



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSTGRADO E
INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

**“CAMBIOS EN LA FRECUENCIA CRÍTICA DE PARPADEO
Y PHES (PSYCHOMETRIC HEPATIC ENCEPHALOPATHY
SCORE) EN ENCEFALOPATÍA MÍNIMA PRE Y POST
TRATAMIENTO CON L-ORNITINA L-ASPARTATO”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:

SALGADO PARRA ERIKA GUADALUPE

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN:
GASTROENTEROLOGÍA

ASESORES DE TESIS:
MARÍA XÓCHITL GARCÍA SAMPER
MAYRA GUADALUPE SANTIAGO ARANO

NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:
022.2017

AÑO:
Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2018



ISSSTE



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.

DR. DANIEL ANTONIO RODRÍGUEZ ARAIZA

COORDINADOR DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN

DRA. FLOR MARÍA DE GUADALUPE
ÁVILA FEMATT

JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA

DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO

JEFE DE INVESTIGACIÓN

DRA. MARÍA XÓCHITL GARCÍA SAMPER
PROFESOR TITULAR Y DIRECTOR DE TESIS

DRA. MAYRA GUADALUPE SANTIAGO ARANO
ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

A mi familia:

A mis padres, por su amor infinito, por confiar en mí, en mis decisiones. A mis hermanos, por creer en mi capacidad y brindarme siempre su apoyo y amor.

A la Dra. Ma. Xóchitl García Samper, por ser un ejemplo de vocación, bondad y amistad, por compartirme su experiencia, confiar en mí y brindarme la oportunidad de crecer como persona y como profesional.

A la Dra. Mayra Guadalupe Santiago Arano, por su apoyo, confianza y disposición para la realización de esta tesis.

Al Dr. Roberto Romero López, por su amistad y cariño durante tantos años, y por su apoyo invaluable para la realización de este proyecto.

INDICE

1. RESUMEN	6
2. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	7
3. ANTECEDENTES	7
4. JUSTIFICACIÓN	9
5. HIPOTESIS	10
6. OBJETIVOS	10
1. GENERAL	10
2. ESPECIFICOS	10
7. MATERIAL Y MÉTODOS	11
8. RESULTADOS	14
9. DISCUSIÓN	22
10. CONCLUSIONES	23
11. ANEXOS	24
1. Formatos de PHES	24
a. Test de símbolos y números	24
b. Test de conexión numérica –A	25
c. Test de conexión numérica –B	26
d. Puntos seriados	27
e. Línea quebrada	28
12. REFERENCIAS	29

1. RESUMEN

ANTECEDENTES: La encefalopatía hepática mínima (EHM) es un trastorno neurocognoscitivo que altera funciones subcorticales en pacientes con disfunción hepática o shunts portosistémicos en ausencia de otra condición médica que la explique, que pueden ser identificadas por pruebas neuropsicológicas o neurofisiológicas. Dentro de las pruebas para su detección se encuentran la frecuencia crítica de parpadeo (FCP o Flicker) y los test psicométricos (PHES, Psychometric Hepatic Encephalopathy Score, por sus siglas en inglés). La formulación de L- ornitina L-aspartato es una sustancia segura y tolerada que actúa en la detoxificación de amonio, útil en el tratamiento de pacientes con encefalopatía hepática manifiesta, pudiendo representar un papel importante en el tratamiento de la EHM.

OBJETIVO: Determinar los cambios en la FCP y en los PHES en pacientes con EHM pre y post tratamiento con L- ornitina L- aspartato.

MATERIAL Y MÉTODOS: estudio de Cohorte prospectivo, incluyendo a pacientes con cirrosis hepática del H. R. Lic. Adolfo López Mateos. Se determinó la presencia de EHM con la aplicación de tests psicométricos PHES y medición de la FCP mediante el dispositivo Hepatonorm™ Analyzer. Los pacientes fueron evaluados de forma rutinaria y tratados de acuerdo a guías internacionales en el manejo de la cirrosis hepática. Se consignó historial clínico y determinaciones bioquímicas para escala de Child Pugh y MELD. Se administró L-ornitina L-aspartato en granulado vía oral a una dosis de 9 gr al día fraccionadas en 3 tomas, además de medidas higiénico dietéticas estándar. Se realizó una prueba inicial previo al inicio de la ingesta y un seguimiento a 30 días posterior a al inicio. Los pacientes que cumplieron criterios para EHM fueron definidos al presentar un puntaje ≥ -4 DE en los PHES y una FCP ≤ 39 Hz. Análisis estadístico a través de medidas de tendencia central y dispersión, prueba de t de Student, prueba de chi cuadrado (χ^2) y prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS: Se incluyeron 23 pacientes, edad promedio de 54 años (DE 8.8). El 60.9% de la población cumplió criterios para EHM al inicio del seguimiento. Tras el seguimiento a 30 días, en los pacientes con EHM se observó mejoría en la FCP en el 78.3 y PHES en el 30.4%, en ambos en el 26.1% con la administración de L-ornitina L-aspartato, resultando estadísticamente significativo; FCP, n (%), 13 (92.9), $p=0.034$; PHES, n (%) 7 (50.0), $p=0.01$; ambos, n (%) 6 (42.9), $p=0.022$. No se identificaron factores predictivos independientes que modificaran resultados.

CONCLUSIONES: Existe un cambio favorable en las pruebas de FCP y tests psicométricos PHES en pacientes con EHM tras la administración de L-ornitina L-aspartato en seguimiento a 30 días.

2. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.

Existe una alta prevalencia de enfermedades hepáticas crónicas y muestran una tendencia a incrementarse. Las enfermedades hepáticas crónicas son en estos momentos, la tercera causa de muerte en México. Un análisis realizado en el 2005 acerca de la tendencia de estos padecimientos en el país, concluyó con la previsión de que hacia el año 2050 existirán aproximadamente 1.5 millones de casos de hepatopatía crónica que serán susceptibles de padecer de encefalopatía hepática (EH)¹; la encefalopatía hepática mínima (EHM) forma parte del espectro de esta enfermedad, es una entidad reconocida y aceptada, la cual condiciona alteraciones neuro-psiquiátricas, que alteran la calidad de vida, con implicaciones en su empleo o seguridad pública, siendo más propensos a accidentes, teniendo un efecto deletero en su potencial socioeconómico². Actualmente esta entidad es sub-diagnosticada debido a que las herramientas clínicas utilizadas para su diagnóstico no están disponibles o reconocidas para la mayoría de los médicos, sin embargo se estima que su prevalencia oscila entre 15-20% en pacientes en estadio de Child Pugh A y entre 40-50% en pacientes con cirrosis en estadio Child Pugh B y C, y debido a que la población principalmente afectada se encuentra en edad productiva (35-55 años) esto puede condicionar una carga económica importante evidenciando la importancia de establecer su diagnóstico y tratamiento oportunamente.

