2
<25	0	4	0
Hipertensión	3	2	2
Diabetes	2	3	1

4 DISCUSION Y CONCLUSIONES

En este estudio se demostró que el sexo no es un factor determinante en el resultado de las ambas pruebas (PHES y Flicker), sin embargo, al separar a los individuos por ocupación se evidenció la influencia de la misma para algunas pruebas específicas del PHES, siendo las pruebas en las que se requiere un mayor procesamiento de información las más afectadas (Conexión numérica A y B) con resultados estadísticamente significativos a favor de los evaluados con actividades de oficina (P 0.047 y 0.011 respectivamente). Además, se encontró una diferencia a favor de los trabajadores fuera de oficina para la prueba de símbolos y números (P 0.016). Dichos hallazgos no se reflejaron en la puntuación final del PHES, sin embargo, no es posible determinar en este estudio si al aumentar el tamaño de muestra esto podría ser un factor determinante en la puntuación total de los evaluados. La aplicación del Flicker no se vio modificado por la ocupación de los evaluados. Ambos métodos diagnósticos tuvieron resultados falsamente positivos resultando con menos precisión diagnóstica el PHES con un total de 25 falsos positivos (8 hombres y 17 mujeres) y el Flicker 11 falsos positivos (4 hombres y 7 mujeres), no se observó una diferencia significativa entre la proporción de hombres y de mujeres para ambas pruebas. Otro de los factores que se asoció a peor desempeño en PHES fue la edad con una diferencia estadísticamente significativa

entre los mayores y menores de 41 años. Diferencia que no se observó posterior a la aplicación del Flicker.

En este estudio se encontraron únicamente 3 pacientes que fueron falsamente diagnosticados con encefalopatía hepática mínima por ambas pruebas. Al realizar el análisis por subgrupos de los pacientes falsamente diagnosticados con encefalopatía hepática mínima por cualquiera de las dos pruebas se encontró diferencia significativa únicamente en los años de escolaridad en el PHES, tomando como punto de corte 12 años con una P de 0.005.

Los resultados de este estudio ponen de manifiesto la poca rentabilidad diagnóstica de estas pruebas de manera individual, ya que ambas pruebas obtuvieron falsos positivos para el diagnóstico de encefalopatía hepática mínima, siendo peor el desempeño del PHES en comparación del Flicker ya que se demuestra la alteración de los resultados por factores propios del individuo al que se le aplica la prueba, tales como la ocupación, edad y años de escolaridad. La utilidad de combinar los métodos diagnósticos quedó de manifiesto al descartar a 22 de los 25 pacientes diagnosticados previamente con el PHES tras la aplicación del Flicker.

Los resultados de este estudio en relación al desempeño del PHES concuerdan con estudios realizados en sujetos sanos en China, Italia, España, India, Corea y México (5,19,33,36,45,46) Donde se evidenció que la edad y los años de escolaridad se relacionaban con el desempeño de los individuos, obteniendo mejores resultados los pacientes jóvenes con más años de escolaridad. A diferencia del estudio español no se evidenció diferencia en el PHES entre hombres y mujeres.

A diferencia de estudios previos (5,47,48) el resultado del Flicker en esta cohorte no se vio afectado por la edad. Resultado que concuerda con estudios más recientes (36,49,50) donde no se evidenció ningún factor que influyera en el desempeño de los sujetos en la prueba del Flicker incluyendo sexo, edad, años de escolaridad y ocupación.

Este estudio pone de manifiesto la aplicación de al menos dos pruebas para realizar el diagnóstico de encefalopatía hepática mínima de manera más certera y excluir

falsos positivos. Por lo que se recomienda la aplicación del PHES a manera de tamizaje y en caso de resultar positivo el uso de una segunda prueba, tal como, el Flicker.

La mayor fortaleza de este estudio es ser el primero en evaluar ambas pruebas de manera simultánea, además de ser el primer estudio exclusivamente en población mexicana, así como en evidenciar la presencia de falsos positivos con ambas pruebas. Dentro de las limitantes de este estudio se encuentra la participación únicamente de individuos en situación vulnerable y un tamaño de muestra pequeño.

En resumen, el PHES es un método diagnóstico de encefalopatía hepática mínima, práctico, sencillo de aplicar, al alcance de todo clínico, que no toma más de 15 – 20 minutos. Debe ser utilizado como cribado de encefalopatía hepática mínima en todo paciente cirrótico, sin embargo, se sugiere el uso de una segunda prueba, entre ellas el uso del Flicker para aumentar la precisión diagnóstica. Se deberá reconocer un punto de corte adecuado para la población mexicana, para lo cual se requieren estudios en población sana de distintos estratos socioeconómicos. Además de evaluar el desempeño de ambas pruebas en población mexicana con diagnóstico de cirrosis.

