



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
FOLIO: 223.2011
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**HOSPITAL CENTRO MÉDICO NACIONAL
“20 DE NOVIEMBRE”**

**“VALORES DE NORMALIDAD DE LAS PRUEBAS
PSICOMÉTRICAS Y DE LA FRECUENCIA CRÍTICA
DE PARPADEO EN SUJETOS MEXICANOS
SANOS”.**

**PROTOCOLO DE TESIS DE
POSTGRADO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA.**

P R E S E N T A:

DR. ALVARO URIEGAS DE LAS FUENTES

**DIRECTOR DE TESIS
DRA. MIRIAM GABRIELA REYES ZERMEÑO**

MEXICO, D.F. 1 DE AGOSTO 2012



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.

APROBACIÓN DE TESIS

**DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLIS.
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.**

**DRA. MAYRA VIRGINIA RAMOS GÓMEZ.
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
GASTROENTEROLOGÍA C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE".**

**DRA. MIRIAM GABRIELA REYES ZERMEÑO.
DIRECTOR DE TESIS.**

**DR. ALVARO URIEGAS DE LAS FUENTES.
AUTOR DE TESIS.**

**“VALORES DE NORMALIDAD DE LAS PRUEBAS
PSICOMÉTRICAS Y DE LA FRECUENCIA CRÍTICA DE PARPADEO
EN SUJETOS MEXICANOS SANOS”.**

INDICE.

ABSTRACT	página 5
RESUMEN	página 6
INTRODUCCIÓN	página 7
MARCO TEÓRICO	página 9
JUSTIFICACIÓN	página 18
OBJETIVO GENERAL	página 20
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	página 20
MATERIAL Y MÉTODOS	página 21
RESULTADOS	página 27
DISCUSIÓN	página 36
CONCLUSIÓN	página 38
BIBLIOGRAFÍA	página 39
ANEXOS	página 41

ABSTRACT

“NORMAL VALUES FOR PSYCHOMETRIC TEST AND CRITICAL FLICKER FREQUENCY IN HEALTHY MEXICAN SUBJECTS”

INTRODUCTION: Minimal hepatic encephalopathy (MHE) is characterized by neuropsychological disorders that impair patient's quality of life, decreasing the ability to drive automobiles and increases the risk of an episode of hepatic encephalopathy overt. The prevalence of MHE varies from 22-74%. The diagnosis of MHE goes unnoticed in regular physical examination, psychometric testing is necessary to apply, Hepatic Encephalopathy Score Psychometric (PHES), their application takes 45 minutes on average and has normal tables in Italian and Spanish population, there is also the frequency critical flicker (CFF), which was completed in 10 min and standardized with a cutoff of 38 Hz in healthy subjects there are no studies in Latino populations.

OBJETIVE: "Identifying the normal values of the psychometric tests (PHES) and critical flicker frequency (CFF) in healthy Mexican subjects."

MATERIALS AND METHODS: A cross, prospective study. This included 350 subjects, who were captured in the CMN November 20, ISSSTE. During the period May 2011 to May 2012, to which we applied the PHES (test symbols and numbers (TSN), number connection test A (NCT-A), number connection test B (NCT-B) marked serial test (TMS), broken line test (TLQ) and CFF. Descriptive statistics for demographic variables, differences between groups were analyzed using student t and ANOVA. Bivariate and multivariate evaluation the correlation of CFF and PHES whit independent variables (age, gender, education).

RESULTS: 350 subjects were included: 175 women (50%) and 175 men (50%). The average education level was 12.3 ± 4.57 . In conducting the bivariate analysis found that there was a low correlation between age and PHES values ($p < 0.01$), in terms of education level found a moderate correlation (Pearson coefficient -0,436 to -0.653). There were no correlations results for CFF with any of the evaluated variables (Pearson coefficient 0.052, and 0.09). About gender behavior only statistically significant difference was identify (0.006) in TSN PHES not in the rest of the evidence, nor CFF. In multivariate analysis again found that the only variables that influenced the model were age and education.

CONCLUSIONS: The data obtained in our study are similar to those reported in the literature regarding the influence of age and education level in PHES not in the CFF. The results obtained in this study allowed us to determine equations to predict the behavior of PHES evidence with respect to education level and age variables, which were the only ones that influenced the model.

RESUMEN

“VALORES DE NORMALIDAD DE LAS PRUEBAS PSICOMÉTRICAS Y DE LA FRECUENCIA CRÍTICA DE PARPADEO EN SUJETOS MEXICANOS SANOS”.

Introducción: La encefalopatía hepática mínima (EHM) se caracteriza por alteraciones neuropsicológicas que alteran la calidad de vida del enfermo, disminuyendo la capacidad para conducir automóviles e incrementa el riesgo de presentar un episodio de encefalopatía hepática manifiesta. La prevalencia de EHM varía del 22–74%. El diagnóstico de EHM pasa inadvertida en la exploración física habitual, siendo necesario aplicar pruebas psicométricas como: Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES), su aplicación dura 45 min en promedio y cuenta con tablas de normalidad en población italiana y española; además existe la frecuencia crítica de parpadeo (CFF), que se realiza en 10 min y se ha estandarizado con punto de corte de 38 Hz en sujetos sanos, en este último no existen estudios en población latina.

Objetivo. Identificar los valores de normalidad de las pruebas psicométricas (PHES) y de la frecuencia crítica de parpadeo (CFF) en sujetos mexicanos sanos. **Material y Métodos:** Se realizó un estudio prolectivo, transversal. Donde se incluyeron 350 sujetos, que fueron captados en el CMN 20 Noviembre, ISSSTE. Durante el período de mayo del 2011 a mayo 2012, a los cuales se les aplicó las PHES (prueba de símbolos y números (TSN); prueba de conexión numérica A, (TCN-A); prueba de conexión numérica B (TCN-B); prueba de marcado seriado, (TMS); prueba de línea quebrada (TLQ) y CFF. Se utilizó estadística descriptiva para variables demográficas, las diferencias entre grupos se analizaron por medio de T student y ANOVA; por medio de análisis bivariado y multivariado se evalúa la correlación de las PHES y CFF con las variables independientes (edad, género, escolaridad).

Resultados: Un total de 350 de sujetos fueron incluidos: 175 mujeres (50%) y 175 hombres (50%). El grado de escolaridad media fue de 12.3 ± 4.57 . Al realizar el análisis bivariado se encontró que existía una baja correlación entre la edad y los valores de las PHES ($p < 0.01$), en cuanto a la escolaridad se encontró una correlación moderada (coeficiente de Pearson -0.436 a -0.653). En los resultados para CFF no se encontró correlación con ninguna de las variables evaluadas (coeficiente de Pearson 0.052 y 0.09). Con respecto al comportamiento entre géneros solo se encontró diferencia estadísticamente significativa (0.006) en PHES TSN no así en el resto de las pruebas, ni en CFF. En el análisis multivariado se encontró nuevamente que las únicas variables que influyeron en el modelo fueron edad y escolaridad.

Conclusiones: Los datos obtenidos en nuestra muestra son similares a los reportados en la literatura con respecto a la influencia de la edad y nivel de escolaridad en las PHES no así en el CFF. Los resultados obtenidos en esta muestra nos permitieron determinar ecuaciones para predecir el comportamiento de las pruebas PHES con respecto a las variables de escolaridad y edad, las cuales fueron las únicas que influyeron en el modelo.

INTRODUCCIÓN

Las pruebas psicométricas de encefalopatía hepática y la prueba de frecuencia crítica del parpadeo son utilizadas para diagnosticar encefalopatía hepática mínima (EHM), la cual es una condición en la que los pacientes cirróticos sufren una serie de alteraciones neuropsicológicas que afectan su calidad de vida y capacidad para desarrollar actividades diarias, pero que pasan desapercibidas en la práctica clínica habitual, ya que muestran una exploración neurológica normal y se requieren pruebas psicométricas o estudios neurofisiológicos para su correcto diagnóstico. (1).

El desarrollo de encefalopatía hepática manifiesta clínicamente (EH) condiciona un mal pronóstico de la enfermedad, de forma que se estima que la supervivencia se sitúa en 25% a los 3 años de sufrir un primer episodio de EH clínica. (2) Un reconocimiento precoz de alteraciones neuropsicológicas subclínicas puede predecir el desarrollo de esta complicación, por lo que su detección temprana es fundamental. (1,2)

La EHM es la primera alteración dentro del espectro de manifestaciones clínicas del síndrome de la EH, hasta el 84% de los cirróticos que desarrollan EH ya, presentaban EHM en el estudio basal. La presencia de EHM provoca un deterioro de la calidad de vida, con mayor alteración en las categorías de tiempo libre, alerta, sueño y descanso, interacción social, gestión del hogar, comportamiento emocional y el trabajo. (1,2) El deterioro en el desempeño laboral es el que mayor impacto tiene en la calidad de vida, siendo especialmente importante la afectación en profesiones que requieren destreza manual, ya que el déficit específico se aprecia en la función psicomotora e inteligencia práctica con preservación de la capacidad verbal. (3)

Se han utilizado numerosos criterios diagnósticos para definir la presencia de EHM, desde la utilización aislada del test de conexión numérica, hasta el empleo de complejas baterías

de pruebas psicométricas hasta pruebas neurofisiológicas (electroencefalograma y potenciales evocados), pruebas computarizadas (frecuencia crítica de parpadeo, prueba de control inhibitorio). Según el último consenso mundial sobre encefalopatía hepática, se acepta que la utilización conjunta de más de dos pruebas psicométricas o la combinación de pruebas psicométricas con pruebas neurofisiológicas permiten confirmar o descartar la presencia de EHM. (1,3)

La prevalencia de EHM en pacientes con cirrosis hepática depende de la selección de pruebas psicométricas empleadas para su diagnóstico y de la función hepática de los pacientes incluidos. Cuando se utilizan pruebas psicométricas validadas, corregidas por edad y nivel de escolaridad, la prevalencia de EHM oscila entre 33 y 86% de los pacientes cirróticos compensados. (1, 2, 3).

Recientemente, se están introduciendo nuevas herramientas para el diagnóstico de la EHM en la práctica clínica, como es la medición de la frecuencia crítica de parpadeo (CFF) mediante el Hepatonorm™ Analyzer (*R&R Medi-Business Freiburg GmbH, Freiburg, Germany*). (3) Las ventajas fundamentales del uso de esta nueva herramienta radican en su simplicidad, exactitud y seguridad para el diagnóstico de la EHM, y según los datos reportados en la literatura no es influenciado por la edad o nivel de escolaridad a diferencia de las pruebas psicométricas. (2,3) Por lo que realizar estudios en población mexicana de pruebas como PHES y CFF serán de utilidad en el diagnóstico de EHM para evitar la progresión a encefalopatía hepática manifiesta así como la mortalidad asociada.