3. ANTECEDENTES.

La EHM es un trastorno neurocognoscitivo con manifestaciones clínicas muy sutiles o subclínicas, el cual condiciona alteraciones subcorticales en: la atención, el aprendizaje, dis-ejecutivismo, velocidad de procesamiento, las cuales únicamente pueden ser identificadas mediante pruebas neuropsicológicas o neurofisiológicas, ésta se presenta en pacientes con disfunción hepática o shunts portosistémicos en la ausencia de otra condición médica que la explique³. En esta entidad el estado de conciencia no se altera y las alteraciones neurocognoscitivas a consecuencia de la misma no se encuentra clasificadas dentro del deterioro cognitivo (demencias). Se considera que la fisiopatología es la misma subyacente en la encefalopatía hepática pudiendo cursar con bajos grados de edema cerebral, alteraciones en los potenciales evocados y alteraciones en el patrón de actividad cerebral electroencefalográfico, el cual va a ser característico^{1,4}. La importancia de establecer el diagnóstico de EHM se asienta en el hecho de que estos pacientes tienen mayor riesgo de progresión a encefalopatía hepática clínicamente manifiesta, menor calidad de vida y mayor riesgo de accidentes laborales así como riesgo de progresión a encefalopatía hepática clínica^{5,6}.

Además, se ha podido demostrar una menor capacidad para conducir vehículos automotores, con mayor posibilidad de violaciones a las normas de tránsito, accidentes de tránsito y problemas de orientación o navegación. En ocasiones, la diferencia entre la encefalopatía de grado bajo (grado 1 de West Haven) y la encefalopatía hepática mínima puede ser difícil de establecer, sin embargo, se ha establecido que la prevalencia de encefalopatía hepática mínima oscila entre 15-20% en pacientes en estadio Child Pugh A y entre 40-50% en pacientes con cirrosis en estadio Child Pugh B y C cuando son evaluados con métodos diagnósticos apropiados^{1,7}. Aunque algunas publicaciones han informado una prevalencia hasta del 65%.

Se han desarrollado numerosos auxiliares diagnósticos con la intención de la detectar tempranamente esta entidad patológica, teniendo relevancia entre los mismos la frecuencia crítica de parpadeo (FCP) o Flicker y los test psicométricos (PHES, Psychometric Hepatic Encephalopathy Score, por sus siglas en inglés)^{1-3,8}.

La seguridad diagnóstica de la medición de la frecuencia crítica de parpadeo es del 83.3% comparado con los tests psicométricos como criterio diagnóstico. No obstante, la concordancia entre la FCP y los PHES no es absoluta y un tercio de pacientes presentan alteradas sólo una de las pruebas. Además, la FCP alterada predice de forma independiente el riesgo de encefalopatía hepática clínica y junto con la prueba de la sobrecarga oral de glutamina define el pronóstico y supervivencia de los pacientes cirróticos⁹. Asimismo, la FCP desciende conforme se agrava la encefalopatía hepática. El resultado no se influye por la edad o el nivel de instrucción y no presenta fenómeno de aprendizaje, considerándose normal un valor >39 Hz¹⁰. Además, su utilización en práctica clínica es simple y no requiere más de 5-10 minutos¹⁰⁻¹². Por todo ello, se ha propuesto como método diagnóstico de primera línea en la EHM, pudiéndose utilizar en lugar de los tests psicométricos.

Los tests psicométricos PHES han sido descritos como un método práctico para diagnosticar EHM ya que permite la evaluación enfocada de la función cognitiva del paciente con cirrosis y se aplica e interpreta fácilmente. Se encuentra validado por normas mexicanas con estandarizar de las mismas (PHES-Mex)^{1,13}. La puntuación de éstos incluye una batería de 5 pruebas psicométricas que se han encontrado útiles para el diagnóstico de EHM. Los PHES han sido recomendados como el estándar de oro en el diagnóstico de MHE debido a que: (1) cubre el espectro de aspectos cognitivos que se ven afectados en la encefalopatía hepática; (2) se dispone de datos normativos corregidos por la edad; y (3) es de bajo costo para su aplicación.¹⁴

Respecto a ambos estudios, se ha descrito que la FCP tiene la capacidad de distinguir entre pacientes con encefalopatía hepática manifiesta y sin encefalopatía hepática mínima o manifiesta hasta con una sensibilidad del 98% y especificidad del 94%, y en cuanto a los tests psicométricos PHES con una sensibilidad de 97% y especificidad de 100% en dicho rubro¹⁵. Por lo cual, la aplicación de éstas pruebas tiene alta relevancia diagnóstica.

A diferencia de la encefalopatía hepática manifiesta, existen pocos estudios aleatorizados, con números de casos pequeños en el tratamiento de EHM. Los tratamientos a base de lactulosa y rifaximina han sido los mejor investigados, demostrando un efecto positivo en las habilidades cognitivas, calidad de vida, y habilidad para conducir; sin demostrar mejoría en la capacidad de trabajo de los pacientes o el riesgo de caídas de los mismos¹⁶. Sin embargo, no existen pautas ni duración establecidas, ni una recomendación puntual en cuanto al enfoque terapéutico y en cuanto a la elección de la medicación y posología.

La formulación de L- ornitina L-aspartato es una sustancia segura y fácilmente tolerada, la cual actúa en la detoxificación de amonio en la hepatopatía crónica, encefalopatía hepática crónica y también en la EHM; ejerciendo su efecto terapéutico a través de la inducción de la síntesis de urea hepática, incrementando la producción de glutamina a nivel muscular y su regulación entre aminoácidos aromáticos ramificados¹⁶⁻¹⁷, se le ha atribuido también un potencial efecto “hepatoprotector” mediante la estabilización del equilibrio per-oxidante/antioxidante de los hepatocitos, cuando se administra a dosis de 3-18 gr al día vía oral. Por lo anterior pudiera representar una herramienta terapéutica relevante en el tratamiento de la EHM.

