UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN GASTROENTEROLOGÍA
HOSPITAL MILITAR DR. CARLOS ARVELO

DETERMINACIÓN DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA Y PREDICTORES PARA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MANIFIESTA

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en Gastroenterología

Marielvis Alejandra Dávila Cañizales
Jessica Cecilia Irausquin Vargas

Caracas, abril 2018



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN GASTROENTEROLOGÍA
HOSPITAL MILITAR DR. CARLOS ARVELO

DETERMINACIÓN DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA Y PREDICTORES PARA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MANIFIESTA

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en Gastroenterología

Marielvis Alejandra Dávila Cañizales
Jessica Cecilia Irausquin Vargas

Tutora: María Alejandra La Cruz

Caracas, abril 2018

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el **Trabajo Especial de Grado** presentado por: **MARIELVIS ALEJANDRA DÁVILA CAÑIZALES Cédula de identidad N° 18.349.441**, bajo el título "**DETERMINACIÓN DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA Y PREDICTORES PARA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MANIFIESTA**", a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA - HMCA**, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 6 de Abril de 2018 a las 07:00 AM., para que la autora lo defendiera en forma pública, lo que ésta hizo en Salón de Seminarios / Servicio de Infectología / Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **APROBARLO**, por considerar, sin hacerse solidario con la ideas expuestas por la autora, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

3.- El jurado por unanimidad decidió otorgar la calificación de **EXCELENTE** al presente trabajo por considerarlo de excepcional calidad metodológica y aporte científico.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los 6 días del mes de Abril del año 2018, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinadora del jurado María Alejandra La Cruz Villalobos.

Beatriz Elena Pernalete Pérez /
C.I. 4.387.141
Hospital Domingo Luciani

Guillermo Rafael Pérez
C.I.6.373.563
Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo

María Alejandra La Cruz Villalobos / C.I.13.574.513
Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo
Tutor

JCIV 6/04/2018

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el **Trabajo Especial de Grado** presentado por: **JESSICA CECILIA IRAUSQUIN VARGAS Cédula de identidad N° 18.699.604**, bajo el título "**DETERMINACIÓN DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA Y PREDICTORES PARA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MANIFIESTA**", a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA - HMCA**, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 6 de Abril de 2018 a las 07:00 AM., para que la autora lo defendiera en forma pública, lo que ésta hizo en Salón de Seminarios / Servicio de Infectología / Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **APROBARLO**, por considerar, sin hacerse solidario con la ideas expuestas por la autora, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado

3.- El jurado por unanimidad decidió otorgar la calificación de **EXCELENTE** al presente trabajo por considerarlo de excepcional calidad metodológica y aporte científico.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los 6 días del mes de Abril del año 2018, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinadora del jurado María Alejandra La Cruz Villalobos.

Beatriz Elena Pernalete Pérez /
C.I. 4.387.141
Hospital Domingo Luciani

Guillermo Rafael Pérez
C.I.6.373.563
Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo

María Alejandra La Cruz Villalobos / C.I.13.574.513
Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo
Tutor

JCIV 6/04/2018

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR
PARA LA ENTREGA DEL TRABAJO ACADÉMICO
EN FORMATO IMPRESO Y FORMATO DIGITAL

Yo, **MARIA ALEJANDRA LA CRUZ VILLALOBOS**, portadora de la Cédula de Identidad Nº V-13.574.513, tutor del trabajo: **DETERMINACIÓN DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA Y PREDICTORES PARA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MANIFIESTA,** realizado por los estudiantes **MARIELVIS ALEJANDRA DÁVILA CAÑIZALES Y JESSICA CECILIA IRAUSQUIN VARGAS.**

Certifico que este trabajo es la **Versión Definitiva**. Se incluyo las observaciones y modificaciones indicadas por el jurado evaluador. La versión digital coincide exactamente con la impresa.

Firma del Profesor

En Caracas a los 06 días del mes de abril de 2018

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

VICERECTORADO ACADEMICO

SISTEMA DE INFORMACION CIENTIFICA, HUMANISTICA Y TECNOLOGICA (SICHT)

Fecha: 06/04/2018

AUTORIZACION PARA LA DIFUSION ELECTRONICA DE LOS TRABAJOS DE LICENCIATURA, TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y TESIS DOCTORAL DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

Nosotros, Marielvis Alejandra Dávila Cañizales y Jessica Cecilia Irausquin Vargas, autores del trabajo: **DETERMINACIÓN DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA Y PREDICTORES PARA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MANIFIESTA,** presentado para optar por **TÍTULO DE ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA,** autorizo a la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la institución, solo con fines académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre derecho de autor, articulo 18, 23 y 42 (Gaceta oficial N° 4.638 Extraordinaria, 01-10-1993)

✓	Si autorizo
	Autorizo después de 1 año
	No autorizo
	Autorizo a difundir solo algunas partes del trabajo
Indique:	

Firma (s) autor (es)

C.I. N° 18.349.441

e-mail: madc_18@hotmail.com

C. I. N° 18.699.604

irausquinjessica@hotmail.com

En Caracas, a los 06 días del mes de abril de 2018

Dra. María Alejandra La Cruz Villalobos.

Tutor

Dr. Guillermo Rafael Pérez.

Director del Programa

Dra. Sylvia Fatima Benítez Vergara.

Coordinador del Programa

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
MÉTODOS	27
RESULTADOS	29
DISCUSIÓN	31
REFERENCIAS	36
ANEXOS	39

DETERMINACIÓN DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA Y PREDICTORES PARA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MANIFIESTA

Dávila Cañizales Marielvis Alejandra, C. I. N° 18.349.441. Sexo: Femenino, E-mail: madc_18@hotmail.com. Telf: 0414-5138523. Dirección: Urbanización El Paraíso, Residencias Villa Zoila, Apto 51. Caracas. Programa de Especialización en Gastroenterología.

Irausquin Vargas Jessica Cecilia, C. I. N° 18.699.604. Sexo: Femenino, E-mail: irausquinjessica@hotmail.com. Telf: 0412-2133030. Dirección: Calle Géminis, Edificio Rosalí, PB 03, Santa Paula, El Cafetal. Caracas. Programa de Especialización en Gastroenterología.

Tutora: **María Alejandra La Cruz**, C. I. N° 13.574.513. Sexo: Femenino, E-mail: higadoenlinea@yahoo.com. Telf: 0424-2927620. Dirección: Urb Montalban, Residencias El Caney, calle 5, transversal 50. Caracas. Especialista en Gastroenterología.