MARCO TEÓRICO

El término encefalopatía se refiere a una reacción aguda del cerebro a agentes nocivos en ausencia de inflamación o deterioro de la función cerebral o su estructura. (1, 4). La encefalopatía hepática se define como alteraciones neuro-psiquiátricas observadas en pacientes que cursan con disfunción hepatocelular y/o cortocircuitos porto-sistémicos, posteriores a la exclusión de otras patologías neurológicas. La EHM no es perceptible para el médico al examen físico e interrogatorio habitual. Por esta razón el diagnóstico requiere la realización de pruebas especiales en sujetos que no aparentan alteraciones clínicas y que sin embargo pueden sufrir este desorden, contrario a los pacientes con encefalopatía clínicamente evidente, (6) La encefalopatía hepática en general se clasifica según la adaptación de Mullen publicada en 2007, la divide en 3 tipos, A, B Y C, donde esta última se divide en Episódica, Persistente y Mínima (Tabla 1) (7). Los datos clínicos utilizados en esta clasificación son alteración en la función motora: rigidez, desórdenes para articular palabras, temblor inducido por movimiento, movimientos diadoco-cinéticos retardados, movimientos coreoatetósicos, asterixis, hiper o hiporreflexia, y síntomas focales transitorios.(8)

TABLA 1. NOMENCLATURA PROPUESTA PARA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

Tipo de EH	Nomenclatura	Subcategoría	Subdivisiones
A	EH asociada con insuficiencia hepática aguda		
B	EH asociada con by pass porto-sistémico y no enfermedad intrínseca hepática		
C	EH asociada con cirrosis e hipertensión portal o shunts porto-sistémicos	<ul style="list-style-type: none"> EH episódica EH persistente EH Mínima 	<ul style="list-style-type: none"> Precipitada Espontánea Recurrente Leve Severa Tratamiento dependiente

1. PREVALENCIA E HISTORIA NATURAL DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA

En diferentes estudios (valoraciones psicométricas y electroencefalográficas) la prevalencia de EHM en pacientes con cirrosis es entre el 30 y 84%. (1, 2, 9)

El factor que determina la historia natural o progresión de la EHM se desconoce hasta la fecha. En un estudio hindú, dos grupos de pacientes cirróticos con y sin EHM fueron seguidos por un periodo de 8 meses para determinar el desenlace de la EHM (persistencia, resolución o recurrencia) o evolucionaba hacia EH. (9) Durante el período de seguimiento, se encontró que la función hepática valorada por puntaje de Child fue el determinante más importante de la historia natural de EHM. (10); los pacientes con mejor función hepática eran quienes presentaban menores episodios de EHM, con menor número de pruebas anormales, y dentro de este grupo de pacientes, solo uno desarrolló encefalopatía hepática manifiesta. (12) En contraste, aquellos pacientes con puntaje de Child ≥ 9 presentaron una prevalencia mayor de EHM, con una tasa mayor de pruebas anormales; la mayoría desarrolló encefalopatía hepática manifiesta, generalmente precipitada por una complicación asociada de la cirrosis. (7)

La encefalopatía hepática mínima parece ser un útil indicador de la reserva hepática (2). La relación con el desarrollo de encefalopatía hepática manifiesta parece estar asociada a la función hepática (según la clasificación de Child). Aquellos pacientes con una función hepática más deteriorada tendrán mayor probabilidad de desarrollar encefalopatía hepática manifiesta en el contexto de una complicación como pudiera ser el sangrado gastrointestinal, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea. Y se sabe que los pacientes que cursan con EHM tienen mayores probabilidades de desarrollar encefalopatía hepática manifiesta aún en ausencia de otras complicaciones. (1, 7,13)

2. DIAGNÓSTICO DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA

El diagnóstico de EHM ha sido un área de intensas investigaciones durante las últimas dos décadas. (7,14) Las pruebas diagnósticas empleadas para la detección de EHM incluyen valoraciones neuropsicológicas y electroencefalográficas. (7) La alteración más temprana en el estado mental puede ser detectada por las pruebas neuropsicológicas, que son influenciadas por la edad, educación, antecedentes socioculturales y repetición de las pruebas. (7, 9,14)

Para el diagnóstico debemos hacer énfasis en el examen y búsqueda de cambios sutiles en la vida diaria, como la presencia de cansancio; alteraciones en el ciclo sueño-vigilia; deterioro cognitivo, alteración del estado de alerta o de la función motora. (15); además de la capacidad de cooperación con el examinador, la velocidad con la que las tareas son completadas y el efecto sobre las actividades de la vida diaria. (1, 7, 9,16) El examen neurológico generalmente es normal, la exploración de la función de los nervios craneales es normal; sin embargo, la disartria e hipomimia (Pérdida de la mímica facial y del parpadeo) pueden estar presentes. Es necesario el examen minucioso para observar movimientos anormales como tremor o asterixis. (17) Las anormalidades sutiles pueden ser evidentes en el examen motor como son el incremento del tono muscular, reducción de la velocidad de respuesta o movimientos alternantes torpes, ataxia, e incremento en los reflejos tendinosos profundos, así como disminución de los reflejos posturales. (15, 17, 18) Ante la evidencia de una focalización, se deberá descartar otro diagnóstico. (9) Un examen neurológico exhaustivo que valore la conciencia, la orientación, función cognitiva, así como la función motora y sensitiva de forma conjunta con el conocimiento de los antecedentes del paciente son necesarios para llegar al diagnóstico de encefalopatía

hepática mínima. (19) Un punto importante es que deberá establecerse de forma previa la ausencia de enfermedades neurológicas asociadas. Por tal motivo es fundamental el desarrollo de pruebas neuropsicológicas para el diagnóstico de EHM. (7,9) Por lo tanto se han desarrollado numerosos estudios como son la aplicación de una batería de pruebas neuro psiquiátricas cortas (PHES) con énfasis en la detección de dominios frecuentemente anormales como la atención y desempeño psicomotor. Las pruebas comúnmente empleadas son: la prueba de símbolos y números, prueba de conexión numérica A y B, prueba de punteo seriado, prueba de línea quebrada. La aplicación repetitiva de la misma prueba es un factor a controlar por la probabilidad que el sujeto aprenda a resolver dicha prueba. (7, 9, 20)

Existen otras pruebas diagnósticas computarizadas que valoran diferentes funciones neuropsicológicas. La mayoría de las pruebas valoran la velocidad de procesamiento (tiempo de reacción) y la exactitud; sin embargo, varios dominios cognitivos pueden ser evaluados. La prueba de la frecuencia crítica de parpadeo (CFF) es una de estas pruebas, la cual recientemente ha sido propuesta como método diagnóstico de encefalopatía hepática mínima, dada su capacidad para valorar el grado de vigilia. (3, 9, 15)

La capacidad de discriminar la luz parpadeante se encuentra alterada en los pacientes con cirrosis aún en ausencia de encefalopatía hepática, lo anterior puede reflejar cambios en la función retiniana o bien cambios en el área cortical visual, los cuales pudieran estar relacionados con la presencia de encefalopatía hepática mínima; sin embargo, otras variables confusoras deberán considerarse. (9)

Otras pruebas para el diagnóstico de EHM son el electroencefalograma y los potenciales evocados (PE). La electrogénesis neuronal está influenciada por numerosos factores, incluyendo la presencia de toxinas circulantes, desbalance de electrolitos, y cambios en el sistema metabólico nutricional. (1, 7, 9) No es de sorprender, por lo tanto, que alteraciones en el electroencefalograma y los PE se detectan en pacientes con cirrosis que no

presentan alteraciones clínicas evidentes de encefalopatía hepática, en dichos pacientes la electroencefalografía puede mostrar difusión fronto-central de actividad alfa y beta, el ritmo alfa puede estar disminuído en frecuencia y puede ser inestable y distribuído en ondas aleatorias en el rango theta sobre ambos hemisferios; raramente anormalidad más severa comprenden una disminución difusa de la actividad electroencefalográfica de base en el rango delta. (19) El análisis EEG espectral ha mostrado un incremento en el poder relativo de la actividad theta o un decremento en la frecuencia media de dominio de las derivaciones posteriores en 15-39% de los pacientes con cirrosis que no tienen evidencia clínica de encefalopatía. (1) En estos casos, en ausencia de otras causas de las alteraciones observadas en el EEG, se asume que son secundarias a EHM, ya que estas se correlacionan fuertemente con los niveles plasmáticos de amonio y otros marcadores de disfunción hepática. (7, 9)

Los potenciales evocados representan la respuesta eléctrica que aumenta en relación con estímulos (PE exógenos) o bien a tareas cognitivas pasivas o activas (PE endógenos). Los PE visuales, respuesta acústica de tallo cerebral, y potenciales evocados somatosensoriales, han sido utilizados en el estudio de EHM. En estos pacientes se ha identificado un retraso en la conducción de estímulos a nivel de tallo cerebral con la utilización de potenciales evocados auditivos y de la conducción central utilizando PE somatosensoriales. (15) Sin embargo, estos cambios no son específicos, ya que condiciones como el consumo de alcohol, o la presencia de diabetes podrían condicionar variables confusas en pacientes con cirrosis. (16) Adicionalmente no se ha podido identificar una relación entre la conducción retardada a nivel del tallo cerebral y el grado de disfunción hepática o progreso crónico de la enfermedad hepática. (19)

Los PE endógenos en principio reflejan mejor la presencia de EHM ya que reflejan fenómenos cognitivos, más que estímulos de conducción. Los PE endógenos P300 ha sido estudiado en pacientes con cirrosis hepática y ausencia de evidencia clínica de

encefalopatía. (13) La amplitud de P300 se considera el reflejo de la cantidad de atención que el paciente dedica a una tarea, la latencia es considerada el reflejo de la velocidad para la clasificación de estímulos antes que se ha iniciado un mecanismo de selección de respuesta. (15) Saxena y cols mostraron que la onda P300 se encontró alterado en 20-80% de los pacientes cirróticos que tenían evidencia clínica de encefalopatía hepática. Ellos también demostraron en un estudio de seguimiento que los cambios en la latencia del P300 puede predecir la ocurrencia de encefalopatía hepática. (17)

Tabla 2. Métodos diagnósticos para la detección de Encefalopatía Hepática Mínima

Métodos	Ventajas	Desventajas	Que tan factible se puede aplicar en oficina
Asesoría neurofisiológica con exámenes seriados	Exámenes cronometrados con significado clínico ya establecido bien reconocido	Si se selecciona un gran número de exámenes se debe invertir mucho tiempo	Si
Examen neurofisiológico corto (PHES)	Alta sensibilidad con reconocimiento clínico	Acceso limitado, aún no tiene valores normales establecidos	Si
Exámenes neurofisiológicos (EEG, EEG espectral, potenciales evocados)	Exámenes objetivos, permiten ser reproducibles	Requiere equipo sofisticado, los datos son limitados	No
Exámenes computarizados (FCP, PCI, tiempos de reacción etc)	Son exámenes rápidos, fáciles de aplicar	Requiere pacientes funcionales, y familiarizados con computadoras. Aún se necesita estandarización en las diferentes poblaciones	Si

FCP, frecuencia crítica de parpadeo; EEG, electroencefalograma; PCI, prueba de control inhibitoria; PHES, Pruebas psicométricas para Encefalopatía.