4. JUSTIFICACIÓN.

La encefalopatía hepática mínima, es una condición clínica que se caracteriza por la presencia de alteraciones neurofisiológicas, las cuales producen trastornos en la en la calidad de vida de los pacientes con hepatopatía crónica y que aumenta el riesgo al realizar tareas cotidianas, pudiendo resultar peligrosas (ejemplo conducir automóviles o maquinaria). Aproximadamente del 30 al 40% de los pacientes con cirrosis hepática la padecen. A considerarse una enfermedad prevalente y dada la importancia de la misma en la disminución de la calidad de vida de los pacientes, así como por modificar el pronóstico de su enfermedad, se requiere de herramientas diagnósticas útiles y fáciles de aplicar, con la intención de instaurar medidas terapéuticas para modificar la evolución de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes. La ornitina y el aspartato es una formulación que

actúa como sustratos en la conversión metabólica del amonio a urea y glutamina respectivamente, implicadas en la detoxificación de amonio, el cual tiene un papel patogénico consolidado y es piedra angular en el tratamiento de la encefalopatía hepática.

5. HIPÓTESIS.

Existen cambios en la frecuencia crítica de parpadeo y en los tests psicométricos PHES en pacientes con encefalopatía hepática mínima posterior a la administración de L-ornitina L- aspartato.

6. OBJETIVOS

a. OBJETIVO GENERAL.

Determinar los cambios en la frecuencia crítica de parpadeo y en los tests psicométricos PHES en pacientes con encefalopatía hepática mínima pre y post administración de L- ornitina L- aspartato oral.

b. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Evaluar los cambios en la FCP y test psicométricos PHES previo a la administración de L- ornitina L-aspartato oral en seguimiento a 30 días en el grupo de pacientes estudiados.
2. Evaluar los cambios en la FCP y test psicométricos PHES posterior a la administración de L- ornitina L-aspartato oral en seguimiento a 30 días en el grupo de pacientes estudiados.
3. Identificar si existe algún factor independiente predictor del desenlace en los cambios de FCP y tests psicométricos PHES.
4. Determinar utilidad de la administración de L-ornitina L- aspartato oral en pacientes con encefalopatía hepática mínima de acuerdo a los cambios encontrados en las pruebas de FCP y tests psicométricos PHES.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio tipo cohorte prospectiva, incluyendo a pacientes con cirrosis hepática, derechohabientes del H. R. Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE. Se incluyeron todos aquellos que contaban con las determinaciones bioquímicas para el cálculo de la escala Child Pugh y puntaje MELD en el período de enero 2016- enero 2018, previa información y firma de consentimiento informado (ver anexos). Se excluyeron aquellos portadores de derivaciones porto-sistémicas, tratados con drogas psicoactivas, con diagnóstico de síndrome hepato-pulmonar o hipertensión porto-pulmonar, intolerantes a la fructosa, con alteración visuales o en la visión de los colores, con Creatinina sérica $\geq 2,0$ mg/dL y que cursarán con descompensación aguda de la enfermedad. Se realizó un historial médico consignando datos clínicos, demográficos y bioquímicos.

Se realizó la medición de la FCP a través del dispositivo Hepatonorm™ Analyzer, Figura 1.



Figura 1. Hepatonorm™ Analyzer

Con el siguiente procedimiento: en una habitación en silencio, aislada y con luz tenue, se colocó el dispositivo en el campo visual del paciente, se observó luz parpadeante a una velocidad elevada (60Hz), disminuyendo progresivamente, se indicó al paciente pulsar el botón del dispositivo localizado en su mano dominante al notar el parpadeo del punto luminoso. Se realizaron 10 determinaciones y el promedio tomado como el valor absoluto. Se consideró normal un valor ≥ 39 Hz y compatible con EHM < 39 Hz.

Posteriormente se realizó una evaluación cognitiva a través de la batería de test psicométricos PHES; compuesta por 5 tests: test de símbolos y números, test de conexión numérica – A (TCN-A), test de conexión numérica – B (TCN-B), prueba del marcado seriado (puntos seriados) y prueba de la línea quebrada, realizadas impresas en papel blanco, tamaño carta, legibles, ejecutándose de la siguiente forma:

Test de símbolos y números (clave de números) (ver anexo a.)

Cada cuadro muestra un número en la parte superior y un símbolo en la inferior, correspondiendo un símbolo para cada número. Debiendo rellenar con símbolos los cuadros vacíos, completando tantos le sean posible en 90 segundos, evitando errores y sin saltarse los cuadros, al final de la prueba se contó el número de aciertos.

Prueba de conexión numérica – A (TCN-A) (ver anexo b.)

Se encuentran impresos de forma dispersa y aleatoria, 25 círculos, numerados del 1 al 25. Debiendo unir con una línea los números en serie numérica ascendente (1,2,3...etc.) en el menor tiempo posible, sin cometer errores, asegurándose de tocar el círculo precedente; en caso de error se interrumpió la prueba, se indicó el error y se reanudó la prueba sin suspender el cronometro. Se consignó al final el tiempo en segundos necesario para completar la prueba.

Test de conexión numérica – B (TCN – B) (ver anexo c.)

Se encuentran impresos 25 círculos, los cuales contienen 13 números (del 1 al 13) y 12 letras (de la A a la L). Debiendo conectar números y letras alternados siguiendo la serie numérica y alfabética en forma ascendente, en el menor tiempo posible, evitando errores. Si presentó algún error, se interrumpió, corrigió y reanudó la prueba. Se consignó el tiempo total en segundos que requirió para completar la prueba.

Prueba del marcado seriado (puntos seriados) (ver anexo d.)

Se encuentran impresas 10 filas de círculos, debiendo colocar un punto (puntear) en el centro de cada círculo, iniciando de izquierda a derecha, sin saltar círculos, completando la prueba en el menor tiempo posible. Se consignó el tiempo total requerido en segundos.

Prueba de la línea quebrada (ver anexo e.)

Se encuentran impresas 2 líneas continuas paralelas formando un recorrido, debiendo dibujar una línea continua entre las 2 líneas del recorrido hasta llegar al final, evitando tocar o cruzarlas. Se consignará el tiempo total que requirió para completarse en segundos y por cada error (toque o cruce) se sumó 1 segundo adicional al tiempo total.