RESUMEN:

Objetivo: Determinar la prevalencia de encefalopatía hepática mínima (EHM) en pacientes con enfermedad hepática crónica que acudieron a la consulta de hepatología del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”, durante el lapso junio-noviembre 2017. **Método:** el estudio fue descriptivo, prospectivo y de corte transversal. **Resultados:** se incluyeron 76 pacientes con enfermedad hepática crónica, caracterizados por un promedio de edad de 57,23 ± 10,99 años, sexo femenino (52,63%), procedentes del Distrito Capital (65,78%), soltero/as (59,21%), ocupación oficios del hogar (43,42%) y escolaridad promedio de 9,09 ± 3,01 años. Las enfermedades intercurrentes fueron hipertensión portal (59,21%) y várices esofágicas grandes (50%). Solo se reportó astenia (32,89%) e ictericia (13,16%), y alteración de Gamma Glutamiltranspeptidasa (82,89%), trombocitopenia (73,68%) y bilirrubina indirecta (63,84%); La etiología de la cirrosis fue alcohólica (35,53%), hepatitis autoinmune, esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y hepatitis C (18,42%, 17,11% y 13,16%, respectivamente). Según la escala de Child-Pugh: 63,16% fueron clase B. 71,05% fueron clasificados como EHM según las pruebas psicométricas para encefalopatía hepática (PHES) con un puntaje promedio de -8,29±2,46 ($p<0,0001$). La prueba de Stroop fue positiva para 71,05%. 13,16% desarrolló encefalopatía hepática manifiesta durante el estudio, de los cuales 40% eran grado II y 40% grado IV. **Discusión:** El diagnóstico de la EHM mediante pruebas psicométricas permite intervenir el riesgo de desarrollar EHM y manifiesta en pacientes con enfermedad hepática crónica, disminuyendo el impacto negativo sobre la calidad de vida.

Palabras Clave: Hepatopatía Crónica, Encefalopatía, Pruebas Psicométricas.

DETERMINATION OF MINIMAL HEPATIC ENCEPHALOPATHY AND PREDICTORS FOR MANIFEST HEPATIC ENCEPHALOPATHY

SUMMARY:

Objective: To determine the prevalence of minimal hepatic encephalopathy (MHE) in patients with chronic liver disease who attended the Hepatology Clinic of the Hospital

Militar “Dr. Carlos Arvelo”, during the period June-November 2017. Method: the study was descriptive, prospective and cross-sectional. Results: 76 patients with chronic liver disease were included, characterized by an average age of 57.23 ± 10.99 years, female sex (52.63%), from the Capital District (65.78%), single (59.21%), housewife (43.42%) and average schooling of 9.09 ± 3.01 years. Intercurrent diseases were portal hypertension (59.21%) and large esophageal varices (50%). Only asthenia (32.89%) and jaundice (13.16%) were reported, and alteration of Gamma Glutamyltranspeptidase (82.89%), thrombocytopenia (73.68%) and indirect bilirubin (63.84%). The most frecuent etiology was alcoholic cirrhosis (35.53%), autoimmune hepatitis, non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and hepatitis C (18.42%, 17.11% and 13.16%, respectively). 63.16% were Child-Pugh class B, 71.05% were classified as MHE according to the psychometric hepatic encephalopathy score with an average score of -8.29 ± 2.46 ($p < 0.0001$). The Stroop test was positive for 71.05% and 13.16% developed manifest hepatic encephalopathy during the study, of which 40% were grade II and 40% grade IV. Discussion: The diagnosis of MHE by means of psychometric tests allows to intervene the risk of developing minimal and manifest hepatic encephalopathy in patients with chronic liver disease, decreasing the negative impact on quality of life.

Keywords: Chronic liver disease, minimal hepatic encephalopathy, Psychometric tests

INTRODUCCIÓN

Según la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AASLD) la encefalopatía hepática (EH) se define como aquella disfunción cerebral causada por insuficiencia hepática y/o derivación portosistémica. Se manifiesta con un amplio espectro de anormalidades neurológicas o psiquiátricas que van desde alteraciones subclínicas al coma [(1)]. Desde el punto de vista clínico puede progresar de leve a grave en pacientes con enfermedad hepática aguda o crónica. La disminución de conciencia y respuesta a los estímulos, la somnolencia son características de las primeras etapas, pero también se han reportado otras manifestaciones como irritabilidad y excitación maníaca [(2)].

Los hepatólogos han clasificado la gravedad de la EH de acuerdo con los criterios de West Haven y, más recientemente, han identificado la encefalopatía hepática mínima (EHM) en pacientes sin síntomas particulares a través del comportamiento anormal en las pruebas psicométricas. Aunque esta última es leve y ocurre principalmente en pacientes con cirrosis, se asocia con caídas frecuentes, conducción incompetente, fatiga, desinterés, distracción y graves consecuencias socioeconómicas [(3)].

En este sentido, los datos anteriores indican la importancia de determinar la prevalencia de EHM en pacientes con enfermedad hepática crónica, de manera de realizar diagnósticos oportunos, para así mejorar las tasas de supervivencia, y proveer un cuerpo de conocimiento que permita orientar las acciones con más eficiencia y prontitud.

Es por ello, que se realizó un estudio descriptivo transversal, cuyo objetivo fue determinar la prevalencia de EHM a través de pruebas psicométricas y computarizadas y predictores para encefalopatía hepática manifiesta en pacientes con enfermedad hepática crónica que acudieron a la consulta de Hepatología del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”.

Planteamiento y delimitación del problema

El hígado es el órgano que se ocupa de detoxificar la mayor parte de las sustancias tóxicas, tanto las que se ingieren como las que se fabrica endógenamente. Cuando el hígado falla o la sangre no circula adecuadamente a través del mismo, como ocurre en la cirrosis y otras enfermedades hepáticas crónicas ó en el fallo hepático agudo, estas sustancias pueden alcanzar el cerebro, alterando su función y conduciendo a alteraciones neurológicas que pueden conducir al coma hepático y a la muerte [(4)].