Otras anomalías han sido descritas en pacientes con cirrosis aun en ausencia de evidencia clínica de encefalopatía hepática, las cuales pudieran reflejar el proceso de enfermedad y pudiesen tener utilidad diagnóstica como parte de una herramienta multidimensional de evaluación. (14)

3. REPERCUSIÓN EN CALIDAD DE VIDA

Son pocos los estudios que evalúan las consecuencias sociales y del comportamiento en pacientes con EHM, como son el efecto sobre conducir vehículos motorizados y cambios en la calidad de vida, así como el pronóstico de estos pacientes en relación con la selección para un trasplante hepático. (7)

Sería de esperarse que los impactos de la EHM sobre las actividades de la vida diaria afectaran el campo neuropsicológico principalmente. Dado el grado subclínico de la EHM, su efecto sobre actividades tales como: ir de compras, contestar el teléfono, tomar un transporte público; o bien actividades básicas de la vida diaria como: vestirse, higiene personal o comer, no se pueden anticipar. Sin embargo, el efecto de la EHM sobre la atención y ejecución de tareas que requieran destrezas psicomotoras pueden condicionar un impedimento para la realización de actividades tales como planear un viaje, hacer cuentas, desempeñar un trabajo o manejar un vehículo. (9)

4. TRATAMIENTO

El beneficio de tratar a los pacientes que cursen con EHM se desconoce. No existen datos en cuanto si el tratamiento de EHM mejora la calidad de vida o contribuirá a disminuir la latencia de desarrollar encefalopatía hepática manifiesta. (1) El amonio juega un papel clave en la fisiopatología de la encefalopatía hepática manifiesta. El amonio aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica e incrementa el índice metabólico cerebral, otras alteraciones incluyen la señalización cerebral glutamina/glutamato (detectados por espectroscopía) así como alteración en el flujo sanguíneo cerebral y metabolismo de la glucosa. (2,13)

La lactulosa disminuye el pH colónico como resultado de la producción de ácidos orgánicos por la fermentación bacteriana. El decremento en el pH origina un ambiente hostil para la flora productora de ureasa, con especies de *Klebsiella spp* y *Proteus spp* y condiciona el crecimiento de especies como lactobacilos y bifidobacterias, resultando lo anterior en la reducción de la producción de amonio en el lumen colónico. De forma adicional la acidificación del colon reduce la cantidad de amonio mediante difusión no-iónica. (2)

Sin embargo, la lactulosa tiene un sabor desagradable y puede condicionar flatulencia, diarrea, dolor abdominal y/o malabsorción intestinal, lo cual no contribuiría en mejorar la calidad de vida de los pacientes. Por lo tanto la lactulosa no sería una terapia óptima para la mayoría de los pacientes con EHM dado sus efectos adversos y costos, particularmente en terapias a largo plazo. (7)

Otros de los tratamientos propuestos son probióticos, se ha demostrado que disminuyen de forma significativa los niveles de amonio y endotoxemia, así como, disminución de áreas necróticas centrolobulillares y reacción inflamatoria hepática, normalización de la latencia de los potenciales auditivos de tallo cerebral y un decremento de la incidencia de EHM. Los probióticos podrían ser útiles en el tratamiento de la EHM mediante una disminución de la cantidad de amonio y toxinas en el flujo portal, reducción de la inflamación y estrés oxidativo en los hepatocitos condicionando un aumento de la aclaración hepática de amonio y otras toxinas. (2) Se ha documentado un aumento de microorganismos patógenos como *E.coli* y *Staphylococcus spp* en pacientes cirróticos con EHM, microorganismos que están involucrados en la producción de amonio. La suplementación simbiótica (fibra + probiótico) por un periodo de 30 días mostró una reducción de las cuentas de *E.coli* y *Staphylococcus spp*, con una disminución concomitante de los niveles de amonio en sangre. (2, 7)

Otras alternativas en el tratamiento de pacientes con EHM que han reportado mejoría en las pruebas neuropsicológicas es el uso de una dieta basada en proteínas de origen vegetal, aminoácidos de cadena ramificada. Estudios clínicos han evaluado el papel de L-ornitina L-aspartato (LOLA) en el tratamiento de EHM y no han mostrado eficacia, sin embargo, son estudios pequeños y de poco peso metodológico. (2) Un estudio reciente comparó la lactulosa, un probiótico y LOLA contra el no uso de tratamiento y mostró que LOLA es tan eficaz como la lactulosa o el probiótico para mejorar el rendimiento psicométrico y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Se requieren estudios más amplios para evaluar el papel de LOLA para el tratamiento de encefalopatía hepática mínima. (2, 9)

5. PRONÓSTICO

Los pacientes cirróticos con EHM desarrollan de forma más frecuente episodios de EH que aquellos con ausencia de EHM. En un estudio se mostró que la probabilidad de desarrollo de EH en un período de tres años fue de 56% en aquellos pacientes con EHM, comparado con un 8% de los pacientes con ausencia de EHM; sin embargo hasta la fecha se desconoce si el tratamiento de la EHM puede prevenir el desarrollo posterior de EH. (2,7) Es probable que la EHM sea un marcador de enfermedad hepática avanzada, ya que se asocia a una disminución en la supervivencia, especialmente en aquellos pacientes con altos niveles de amonio venoso posterior a una carga oral de glutamina. (12) Por esta razón la EHM se ha propuesto como un indicador de trasplante hepático. En general, la encefalopatía hepática, aun en su expresión mínima, representa un mal pronóstico, y el trasplante hepático debería ser considerado en su contexto. (1, 2)

JUSTIFICACIÓN

La importancia de diagnosticar la EHM radica en dos aspectos fundamentales. Por una parte, su presencia se relaciona con el desarrollo posterior de episodios de encefalopatía hepática, lo cual implica una menor supervivencia, así como una peor calidad de vida y un mayor riesgo de sufrir accidentes de tráfico o laborales. Por otro lado, la propia existencia de EHM también se ha asociado con un deterioro en la calidad de vida y una pérdida de la capacidad de conducir vehículos, así como a una peor calidad de vida y dificultad para el desarrollo de la actividad laboral habitual. Este efecto es independiente del provocado por la enfermedad de base y ha demostrado no estar relacionado con el estadio en el que se encuentre dicha enfermedad. El impacto de la EHM se produce en todo el espectro de actividades básicas de la vida diaria, pero sobre todo en aquellas relacionadas con la atención, la interacción social, el ocio y el trabajo.

Respecto a la vida laboral, el impacto de la EHM va a depender de las habilidades que sean requeridas para el desempeño del puesto de trabajo que ocupe el paciente. Lo que sí está demostrado, es que existe una mayor tasa de bajas laborales entre los pacientes con EHM, comparado con aquellos pacientes cirróticos sin EHM.

El beneficio de obtener los valores de normalidad de las pruebas psicométricas (PHES) en sujetos mexicanos sanos nos permitiría obtener un punto de corte de estas pruebas para diferenciar entre pacientes sanos y aquellos con datos de encefalopatía hepática mínima (EHM). La frecuencia crítica de parpadeo es una prueba ya bien estandarizada en población europea a partir de la cual se han obtenido valores de normalidad tomándolos como punto de corte para el diagnóstico o no de EHM. Debido a que no se han realizado mediciones con este equipo en población mexicana sana y dada la gran utilidad que brinda para el diagnóstico de EHM es que nosotros proponemos realizar esta prueba junto

con las pruebas psicométricas (PHES) para obtener los valores de normalidad de ambas pruebas en sujetos mexicanos sanos y en un futuro no muy lejano ya contando con los valores de normalidad de estas pruebas se puedan obtener tablas de normalidad para poderlas emplear en pacientes con enfermedad hepática aguda o crónica como es el caso de la cirrosis hepática.

OBJETIVO GENERAL

“Identificar los valores de normalidad de las pruebas psicométricas (PHES) y de la frecuencia crítica de parpadeo (CFF) en sujetos mexicanos sanos”.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Identificar los valores de normalidad de la prueba psicométrica de Símbolos y Números (**TSN**) en sujetos mexicanos sanos.
- II. Identificar los valores de normalidad de la prueba psicométrica de Conexión Numérica A (**TCN-A**) en sujetos mexicanos sanos.
- III. Identificar los valores de normalidad de la prueba psicométrica de Conexión Numérica B (**TCN-B**) en sujetos mexicanos sanos.
- IV. Identificar los valores de normalidad de la prueba psicométrica de Marcado Seriado (**TMS**) en sujetos mexicanos sanos.
- V. Identificar los valores de normalidad de la prueba psicométrica de Línea Quebrada (**TLQ**) en sujetos mexicanos sanos.
- VI. Identificar los valores de normalidad de la prueba de la frecuencia crítica de parpadeo (**CFF**) en sujetos mexicanos sanos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño:

Estudio prolectivo, transversal.

Criterios de inclusión:

- Sujetos aparentemente sanos de ambos géneros de 18 a 60 años
- Sujetos que no presentaran signos o síntomas de enfermedad hepática, insuficiencia cardíaca, renal o respiratoria ni trastornos neuro psiquiátricos o enfermedad grave de cualquier tipo.
- Alfabetas,

Criterios de exclusión:

- Sujetos con datos clínicos agudos o crónicos de alguna enfermedad.
- Sujetos con evidencia clínica de encefalopatía hepática.
- Sujetos que obtuvieran una puntuación ≤ 13 en la prueba de mini-mental.
- Sujetos con consumo mayor de 50gr de alcohol al día, así como el uso de sustancias prohibidas y/o medicamentos que pudieran alterar o tengan acción sobre el sistema nervioso central.
- Sujetos con alteraciones visuales no corregibles, psiquiátricos o trastornos motores que condicionen o limiten la realización de las pruebas.
- Sujetos analfabetas.