Las pruebas se considerarán anormales cuando calificación de la prueba es +2 pruebas alteradas en -4 desviaciones estándar en comparación con el de los controles de la misma edad.

Los pacientes que resultaron con las alteraciones mencionadas en las pruebas de FCP y en los tests psicométricos PHES serán clasificados como portadores de EHM y aquellos que no la cumplieron tomados como grupo control. Se administró en los pacientes L-ornitina L-aspartato en granulado vía oral a una dosis de 9 gr al día, fraccionado en 3 dosis, durante 30 días, además de medidas higiénico dietéticas estándar. Todos los pacientes fueron tratados de acuerdo a guías internacionales en el manejo de la cirrosis hepática y de acuerdo al estadio de su enfermedad en la escala de Child Pugh. Posterior a dicho tiempo se realizarán nuevamente las pruebas de FCP y tests psicométricos PHES. Se incluyeron los conceptos éticos y normas técnicas emitidas por la Secretaría de Salud, Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud y disposiciones establecidas por el Comité de ética del ISSSTE y Comité de ética local. El estudio no incluyó radiaciones ionizantes, electromagnéticas, isótopos radiactivos, microorganismos patógenos o material biológico, así como otros procedimientos que representaran un riesgo para la salud.

Los datos obtenidos fueron procesados a través del programa estadístico IBM SPSS Statistics Base versión 22 y Stata SE versión 11.1.

El análisis estadístico descriptivo realizado incluye medidas de tendencia central y de dispersión, las variables categóricas expresadas como medida de frecuencia absoluta y relativa así como las variables lineales como media y desviación estándar (DE) o mediana y rangos intercuartiles (RIQ) según corresponda la distribución de frecuencias.

La estadística inferencial incluye el uso de pruebas de hipótesis para evaluar variables lineales fueron la prueba de t de Student para muestras relacionadas. Las variables categóricas fueron analizadas con la prueba de chi cuadrado (χ^2) y prueba exacta de Fisher. Las medidas de fuerza de asociación incluidas fueran las de una cohorte prospectiva, mediante la

estimación de razones de riesgo (RR), con intervalos de confianza del 95%, reducción del riesgo absoluto (RRA), reducción del riesgo relativo (RRR) y número necesario a tratar (NNT) utilizando las siguientes fórmulas:

$$\text{NNT}=100/\text{RRA}$$

Donde para la fórmula de NNT se calculó primero la RRA con la siguiente fórmula: $\text{RRA}=\text{Incidencia de los no expuestos} - \text{Incidencia de expuestos}$

$$\text{RRA}=[c/(c+d)-a/(a+b)]$$

Al aplicar la fórmula de NNT se tomó el numerados expesoado como porcentaje (%).

Para variables lineales se calculó el NNT obtenido del método de Furukawa.¹⁸

El error alfa ajustado menor de 5% a dos colas se consideró significativo.

8. RESULTADOS

Se incluyeron 23 pacientes, con edad promedio de 54 (DE 8.8 años).

El 60.9% (n=14) de la población estudiada cumplieron criterios para EHM al inicio del seguimiento.

La mediana de escolaridad fue de 12 años (RIQ 9-16).

El 87% de los pacientes estudiados correspondían al estadio A y el 13% al estadio B de la clasificación de Child Pugh. La mediana del puntaje MELD fue de 6 puntos (RIQ 6-8).

Las características clínico-demográficas se muestran por completo en la tabla 1.

Tabla 1. Características generales y demográficas n=23

Edad, media (DE)	54.6	(8.8)
Mujeres, n (%)	19	(82.6)
Hombres, n (%)	4	(17.4)
Escolaridad en años, mediana (RIQ)	12	(9-16)
Bilirrubina mg/dL, media (DE)	.95	(0.72)
Creatinina mg/dL, media (DE)	.73	(0.14)
TP segundos, media (DE)	13.4	(3.6)
INR, media (DE)	1.1	(0.2)
Albúmina g/L, media (DE)	4.1	(0.6)
Sodio mEq/L, media (DE)	141.3	(3.2)
Child Pugh A	20	(87.0)
Child Pugh B	3	(13.0)
Puntos de Child Pugh, mediana (RIQ)	5	(5 - 6)
Ascitis	5	(21.7)
Encefalopatía mínima, n (%)	14	(60.9)
Puntaje MELD, mediana (RIQ)	6.0	(6.0 - 8.0)
Puntaje Flicker, mediana (RIQ)	38.8	(34.6 - 42.0)
Score PHES, mediana (RIQ)	-1.0	(-3.0 - 0.0)

Se consignó la etiología de la cirrosis hepática, mostradas en la tabla 2.

Tabla 2. Etiología de la cirrosis		
	n	%
VHC	11	47.8
NASH*	4	17.4
Alcohol	3	13.0
CBP	3	13.0
HAI	1	4.3
HAI/CBP*	1	4.3

*NASH: esteatosis hepática no alcohólica, HAI: hepatitis autoinmune, CBP: colangitis biliar primaria

La etiología más frecuente de la cirrosis fue por virus de la hepatitis C en el 47% de los pacientes.

Tras el seguimiento en la totalidad de los pacientes analizados se observó mejoría en Flicker y el PHES, en el 78.3 y 30.4%. y en ambos instrumentos en el 26.1% tabla 3.

Tabla 3. Puntajes iniciales y cambios de Flicker y PHES.	
Puntaje Flicker inicial, n (%)	38.8 (34.6 - 42.0)
Puntaje Flicker 30 días, n (%)	42.9 (41.0 - 43.2)
Δ puntaje Flicker, mediana (RIQ)	2.00 (0.60 - 6.60)
Δ % Flicker, % mediana (RIQ)	5.13 (1.49 - 19.08)
Mejoría en Flicker, n (%)	18 (78.3)
PHES inicial DE, mediana (RIQ)	-1.0 (-3.0 - 0.0)
PHES 30 días DE, mediana (RIQ)	0.0 (-1.0 - 0.0)
PHES alterado inicial, n (%)	6 (26.1)
PHES alterado 30 días, n (%)	2 (8.7)
Δ PHES, DE mediana (RIQ)	0.0 (0.0 - 1.0)
Mejoría PHES 30 días, n (%)	7 (30.49)
Mejoría ambos instrumentos, n (%)	6 (26.1)