Los compuestos nitrogenados producidos por bacterias intestinales son transportados al hígado por la circulación portal donde, junto con el nitrógeno endógeno, entran en el ciclo de la urea. El fin de este proceso es la generación de urea que se excreta posteriormente a través de la orina. En la enfermedad hepática avanzada, los hepatocitos dañados y el desarrollo de derivaciones portosistémicas hacen que el amoníaco pase por alto el hígado y se acumule en la circulación sistémica. El amoníaco atraviesa la matriz sanguínea y es metabolizado por astrocitos para sintetizar glutamina a partir de glutamato a través de la glutamina sintetasa. La glutamina aumenta la presión osmótica dentro del astrocito, dando como resultado malformaciones similares a las observadas en la enfermedad de Alzheimer. Además, la inflamación de los astrocitos estimula la formación de especies reactivas de oxígeno que aumenta aún más la inflamación de estos. La EH es una patología de origen multifactorial donde todos estos mecanismos están involucrados [(5)].

La gravedad de la EH se califica usando los criterios de West Haven (grados 1-4), pero se ha sugerido una terminología alternativa la cual ha generado mayor comprensión. En el nuevo léxico, llamado SONIC (espectro del deterioro neurocognitivo en la cirrosis), se clasifica en encefalopatía hepática encubierta y ésta incluye EHM y EH grado 1(según West Haven) y encefalopatía hepática manifiesta que abarca los grados 2 a 4 [(6)].

La EH sigue siendo uno de los principales retos frente a pacientes con cirrosis hepática descompensada, incluso en su presentación subclínica o EHM. Se presenta en aproximadamente 30-45% de los pacientes con cirrosis y 10-50% de los pacientes con derivación transyugular intrahepática portosistémica (TIPS), mientras que la EHM afecta aproximadamente 20-60% de los pacientes con enfermedad hepática [4].

Habitualmente, la EHM es responsable del déficit cognitivo y tiene un impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes, con diagnóstico de cirrosis. La imposibilidad para detectar de manera clínica las alteraciones neuropsicológicas, alienta al clínico para la utilización de pruebas psicométricas, las cuales constituyen la base del cribado y el diagnóstico. La EHM modifica el pronóstico de la enfermedad. La detección oportuna permite intervenir en el riesgo de desarrollar encefalopatía hepática manifiesta, lo cual se ha relacionado con una menor supervivencia [7].

Cabe agregar, que un nivel elevado de amonio en sangre es la anomalía clásica de laboratorio reportada en pacientes con EH. Sin embargo, las mediciones seriadas de amonio son inferiores a la evaluación clínica para medir la mejoría o deterioro en un paciente bajo terapia de EH [8].

Los cambios clásicos del electroencefalograma asociados con EH son: disminución de la frecuencia de la actividad eléctrica, ondas de baja frecuencia de alta amplitud y ondas trifásicas. Los hallazgos pueden indicar la presencia de la enfermedad, sin embargo, no establecen criterios diagnósticos debido a la baja especificidad de los mismos, presentes igualmente en otras encefalopatías como la uremia o narcosis por anhídrido carbónico [7].

Otros métodos son la tomografía computarizada (TC) y los estudios de resonancia magnética (RM) del cerebro que pueden ser importantes para descartar las lesiones intracraneales cuando se trata de establecer el diagnóstico de EH. La RM y la espectroscopia tienen la ventaja adicional de ser capaz de demostrar una hiperintensidad a nivel de globus pálidus típica en imágenes T1 y permite observar datos sobre la función metabólica cerebral que de otro modo no están disponibles [9].

Siguiendo este mismo orden de ideas, la EHM parece alcanzar 50%, por lo que lo ideal sería realizar pruebas diagnósticas a todos los pacientes en situación de riesgo. Las pruebas diagnósticas son importantes porque pueden pronosticar el desarrollo de encefalopatía hepática manifiesta, pueden estar asociados a una mala calidad de vida, un posible estatus socioeconómico bajo, y ayuda a aconsejar a pacientes y cuidadores sobre la enfermedad. Ninguna de las pruebas disponibles es específica para la condición, y es importante realizar pruebas diagnósticas únicamente a los pacientes que no presentan factores de confusión, como trastornos neuropsiquiátricos, psicofármacos, o el consumo actual de alcohol [(7)].

Dentro de estas pruebas se pueden mencionar: neurofisiológicas, computarizadas y psicométricas que se deben realizar por un examinador entrenado para adherirse a las instrucciones que acompañan a las herramientas de prueba. Si el resultado de la prueba es normal, es decir, negativo para EHM, se recomienda repetir la prueba a los 6 meses. Para estudios multicéntricos, este diagnóstico debe utilizar al menos dos de las estrategias actuales de exámenes validados: la prueba psicométrica para encefalopatía hepática (PHES) y una extra como la computarizada (tiempo de reacción continuo, test de control inhibitorio, prueba de escaneo o prueba de Stroop) o la neurofisiológica (frecuencia crítica de parpadeo o electroencefalograma). En los estudios de rutina o de un solo centro clínico, los investigadores pueden usar pruebas para evaluar la gravedad de la EH con los que están familiarizados, siempre que se disponga de datos de referencia normativos y las pruebas hayan sido validadas para su uso en esta población de pacientes [(1)]. Esta patología sigue siendo uno de los principales desafíos y morbilidades frente a pacientes con cirrosis hepática descompensada [(10)].

Por todo lo mencionado, en el servicio de Gastroenterología del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”, ubicado en la ciudad de Caracas, Distrito Capital, no se cuenta con datos concretos y científicamente analizados, acerca de la prevalencia de EHM en pacientes con enfermedad hepática crónica, que permitan realizar diagnósticos oportunos y orientar acciones de control adecuados a cada situación, motivos por los cuales, surgió la siguiente interrogante: ¿Cuál es la prevalencia de encefalopatía

hepática mínima y los predictores para encefalopatía hepática manifiesta en pacientes con enfermedad hepática crónica que acuden a la consulta de hepatología del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo” durante el período junio-noviembre 2017? Para dar respuesta a esta pregunta, se presenta la siguiente investigación, cuyo fin es aportar información relevante para el manejo de esta patología.

Justificación e importancia

La EH se presenta en alrededor del 30-45% de los pacientes con cirrosis. Se observa entre 24-53% de los pacientes que se someten a una derivación portosistémica. Su desarrollo repercute negativamente en la supervivencia del paciente. Cuando es lo suficientemente grave como para llevar a la hospitalización del paciente, se asocia con una probabilidad de supervivencia de 42% a 1 año de seguimiento y 23% a los 3 años. Aproximadamente 30% de los pacientes que mueren de enfermedad hepática terminal padecen encefalopatía significativa, acercándose al coma. [8]

Se estima que los gastos nacionales de los Estados Unidos relacionados con las hospitalizaciones por EH oscilan entre alrededor de 1.000 a 7.000 millones de dólares al año. Estos costos pueden subestimar la verdadera carga económica de la EH, en términos del impacto negativo de la condición sobre el empleo y las finanzas de los pacientes y sus cuidadores [8]. Por tal motivo, se han desarrollado estrategias de escrutinio, para realizar un diagnóstico precoz, con el objetivo de disminuir la mortalidad; sin embargo, su aplicabilidad exige recursos e infraestructura, lo que limita su utilidad en países en vías de desarrollo.