Criterios de eliminación:

-  Sujetos que por cualquier motivo tuvieron que suspender la entrevista.

👉 Sujetos que no completaron la realización de ambas pruebas.

Variables y Unidades de Medida:

1. Folio (numérico y consecutivo).
2. Nombre completo. (Cualitativa).
3. Género. (Masculino o Femenino) M: 1 F: 0
4. Edad. (Numérico).
5. Escolaridad. (Numérico del 0 hasta más de 13).
6. Lugar de nacimiento. (Cualitativa).
7. Lugar de residencia. (Cualitativa).
8. Ocupación. (Cualitativa).
9. Antecedentes médicos como Diabetes mellitus, Hipertensión arterial sistémica, Cáncer, Tuberculosis. (Cualitativa); SI: 1 o NO: 0.
10. Antecedentes personales como Tabaquismo, Etilismo y especificar el uso de medicamentos. (Cuantitativa); SI: 1 o NO: 0.
11. Puntaje de prueba Mini-mental. (Cuantitativa)
12. Resultados de Pruebas PHES.
 - a. TSN: número de símbolos copiados correctamente en 90 segundos. (Cuantitativa).
 - b. TCN-A: número de segundos que tarda el sujeto en realizar la prueba. (Cuantitativa).
 - c. TCN-B: número de segundos que tarda el sujeto en realizar la prueba. (Cuantitativa).
 - d. TMS: número de segundos que tarda el sujeto en realizar la prueba. (Cuantitativa).

e. TLQ: número de segundos y errores que tarda el sujeto en realizar la prueba.
(Cuantitativa).

13. Resultado promedio de la prueba de la frecuencia crítica de parpadeo (CFF) en Hertz.
(Cuantitativa).

Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información.

A cada uno de los participantes, se les explicó detalladamente la dinámica de cada prueba, previa firma de un consentimiento informado. (Anexo 1). Se aplicó una historia clínica simplificada (anexo 2), en la que se interrogaba sobre antecedentes heredofamiliares de importancia, profesión, años de escolaridad, lugar de nacimiento, lugar de residencia, si era portador de enfermedades como hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus y otras no preguntadas. Se interrogaron antecedentes de tabaquismo y etilismo registrando cantidad en caso de ser positivo. Se interrogó el uso de medicamentos en general, nombre y cantidad en caso de ser positivo. De no contar con alguna contraindicación se procedió a realizar la prueba de minimental (anexo 3), ya estandarizada de la cual se obtiene un puntaje final, el máximo puntaje 30 puntos, el puntaje mínimo para continuar dentro del protocolo fue de 13 puntos.

INSTRUCCIONES PARA LA APLICACION DE LAS PRUEBAS DE PHES (ANEXO 4):

Las pruebas se aplicaron en una habitación con ambiente de tranquilidad, buena iluminación y sin distracciones para los participantes. Para la aplicación de las pruebas se les explicaron las instrucciones a cada uno de los participantes como a continuación se muestra:

Test de símbolos y números: Cada cuadrado muestra un número en la parte superior y un símbolo en la inferior. Cada símbolo conecta con un número. En la línea de ejercicios de abajo, en los primeros 5 cuadrados los símbolos que pertenecen a los números están ya rellenos. La prueba consiste en rellenar con símbolos los cuadrados vacíos, completando tantos símbolos como se pueda en 90 segundos, sin cometer errores ni saltarse ningún cuadro.

Test de conexión numérica A: En una hoja se exponen, dispersos por el papel, 25 círculos numerados desde el 1 hasta el 25. Se deberán unir los números en forma ascendente en el menor tiempo posible y sin cometer errores. En caso de equivocación, se interrumpirá inmediatamente al sujeto, éste corregirá el error y luego deberá continuar, sin parar el cronómetro. Se valora el tiempo (en segundos) necesario para completar la prueba.

Test 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 tarea consiste en conectar números y letras en forma consecutiva y alternándolos, en el menor tiempo posible y sin cometer errores. Al igual que en el TCN-A, si se detecta una equivocación el sujeto ha de rectificar sin que se detenga el cronómetro. Se valora el tiempo utilizado en completar la prueba.

Test del marcado seriado: En una hoja con 10 filas de círculos, el sujeto 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.

Test de la línea quebrada: En esta prueba la persona ha de dibujar una línea continua entre las 2 líneas dadas. Al hacerlo, no deberá tocar ni cruzar las líneas pintadas. Se valoran el número de errores y el tiempo (en segundos) requerido para completar la prueba.

Una vez realizadas las pruebas se registraron los resultados en una hoja concentradora para su ingreso a la base de datos.

INSTRUCCIONES PARA LA APLICACION DE FRECUENCIA CRÍTICA DE PARPADEO (por sus siglas en ingles CFF) (ANEXO 5)

Para la realización de la prueba CFF se les informó que es un estudio computarizado, el cual cuenta con los siguientes componentes: un control de mano, una pieza cefálica (visor) y Hepatonorm Analyzer; R&R Medi-Business Freiburg GmbH, Freiburg, Germany). La prueba consiste en que el sujeto pueda reconocer como imagen nítida la luz roja de una lámpara “LED” (Light-emitting diode) a una distancia virtual de 12 mm. La luz roja de estímulo está rodeada de una luz blanca constante de ambiente. El Analizador Hepatonorm genera estimulación de luz intrafoveal a través de impulsos de luz definidos que se generan con cierta longitud y claridad de onda con frecuencia decreciente, a partir de 60 Hz. La impresión de parpadeo no se percibe si se pasa la frecuencia de 50 a 60 Hz. Por lo que el analizador va bajando poco a poco la luz iniciada hasta que llegue aproximadamente a 20 a 25 Hz. El paciente usa el botón para señalar cuando la luz roja de estímulo empieza a “parpadear” y de esta manera se determina la frecuencia de parpadeo. La recomendación en esta prueba es realizar al menos 5 análisis con la finalidad de observar si el sujeto entendió la instrucción para posteriormente realizar 10 tomas en las cuales se registra el valor obtenido en Hz, y su promedio se registra en la hoja para su futuro ingreso a la base de datos. (ANEXO 5)

Definición del plan de procesamiento y presentación de la información:

Los resultados obtenidos de la historia clínica, minimal, PHES y CFF se capturaron en una base de datos en el programa de computación Excel versión 2003, tomando como base esta herramienta se copian los datos al programa SPSS versión número 18, en el cual se hizo el análisis estadístico, presentación de la información, obtención de cuadros y gráficos.

Análisis de datos y Métodos matemáticos para el análisis estadístico de los datos:

Se utilizó la correlación de Pearson, para valorar la asociación de las PHES y del CFF con las variables independientes (edad, género y escolaridad). La prueba de T student se utilizó para buscar la diferencia de medias de las PHES y el género. La prueba de ANOVA se utilizó para evaluar la diferencia de PHES por grupo de edad y escolaridad. En el análisis multivariado por regresión múltiple se valoró el comportamiento de las PHES ajustado por las variables independientes. A partir de estos análisis se obtuvieron graficas de correlación y tablas de comparación de variables dependientes e independientes.

RESULTADOS

En total se incluyeron a 350 sujetos, 175 mujeres (50%) y 175 hombres (50%), a los cuales se les aplicaron las cinco pruebas psicométricas (PHES) previa hoja de consentimiento informado, historia clínica y mini mental.

La media de edad fue de 36 ± 12.5 (hombres 36.04 ± 12.34 vs. mujeres 36.03 ± 12.7). La escolaridad media fue de 12.3 años ± 4.5 . En la prueba de minimental se obtuvo una media global de 28.96 ± 1.36 . En las PHES se obtuvo lo siguiente: TNS obtuvo una media global de 46.90 ± 12.72 ; TCN-A obtuvo una media global de 41.65 ± 17.06 ; TCN-B obtuvo una media global de 91.09 ± 48.25 ; TSM obtuvo una media global de 59.07 ± 15.95 ; TLQ obtuvo una media global de 96.58 ± 30 y finalmente en la prueba de CFF se obtuvo una media global de 39.64 ± 1.21 . Además se evaluaron los resultados de las pruebas PHES por rango de edad y grado de escolaridad de forma independiente obteniendo los siguientes resultados: (Tabla III)

Los resultados de la prueba de TNS es el número de símbolos correctos realizados; el resto de las pruebas (TCN-A, TCN-B, TMS, TLQ) se expresan en segundos. Los resultados que de la prueba CFF se expresan en Hz.

En la prueba de Números y Símbolos (TNS) el puntaje medio general fue de 46.9 ± 12.7 . Sólo 67 sujetos (19.1%) tenían de 1 a 6 años de escolaridad, 127 sujetos (36.28%) tenían de 7 a 12 años de escolaridad y 155 sujetos (44.28%) más de 12 años de escolaridad.

El grupo de < 6 años de escolaridad obtuvo una media de $32. \pm 8.6$. En el rango entre 18-30 años, fueron 21 sujetos (31.34%) los cuales obtuvieron un puntaje medio de 32.90 ± 9.11 . Entre 31-45 años, fueron 18 sujetos (26.86%), con un puntaje medio de 30.61 ± 8.5 .

El grupo de mayor edad, 46-60 años fue integrado por 28 sujetos (41.79%), quienes obtuvieron un puntaje medio de 27.71 ± 6.0 .

La media del grupo de 7 a 12 años de escolaridad fue de 46.0 ± 11.1 . Dentro del rango de 18-30 años, 47 sujetos (37%), obtuvieron un puntaje medio de 51.28 ± 10.2 . Fueron 38 sujetos (29.92%) entre las edades de 31-45 años con un puntaje medio de 42.50 ± 9.2 . El grupo de mayor edad 46-60 años fue integrado por 42 sujetos (33.07%) quienes obtuvieron un puntaje medio de 43.55 ± 12.14 . El grupo de > 12 años de escolaridad obtuvo una media de 54.9 ± 10.3 . En el rango de edades entre 18-30 años, hubo 91 sujetos (58.70%) con un puntaje medio de 56.77 ± 9.89 . Entre 31-45 años, fueron 28 sujetos (18.06%), los cuales obtuvieron un puntaje medio de 53.96 ± 12.31 . El grupo de mayor edad 46-60 años fue integrado por 36 sujetos (23.22%) quienes obtuvieron un puntaje medio de 50.83 ± 8.71 . (Tabla III).

En la prueba de Conexión Numérica A (TCN-A) el puntaje medio general fue de 41.65 ± 17.06 . De esta población, 67 sujetos (19.1%) correspondieron al rango de 1 a 6 años de escolaridad, 127 sujetos (36.28%) correspondieron al rango de edad de 7 a 12 años de escolaridad y 155 sujetos (44.28%) correspondieron al rango mayor a 12 años de escolaridad.

