



**Universidad Nacional Autónoma de México**  
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA

**Perfil Neuropsicológico de las Funciones Ejecutivas en pacientes con  
Cirrosis Hepática no alcohólica**

TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
MAESTRA EN PSICOLOGÍA

PRESENTA:

DANIELA RODRÍGUEZ RUIZ

DIRECTORA:  
DRA. ALICIA E. VÉLEZ GARCÍA  
FACULTAD DE PSICOLOGÍA

COMITÉ:  
DRA. GABRIELA OROZCO CALDERÓN  
FACULTAD DE PSICOLOGÍA  
DRA. BELINDA ISELA MARTÍNEZ SALDIVAR  
HOSPITAL GENERAL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA "DR.  
GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"  
DRA. MARÍA DOLORES RODRÍGUEZ ORTIZ  
FACULTAD DE PSICOLOGÍA  
DRA. MARÍA GUADALUPE GONZÁLEZ OSORNIO  
FACULTAD DE PSICOLOGÍA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX

DICIEMBRE 2020



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## Agradecimientos

Agradezco a cada integrante de mi familia por su afecto y enseñanzas de vida, y quienes indudablemente formaron parte de este proyecto:

A Tere, quien con su ejemplo me permitió incursionar en los caminos de la Psicología.

A mi madre, quien me ha acompañado e impulsado incondicionalmente.

A mis hermanos, por ser compañeros y ejemplo.

A mi abuelo, que me ha enseñado más de la vida que cualquier escuela.

A Sor Paty por su afecto, escucha y paciencia.

A Jorge, quien me ha motivado a continuar en la Psicología.

A Pablo, por su apoyo incondicional y por impulsarme a confiar más en mi.

A Vale, Camy, Mely y Romy, por su cariño y felicidad irradiada.

Agradezco también:

A Edgar Landa, por su cariño, sus enseñanzas y por motivarme siempre a continuar mi formación académica

A la Dra. Alicia Vélez y a la Dra. Belinda Martínez, por sus enseñanzas, por seguir de cerca mi trabajo y hacer posible este proyecto.

Finalmente, agradezco a la Dra. Gabriela Orozco, Dra. Dolores Rodríguez y Dra. Guadalupe Osornio, por su tiempo dedicado a mi trabajo.

# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b>	<b>5</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>7</b>
<b>CAPÍTULO I: NEUROPSICOLOGÍA DE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS</b>	<b>10</b>
DEFINICIÓN	10
COMPONENTES DEL FUNCIONAMIENTO EJECUTIVO	11
<i>Atención</i>	12
<i>Memoria</i>	12
<i>Metacognición</i>	13
<i>Control inhibitorio</i>	13
<i>Memoria de trabajo</i>	14
<i>Planeación</i>	15
<i>Toma de decisiones</i>	15
<i>Monitoreo</i>	15
<i>Flexibilidad cognitiva</i>	16
<i>Fluidez verbal</i>	16
EVALUACIÓN DE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS	16
<b>CAPÍTULO II: FUNCIONAMIENTO HEPÁTICO</b>	<b>21</b>
SÍNDROMES HEPÁTICOS CLÍNICOS	22
<i>Falla hepática</i>	23
<i>Hipertensión portal</i>	24
<i>Ictericia o Colestasis</i>	25
<i>Cirrosis</i>	25
ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA	28
<i>Mecanismos implicados en la encefalopatía hepática</i>	29
DIAGNÓSTICO Y NIVEL DE SEVERIDAD DE LA EH	32
<i>Diagnóstico diferencial</i>	32
<i>Clasificación de la Encefalopatía hepática</i>	33
EVALUACIÓN DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA	34
<i>EH Clínica.</i>	35
<i>EH mínima y subclínica.</i>	35
<b>CAPÍTULO III: ALTERACIONES COGNITIVAS EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA</b>	<b>37</b>
ALTERACIONES COGNITIVAS GENERALES EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA	37
PRUEBAS UTILIZADAS PARA EVALUAR EL FUNCIONAMIENTO NEUROPSICOLÓGICO EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA	44
<b>CAPÍTULO IV. MÉTODO</b>	<b>52</b>
JUSTIFICACIÓN	52
OBJETIVOS	53
<i>Objetivo general</i>	53
<i>Objetivos específicos</i>	53
VARIABLES	54
HIPÓTESIS	54
TIPO DE ESTUDIO	54
MUESTRA	54
<i>Criterios de inclusión</i>	54
<i>Criterios de exclusión</i>	55
<i>Criterios de eliminación</i>	55

INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN	55
<i>Historia Clínica</i>	55
<i>Batería de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales</i>	55
<i>Escala Child-Pugh</i>	56
<i>Model of End-Stage Liver Disease (MELD)</i>	57
<i>Inventario de Ansiedad de Beck (BAI)</i>	57
<i>Inventario de Depresión de Beck</i>	57
PROCEDIMIENTO	57
ANÁLISIS DE RESULTADOS	58
<b>CAPÍTULO V. RESULTADOS</b>	<b>60</b>
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	60
INVENTARIO DE DEPRESIÓN DE BECK	62
INVENTARIO DE ANSIEDAD DE BECK	62
BATERÍA DE FUNCIONES EJECUTIVAS Y LÓBULOS FRONTALES (BANFE)	63
ANÁLISIS POR ÁREA	64
<i>Corteza prefrontal anterior</i>	64
<i>Corteza prefrontal dorsolateral</i>	65
<i>Corteza Orbitofrontal y prefrontal-medial</i>	67
<i>Total Funciones Ejecutivas</i>	68
ANÁLISIS DE CORRELACIÓN	70
<i>Desempeño neuropsicológico y MELD</i>	70
<i>Desempeño neuropsicológico y tiempo de evolución de la enfermedad</i>	73
<i>Desempeño neuropsicológico y puntuaciones de Depresión</i>	78
<i>Desempeño neuropsicológico y puntuaciones de Ansiedad</i>	81
<b>CAPÍTULO VI. DISCUSIÓN</b>	<b>86</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>93</b>
<b>ALCANCES Y LIMITACIONES</b>	<b>94</b>
<b>REFERENCIAS</b>	<b>95</b>
<b>ANEXO 1</b>	<b>102</b>
<b>GLOSARIO</b>	<b>112</b>

## Resumen

Se ha descrito que la enfermedad hepática produce alteraciones cognitivas que reducen la calidad de vida de los pacientes. El grado máximo de alteración cognitiva resultante de la enfermedad hepática, es la encefalopatía hepática. Las alteraciones más comunes incluyen dificultades visoespaciales, en atención y memoria, velocidad de procesamiento, así como en funcionamiento ejecutivo.

A pesar de que existen hallazgos propios de la encefalopatía hepática, se ha identificado que los pacientes pueden presentar alteraciones cognitivas en ausencia de episodios de encefalopatía. Tras la cirugía de trasplante de hígado, se han observado mejoras en el desempeño cognitivo, no obstante, existe evidencia de que algunas alteraciones pueden permanecer.

Esto último evidencia la importancia de estudiar las alteraciones cognitivas en ausencia de encefalopatía hepática, con el objetivo de identificar si existe un deterioro neurocognitivo en etapas tempranas de la enfermedad.

El presente estudio evaluó el desempeño en tareas de funcionamiento ejecutivo en 10 pacientes con diagnóstico de enfermedad hepática no alcohólica, entre 26 y 64 años de edad. Para ello se utilizó la Batería de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales (BANFE) (Flores, Ostrosky y Lozano, 2012).

Los resultados describen un perfil de alteraciones cognitivas heterogéneas. Se encontraron alteraciones en el funcionamiento ejecutivo en tareas que dependen de regiones orbitomediales y dorsolaterales, independientemente de la edad de los pacientes y tiempo de evolución de la enfermedad. En contraste, no existen alteraciones en tareas que dependen del área prefrontal anterior. En conclusión, existen déficits heterogéneos en el funcionamiento ejecutivo de los pacientes con alteraciones hepáticas, en ausencia de encefalopatía hepática.

## Abstract

The scientific evidence describes that liver failure produces cognitive deficit which impact in the quality of life of patients. The most severe cognitive alteration due to liver failure is called hepatic encephalopathy. The most common neurocognitive alterations include deficits in visuospatial processes, memory and attention, speed processing, and executive functioning.

As part of the cognitive alterations, there is evidence of deficits in absence of hepatic encephalopathy. After liver transplant surgery, patients improve their performance in cognitive tests, even though some other cognitive functions still altered.

These findings are important to the extent of the present research in which we assessed executive functions in 10 patients with liver failure (non-alcoholic). The participants were between 26 to 64 years old. We used the *Batería de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales (BANFE)*, which is standardized in the Mexican population (Flores, Ostrosky & Lozano, 2012).

Results: there is evidence of deficits in executive functions depending on the orbitomedial prefrontal cortex and dorsolateral prefrontal cortex. On the other side, there are no cognitive impairments on tasks depending on the anterior prefrontal cortex.

## Introducción

La cirrosis hepática es considerada el estadio último de las enfermedades hepáticas crónicas. García, González y Moreno-Otero (2012) definen esta enfermedad como un síndrome anatomoclínico, que se desarrolla como una etapa final y a consecuencia de diversas enfermedades hepáticas de curso largo y etiología variada. Los autores describen que la cirrosis hepática tiene sintomatología diversa que se relaciona primordialmente con la hipertensión portal.

Sin importar la etiología de la cirrosis, las complicaciones más importantes de esta enfermedad resultan comúnmente en hipertensión portal, la cual produce ascitis y hemorragia con várices esófago-gástricas. De igual forma, la disfunción hepatocelular resulta en alteraciones de la coagulación, ictericia hipoalbuminemia e incrementa el riesgo de presentar encefalopatía portosistémica (García et al., 2012). Los pacientes que ya han desarrollado complicaciones de la enfermedad hepática se convierten en candidatos a trasplante del órgano.

Perazzo et al. (2012) describen la encefalopatía hepática (EH) como un síndrome potencialmente reversible, que se caracteriza por un amplio espectro sintomatológico, dentro del cual se pueden identificar alteraciones en el estado de alerta, las cuales pueden abarcar desde cambios comportamentales mínimos hasta el estado de coma; así también, pueden existir alteraciones motoras dentro de las cuales se identifica temblor, movimientos coreicos, bradicinesia, hipo-reflexia e incluso síntomas piramidales (Amodio et al, 2010). Estas alteraciones neuropsiquiátricas se consideran entonces la máxima expresión de la enfermedad hepática tanto aguda como crónica.

Dentro de las alteraciones cognitivas asociadas al daño hepático sin presencia de encefalopatía, se han encontrado afecciones significativas en cuanto a memoria visual y funciones ejecutivas (con especial atención a la memoria de trabajo), las cuales mejoran tras el trasplante (Ishihara et al., 2013).

Debido a los resultados obtenidos en su estudio, Ishihara et al. (2012) comentan la posibilidad de que exista una relación entre el funcionamiento cognitivo y las alteraciones en el tejido cerebral, las cuales se deben principalmente a la desregulación de las concentraciones de amoníaco. Proponen entonces, que el uso de Imagen por tensor de difusión puede ser una herramienta, que, aunada a la evaluación cognitiva,



permita valorar las alteraciones cognitivas de pacientes con sintomatología neurológica subclínica previa a la EH.

En cuanto a las alteraciones dentro de la EH mínima que se han evaluado mediante pruebas estandarizadas, se han encontrado resultados de afecciones a nivel del estado cognitivo global, velocidad de procesamiento y memoria verbal episódica (Torres, Abrantes & Brandao-Mello, 2013). Los autores encontraron que existen otras habilidades que parecen mantenerse preservadas en la EH mínima, tales como la denominación, habilidades viso-constructivas y procesos atencionales.

Estos hallazgos en conjunto permiten trazar la hipótesis de que las regiones mayormente afectadas en el daño hepático sin EH o con EH mínima, incluyen regiones temporales mediales, así como la corteza prefrontal (Ishihara et al., 2013; Torres et al., 2013).

Así, surge la importancia de conocer si las alteraciones cognitivas presentes en el caso de daño hepático son reversibles en su totalidad tras el trasplante de hígado, o si las mejoras en las habilidades tales como atención, memoria y funcionamiento ejecutivo se ven comprometidas dependiendo de la fase de la enfermedad o clasificación de EH que presenta el paciente. Al ampliar el conocimiento sobre el perfil cognitivo de estos pacientes, se podrían trazar las bases para un programa de prevención e intervención del daño cognitivo en la enfermedad hepática.

En resumen, al evaluar cognitivamente a pacientes con alteraciones hepáticas se ha encontrado que existe un impacto en el funcionamiento neuropsicológico. La encefalopatía hepática, es el síndrome que se ha visto mayormente relacionado con la alteración hepática. Se describe como un síndrome potencialmente reversible que se caracteriza por un amplio espectro de cambios en la conciencia y puede desarrollarse como una complicación mayor en la enfermedad hepática aguda, o en la falla hepática crónica (Perazzo et al., 2012). No obstante, se ha identificado que existen alteraciones cognitivas que impactan en la calidad de vida de los pacientes, aún en ausencia de episodios de encefalopatía hepática. Dentro de dichas alteraciones, se han encontrado alteraciones en la atención, visoespacialidad, memoria y el funcionamiento ejecutivo.

Con el objetivo de identificar si existe un perfil de alteraciones en el funcionamiento ejecutivo de estos pacientes, se evaluó a pacientes con la Batería de Funciones

Ejecutivas y Lóbulos Frontales (Flores-Lázaro, Ostrosky-Shejet y Lozano-Gutiérrez, 2014) la cual es una prueba neuropsicológica estandarizada en población mexicana.

En el presente trabajo, se realizó una evaluación del desempeño en tareas de funcionamiento ejecutivo en pacientes con cirrosis hepática no alcohólica. Los resultados se analizaron y se calificaron con base en las puntuaciones estandarizadas para población mexicana.

La tesis se constituye por seis capítulos. En el primer capítulo se definen las funciones ejecutivas, así como su relación con la actividad de los lóbulos frontales. Se realiza también una revisión de las baterías y tareas neuropsicológicas utilizadas internacionalmente para evaluar estas funciones.

Posteriormente, el capítulo dos describe el funcionamiento hepático y los síndromes clínicos que se presentan tras la falla hepática. Debido a las implicaciones que las alteraciones hepáticas pueden tener en el funcionamiento del sistema nervioso central, así como en la cognición, se describe al final de este capítulo la encefalopatía hepática como síndrome neurocognitivo reversible con diversas implicaciones para la calidad de vida del paciente.

El capítulo tres describe a detalle los hallazgos sobre alteraciones cognitivas, más específicamente en el funcionamiento ejecutivo, resultantes de la cirrosis hepática incluso en ausencia de encefalopatía hepática.

La metodología se describe en el capítulo cuatro, en el que se incluye la justificación de la tesis, objetivos, variables, las hipótesis de trabajo, los participantes, instrumentos utilizados y el procedimiento que se llevó a cabo.

En el capítulo cinco se presentan los resultados obtenidos, tanto cuantitativa como cualitativamente. El análisis de los resultados se presenta en el capítulo seis, seguidos de las conclusiones que pueden trazarse a partir de los hallazgos de la presente tesis.

## Capítulo I: Neuropsicología de las Funciones Ejecutivas

### Definición

Strauss, Sherman & Spreen (2006) explican que el concepto de funciones ejecutivas funge como una síntesis para describir un conjunto de procesos complejos. Entre las definiciones más amplias que pueden reflejar esa complejidad se encuentran las de Lezak, Baron y Gioia (revisadas en Strauss et al. 2006), "La habilidad intrínseca para adaptarse y responder a situaciones nuevas, misma que cuenta con cuatro componentes principales: volición, planeación, acción propositiva y desempeño eficaz" (Lezak en Strauss et al., 2006). Añade que son capacidades mentales que permiten ejecutar una conducta eficaz, creativa y aceptada socialmente.

De acuerdo con Baron (en Strauss et al. 2006), las funciones ejecutivas son funciones metacognitivas que permiten al individuo percibir su medio externo y adaptar su comportamiento, modificarlo de forma flexible, anticipar las metas, considerar las consecuencias y responder haciendo uso del sentido común; las características anteriores son utilizadas de forma conjunta para alcanzar un fin común.

Las funciones ejecutivas son definidas por Goia (en Strauss et al. 2006), como el conjunto de procesos que guían, dirigen y administran las funciones cognitivas, emocionales y comportamentales ante situaciones novedosas.

Acorde a Burgess & Alderman (2003), las funciones ejecutivas son aquellos procesos que permiten al ser humano coordinar la conducta focalizada a una meta, generar las estrategias para la resolución de problemas y adaptar la conducta a las circunstancias que se le presentan, todo lo anterior considerando un contexto cambiante y con demandas variables. En gran medida las funciones ejecutivas tienen su correlato neuroanatómico en los lóbulos frontales, no obstante, no deben ser llamadas funciones de los lóbulos frontales. Por su parte, Fuster (2008) menciona que el funcionamiento ejecutivo, es la principal función de la Corteza Prefrontal (CPF) e incorpora a la definición de funcionamiento ejecutivo que es la habilidad de organizar temporalmente la conducta dirigida a metas, el lenguaje y el razonamiento.

Kumar et al, (2013) bajo la premisa de que la Corteza Prefrontal es la encargada de la memoria, planeación y ejecución de acciones, describen tres redes neuronales principales:

La corteza orbitofrontal (COF) y la corteza prefrontal medial (CPFm) con sus respectivas conexiones hacia el tallo cerebral y el sistema límbico, participan en la regulación de las emociones y el control de funciones básicas.

En mayor relación al funcionamiento ejecutivo se describe la vía de la Corteza Prefrontal Dorsolateral (CPF DL) y su conexión con las estructuras subcorticales y corteza de asociación, logrando así una integración temporal de los estímulos para organizar la conducta prospectiva mediante la representación cognitiva de la percepción y la acción (Kumar et al., 2013)

Las funciones ejecutivas se plantean como un sistema supramodal de procesamiento múltiple (Tirapu-Ustárroz y Muñoz-Céspedes, 2005) implicado en el establecimiento de metas, la planificación de conducta y la elaboración de estrategias para alcanzar objetivos. Por lo anterior, se plantean los sistemas participantes en esta estructura supramodal los cuales fueron descritos inicialmente por Fuster en su teoría de la corteza prefrontal.

De acuerdo con Fuster existen tres funciones subordinadas que trabajan en coordinación:

1. Función retrospectiva de memoria a corto plazo
2. Función prospectiva de planificación de la conducta
3. Función reguladora entre control y supresión de estímulos internos y externos que pueden permear los patrones de conducta.

### **Componentes del Funcionamiento Ejecutivo**

Fuster (2008) describe que el funcionamiento ejecutivo ha sido dividido en componentes para lograr identificarlos con relación a su sustrato neuroanatómico y poderlos medir, no obstante, enfatiza que el funcionamiento ejecutivo es un sistema complejo y que por ello ninguno de sus componentes debe ser segregado estructural o funcionalmente de sus otros componentes interrelacionados.

Entonces, aunque metodológicamente se haga una descripción de procesos por separado, se debe tomar en cuenta que: 1) no se puede demostrar una doble disociación clara de áreas de la CPF con cada componente del funcionamiento ejecutivo. 2) ante una lesión, por menor que sea, no se puede tener una medida exacta de la forma en que esa área contribuye a la integridad del sistema y, 3) no se puede establecer una relación

específica y exclusiva de un área prefrontal a un solo componente ejecutivo (Fuster, 2008). De igual forma, se reconoce que hay áreas de la CPF que participan en mayor medida en algunos procesos ejecutivos en comparación con otras regiones de la CPF.

### **Atención**

La corteza prefrontal (CPF) se encarga de los niveles de activación, mediante la conexión que tiene con el tallo cerebral y la formación reticular, modulando el tono cortical para responder de forma dinámica a las actividades planteadas o el objetivo de la conducta de la persona (Flores-Lázaro, 2006). La corteza prefrontal tiene influencias inhibitoras y activadoras para hacer esta regulación del estado de actividad. La atención inicia con el reflejo de orientación hacia un estímulo y posteriormente la protección contra la interferencia de estímulos internos, así como externos. El hemisferio derecho tiene gran participación en relación con la atención sostenida y la focalización (Knight en Flores-Lázaro, 2006).

La corteza prefrontal participa en la síntesis de estímulos, para elegir aquellos que serán señalizador y regulador, para organizar y generar programas complejos de comportamiento. De igual forma, los lóbulos frontales ejecutan una función de supresión sobre los núcleos del tálamo para la transmisión de información sensorial. Así, la CPF regula la actividad talámica, que a su vez inhibe otros núcleos de relevo para lograr inhibición sensorial y dar lugar a procesos de atención selectiva, es decir, es la forma en que se filtran los estímulos irrelevantes (Flores-Lázaro, 2006).

La CPF participa como filtro atencional para inhibir, seleccionar o activar procesos. Acorde a Shimamura (revisado en Flores-Lázaro, 2006), la CPF participa en procesos de 1) selección: permite focalizar la atención o activar representaciones de memoria, 2) mantenimiento: permite mantener en línea la información en la memoria de trabajo, 3) actualización: modula y organiza la actividad en la memoria de trabajo y, 4) redirección: la capacidad para alternar entre un proceso cognitivo y otro.

### **Memoria**

Las secuencias de acciones dirigidas a una meta se representan en la CPF, es decir, alberga redes mnésicas ejecutivas que permiten representar acciones pasadas, futuras y ambas (Fuster, 2008). Es una red de representaciones, pero que puede fungir como red operacional para servir de base para otras funciones ejecutivas. Cuando existe daño frontal, el paciente puede ejecutar sin alteraciones tareas de memoria declarativa

o episódica a nivel de la codificación, pero presenta alteraciones en el reconocimiento o la evocación libre.

Se describe también que las alteraciones que los pacientes con daño frontal pueden presentar tanto para la codificación como en la evocación de memoria a largo plazo, es atribuible a alteraciones en el monitoreo y organización de la información mnésica (Siegert and Warrington en Fuster, 2008).

En los casos en que los pacientes frontales presentan alteraciones en la memoria a corto plazo se puede explicar por las alteraciones en atención y en la intención, así como en la falta de autoconciencia sobre su capacidad de memoria o mejor llamado metamemoria (Shimamura et al. en Fuster, 2008).

Existen otros casos de alteraciones mnésicas a nivel de la evocación de la información. Estas pueden presentarse como falsas memorias, falsos positivos en tareas de reconocimiento, o confabulaciones. Estas alteraciones se presentan especialmente cuando existe una lesión que involucra regiones orbito-límbicas de la corteza prefrontal (Schnider, 2003 en Fuster, 2008).

### **Metacognición**

Es la capacidad para monitorear y controlar los procesos cognitivos. Implica al monitoreo metacognitivo el cual incluye el conocimiento, la observación y la experiencia de los propios procesos de pensamiento, siempre con relación a una meta planteada. El control metacognitivo por su parte es el que integra las decisiones que hacemos basados en el producto del monitoreo y así poder hacer ajustes a las estrategias para modificar el propio desempeño (Flores-Lázaro, 2006).

### **Control inhibitorio**

Es otra de las funciones llevada a cabo por la CPF, a partir de la cual se regula la conducta y procesos atencionales. Consiste en el mecanismo de retrasar la tendencia a dar respuestas impulsivas, misma que se genera en otras estructuras del cerebro (Flores-Lázaro, 2006).

El control inhibitorio, visto como uno de los procesos principales del funcionamiento ejecutivo, implica que la persona sea capaz de regular conductas que podrían considerarse automáticas.

En la regulación de respuestas inmediatas y automáticas, participa la corteza prefrontal medial. Mientras que las regiones ventrales de la CPF participan de forma

primordial en los procesos inhibitorios (Chee y cools. revisado en Flores-Lázaro, 2006). Cuando se trata de tareas de clasificación con base en criterios de exclusión, la corteza prefrontal dorsolateral presenta mayor activación. La activación en áreas prefrontales del hemisferio izquierdo es mucho mayor cuando se requieren procesos inhibitorios en estas tareas de clasificación, debido a la toma de decisiones de inclusión y exclusión con base en el procesamiento semántico de los estímulos. Los autores explican, que este tipo de control inhibitorio es distinto al que se utiliza en otras tareas que implican conductas motoras. Concluyen entonces que hay otras áreas de la CPF que participan en otros tipos de inhibición.

### **Memoria de trabajo**

La memoria de trabajo (MT) es definida como la habilidad para retener una determinada cantidad de información en la memoria y llevar a cabo una tarea que depende de esa información (Fuster, 2008). Las alteraciones en memoria de trabajo se presentan en pacientes con daño frontal con mayor incidencia cuando hay lesión en regiones laterales.

Se ha identificado que los pacientes con lesión frontal izquierda tienen más alteraciones en tareas de memoria de trabajo en modalidad verbal, mientras que aquellos con lesión frontal derecha presentan mayor dificultad en tareas no verbales. Con base en estudios en dónde los pacientes presentan daño en la corteza prefrontal, el correlato neuroanatómico de la memoria de trabajo, en todas sus modalidades, se ha visto sustentado en la corteza prefrontal lateral (Fuster, 2008).

Por otro lado, un estudio de estimulación magnética transcraneal que buscaba segregar las áreas relacionadas a memoria de trabajo visual demostró que existe mayor alteración en el desempeño en tareas espaciales cuando se aplica estimulación magnética transcraneal en regiones frontales dorsomediales, mientras que el desempeño disminuye en tareas no espaciales o basadas en objetos, cuando la estimulación se aplica en regiones prefrontales ventrolaterales (Motthagy et al, 2002).

Fuster (2008) refiere a la memoria de trabajo como dependiente de la atención sostenida hacia una representación interna. Por lo tanto, al presentar alta sensibilidad a la interferencia o estar sujeto a la distractibilidad, el desempeño en memoria de trabajo puede verse alterado. Los pacientes con daño frontal presentan alta interferencia de

estímulos irrelevantes o intrusiones mnésicas, interfiriendo, así como la información relevante actual. Por lo anterior, el contexto es un factor relevante cuando se evalúan procesos de memoria, ya que un paciente con daño frontal puede presentar un mayor número de errores en un ambiente con más estímulos a diferencia de un ambiente silencioso, especialmente si los estímulos irrelevantes pueden tener similitud con el estímulo objetivo.

### **Planeación**

La capacidad de planeación requiere la representación inicial o esquema conceptual del plan, seguido de la generación y organización de cada uno de los pasos para ejecutar el plan, así como la anticipación de las consecuencias (Fuster, 2008).

Mientras que la memoria de trabajo representa una función temporal retrospectiva, la planeación implica una función de integración temporal prospectiva. Así, cuando existen lesiones especialmente en la corteza prefrontal lateral de dominancia izquierda, ambos procesos pueden verse afectados (Fuster, 2008). También plantea que tanto la planeación como la ejecución del plan son procesos dependientes de los errores en el control de la interferencia, mismo que es común en los pacientes con daño frontal.

### **Toma de decisiones**

La toma de decisiones se determina por diversos factores, dentro de los cuales se evalúa el tiempo y tipo de recompensa, así como el riesgo potencial de la opción elegida, pero al no saber con certeza los pros y contras de la decisión, entonces basamos las decisiones en un estimado de las ganancias y riesgos (Fuster, 2008). Cuando la estimación se realiza de forma inconsciente, la decisión es intuitiva y primordialmente basada en la emoción. No obstante, cada decisión toma en cuenta factores emocionales y racionales, y se tiene evidencia de que el correlato neuroanatómico de los factores racionales de la toma de decisiones es la región lateral de la CPF, mientras que las regiones mediales y orbitales tienen un papel mayormente en los factores emocionales.

### **Monitoreo**

Es la capacidad para estimar los efectos de nuestras acciones en el ambiente, a la vez que permite coordinar esos efectos con los objetivos y que permite corregir y ajustar acciones subsecuentes. Permite llegar a metas en una conducta consecutiva y se basa en la retroalimentación, es decir, se basa en el reingreso de información o mejor dicho en un ciclo de percepción acción. Aquí la corteza frontal permite completar el



circuito neural en el nivel superior del ciclo integrando las vías aferentes y eferentes entre el mismo ciclo y el ambiente, el sistema límbico y la corteza de asociación posterior (Fuster, 2006).

Las regiones orbitales y al área del cíngulo anterior se han visto implicadas en la anticipación de la recompensa y monitoreo de los errores, respectivamente (Swick and Turken en Fuster, 2006). Adicionalmente, se sabe que las alteraciones en el monitoreo se presentan en conjunto con déficit en otros procesos tales como atención, control inhibitorio, planeación y memoria de trabajo (Fuster, 2006).

### **Flexibilidad cognitiva**

Es la capacidad para cambiar una estrategia (pensamiento o acción) con base en la evaluación de que sus resultados no son eficientes. Requiere de considerar el contexto en que sucede la acción y la forma en que este modifica el curso de la tarea. Hace uno de la inhibición para detener la acción en curso y requiere el cambio de estrategia por una nueva, lo cual implica la generación de nuevos pasos para llegar al objetivo inicial (Miller y Cohen en Flores-Lázaro, 2006).

### **Fluidez verbal**

Se describe como la velocidad y precisión para buscar y actualizar la información que permiten la resolución de una tarea determinada (Lezak en Flores-Lázaro, 2006), participa en la producción de estímulos determinados en un tiempo eficiente. En este proceso participan la CPF dorsolateral bilateral especialmente para la selección y actualización de la información. Las tareas de fluidez de verbos son más específicas para evaluar la fluidez debido a que requieren de la participación de la corteza premotora y motora suplementaria, en donde se representan las acciones y se encargan de la coordinación y ejecución de movimientos (Flores-Lázaro, 2006)

### **Evaluación de las Funciones Ejecutivas**

La disfunción frontal se puede hacer evidente en un amplio espectro de alteraciones que se hacen evidentes en el desempeño en actividades de la vida diaria. Entre estas alteraciones se puede encontrar un comportamiento social inadecuado, dificultad para la toma de decisiones y el uso del juicio, alteraciones al realizar y seguir un plan o realizar modificaciones en el mismo, dificultades con la organización, distracción y dificultad para lograr una acción que requiere el uso de diversos aspectos mnésicos (Strauss, Sherman & Spreen, 2006)

Burgess & Alderman (2003) mencionan que la evaluación de las funciones ejecutivas debe enfocarse en explorar si existe un síndrome disejecutivo y la severidad de este.

Con base en lo sugerido por Miyake (2000), surge la importancia de conocer las diversas pruebas que evalúan determinadas funciones ejecutivas, teniendo en consideración que los resultados desfavorables en determinada prueba no son equivalentes a la alteración clara de la función ejecutiva evaluada. Lo anterior se basa en el hecho de que el adecuado desempeño en cuanto a funcionamiento ejecutivo requiere de la integridad de procesos que no caen dentro de esta categoría.

Para la evaluación del funcionamiento ejecutivo, se puede hacer uso de diversas herramientas clínicas para determinar si existe un síndrome disejecutivo y la severidad de este. Dentro de las mismas se encuentra la entrevista clínica, el uso de cuestionarios, la valoración de funcionalidad y de la conducta y, por último, pero igualmente importante, el uso de baterías neuropsicológicas (Burgess & Alderman, 2003). El uso de pruebas neuropsicológicas permite complementar la entrevista con datos objetivos y precisos sobre el funcionamiento del paciente.