Es importante señalar, que la EHM afecta las actividades de la vida diaria debido a un deterioro cognitivo que puede tener un efecto perjudicial sobre la calidad de vida. Afecta principalmente a las actividades complejas relacionadas con la atención, procesamiento de la información y habilidades psicomotoras, tales como conducir un vehículo, planificar un viaje, ir de compras, entre otras, mientras que actividades básicas de la vida cotidiana, como vestirse, la higiene personal, se conservan. También estudios realizados han demostrado que estos pacientes

presentan un deterioro significativo del funcionamiento diario como la interacción social, el estado de alerta, la conducta emocional, el sueño, el trabajo, la administración del hogar, el ocio y los pasatiempos en comparación con los pacientes cirróticos que no la tienen [11].

En la mayoría de casos de encefalopatía hepática manifiesta se halla un factor desencadenante que es preciso tratar. Sobre todo deben investigarse los siguientes factores como la hemorragia gastrointestinal, infecciones (urinaria, neumonía, peritonitis bacteriana espontánea), alteraciones hidroelectrolíticas (insuficiencia renal, alcalosis metabólica, hipocalemia, deshidratación, efectos indeseables de los diuréticos), uso de medicación psicoactiva (benzodiacepinas, narcóticos y otros sedantes), estreñimiento, ingesta excesiva de proteínas en la dieta y deterioro agudo de la función hepática. Un factor precipitante que también cabe considerar es la presencia de una derivación portosistémica quirúrgica o intrahepática [12].

En consecuencia, este estudio aporta un marco de referencia con información valida y confiable para implementar correctivos necesarios en la búsqueda de mejorar la calidad del servicio prestado a la población hepatópata. Se hace bajo un estudio descriptivo transversal en los pacientes con enfermedad hepática crónica de cualquier etiología (alcohólica, infecciosa, inmunológica, tóxica, metabólica, entre otras) con la finalidad de aportar conocimientos y ser la base para futuros trabajos de investigación en el campo de la subespecialidad de Hepatología, para conocer la prevalencia de EHM en los pacientes que acuden a la consulta de hepatología, ya que la misma puede estar presente en hasta 70% de los pacientes con cirrosis [8] por lo que es de suma importancia, el manejo de los pacientes con enfermedad hepática crónica de forma continua y minuciosa por los especialistas de gastroenterología y hepatología, para así poder realizar un diagnóstico adecuado y oportuno a través de la realización de pruebas psicométricas y computarizadas, que permita instaurar las medidas adecuadas para prevenir el desarrollo de encefalopatía hepática manifiesta.

La presente investigación permite ofrecer posibilidades para la actualización del manejo integral del paciente con enfermedad hepática crónica, así como desarrollar

pautas para su seguimiento sistemático y detectar de manera eficaz la presencia de EHM así como los predictores para el desarrollo de encefalopatía hepática manifiesta, utilizando para ello, recursos físicos y humanos disponibles en la institución, además de procedimientos estandarizados para tal fin.

Antecedentes

A continuación se presentan una serie de estudios internacionales relacionados con los objetivos del estudio. Se debe acotar que no se encontraron estudios nacionales publicados sobre el tema. En este sentido, se pueden mencionar algunos autores como Sharma *et al* [13] que realizaron un estudio prospectivo, llevado a cabo en un solo centro de la India, en el que examinó doscientos noventa pacientes cirróticos sin EH, para verificar EHM. La cirrosis fue diagnosticada sobre una base clínica con pruebas de laboratorio, endoscópias, hallazgos ecográficos e histología hepática si estaba disponible. Las etiologías de la cirrosis fueron: alcohol (n=98), hepatitis B crónica (n=80), hepatitis C crónica (n=64), hepatitis autoinmune (n=10), cirrosis biliar primaria (n=4) y cirrosis criptogénica (n=34).

Los criterios de exclusión fueron la presencia de encefalopatía hepática manifiesta o su antecedente; historia de tomar lactulosa o cualquier antibiótico, ingesta de alcohol, hemorragia gastrointestinal o peritonitis bacteriana espontánea durante las últimas 6 semanas, TIPS previo o cirugía de derivación porto sistémica, enfermedad comórbida significativa como insuficiencia cardíaca, respiratoria o renal; y la historia de cualquier enfermedad neurológica tal como Alzheimer, Parkinson o encefalopatías metabólicas no hepáticas. Se excluyeron los pacientes con fármacos psicoactivos, tales como antidepresivos o sedantes [13].

Todos los pacientes que se inscribieron en el estudio fueron evaluados mediante pruebas psicométricas, potenciales relacionados con eventos auditivos (P300ERP) y CFF (umbral de medición de frecuencia crítica), en el mismo día. La prevalencia de EHM en este estudio fue del 41%; una puntuación MELD (modelo para enfermedad hepática en estadio terminal) >15,5, CFF<39 Hz y amonio venoso >84,5 µ mol/L, se asociaron significativamente con EHM [13].

Por su parte, Li *et al* [14] en el 2013, presentan un estudio cuyo objetivo fue construir valores normales para la PHES y evaluar su utilidad en el diagnóstico de EHM en individuos chinos con cirrosis. En total, 146 voluntarios sanos completaron todas las pruebas PHES. Se confirmó que la edad y los años de educación son predictores de las cinco pruebas. En total, 53 pacientes con cirrosis hepática completaron la PHES. De los pacientes con cirrosis hepática 45,3%, 41,5% y 13,2% tenían un Child-Pugh A, B y C respectivamente. La EHM fue diagnosticada en 49,1%. En comparación con los pacientes cirróticos compensados (grado A), los pacientes cirróticos descompensados (grados B y C) tenían una mayor proporción de EHM (65,5% frente a 29,2%). No se encontraron diferencias en edad y años de educación entre los grupos con y sin EHM. La prueba de conexión de números A (NCT-A) y prueba de símbolos y dígitos (DST) que son herramientas simples fueron capaces de diagnosticar EHM con una sensibilidad de 76,9% y una especificidad de 96,3% (área bajo la curva= 0.866, K= 0.735). De esta manera, los autores concluyen que la proporción de EHM se asocia con la función hepática.