5 BIBLIOGRAFIA

- 1.- Elliot B. Tapper, Neehar D. Parikh , MD, MS, Akbar K. Waljee , MD, MS. 1. Tapper EB, Parikh ND, Waljee AK, Volk M, Carlozzi NE, Lok ASF. Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review of Point-of-Care Diagnostic Tests. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):529–38.
2. Mittleman MA, Tapper EB, Lai M, Finkelstein D, Chang M, Piatkowski G. A Quality Improvement Initiative Reduces 30-Day Rate of Readmission for Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;14(5):753–9.
3. Weissenborn K. Diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol*. 2015;5(S1):S54–9.
4. Nardone R, Taylor AC, Höller Y, Brigo F, Lochner P, Trinkka E. Minimal hepatic encephalopathy: A review. *Neurosci Res*. 2016 Oct;111:1–12.
5. Dhiman RK, Kurmi R, Thumburu KK, Venkataramarao SH, Agarwal R, Duseja A, et al. Diagnosis and Prognostic Significance of Minimal Hepatic Encephalopathy in Patients with Cirrhosis of Liver. *Dig Dis Sci*. 2010 Aug 28;55(8):2381–90.
6. Das A, Dhiman RK, Saraswat VA, Verma M, Naik SR. Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001 May;16(5):531–5.
7. Patidar KR, Thacker LR, Wade JB, Sterling RK, Sanyal AJ, Siddiqui MS, et al. Covert Hepatic Encephalopathy Is Independently Associated with Poor Survival and Increased Risk of Hospitalization. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(11):1757–63.
8. Sterling RK, Varma RR, Franco J, Bell D, Hoffmann RG, Stravitz RT, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: The reality beyond the driving test. *Hepatology*. 2009;50(4):1175–83.
9. Hoffmann RG, Hirschke D, Saeian K, Bajaj JS, Varma RR, Pinkerton SD, et al. Inhibitory Control Test for the Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy. *Gastroenterology*. 2008 Nov;135(5):1591-1600.e1.
10. Bajaj JS, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Varma RR, Franco J, Binion DG, et

- al. Navigation skill impairment: Another dimension of the driving difficulties in minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2007 Nov 14;47(2):596–604.
11. Wang J-Y, Zhang N-P, Chi B-R, Mi Y-Q, Meng L-N, Liu Y-D, et al. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life evaluations in hospitalized cirrhotic patients in China. *World J Gastroenterol*. 2013 Aug 14;19(30):4984.
 12. Groeneweg M, Quero JC, De Bruijn I, Hartmann IJC, Essink-bot M, Hop WC., et al. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology*. 1998 Jul;28(1):45–9.
 13. Schomerus H, Hamster W. Quality of life in cirrhotics with minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2001 Jun;16(1–2):37–41.
 14. Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, Hop WC, Krabbe PF, Schalm SW. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2000 May;32(5):748–53.
 15. Frederick RT. Current concepts in the pathophysiology and management of hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011 Apr;7(4):222–33.
 16. FOLEY JM, WATSON CW, ADAMS RD. Significance of the electroencephalographic changes in hepatic coma. *Trans Am Neurol Assoc*. 1950;51:161–5.
 17. Bickford RG, Butt HR. Hepatic Coma: The Electroencephalographic Pattern. *J Clin Invest*. 1955 Jun 1;34(6):790–9.
 18. PARSONS-SMITH BG, SUMMERSKILL WH, DAWSON AM, SHERLOCK S. The electroencephalograph in liver disease. *Lancet (London, England)*. 1957 Nov 2;273(7001):867–71.
 19. Amodio P, Campagna F, Olianias S, Iannizzi P, Mapelli D, Penzo M, 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 Sep;49(3):346–53.
 20. Marchetti P, D'Avanzo C, Orsato R, Montagnese S, Schiff S, Kaplan PW, et al. Electroencephalography in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2011 Nov;141(5):1680-1689.e2.

21. Martino ME, Fernández-Lorente J, Romero-Vives M, Bárcena R, Gaztelu JM. Brain oscillatory activity during sleep shows unknown dysfunctions in early encephalopathy. *J Physiol Biochem*. 2014 Sep 30;70(3):821–35.
22. Koziarska D, Wunsch E, Milkiewicz M, Wójcicki M, Nowacki P, Milkiewicz P. Mini-Mental State Examination in patients with hepatic encephalopathy and liver cirrhosis: a prospective, quantified electroencephalography study. *BMC Gastroenterol*. 2013 Dec 2;13(1):107.
23. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Rückert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2001 May;34(5):768–73.
24. Campagna F, Montagnese S, Ridola L, Senzolo M, Schiff S, De Rui M, et al. The animal naming test: An easy tool for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2017 Jul;66(1):198–208.
25. Amodio P, Ridola L, Schiff S, Montagnese S, Pasquale C, Nardelli S, et al. Improving the Inhibitory Control Task to Detect Minimal Hepatic Encephalopathy. *Gastroenterology*. 2010 Aug;139(2):510-518.e2.
26. Sharma P, Kumar A, Singh S, Tyagi P, Kumar A. Inhibitory control test, critical flicker frequency, and psychometric tests in the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Saudi J Gastroenterol*. 2013;19(1):40.
27. Allampati S, Duarte-Rojo A, Thacker LR, Patidar KR, White MB, Klair JS, et al. Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy Using Stroop EncephalApp: A Multicenter US-Based, Norm-Based Study. *Am J Gastroenterol*. 2016 Jan;111(1):78–86.
28. Bajaj JS, Thacker LR, Heuman DM, Fuchs M, Sterling RK, Sanyal AJ, et al. The Stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2013 Sep;58(3):1122–32.
29. Goldbecker A, Weissenborn K, Hamidi Shahrezaei G, Afshar K, Rümke S, Barg-Hock H, et al. Comparison of the most favoured methods for the diagnosis of hepatic encephalopathy in liver transplantation candidates. *Gut*. 2013 Oct;62(10):1497–504.
30. Gupta D, Ingle M, Shah K, Phadke A, Sawant P. Prospective comparative