Al realizar la evaluación neuropsicológica es importante elegir el instrumento considerando todos los procesos que participan para la resolución de la tarea y tomar esto en cuenta al analizar los resultados (Burgess & Alderman, 2003). Debido a que, la idea de que los procesos cognitivos tienen un sustrato neuroanatómico específico puede ser reduccionista o simplista, y esto hace que una tarea neuropsicológica no evalúe únicamente un proceso cognitivo que esté sucinto a un área cerebral discreta (Ardila & Ostrosky, 2019). Las habilidades sensoriales y motoras se relacionan más específicamente a la función de la corteza primaria motora y sensorial. No obstante, las funciones cognitivas son parte de sistemas funcionales complejos y se representan en circuitos cerebrales extensos (Luria en Ardila & Ostrosky, 2019). Por lo anterior, en la evaluación se debe tomar en cuenta que varias tareas pueden evaluar un mismo proceso, mientras que una misma prueba puede estar evaluando de forma simultánea diversas habilidades cognitivas.

Dentro de la literatura internacional, se pueden encontrar diversas pruebas que evalúan el funcionamiento ejecutivo. Entre ellas se encuentra el Wisconsin Card Sorting

Test creado por Grant and Berg (1948) para evaluar la capacidad de abstracción y formación de conceptos, y es actualmente utilizado para evaluar el daño frontal (Ardila & Ostrosky, 2019). Se encuentra también la Torre de Hanoi, considerada para evaluar el daño al lóbulo frontal, no obstante, los estudios con resonancia magnética han demostrado que además de requerir de la anticipación, organización y planeación, considera funciones del lóbulo temporal como la visuo-espacialidad, atención, e incluso razonamiento verbal (Ardila & Ostrosky, 2019). Las tareas N-Back se han utilizado en la evaluación de la memoria de trabajo, no obstante, aunque permiten evaluar el span de información que puede retenerse y manipularse a corto plazo, también han demostrado tener variabilidad en los resultados debido a cambios relacionados a la edad (Ardila & Ostrosky, 2019). La prueba de Stroop es utilizado para evaluar el control inhibitorio, y también ha demostrado explorar la fluidez y rapidez. Las tareas de fluidez verbal evalúan la fluidez, generación de respuestas, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento. El Trail Making Test evalúa la capacidad para alternar o establecer cambios (Strauss, Sherman & Spreen, 2006).

En la siguiente tabla se presentan las principales pruebas y baterías utilizadas en la evaluación de las funciones ejecutivas:

Batería	Pruebas	Proceso evaluado
<b>Frontal Assessment Battery (FAB)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Similitudes</li> <li>• Fluidez verbal</li> <li>• Series motoras</li> <li>• Instrucciones conflictivas</li> <li>• Tarea Go-no Go</li> <li>• Conducta de prensión</li> </ul>	Conceptualización, fluidez verbal, programación motora, sensibilidad a la interferencia, control inhibitorio y conducta de autonomía ante el ambiente
<b>Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conexión de números Ay B</li> <li>• Test de puntos seriados</li> <li>• Test de trazo de líneas</li> <li>• Test de dígitos y símbolos</li> </ul>	Velocidad motora, precisión motora, planeación y percepción visual, orientación visoespacial, construcción visual y memoria
<b>Mini-Mental</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orientación en tiempo, espacio</li> <li>• Memorizar palabras</li> <li>• Resta consecutiva</li> <li>• Test de reloj</li> <li>• Seguimiento de instrucciones</li> </ul>	Orientación, memoria, concentración y memoria de trabajo, comprensión de lenguaje y praxis constructiva gráfica
<b>Montreal Cognitive Assessment (MoCA)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trail Making Test</li> <li>• Test de reloj</li> <li>• Copia de un cubo</li> <li>• Denominación</li> <li>• Memoria y evocación</li> <li>• Atención y memoria de trabajo</li> <li>• Lenguaje y abstracción</li> </ul>	Planeación viso espacial, gnosias, memoria audio-verbal, memoria de trabajo, abstracción y orientación
<b>Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)</b>		Estado cognitivo general: Memoria inmediata y diferida, construcción y visoespacialidad, lenguaje
<b>Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales (BANFE)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Señalamiento autodirigido</li> <li>• Laberintos</li> <li>• Metamemoria</li> <li>• Fluidez de verbos</li> </ul>	Memoria de trabajo, Planeación visoespacial y motora, control inhibitorio, abstracción y comprensión

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Juego de cartas</li> <li>• Clasificación de cartas</li> <li>• Formación de categorías</li> <li>• Stroop A y B</li> <li>• Refranes</li> <li>• Ordenamiento alfabético</li> <li>• Sumas y restas consecutivas</li> <li>• Torre de Hanoi</li> </ul>	del sentido figurado, toma de decisiones de riesgo, organización, concentración y control de la atención, seguimiento de instrucciones, fluidez verbal.
	Fluidez Verbal	
	Grooved Pegboard	Velocidad motora y de reacción Percepción y coordinación visomotora
	Wisconsin Card Sorting Test	Capacidad para mantener la organización Abstracción Planeación y anticipación
	Trail Making Test A y B	Planeación visoespacial Control atencional
	Torre de Hanoi	Planeación visoespacial Control inhibitorio Seguimiento de instrucciones
	Stroop	Control inhibitorio

**Tabla 1.** Principales pruebas y baterías utilizadas en la evaluación de las funciones ejecutivas

## **Capítulo II: Funcionamiento hepático**

El hígado es un órgano ubicado en el cuadrante superior derecho del abdomen, su peso varía de 1-1.5 kilogramos, y se sostiene mediante ligamentos que conectan con el diafragma, peritoneo, órganos gastrointestinales superiores y vasos sanguíneos de gran extensión (Kumar, Abbas & Aster, 2013). Se considera dentro de un complejo con las vías y la vesícula biliar debido a su proximidad anatómica.

Su aporte sanguíneo proviene de: 1) la arteria hepática, de donde recibe sangre oxigenada y representa el 20% del aporte y, 2) la vena porta, la cual se origina en el estómago, intestino, páncreas y bazo, y proporciona al hígado el 80% del flujo sanguíneo, caracterizado por sangre alta en nutrientes (Kumar et al., 2013).

Las células principales del hígado son los hepatocitos, pero también se conforma por células de Kupffer, células estrelladas las cuales almacenan grasas, células endoteliales, células de conductos biliares y vasos sanguíneos.

Estructuralmente cuenta con lobulillos, con áreas portales en la periferia y venas centrales al centro de cada lobulillo (Kumar et al., 2013).

Para comprender la fisiología del hígado, éste puede dividirse en 3 unidades, llamadas ácidos, que permiten comprender patrones morfológicos de las patologías vasculares y biliares. En la zona 1 los ácidos son los receptores de sangre proveniente de la vena porta y arteria hepática, continuando el flujo hacia las sinusoides en las venas hepáticas terminales conformando la zona 3; la zona 2 la constituyen los hepatocitos del área intermedia del hígado.

En las regiones portales del hígado existen venas, arterias y conducto biliar y linfáticos, los cuales se organizan en un estroma que cuenta con una matriz de soporte y colágeno. La sangre fluye dentro de estas zonas portales mediante las sinusoides y se transporta de la zona 1 a la 3 de los ácidos para drenar las venas hepáticas terminales. Por otro lado, la bilis corre en contracorriente en el sentido opuesto, es decir, de la zona 3 a la zona 1. El plasma fluye de forma libre en las sinusoides debido a las células endoteliales, pero no permiten el flujo de elementos celulares. El plasma puede entonces entrar en contacto con los hepatocitos en el espacio subendotelial de Disse.

De forma general la función primordial del hígado es el mantenimiento de la homeostasis metabólica del cuerpo (Kumar et al., 2013). Más específicamente, los

hepatocitos realizan funciones esenciales para procurar la homeostasis, dentro de las cuales se encuentra la síntesis de proteínas a nivel sérico tales como la albúmina, proteínas transportadoras, y factores hormonales, de crecimiento y coagulación. También se encarga de la producción de bilis y sus respectivos transportadores como son los ácidos biliares, colesterol, lecitina y fosfolípidos. De igual forma, realizan la regulación de nutrimentos como la glucosa, glucógeno, lípidos, colesterol, aminoácidos y se encargan del metabolismo y conjugación de compuestos lipófilos (bilirrubina, cationes, fármacos) para excretarlos posteriormente por la bilis y orina (Ghany & Hoofnagle, 2016; Kumar et al., 2013).

Cuando se presenta una enfermedad hepática se debe recurrir al estudio minucioso de la historia clínica médica, la exploración física, estudios radiológicos y pruebas de laboratorio. En algunos casos se debe recurrir a la biopsia hepática. Se debe tomar en cuenta el patrón de inicio de la enfermedad, la sintomatología, los factores de riesgo, antecedentes de exposición y conductas de riesgo.

La sintomatología típica de presentación de las enfermedades hepáticas es: ictericia, astenia, prurito, dolor en cuadrante abdominal superior derecho, distensión abdominal, y hemorragia intestinal.

La disfunción hepática se identifica en tres pruebas de laboratorio principales: 1) valor sérico de bilirrubina, la cual indica la conjugación y excreción de bilirrubina mediante hígado; 2) las concentraciones séricas de albúmina y, 3) tiempo de protrombina (las cuales miden la síntesis proteica). El diagnóstico se puede realizar mediante la clínica, pero también previo a la presentación de sintomatología característica (ictericia, prurito, astenia, distensión abdominal y hemorragia), mediante las pruebas bioquímicas. Adicionalmente, la biopsia hepática es considerada la prueba por excelencia para el diagnóstico de enfermedad hepática (Kumar et al., 2013).

### **Síndromes Hepáticos Clínicos**

De acuerdo con Ghany & Hoofnagle (2016) existen diversas causas de enfermedad hepática, no obstante, con fines clínicos se pueden clasificar en 3 grupos principales con base en los patrones de estas:

1. Hepatocelulares: se caracterizan porque el hígado presenta lesiones, inflamación y necrosis. Algunos ejemplos son las hepatitis víricas o la hepatopatía por consumo de alcohol.
2. Colestáticos: la principal característica es la obstrucción del flujo biliar.
3. Mixtos: predominan en igual medida los signos de lesiones hepáticas en conjunto con la inhibición del flujo biliar o colestasis. Los ejemplos incluyen enfermedades hepáticas inducidas por fármacos o las formas colestáticas de las hepatitis víricas.

Por otro lado, Kumar et al. (2013) describen los síndromes clínicos de la enfermedad hepática como la falla hepática, cirrosis, hipertensión portal y colestasis. A continuación, se definen las causas principales de cada síndrome, así como su respectiva sintomatología:

### **Falla hepática**

A pesar de que la falla hepática puede ser aguda o crónica, frecuentemente es el resultado de un daño progresivo causado por la destrucción de los hepatocitos o por daño repetitivo al tejido hepático. Independientemente de la causa, para que exista falla hepática el hígado debe haber perdido su funcionalidad en un 80-90%. Existen tres categorías que definen el tipo de lesión que causa falla hepática:

- El más común se define como *enfermedad hepática crónica*, se presenta como un proceso de inicio primario en parénquima, biliar o vascular. No obstante, todos los componentes hepáticos se ven comprometidas conforme progresa la enfermedad. Con frecuencia, este daño crónico evoluciona a cirrosis.
- *Falla hepática aguda con necrosis*: se presenta a partir de la insuficiencia hepática clínica que evoluciona en un periodo de 2 a 3 semanas hasta la encefalopatía hepática. Cuando este periodo se extiende a 3 meses toma el nombre de falla hepática subaguda. En los análisis histológicos se observa necrosis masiva del tejido hepático. Las causas más comunes son el daño causado por fármacos o hepatitis viral.



- *Disfunción hepática sin necrosis*: en este patrón los hepatocitos están presentes, pero no ejecutan su función metabólica normal.

Las manifestaciones clínicas asociadas con la falla hepática resultante de enfermedad crónica se encuentran ictericia, hipoalbuminemia, hiperamonemia; mientras que los signos y síntomas son eritema palmar, angiomas, hipogonadismo y ginecomastia causados por cambios en el metabolismo del estrógeno. Por su parte, la falla hepática aguda se manifiesta como ictericia o encefalopatía hepática.

### **Hipertensión portal**

Se refiere a un incremento en la presión del sistema venoso portal, que puede tener su etiología en causas pre, intra y post-hepáticas. La causa intrahepática principal de hipertensión portal, es la cirrosis. Otra causa de hipertensión portal es la anastomosis entre los sistemas portal y arterial, ya que esta última impone presión a la presión baja habitual de las venas en el sistema portal. Otro factor es el incremento del flujo sanguíneo en la vena portal, como resultado de circulación hiperdinámica. Este último mecanismo causado por vasodilatación arterial en la circulación esplácnica resultante de una alta producción de óxido nítrico en el lecho vascular.

Dentro de las consecuencias que puede tener la hipertensión portal se encuentran:

- a) ascitis o exceso de fluido en la cavidad peritoneal,
- b) derivación postsistémica: se desarrollan en cualquier zona en donde la circulación portal y sistémica comparten un lecho capilar (ej. recto, varices esofágicas en la unión cardioesofágica, el retroperitoneo y el ligamento falciforme del hígado).
- c) Esplenomegalia: es el agrandamiento patológico del bazo producido por congestión de larga duración. Este agrandamiento puede producir alteraciones hematológicas atribuibles a hiperesplenismo
- d) Síndrome hepato-renal: caracterizado por coexistir una falla hepática severa y con el desarrollo de alteraciones renales sin que exista una falla en los riñones *per se*. Por lo tanto, la función renal puede restablecerse cuando la falla hepática remite.
- e) Hipertensión Portopulmonar y síndrome hepatopulmonar: la falla hepática puede causar, de forma secundaria, cambios en el flujo sanguíneo pulmonar llegando a la hipertensión portopulmonar o síndrome hepatopulmonar. Esta última se

asocia con dilatación vascular anormal intrapulmonar en conjunto con un incremento en el flujo sanguíneo pulmonar.

### **Ictericia o Colestasis**

La formación de bilis cumple dos funciones principales: 1) vía principal para la eliminación y excreción mediante la orina de bilirrubina, colesterol y xenobióticos; 2) las sales y moléculas fosfolípidas secretadas en la bilis promueven la emulsificación de las grasas en el intestino. Así, la ictericia se desarrolla a partir de la retención de bilis provocando un color amarillento en la piel, y esto se presenta a niveles séricos de 2.0 mg/dl (el rango normal en adultos es <1.2 mg/dl).

En la colestasis la retención no es únicamente de bilirrubina, también de otros solutos eliminados en la bilis, tales como sales y colesterol. La colestasis es producto de disfunción hepatocelular o de obstrucción biliar extra o intrahepática y también puede manifestarse como ictericia. No obstante, el síntoma presente en esta alteración es prurito. De igual forma, como resultado de la inadecuada excreción de colesterol e hiperlipidemia, se presenta xantomas en la piel.

### **Cirrosis**

Se define como un proceso difuso en el que se presenta fibrosis y modificación de la arquitectura normal hepática, generando nódulos estructurales anormales. Se identifican como las causas más comunes las enfermedades autoinmunes que afectan los hepatocitos o ductos, exceso de hierro, infecciones virales crónicas, y esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica. Entre sus características se encuentran aquellas propias de la mayoría de las enfermedades hepáticas, previamente mencionadas, entre las que se incluyen:

*Fibrosis septal hepática:* como parte de un proceso reactivo reparativo se crea exceso de tejido conectivo fibroso, el cual generalmente no es reversible, pero puede remitir en caso de que la causa de la enfermedad hepática sea revertida.

*Nódulos en parénquima:* pueden variar en tamaño (3mm-1cm), y los hepatocitos presentes en estos nódulos surgen de dos formas siendo la primera de ellas hepatocitos preexistentes que una vez que se desarrolla la cirrosis tienen características de replicación deteriorada, mientras que existen otros hepatocitos de reciente formación que capaces de replicarse y que surgen de las células madre adyacentes a los ductos biliares.

Dichas células se encargan de las reacciones ductales y se acompañan de células de proliferación endotelial, miofibroblastos y células inflamatorias.

Acorde a Ghany & Hoofnagle (2016), al presentar enfermedad hepática, el estudio debe enfocarse en:

- *el diagnóstico etiológico*: es decir, se establece el tipo de enfermedad y la etiología de esta
- el grado de la enfermedad: la gravedad (leve, moderada o grave) y si está activa o inactiva
- y el estadio o estadificación de esta: se refiere a la evolución natural de la enfermedad y se puede clasificar como aguda o crónica, precoz o tardía, pre-cirrótica, cirrótica o terminal

#### ***Grado o estadificación de la cirrosis***

La cirrosis hepática se puede estadificar desde el punto de vista clínico, para ello se utiliza un sistema confiable de clasificación, la escala modificada Child-Pugh que puntúa de 5 a 15. En un inicio esta escala era de utilidad para estratificar a los pacientes en grupos de riesgo, que eran candidatos a cirugía descompresiva portal. Era utilizado para evaluar el pronóstico en la cirrosis y como criterio de clasificación para los pacientes candidatos a cirugía de trasplante de hígado (aquellos pacientes Clase B, en la escala Child-Pugh). Actualmente es de utilidad para pronosticar la supervivencia en muchas enfermedades hepáticas y es predictivo de complicaciones en la cirrosis, como pueden ser las hemorragias en várices o la peritonitis bacteriana espontánea.

La escala considera 5 factores: bilirrubina y albúmina sérica, tiempo de protrombina, ascitis y encefalopatía de origen hepático. Se suman las puntuaciones de los 5 factores y la puntuación final varía de 5 a 15.

- Clase A: 5 a 6
- Clase B: 7 a 9
- Clase C: 10 o más.

La descompensación indica la presencia de cirrosis con una puntuación de 7 o más y este nivel es un criterio que ha sido aceptado para que el paciente pueda incluirse en lista de espera para trasplante.

Factor	Unidad	1 punto	2 puntos	3 puntos
Bilirrubina	µmol/L	<34 <2.0	34-51 2.0-3.0	>51 >3.0
Albúmina	mg/100ml	>35 >3.5	30-35 3.0-3.5	<30 <3.0
Tiempo de protrombina	g/L g/100ml	0-4 <1.7	4-6 1.7-2.3	>6 >2.3
Ascitis	INR prolongada al segundo	Ninguna	Control fácil	Control inadecuado
Encefalopatía Hepática		Ninguna	Mínima Grado I-II	Fase avanzada Grado III-IV

**Tabla 2.** Clasificación de Child-Pugh de la cirrosis, con base en Ghany & Hoofnagle (2016).

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

**Tabla 3.** Puntuaciones Child-Pugh (con base en Ghany & Hoofnagle, 2016)

Puntaje MELD	% de mortalidad 3 meses
<9	1.9-3.7
10-19	6-20
20-29	19.6-4.5
30-39	52.6-74.5
>40	71-100

**Tabla 4.** Tasa de mortalidad a los 3 meses para puntaje MELD (con base en Aiello, Bajo, Marti, Gadano, Musso, 2017).

La escala Child-Pugh ha sido sustituida recientemente por un Modelo de Hepatopatía en Etapa Terminal o MELD por sus siglas en inglés (Model for End-Stage Liver Disease) y que valora la necesidad de trasplante hepático. El *Model for End-Stage Liver Disease* o MELD, se obtiene de forma prospectiva para anticipar el pronóstico de individuos con enfermedad hepática e hipertensión portal. Las variables medidas son tiempo de protrombina, bilirrubina y creatinina séricas (ver tabla 3), y constituye un procedimiento objetivo para evaluar la intensidad, ya que, tiene menor variación interinstitucional a comparación de la escala Child-Pugh y presenta un intervalo mayor de valores.

Tanto en la escala Child-Pugh como en MELD, los estadios más severos de enfermedad hepática usualmente cursan con alteraciones en el funcionamiento cerebral. Estas alteraciones conforman el síndrome conocido como encefalopatía hepática (Kumar, Abbas & Aster, 2013).

### **Encefalopatía hepática**

La encefalopatía hepática es un síndrome potencialmente reversible que se caracteriza por un amplio espectro de cambios en la conciencia y puede desarrollarse como una complicación mayor en la enfermedad hepática aguda, o en la falla hepática crónica (Perazzo et al. 2012). Con base en lo anterior, la evolución de la encefalopatía puede variar desde horas a días. Las manifestaciones de esta entidad incluyen un espectro de alteraciones en el funcionamiento cerebral, las cuales abarcan alteraciones en el comportamiento, como confusión o estupor, mismas que pueden llegar a coma o incluso la muerte (Kumar, Abbas & Aster, 2013). Hay diversos factores implicados en la encefalopatía hepática, explicándola como un desorden en la neurotransmisión en el sistema nervioso central y en el sistema neuromuscular, que puede resultar en alteraciones en la coordinación motora fina, alteraciones en los patrones del sueño y en la cognición (Perazzo et al. 2012).

Ghany & Hoofnagle (2016) refieren que el primer signo de encefalopatía puede ser sutil, entre los que se encuentran cambios en el patrón de sueño, cambios en la personalidad, irritabilidad, alteración cognitiva. Los autores mencionan que, durante la hepatitis aguda, si se presenta encefalopatía existe un pronóstico desfavorable y puede indicar hepatitis fulminante. Por su lado, la encefalopatía hepática en hepatitis crónica

puede resultar de complicaciones médicas (deshidratación, diuresis excesiva, hemorragia gastrointestinal, uremia, desequilibrio electrolítico, infección, consumo de narcóticos o analgésicos, estreñimiento).

Cichoż-Lach & Michalak (2013) describen la encefalopatía hepática como una alteración neuropsiquiátrica que resulta de la falla hepática crónica o aguda. Las alteraciones cognitivas asociadas varían en forma e intensidad, entre ellas se incluyen: baja concentración, demora en la respuesta motora, alteraciones en la memoria a corto plazo, así como en la sensorialidad.

### **Mecanismos implicados en la encefalopatía hepática**

Ferenci (2017) corrobora que los factores asociados a la encefalopatía hepática son las neurotoxinas, cambios metabólicos que alteran la neurotransmisión, cambios en el metabolismo cerebral, procesos inflamatorios sistémicos y alteraciones en la barrera hematoencefálica. Refiere también que, en la patogénesis, las hipótesis que explican las alteraciones no son excluyentes entre sí, por el contrario, estos factores mencionados pueden estar presentes de manera simultánea en el desarrollo de la EH.

Resalta también la importancia de que la encefalopatía hepática no existe como entidad clínica única, es decir, que puede ser secuela de encefalopatía metabólica reversible, atrofia cortical, edema cerebral o una combinación de estas condiciones (Ferenci, 2017).

Perazzo et al. (2012) describen las sustancias neurotóxicas que se han visto implicadas en la Encefalopatía Hepática y los mecanismos fisiológicos subyacentes, dentro de los cuales se encuentra la hiperamonemia, modificaciones en los astrocitos y cambios en la neurotransmisión.

### **Amonio**

Respecto al amonio, Perazzo et al. (2012) describen que este es el agente inicial en la encefalopatía, por ser una molécula neurotóxica cuando se presenta en grandes cantidades en el organismo, no obstante, de forma sistemática se metaboliza en el hígado. Adicionalmente, el sistema muscular, renal y nervioso, tienen la capacidad de metabolizar el amonio en condiciones patológicas. Por lo anterior, en los casos de falla hepática y cuando se ve disminuida la capacidad del hígado de desintoxicación por amonio mediante la urea, el organismo es capaz de activar los mecanismos de

metabolización del amonio mediante el sistema muscular y mediante los astrocitos en el sistema nervioso central.

El amonio proveniente del intestino grueso y delgado es metabolizado en el hígado, enviado mediante la vena porta para posteriormente tomar dos vías: 1) el ciclo de la urea por el hepatocito periportal que se encarga de metabolizar gran parte del amonio, y 2) los hepatocitos cercanos a la vena central que transforman pequeñas cantidades de amonio restante en glutamina (Perazzo et al., 2012). Así, el hígado sano limpia el amonio de la vena porta, convirtiéndolo en glutamina y previniendo que ingrese en la circulación sistémica (Ferenci, 2017).

La glutaminasa se encarga de metabolizar la glutamina, y se localiza en las células del epitelio intestinal y del colon. Para remover el amoniaco del hígado, se requiere de un hepatocito periportal mediante el ciclo de la urea y los hepatocitos perivenosos que convierten el amoniaco en glutamina mediante la glutamina sintetasa (Perazzo et al. 2012). En condiciones patológicas uno o ambos hepatocitos pueden dañarse y con ello se elevan los niveles de amoniaco en plasma.

El amonio también se produce en los riñones y músculos, mismos que en caso de falla hepática pueden desarrollar la habilidad de desintoxicar los órganos. El tejido muscular es quien toma el rol principal debido a su gran tamaño, no obstante, el riñón también tiene la capacidad para sintetizar y degradar el amonio. En situaciones normales el riñón se encarga de producir amonio y solo 30% es secretado mediante la orina, pero en la falla hepática y acidosis, se incrementa la capacidad del riñón para eliminar 70 % del amonio producido. Se ha visto que la disfunción renal incrementa las alteraciones cognitivas en pacientes con cirrosis hepática, lo cual se podría considerar otro factor de riesgo para la encefalopatía hepática (Kalaitzakis & Björnsson, 2007).

Los niveles de amonio en plasma en los pacientes con encefalopatía hepática leve a moderada están elevados entre dos o tres veces, mientras que en los pacientes con falla hepática aguda llegan a elevarse hasta 10 veces su valor. El flujo hepático y entre órganos de amonio y su metabolito, la glutamina, llevan a un estado de hiperamonemia (Perazzo et al. 2012).

### ***Manganeso***

El Manganeso es un metal que se involucra en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas. Puede ser transportado hacia el cerebro a través de la barrera hematoencefálica y hemorraquídea y acumularse en el cerebro. Tiene tres mecanismos neurotóxicos: 1) disfunción mitocondrial y alteraciones del metabolismo energético, 2) activación inflamatoria de la glía 3) alteración de la transmisión sináptica y comunicación neuroglial. Adicionalmente, afecta la acción de ciertas proteínas o receptores que interactúan con la dopamina. Tienen un efecto pro-oxidativo y efectos tóxicos en neuronas dopaminérgicas. Induce un decremento de peroxidasa y catalasa en la sustancia negra (Perazzo et al., 2012).

En la exposición crónica a Manganeso, se ha observado disminución de concentraciones GABA en regiones como el globo pálido.

Existe evidencia de correlación entre niveles plasmáticos de Manganeso con depósito de Mg en los ganglios de la base. En otros estudios, pacientes con falla crónica han demostrado altos niveles de manganeso en plasma y cerebro, y experimentando sintomatología clínica asociada a intoxicación con este metal.

### ***Astrocitos***

Los pacientes con cirrosis que presentan encefalopatía hepática pueden cursar con inflamación a nivel de los astrocitos como consecuencia de la hiperamonemia (Ferenci, 2017). Para explicar el edema cerebral, se ha planteado que la osmolaridad intracelular incrementa cuando los astrocitos se encargan de metabolizar el amonio para formar glutamina. Adicionalmente se tiene evidencia de que los pacientes con falla hepática tienen altas concentraciones de glutamina en el cerebro (Görg, Schliess & Häussinger, 2013)

La proteína aquaporina-4 se ha visto implicada en la inflamación celular, misma que se expresa en gran medida en los astrocitos (Wright, et al. 2010).

### ***Barrera Hematoencefálica***

Los astrocitos son componentes esenciales dentro de la barrera hematoencefálica, y los cambios en los astrocitos pueden causar modificaciones importantes en la barrera (Perazzo et al., 2012).

Dentro de las causas que pueden producir inflamación en los astrocitos, se encuentran los canales de membrana transportadores de agua llamados acuaporinas



(Perazzo et al., 2012). En el sistema nervioso central se encuentran diversas isoformas de acuaporinas, dentro de las cuales, las más relacionadas con edema cerebral son: AQP1, 9 y 4. Las 4 y 9 se encuentran en los astrocitos, mientras que la AQP 1 se encuentra en el plexo coroideo.

Se ha identificado que, en la falla hepática, tanto crónica como aguda, la acuaporina 4, se expresa en gran medida en la membrana plasmática de los astrocitos, especialmente en aquellos en la región subaracnoidea, en los ventrículos y los vasos sanguíneos. Esta localización cerebral de la expresión de AQP, sugiere el rol que tiene en el flujo del agua en la barrera hematoencefálica y en el flujo del líquido cefalorraquídeo y la generación de edema (Badaut & Regli, 2004).

#### ***Receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDAr)***

El receptor NMDA es otro factor involucrado en la inflamación de los astrocitos. Cuando se incrementa el amonio, se genera una inflamación de los astrocitos misma que intenta regularse por depresión osmótica para regular el volumen de la célula. Entonces el astrocito es vulnerable a inflamación por otros factores. Al momento de presentar inflamación, se activan los receptores especies reactivas de oxígeno que también producen inflamación de astrocitos. Se genera así una señalización auto-amplificadora de la reacción en cadena reacción (Häussinger & Görg, 2010). Los resultados se resumen en alteraciones en la comunicación glioneuronal y plasticidad cerebral, mismos que contribuyen a la encefalopatía hepática.

### **Diagnóstico y nivel de severidad de la EH**

#### **Diagnóstico diferencial**

El diagnóstico de la Encefalopatía Hepática se inicia mediante la observación y decisión clínica, en donde se buscan los signos sugerentes de encefalopatía hepática, en casos de pacientes con insuficiencia hepática severa o derivación portosistémica, que además puedan presentar factores precipitantes, tales como: infección, sangrado, constipación (Ferenci, 2017).

Es importante el diagnóstico diferencial con trastornos comunes que causan alteraciones de la conciencia, es decir, trastornos concomitantes que pueden producir alteraciones del sistema nervioso central como son: disfunción renal, hiponatremia, diabetes mellitus, sepsis y deficiencia de Tiamina.

### **Clasificación de la Encefalopatía hepática**

En el Congreso Mundial de Gastroenterología en 2002, se propuso una clasificación de la Encefalopatía Hepática con base en 3 tipos (Perazzo et al, 2012):

- Tipo A: asociada a falla hepática aguda
- Tipo B: encefalopatía asociada a bypass- hepatocelular portosistémico sin enfermedad intrínseca
- Tipo C: encefalopatía asociada a cirrosis e hipertensión portal y derivación portosistémica

En esta clasificación, a la encefalopatía hepática mínima se le considera dentro del tipo C.

En el 2009, la Sociedad Internacional para el estudio de la Encefalopatía hepática y Metabolismo del Nitrógeno incorporó los modelos experimentales asociados a cada tipo. Tomando en cuenta el tiempo de evolución de la EH, se puede clasificar de la siguiente manera (Ferenci, 2017):

- Episódica: presentación de episodio único de los síntomas
- Recurrente: con lapsos de HE con intervalos que no exceden los 6 meses
- Persistente: definida como un patrón de alteraciones conductuales que están presentes de manera intercalada con periodos de EH franca

Con base en la severidad de la sintomatología y acorde a los criterios West-Haven (revisado en Ferenci, 2017), se ha realizado una clasificación que cubre objetivos clínicos y de investigación.