En el estudio de Bajaj *et al* [15] mencionan que la detección de EHM es difícil debido a la falta de disponibilidad de herramientas de detección cortas. Por lo tanto, los pacientes pueden permanecer sin diagnosticar y sin tratamiento. El objetivo del estudio fue utilizar una aplicación de teléfono inteligente Stroop (EncephalApp_Stroop) para detectarla. La aplicación y las pruebas psicométricas estándar (SPT, 2 de 4 anormales son estándar de oro para EHM), la PHES y las pruebas de control inhibitorio (ICT) se administraron a pacientes con cirrosis (con o sin encefalopatía hepática manifiesta previa) y controles emparejados por edad de dos centros; un subconjunto se sometió a una nueva prueba. Se reclutó una cohorte de validación separada. El Stroop tiene un estado "Off" donde aparecen estímulos neutros es decir símbolos de colores y se debe seleccionar el color del símbolo y un estado "On" con estímulos incongruentes donde aparecen los nombres de los colores escritos con un color diferente al significado de la palabra y debe seleccionarse el color con que está escrita la palabra, los resultados dependen del tiempo para completar cinco rondas correctas, número de pruebas necesarias en los estados encendido (Ontime) y apagado (Offtime).

Los resultados demuestran que 125 pacientes con cirrosis, 43 de ellos con encefalopatía hepática manifiesta previa y 134 controles se incluyeron en la cohorte original. Los tiempos de aplicación se correlacionaron con la puntuación MELD (tiempo de inactividad: r = 0,57; tiempo de inactividad: r = 0,61; p <0,0001) y fueron peores en pacientes con encefalopatía hepática manifiesta previa, en comparación con el resto y los controles.

El rendimiento de Stroop también se vio significativamente alterado en aquellos con EHM, en comparación con aquellos sin EHM, de acuerdo con las SPT, las ICT y la PHES (todos p <0,0001). Un corte de> 274.9 segundos (Ontime más Offtime) tenía un área bajo la curva de 0.89 en todos los pacientes y 0.84 en pacientes sin encefalopatía hepática manifiesta previa para el diagnóstico de EHM utilizando SPT como el estándar de oro. La cohorte de validación mostró un 78% de sensibilidad y un 90% de especificidad con un punto de corte de 274.9 segundos (Ontime más Offtime). Los patrones de resultados de la aplicación fueron similares entre los centros. La confiabilidad test-retest en controles y aquellos sin encefalopatía hepática manifiesta previa fue buena; se observó un efecto de aprendizaje sobre Ontime en pacientes con cirrosis sin encefalopatía hepática manifiesta previa.

Así mismo, Badea *et al* [16] en 2015 empleó en Rumania, la PHES en un grupo de pacientes cirróticos rumanos y estableció la relación entre los factores demográficos y biológicos. En el grupo de estudio (n= 80) la edad promedio fue de 57,7±8,5 años, y el número promedio de años de educación fue de 11,2±2,7. Mientras, las principales causas de cirrosis fueron el consumo de alcohol (38,8%), la infección por virus de la hepatitis C (36,3%) y la infección por virus de la hepatitis B (21,3%).

La edad, número de años de educación, la gravedad de la enfermedad hepática medida mediante el uso de puntuación Child-Pugh y MELD y algunas constantes biológicas (albúmina, bilirrubina, razón normalizada internacional-INR) se correlacionaron significativamente (p<0,05) con la mayoría de las pruebas psicométricas. Se concluyó que la PHES es un método práctico, objetivo y útil para

el diagnóstico de EHM. Los factores demográficos y biológicos se correlacionaron con los resultados de la prueba psicométrica. La PHES requirió la estandarización antes de aplicarlo en pacientes cirróticos rumanos [16].

Bajaj *et al* [17] en el año 2015 realizaron una validación de la aplicación para teléfonos inteligentes EncephalApp, para el diagnóstico de la encefalopatía hepática encubierta, estudio realizado en Virginia, Estados Unidos. Fueron evaluados pacientes con cirrosis (n=167, 38% con encefalopatía hepática manifiesta, edad media 55 años, puntaje MELD, 12) y controles (n=114) cada uno recibió la prueba psicométrica para encefalopatía hepática junto con EncephalApp.

El EncephalApp tiene estados apagado y encendido; los resultados medidos fueron: OffTime, OnTime, OffTime + OnTime, y el número de ejecuciones requeridas para completar 5 ciclos de apagado y encendido. Al respecto, 36 pacientes con cirrosis se sometieron a pruebas de simulación de conducción y los resultados de EncephalApp se correlacionaron con los resultados. Los pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática manifiesta obtuvieron peores resultados que aquellos sin encefalopatía hepática manifiesta. Se establecieron umbrales de EncephalApp dependientes de la edad (menores o mayores de 45 años). Un valor OffTime + OnTime de >190 segundos identificó a todos los pacientes con encefalopatía hepática encubierta con un área bajo el valor característico del operador receptor (AUROC) de 0,91; el valor de AUROC fue de 0,88 para el diagnóstico de encefalopatía hepática encubierta en aquellos sin encefalopatía hepática manifiesta.

Los tiempos de EncephalApp se correlacionaron con bloqueos y alteraciones en las pruebas de simulación de conducción. La confiabilidad test-retest fue alta (coeficiente intraclase, 0,83) entre 30 pacientes reexaminados con 1-3 meses de diferencia. OffTime + OnTime aumentó significativamente (206 frente a 255, p= .007) entre 10 pacientes sometidos a una nueva prueba 33±7 días después de la colocación del TIPS. OffTime + OnTime disminuyó significativamente (242 vs 225, p=.03) en 7 pacientes evaluados antes y después de la corrección por hiponatremia (126±3 a 132±4 meq/L, p= .01), 10±5 días de diferencia [22]. Concluyen

que una aplicación de teléfono inteligente (EncephalApp) tiene buena validez de cara, fiabilidad prueba-reprueba y validez externa para el diagnóstico de EH encubierta [17].

Para el año 2016, Zamprogno y Zago–Games [18] ejecutaron un estudio el cual representó la primera aplicación de la prueba de evaluación frontal (FAB) en pacientes con enfermedad hepática crónica. Los resultados se comparan entre individuos con encefalopatía hepática manifiesta, subclínica y controles. La prueba de evaluación frontal se aplicó a 87 pacientes con cirrosis hepática (16 con y 71 sin encefalopatía hepática manifiesta) y 40 sujetos control sin cirrosis, tratados en las clínicas ambulatorias de hígado y alcohol y la sala de gastroenterología del Hospital Universitario Cassiano Antonio de Moraes (HUCAM), Espírito Santo, Brasil.