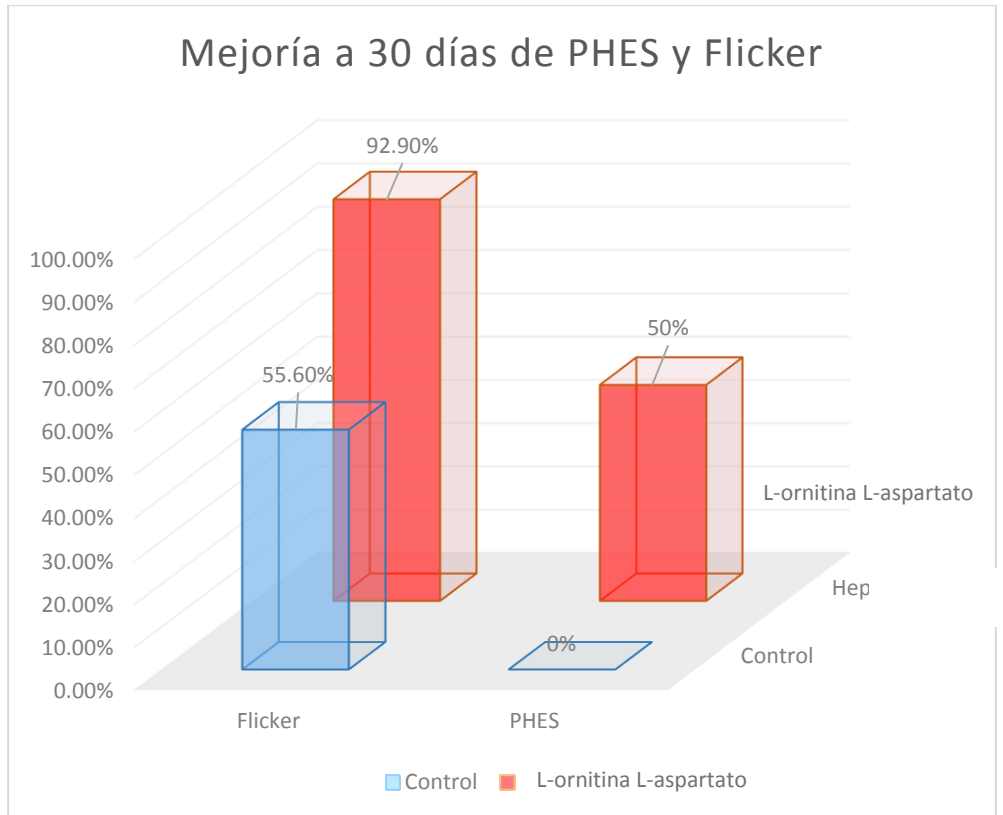
Todos los parámetros de cambio observaron mejoría en el grupo de L-ornitina L-aspartato comparado con los controles. El cambio en puntaje de FCP y porcentaje de cambio fueron mejores este grupo.

Los pacientes con L-ornitina L-aspartato además tuvieron mejoría significativa en las desviaciones estándar tras 30 días de tratamiento, gráfica 1.

El análisis multivariado no reveló factores predictivos independientes para la mejoría en puntaje de Flicker, PHES o ambos, los cuales se expresan en la tabla 4.

Tabla 4. Comparación entre grupos de acuerdo a la mejoría en FCP					
	Sin mejoría en FCP (n=5)		Con mejoría en FCP (n=18)		p
Mujeres, n (%)	4	(80.0)	15	(83.3)	0.86
Hombres, n (%)	1	(20.0)	3	(16.7)	0.86
Edad, mediana (RIQ)	48.8	(2.6)	56.2	(9.3)	0.067
Escolaridad, mediana (RIQ)	16.0	(12.0 - 17.0)	12.0	(9.0 - 15.0)	0.2
Bilirrubina, media (DE)	1.09	(1.10)	.91	(0.61)	0.88
Creatinina, media (DE)	.70	(0.07)	.74	(0.16)	0.57
TP, media (DE)	11.8	(0.4)	13.8	(4.0)	0.27
INR, media (DE)	1.0	(0.0)	1.1	(0.3)	0.138
Ascitis, n (%)	0	(0.0)	5	(27.8)	0.18
Child Pugh, mediana (RIQ)	5.0	(5.0 - 5.0)	5.0	(5.0 - 6.0)	0.74
Child Pugh A, n (%)	5	(100.0)	15	(83.3)	0.95
Child Pugh B, n (%)	0	(0.0)	3	(16.7)	0.95
Albúmina, media (DE)	4.4	(0.6)	4.1	(0.6)	0.34
Sodio, media (DE)	141.0	(1.4)	141.3	(3.5)	0.94
MELD puntos, mediana (RIQ)	6.0	(6.0 - 8.0)	6.5	(6.0 - 8.0)	0.77
Uso de L-ornitina L-aspartato	1	(20)	13	(72)	0.034

Gráfica 1. Mejoría a 30 días en pruebas de Frecuencia crítica de parpadeo (Flicker) y tests psicométricos PHES posterior a la administración de L-ornitina L-aspartato.



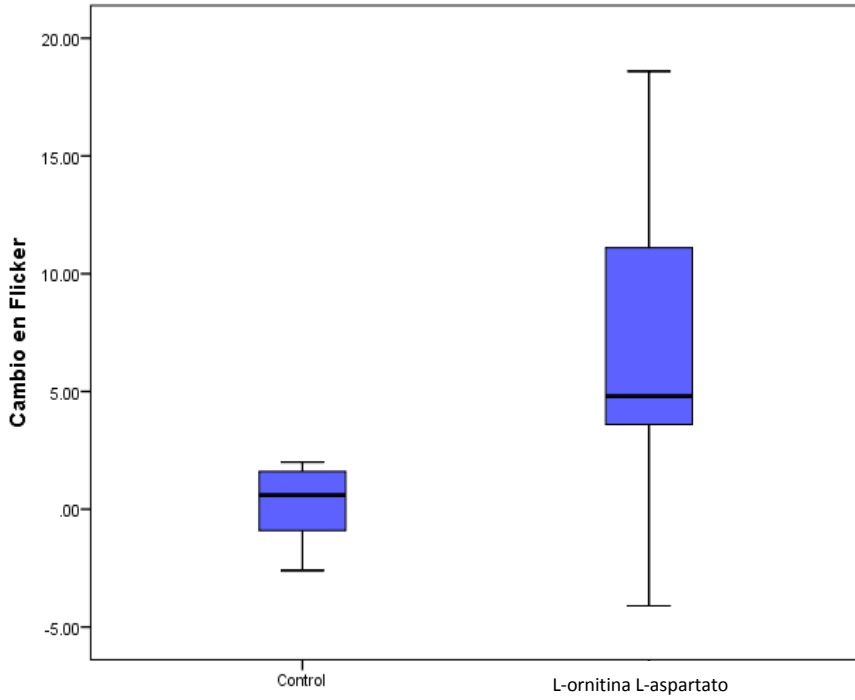
Al dividir los grupos de acuerdo a mejoría en el puntaje de FCP, la única variable con diferencias significativas fue el uso de L-ornitina Laspartato con un efecto protector para presentar mejorar el puntaje de FCP a los 30 días RR = 0.37 (IC 95% 0.02 - 0.72), tabla 5 y gráfica 2 y 3.