<b>Criterios W-H</b>	<b>ISHEN</b>	<b>Descripción</b>	<b>Criterios operativos</b>
<b>Sin anormalidad</b>		Sin encefalopatía actual, ni antecedentes	Tests psicométricos en parámetros normales
<b>Mínima</b>	Subclínica	Alteraciones psicométricas y neuropsicológicas en velocidad psicomotora, funciones ejecutivas o evidencia de alteraciones neurofisiológicas	Alteraciones en las pruebas sin manifestaciones clínicas

Criterios W-H	ISHEN	Descripción	Criterios operativos
		Sin evidencia clínica de cambios en estado mental	
<b>Grado I</b>		Leves alteraciones en conciencia, euforia o ansiedad, span de memoria reducido, dificultades para operar números sencillos (adición y sustracción) Alteraciones en el ciclo de sueño	Orientación en tiempo y espacio, pero existe alteración cognitiva o conductual con base en su comportamiento habitual
<b>Grado II</b>	Clínica	Apatía o aletargamiento Desorientación en tiempo Cambios en personalidad Comportamiento inapropiado Dispraxia Asterixis	Desorientación en tiempo, con al menos 3 errores: día del mes, día de la semana, mes, estación o año.
<b>Grado III</b>		Somnolencia, respuesta a estímulos, confusión, desorientación franca, comportamiento inadecuado o desinhibido	Desorientación en tiempo y espacio, más los síntomas de los grados previos
<b>Grado IV</b>		Coma	Sin respuesta a estímulos, incluidos los nociceptivos

**Tabla 5.** Se resumen los criterios West-Haven y gravedad de la sintomatología para la clasificar la encefalopatía hepática (con base en Ferenci, 2017)

### **Evaluación de la encefalopatía hepática**

El diagnóstico de la EH es visto como un continuo en el que las pruebas cognitivas pueden aportar gran parte de información, desde escalas cognitivas hasta baterías psicométricas y neurofisiológicas más robustas. No obstante, la estrategia de evaluación para llegar al diagnóstico varía dependiendo el grado de la sintomatología presentada, así como el nivel de alteración que presenta el paciente.

### **EH Clínica.**

En este grado de EH, se hace uso de la exploración clínica y con ello se toma la decisión. La severidad se evalúa mediante escalas clínicas, mientras que las cuantitativas no se aplican de rutina y apoyan el diagnóstico en escenarios de investigación. Dentro de los marcadores sintomáticos de la EH en este grado, y con base en los criterios West-Haven, se encuentran la desorientación y asterixis (Ferenci, 2017).

Se utilizan escalas de orientación para explorar la severidad de los síntomas. En los casos de alteraciones en la conciencia se hace uso de la escala de coma de Glasgow. También se puede hacer uso de pruebas neuropsicológicas y observación clínica para explorar el desempeño cognitivo del paciente.

### **EH mínima y subclínica.**

La encefalopatía hepática mínima y la subclínica (encubierta) se caracterizan porque el paciente con enfermedad hepática crónica no presenta alteraciones en la orientación ni asterixis, pero su desempeño en las pruebas cuantitativas demuestra alteraciones en el funcionamiento cerebral o presenta síntomas clínicos (Ferenci, 2017). El término encubierta incluye tanto la encefalopatía mínima como la Grado 1, mientras que el término EH mínima implica que no hay signos clínicos o cognitivos (Ferenci, 2017).

Ferenci (2017) explica que explorar y evaluar la presencia de EH mínima y encubierta apoya que se pueda dar una mejor orientación sobre la enfermedad a los pacientes y sus cuidadores, y que se reduzca el impacto que la enfermedad tiene en la calidad de vida del paciente y también el riesgo de un bajo potencial socioeconómico.

Randolph et. al. (2009) describen los resultados del estudio en donde la Sociedad internacional de Encefalopatía Hepática y Metabolismo del Nitrógeno (ISHEN, por sus siglas en inglés), llegó a un acuerdo sobre la batería neuropsicológica sugerida para evaluar las alteraciones cognitivas asociadas a EH.

Sobre los componentes generales, los miembros de la comisión de la ISHEN describieron que: debe existir un consenso para identificar una batería específica para este objetivo, misma que cuente con puntuaciones estandarizadas por edad, que mida diversas áreas cognitivas, que tenga la flexibilidad de realizar adaptaciones para el lenguaje y para las variantes culturales. Adicionalmente, mencionan la importancia de que pueda ser aplicada a población sin escolaridad y que el tiempo total de aplicación sea menor a 60 minutos (idealmente 40 minutos máximo).

Respecto a los componentes específicos, las puntuaciones priorizaron los siguientes dominios cognitivos a ser evaluados: velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, memoria verbal (anterógrada), seguidos de habilidades visoespaciales, memoria visual (anterógrada). También mencionaron, pero no fueron considerados esenciales por su validez ecológica y sensibilidad de las pruebas, los siguientes dominios: lenguaje, tiempo de reacción y funciones motoras Randolph, et. al. (2009).

Dentro de las pruebas que cumplen con la mayoría de estos criterios, se discutieron el:

- *PSE-Syndrom Test*. Creado específicamente para evaluar el efecto de la Encefalopatía hepática mínima. Evalúa mediante 5 tareas de lápiz y papel: subtest de dígitos A y B, subtest de conexión de números, subtest de puntos seriados, subtest de dibujo de una línea. Dentro de las complicaciones, solo se ha comercializado en Alemania.
- *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)*. Prueba creada para evaluar demencia, pero también puede aplicarse para evaluar el deterioro cognitivo en diferentes cuadros sindrómicos. Con 4 versiones alternativas. Evalúa los dominios: memoria verbal, memoria visual, memoria de trabajo, percepción visoespacial, construcción visoespacial, fluidez verbal, y velocidad de procesamiento

Los miembros de la comisión de la ISHEN resaltaron la importancia de acordar una batería neuropsicológica que pueda considerarse gold standard para la detección de la Encefalopatía Hepática Mínima, con el objetivo de cubrir la necesidad entre las unidades clínicas para diagnosticar y evaluar los efectos del tratamiento (Randolph, et. al., 2009). La comisión recomendó tanto a la RBANS como el PSE-syndrom Test, de forma equivalente y sugieren recomendaciones en caso de que se pudiera considerar el uso clínico y de investigación de otras baterías que cubran los componentes específicos y generales que se mencionaron previamente

## **Capítulo III: Alteraciones cognitivas en la Enfermedad Hepática**

### **Alteraciones cognitivas generales en la enfermedad hepática**

De forma general, se han observado alteraciones cognitivas en pacientes que presentan disfunción hepática (Senzolo et al., 2009). La manifestación más común es la encefalopatía hepática, no obstante, existe evidencia de alteraciones en el funcionamiento cognitivo en pacientes sin encefalopatía hepática diagnosticada. Se sabe que alrededor de 33-50% de pacientes con cirrosis sin síntomas de encefalopatía hepática clínica pueden presentar encefalopatía subclínica, misma que solo logra identificarse mediante la evaluación neuropsicológica y análisis neurofisiológicos (Amodio, Montagnese, Gatta & Morgan, 2004). La encefalopatía hepática es actualmente vista como un continuo, no obstante, es comúnmente clasificada como mínima o subclínica y clínica, con base en las alteraciones presentadas en el estado mental (Koziarska et al., 2013). Aunque esta clasificación ya se ha descrito en el capítulo previo, en esta sección se revisarán las investigaciones y hallazgos sobre los procesos cognitivos mayormente alterados en pacientes con cirrosis.

Kappus & Jasmohan (2012) refieren que en aquellos casos de encefalopatía hepática encubierta (covert) o mínima, es probable que los clínicos no hayan detectado las alteraciones mentales y es de vital importancia la exploración neuropsiquiátrica y fisiológica porque los pacientes pueden presentarlas aún en la ausencia de desorientación o asterixis. Los autores definen a la encefalopatía hepática mínima como una etapa preclínica a la encefalopatía hepática, y describen a las alteraciones neurocognitivas como un espectro dentro del cual se puede presentar dificultades para dormir, en el funcionamiento ejecutivo, en actividades de vida diaria tales como manejar. Refieren también que, aunque los síntomas son difíciles de detectar en la clínica, su seguridad y calidad de vida está reducida sustancialmente.

Senzolo et al. (2009) evaluaron una muestra de 12 pacientes con cirrosis de diversas etiologías (alcohólica, colestasis, viral y mixta), que fueron sometidos a trasplante de hígado, todos sin diagnóstico de encefalopatía hepática. Entre los datos obtenidos se encuentran el metabolismo cerebral de la glucosa, medido mediante Tomografía por Emisión de Positrones (PET, por sus siglas en inglés), y los puntajes de una batería neuropsicológica que incluía test de memoria, inteligencia y funciones frontales.

Los resultados del estudio reflejaron un desempeño en la evaluación pre-cirugía significativamente por debajo de los valores obtenidos por el grupo control en digit span, así como en ensamblaje de objetos. También se identificaron alteraciones en los puntajes de memoria a corto plazo en modalidad visual y auditiva, así como para la reproducción de estímulos visuales. En cuanto a funcionamiento frontal los errores se presentaron en la parte B del Trail Making Test y en la condición palabra-color de la prueba Stroop, sugiriendo alteraciones en la planeación y el control inhibitorio.

En cuanto al metabolismo cerebral de la glucosa, reflejó en los pacientes un decremento con respecto al grupo control de 7% en regiones frontal inferior, frontal medial y temporal superior. Mientras que el decremento fue de 6% en la región parietal inferior.

Tras la cirugía de trasplante de hígado, se realizó seguimiento a un año, en el que 10 de los 12 pacientes realizaron una reevaluación neuropsicológica y 5 de ellos se realizaron nuevamente una tomografía por emisión de positrones. Se identificaron mejoras en el metabolismo cerebral de la glucosa en regiones parietales y subcorticales, en conjunto con mejoras en el desempeño en la prueba neuropsicológica. No obstante, 20% de los pacientes trasplantados continuaron presentando alteraciones en el funcionamiento frontal evaluado con las mismas pruebas iniciales. Mismas que continuaron con alteraciones en los 7 pacientes que hicieron un seguimiento a 10 años (Senzolo et al., 2009).

La conclusión que Senzolo et al. (2009) desarrollaron es que a pesar de que los pacientes trasplantados muestran mejoras en el desempeño en tareas neuropsicológicas, existen alteraciones que podrían no ser totalmente reversibles, en este caso el 20% de los pacientes continuaron presentando puntajes bajos en tareas de funcionamiento frontal en el seguimiento a un año poscirugía.

Se ha observado que en pacientes con encefalopatía hepática mínima existen alteraciones neuropsicológicas aun cuando la valoración neuropsiquiátrica se encuentra dentro de parámetros normales (Singhal et al. 2010).

Al evaluar a 33 pacientes con diagnóstico de encefalopatía hepática mínima en comparación con controles sanos, Singhal et al. (2010) identificaron diferencias estadísticamente significativas, con los pacientes presentando un menor desempeño en

los pacientes en las tareas de velocidad de procesamiento, funcionamiento motor, y funciones ejecutivas lo cual refleja un deterioro cognitivo global.

En este estudio identificaron la importancia pronóstica de la Encefalopatía Hepática mínima, ya que, ésta presenta altos riesgos de alteraciones en las actividades de la vida diaria aun cuando no existen alteraciones psiquiátricas detectadas.

Celikbilek, Mehmet & Bozkurt (2018) estudiaron un grupo de 70 pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico, con un grupo control de 73 participantes pareados por sexo y edad. Los participantes fueron evaluados mediante el Montreal Cognitive Assessment (MoCA, por sus siglas en inglés) y los resultados reflejaron que los pacientes con diagnóstico de enfermedad hepática no alcohólica obtenían resultados más bajos en la evaluación cognitiva en comparación con el grupo control, primordialmente, en cuanto al desempeño en las tareas de funciones viso espaciales y funcionamiento ejecutivo. Adicionalmente, identificaron que había mayor probabilidad de que las alteraciones se presentaran en participantes con un nivel educativo menor, así como aquellos residentes de áreas rurales.

Moretti et al. (2016), realizaron un estudio en pacientes con estado confusional agudo y sin diagnóstico de enfermedad hepática, con el objetivo de demostrar que una gran mayoría de estos pacientes podían presentar encefalopatía hepática y que ésta podía ser evaluada con una prueba neuropsicológica altamente sensible, de utilidad en la práctica clínica cotidiana y que pudiera relacionarse con los parámetros clínicos y de laboratorio al evaluar a pacientes con alteración hepática.

Estudiaron a 410 pacientes con estado confusional agudo, sin comorbilidades neurológicas o clínicas de otra índole que afecten la conciencia. Compararon con un grupo control de 712 participantes sanos. Las variables medidas fueron: a) valoración hepática mediante puntajes de la escala Child-Pugh, b) encefalopatía hepática evaluada por los criterios West-Haven, c) evaluación cognitiva: funcionamiento ejecutivo (Test del reloj), atención y razonamiento (Batería de Evaluación Frontal), Insight (Escala de evaluación de Insight Clínico) y, comportamiento (Inventario neuropsiquiátrico).

En sus resultados, Moretti et al. (2016), identificaron que el 57.8% de sus participantes se pudieron diagnosticar con alteración hepática mediante la escala Child-Pugh y encefalopatía hepática mediante los criterios West-Haven, sin que los pacientes



presentaran alteraciones cognitivas previas. Respecto a los hallazgos cognitivos, mediante la evaluación neuropsicológica, los pacientes con enfermedad hepática tuvieron un desempeño significativamente menor al grupo control en todas las pruebas que conforman la batería neuropsicológica de Evaluación Frontal: similitudes, fluidez verbal, series motoras, tareas de control inhibitorio y comprensión verbal. Adicionalmente, Moretti et al (2016) identificaron la presencia de ascitis como el predictor más fuerte de los puntajes en la Batería de Evaluación Frontal.

En el seguimiento a 6 y 12 meses, se observó que los puntajes totales de la Batería Frontal permanecieron sin cambios significativos, no obstante, se identificaron mejoras en algunas subpruebas: semejanzas, fluidez verbal y seguimiento de instrucciones. Esto demostró la presencia de mejoras clínicas, lo cual permitió a Moretti et al. (2016) apoyar la idea de que no se puede describir la patogenia de la encefalopatía hepática como un fenómeno de todo o nada, sino como una escala continua en donde se evalúen las alteraciones cognitivas presentadas, de manera completa mediante test neuropsicológicos para describir el grado de alteración y no únicamente la ausencia de estas.

En línea con lo anterior, Tsai et. al. (2019) evaluaron pacientes con cirrosis, 18 de los participantes con encefalopatía hepática subclínica y 36 sin encefalopatía hepática, y buscaron si existe correlación entre déficit en el control cognitivo (red de control cognitivo) y una asociación potencial con regiones como la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza dorsal del cíngulo anterior. Buscaban también la correlación entre cambios en el desempeño neurocognitivo y los perfiles bioquímicos, incluyendo amonio y citoquinas proinflamatorias. Realizaron una evaluación neuropsicológica mediante la Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) y realizaron estudios de neuroimagen mediante resonancia magnética funcional.

Los pacientes con cirrosis demostraron una menor Conectividad Funcional (CF) en la Red de Control Cognitivo en comparación del grupo control, a la vez que este patrón era similar tanto en el hemisferio derecho como en el izquierdo.

En cuanto a la correlación entre la Conectividad Funcional correspondiente a la Red de Control Cognitivo (RCC) y los resultados de la batería neuropsicológica, se identificó que los resultados totales del PHES se correlacionaban positivamente con la

Conectividad Funcional, específicamente en la corteza occipital lateral bilateral, la corteza del precuneo derecho, el giro temporal inferior izquierdo, el giro temporal supramarginal y en el giro temporal superior derecho de los pacientes con cirrosis.

Los resultados de los perfiles bioquímicos fueron los siguientes, específicamente para los pacientes con cirrosis (Tsai et. al., 2019):

- Las concentraciones de amonio en sangre se correlacionaron negativamente con la Conectividad Funcional de la Red de Control Cognitivo en la corteza occipital lateral superior derecha.
- El nivel sérico de IL-6 (interleucina 6, misma que es una citosina proinflamatoria) se correlacionó negativamente con la Conectividad Funcional de la Red de Control Cognitivo en la corteza occipital superior izquierda, el giro supramarginal anterior izquierdo, el giro temporal superior derecho.
- El nivel sérico de TNF-alpha se correlacionó negativamente con la conectividad en la Conectividad Funcional de la Red de Control Cognitivo en el giro temporal superior derecho.

En resumen, los resultados demuestran alteraciones en la Conectividad Funcional de la Red de Control Cognitivo en pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática subclínica. De igual forma, las alteraciones en la funcionalidad cognitiva se correlacionaron con un bajo desempeño cognitivo demostrado en la prueba PHES. Finalmente, los niveles de citoquinas proinflamatorias y amonio en sangre son sugerentes de que en los pacientes con cirrosis el perfil bioquímico contribuye potencialmente con las disfunciones previamente mencionadas (Tsai et. al., 2019).

García-García et al. (2017), evaluaron 26 pacientes con cirrosis sin Encefalopatía Hepática (EH), 13 con Encefalopatía Hepática mínima (EHm) y 24 participantes en el grupo control. Se realizaron evaluaciones neuropsicológicas incluyendo atención y concentración, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, coordinación visomotora y bimanual (mediante el Psychometric Hepatic Encephalopathy Score-PHES). También se llevaron a cabo perfiles bioquímicos y estudios de neuroimagen mediante resonancia magnética funcional.

Se identificó que los pacientes con Encefalopatía Hepática Mínima tuvieron un desempeño general menor al grupo control y a los pacientes sin EH. Por otro lado, los

pacientes sin EH puntuaron más bajos que el grupo control en los subtest de Dígitos y Símbolos, Puntos Seriales y Trazo de Líneas del PHES (García-García et al., 2017). Tanto los pacientes con y sin EHm, obtuvieron menores puntajes en las pruebas de velocidad de procesamiento, pero los pacientes con encefalopatía demostraron un desempeño aún más bajo. Mientras que ambos grupos de pacientes obtuvieron un desempeño menor que el grupo control en secuencias de número y letras y Span de dígitos.

En cuanto a parámetros bioquímicos, ambos grupos de pacientes presentaron niveles significativamente más elevados que el grupo control, sin mostrar diferencias significativas entre el grupo con EHm y el grupo sin EHm. De igual forma ambos grupos presentaron mayores niveles séricos de IL6 y IL8, así como de cGMP en plasma en comparación del grupo control, no obstante, existió una diferencia significativa con mayores niveles en el grupo con EHm en comparación del grupo sin EHm.

Respecto al volumen de materia gris, García-García et al. (2017), observaron que ambos grupos de pacientes mostraron una reducción de volumen en comparación con el grupo control, tanto en áreas corticales como subcorticales. Mientras que los pacientes sin EHm comparados con el grupo control, presentaron atrofia en el cerebelo (bilateralmente).

De forma más específica los pacientes con EHm, en comparación del grupo control, tuvieron reducción de materia gris en regiones frontales bilaterales (entre ellas la ínsula), el precúneo bilateral, el polo temporal bilateral y cerebelo. En áreas subcorticales la reducción de materia gris se localizaba en los ganglios de la base de forma bilateral, el hipocampo y giro hipocampal bilateral, la amígdala bilateral y la corteza del cíngulo bilateral. Los pacientes con EHm, en comparación del grupo sin EHm, presentaron reducido volumen en lóbulo frontal, ínsula y cerebelo, todos en hemisferio derecho.

Los hallazgos de reducción de volumen de materia gris que correlacionaron con los resultados en cognición fueron la reducción de volumen en lóbulo frontal derecho e ínsula derecha correlacionada con los resultados en test de control inhibitorio. En cuanto a la conectividad funcional en reposo se identificó que:

- En cuanto a la Red Neuronal por Defecto: Los pacientes con y sin EHm presentaron una reducida conectividad funcional en comparación con el grupo control en precúneo bilateral y en la corteza del cíngulo anterior bilateral.

- La red fronto-parietal izquierda: los pacientes con EHm presentaron menor conectividad en el giro frontal inferior izquierdo en comparación con los controles, mientras que los pacientes sin EHm mostraron menor conectividad que el grupo control en el lóbulo parietal inferior y superior del hemisferio izquierdo.

- Red atencional Dorsal: Conectividad reducida en comparación al grupo control en giro occipital superior y medio del hemisferio derecho y en el giro angular derecho.

- La diferencia se presentó entre el grupo con EHm y los pacientes sin EHm, en donde el primer grupo presentó menor conectividad en el área motora suplementaria bilateral y la corteza del cíngulo anterior bilateral.

En resumen, se identificó un decremento significativo en la Conectividad Funcional en los pacientes con EHm en las redes analizadas, lo cual no solo explica alteraciones en la programación e inicio de los movimientos, sino también puede relacionarse con alteraciones en atención, memoria de trabajo y control ejecutivo (García-García et al., 2017).

Los autores concluyen que además de identificar los cambios en la conectividad de las redes atencionales, se sugiere que estos hallazgos se asocian a alteraciones cognitivas y que podrían tener un valor predictivo para detectar la EHm, además de que podrían ser de utilidad como biomarcadores para su diagnóstico. Por otro lado, se ha identificado que no existe concordancia en la clasificación de los pacientes con cirrosis con base en la sintomatología de alteraciones cognitivas presentadas. Los pacientes pueden presentar alteraciones iniciales en concentración y atención, mientras que otros casos presentan alteraciones visomotoras (Giménez-Garzó et al., 2017). Las alteraciones presentadas en los pacientes cirróticos son heterogéneas y no son iguales en todos los casos, pero con base en los resultados de pacientes que posteriormente desarrollan EHm, se cree que independientemente de la evolución todas estas funciones se ven afectadas: atención, concentración, coordinación, etc. (Giménez-Garzó et al., 2017).

## **Pruebas utilizadas para evaluar el funcionamiento neuropsicológico en pacientes con cirrosis hepática**

Se estima que aproximadamente 60-80% de pacientes con cirrosis desarrollan encefalopatía hepática mínima, no obstante, no existe un dato certero sobre la frecuencia en que se presenta esta alteración debido a que se ha evaluado con diversas pruebas neuropsicológicas (Das, Dhiman, Sarawat, Verma & Naik, 2001).

En esta sección, se realizará una revisión de las pruebas mayormente utilizadas en la evaluación de pacientes con cirrosis hepática, con EH y sin EH, con la finalidad de describir no solo las alteraciones descritas, sino también la utilidad de las pruebas utilizadas. Diversos estudios han utilizado baterías neuropsicológicas para evaluar las funciones mentales superiores en pacientes con cirrosis hepática, encontrando diversos resultados dependiendo del tipo de evaluación realizada y se hace entonces evidente que las baterías utilizadas demuestran una alta heterogeneidad (Stewart et al., 2010). Algunos de estos hallazgos se describen a continuación.

Senzolo et al. (2009) se focalizaron en la evaluación a largo plazo de las alteraciones cerebrales en pacientes con cirrosis tras la cirugía de trasplante. Ellos se enfocaron en la exploración de inteligencia verbal y no verbal mediante subpruebas de la versión italiana de la Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos (WAIS, por sus siglas en inglés). Tomaron los puntajes en vocabulario, información, semejanzas y digit span con inteligencia verbal, mientras que para la evaluación de inteligencia no verbal obtuvieron los puntajes de las subpruebas diseños con cubos, ordenamiento de dibujos, ensamblaje de objetos y dígitos y símbolos. Adicionalmente evaluaron funciones mnésicas mediante la Escala Wechsler de Memoria. Para la evaluación de Funciones Frontales en conjunto con habilidades visomotoras usaron una prueba de fluidez verbal y el Trail Making Test parte A y B, Test de Stroop.

Sus resultados demostraron que las pruebas con mayor alteración fueron: digit span y rompecabezas, Memoria a corto plazo con dígitos y cubos de Corsi (memoria a corto plazo tanto visoespacial como verbal) además de Trail Making Test-B (planeación, atención y alternación) y en Interferencia del Stroop Test (control inhibitorio). Las pruebas continuaron identificando alteración en el seguimiento a 1 y 10 años (Senzolo et al., 2009).

Singhal et al. (2010) evaluaron neuropsiquiátricamente a sus participantes con encefalopatía hepática mínima mediante la prueba Mini-Mental, tomando como punto de corte el puntaje 24 para diagnosticar alteraciones cognitivas. De igual forma, la evaluación neuropsicológica incluía 9 dominios principales:

1. Estimado de capacidad intelectual premórbido: Prueba de lectura de Wechsler para adultos
2. Aprendizaje y memoria: prueba de aprendizaje verbal de Hopkins y test revisado de memoria visoespacial
3. Velocidad de procesamiento: prueba de Dígitos y símbolos de WAIS-III y Trail Making test A
4. Funcionamiento ejecutivo y abstracción: Test de clasificación de cartas de Wisconsin
5. Memoria de trabajo y atención: Trail Making test B y prueba Stroop (palabra-color)
6. Funciones visoespaciales: Diseños con cubos del WAIS-III,
7. Habilidades motoras: Grooved Pegboard Test (tablero perforado)
8. Fluidez verbal: Letter Fluency Test (FAS)
9. Estado psiquiátrico: Depresión de Beck e inventario Breve de síntomas

En el estudio de Moretti, et al. (2016), se identificó una batería sensible a las alteraciones cognitivas en pacientes con enfermedad hepática inicial y en grado leve, y que no presentaban sospecha de déficit cognitivo. Pese a que los pacientes no presentaban alteraciones en la vida cotidiana, los autores lograron identificar alteraciones en el funcionamiento frontal, una baja conciencia e insight, así como encefalopatía hepática subclínica. La batería que utilizaron pudo correlacionarse con los resultados en la escala Child-Pugh y con la Clasificación West-Haven, y se caracteriza por constar de las siguientes subpruebas:

1. Funcionamiento ejecutivo: evaluado mediante la prueba de 10 puntos del Reloj
2. Atención, razonamiento y pensamiento analógico: evaluado por la Batería de Valoración Frontal compuesta por las siguientes subpruebas
  1. Semejanzas, evalúa la capacidad de abstracción y conceptualización

2. Fluidez lexical, explora la flexibilidad mental
  3. Series motoras, permite explorar la programación y secuenciación de la conducta motora
  4. Instrucciones de conflicto, que permiten evaluar la sensibilidad a la interferencia
  5. Tarea Go/no-go, para explorar el control inhibitorio
  6. Comportamiento de prehensión, permite explorar la autonomía ambiental, es decir, la forma en que el paciente se comporta ante una determinada situación sin la necesidad de dar instrucciones extensas
3. Insight: hicieron uso de la Escala clínica de evaluación del insight que engloba cuatro calificaciones (conciencia, déficit cognitivo, progreso de la enfermedad, y déficit funcional)
  4. Comportamiento: Inventario Neuropsiquiátrico

En la investigación de Celikbilek, Mehmet & Bozkurt (2018), se utilizó como herramienta de evaluación neuropsicológica el Montreal Cognitive Assessment (MoCA), mismo que ha demostrado ser más sensible y específico para identificar el deterioro cognitivo leve. Esa prueba se caracteriza por ser breve y evalúa 6 dominios cognitivos: habilidades visoespaciales, memoria, funcionamiento ejecutivo, atención, lenguaje y orientación. Las pruebas que incluye son: dibujo del reloj y copia de cubo para evaluar habilidades visoespaciales; aprendizaje de palabras con evocación diferida de 5 minutos; el funcionamiento ejecutivo incluye una adaptación del Trail Making Test B, fluidez y abstracción verbales. Los procesos atencionales se evalúan mediante una tarea de atención sostenida, una resta consecutiva y una tarea de dígitos en orden directo e inverso. El lenguaje es evaluado mediante una tarea de denominación, repetición de frase con alta complejidad sintáctica y fluidez verbal.

Los puntajes en el MoCA van del 0 al 30, con puntajes menores a 26 como indicadores de alteraciones cognitivas leves. En su estudio, Celikbilek, Mehmet & Bozkurt (2018), tomaron como punto de corte para la versión adaptada el puntaje 21 como indicador de alteración cognitiva.

En su revisión, Kappus & Bajaj (2012) hacen referencia a las pruebas existentes para valorar encefalopatía hepática y las alteraciones que suelen identificarse con el uso de estas evaluaciones, mismas que se describen a continuación:

**Psychometric hepatic encephalopathy score (PHES)**, como el instrumento *Gold standard* para la encefalopatía hepática mínima, ya que, detecta funcionamiento visoespacial, atención, tiempo de respuesta y control inhibitorio. Se conforma de las siguientes subpruebas:

- Test de conexión de números A: concentración, velocidad motora y planeación mental
- Test de conexión de números B: versión compleja de la versión A
- Test de símbolos y dígitos: velocidad psicomotora y visomotora
- Test de trazos de líneas: habilidades visomotoras y visoespaciales
- Test de puntos seriales; Evalúa velocidad psicomotora

Esta prueba es de uso frecuente en Alemania, Italia y España, pero no ha logrado extenderse a Estados Unidos de América. El Grupo de Trabajo en Encefalopatía Hepática sugiere el uso de 2 de las siguientes pruebas que puede sustituir la aplicación de la totalidad de la batería PHES en caso de no poder aplicarla completa: Conexión de número A, Conexión de números B, Test de símbolos y Dígitos, y la prueba de Diseños con Cubos. El indicador para Encefalopatía Hepática es desempeño con alteraciones en al menos 2 de estas pruebas, con 2 desviaciones estándar controlando para interferencia de edad o nivel educativo en caso de comparación con controles (acorde a Ferenci et. al., 1998).

Kappus & Bajaj (2012) mencionan también la *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)*, diseñada inicialmente para diagnosticar alteraciones neurocognitivas. No obstante, la Sociedad Internacional para el estudio de la Encefalopatía Hepática y Metabolismo del Nitrógeno, ha recomendado que esta prueba puede usarse como alternativa a la batería Psychometric Hepatic Encephalopathy Score. La Batería RBANS está organizada en dominios corticales y subcorticales, y se ha observado que los pacientes con Encefalopatía Hepática tienen



mayores alteraciones en los componentes subcorticales y generalmente el componente de leguaje y memoria diferida no presentan alteraciones en los casos de encefalopatía mínima.

Por su parte, Zamprogno de Souza y Zago-Gomes (2016) realizaron un estudio para aplicar la Batería para Evaluación Frontal en pacientes con cirrosis y evaluar su eficiencia para el diagnóstico y para establecer la severidad de la EH. La describen como una batería de rápida aplicación (10 min.) y que incluye 6 subtest: conceptualización, fluidez verbal, series motoras, instrucciones en conflicto, control inhibitorio y comportamiento automático.

Evaluaron a 87 pacientes con cirrosis, de los cuales 17 con diagnóstico de EH y 71 sin EH, además de evaluar a 40 participantes dentro del grupo control. Los resultados reflejaron que los pacientes con cirrosis obtuvieron puntajes generales más bajos que el grupo control.

Por otro lado, para los pacientes con cirrosis, pero sin EH, las puntuaciones generales fueron menores en comparación al grupo control, no obstante, la diferencia no fue significativa.

En cuanto a los sub-test, los pacientes sin EH puntuaron menor en tareas de control inhibitorio en comparación con el grupo control. De igual forma, los pacientes con EH puntuaron más bajo que los pacientes sin EH en estas tareas. Estos hallazgos sugieren una respuesta inhibitoria inadecuada.