En el grupo de < 6 años de escolaridad 21 sujetos (31.34%) de edades entre 18-30 años obtuvieron un puntaje medio de 59.90 ± 15.89 . 18 sujetos (26.86%) de edades entre 31-45 años obtuvieron un puntaje medio de 67.89 ± 13.43 . El grupo de mayor edad 46-60 años fue integrado por 28 sujetos (41.79%) quienes obtuvieron un puntaje medio de 63.43 ± 13.43 . El grupo de 7 a 12 años de escolaridad obtuvo una media de 40.04 ± 12.76 . Entre 18-30 años hubo 47 sujetos (37%) con un puntaje medio de 40.23 ± 12.79 . Entre 31-45 años, los 38 sujetos (29.92%) obtuvieron un puntaje medio de 40.53 ± 14.85 . El grupo de mayor edad 46-60 años fue integrado por 42 sujetos (33.07%) quienes

obtuvieron un puntaje medio de 39.95 ± 12.18 . El grupo de > 12 años de escolaridad fue integrado por 155 sujetos quienes obtuvieron una media de 33.52 ± 12.24 . Los 91 sujetos (58.70%) de edades entre 18-30 años obtuvieron un puntaje medio de 31.20 ± 12.01 . Entre 31-45 años hubo 28 sujetos (18.06%) con un puntaje medio de 33.07 ± 9.77 . El grupo de mayor edad 46-60 años fue integrado por 36 sujetos (23.22%) quienes obtuvieron un puntaje medio de 39.11 ± 13.27 . (Tabla III)

En la prueba de Conexión Numérica B (TCN-B) el puntaje medio general obtenido fue de 91.09 ± 48.25 . Del grupo de 1 a 6 años de escolaridad hubo 67 sujetos (19.1%), 127 sujetos (36.28%) correspondieron al grupo de 7 a 12 años de escolaridad y 155 sujetos (44.28%) correspondieron al grupo mayor a 12 años de escolaridad.

En el grupo de < 6 años de escolaridad, 21 sujetos (31.34%) de edades entre 18-30 años obtuvieron un puntaje medio de 137.81 ± 32.67 . Entre 31-45 años, hubo 18 sujetos (26.86%) con un puntaje medio de 168.44 ± 53.49 . El grupo de mayor edad 46-60 años fue integrado por 28 sujetos (41.79%) quienes obtuvieron un puntaje medio de 170.89 ± 58.02 . El grupo de 7 a 12 años de escolaridad obtuvo una media de 93.83 ± 42.19 . Entre 18-30 años hubo 47 sujetos (37%) y obtuvieron un puntaje medio de 84.53 ± 31.02 . Entre 31-45 años hubo 38 sujetos (29.92%) y obtuvieron un puntaje medio de 96.24 ± 44.96 . El grupo de mayor edad 46-60 años fue integrado por 42 sujetos (33.07%) quienes obtuvieron un puntaje medio de 104.33 ± 49.23 . El grupo de > 12 años de escolaridad obtuvo una media de 62.29 ± 23.53 . Entre 18-30 años hubo 91 sujetos (58.70%) que obtuvo un puntaje medio de 61.16 ± 25.69 . Entre 31-45 años hubo 28 sujetos (18.06%) y obtuvieron un puntaje medio de 63.75 ± 16.46 . El grupo de mayor edad 46-60 años fue integrado por 36 sujetos (22.23%) quienes obtuvieron un puntaje medio de 62 ± 20.49 . (Tabla III)

Para la prueba de Marcado Seriado (TMS) el puntaje medio general fue de 59.07 ± 15.95 . En el grupo de 1 a 6 años de escolaridad, hubo 67 sujetos (19.1%), en el grupo de 7 a 12 años de escolaridad hubo 127 sujetos (36.28%), y 155 sujetos (44.28%) correspondieron al grupo de más de 12 años de escolaridad.

En el grupo de < 6 años de escolaridad, hubo 21 sujetos (31.34%) de edades entre 18-30 años los cuales obtuvieron un puntaje medio de 65.71 ± 8.71 . Entre 31-45 años hubo 18 sujetos (26.86%) con un puntaje medio de 72.33 ± 18.83 . El grupo de mayor edad 46-60 años fue integrado por 28 sujetos (41.79%) quienes obtuvieron un puntaje medio de 68.04 ± 8.99 . El grupo de 7 a 12 años de escolaridad obtuvo una media de puntaje de 61.58 ± 16.07 . En el grupo entre 18-30 años con 47 sujetos (37%) el puntaje medio fue de 60.78 ± 17.48 . Entre 31-45 años hubo 38 sujetos (29.92%) y obtuvieron un puntaje medio de 59.95 ± 13.59 . El grupo de mayor edad 46-60 años fue integrado por 42 sujetos (33.07%) quienes obtuvieron un puntaje medio de 64.14 ± 16.85 . El grupo de > 12 años de escolaridad fue integrado por 156 sujetos quienes obtuvieron una media de 52.99 ± 14.60 . El grupo entre 18-30 años con 91 sujetos (58.70%) obtuvo un puntaje medio de 49.98 ± 13.82 . El grupo de 31-45 años con 28 sujetos (18.06%) obtuvo un puntaje medio de 57.46 ± 17.37 . El grupo de mayor edad 46-60 años fue integrado por 36 sujetos (23.22%) quienes obtuvieron un puntaje medio de 56.69 ± 12.87 . (Tabla III)

La prueba de Línea Quebrada (TLQ) tuvo un puntaje medio general de 96.58 ± 30 . En el grupo de 1 a 6 años de escolaridad hubo 67 sujetos (19.1%); 127 sujetos (36.28%) en el grupo de 7 a 12 años de escolaridad y 155 sujetos (44.28%) del grupo de más de 12 años de escolaridad.

En el grupo de < 6 años de escolaridad, hubo 21 sujetos (31.34%) de edades entre 18-30 años con un puntaje medio de 120.48 ± 32.30 . Entre 31-45 años, hubo 18 sujetos (26.86%) con un puntaje medio de 121.56 ± 25.93 . El grupo de mayor edad 46-60 años

fue integrado por 28 sujetos (41.79%) quienes obtuvieron un puntaje medio de 130.39 ± 29.29 . El grupo de 7 a 12 años de escolaridad obtuvo una media de 94.88 ± 25.42 . Con 47 sujetos (37%) el grupo de edades entre 18-30 años obtuvo un puntaje medio de 94.31 ± 23.57 . Entre 31-45 años hubo 38 sujetos (29.92%) con un puntaje medio de 89.05 ± 20.70 . El grupo de mayor edad 46-60 años fue integrado por 42 sujetos (33.07%) quienes obtuvieron un puntaje medio de 102.07 ± 31.43 . El grupo de > 12 años de escolaridad obtuvo una media de 85.51 ± 25.18 . Entre 18-30 años hubo 91 sujetos (58.70%) con un puntaje medio de 79.41 ± 23.80 . En el grupo entre 31-45 años hubo 28 sujetos (18.06%) y obtuvieron un puntaje medio de 95.93 ± 25.97 . El grupo de mayor edad 46-60 años fue integrado por 36 sujetos (23.22%) quienes obtuvieron un puntaje medio de 92.39 ± 24.57 . (Tabla III)

En la prueba crítica de parpadeo (CFF) el puntaje medio general fue de 39.64 ± 1.21 . Sólo 67 sujetos (19.1%) tenían de 1 a 6 años de escolaridad, 127 sujetos (36.28%) tenían de 7 a 12 años de escolaridad y 155 sujetos (44.28%) más de 12 años de escolaridad.

El valor de corte obtenido en este estudio fue de 39.6. (Tabla III)

Al realizar la correlación edad con PHES (gráfica I) se determinó una asociación débil, con significancia estadística $p = < 0.001$. No existiendo asociación alguna entre la frecuencia crítica de parpadeo y la edad $p = 0.34$.

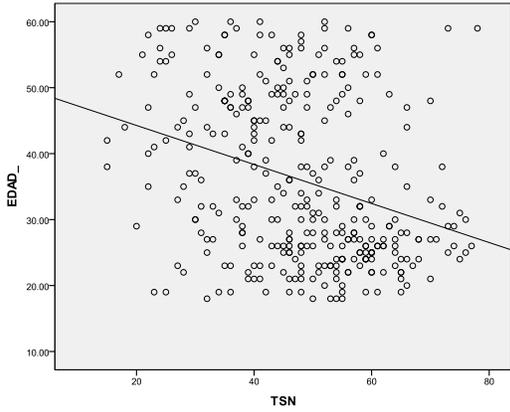
Al correlacionar la escolaridad con PHES (gráfica II) existe una asociación moderada entre ellas. $p < 0.001$. No existe asociación entre la frecuencia crítica de parpadeo y la escolaridad.

El resto de las variables no presentaron significancia estadística.

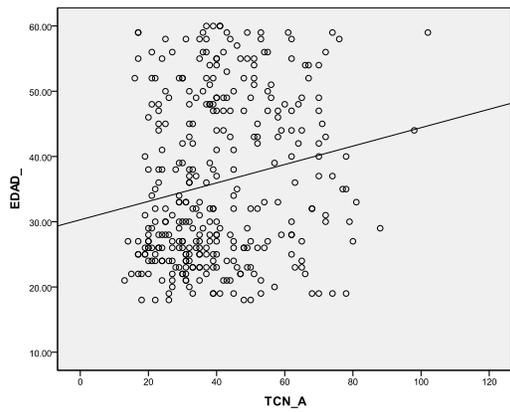
Al hacer el análisis del PHES por pruebas individuales, y por grupo de edad, se encontró que el grupo de 18-30 años tiene un mejor desempeño que los grupos de mayor edad,

con una diferencia marcada con valores significativos ($p < 0.05$). Sin embargo para la prueba CFF no hubo diferencia entre grupos.

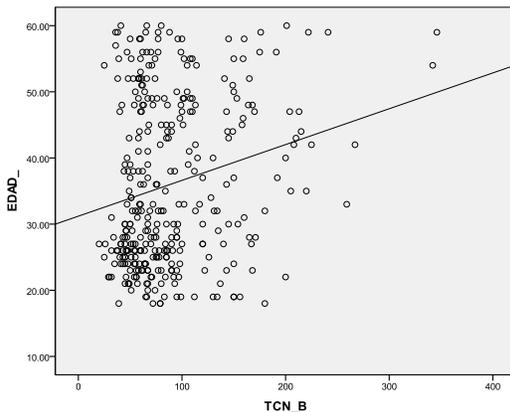
GRAFICA I. CORRELACIÓN DE PHES Y FLICKER CON EDAD.