Tabla 5. Mejoría en pacientes tratados con L-ornitina L-aspartato vs controles

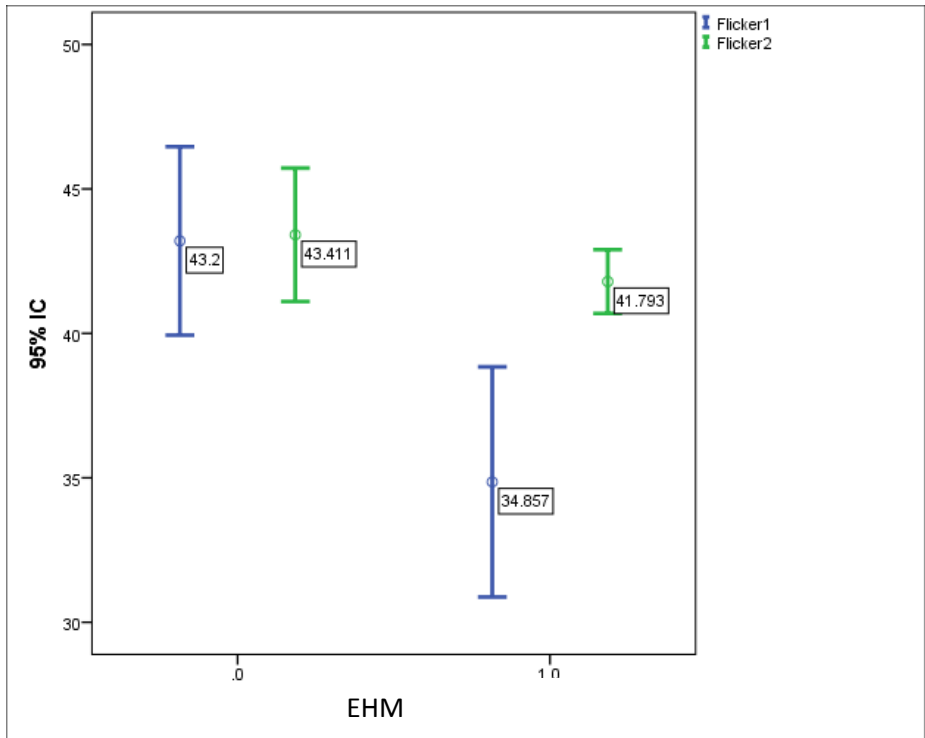
Puntajes	Controles (n=9)	L-ornitina L- aspartato (n=14)	p	RRR (%)	ARR (%)	NNT
Δ puntaje FCP, mediana (RIQ)	0.6 (-0.90 - 1.6)	4.8 (3.6 – 11.1)	0.02			1.011
Δ % FCP, % mediana (RIQ)	1.49 (-2.0 – 3.89)	12.55 (9.63 – 34.91)	0.02			1.011
Mejoría en FCP, n (%)	5 (55.6)	13 (92.9)	0.034	67	37.3	3
Δ PHES, DE mediana (RIQ)	0 (0-0)	0.5 (0-2)	0.046			-
Mejoría PHES 30 días, n (%)	0 (0.0)	7 (50.0)	0.01			-
Mejoría ambos instrumentos, n (%)	0 (0.0)	6 (42.9)	0.022			-

RRR: reducción del riesgo relativo, ARR: reducción de riesgo absoluto.

Gráfica 2. Cambios en la Frecuencia crítica de parpadeo (Flicker) post administración de L-ornitina L-aspartato.



Gráfica 3. Cambios en la Frecuencia crítica de parpadeo (Flicker) en pacientes con Encefalopatía hepática mínima pre y post administración de L-ornitina L-aspartato.



9. DISCUSIÓN

En nuestro estudio se apreció la utilidad diagnóstica de las pruebas de medición de la FCP y de la aplicación de los test psicométricos PHES, tanto como para abordaje inicial como para la evaluación de resultados de medidas terapéuticas instauradas, en éste caso la utilidad de la administración de L-ornitina L-aspartato en granulado oral, el cual ha resultado ser un fármaco seguro y bien tolerado

Se apreció un cambio más evidente en cuanto a la FCP con respecto a los test psicométricos PHES, probablemente a variaciones entre sensibilidad y especificidad de los mismo, documentando modificaciones más discretas en los tests psicométricos PHES posterior a la intervención farmacológica, sin embargo resultando de igual manera estadísticamente significativo. Dichas variaciones en sensibilidad y especificidad mencionadas, contribuyeron probablemente a que los pacientes cumplieran criterios para EHM en una u otra prueba o ambas.

La administración de L-ornitina l-aspartato en nuestra población, demostró un efecto protector sobre el desarrollo de EHM, debido a que los pacientes que incluso no cumplieron criterios diagnosticos compatibles con EHM en las pruebas, posterior a la intervención farmacológica obtuvieron mejores puntajes en la FCP y en los tests psicométricos PHES, alejándose de los valores considerados patológicos.

Se requiere un estudio más prolongado para poder determinar el tiempo de duración de administración del fármaco necesario, así como definir criterios para mantener o retirar su ingesta.

Aún se requiere mayor difusión y disponibilidad de ambos métodos diagnósticos, y quizás el estudio o implementación de otras que permitan un diagnóstico más práctico y accesible. A pesar de no considerarse rutinaria la búsqueda intencionada de la EHM en la población cirrótica en guías internacionales, consideramos de alta relevancia su identificación temprana para inicio de terapéutica y evitar o enlentecer el deterioro clínico y socioeconómico de los pacientes.