Zamprogno de Souza y Zago-Gomes (2016), explican que no existen estudios que permitan establecer puntos de corte en pacientes con cirrosis, con y sin EH. No obstante, consideran un hallazgo relevante los puntajes más bajos en pacientes con cirrosis y EH a comparación de aquellos sin EH, y de ambos grupos en comparación con el grupo control. Sugieren entonces que la Batería para Evaluación Frontal es una herramienta prometedora de fácil aplicación que podría usarse tanto en pacientes ambulatorios como en hospitalización, para tamizaje de EH 1 y mínima acorde al criterio West-Haven. Sugieren también extender el número de participantes en estudios posteriores para identificar si existen diferencias estadísticamente significativas entre los resultados de pacientes con cirrosis sin EH y el grupo control.

Giménez-Garzó et al. (2017) realizaron un estudio para evaluar la eficacia de PHES al identificar sintomatología neurológica en pacientes con cirrosis, así como para saber si los pacientes podrían presentar un comportamiento homogéneo o si podrían ser clasificados en subgrupos con base en alteraciones específicas.

De la batería utilizada, 5 test demostraron ser más sensibles a las alteraciones neurológicas en los pacientes con cirrosis que el PHES: Symbol and Digit Modalities test (velocidad de procesamiento en modalidad oral), D2 test (atención sostenida y selectiva), coordinación bimanual y Test de coordinación visomotora y bimanual.

Respecto a los subgrupos, el grupo control se concentró de forma homogénea indicando un comportamiento similar sin errores al responder las pruebas. Mientras que los hallazgos de los pacientes con y sin EHm se describen a continuación:

- Grupo control: participantes que puntuaron similar entre ellos, es decir, sin errores al responder la batería.
- Pacientes con EHm: demostraron la conformación de subgrupos dentro de los cuales se evidenciaron únicamente pequeñas diferencias entre ellos. La diferencia más significativa es entre dos grupos en el que uno presentó errores en tareas Stroop y span de dígitos, mientras que el otro no presentó esos errores.
- Pacientes sin EH: demostraron una gran dispersión inter-subgrupos, con comportamiento similar al grupo control, pero también un subgrupo similar a los pacientes con EH. Los subgrupos con mayores errores fueron aquellos que fallaron en D2 test (clúster 3), tareas de coordinación bimanual y visomotora (clúster 4), coordinación bimanual y oral SDMT, y el último subgrupo con errores en Stroop y oral SDMT.

Los resultados del estudio sugieren que la Batería PHES no es lo suficientemente sensible para detectar las alteraciones neurológicas en pacientes con cirrosis, mientras que existen otras pruebas, mencionadas previamente, que demuestran ser más apropiadas al detectar dichas alteraciones. Finalmente, concluyen también que en los pacientes con cirrosis y sin EH, el comportamiento de las alteraciones es heterogéneo. Pueden presentarse primero alteraciones en la coordinación antes que el deterioro cognitivo moderado, mientras que hay subgrupos en los que inicialmente se altera la atención y concentración ante que la coordinación motora. También señalan que

independientemente de la progresión del déficit cognitivo, todas estas funciones cognitivas se ven alteradas en etapas avanzadas de la patología (Giménez-Garzó, et al., 2017).

Koziarska et al. (2013) realizaron un estudio prospectivo para evaluar la eficacia del Mini-Mental en la identificación de la encefalopatía en pacientes con cirrosis. El Mini-Mental es una evaluación breve que permite la exploración del estado mental y se utiliza cuando existe riesgo de encefalopatía hepática. La prueba consiste en preguntas breves organizadas en 8 subgrupos y una puntuación total máxima de 30 (indicado de un alto desempeño cognitivo). Los autores concluyeron que el Mini-Mental puede identificar alteraciones cognitivas en los pacientes con encefalopatía hepática clínica, no obstante, no es una prueba lo suficientemente sensible para discriminar entre encefalopatía hepática mínima y clínica. Los hallazgos específicos se describen a continuación.

En el estudio evaluaron a 101 pacientes con cirrosis hepática, bajo los criterios West-Haven para el diagnóstico y severidad de Encefalopatía Hepática, mientras que la HE mínima se diagnosticó cuando existían alteraciones el análisis espectral de EEG en ausencia de alteraciones neurológicas.

Koziarska et al. (2013) identificaron que sí existe una correlación entre la severidad de la enfermedad (Child-Pugh), los criterios West-Haven para identificar encefalopatía hepática clínica y algunos ítems del Mini-mental, pero la prueba no es sensible para identificar encefalopatía hepática mínima. Descartaron que el Mini-Mental tenga valor predictivo como método para determinar HE mínima ( $p=0.317$ ). Tras calcular el área bajo la curva, el puntaje total del Mini-Mental (punto de corte de 27.5) tiene sensibilidad de 63% y especificidad de 52% para diagnosticar EH clínica, lo cual se considera bajo.

Los autores concluyen que las pruebas neuropsicológicas de tamizaje como es el Mini-mental, representan ventajas como simplicidad en la aplicación, bajos tiempo de aplicación y pueden usarse en pacientes ambulatorios (Koziarska, et al., 2013). No obstante, existen herramientas más complejas que permite la valoración de un mayor rango de alteraciones neurocognitivas, dándoles a estas pruebas un mayor peso para la diferenciación entre EH mínima y la EH en etapa 1 y 2 acorde a los criterios West-Haven (Koziarska, et al., 2013).

Stewart, Enders, Schneider, Felmlee-Devine, Kamath & Smith (2010) realizaron una investigación para generar los primeros pasos para el desarrollo de una batería válida para el diagnóstico de la encefalopatía hepática mínima. Para ello, realizaron un estudio de análisis factorial para confirmar la aportación de cada subprueba neuropsicológica y su interrelación para determinar los factores principales que explican el desempeño cognitivo de los pacientes con cirrosis. La batería consistió en: Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos, Escala Wechsler de Memoria, el test de Aprendizaje de California, Prueba de Clavijero (Grooved Pegboard Test) y el Trail Making Test parte A y B.

Así, Stewart et al. (2010), identificaron 3 factores principales derivados de su batería que consiste en 20 subpruebas, misma que requiere de 1.5 horas para completar su aplicación. Los factores se organizan de la siguiente manera:

- Factor 1 o Funcionamiento cognitivo global: caracterizado por las pruebas que miden generalmente el funcionamiento intelectual tales como vocabulario, similitudes, diseño con cubos y matrices.
- Factor 2 o Velocidad Psicomotora: constituido por aquellas pruebas que requieren una respuesta motora manual
- Factor 3 o Aprendizaje y Memoria: incluyen las pruebas de memoria tanto visual como verbal

Cabe señalar que no se observaron diferencias significativas entre el funcionamiento cognitivo global de aquellos pacientes con Encefalopatía Hepática grado 1 y los otros pacientes con cirrosis. El factor de Velocidad psicomotora es el que permitió distinguir entre pacientes con cirrosis y EH menor al grado 1 de aquellos en el grupo control. En resumen, se observó un patrón de funcionamiento cognitivo global preservado, con alteraciones mínimas en memoria y alteraciones moderadas en velocidad psicomotora. Los autores deducen que esta es la medida en que la cirrosis afecta de forma diferenciada a los procesos cognitivos. Concluyen también que la importancia de identificar una batería neuropsicológica para evaluar estas alteraciones y realizar una evaluación oportuna previa al trasplante, permite tener un seguimiento del posible deterioro cognitivo, favorece el tratamiento y ayuda a determinar los efectos que el trasplante tiene en la cognición (Stewart et al., 2010).

## Capítulo IV. Método

### Justificación

Se han descrito alteraciones cognitivas asociadas a la enfermedad hepática entre las que se encuentran: decremento de la velocidad de procesamiento, déficit en las funciones motoras, atencionales y en el funcionamiento ejecutivo (Celikbilek, Mehmet & Bozkurt, 2018; Kappus & Jasmohan, 2012; Senzolo et al., 2009; Singhal, et al. 2010).

Estos déficits cognitivos impactan en el desempeño en actividades de la vida diaria y esto conlleva un deterioro en la calidad de vida del paciente (Goeneweg et al., 1998; Matthew, Kappus & Bajaj, 2012). De igual forma esto representa la necesidad de un mayor apoyo por parte de los cuidadores primarios para que el paciente logre culminar sus actividades diarias.

Es importante mencionar que se ha identificado la presencia de alteraciones cognitivas aún en ausencia de encefalopatía hepática (García-García et al., 2017; Moretti et al., 2016; Tsai et al., 2019), y aunque estos estudios no han encontrado un perfil homogéneo de alteraciones neuropsicológicas, si existen coincidencias en que la evaluación oportuna de las mismas puede apoyar el tratamiento y favorecer la calidad de vida de los pacientes.

Dentro del funcionamiento ejecutivo se ha observado que existen alteraciones en el control inhibitorio, planeación (Senzolo et al., 2009) y desempeño general disminuido en tareas de funcionamiento frontal (Celikbilek, Mehmet & Bozkurt, 2018; Moretti et al., 2016; Singhal, et al. 2010).

Los estudios de medicina, incluida la biopsia y estudios de gabinete son un recurso eficiente para identificar la cirrosis hepática. No obstante, el método más útil para describir la presencia de encefalopatía hepática mínima o subclínica, ha sido la valoración neuropsicológica. Si bien las investigaciones en esta área no han descubierto un perfil específico u homogéneo de alteraciones en estos pacientes, si han identificado que las alteraciones cognitivas de los pacientes con cirrosis en ausencia de EH pueden predecir la evolución hacia un grado mayor de EH.

Debido a que las funciones ejecutivas son consideradas como procesos superiores cuya integridad está relacionada con procesos más básicos, se puede esperar que existan alteraciones en estos pacientes, ya que, existe evidencia de que presentan alteraciones en atención, concentración, coordinación motor y velocidad de

procesamiento. No obstante, las pruebas utilizadas hasta ahora para evaluar el desempeño cognitivo global no son lo suficientemente sensibles para discriminar entre un grupo control y pacientes con EH mínima.

Con base en lo anterior surge la importancia de explorar las alteraciones cognitivas presentes en los pacientes con cirrosis hepática en ausencia de encefalopatía hepática, más específicamente en el funcionamiento ejecutivo. Esto puede ayudar al diseño, en la población mexicana, de planes de tratamiento, pero también para identificar si existe un perfil con mayor riesgo de deterioro cognitivo.

Debido a que la batería neuropsicológica empleada en este estudio tiene alto grado de especificidad de área (Flores-Lázaro y Ostrosky-Solís, 2008), podría favorecer la identificación de un perfil de alteraciones cognitivas más específico entre los pacientes, a diferencia de únicamente describir la presencia o ausencia de estas.

## **Objetivos**

### **Objetivo general**

- ✓ Evaluar, describir y analizar el perfil neuropsicológico de las funciones ejecutivas en pacientes con cirrosis hepática no alcohólica.

### **Objetivos específicos**

- ✓ Evaluar el desempeño de las funciones ejecutivas en pacientes con cirrosis hepática no alcohólica
- ✓ Describir el perfil neuropsicológico de las funciones ejecutivas en pacientes con cirrosis hepática no alcohólica
- ✓ Identificar si existen diferencias en el desempeño en las tareas de funcionamiento ejecutivo que se relacionan con el funcionamiento de la región dorsolateral, orbitomedial, prefrontal anterior, en pacientes con cirrosis hepática no alcohólica
- ✓ Analizar el impacto que ha tenido la cirrosis hepática en el funcionamiento ejecutivo de estos pacientes
- ✓ Identificar si el estado afectivo emocional tiene un impacto en el desempeño cognitivo de pacientes con cirrosis hepática no alcohólica

## **Variables**

V.I.: Presencia de enfermedad hepática no alcohólica

V.D: Desempeño en tareas de funciones ejecutivas

## **Hipótesis**

H1: Existen alteraciones en el desempeño de las funciones ejecutivas en pacientes con cirrosis hepática no alcohólica

H0: No existen alteraciones en el desempeño de las funciones ejecutivas en pacientes con cirrosis hepática no alcohólica

H2: Existen diferencias en el desempeño en las tareas de funcionamiento ejecutivo que se relacionan con la región dorsolateral, orbitomedial, prefrontal anterior en pacientes con cirrosis hepática no alcohólica

H0: No existen diferencias en el desempeño en las tareas de funcionamiento ejecutivo que se relacionan con la región dorsolateral, orbitomedial, prefrontal anterior, en pacientes con cirrosis hepática no alcohólica

## **Tipo de estudio**

La presente investigación es un estudio transversal descriptivo, no experimental, ya que evalúa el desempeño en tareas de funcionamiento cognitivo en pacientes con cirrosis hepática.

## **Muestra**

La muestra del presente estudio fue no probabilística. Los participantes se eligieron a conveniencia.

La muestra se conformó por 10 participantes con diagnóstico previo de cirrosis hepática no alcohólica que se encuentran en lista de espera para trasplante de hígado en un Hospital de Salud Pública de la Ciudad de México

### **Criterios de inclusión**

- Ser mayor de edad
- Diagnóstico previo de cirrosis hepática no alcohólica diagnosticada por el médico tratante
- Estar en lista de espera para trasplante de hígado

- Escolaridad mínima de 4 años

#### **Criterios de exclusión**

- Comorbilidades neurológica, psiquiátrica o médica que afecten el desempeño cognitivo
- Consumo de sustancias psicoactivas
- Episodio de Encefalopatía Hepática durante el periodo de evaluación o estado alterado de conciencia
- Alteraciones visuales y/o auditivas no corregidas

#### **Criterios de eliminación**

- Participantes que hayan decidido retirar su consentimiento para participar en el estudio
- No haber concluido la totalidad de la evaluación neuropsicológica

### **Instrumentos de evaluación**

#### **Historia Clínica**

Se entrevistó a los pacientes previo a la valoración con el objetivo de recabar datos demográficos, antecedentes personales, así como descartar que existieran criterios de exclusión y recopilar el tiempo de evolución de la enfermedad, etiología y curso de esta.

#### **Batería de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales**

La Batería de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales permite evaluar de forma extensa y precisa el desempeño neuropsicológico del sujeto en tareas que implican funciones frontales y ejecutivas que se relacionan con las siguientes áreas neuroanatómicas: fronto-orbital, fronto-medial, prefrontal dorsolateral y prefrontal anterior. Permite realizar un diagnóstico diferencial entre el deterioro normal y el patológico, así como entre trastornos neurocognitivos frontales y posteriores. La batería se compone por 15 subpruebas, basadas en las pruebas utilizadas por la comunidad internacional, con especificidad de área y sustento científico. Lo anterior la hace una prueba con alta confiabilidad neuropsicológica. Cuenta con normas para población mexicana.



	<b>Prueba</b>	<b>Procesos cognitivos</b>
<i>Metafunciones (CPFA)</i>	Metamemoria	Metamemoria
	Refranes	Comprensión del sentido figurado
	Clasificación semántica	Actitud abstracta
<i>Funciones Ejecutivas (CPFDL)</i>	Fluidez de verbos	Fluidez verbal
		Productividad
	Clasificación de cartas	Flexibilidad mental
		Planeación visoespacial
		Planeación secuencial
	Resta 40-3	Secuenciación inversa
		Control de codificación
<i>Memoria de Trabajo (CPFDL)</i>	Señalamiento auto-dirigido	Memoria de trabajo visual autodirigida
	Ordenamiento alfabético	Memoria de trabajo verbal-ordenamiento
	Memoria visoespacial	Memoria de trabajo visoespacial-secuencial
<i>Funciones Básicas (COF y CPM)</i>	Stroop	Control inhibitorio
	Laberintos	Seguimiento de reglas
	Juego de cartas	Procesamiento riesgo-beneficio

**Tabla 6.** Muestra las tareas que componen la Batería de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales, resumiendo el proceso cognitivo que evalúa y la región neuroanatómica de la cual depende.

### **Escala Child-Pugh**

Es el sistema de estadificación utilizado para evaluar el pronóstico de la enfermedad hepática crónica, en este caso la cirrosis. Considera cinco criterios clínicos evaluando cada uno con una puntuación 1-3, siendo 3 el mayor grado de severidad. Los criterios son: bilirrubina total, albúmina sérica, ascitis, tiempo de protrombina, encefalopatía hepática. La puntuación obtenida permite clasificar en estadios A, B o C, siendo este

último el de mayor severidad. Los puntajes de esta escala fueron valorados y proporcionados para este estudio por la médico hepatóloga tratante.

#### **Model of End-Stage Liver Disease (MELD)**

Es un sistema matemático que permite estimar la severidad de la enfermedad y el pronóstico de pacientes con falla hepática crónica. Se basa en las variables bilirrubina, creatinina sérica y una constante INR o International Normalized Ratio. Esta escala se utiliza en pacientes mayores de 12 años y los valores son de 6-40, siendo este último puntaje indicador de mayor severidad. Esta clasificación también fue establecida y proporcionada por la hepatóloga encargada del servicio.

#### **Inventario de Ansiedad de Beck (BAI)**

Cuestionario autoaplicable de breve aplicación que permite evaluar la ansiedad clínica, tanto la presencia como la gravedad de la sintomatología ansiosa. Cuenta con 21 reactivos con respuestas tipo Likert de 4 puntos, para que el evaluado reporte la presencia de los síntomas en la última semana. La adaptación española retoma los siguientes parámetros para la interpretación: 0-7 ansiedad mínima, 8-15 ansiedad leve, 16-25 ansiedad moderada y 26-63 ansiedad grave (Sanz, 2014).

#### **Inventario de Depresión de Beck**

Cuestionario autoaplicable que permite explorar la sintomatología depresiva y evaluar la gravedad de la sintomatología. Consta de 21 preguntas con respuestas tipo Likert de 4 puntos (0-3 puntos), que permiten explorar dos dimensiones principales: factores somático y cognitivo. Los parámetros para la interpretación son: 0-9 ausencia de sintomatología clínicamente significativa, 10-15 depresión leve, 16-24 depresión moderada, 25-62 depresión grave (Sanz y García-Vera, 2013).

### **Procedimiento**

Previo a la cita con los pacientes, el protocolo fue aprobado por el Comité Investigación y Ética del Hospital de Salud Pública.

Se citó a los pacientes referidos por su médico tratante. Se les informó el procedimiento y se les proporcionó una carta de consentimiento informado. Todos los participantes en este estudio firmaron el consentimiento informado como requisito para aceptar participar en el mismo.

El periodo evaluación se llevó a cabo en 3-4 sesiones (dependiendo de la velocidad en que cada participante completó las pruebas aplicadas) de 50 minutos cada una, organizadas de la siguiente manera:

1. Consentimiento informado, historia clínica y cuestionarios de Beck
2. Aplicación de Batería de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales
3. En aquellos casos que se requería, se utilizó esta sesión para concluir alguna subprueba pendiente de la Batería neuropsicológica

Las pruebas fueron aplicadas por psicólogos capacitados para la aplicación de la Batería neuropsicológica. Un mismo psicólogo evaluó en su totalidad al mismo paciente. En cada sesión se tuvo cuidado de que las subpruebas aplicadas quedaran concluidas en su totalidad para realizar la aplicación de nuevas subpruebas en la siguiente sesión. El tiempo entre sesiones no fue mayor a dos semanas, para evitar que esto afectara sustancialmente el análisis de los datos tanto por edad como tiempo de evolución e la enfermedad.

La calificación de la Batería de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales se realizó por los mismos psicólogos capacitados y se obtuvieron los perfiles y puntajes diagnósticos con base en la edad y escolaridad de cada participante.

### **Análisis de resultados**

Se obtuvo la estadística descriptiva de los datos sociodemográficos de los participantes. Se trazaron los perfiles con base en los resultados cuantitativos de la Batería de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales. Se obtuvo el índice de desempeño global de la Batería además del diagnóstico por área prefrontal evaluada: corteza orbitomedial, dorsolateral y prefrontal anterior. Con los siguientes rangos: 116 en adelante normal alto, 85-115 normal, 70-84 alteración leve-moderada y menor de 69 alteraciones severas (Flores-Lázaro, Ostrosky-Solís, Lozano, 2008).

Los perfiles se obtuvieron con base en la edad y escolaridad de los participantes, por lo cual para el presente estudio se requirió de los siguientes grupos para obtener las puntuaciones estandarizadas del desempeño en cada tarea, así como las puntuaciones totales de diagnóstico de alteración:

16-30 años de edad. Escolaridad 10-24 años

31-55 años de edad. Escolaridad 4-9 años

31-55 años de edad. Escolaridad- 10-24 años

56-65 años de edad. Escolaridad 10-24 años

Se realizó también un análisis cualitativo de la resolución de las tareas, ya que, aunque la ejecución y puntaje de las pruebas se ve afectado por un bajo número de respuestas correctas, no todas las subpruebas toman en consideración para la calificación cuantitativa el tipo de errores cometidos en la misma.

## Capítulo V. Resultados

### Estadística descriptiva

El presente estudio contó con una muestra de 10 participantes (7 mujeres y 3 hombres) con un rango de edad entre los 26 y 64 años (edad promedio 45.7 años; DE=12.58). Todos contaban con escolaridad mínima de 4 años y el máximo número de años de estudio era 16 (DE=4.85) El tiempo promedio de evolución de la enfermedad fue de 22.30 meses (mínimo 6 meses, máximo 180 meses. DE= 13.05). Los datos se presentan en la Tabla 5.

La etiología de la enfermedad, así como el grado de severidad se describen en la Tabla 5, con base en el reporte de la médico tratante sobre los puntajes Child-Pugh y MELD. Los 10 participantes se ubicaron en la clase B de la escala Child-Pugh (7-9 puntos), lo cual significa que los pacientes tienen 81% de supervivencia al cabo de 1 año y 57% al cabo de dos años. En la escala MELD, los pacientes presentaron un grado de severidad similar (rango 12-18), lo cual los ubica en el rango más bajo. Solo dos de los pacientes indicaron antecedente de encefalopatía hepática, no obstante, estos episodios no estuvieron presentes durante el periodo de evaluación. Sobre la etiología de la cirrosis hepática no alcohólica se identificó que: 7 de los participantes por Virus de Hepatitis C, 2 participantes por etiología autoinmune y un participante por daño en vías biliares.

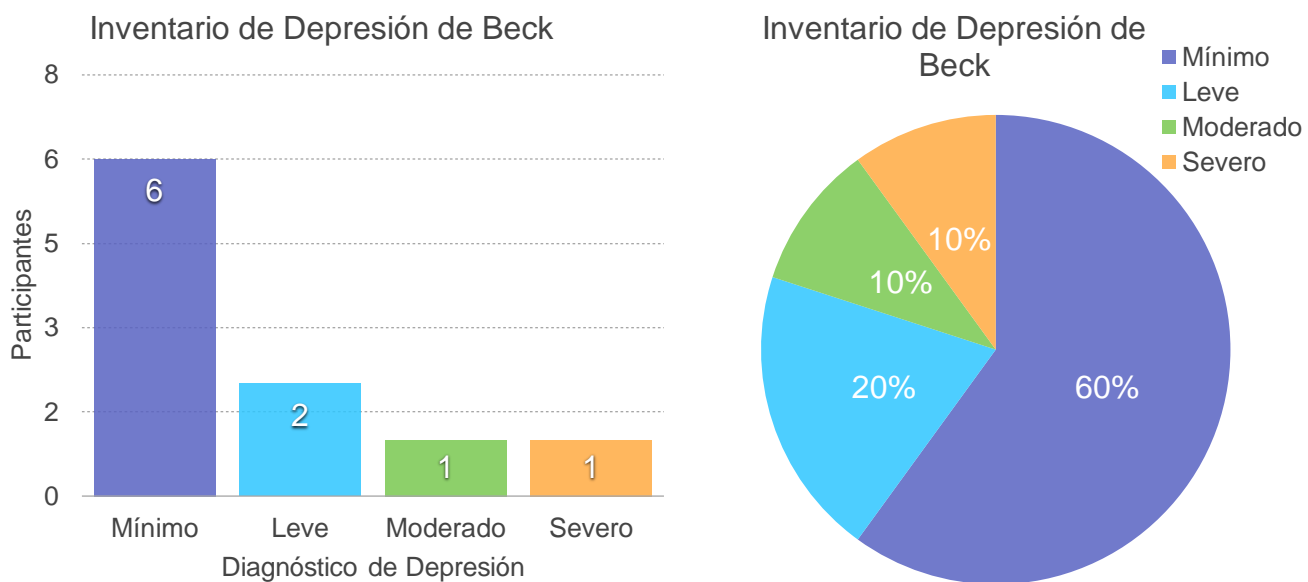
### Estadística Descriptiva

	Edad	Sexo	Latera lidad	Escolarida d (años)	Tiempo de evolució n (meses)	CHILD- PUGH	MELD	Beck Ansiedad	Beck Depresió n	Etiología
1	26	M	D	13.00	29	B	15	Mínima	Severa	VHC
2	29	M	D	16.00	24	B	12	Mínima	Mínima	Daño vías biliares
3	35	M	D	16.00	24	B	15	Leve	Leve	VHC
4	44	F	D	9.00	144	B	14	Leve	Mínima	Auto inmu ne
5	46	F	D	5.00	6	B	14	Moderada	Moderada	VHC
6	47	F	D	16.00	180	B	13	Mínima	Mínima	VHC
7	52	F	D	16.00	24	B	18	Leve	Mínima	VHC
8	55	F	D	4.00	24	B	14	Severa	Mínima	Auto inmu ne
9	59	F	D	16.00	36	B	-	Mínima	Mínima	VHC
10	64	F	D	9.00	36	B	13	Leve	Leve	VHC
Medi a	45.7	-	-	12	22.38	-	14.22	-	-	-
D.E.	12.58	-	-	4.85	13.05	-	1.71	-	-	-
Mini mo	26	-	-	4	6	-	12	-	-	-
Maxi mo	64	-	-	16	180	-	18	-	-	-

**Tabla 7.** Datos demográficos de los participantes, Se muestra el mínimo, máximo y promedio de edad, años de escolaridad y tiempo de evolución de la enfermedad, resultados de Beck Ansiedad y Depresión.

## Inventario de Depresión de Beck

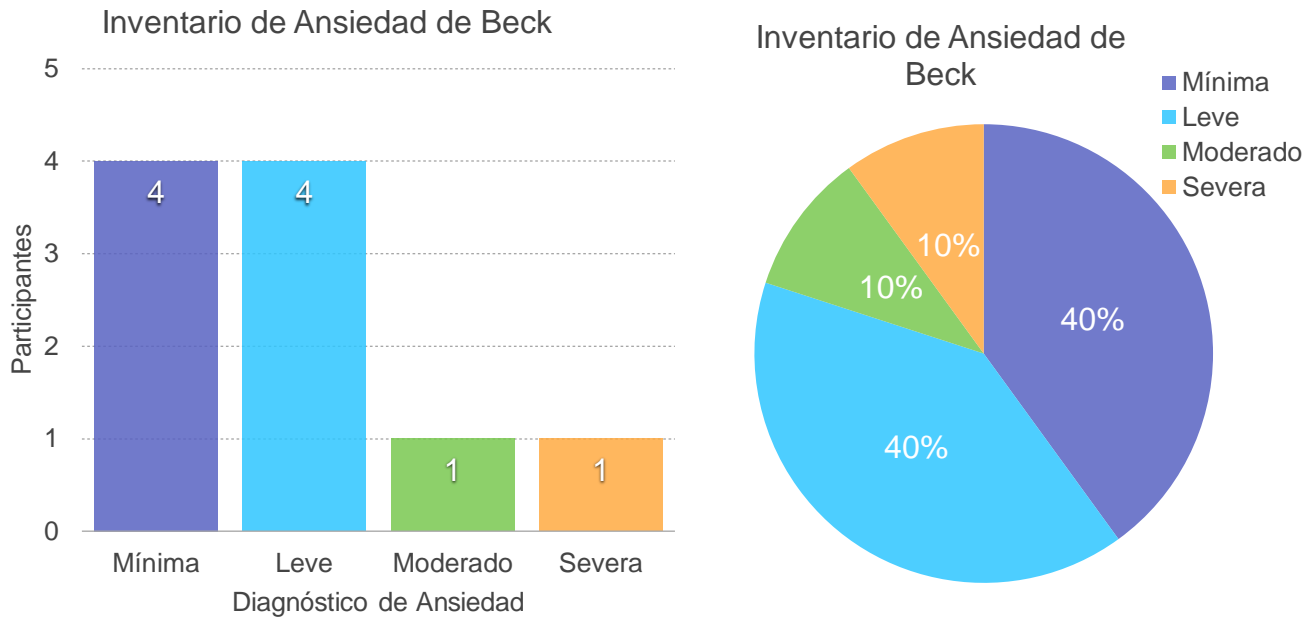
El diagnóstico de depresión se obtuvo con base en las normas para población mexicana del Inventario de depresión de Beck. La clasificación refleja la gravedad de la sintomatología presentada. Con base en los resultados obtenidos se observa que el 60% de los participantes presentaron rasgos mínimos de depresión, lo cual no es clínicamente significativo. El 20% de los participantes obtuvieron puntaje de depresión leve, solo 10% de depresión moderada y otro 10% depresión severa (ver Figura 1).



**Figura 1.** A la izquierda se muestra el número de participantes organizados con base en el diagnóstico o nivel de severidad de la sintomatología depresiva. A la derecha se observa el porcentaje de pacientes correspondiente a dicha clasificación diagnóstica.

## Inventario de Ansiedad de Beck

Respecto a la sintomatología de ansiedad, se utilizaron los puntajes de este inventario y su correspondiente interpretación con base en las normas para población mexicana. Se identificó que 40% de los participantes obtuvieron rasgos de ansiedad mínima, otro 40% se encuentra en un rango de ansiedad leve. Un 10% de los participantes se ubica en el rango moderado y otro 10% en rango severo (ver Figura 2).



**Figura 2.** A la izquierda se muestra el número de participantes organizados con base en el diagnóstico o nivel de severidad de la sintomatología ansiosa. A la derecha se observa el porcentaje correspondiente a dicha clasificación diagnóstica.

### **Batería de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales (BANFE)**

Como se mencionó previamente, esta batería neuropsicológica está organizada con base en un criterio anátomo-funcional, es decir, las subpruebas están organizadas para evaluar con una alta especificidad de área y con poca complejidad cognitiva para apoyar dicha especificidad (Flores et al., 2008). Cada tarea que conforma la prueba evalúa funciones dependientes de un área cerebral más específica. Por lo anterior, el análisis de los resultados se lleva a cabo por área neuroanatómica evaluada y, posteriormente, con base en el resultado global de la batería.