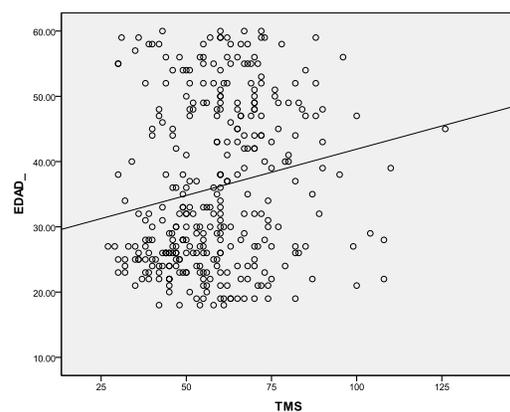
Correlación de Pearson: - 0.311 (p <.000)



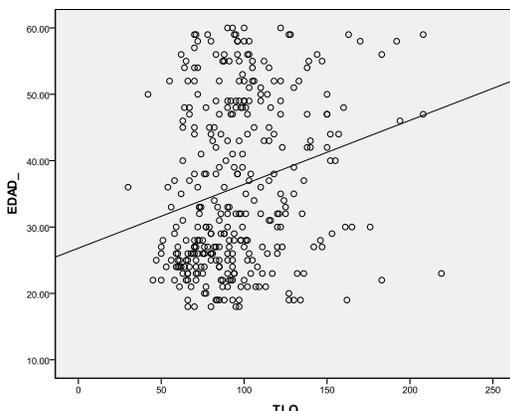
Correlación de Pearson: 0.187 (p <.001)



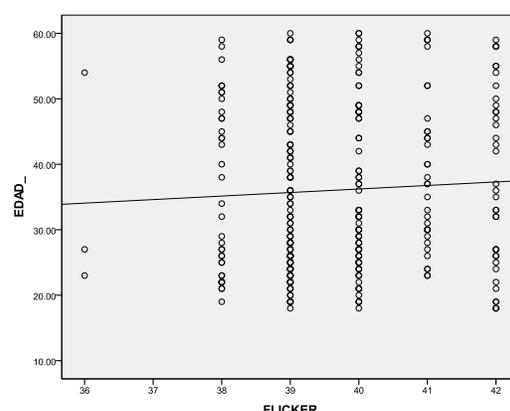
Correlación de Pearson: 0.217 (p <.000)



Correlación de Pearson: 0.182 (p <.001)

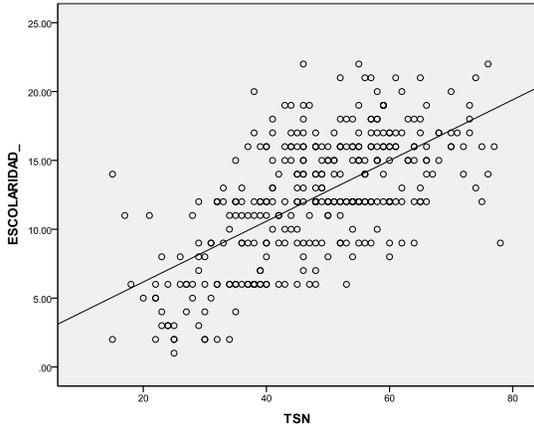


Correlación de Pearson: 0.232 (p <.001)

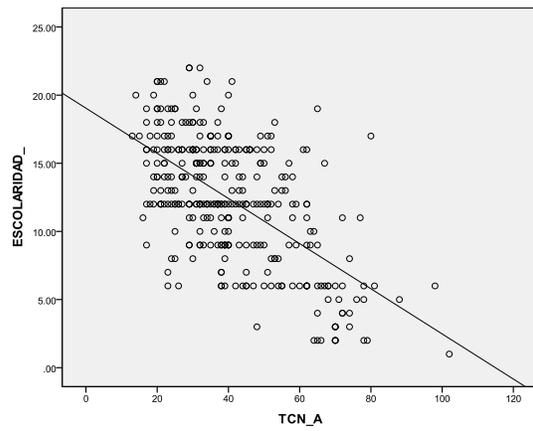


Correlación de Pearson: .052 p = 0.341

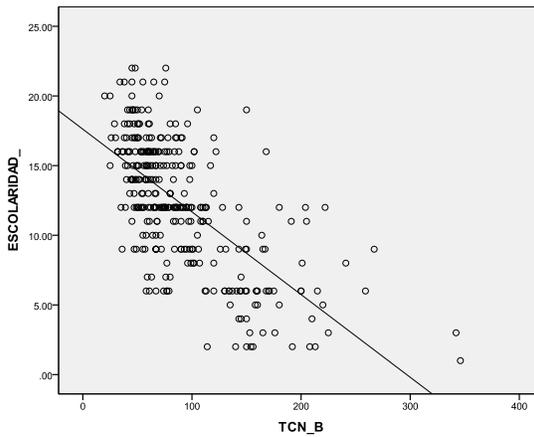
GRAFICA II. CORRELACIÓN DE PHES Y FLICKER CON ESCOLARIDAD.



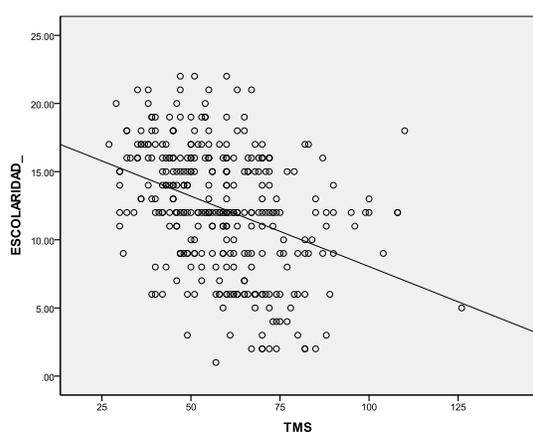
Correlación de Pearson: .635 ($p < 0.00$)



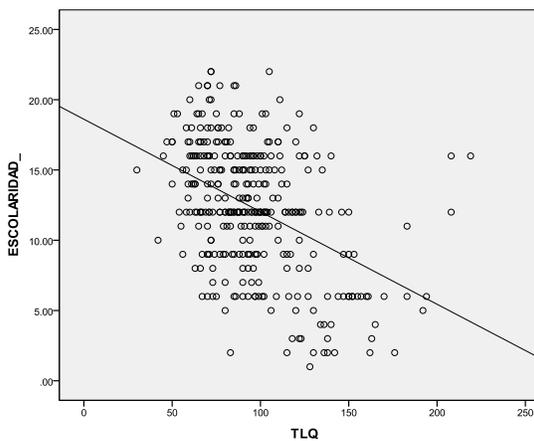
Correlación de Pearson: -.602 ($p < 0.000$)



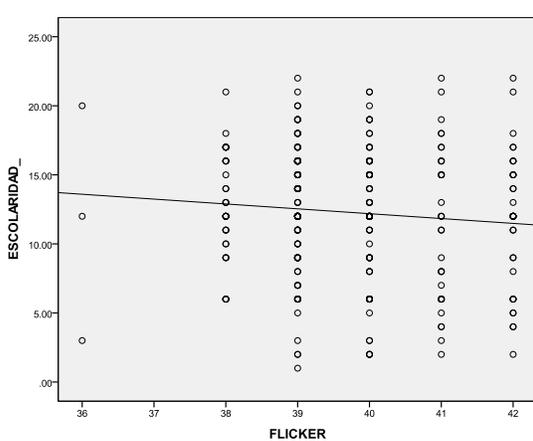
Correlación de Pearson: -.653 ($p < 0.000$)



Correlación de Pearson: -.364 ($p < 0.000$)



Correlación de Pearson: -.436 ($p < 0.000$)



Correlación de Pearson: -.093 ($p = .088$)

TABLA III. VALORES DE MEDIA Y 2DE DE PHES POR EDAD Y ESCOLARIDAD				
		EDAD		
ESCOLARIDAD	PRUEBA	18-30 AÑOS	31-45 AÑOS	46-60 AÑOS
< 6 AÑOS	* TSN	32.9 ± 9.1	30.6 ± 8.5	27.7 ± 6
	**TCN-A	59.9 ± 15.8	67.8 ± 13.4	63.4 ± 13.4
	**TCN-B	137.8 ± 32.6	168.4 ± 53.4	170.8 ± 58
	**TMS	65.7 ± 8.7	72.3 ± 18.8	68 ± 8.9
	**TLQ	120.4 ± 32.3	121.5 ± 25.9	130.3 ± 29.2
	***FLICKER	40.2 ± 1.2	40.1 ± 1.4	39.3 ± 1.2
7 - 12 AÑOS	TSN	51.2 ± 10.2	42.5 ± 9.2	43.5 ± 12.1
	TCN-A	40.2 ± 12.7	40.5 ± 14.8	39.9 ± 12.1
	TCN-B	84.5 ± 31	96.2 ± 44.9	104.3 ± 49.2
	TMS	60.7 ± 17.4	59.9 ± 13.5	64.1 ± 16.8
	TLQ	94.3 ± 23.5	89.0 ± 20.7	102 ± 31.4
	FLICKER	39.4 ± 1.2	39.8 ± 1.1	39.5 ± 1.1
> 12 AÑOS	TSN	56.7 ± 9.8	53.9 ± 12.3	50.8 ± 8.7
	TCN-A	31.2 ± 12	33.0 ± 9.7	39.1 ± 13.2
	TCN-B	61.1 ± 25.6	63.7 ± 16.4	62 ± 20.4
	TMS	49.9 ± 13.8	57.4 ± 17.3	56.6 ± 12.8
	TLQ	79.4 ± 23.8	95.9 ± 25.9	92.3 ± 25.5
	FLICKER	39.4 ± 1.1	39.5 ± .9	39.8 ± 1.3

TSN; símbolos y números, TCN-A; conexión numérica A, TCN-B; conexión numérica B, TSM; Marcado seriado, TLQ; línea quebrada.
 * número de símbolos realizados en 90 segundos.
 ** número en segundos.
 *** numero en Hertz.

TABLA IV: LAS ECUACIONES QUE DE ACUERDO A ESTA MUESTRA PREDICEN EL MODELO

$$\begin{aligned}
 \text{TSN} &= 34.25 + 1.72(\text{escolaridad}) - 0.211(\text{edad}) \\
 \text{TCN A} &= 63.09 - 2.13(\text{escolaridad}) + 0.106(\text{edad}) \\
 \text{TCN B} &= 160.69 - 6.98(\text{escolaridad}) + 0.405(\text{edad}) \\
 \text{TMS} &= 67.93 - 1.20(\text{escolaridad}) + 0.154(\text{edad}) \\
 \text{TLQ} &= 115 - 2.69(\text{escolaridad}) + 0.381(\text{edad})
 \end{aligned}$$

DISCUSIÓN

Investigar la existencia de EHM en los pacientes cirróticos es de gran importancia, ya que se relaciona con un deterioro de la calidad de vida, una menor capacidad para conducir automóviles, un riesgo aumentado de tener un episodio de encefalopatía hepática manifiesta y una menor supervivencia.