Actualmente, ningún estudio ha aplicado la FAB a los pacientes cirróticos con o sin complicaciones tales como EH para establecer el punto de corte para definir la normalidad. Sin embargo, las diferencias en las puntuaciones FAB entre los pacientes cirróticos y no cirróticos y entre los pacientes con y sin EH en el presente estudio demuestran su valor. Se necesitan estudios adicionales para determinar si la FAB podría ser utilizada como una herramienta de detección para todos los grados de severidad de encefalopatía hepática manifiesta y particularmente como una herramienta útil para la evaluación de West Haven grado 1 y EHM en la práctica clínica [18].

Luego, Zuberi *et al* [19] realizaron un estudio en el Hospital Civil Karachi (Pakistán) entre el período de mayo 2014 y abril 2015 en el cual determinaron la frecuencia de EHM en pacientes analfabetas con cirrosis compensada. Los resultados de este estudio muestran presencia significativa de EHM en pacientes con cirrosis compensada de 70%. De hecho, estos autores señalan que el diagnóstico de EHM en analfabetas es aún más difícil ya que la mayor parte de la prueba requiere algún tipo de educación. Hay muchos métodos disponibles para el diagnóstico de EHM, pero todas las pruebas tienen algunos inconvenientes importantes que incluyen la falta de estandarización, requerimiento de un equipo

costoso, alfabetización, de fácil disponibilidad y costo para el paciente, por nombrar algunos. Por lo tanto, concluyen que el diagnóstico de EHM en analfabetas es aún más difícil ya que la mayor parte de la prueba requiere algún tipo de educación y capacidades cognitivas [19].

En este orden de ideas, Padilla [20] la EHM constituye el estadio subclínico previo al desarrollo de EH clínica en el paciente cirrótico, además de asociarse con un deterioro de la calidad de vida de estos pacientes y con un riesgo incrementado de accidentes laborales e incapacidad de conducción de vehículos. La prueba PHES es considerada actualmente el método diagnóstico de elección en el diagnóstico de la EHM. El objetivo de este trabajo fue diseñar las tablas de normalidad del PHES para la población cubana. Población y métodos: se estudió una muestra conformada por 520 personas sanas de las provincias de Villa Clara, Sancti Spíritus y Cienfuegos. Las mismas realizaron las 5 pruebas incluidas en el PHES y se analizaron las variables edad, sexo, años de escolarización, procedencia y consumo diario de alcohol.

Se efectuó un análisis de regresión lineal múltiple para cada prueba, y se construyeron las tablas de normalidad. Se obtuvo como resultado en el análisis multivariante (regresión lineal múltiple) la edad y los años de escolarización fueron las 2 variables independientes relacionadas con el rendimiento en cada una de las cinco pruebas. Así concluye que la disponibilidad de las tablas de normalidad de la PHES permitirá contar con un método diagnóstico de referencia aplicable a los pacientes cubanos con cirrosis hepática, sin la necesidad de configurar grupos controlados por la edad y el nivel de escolaridad regionalmente

El diagnóstico de EHM es un desafío y se necesitan pruebas en el punto de atención. Por tal razón, Allampati *et al* [21] tienen como objetivo validar EncephalApp para el diagnóstico de EHM en un estudio multicéntrico, llevado a cabo en pacientes cirróticos ambulatorios con/sin encefalopatía hepática manifiesta y los controles de tres sitios Virginia, Ohio y Arkansas. Fueron sometidos a EncephalApp y a dos patrones de oro, la PHES y la prueba de control inhibitorio (ICT). Edad, sexo y

niveles de educación fueron ajustados para EncephalApp, fundados en normas directas, y con base a las ITC y PHES. En este estudio multicéntrico, EncephalApp, utilizó normas ajustadas a la población o en el contexto de las pruebas estándar de oro existentes, tuvo una buena sensibilidad para el diagnóstico de EHM y capacidad de predicción para el desarrollo de encefalopatía hepática manifiesta [21].

En otro estudio, Coskun *et al* [22] cumplen con el objetivo de construir los valores normales para la PHES y evaluar la prevalencia de la EHM entre pacientes turcos con cirrosis hepática. Seleccionando 185 sujetos sanos y sesenta pacientes con cirrosis hepática sin encefalopatía hepática manifiesta se incluyeron en el estudio. Todos los sujetos fueron sometidos a pruebas psicométricas, que incluyen prueba de conexión de números A y B (NCT-A / B), prueba de puntos en serie (DST), prueba de dibujo lineal (LDT) y prueba de símbolo de dígitos (DST) en el mismo día.

Los resultados de todas las pruebas de la PHES, excepto LDT en el grupo cirrótico fueron significativamente diferentes que el centro de gravedad (CG) ($p<0,001$). El puntaje de la PHES en el grupo cirrótico fue -2,18±3,3 (mediana -2, rango: 11 a +4), significativamente menor que CG (-0,31±2,18 [mediana, 0; rango, -8 a + 5]) ($p<0.001$), el límite de la PHES se estableció -4 puntos. Por lo tanto, 19 de los 60 pacientes cirróticos fueron diagnosticados con EHM (31,6%). Entre los pacientes con EHM, 24,4% tenían clasificación Child-Turcotte-Pugh (CTP) A y 53,3% fueron B. No se encontraron diferencias en la edad y años de educación entre los grupos EHM y no EHM ($p>0.05$). En conclusión los normogramas PHES turcos se han desarrollado para detectar pacientes con EHM. Se necesitan futuros estudios nacionales multicéntricos para validar las normas ampliamente aplicables.

Marco teórico

La enfermedad hepática avanzada y la derivación portosistémica (PSS), lejos de ser un trastorno aislado del hígado, tienen consecuencias muy conocidas en el cuerpo y, en particular, en el funcionamiento del cerebro. Las alteraciones cerebrales, que pueden producir efectos en el comportamiento, cognitivos y motores, se denominaron encefalopatía portosistémica (EPS) y posteriormente fueron

incluidas en el término EH. A menos que la enfermedad hepática subyacente se trate con éxito, la EH se asocia a peor supervivencia y un alto riesgo de recurrencia. Incluso en su forma más leve, la EH reduce la calidad de vida relacionada con la salud y es un factor de riesgo para episodios de EH severa [1].