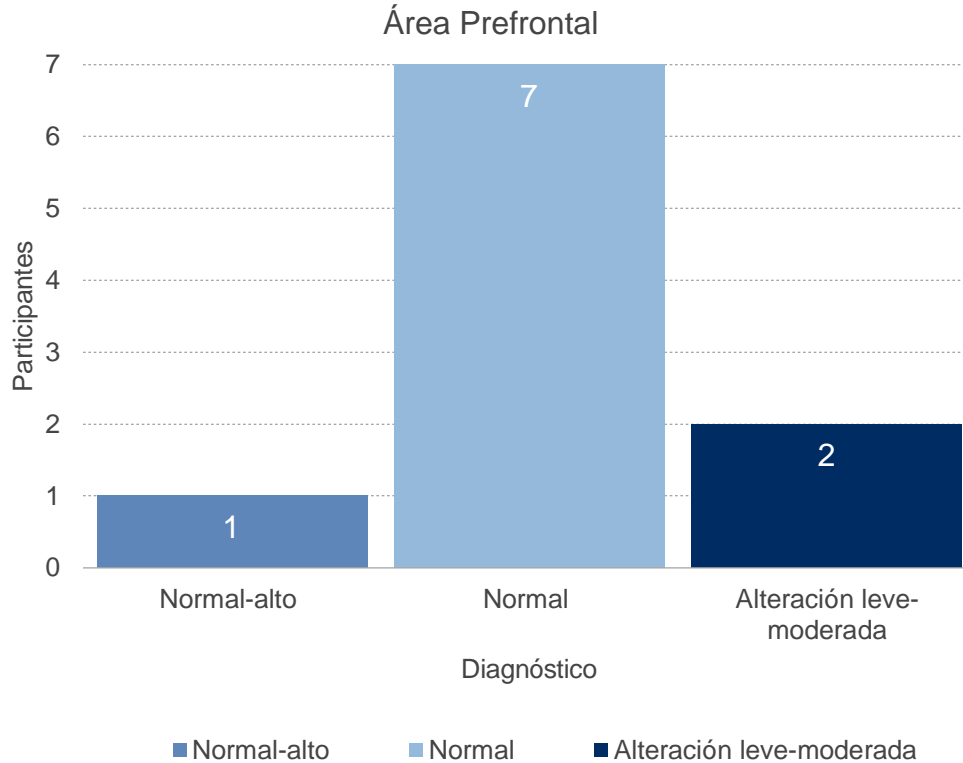


## **Análisis por área**

### **Corteza prefrontal anterior**

Las pruebas que conforman esta parte de la batería evalúan los procesos de abstracción y comprensión del sentido figurado, es decir, inferir el significado que está implícito en determinada información verbal y comprender así lo que se quiere decir. También se evalúa la metamemoria, la cual implica que el participante realice un juicio sobre su desempeño y lo ajuste con base en los resultados que está teniendo, entonces requiere de la predicción y automonitoreo.

Los resultados en estas pruebas reflejan que los pacientes no presentan alteraciones clínicamente significativas en su desempeño, ya que, únicamente dos participantes obtuvieron un desempeño por debajo del promedio esperado; un participante lo obtuvo correspondiente al tiempo en que contestó la prueba de refranes, esto implica que le llevó un mayor tiempo del esperado, no obstante, contestó correctamente. Mientras que otro participante obtuvo un desempeño levemente por debajo en la estimación de su desempeño con errores negativos, es decir, subestimando su capacidad para recordar información. El resto de los participantes obtuvieron puntajes dentro de la norma, mientras que otro participante obtuvo un promedio alto, especialmente por su desempeño en tareas de abstracción.



**Figura 3.** Muestra las frecuencias de pacientes acorde al diagnóstico de ejecución en el área prefrontal

### **Corteza prefrontal dorsolateral**

Las puntuaciones para obtener el total en esta área conjuntan el desempeño en tareas que requieren procesos de memoria de trabajo y funcionamiento ejecutivo, por lo cual, se describirán ambos subgrupos por separado. Al considerar ambos puntajes se identifica que 4 pacientes caen en un rango normal, mientras que 6 pacientes presentan un desempeño con alteraciones leves-moderadas y 3 pacientes presentan alteraciones severas. Los hallazgos por proceso se describen a continuación:

#### **Memoria de trabajo**

Las tareas que componen esta sección de la prueba evalúan los procesos de memoria de trabajo visual autodirigida, memoria de trabajo para el ordenamiento de información verbal y memoria de trabajo visoespacial para la organización secuencial de información. Existe una mayor frecuencia de errores en la memoria de trabajo visual autodirigida, pero en cuanto al tiempo para responder la tarea, lo cual es congruente con una menor velocidad de procesamiento para desplegar la estrategia, aunque esta lleve

a resultados correctos. Presentan también errores en memoria visoespacial respecto al número de perseveraciones reflejando una reducida verificación del desempeño.

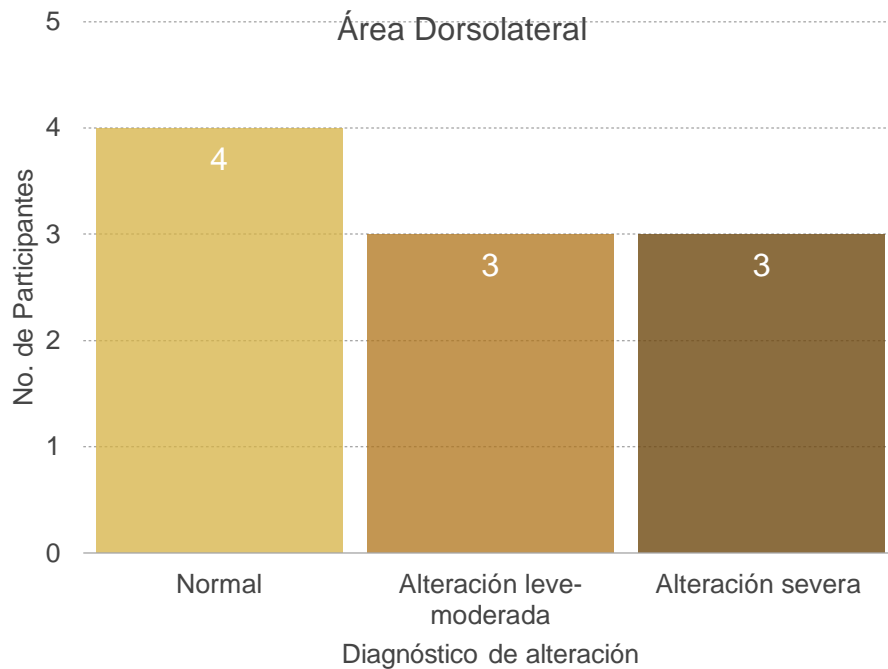
El ordenamiento alfabético también evidenció un desempeño con alteraciones, ya que, los participantes requieren de un mayor número de ensayos para completar la tarea adecuadamente. Finalmente, la tarea de suma consecutiva, particularmente el criterio de tiempo para responder la tarea, y tanto la tarea de resta tanto en aciertos y en el tiempo para completar la tarea reflejan desempeño con alteraciones severas y moderadas.

### ***Funciones Ejecutivas***

Los procesos que participan en la resolución de estas pruebas son la fluidez verbal, específicamente en verbos, la flexibilidad cognitiva, planeación tanto secuencial como visoespacial, productividad y secuenciación inversa.

La prueba con mayor frecuencia de errores (rango de alteración severa) es la prueba de Hanoi con mayor número de movimientos empleados, demostrando reducido desempeño en planeación secuencial. Pero también se observa que los pacientes requieren un mayor periodo de tiempo para la resolución de la prueba. Existen errores también en la planeación visoespacial, con un gran número de errores al completar la prueba y también con un mayor lapso de tiempo para resolverla.

En esta misma línea, el desempeño en la prueba de fluidez de verbos presenta un número levemente reducido de estímulos generados, y existen errores en la prueba de clasificación semántica, con una producción levemente baja de categorías en general. Debido a estos errores de ejecución, ambas tareas se ubican dentro de un rango de alteraciones leves-moderadas.



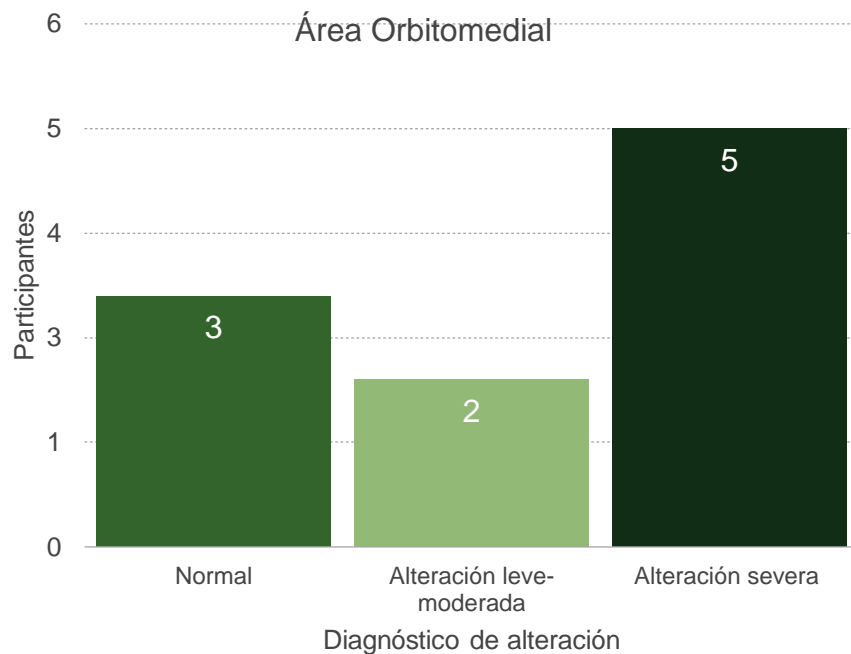
**Figura 4.** Muestra las frecuencias de pacientes acorde al diagnóstico de ejecución en el área prefrontal dorsolateral

### **Corteza Orbitofrontal y prefrontal-medial**

Los procesos evaluados mediante estas pruebas son el control inhibitorio, la toma de decisiones con énfasis en el procesamiento riesgo-beneficio y el seguimiento de reglas. Los resultados ubican a 5 participantes dentro de alteraciones severas, mientras que 2 presentaron alteraciones leves-moderadas y 3 dentro del rango normal.

Ambas pruebas de Stroop presentaron un alto porcentaje de errores tipo Stroop, lo cual refleja dificultad en el control inhibitorio y en el desenganche atencional. El seguimiento de reglas y control inhibitorio reflejan también alteración con un alto número de errores en la prueba de laberintos (en el criterio “atravesar”).

En la prueba de clasificación de cartas, presentó un alto número de errores de mantenimiento, lo cual refleja una baja flexibilidad cognitiva en conjunto con una reducida capacidad para responder sin retroalimentación positiva.

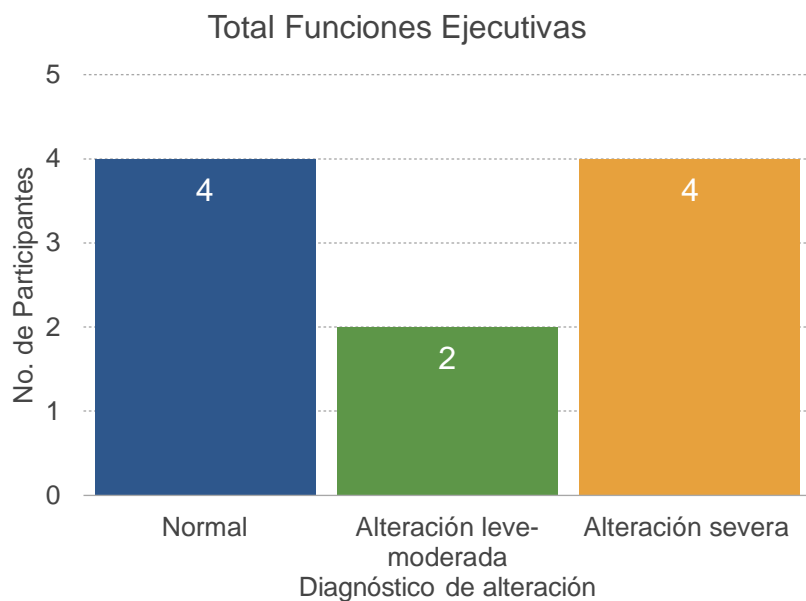


**Figura 5.** Muestra las frecuencias de pacientes acorde al diagnóstico de ejecución en el área orbitomedial

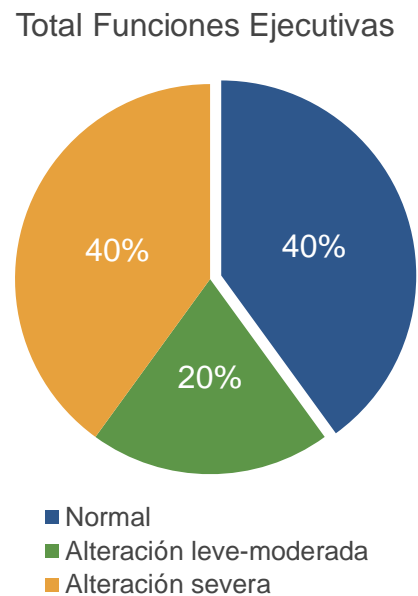
### **Total Funciones Ejecutivas**

El puntaje total de la prueba representa la valoración conjunta del funcionamiento ejecutivo tomando en cuenta procesos que dependen del funcionamiento de la corteza prefrontal anterior, corteza prefrontal dorsolateral y corteza orbitomedial. Con base en la valoración conjunta, el 40% de los participantes (4 participantes) obtuvieron un diagnóstico de desempeño dentro de la norma esperada para su edad y escolaridad. Mientras que 20% de los participantes obtuvieron un diagnóstico de alteraciones leves-moderadas y otro 40% presentó un diagnóstico de alteraciones severas.

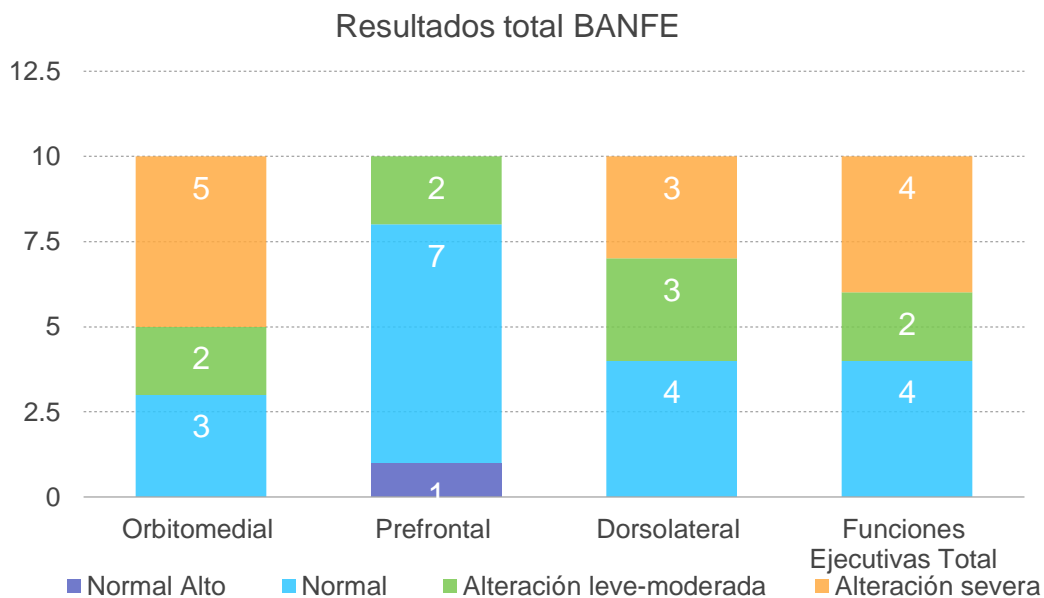
En el ANEXO 1 se muestran los perfiles con base en puntuaciones normalizadas (por edad y escolaridad de los pacientes) en donde se muestra el desempeño en cada una de las tareas de cada participante.



**Figura 6.** Muestra las frecuencias de pacientes acorde al diagnóstico en el Total de Funcionamiento Ejecutivo de la BANFE



**Figura 7.** Muestra el porcentaje acumulado de pacientes acorde al diagnóstico en el Total de Funcionamiento Ejecutivo de la BANFE

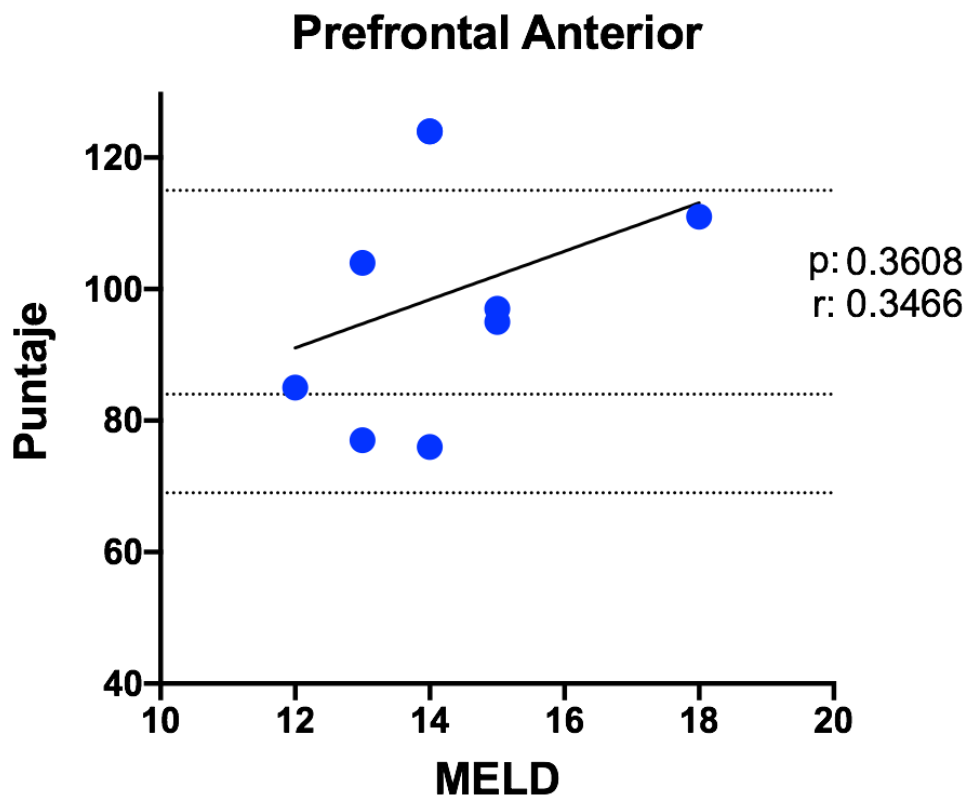


**Figura 8.** Muestra las frecuencias acumuladas acorde al diagnóstico en cada una de las áreas evaluadas por la BANFE

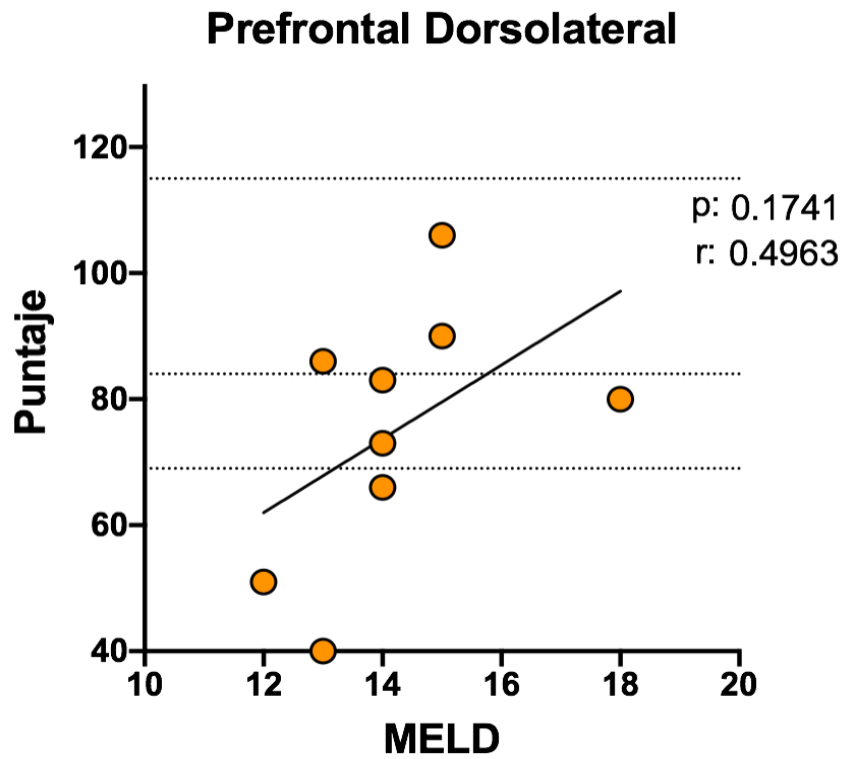
## Análisis de correlación

### Desempeño neuropsicológico y MELD

Se realizó un análisis de correlación de Pearson mediante el programa GraphPad Prism entre el estadio MELD y el desempeño en cada una de las áreas de la Batería de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales (BANFE). Los resultados se exponen en las siguientes gráficas y demuestran que no hay una relación estadísticamente significativa entre el desempeño en la prueba y el grado de alteración hepática medido mediante MELD.



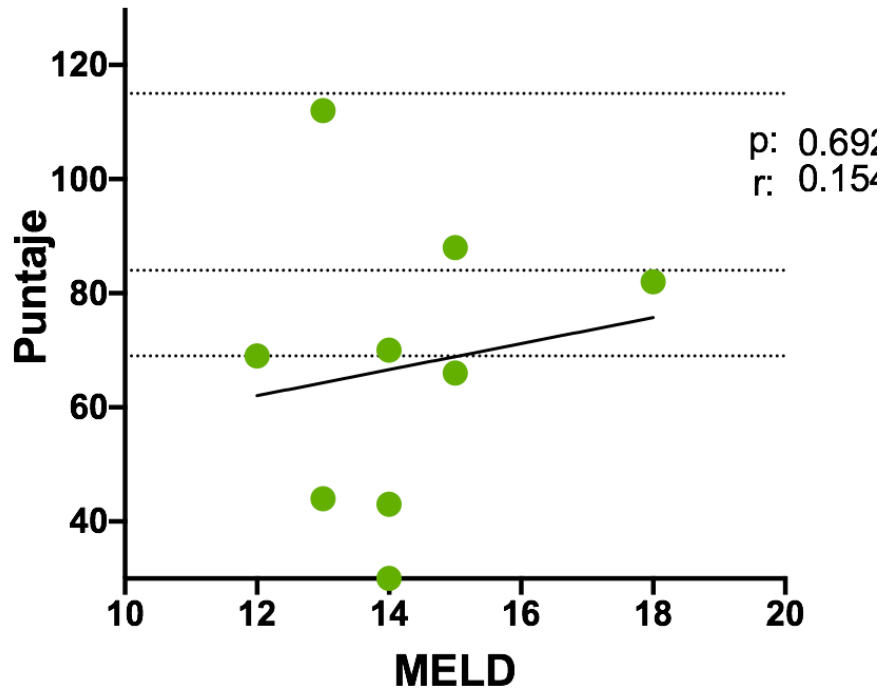
**Gráfica 1.** Muestra la correlación de Pearson entre el desempeño en estadio MELD y el puntaje total en las tareas que dependen del funcionamiento del área prefrontal anterior medido por la BANFE. Los resultados no son estadísticamente significativos



**Gráfica 2.** Muestra la correlación de Pearson entre el desempeño en estadio MELD y el puntaje total en las tareas que dependen del funcionamiento del área prefrontal dorsolateral medido por la BANFE. Los resultados no son estadísticamente significativos

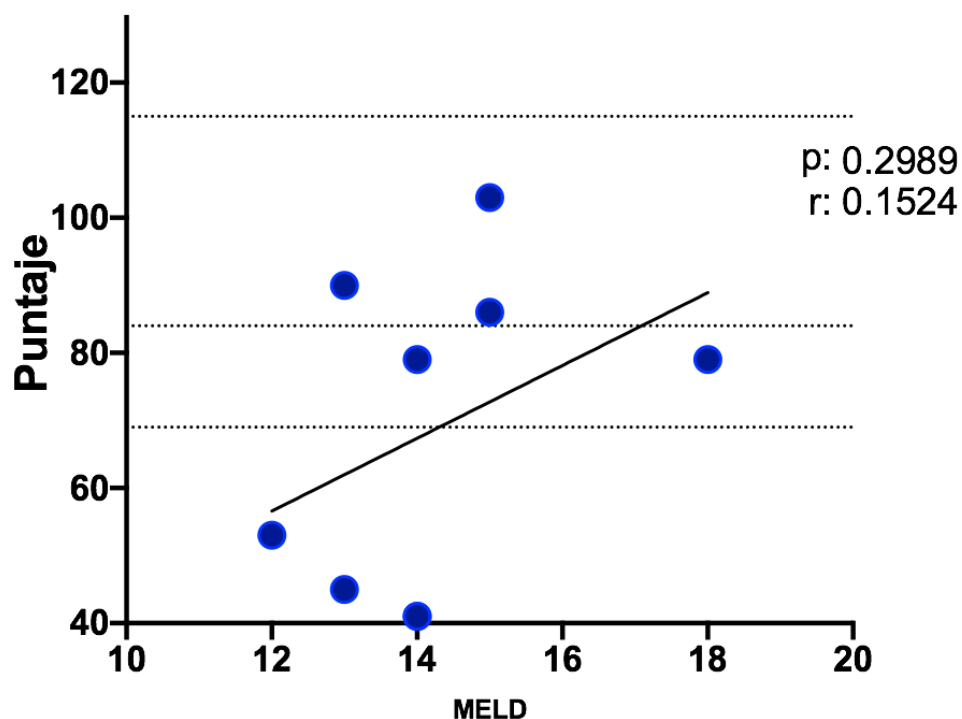


### Orbitomedial



**Gráfica 3.** Muestra la correlación de Pearson entre el desempeño en estadio MELD y el puntaje total en las tareas que dependen del funcionamiento del área orbitomedial medido por la BANFE. Los resultados no son estadísticamente significativos

## Total Normalizado FE

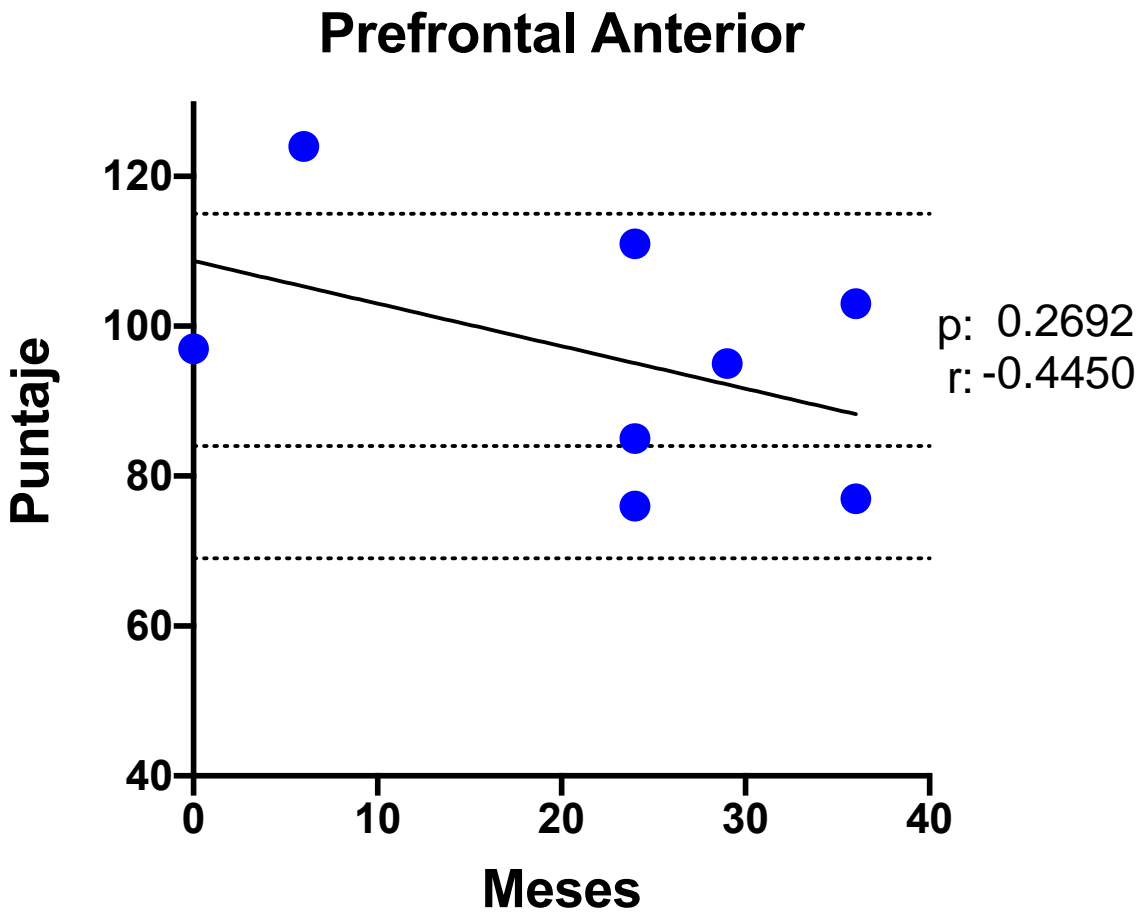


**Gráfica 4.** Muestra la correlación de Pearson entre el desempeño en estadio MELD y el puntaje total de la BANFE. Los resultados reflejan que no existe correlación entre las variables analizadas.

### Desempeño neuropsicológico y tiempo de evolución de la enfermedad

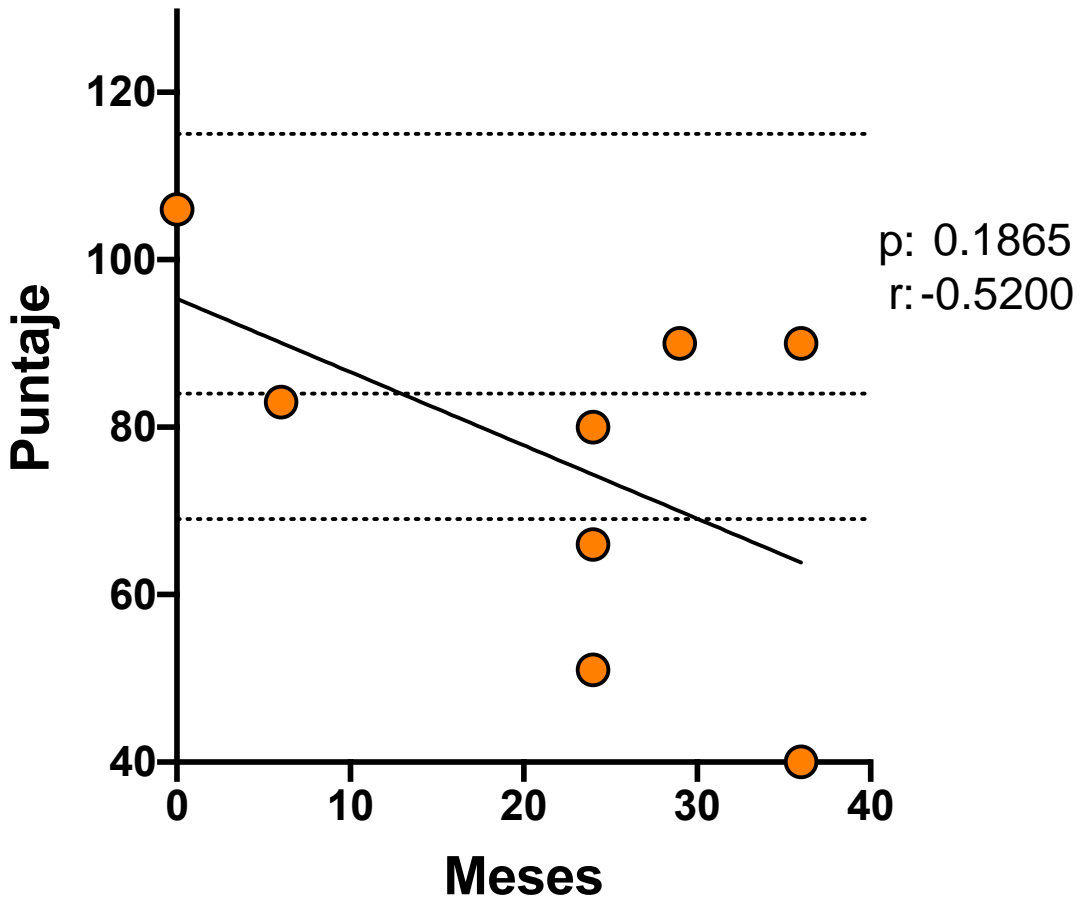
Se realizó un análisis de correlación de Pearson mediante el programa GraphPad Prism entre el tiempo de evolución de la enfermedad y el desempeño en la batería neuropsicológica. La correlación se realizó para cada una de las áreas que componen la BANFE, así como para el resultado en el total de funcionamiento ejecutivo.