10. CONCLUSIONES

- Existe un cambio favorable en las pruebas de Frecuencia crítica de parpadeo y en los tests psicométricos PHES en pacientes con Encefalopatía hepática mínima tras la administración de L-ornitina L-aspartato en seguimiento a 30 días.
- El sexo, la edad, el estadio Child Pugh y el puntaje MELD no son factores independientes predictores de los cambios en la Frecuencia crítica de parpadeo y en los tests psicométricos PHES tras la administración de L-ornitina L-aspartato en nuestra población estudiada.
- La administración de L-ornitina L-aspartato a dosis a dosis de 9gr al día vía oral, mejora los resultados de los pacientes con cirrosis hepática sin encefalopatía hepática mínima en la prueba de medición de la Frecuencia crítica de parpadeo, pudiendo representar un efecto protector para su desarrollo.

11. ANEXOS

1. Formatos de PHES

a. Test de símbolos y números (Clave de números)

CLAVE DE NÚMEROS

1	2	3	4	5	6	7	8	9
A	C	∩	v	0	Γ	∩	∩	∩

2	1	3	1	4	2	1	3	5	3	2	1	4	2	1	3	1	2	4	1
C	A	∩	A	v															

1	2	3	4	5	6	7	8	9
A	C	∩	v	0	Γ	∩	∩	∩

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

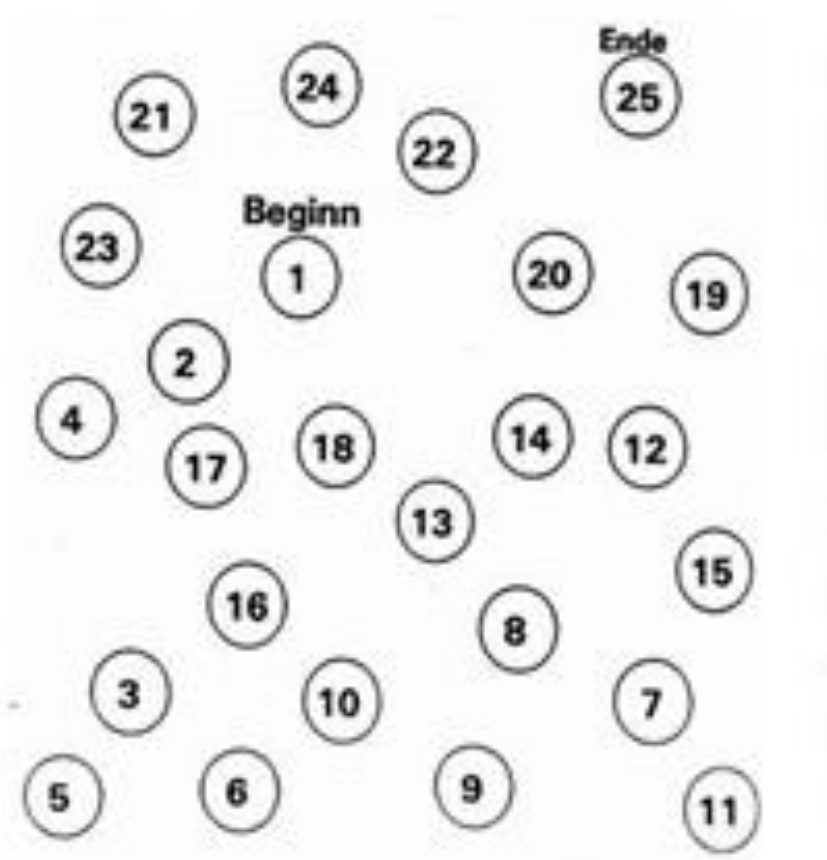
1	6	5	2	4	7	3	5	1	7	6	3	8	5	3	6	4	2	1	8

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

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

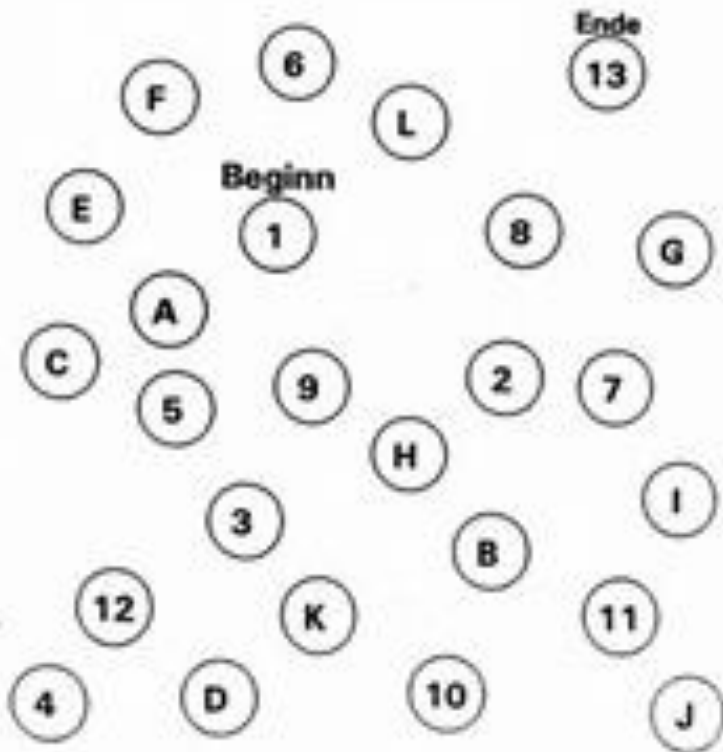
b. Test de conexión numérica -A

TCN A



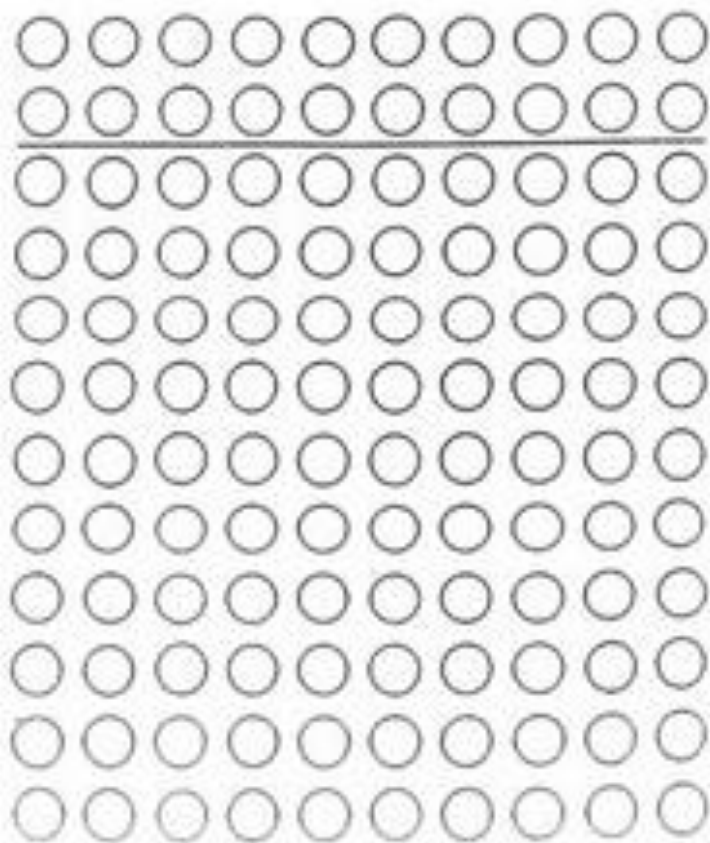
c. Test de conexión numérica –B

TCN B



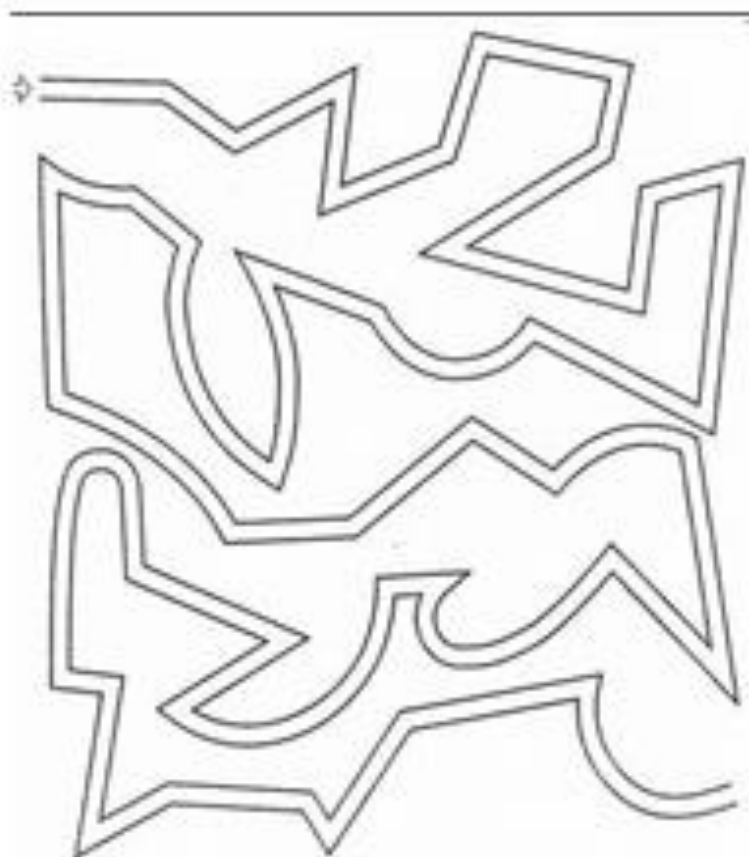
d. Puntos seriados

PUNTOS SERIADOS



e. Línea quebrada

LÍNEA QUEBRADA



12. REFERENCIAS

1. Cisneros Garza, Torre Delgadillo. (2009). Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la encefalopatía hepática. *Rev Gastroenterol Mex*, 74 (2), 161-163.
2. Andrés Duarte Rojo, José Estradas, Roberto Hernández Ramos, Sergio Ponce de León. (Jan 2011). Validation of the Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) for Identifying Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy. *Dig Dis Sci*, 56, 3014–3023.
3. Hendrik Vilstrup, Piero Amodio, Jasmohan Bajaj, et al. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by AASLD and EASL.