El diagnóstico de la EHM se ha basado en la realización de pruebas psicométricas y estudios neurofisiológicos. No existe consenso sobre los estándares a emplear, sin embargo desde el 2001 Weissenborn et al, demostraron la utilidad y fácil realización de las 5 pruebas aplicadas en este estudio. (6) Comparativamente con la literatura las pruebas en su mayoría fueron influidas en mayor o menor grado por la edad y nivel de escolaridad, sin embargo debe recordarse que la gran diversidad de nivel educativo en nuestro país obliga a validar estas pruebas por regiones. (6, 8) En otro estudio realizado en la Universidad de Padova, Italia, se emplearon éstas pruebas, complementando con estudios neurofisiológicos (EEG, PE, CFF, P300) encontrando que la edad y el grado de escolaridad fueron las variables más importantes, ya que los sujetos jóvenes y con alto grado educativo mantienen preservada la habilidad psicométrica a pesar de presentar hallazgos de disfunción encefálica sutil en el EEG. (8)

La población española preocupada por la detección de ésta enfermedad trató de utilizar las tablas de normalidad de éstas pruebas psicométricas ajustadas a población alemana e italiana, reportando resultados contradictorios ya que en los sujetos aparentemente sanos presentaban según los resultados de las pruebas datos compatibles con EHM. (6, 8) Fue entonces que Romero Gómez et al en el 2006 realizó un estudio multicéntrico enfocado a obtener las tablas de normalidad de éstas pruebas ajustadas por edad y grado de escolaridad. En México en el Instituto Nacional de Nutrición en el 2011 se realizó un

estudio con la finalidad de validar estas pruebas psicométricas (PHES) ajustadas por edad y grado de escolaridad en nuestra población, obteniendo valores de normalidad de acuerdo a su muestra. Una de las desventajas más representativas de estas pruebas es la necesidad de disponer por parte del paciente y del médico de al menos 30 minutos para su aplicación, así como la evaluación e introducción de resultados en una base de datos para su interpretación, lo que desanima al personal de salud a su aplicación durante una consulta de rutina.

La prueba de la frecuencia crítica de parpadeo es una prueba rápida, segura, reproducible y que no se altera con la edad y el grado de escolaridad, según lo reportado en artículos europeos en los cuales se estandarizó esta prueba tomando como punto de corte la detección del parpadeo a los 38 Hertz. En el continente Americano no existen artículos publicados en los cuales se estudie la frecuencia crítica de parpadeo en población mexicana o latinoamericana sana. Por tal motivo decidimos incluir esta prueba diagnóstica en nuestro estudio, por ser una prueba sencilla y rápida de aplicar y determinar valores de normalidad en nuestra muestra.

CONCLUSIÓN

Los resultados obtenidos en nuestro estudio son similares a los reportados en la literatura, las variables que afectan el resultados en las pruebas psicometricas (PHES) son edad y nivel de escolaridad. En nuestro estudio fue posible determinar las ecuaciones matemáticas para predecir su comportamiento y obtener los valores de normalidad en sujetos mexicanos sanos incluidos en esta muestra.

Los resultados en la prueba de CFF permiten concluir que es una prueba que no esta influenciada por edad, genero o nivel de escolaridad, que es sencilla y rapida, con valor de corte similar al reportado en la literatura.

BIBLIOGRAFIA

1. Javier Lizardi-Cervera MD, Paloma Almeda MD, Luis Guevara MD, Misael Uribe MD. Hepatic encephalopathy: A review. *Annals of Hepatology* 2003; 2(3) July-September 122-130.
2. Radha K Dhiman, Vivek A Saraswat, Barjesh K Sharma and cols. Minimal hepatic encephalopathy: Consensus statement of a working party of the Indian National Association for Study of the Liver. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 25 (2010) 1029–1041.
3. Praven Sharma, et al. Critical flicker frequency for diagnosis and assessment of recovery from minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* Vol 9, No 1, February 15, 2010.
4. Tarek I. Hassanein, Robin C. Hilsabeck, William Perry. *Introduction to the Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm (HESA)*. Published online: August 2007 Springer Science Business Media, LLC 2007.
5. Juan Cordoba M.D. and Beatriz Minguez M.D. Hepatic Encephalopathy. *Seminars in liver disease*, Volume 28, number 1, 2008.
6. Jover M, Hoyas E, Grande L, Romero Gomez M. Encefalopatía hepática mínima. *Rev Gastroenterol Mex*, Vol 74, Núm 1, Sevilla, 2009.
7. Manuel Romero Gómez, Juan Córdoba, Rodrigo Jover et al. Tablas de normalidad de la población española para los test psicométricos utilizados en el diagnóstico de la encefalopatía hepática mínima. *MedClin. Sevilla España* 127(7) 246-9. 2006.
8. Javier Lizardi-Cervera, MD, Paloma Almeda, MD, Luis Guevara, MD, Misael Uribe, MD. Hepatic encephalopathy: A review. *Annals of Hepatology* 2003; 2(3): July-September: 122-130.
9. Aldo Torre Delgadillo, Ignacio Guerrero Hernández, Misael Uribe. Encefalopatía hepática mínima; Características, diagnóstico e implicaciones clínicas. *Rev Gastroenterol Mex*, Vol. 71, Núm 1, 2006.
10. Sami Schiff, PhD. Detection of minimal hepatic encephalopathy. Dpt. Of Clinical and Experimental Medicine. University of Padova. Italy
11. Gerald Kircheis, Wolfgang E. Fleig, Roman Gortelmeyer Assessment of low-grade hepatic encephalopathy: A critical analysis; *J of Hep* 47 (2007) 642–650.
12. Schomerus H, Weissenborn K, Hamster W, Ruckert N, Hecker. *PSE Syndrome test manual*. H. Frankfurt: Swets Test Services; 1999.
13. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R. Hepatic encephalopathy—definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology.
14. Ortiz M, Córdoba J, Jacas C, Flavia M, Esteban R, Guardia J. Neuropsychological abnormalities in cirrhosis includes learning impairment. *J Hepatol* 2006; 44:104–110.
15. Manuel Romero Gómez, Juan Córdoba, Rodrigo Jover, Juan A del Olmo, et al. Value of the Critical Flicker Frequency in Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy. *Hepatology*, April 2007.
16. Meixueiro Daza A, Duarte Rojo A, Uribe Esquivel M, Torre Delgadillo A. *Semana Nacional de Gastroenterología. Trabajos libres*. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubiran”. 2008.
17. Weissenborn K, Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *Blei AT*. Vienna, 1998. *Hepatology* 2002, 35:716–721.

18. Ewa Wunsch, Barbara Szymanik, Michał Post and cols. Minimal hepatic encephalopathy does not impair health-related quality of life in patients with cirrhosis: a prospective study. *Liver International* 2011.
19. Stephen M. Riordan, M.D. and Roger Williams M.D. Treatment of hepatic encephalopathy. *The New England Journal of Medicine*. August 14, 1997
20. Sara Montagnese et al. Different biochemical correlates for different neuropsychiatric abnormalities in patients with cirrhosis. *Liver failure/Cirrhosis/Portal hypertension. Hepatology*, Vol. 53, No. 2, 2011.
21. María Claudia Carrillo, Sonia Bermúdez Muñoz, Aníbal J. Morillo. Hepatic encephalopathy. Imaging Findings. *Rev Colomb Radiol*. 2007; 18(4):2247-53.
22. Andrés Duarte-Rojo, José Estradas, Aldo Torre. Validation of the Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) for Identifying Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy. *Dig Dis Sci* (2011) 56:3014–3023.

ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO



“VALORES DE NORMALIDAD DE LAS PRUEBAS PSICOMÉTRICAS (PHES) Y DE LA FRECUENCIA CRÍTICA DE PARPADEO (CFF) EN SUJETOS MEXICANOS SANOS”.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

Lugar _____ Fecha _____ Hora _____
Servicio _____ Paciente _____

A usted se le ha invitado a participar en un estudio de investigación médica, el cual tiene como objetivo la “Identificación de los valores de normalidad de las pruebas psicométricas (PHES) y de la frecuencia crítica de parpadeo en sujetos mexicanos sanos”. Durante la entrevista se le realizará una historia clínica básica con el fin de informarnos de sus antecedentes médicos. Posteriormente se le aplicarán las pruebas psicométricas de PHES impresas en papel, se pueden contestar con pluma, se le explicará con precisión las instrucciones de llenado, la duración promedio es de 20 minutos aproximados. Consisten en el copiado de símbolos y números; la conexión de círculos con números consecutivos; conexión de círculos de acuerdo al número y letra consecutivos y el trazo de una línea continua. Posteriormente se realizará la prueba crítica de parpadeo, la cual consta de colocar un visor que cubre la totalidad de sus ojos, se ajusta con una banda elástica y con su mano dominante sujetará un botón que tendrá que presionar cuando detecte el parpadeo de la luz, cuando inicie la prueba observará una pequeña luz roja rodeada por un área circular blanca, deberá ver directamente hacia la luz roja la cual en un inicio aparecerá como una luz roja constante y poco a poco empezará a parpadear, cuando identifique la luz parpadeante usted debe presionar el botón que tiene en su mano. Se realizarán varias pruebas hasta asegurarnos que usted comprendió las instrucciones. No se podrán otorgar ningún resultado arrojado de estas pruebas. Esto dará por concluido nuestro estudio, el cual no implica situación de riesgo para usted. Estas pruebas permitirán determinar valores normales en sujetos mexicanos sanos, para en un futuro poder utilizarlos como parámetro basal y poder identificar pacientes con una enfermedad llamada Encefalopatía Hepática Mínima para su diagnóstico y tratamiento temprano, evitando futuras complicaciones.

Con motivo de la invitación a participar de manera voluntaria en este estudio, el personal médico me ha explicado clara y ampliamente sobre la investigación a realizarse y sobre los procedimientos a practicarse en mi persona, de los beneficios esperados, probabilidad de éxito y fracaso, de sus riesgos y consecuencias, así también de las posibles consecuencias en caso de no efectuarse dichos procedimientos, el cual es con la finalidad de obtener valores de normalidad en sujetos mexicanos sanos. Con la información recibida, con el pleno conocimiento y con la libertad y posibilidad de decidir, otorgo mi consentimiento para que me sea realizado dicho procedimiento con plena confidencialidad de los resultados, firmo el presente documento con la libertad de cambiar mi decisión en cualquier momento.