Las gráficas reflejan que en los resultados de este estudio no existe una correlación estadísticamente significativa entre el tiempo de evolución de la enfermedad y el desempeño neuropsicológico en tareas de funcionamiento ejecutivo, independientemente de la región frontal de la que depende dicho desempeño.



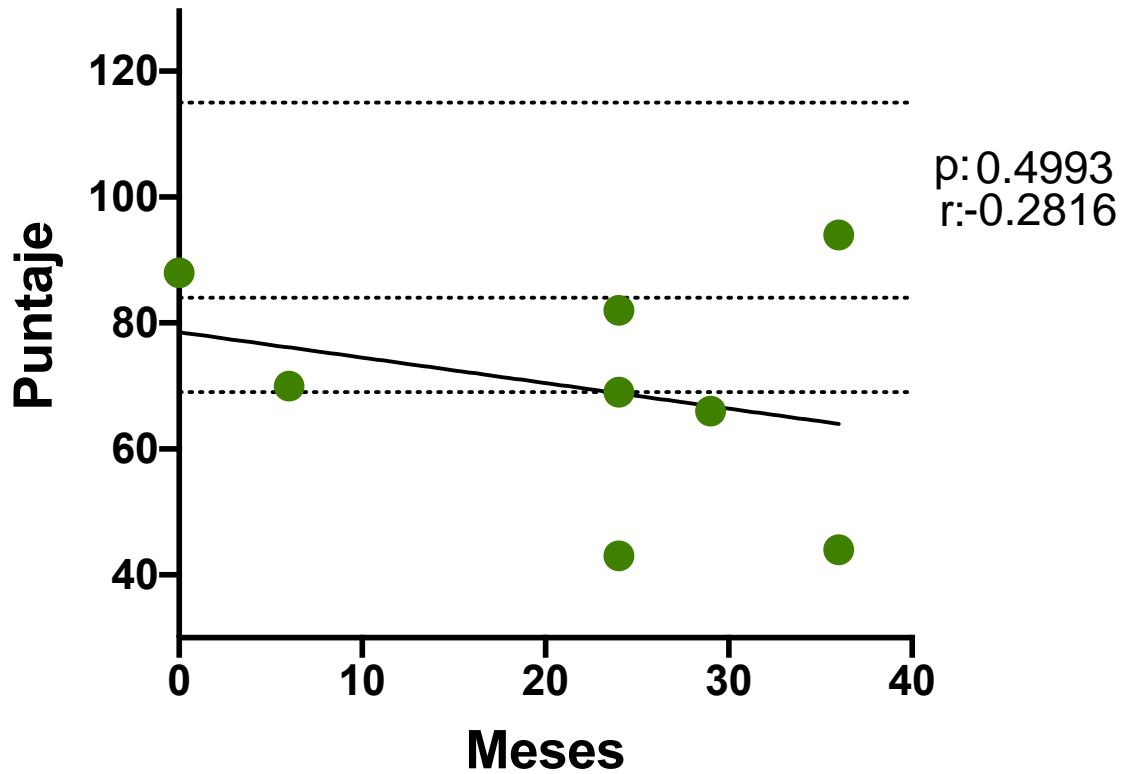
**Gráfica 5.** Muestra la correlación de Pearson entre el tiempo de evolución de la enfermedad hepática y el puntaje total en las tareas que dependen del funcionamiento del área prefrontal anterior medido por la BANFE. Los resultados no son estadísticamente significativos

## Prefrontal Dorsolateral



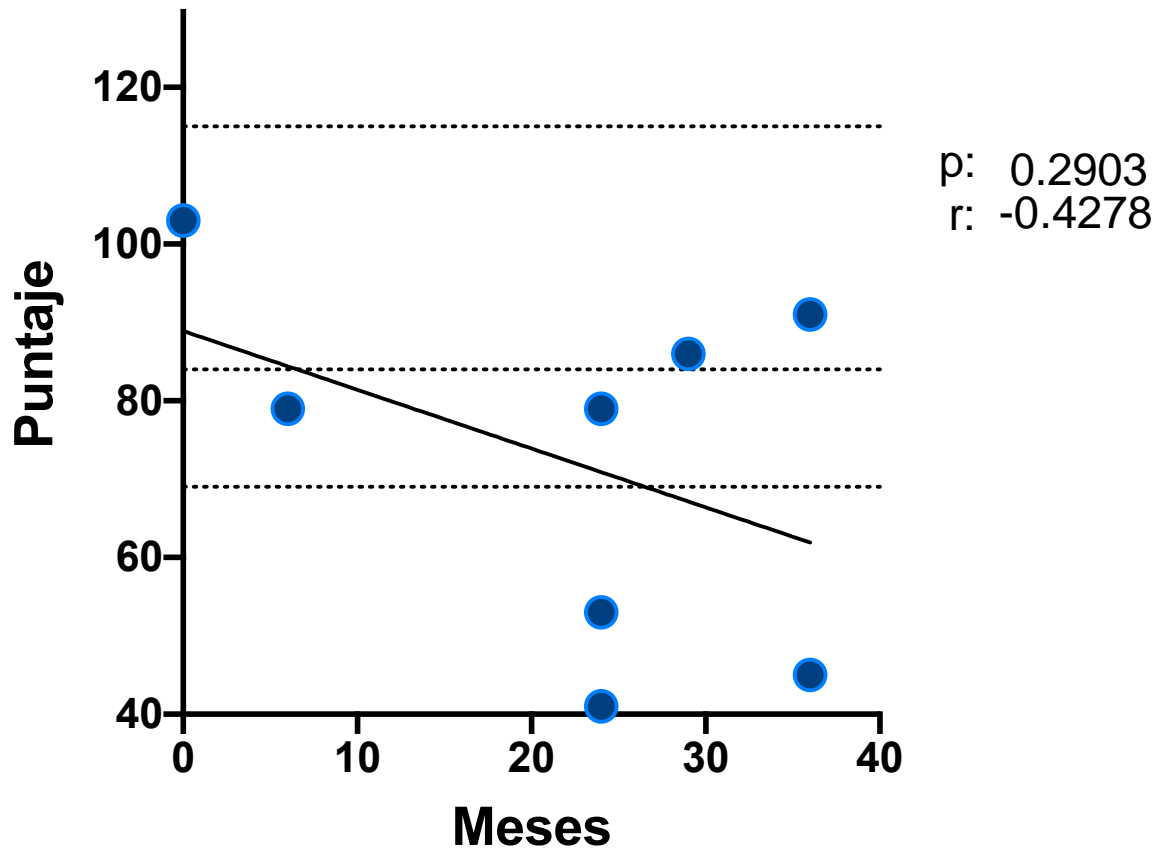
**Gráfica 6.** Muestra la correlación de Pearson entre el tiempo de evolución de la enfermedad hepática y el puntaje total en las tareas que dependen del funcionamiento del área prefrontal dorsolateral medido por la BANFE. Los resultados no son estadísticamente significativos

## Orbitomedial



**Gráfica 7.** Muestra la correlación de Pearson entre el tiempo de evolución de la falla hepática y el puntaje total en las tareas que dependen del funcionamiento del área orbitomedial medido por la BANFE. Los resultados no son estadísticamente significativos

## Total Normalizado FE

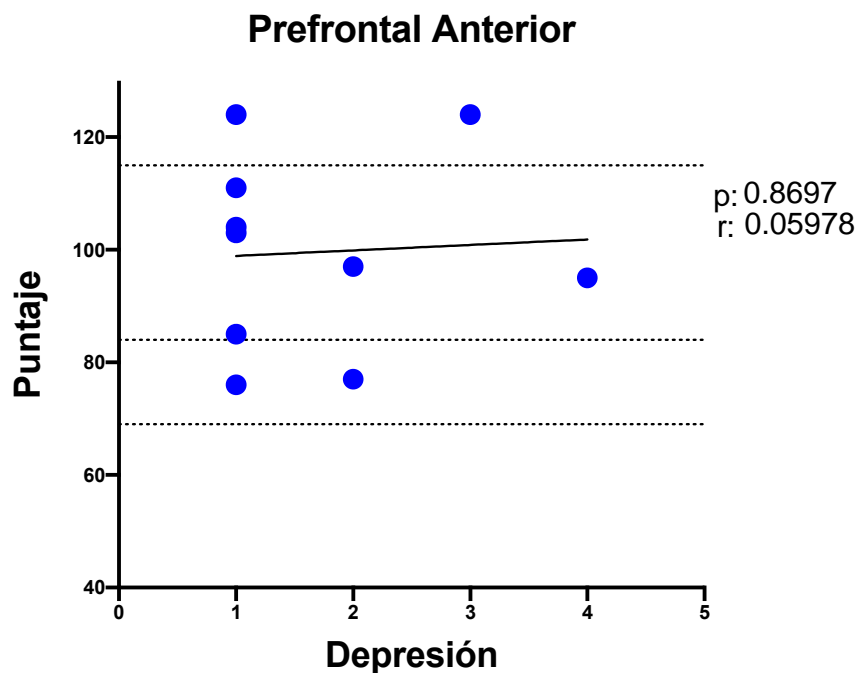


**Gráfica 8.** Muestra la correlación de Pearson entre el tiempo de evolución de la falla hepática y el puntaje total de la BANFE. Los resultados reflejan que no existe correlación entre las variables analizadas.

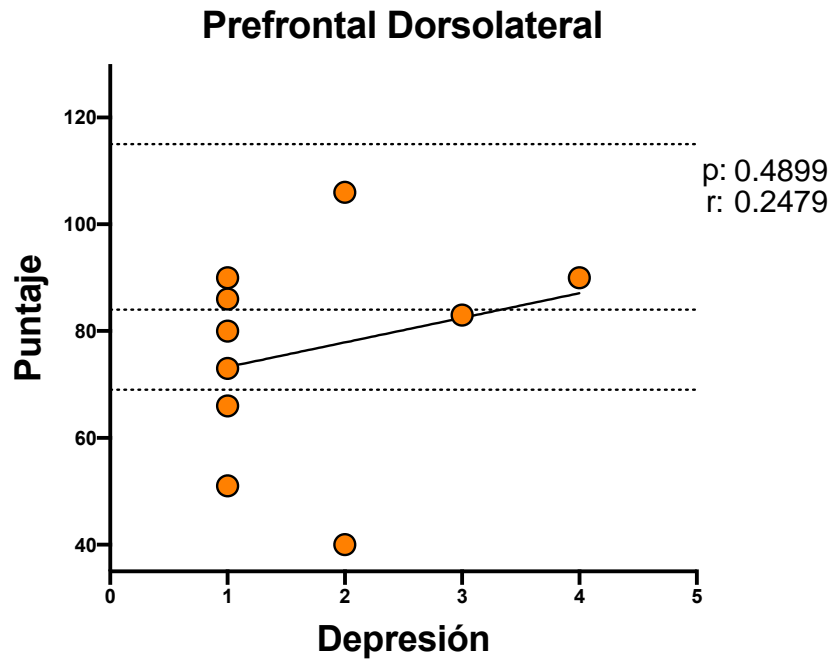
### Desempeño neuropsicológico y puntuaciones de Depresión

Se realizó un análisis de correlación de Pearson mediante el programa GraphPad Prism entre los puntajes del Inventario de Depresión de Beck el desempeño en la batería neuropsicológica. La correlación se realizó para cada una de las áreas que componen la BANFE, así como para el resultado en el total de funcionamiento ejecutivo.

Las gráficas reflejan que en los resultados de este estudio no existe una correlación estadísticamente significativa entre los puntajes de depresión clínica y el desempeño neuropsicológico en tareas de funcionamiento ejecutivo, independientemente de la región frontal con la que se relaciona dicho desempeño

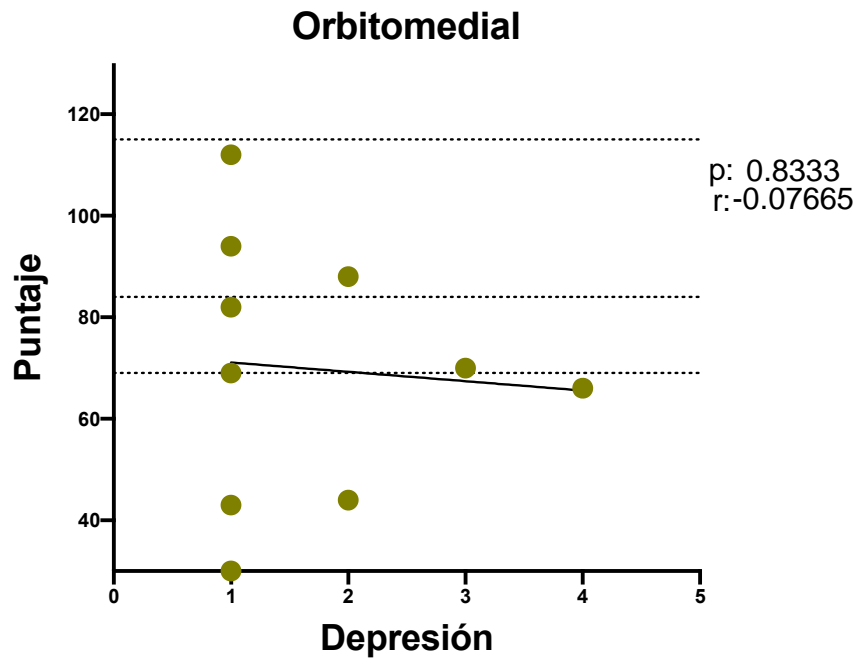


**Gráfica 9.** Muestra la correlación de Pearson entre puntaje de depresión medido por el Inventario de Beck y el puntaje total en las tareas que se relacionan con el funcionamiento del área prefrontal anterior medido por la BANFE. Los resultados no son estadísticamente significativos.

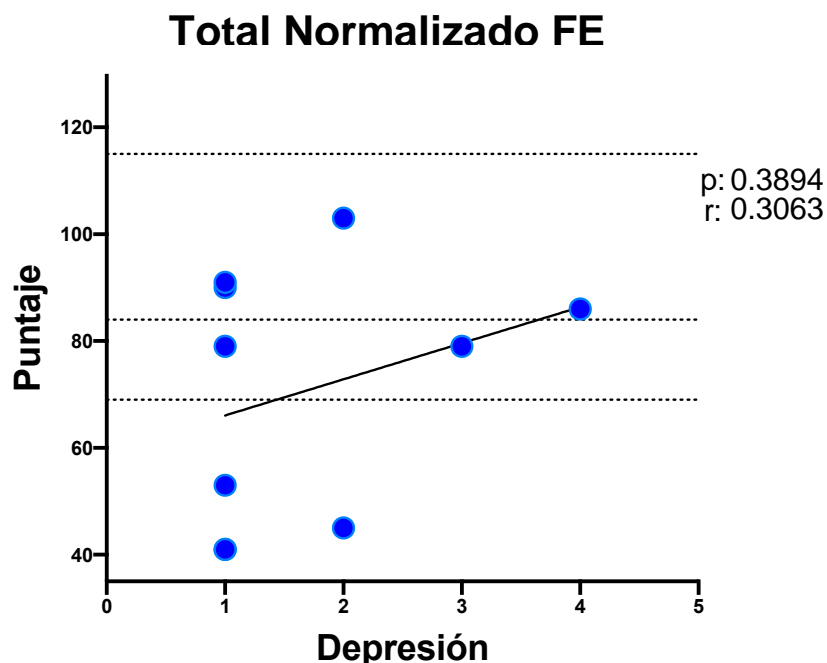


**Gráfica 10.** Muestra la correlación de Pearson entre puntaje de depresión medido por el Inventario de Beck y el puntaje total en las tareas que se relacionan con el funcionamiento del área prefrontal dorsolateral medido por la BANFE. Los resultados no son estadísticamente significativos.





**Gráfica 11.** Muestra la correlación de Pearson entre puntaje de depresión medido por el Inventario de Beck y el puntaje total en las tareas que se relacionan con el funcionamiento del área orbitomedial medido por la BANFE. Los resultados no son estadísticamente significativos.

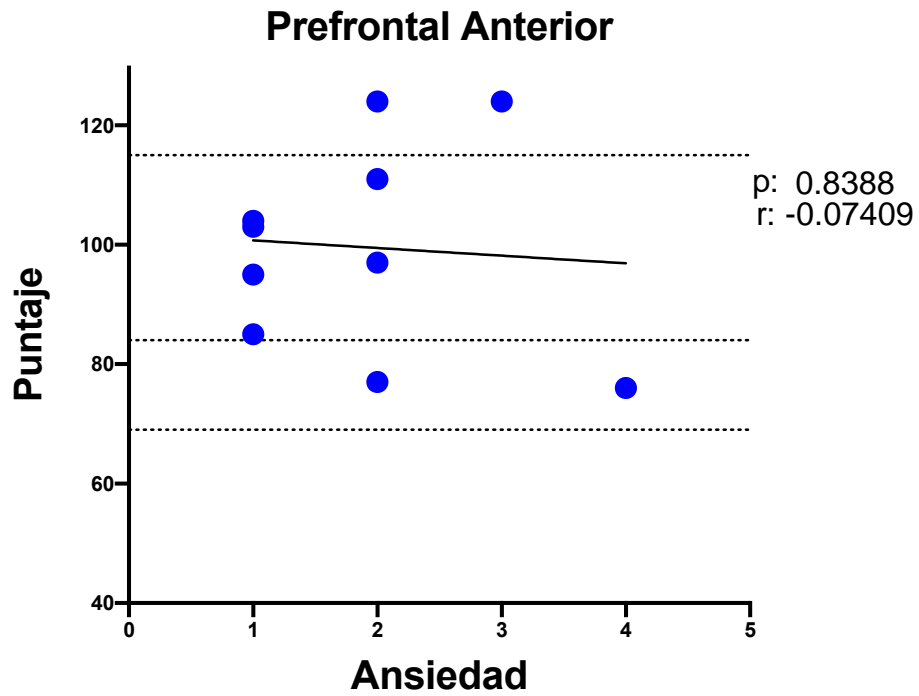


**Gráfica 12.** Muestra la correlación de Pearson entre el puntaje de depresión medido por el Inventario de Beck y el puntaje total de desempeño en la BANFE. Los resultados reflejan que no existe correlación entre las variables analizadas.

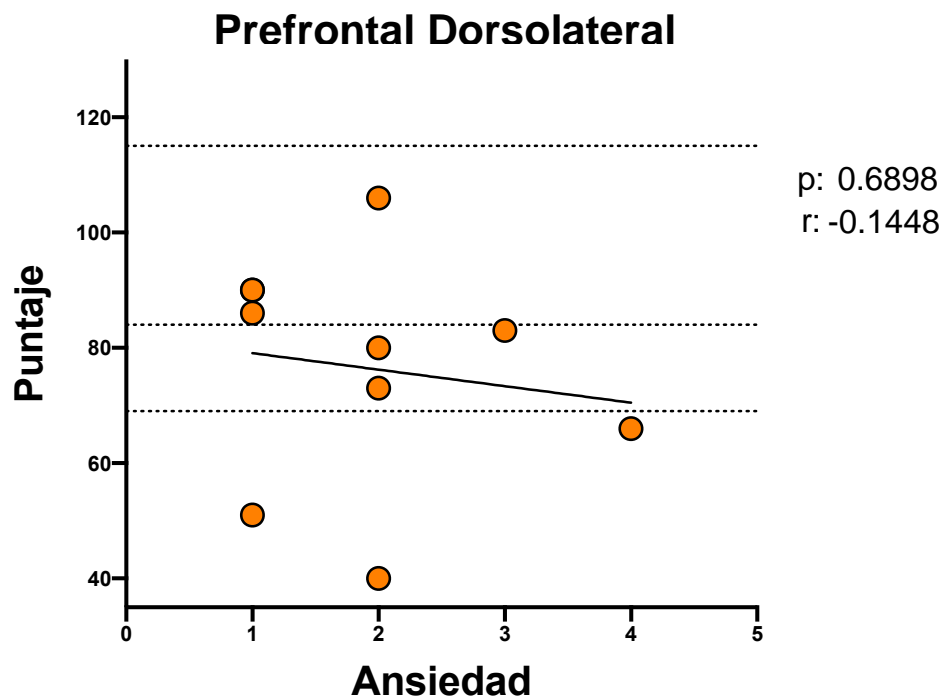
### Desempeño neuropsicológico y puntuaciones de Ansiedad

Se realizó un análisis de correlación de Pearson mediante el programa GraphPad Prism entre los puntajes del Inventario de Ansiedad de Beck el desempeño en la batería neuropsicológica. La correlación se realizó para cada una de las áreas que componen la BANFE, así como para el resultado en el total de funcionamiento ejecutivo.

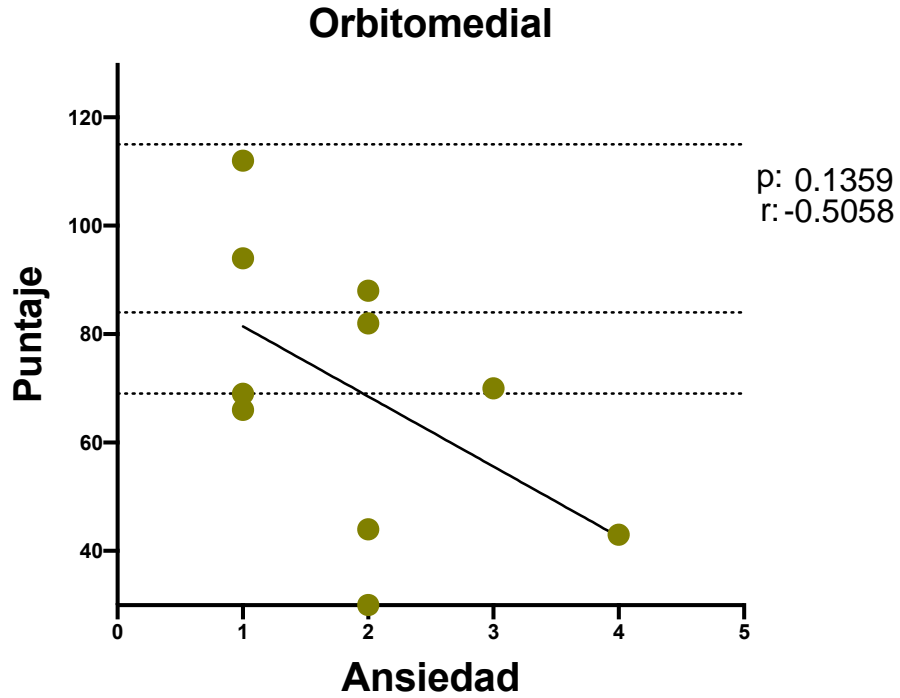
Las gráficas reflejan que en los resultados de este estudio no existe una correlación estadísticamente significativa entre los puntajes de ansiedad clínica y el desempeño neuropsicológico en tareas de funcionamiento ejecutivo, independientemente de la región frontal con la que se relaciona dicho desempeño.



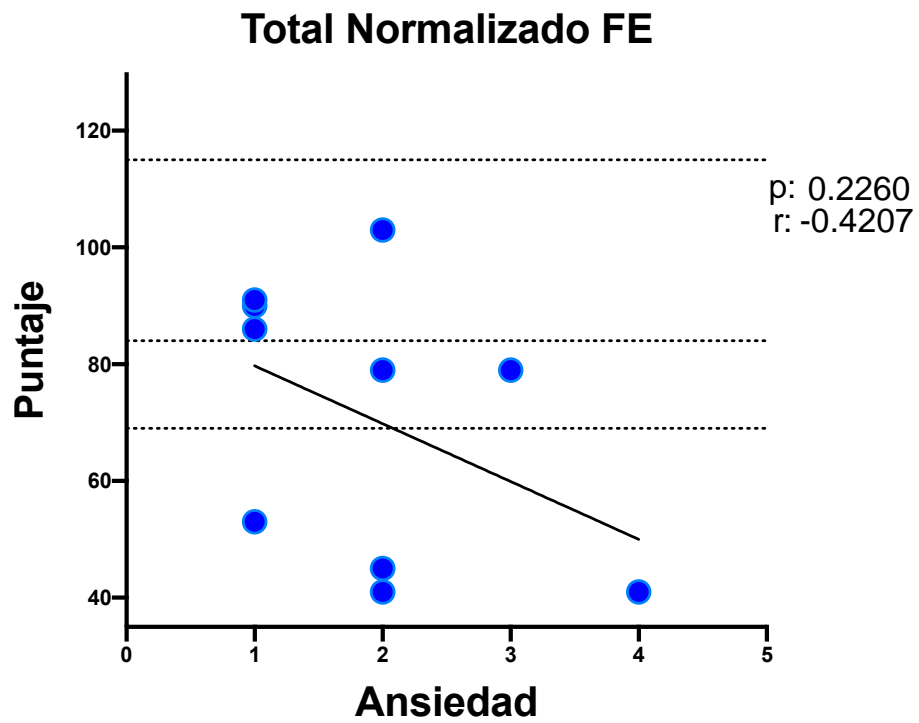
**Gráfica 13.** Muestra la correlación de Pearson entre puntaje de ansiedad medido por el Inventario de Beck y el puntaje total en las tareas que se relacionan con el funcionamiento del área prefrontal anterior medido por la BANFE. Los resultados no son estadísticamente significativos.



**Gráfica 14.** Muestra la correlación de Pearson entre puntaje de ansiedad medido por el Inventario de Beck y el puntaje total en las tareas que se relacionan con el funcionamiento del área prefrontal dorsolateral medido por la BANFE. Los resultados no son estadísticamente significativos.



**Gráfica 15.** Muestra la correlación de Pearson entre puntaje de ansiedad medido por el Inventario de Beck y el puntaje total en las tareas que se relacionan con el funcionamiento del área orbitomedial medido por la BANFE. Los resultados no son estadísticamente significativos.



**Gráfica 16.** Muestra la correlación de Pearson entre puntaje de ansiedad medido por el Inventario de Beck y el puntaje total de desempeño en la BANFE. Los resultados no son estadísticamente significativos.

## Capítulo VI. Discusión

El objetivo del presente trabajo fue describir el perfil neuropsicológico, más específicamente el desempeño en tareas de funcionamiento ejecutivo de pacientes con cirrosis hepática no alcohólica. Los resultados del estudio son congruentes con estudios previos en los que se han identificado alteraciones neuropsicológicas en estos pacientes aún en ausencia de encefalopatía hepática (Amodio, Montagnese, Gatta & Morgan, 2004; Celikbilek, Mehmet & Bozkurt, 2018; García-García et al. 2017; Senzolo et al., 2009).

El objetivo específico de este trabajo fue identificar si existen diferencias entre el desempeño en las tareas de funcionamiento ejecutivo que se relacionan con diferentes áreas que conforman el lóbulo frontal: dorsolateral, orbitomedial y prefrontal anterior, en pacientes con cirrosis hepática no alcohólica. Los resultados de este trabajo apoyan esta hipótesis sugiriendo que, si existen diferencias, mismas que se describen a continuación. En cuanto a la cantidad de errores al ejecutar las tareas, existe una mayor cantidad de errores en tareas que se relacionan con la función de las regiones frontales orbitomedial y dorsolateral, a diferencia del área prefrontal anterior. En cuanto al grado de la alteración, existe una mayor severidad en tareas correspondientes al área orbitomedial. Cabe señalar que las tareas que dependen del funcionamiento de la región prefrontal dorsolateral presentan una menor proporción de alteraciones, mismas que no son uniformes, ya que abarcan desde el nivel leve hasta el severo.

Por otro lado, se identificó que los pacientes realizaron con mayor éxito las tareas que dependen de la actividad de la región prefrontal anterior. Los resultados en estas

tareas se ubicaron dentro del promedio esperado para la edad y escolaridad de los pacientes e, incluso, algunos puntajes se ubicaron superiores al promedio.

Dentro de las funciones ejecutivas que presentan mayor alteración, se encuentran las tareas de control inhibitorio, como las tareas tipo Stroop, en las que los pacientes presentaron una mayor cantidad de errores tipo Stroop. En las tareas de clasificación, existen errores para mantener la organización.

Se identificó una baja velocidad de procesamiento y la presencia de perseveraciones en tareas de memoria visoespacial. En las tareas de memoria de trabajo en modalidad auditivo-verbal, requirieron una mayor cantidad de ensayos para lograr ejecutarlas.

La planeación tanto en modalidad visoespacial como secuencial presenta también alteraciones, lo cual se refleja en que los pacientes ejecutan las tareas con un mayor número de movimientos y en un mayor lapso de tiempo.

Debido a que las funciones ejecutivas son consideradas funciones cognitivas superiores, surge la importancia de identificar si las alteraciones descritas en esta tesis se deben a fallas en el funcionamiento ejecutivo o son resultado de alteraciones en procesos de menor complejidad como pueden ser la atención, la memoria y el análisis-síntesis visoespacial. Para apoyar la hipótesis de que las alteraciones identificadas corresponden mayormente al funcionamiento ejecutivo, se deben tomar en cuenta el tipo de errores presentados en las subpruebas de la BANFE. Al realizar este análisis cualitativo, se identifica que:

- En las tareas Stroop, existe un mayor número de errores tipo Stroop. Esto significa que las alteraciones en la ejecución se presentan cuando existe un mayor



grado de interferencia de estímulos, a diferencia de los errores en palabras no Stroop. Por lo anterior, las alteraciones en el desempeño se deben a la función ejecutiva de control inhibitorio o capacidad para controlar procesos que se presentan dentro y fuera de la corteza prefrontal.

- Los errores presentados en la prueba de clasificación de cartas residen primordialmente en la incapacidad para mantener la organización dentro de esta tarea de clasificación. La organización es una función ejecutiva que reside en los lóbulos frontales e implica tomar en cuenta el objetivo de la tarea y mantener la estrategia para cumplirlo, vigilar los resultados y ajustar la estrategia ante cambios en el contexto.

- Las tareas de planeación visoespacial y secuencial se caracterizaron por requerir un mayor número de movimientos y se llevaron a cabo en un mayor lapso de tiempo. Esto representa una dificultad para la organización de movimientos orientados a una meta, lo cual es también parte del funcionamiento ejecutivo. Las tareas de planeación no requieren movimientos simples, por el contrario, demandan cumplir un objetivo específico para lo cual las secuencias de movimientos deben organizarse internamente mediante el lenguaje interno para dar solución al problema planteado.