Definición de Encefalopatía Hepática

La EH es una disfunción cerebral causada por insuficiencia hepática o shunt porto-sistémico; se manifiesta con un amplio espectro de anormalidades neurológicas o psiquiátricas que van desde alteraciones subclínicas al coma. Esta definición, en concordancia con las versiones anteriores, se basa en el concepto de que las encefalopatías son ‘’alteraciones difusas de la función cerebral’’ y que el adjetivo ‘’hepática’’ implica una conexión causal con la insuficiencia hepática y/o derivación vascular perihepática [1].

La EH puede definirse como la alteración de la función del sistema nervioso central causada por insuficiencia hepática. Esta definición amplia refleja la existencia de un espectro de manifestaciones neuropsiquiátricas relacionados con una gama de mecanismos fisiopatológicos presente tanto en insuficiencia hepática aguda como crónica. En estos pacientes neuropsiquiátricos las manifestaciones son potencialmente reversibles [4].

Fisiopatología de la Encefalopatía Hepática

La patogénesis de la encefalopatía hepática ha sido incompleta desde las primeras descripciones neuropatológicas de la enfermedad. Es de progresión rápida en pacientes con insuficiencia hepática fulminante siendo un síndrome clínico asociado con edema cerebral. Las bacterias colónicas y las enzimas de la mucosa descomponen la proteína digerida, liberando amonio del intestino, el cual entra en la circulación portal del hígado y es convertido en urea a través del ciclo de la urea. En los casos de insuficiencia hepática, el amonio se acumula y se desvía hacia la circulación sistémica teniendo como resultado la hiperamonemia resultando en

disfunción neuronal, lo que conduce a la EH. Esta es una de las muchas sustancias neurotóxicas que producen una disminución de la neurotransmisión excitatoria.

El edema cerebral puede ocurrir conjuntamente con un rápido aumento de los niveles de amonio, particularmente en pacientes con falla hepática previa [2]. A niveles altos, esta sustancia puede cruzar la barrera hematoencefálica y ser metabolizado por los astrocitos, a través de la glutamina sintetasa convirtiendo el glutamato en glutamina, que a su vez actúa como un osmolito y aumenta el volumen cerebral.

Otro posible contribuyente a la EH, particularmente en pacientes con cirrosis hepática, es la toxicidad del manganeso, que aparece en la resonancia magnética (RM), como anormalidades en el globus pallidus[2].

La hiperamonemia y posterior acumulación de glutamina inducen cambios en la neurotransmisión cerebral. Conduce a la formación excesiva de N-metil-D-aspártico (NMDA) inducida por glutamato y su consiguiente activación del receptor de ácido NMDA, que puede causar la muerte neuronal. El bloqueo del receptor NMDA ha demostrado ser protector en este contexto. También se observó un aumento del ''tono GABAérgico'', con un cuadro clínico observado en respuesta al flumazenil, un antagonista del receptor GABA [10].

Las respuestas neuroinflamatorias pueden desempeñar un papel importante si una infección intercurrente o sepsis es responsable de EH en pacientes con enfermedad hepática avanzada. Las citoquinas inflamatorias pueden aumentar la neurotoxicidad inducida por amonio a través de la barrera hematoencefálica. Microscópicamente, la hiperamonemia muestra en los astrocitos signos de Alzheimer (degeneración de tipo II), es decir, agrandamiento nuclear, la marginación de la cromatina y nucléolos prominentes, pero sólo después de largo plazo de exposición y no en el contexto de la insuficiencia hepática fulminante [2].

El aumento de los niveles séricos de amonio sigue centrado en la comprensión de EH y las terapias permanecen dirigidas a reducir los niveles de amoníaco en

pacientes con signos de EH. La correlación entre los niveles séricos de amonio y la gravedad de EH en pacientes con cirrosis es monotónica pero no es lineal o exponencial [2]. Los aumentos a largo plazo en los niveles de amoníaco sérico no necesariamente pueden conducir a EH [2].

Clasificación de la Encefalopatía Hepática

La EH debe clasificarse de acuerdo a los siguientes 4 factores:

De acuerdo con la enfermedad de base, la EH se subdivide en [8]:

Tipo A ocasionada por insuficiencia hepática aguda.

Tipo B ocasionado principalmente por derivación portosistémica o shunt.

Tipo C como consecuencia de la cirrosis.

Las manifestaciones clínicas de los tipos B y C son similares, mientras que el tipo A tiene características distintas y, en particular, puede estar asociada con un aumento de la presión intracraneal y el riesgo de herniación cerebral [1].

De acuerdo con la gravedad de las manifestaciones, la continuidad de la EH se ha subdividido arbitrariamente. Para propósitos clínicos y de investigación, se proporciona un esquema de clasificación. Se debe usar cuando sean posibles clasificaciones operativas que se refieren a impedimentos funcionales definidos y tienen como objetivo aumentar la fiabilidad intra e inter-evaluador [1,8].

Los hepatólogos han clasificado la gravedad de la EH según los criterios de West Haven y, más recientemente, han identificado la EH en pacientes sin síntomas particulares más allá de las alteraciones de las pruebas psicométricas. Aunque en la EH encubierta leve y en los pacientes con cirrosis, en su mayoría se asocia con caídas frecuentes, conducción incompetente, fatiga, desinterés, distracciones y problemas socioeconómicos. Dada su naturaleza inespecífica, esta encefalopatía de bajo grado puede ser indistinguible del malestar general, decaimiento y del consumo

de alcohol, factores que potencialmente pueden comprometer del deterioro cognitivo[2].

El deterioro de la conciencia caracterizado por progresión a EH de grado 3 o 4. Ya en este nivel, se evidencia fluctuación de la atención y lentitud para atender las órdenes. Los pacientes son incapaces de registrar información, retener y recordar. La capacidad de memoria inmediata para dígitos se reduce notablemente. Los pacientes cursan con sobreactividad e inquietud, delirios, movimientos repetitivos y la desorientación con respecto al lugar se convierte en evidente en la EH grado 3. Posteriormente progresa al estupor, con una mínima respuesta verbal y a estímulos dolorosos para obtener una respuesta sostenida. En esta etapa, los pacientes presentan taquipnea, con pérdida del control químico habitual de la respiración, lo que a menudo conduce a alcalosis [2].