Nombre y firma del paciente: _____

Nombre y firma del testigo _____

Nombre y firma del testigo _____

Nombre y firma del investigador _____

REVOCACIÓN:

Lugar _____ Fecha _____ Hora _____

Servicio _____ Paciente _____

Por motivo de _____ he decidido revocar mi consentimiento a partir de este momento y deseo que no me sea realizada la prueba médica señalada en este documento o en su caso las que falten de realizarse, no obstante de que se me ha informado de las posibles consecuencias sobre mi salud por esta decisión.

Nombre y firma del paciente _____

Nombre y firma de testigo _____

Nombre y firma de testigo _____

Nombre y firma del investigador _____

INVESTIGADOR: Dra. Miriam Gabriela Reyes Zermeño, Adscrita al Servicio de Gastroenterología, miriamgabriela@hotmail.com. Dr. Álvaro Uriegas de las Fuentes, Médico residente del servicio de Gastroenterología, alvarouriegas@hotmail.com. Teléfono Ext.: 52-00-50-03 14253. Dr. Abel Archundia García - Presidente del Comité de Ética. Teléfono 52-00-50-03 Ext. 14629.

ANEXO 2: HISTORIA CLÍNICA



HISTORIA CLÍNICA

NOMBRE: _____ _____	EDAD: _____ ESCOLARIDAD: _____ FEM: _____ MASC: _____	FOLIO
OCUPACION: _____		

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES

DM _____ TB _____ CANCER _____ HTA _____

ANTECEDENTES NO PATOLÓGICOS

LN: _____ LR: _____

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

TAB: _____ ALCOHOL: _____ Cantidad: _____

DM2: _____ HTA: _____ IAM: _____ EVC: _____

MEDICAMENTOS: _____

OTRAS: _____

ANEXO 3: MINIMENTAL



MINI MENTAL

NOMBRE: _____

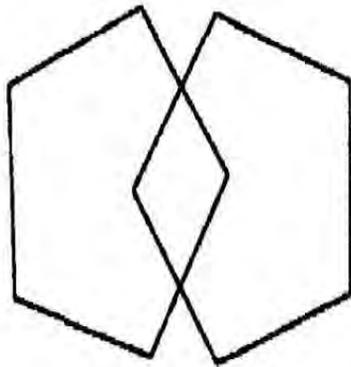
- 5 ____ ¿Qué fecha es hoy? (año, estación, mes, día, fecha completa).
- 5 ____ ¿En donde estamos? (piso, hospital, ciudad, estado, país).
- 3 ____ Nombre 3 objetos (1 por segundo) Pida al sujeto que los repita. (mesa, llave, limón)
- 5 ____ Que reste empezando en 100 de 7 en 7 (o deletrear la palabra MUNDO , al revés), hasta 5 respuestas.
- 3 ____ Pregunte por los 3 objetos aprendidos.
- 2 ____ Muestre un lápiz y un reloj y pida que los identifique.
- 1 ____ Que repita la frase "ni si , ni no, ni peros".
- 3 ____ Que cumpla la siguiente orden verbal: Tome una hoja de papel con su mano derecha, dóblela por la mitad y colóquela en el piso.
- 1 ____ Que lea la frase: "cierre los ojos".
- 1 ____ Que escriba una oración.
- 1 ____ Que copie un diseño gráfico (pentágonos cruzados):

Puntaje obtenido: _____

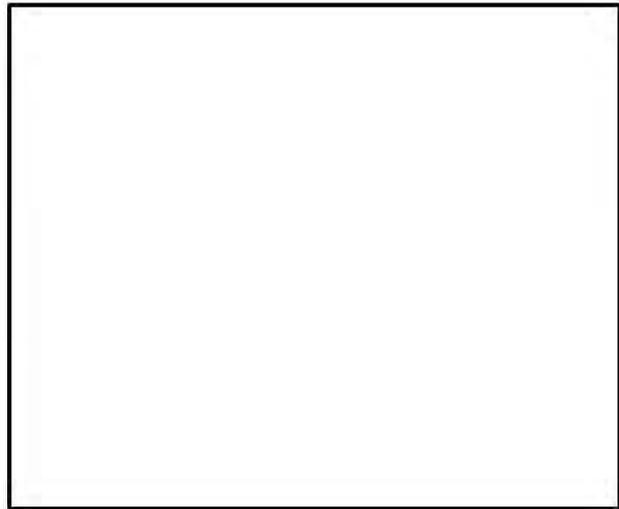
ANEXO 3: REVERSO DE MINIMENTAL

“CIERRE LOS OJOS”

FRASE:



DIBUJO



ANEXO 4: PRUEBA DE SÍMBOLOS Y NÚMEROS



PHES	TSN	Test de símbolos y números
Folio:	Score:	Nombre:

1	2	3	4	5	6	7	8	9
V	⊃	•	∧	X	⌊	⊃	•	⌊

2	1	3	1	4	2	1	3	5	3	2	1	4	2	1	3	1	2	4	1	
⊃	V	•	V	∧																

1	2	3	4	5	6	7	8	9
V	⊃	•	∧	X	⌊	⊃	•	⌊

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	

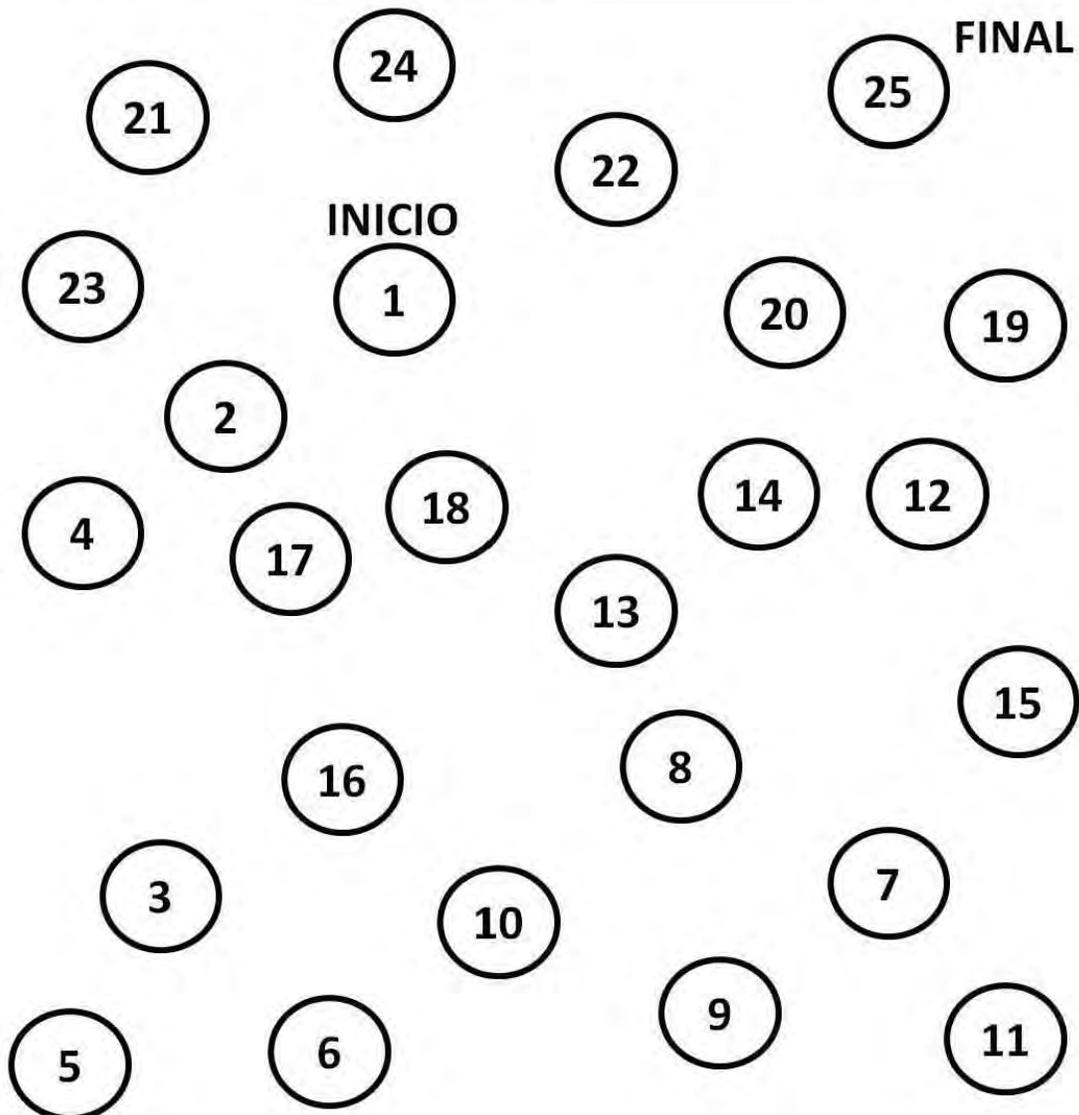
9	2	7	6	3	5	8	3	6	5	4	9	7	1	8	5	3	6	8	2	

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

ANEXO 4: PRUEBA CONEXIÓN NUMÉRICA "A"



PHES	TCN-A	Test de conexión numérica A
Folio:	Score:	Nombre:



ANEXO 4: PRUEBA DE CONEXIÓN NUMÉRICA “B”



PHES	TCN-B	Test de conexión numérica B
Folio:	Score:	Nombre:

FINAL

INICIO

1

6

13

F

L

8

G

E

9

2

7

C

A

5

H

i

3

B

12

K

11

4

D

10

J

ANEXO 4: PRUEBA DE MARCADO SERIADO



PHES	TMS	Test de marcado seriado
Folio:	Score:	Nombre:

<input type="radio"/>									
<input type="radio"/>									

<input type="radio"/>									
<input type="radio"/>									
<input type="radio"/>									
<input type="radio"/>									
<input type="radio"/>									
<input type="radio"/>									
<input type="radio"/>									
<input type="radio"/>									
<input type="radio"/>									
<input type="radio"/>									
<input type="radio"/>									

ANEXO 4: PRUEBA DE LÍNEA QUEBRADA



PHES	TLQ	Test de marcado seriado
Folio:	Score:	Nombre:



ANEXO 5: PRUEBA FRECUENCIA CRÍTICA DE PARPADEO

HEPAtonorm™-Analyzer Instructions for Use



R&R Medi-Business Freiburg GmbH

HEPAtonorm™ Analyzer

sponsored by **MERZ**