- study of inhibitory control test and psychometric hepatic encephalopathy score for diagnosis and prognosis of minimal hepatic encephalopathy in cirrhotic patients in the Indian subcontinent. *J Dig Dis*. 2015 Jul;16(7):400–7.
31. Bajaj JS, Heuman DM, Sterling RK, Sanyal AJ, Siddiqui M, Matherly S, et al. Validation of EncephalApp, Smartphone-Based Stroop Test, for the Diagnosis of Covert Hepatic Encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Oct;13(10):1828-1835.e1.
 32. Gupta D, Ingle M, Sawant P. A Prospective Study to Compare Inhibitory Control Test (ICT) to a Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) to Diagnose Minimal Hepatic Encephalopathy (MHE) and Determine Usefulness of ICT for the Diagnosis of MHE in the Indian Subcontinent as Well as to Correlate It With Severity of Underlying Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jan 1;13(1):220.
 33. Duarte-Rojo A, Estradas J, Hernández-Ramos R, Ponce-de-León S, Córdoba J, Torre A. Validation of the Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) for Identifying Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy. *Dig Dis Sci*. 2011 Oct 3;56(10):3014–23.
 34. Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Häussinger D. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2002 Feb;35(2):357–66.
 35. Esmat S, Garem N EI, Raslan H, Elfekki M, Sleem GA. Critical flicker frequency is diagnostic of minimal hepatic encephalopathy. *J Investig Med*. 2017;65(8):1131–5.
 36. Romero-Gómez M, Córdoba J, Jover R, del Olmo JA, Ramírez M, Rey R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2007 Apr;45(4):879–85.
 37. Kircheis G, Bode JG, Hilger N, Kramer T, Schnitzler A, Häussinger D. Diagnostic and prognostic values of critical flicker frequency determination as new diagnostic tool for objective HE evaluation in patients undergoing TIPS implantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Dec;21(12):1383–94.
 38. Bajaj JS, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Saeian K, Wegelin JA, et al.

- Rifaximin Improves Driving Simulator Performance in a Randomized Trial of Patients With Minimal Hepatic Encephalopathy. *Gastroenterology*. 2011 Feb;140(2):478-487.e1.
39. Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, Sharma A, Agarwal R. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2007 Mar;45(3):549–59.
 40. Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. An open-label randomized controlled trial of lactulose and probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jun;20(6):506–11.
 41. Bajaj JS, Pinkerton SD, Sanyal AJ, Heuman DM. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: A cost-effectiveness analysis. *Hepatology*. 2012 Apr;55(4):1164–71.
 42. Shukla S, Shukla A, Mehboob S, Guha S. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Mar;33(6):662–71.
 43. Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP, Sood A, Chhina RS, Soni RK. Rifaximin Improves Psychometric Performance and Health-Related Quality of Life in Patients With Minimal Hepatic Encephalopathy (The RIME Trial). *Am J Gastroenterol*. 2011 Feb;106(2):307–16.
 44. Malaguarnera M, Gargante MP, Cristaldi E, Vacante M, Risino C, Cammalleri L, et al. Acetyl-L-Carnitine Treatment in Minimal Hepatic Encephalopathy. *Dig Dis Sci*. 2008 Nov 21;53(11):3018–25.
 45. Seo YS, Yim SY, Jung JY, Kim CH, Kim JD, Keum B, et al. Psychometric Hepatic Encephalopathy Score for the detection of minimal hepatic encephalopathy in Korean patients with liver cirrhosis. 2012;27:1695–704.
 46. Li SW, Wang K, Yu YQ, Wang HB, Li YH, Xu JM. Psychometric hepatic encephalopathy score for diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in China. *World J Gastroenterol*. 2013;19(46):8745–51.
 47. Misiak H. The Decrease of Critical Flicker Frequency with Age. *Science* (80-). 1951 May 11;113(2941):551–2.

48. Lachenmayr BJ, Kojetinsky S, Ostermaier N, Angstwurm K, Vivell PM, Schaumberger M. The different effects of aging on normal sensitivity in flicker and light-sense perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994 May;35(6):2741–8.
49. Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Critical flicker frequency: Diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2007 Jul;47(1):67–73.
50. Cordoba MRJ, Jover R, Ramlrez M, Flavia M, Comapfiy L, Nufiez D, et al. ~oo 4o. :93–4. *Am J Gastroenterol.* 2018 Apr;113(4):529-538.