- Las tareas de memoria de trabajo, tanto en modalidad auditivo-verbal como visoespacial, requirieron de un mayor número de ensayos para completarlas. Estos errores pueden atribuirse a alteraciones en la capacidad para mantener la información en la memoria a corto plazo y hacer uso de ella para resolver una tarea. Pero también corresponden a alteraciones en el control atencional, el cual permite registrar y evocar la información a corto plazo. Ambos procesos implican la activación temporal de una amplia red neuronal que es mantenida por la Corteza Prefrontal (Flores-Lázaro, 2008).

- En la tarea de memoria visoespacial, los pacientes presentaron un alto porcentaje de perseveraciones, lo cual implica un bajo monitoreo y bajo control metacognitivos. El automonitoreo es la función ejecutiva encargada de que la persona conozca sus procesos cognitivos con relación a una meta determinada, mientras que el control metacognitivo es el que permite a la persona tomar decisiones con base en su desempeño y ajustar su estrategia para cumplir con la meta. Al presentar perseveraciones en la tarea de memoria visoespacial se puede sugerir un bajo control metacognitivo o errores en el ajuste de la estrategia utilizada.

Con base en Moretti et al (2016), los resultados de este estudio son congruentes con la idea de que, en la patogenia de la enfermedad hepática, las alteraciones cognitivas pueden explicarse dentro de un continuo y no únicamente como un fenómeno de ausencia o presencia de alteración cognitiva. Por ello, es posible que no se identifique un perfil de alteraciones neuropsicológicas uniforme que describa a la cirrosis hepática en ausencia de encefalopatía hepática.

Los resultados descritos anteriormente sobre alteraciones en el funcionamiento ejecutivo también son congruentes con el perfil de alteraciones cognitivas de origen subcortical que se ha descrito previamente en la encefalopatía hepática mínima (Wessenborn, Ennen, Schomerus, Ruckert & Hecker, 2001). En este perfil cognitivo, se han visto involucrados los ganglios basales, ya que, existe evidencia de que los receptores postsinápticos de dopamina D2 pueden estar reducidos en el globo pálido de pacientes cirróticos.

Wessenborn, et al. (2001) plantean que las alteraciones psicomotoras y atencionales, pueden ser signos tempranos de las secuelas que causa la enfermedad hepática sobre

el sistema nervioso central. No obstante, las alteraciones en tareas visoespaciales, así como en el funcionamiento ejecutivo, podrían ser efectos más evidentes de la alteración hepática, en los pacientes con un mayor grado de severidad.

Para explicar las dificultades en tareas de memoria de trabajo, como las de memoria visoespacial (perseveraciones), señalamiento autodirigido y ordenamiento alfabético, se pueden tomar en cuenta los hallazgos de Ciecko-Michalska et al. (2013). Los autores describen que los pacientes con cirrosis hepática presentan más errores de memoria, específicamente en la evocación de la información. Una característica de lo anterior es que presentan un mayor número de intrusiones, ya que, al evocar la información la memoria a largo plazo activa una red semántica relacionada con el estímulo original. Los errores al ejecutar estas tareas se atribuyen a las funciones ejecutivas de organización y control del procesamiento de la información. De igual forma, para registrar la información, los pacientes pueden requerir de un mayor número de ensayos que les permita organizar y acomodar los estímulos originales. Con base en lo encontrado por Ciecko-Michalska et al. (2013), se puede explicar por qué los pacientes en este estudio requirieron de un mayor número de ensayos para lograr evocar mayor cantidad de la información original. Adicionalmente, presentaron una mayor cantidad de errores en la evocación, tales como perseveraciones.

En cuanto a las alteraciones en el funcionamiento ejecutivo encontradas en este estudio, más específicamente en control inhibitorio y en la dificultad para mantener la organización, existen estudios como el de Lin et al. (2019) que explican estas alteraciones frontales. Los autores, dan evidencia de que los pacientes con cirrosis hepática presentan una reducción del volumen hipocampal bilateral, pero también una

reducción de la conectividad funcional con regiones involucradas primordialmente con la red neuronal por defecto. La baja conectividad involucra la conexión entre el hipocampo y el giro del cíngulo posterior, la corteza prefrontal medial y el lóbulo parietal inferior. Lin et al. (2019) explican estas alteraciones en la conectividad como resultado en la alteración del funcionamiento de astrocitos, la neuroinflamación y la deficiencia en la activación de la neurotransmisión glutamatérgica. La reducida conectividad entre el hipocampo y la corteza frontal medial impacta en procesos de toma de decisiones, aprendizaje y en memoria.

De forma general, estas alteraciones en la conectividad funcional pueden ser los factores relacionados a un deterioro cognitivo paulatino que incluye la memoria, aprendizaje y factores visoespaciales (Lin et al., 2019). Esto explicaría los déficits identificados en esta tesis en tareas tipo Stroop, memoria visoespacial, tareas de clasificación y mantenimiento de la organización.

Respecto a la relación entre la etiología de la enfermedad hepática y las alteraciones cognitivas presentadas, en esta tesis no se logró identificar que el origen de la enfermedad hepática se relacione con el grado de alteraciones cognitivas descritas. Los pacientes que presentaron alteraciones severas tienen etiologías distintas (virus de hepatitis C, autoinmune y por daño en vías biliares, etc.).

En cuanto a los puntajes de Ansiedad y Depresión de Beck, no se logra observar una relación entre mayor severidad de la sintomatología ansiosa o depresiva y el desempeño con los puntajes en las tareas de funcionamiento frontal.

La mayor incidencia de alteraciones neuropsicológicas se presentó en el grupo de pacientes entre 31-55 años, con un rango de escolaridad entre 4-9 años. Esto último

podría representar un antecedente para explorar en estudios posteriores si estas características demográficas pueden ser factores de riesgo. Es decir, plantearnos si podría la escolaridad ser un factor protector y si en esta etapa de vida entre los 31 a 55 años podrían evidenciarse con mayor facilidad las alteraciones cognitivas.

Existen discrepancias con evidencia previa en la que se menciona que el grado de alteración cognitiva se relaciona con la severidad de la cirrosis hepática, medida por la escala Child-Pugh y criterios West-Haven (Moretti et al., 2016). En este trabajo, no se encontró una consistencia entre el desempeño de los pacientes en la BANFE con los puntajes Child-Pugh y MELD.

Al analizar los perfiles de los pacientes, las alteraciones encontradas se presentan en diferentes áreas neuroanatómicas y en diferentes grados de severidad. Esto es congruente con el diagnóstico de deterioro cognitivo leve, en el cual no existen alteraciones generalizadas ni homogéneas. Las alteraciones presentadas en el deterioro neurocognitivo leve o moderado se presentan en uno o más dominios y no pueden ser explicadas por otra condición neurológica (APA, 2014). Esto hablaría también de que las alteraciones cognitivas se presentan de forma paulatina e incrementan del mismo modo en cuanto a la severidad.

Las alteraciones cognitivas se presentaron a pesar de que los pacientes no tenían encefalopatía hepática, lo cual es congruente con estudios previos y representa evidencia para tener un seguimiento neuropsicológico de estos pacientes. Con ello, se puede prevenir el deterioro neurocognitivo acelerado, al mismo tiempo que se proporcionaría una adecuada calidad de vida a los pacientes con cirrosis hepática.

Adicionalmente, aunque los factores psicoafectivos de ansiedad y depresión no mostraron un efecto significativo en el desempeño cognitivo, también son elementos que deben ser abordados en el tratamiento para promover calidad de vida en estos pacientes.

### **Conclusiones**

Se identificaron alteraciones en el funcionamiento ejecutivo en pacientes con cirrosis hepática no alcohólica, en ausencia de encefalopatía hepática. Estos resultados coinciden con hallazgos previos. No obstante, las alteraciones no presentan un perfil específico y uniforme, lo cual es sugerente de que los pacientes presentan un deterioro neurocognitivo leve, mismo que es de evolución paulatina y que abarca una o más áreas de la cognición.

Existen diferencias en el desempeño en tareas de funcionamiento ejecutivo. Con mayores errores en tareas que dependen de áreas orbitomediales y dorsolaterales en comparación con las tareas que dependen de la región prefrontal anterior.

Las alteraciones cognitivas son resultado de procesos neurofisiológicos secundarios a la enfermedad hepática y la hiperamonemia propia de esta patología. En términos neurofisiológicos se presenta neuroinflamación, astrocitosis, alteraciones en la neurotransmisión glutamatérgica, GABAérgica y serotoninérgica.

El hecho de que las alteraciones cognitivas se presenten en ausencia de encefalopatía hepática sugiere que el monitoreo cognitivo de los pacientes con enfermedad hepática debe iniciarse en etapas tempranas, ya que, esto representa un factor de prevención y promueve la calidad de vida en los pacientes.

## **Alcances y limitaciones**

El hecho de que en este estudio no se haya identificado un perfil cognitivo de la enfermedad hepática podría deberse a que el tamaño de la muestra no es significativo, y esto impide que se puedan extender los resultados a la población con esta enfermedad. Se sugiere también incluir en estudios posteriores un grupo control para lograr descartar variables de edad, escolaridad y tiempo de evolución de la enfermedad.

La realización de una evaluación neuropsicológica post-quirúrgica permitiría describir el grado de mejora en el desempeño que los pacientes pueden presentar tras el trasplante de hígado. Esto a su vez, permitiría describir en qué áreas cognitivas es necesario intervenir tras el trasplante.

Tras realizar el análisis cualitativo de la presente tesis, se identifica la relevancia de complementar la evaluación con pruebas de screening para procesos cognitivos simples como atención y memoria, que podrían permear el desempeño en las tareas de funcionamiento ejecutivo. De igual forma, la implementación de tamizajes sobre calidad de vida y de habilidades básicas e instrumentales de vida diaria permitiría identificar si existen cambios en el desempeño cotidiano que se relacionen al desempeño cognitivo evaluado en el presente trabajo.

El tipo de batería neuropsicológica implementado en este estudio permite retomar la discusión planteada por Ferenci (2017) sobre el costo beneficio de una prueba extensa. Para lograr evaluar el funcionamiento ejecutivo de forma detallada, una batería neuropsicológica como la BANFE es de gran utilidad, no obstante, puede representar una gran cantidad de tiempo y no puede ser usada como prueba de tamizaje.

## Referencias

- Aguilar, J. (2012). Encefalopatía hepática. *Medicine*, 11, 652-659.
- Aiello, F., Bajo, M., Marti, F., Gadano, A. & Musso, C. (2017). Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score and liver transplant: benefits and concerns. *AME Medical Journal*. 2(11), doi: 10.21037/amj.2017.10.10
- Amodio, P., Montagnese, S., Gatta, A., Morgan, M. (2004). Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. *Metabolism Brain Disorders*. 19 (253). doi: 10.1023/b:mebr.0000043975.01841.de
- Amodio, P., Ridola, L., Schiff, S., Montagnese, S. (2010). Improving the inhibitory control task to detect minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*, 139, 510-518. doi: 10.1053/j.gastro.2010.04.05
- Ardila, A. & Ostrosky, F. (2019). What do neuropsychological tests assess. *Applied Neuropsychology: Adult*. doi: 10.1080/23279095.2019.1699099
- Badaut, J. & Regli, L. (2004). Distribution and possible roles of aquaporin 9 in the brain. *Neuroscience*. 129(4), 971-981. doi: 0.1016/j.neuroscience.2004.06.035
- Burgess, P. & Alderman, N. (2004). Executive Dysfunction. En Goldstein, L & McNeil, J. (Eds.) *Clinical Neuropsychology. A practical guide to assessment and management for Clinicians* (pp.185-210). England: Wiley
- Celikbilek, A., Celikbilek, M. & Bozkurt, G. (2018). *European Journal of gastroenterology & Hepatology*. 0 (0) doi: 10.1097/MEG.0000000000001131
- Ferenci, P. (2017). Hepatic encephalopathy. *Gastroenterology Report*, 5(2), 138–147. doi: 10.1093/gastro/gox013



- Ciecko-Michalska, I., Wójcik, J., Senderecka, M., Wyczesany, M., Binder, M., Szewczyk, J., Dziedzic, T., Slowik, A., Mach, T. (2013). Cognitive functions in patients with liver cirrhosis: A tendency to commit more memory errors. *Medical Science Monitor*. doi:10.12659/MSM.883890
- Flores-Lázaro, J. y Ostrosky-Solís, F., Lozano, A. (2008). Batería de Funciones Frontales y Ejecutivas: Presentación. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*. 8(1).
- Fuster (2008). Chapter 5. Human Neuropsychology en The Prefrontal Cortex. 171-220. San Diego: Elsevier
- García-García, R., Cruz-Gómez, A., Mangas-Losada, A., Urios, A., Forn, C., Escudero-García, D., Kosenko, E., Fermín, J., Tosca, J., Giner-Durán, R., Serra, M., Avila, C., Belloch, V., Felipo, V. & Montoliu, C. (2017). Reduced resting state connectivity and gray matter volume correlate with cognitive impairment in minimal hepatic encephalopathy. *Plos One*. 12 (10) doi: 10.1371/journal.pone.0186463
- García, L., González, F., Moreno-Otero, R. (2012). Cirrosis hepática. *Medicine*. 11, 625-633
- Ghany, M., Hoofnagle, J. (2016). Estudio del paciente con hepatopatía en Kasper, D. Hauser, S. Jameson, L., Fauci A., Longo, D. & Loscalzo, J (Eds). *Harrison Principios de Medicina Interna Vol. 2*. (pp. 1995-1999). USA: McGraw Hill Education
- Görg B, Schliess F, Häussinger D. Osmotic and oxidative/ nitrosative stress in ammonia toxicity and hepatic encephalopathy. *Arch Biochem Biophys* 2013; 536:158–63.

- Groeneweg, M., Quero, J., De Brujin, I., Hartmann, J., Essink-Bot, M., Hop, W. & Shchalm, S. (1998). Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology*. 28 (1). doi: 10.1002/hep.510280108
- Kalaitzakis, E. & Björnsson, E. (2007). Renal function and cognitive impairment in patient with liver cirrhosis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 42(19). doi: [10.1080/00365520701373983](https://doi.org/10.1080/00365520701373983)
- Kappus, M. & Bajaj, J. (2012). Covert hepatic encephalopathy: Not as minimal as you might think. *Clinical Gastroenterology and hepatology*. 10: 1208-1219
- Kasper, D., Fauci, A., Hauser, S., Longo, D., Jameson, J., Loscalzo, J. (2015) Harrison Principios de Medicina Interna. Vol. 2. 19 ed. McGraw Hill Interamericana.
- Koziarska, D., Wunsch, E., Milkiewicz, M., Wójcicki, M., Nowacki, P. & Milkiewicz, P. (2013). Mini-Mental state examination in patients with hepatic encephalopathy and liver cirrhosis: a prospective, quantified electroencephalography study. *BMC Gastroenterology*. 13 (107). doi:10.1186/1471-230X-13-107
- Kumar, V., Abbas, A., Aster, J. (2013). Robbins Basic Pathology 9th. Elsevier Saunders, Philadelphia.
- Lin, W., Chen, X., Gao, Y., Yang, Z., Yang, W., Chen, H. (2019). Hippocampal atrophy and functional connectivity disruption in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *Metabolic Brain Disease*. doi: 10.1007/s11011-019-00457-6
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, D. T., (2000). The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex “Frontal Lobe” Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology*. (41), 49-100.

- Montagnese S, Amodio P, Morgan MY. Methods for diagnosing hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a multidimensional approach. *Metabolic Brain Disease* 2004; 19: 281-312.
- Moretti, Gazzin, S., Saveria, L., Baso, B., Masutti, F., Bedogni, G., Tiribelli, C. (2016). Rapid identification system of frontal dysfunction in subclinical hepatic encephalopathy. *Annals of hepatology*, 15 (4), 559-567. doi: 10.5604/16652681.1203153
- Mottaghye, F.M., Gangitano, M, Sparing, R., Krause, B.J. and Pascual-Leone, A. (2002). Segregation of areas related to visual working memory in the prefrontal cortex revealed by rTMS. *Cerebral Cortex*.12(4), 369-375. doi:10.1093/cercor/12.4.369
- Perazzo, J., Tallis, S., Delfante, A., Souto, P., Lemberg, A., Eizayaga, F., & Romay, S. (2012). Hepatic encephalopathy; An approach to its multiple pathophysiological features. *World Journal of Hepatology*. 4, 50-65. doi:10.4254/wjh.v4.i3.50
- Pratt, D. (2016). Estudio de la función hepática en Kasper, D. Hauser, S. Jameson, L., Fauci A., Longo, D. & Loscalzo, J (Eds). Harrison Principios de Medicina Interna Vol. 2. (pp. 1995-1999). USA: McGraw Hill Education
- Randolph, C., Hilsabeck, R., Kato, A., Kharbanda, P., Li, Y., Mapeli, D., Ravdin, L., Romero-Gómez, M., Stracciari, A., Weissenborn, K. (2009). Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver International*. doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.02009.x

- Sanz, J. (2014). Recomendaciones para la utilización de la adaptación española del Inventario de Ansiedad de Beck (BAI) en la práctica clínica. *Clínica y Salud*. 25 (1). doi: 10.5093/cl2014a3
- Sanz, J. y García-Vera, M. (2013). Rendimiento diagnóstico y estructura factorial del Inventario de Depresión de Beck-II (BDI-II). *Anales de Psicología*. 29 (1). doi: 10.6018/analesps.29.1.130532
- Senzolo, M., Pizzolato, G., Ferronato, C., Chierichetti, F., Boccagni, P. Dam, M. & Burra, P. (2009). Long-Term Evaluation of cognitive function and cerebral metabolism in liver transplanted patients. *Transplantation Proceedings*. 41, 1295-1296. doi:10.1016/j.transproceed.2009.03.087
- Singhal, A., Nagarajan, R., Hinkin, C. Kumar, Sayre, J., Elderkin-Thompson, V., Huda, A., Gupta, R., Han, S & Thomas, A. (2010). Two-dimensional MT spectroscopy of minimal encephalopathy and neuropsychological correlates in vivo. *Journal of magnetic resonance imaging*. 32: 35-43
- Stewart, Ch., Enders, F., Schneider, N., Felmlee-Devine, D., Kamath, P. & Smith, G. (2010). Development of a three-factor neuropsychological approach for detecting minimal hepatic encephalopathy. *Liver International*. 841-849  
DOI:10.1111/j.1478-3231.2010.02246.x
- Strauss, E., Sherman, E. & Spreen, O. (2006). Executive Function in A compendium of neuropsychological Tests: Administration, norms and commentary. Oxford University Press

- Theise, N. (2013). Liver, Gallbladder, and biliary tract. Chapter 15. en Kumar, V., Abbas, A.K. & Aster, J. Robbins Basic Pathology 9th. (pp. 603-637) Philadelphia, EUA: ELSEVIER
- Tirapu-Ustárrroz y Muñoz-Céspedes (2005). Memoria y funciones ejecutivas. *Revista de Neurología*. 41(8):475-484
- Tsai, Ch., Tu, P., Chu, Ch., Huang, Y., Lin, H., Hou, M., Lee, Liu, P. & Lu, Ch. (2019). Altered cognitive control network is related to psychometric and biochemical profiles in covert hepatic encephalopathy. *Scientific Reports*. 9: 6580. doi: 10.1038/s41598-019-42957-6
- Wessenborn, K., Ennen, J., Schomerus, H., Ruckert, N., Hecker, H. (2001). Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology*. doi: 0168-8278/01/\$20.00
- Wright, G., Soper R., Brooks H. et al. (2010). Role of aquaporin-4 in the development of brain oedema in liver failure. *Journal of Hepatology*, 53:91.
- Zamprogno de Souza, K., Zago-Gomes, M. (2016). Frontal assessment battery: A tool for screening hepatic encephalopathy? *World Journal of Hepatology*. 8 (30). doi: 10.4254/wjvhv8.i30.1262

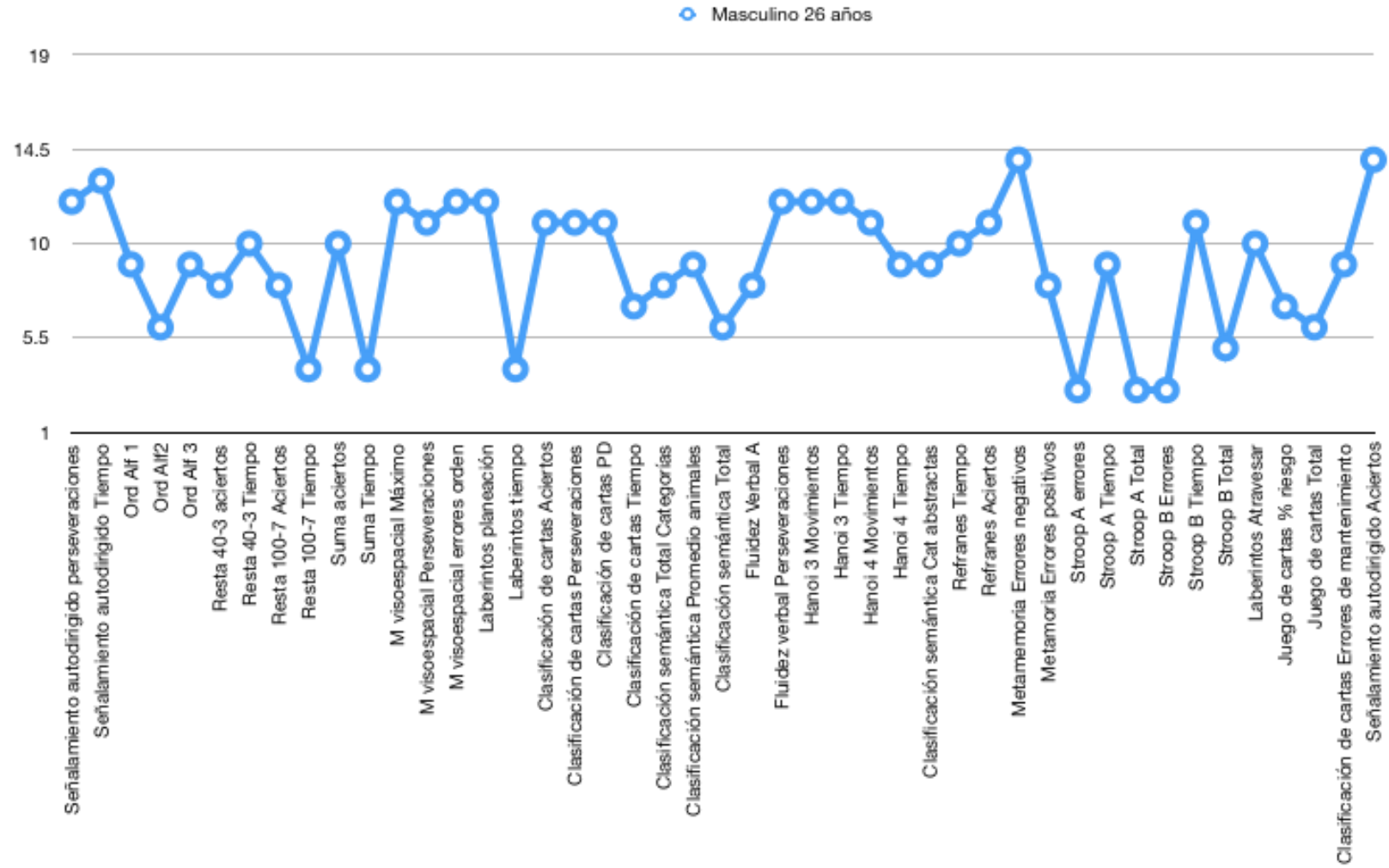
	Sexo	Edad	Etiología	Tiempo de evolución	Escolaridad (años)	Ansiedad	Depresión	Child-Pug	MELD	Orbitomedial	Dorsolateral	Prefrontal anterior	Total FE
1	M	26	VHC	29	13	Mínima	Severa	B	15	severo	normal	normal	normal
2	M	29	Daño vías biliares	24	16	Mínima	Mínima	B	12	severo	severo	normal	severo
3	M	35	VHC	24	16	Leve	Leve	B	15	normal	normal	normal	normal
4	F	44	Autoinmune	144	9	Leve	Mínima	B	14	severo	leve-moderado	normal alto	severo
5	F	46	VHC	6	5	Moderada	Moderada	B	14	leve-moderada	leve-moderada	normal	leve-moderada
6	F	47	VHC	180	16	Mínima	Mínima	B	13	normal	normal	normal	normal
7	F	52	VHC	24	16	Leve	Mínima	B	18	severo	severo	leve-moderado	severo
8	F	55	Autoinmune	24	4	Severa	Mínima	B	14	leve-moderado	leve-moderada	normal	leve-moderada
9	F	59	VHC	36	16	Mínima	Mínima	B	-	normal	normal	normal	normal
10	F	64	VHC	36	9	Leve	Leve	B	13	severo	severa	leve-moderada	severa
Media/Moda	F	45.70	VHC	22.38	12	Mínima	Minima	B	14.22	severo	normal	normal	severo
D.E.	-	12.58	-	13.05	4.85	0.99	1.05	0	1.71	-	-	-	-
Minimo	-	26		6	4			2	12				
Maximo	-	64		180	16			2	18				

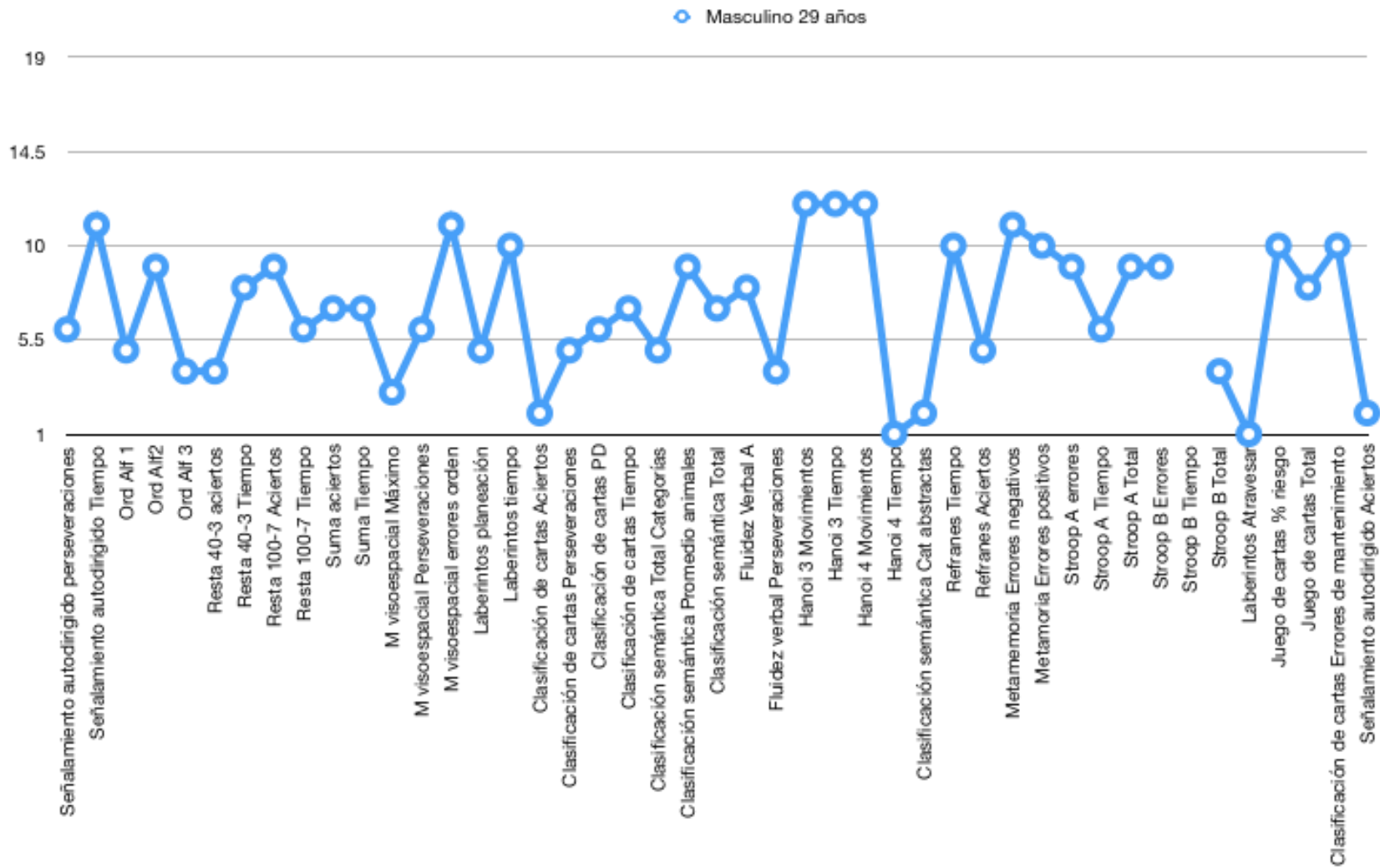
**Tabla 8.** Datos demográficos de los participantes, se muestra el mínimo, máximo y promedio de edad, años de escolaridad y tiempo de evolución de la enfermedad, resultados de Beck Ansiedad y Depresión, y diagnósticos de BANFE