4. Cordoba J, Alonso J, Rovira A et al. The development of low-grade cerebral edema in cirrhosis is supported by the evolution of (1) H-magnetic resonance abnormalities after liver transplantation. *J Hepatol* 2001;35:598-604
5. Das A, Dhiman RK, Saraswat VA, Verma M, Naik SR. Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:531-5. 23.
6. Romero-Gomez M, Boza F, Garcia-Valdecasas MS, Garcia E, Aguilar-Reina J. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2718-23.
7. Groeneweg M, Moerland W, Quero JC et al. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2000;32:748-753.
8. Romero-Gomez M, Cordoba J, Jover R et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007;45:879-885
9. Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Critical flicker frequency: diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. 47 (*J Hepatol* 2007), pp. 67-73
10. Romero-Gomez M. Critical flicker frequency: it is time to break down barriers surrounding minimal hepatic encephalopathy. 47 (*J Hepatol* 2007), pp. 10-1.
11. Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Haussinger D. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *HEPATOLOGY* 2002;35:357-366.
12. Romero-Gomez M, Cordoba J, Jover R, del Olmo JA, Ramirez M, Rey R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *HEPATOLOGY* 2007;45:879-885.

13. Randolph C, Hilsabeck R, Kato A, et al. Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int.* 2009;29:629–635
14. Karin Weissenborn. (March 2015). Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 5(1), S54-S59.
15. Kircheis G, Hilger N, Häussinger D. (2014). Value of critical flicker frequency and psychometric hepatic encephalopathy score in diagnosis of low-grade hepatic encephalopathy.. *Gastroenterology*, 146(4), 961-9.
16. Tianzuo Zhan, Wolfgang Stremmel. (2012). The Diagnosis and Treatment of Minimal Hepatic Encephalopathy. *Dtsch Arztebl*, 109(10), 180-7.
17. Stauch S, Kircheis G, Adler G, Beckh K, Ditschuneit H, Gortelmeyer R, et al.: Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled doubleblind study. *J Hepatol* 1998; 28: 856–64.
18. Furukawa, T. A. Leucht, S. (2011). How to obtain NNT from cohen´s d: comparison of two methods. *PloS one*, 6, e19070.