## ANEXO 1

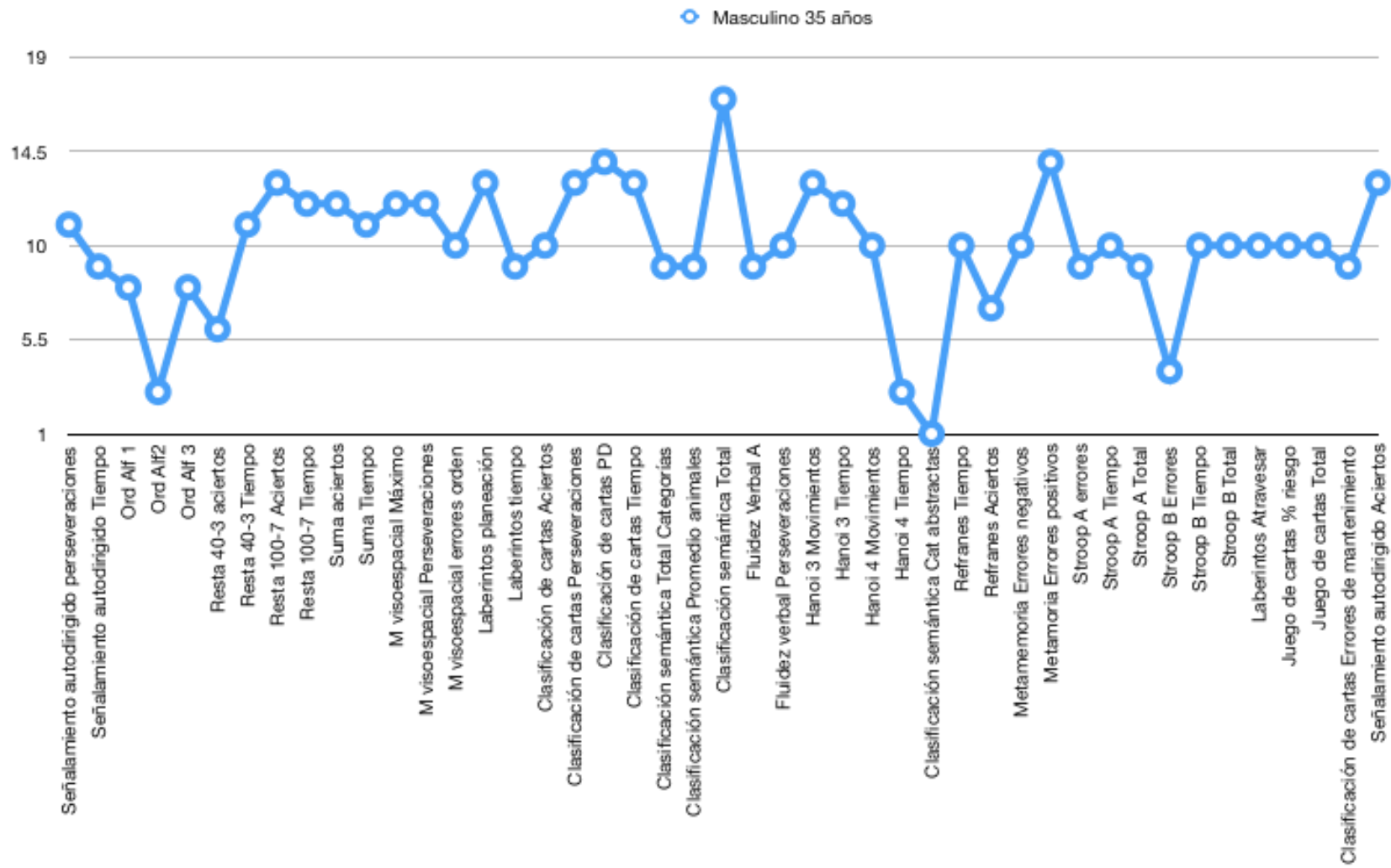
### PERFILES BANFE

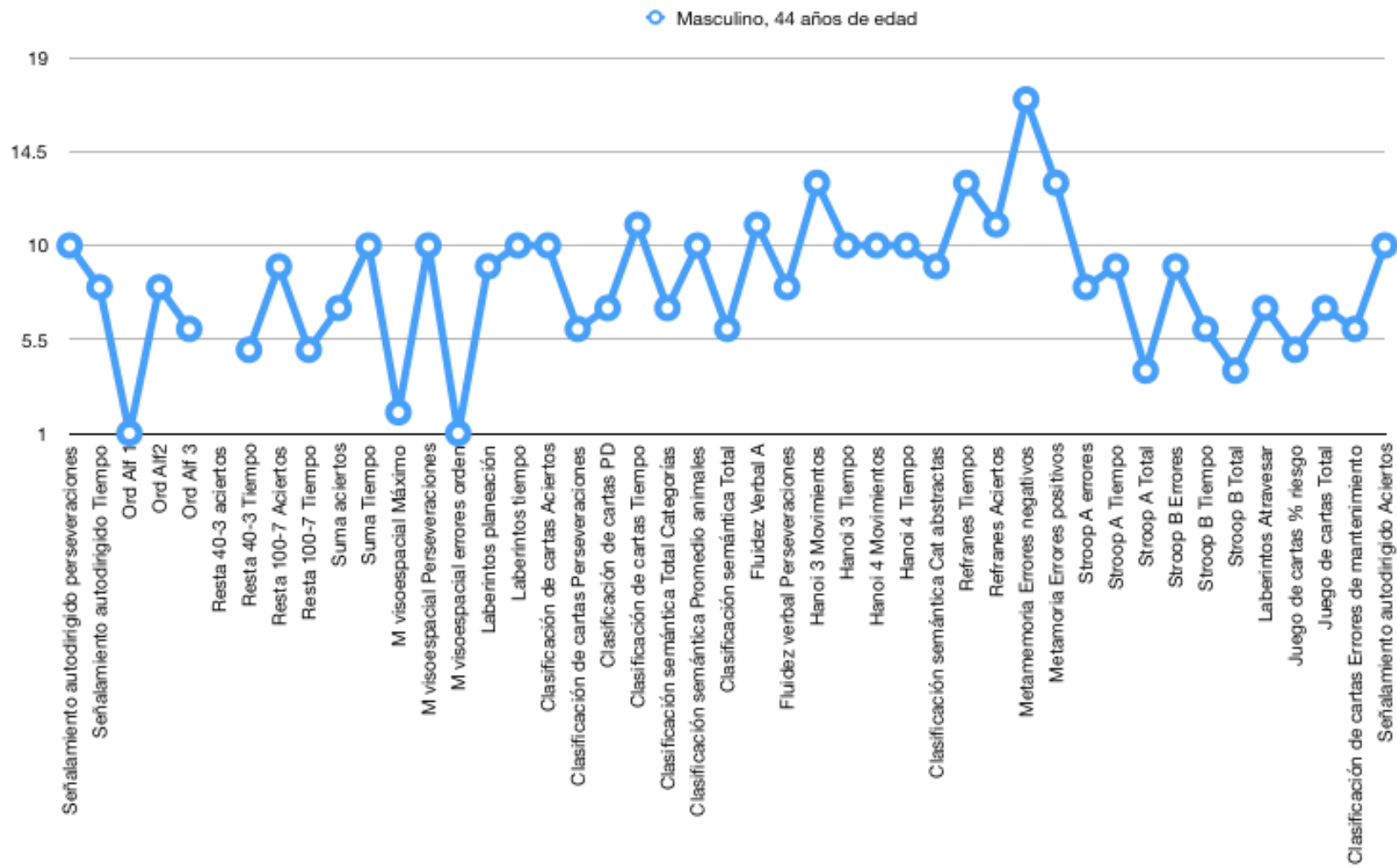
Los perfiles describen el desempeño en cada una de las pruebas con base en la edad y escolaridad de cada participante.

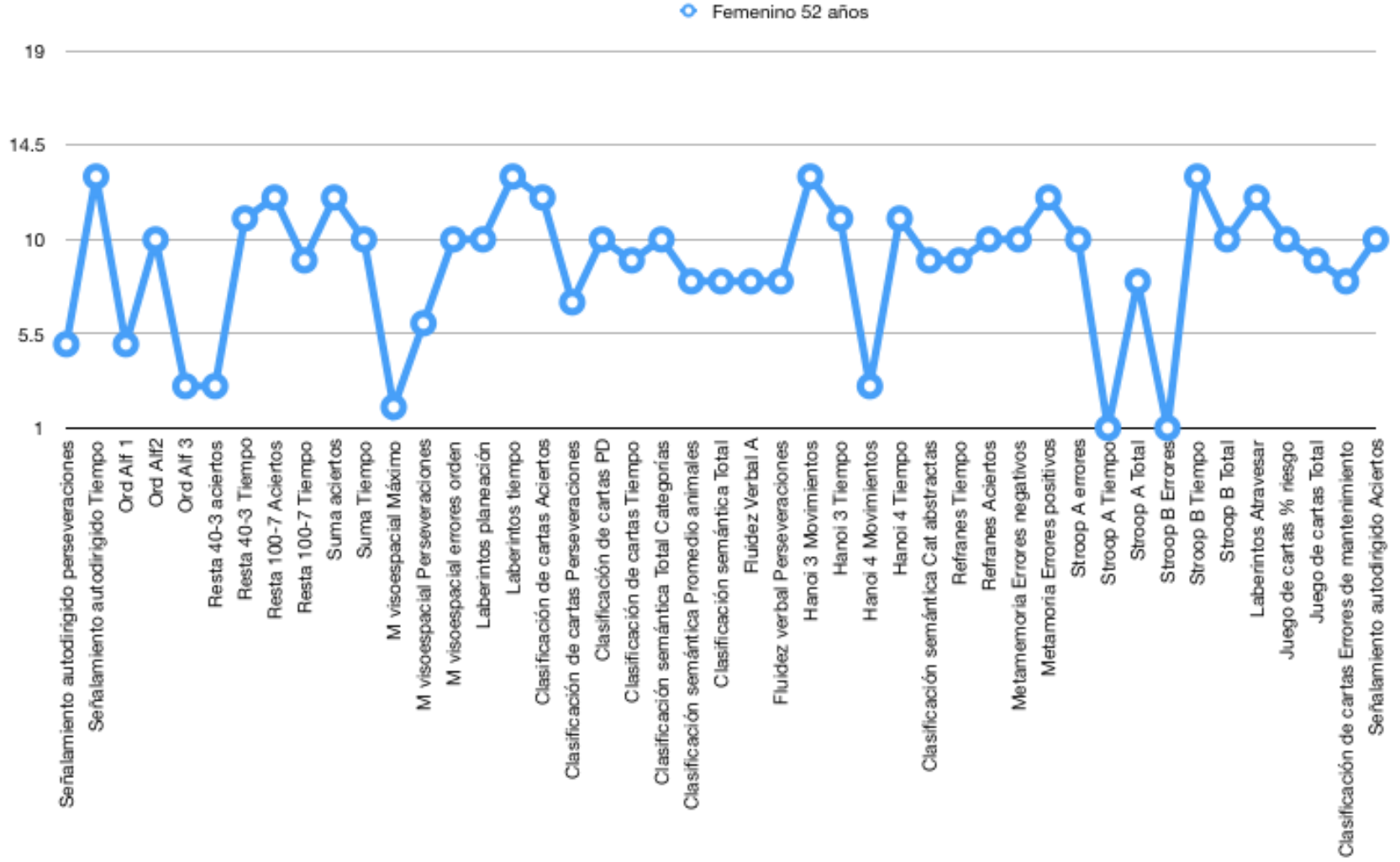


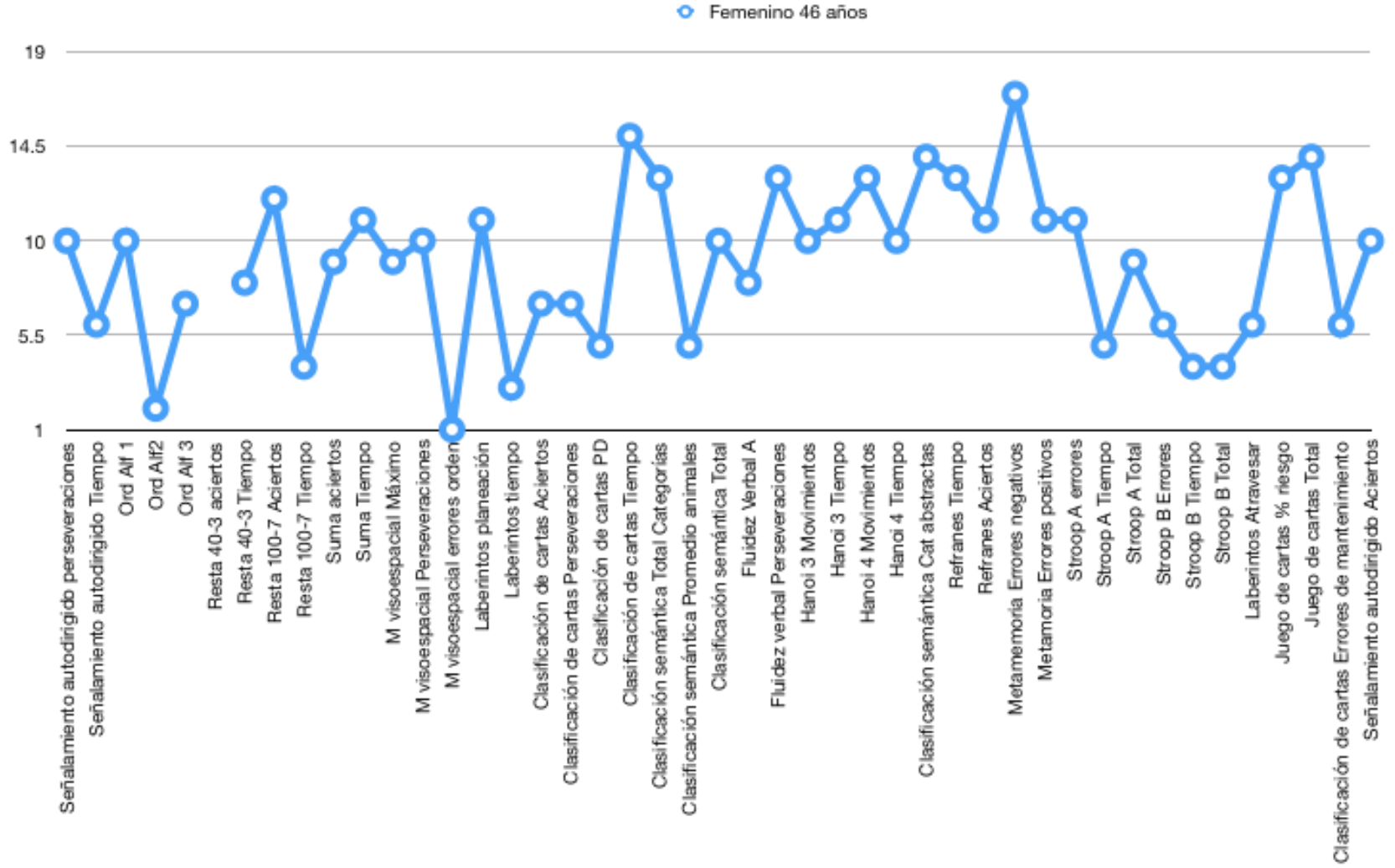


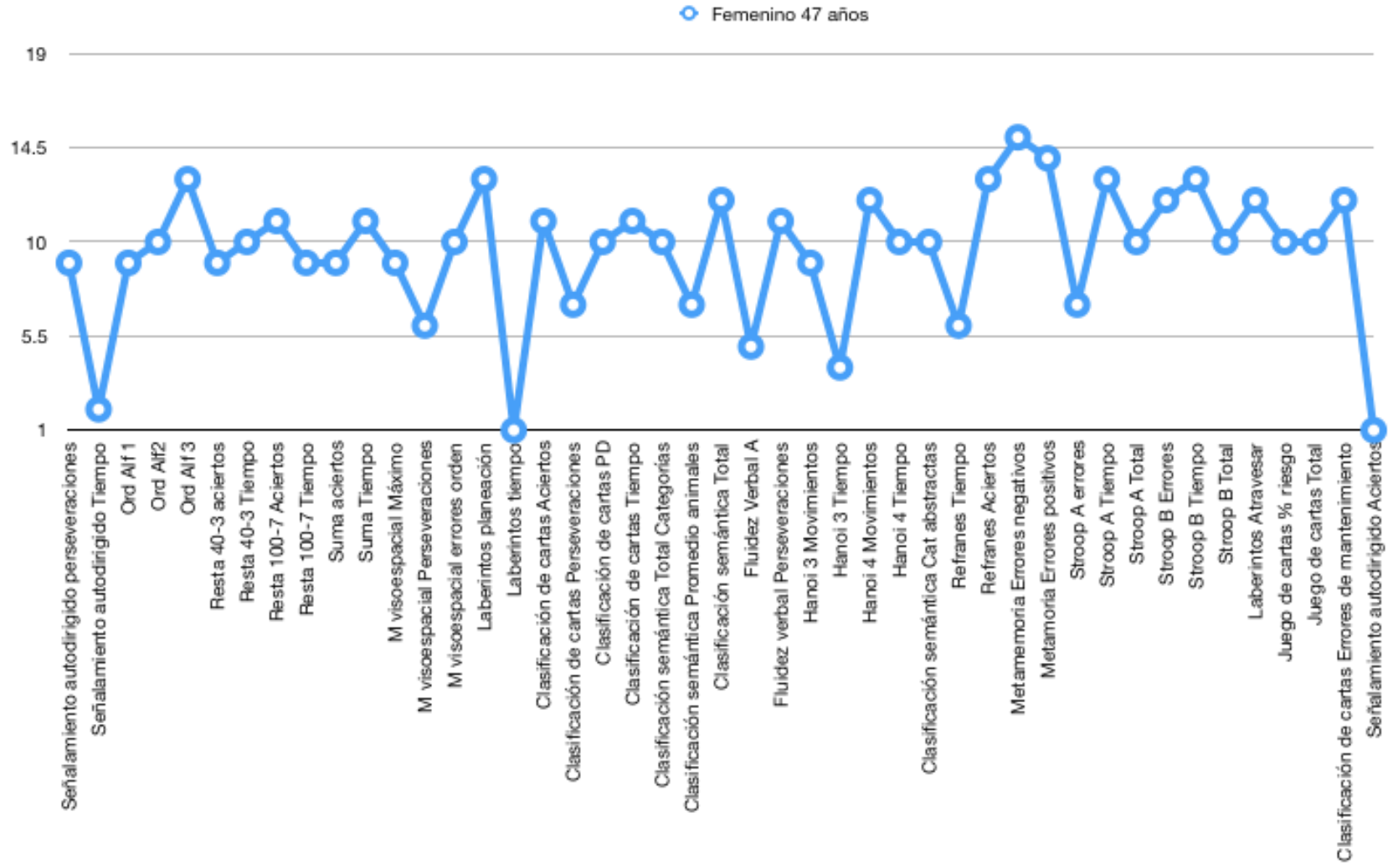


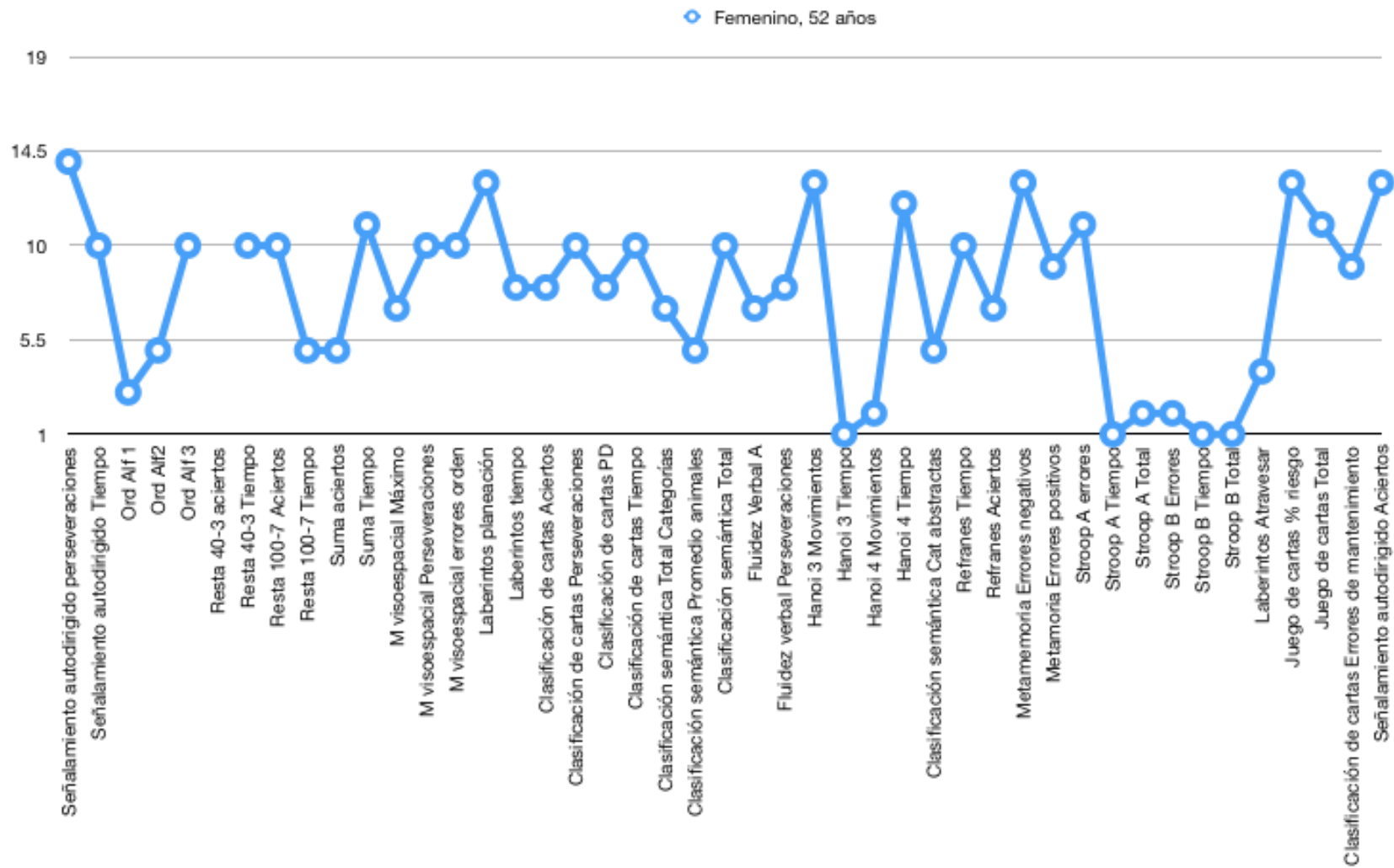


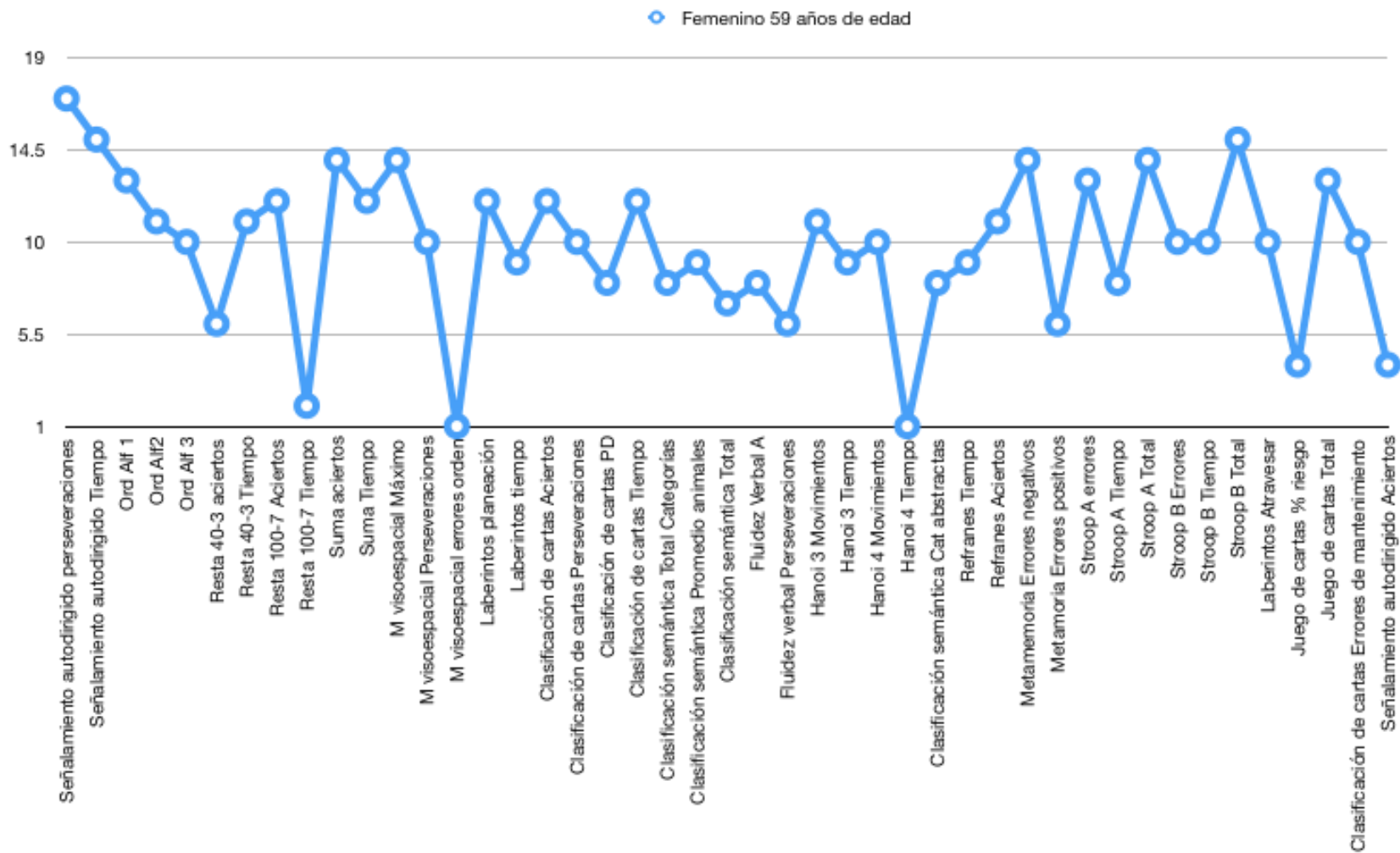


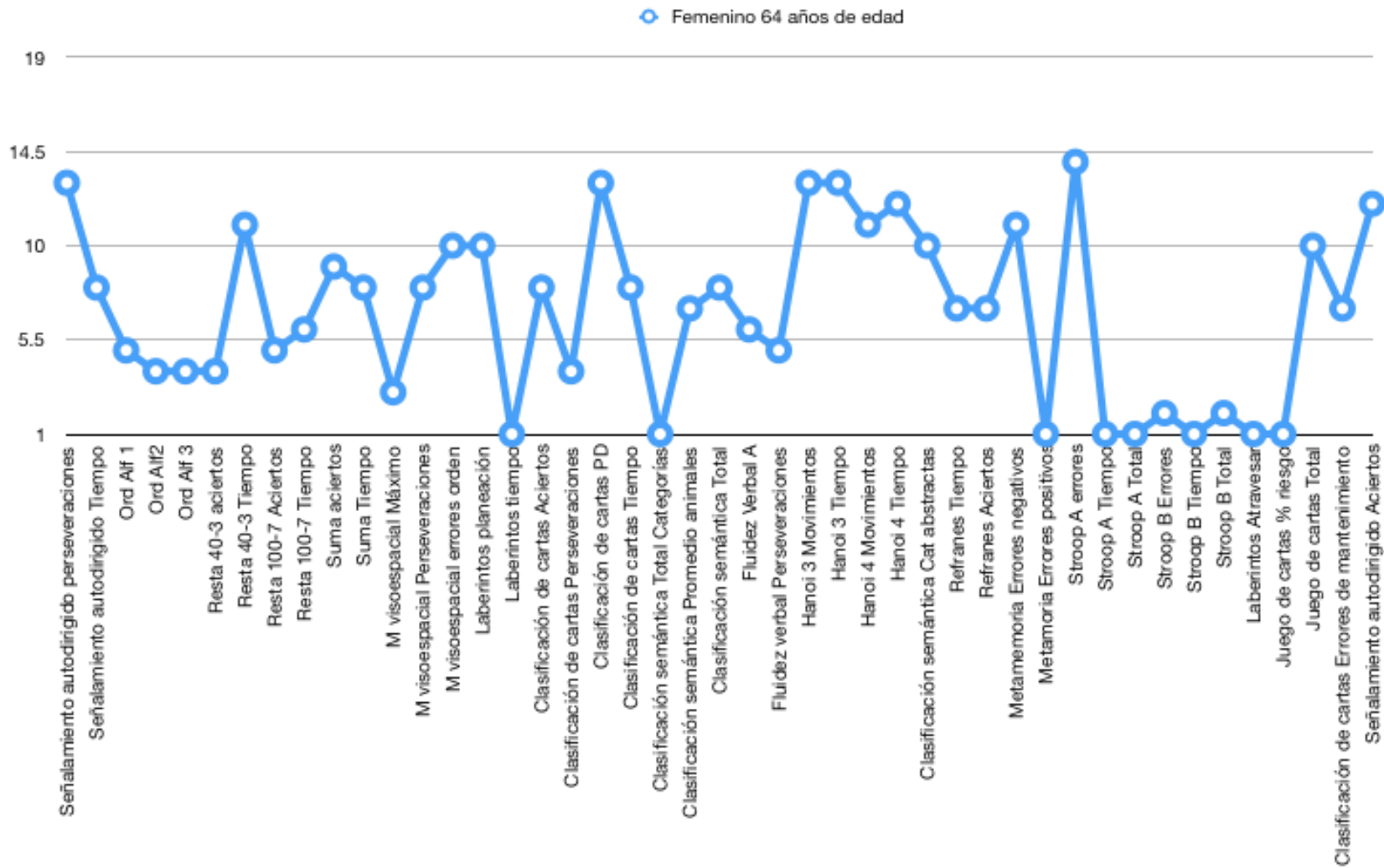














## Glosario

**Ácino.** Unidad que contiene un espacio porta en el centro y vénulas hepáticas terminales en la periferia. Se trata de la unidad funcional más pequeña y se divide en tres zonas; la zona 1 rodea el espacio porta y la zona 3 rodea a la vénula hepática

**Barrera Hematoencefálica.** Estructura morfológica constituida por células del endotelio vascular. Permiten que el cerebro se mantenga aislado de sustancias dañinas, mientras que permite que ciertas sustancias como el agua, oxígeno, dióxido de carbono y anestésicos generales, pasen al encéfalo.

**Bradinesia.** Lentificación de los movimientos, especialmente de los movimientos voluntarios complejos. Es una característica de las alteraciones de los ganglios basales, especialmente del sistema nigroestriado.

**Colestático.** Afección en la que el flujo de bilis del hígado se hace más lento o se detiene por completo.

**Corteza Prefrontal (CPF).** Parte de la corteza cerebral perteneciente al lóbulo frontal. Se ubica en la parte del cerebro rostral y es conocida como área de asociación multimodal o terciaria, puesto que coordina la información proveniente de otras áreas cerebrales.

**Encefalopatía Hepática (EH).** Pérdida repentina o paulatina de la función cerebral a causa del daño en hígado, que impide que sea capaz de eliminar toxinas de la sangre, las toxinas se acumulan en el torrente sanguíneo y esto afecta la función del sistema nervioso.

**Encefalopatía Hepática mínima (EHm).** También llamada subclínica, es un síndrome neurocognitivo potencialmente reversible que puede caracterizarse por alteraciones en los test, pero sin manifestaciones clínicas.

**Encefalopatía portosistémica.** Síndrome neuropsiquiátrico causado por una concentración intestinal elevada de proteínas o por un estrés metabólico agudo en un paciente con una derivación portosistémica.

**Escala MELD- Model for End-Stage Liver Disease (MELD score).** Es un sistema de puntuación para medir la severidad de la enfermedad hepática crónica, funge como un índice pronóstico de mortalidad objetivo y fácilmente reproducible. Utiliza los valores séricos de bilirrubina, creatinina y el cociente internacional normalizado (INR) para predecir la supervivencia de los pacientes.

**Hipoalbuminemia.** Condición clínica en la cual existe disminución en los niveles séricos de albúmina por debajo de 3.5 g/dl.

**Hiporreflexia.** Situación médica en que el paciente presenta una disminución de la respuesta refleja en la exploración clínica, es decir, los reflejos osteotendinosos están reducidos o ausentes.

**Ictericia.** Coloración amarillenta de piel y mucosas a causa de un aumento de la bilirrubina en la sangre como resultado de ciertos trastornos hepáticos.

**Movimientos coreicos.** Movimientos irregulares, no predictibles, de duración breve, que cambian de zona corporal sin mantener una secuencia definida.

**Peritoneo.** Membrana serosa formada por tejido conjuntivo que consta de dos hojas: el peritoneo parietal que recubre las paredes internas de la cavidad abdominal y, el peritoneo visceral que recubre total o parcialmente los órganos de esta cavidad.

**Síntomas piramidales.** Proceso principalmente motor, por afectación de la vía motora principal conocida como vía piramidal porque nace de las neuronas piramidales o neuronas de Betz de la corteza cerebral. El síndrome piramidal es también conocido como Síndrome de Parálisis de la Primera Neurona Motora.

**Várices esófago-gástricas.** Venas anormales dilatadas en el tubo que conecta la garganta con el estómago (esófago). Esta afección ocurre con mayor frecuencia en personas que padecen enfermedades hepáticas graves.