La clasificación de la EH lo clasifica en estadios clínicos de empeoramiento escalonado. En los pacientes con insuficiencia hepática aguda fulminante e insuficiencia hepática crónica, el cuadro clínico para el desarrollo de la EH es un proceso condensado. Las extremidades se muestran rígidas, existe resistencia a los movimientos pasivos (paratonía) así como empeoramiento de la confusión. La postura en extensión, sugiere lesión cerebral estructural, se produce característicamente en la EH grado 4 y puede ser completamente reversible después de la corrección de la amonemia.

En las encefalopatías grado 3 o 4, la reacción pupilar se vuelve lenta y, debido al edema cerebral difuso, eventualmente desaparece como consecuencia de la progresiva lesión del tronco encefálico. El tamaño de la pupila no varía en las encefalopatías de grado 1 o 2, pero las pupilas se agrandan y se convierte en posición media (3 a 5mm) en encefalopatías grado 3 o 4. Las respuestas oculocefálicas, por lo general permanecen intactas. La mirada periódica lateral o disconjugada o una mirada fija disconjugada ha sido reportada, que desaparece después de que se reduzcan los niveles de amoniaco en suero [2].

De acuerdo a su evolución en el tiempo, la EH está subdividida en [8]:

EH episódica

EH recurrente, que denota episodios de EH que se producen con un intervalo de tiempo de 6 meses o menos.

EH persistente, que denota un patrón de alteraciones de comportamiento que están siempre presentes y entremezcladas con recaídas de EH manifiesta [(1)].

De acuerdo con la existencia de factores precipitantes, la EH se subdivide en:

No precipitada

Precipitada, y los factores precipitantes deben ser especificados.

Los factores precipitantes pueden ser identificados en prácticamente todos los episodios de la EH episódica tipo C y deben ser buscados activamente y tratados cuando se encuentren. Recientemente se ha sugerido una quinta clasificación, de acuerdo a si el paciente tiene insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF). Aunque la gestión, el mecanismo, y el impacto pronóstico difieren, esta clasificación sigue siendo un área de investigación [(1)].

Juzgar y medir la gravedad de EH se plantea como un continuo. Las pruebas diagnósticas in situ son desde escalas clínicas simples a sofisticadas herramientas lógicas psicométricas y neurofisiológicas; sin embargo, ninguna de las pruebas actuales son válidas para todo el espectro. La prueba apropiada y las opciones diagnósticas difieren de acuerdo con la agudeza de la presentación y el grado de deterioro [(1)].

El diagnóstico de encefalopatía hepática manifiesta es clínico, es decir, que ninguna prueba es plenamente capaz de confirmar o excluir el diagnóstico. Por lo tanto, el diagnóstico requiere una combinación de alta sospecha clínica, exclusión de etiologías alternativas, y una respuesta favorable a la terapia. A juicio de los autores, un paciente con cirrosis o derivación portosistémica y una presentación coherente con encefalopatía hepática manifiesta no requiere ninguna confirmación adicional; sin

embargo, los acontecimientos exacerbantes deben ser excluidos. Aunque todos los pacientes con cirrosis corren el riesgo de desarrollar EH algunos factores aumentan el riesgo. Se debe realizar una historia detallada y un examen físico exhaustivo incluyendo evaluación neurológica y psiquiátrica, es imprescindible tener información sobre síntomas de infección, adherencia a la medicación, y revisar el uso de otros medicamentos [15].

El gold estándar para clasificar la gravedad de la EH es el criterio West Haven ya que este permite el uso de una nomenclatura estandarizada; sin embargo, son herramientas subjetivas con limitada fiabilidad interobservador, especialmente para la EH de grado I, debido a una ligera hipocinesia, enlentecimiento psicomotor, y la falta de atención que puede ser fácilmente pasados por alto en el examen clínico. Por el contrario, la detección de desorientación y asterixis tiene una buena fiabilidad entre evaluadores y, por lo tanto, se eligen como síntomas marcadores de encefalopatía hepática manifiesta sintomática. En los pacientes con nivel de conciencia significativamente alterado, la escala de coma de Glasgow es ampliamente empleada y suministra una descripción operativa y robusta [17].

Deben excluirse otros diagnósticos ya que esta población de pacientes es a menudo susceptible a anormalidades en el estado mental resultantes de uso de medicamentos, abuso de alcohol o uso de drogas, efectos de la hiponatremia, y enfermedad psiquiátrica. Por lo tanto, tal como se indica clínicamente, está justificada la exclusión de otras etiologías mediante pruebas de laboratorio y radiológicas en un paciente con alteración del estado de consciencia [1].

En el caso de EHM y encubierta las estrategias diagnósticas se pueden dividir principalmente en dos tipos: psicométricas y neurofisiológicas. Debido a que la enfermedad afecta a varios componentes de la función cognitiva, que no puede ser alterada en el mismo grado, el ISHEN sugiere el uso de al menos dos pruebas, dependiendo de la población de referencia y la disponibilidad, preferiblemente combinada con una de las pruebas comúnmente aceptadas que sirva como

comparador [1]. A continuación se esbozan las principales pruebas psicométricas y neurofisiológicas para el diagnóstico de EHM y encubierta.

Puntuación Psicométrica de la Encefalopatía Hepática (PHES):

Es una prueba de lápiz y papel para la evaluación psicométrica de pacientes con EH, estandarizada y validada por Weissenborn *et al* [23], se desarrolló en Alemania y fue adaptada para su uso en muchos otros países. Esta batería mide la velocidad psicomotora y la precisión, la percepción visual, la orientación visuo-espacial, la construcción visual, la concentración, la atención y la memoria, es fácil de realizar y se puede completar en menos de 20 minutos. Esta es la suma de todos los subtest de la batería EPS o prueba del síndrome de encefalopatía portosistémica que consta de cinco pruebas las cuales son: prueba de trazabilidad de línea (LTT), prueba de puntos en serie (SDT), prueba de símbolo de dígitos (DST) y pruebas de conexión de números A y B (NCT A y B). Para los pacientes analfabetos, se ha utilizado como una subprueba la prueba de conexión de figuras en lugar de la prueba de conexión de números.La sensibilidad y especificidad de la PHES para determinar el grado de EH es de 96% y 100%, respectivamente [8,12].

Test Frecuencia Crítica de Parpadeo:

Es un método neurofisiológico que mide la función cerebral y se utilizó para detectar EHM por Kircheis *et al* en 2002 [24]. El evento patogenético temprano de EH es un edema de bajo grado en los astrocitos gliales cerebrales y retinianos, que causan hiperamonemia y un incremento de la inflamación sistémica. En los pacientes con cirrosis, las anomalías morfológicas en las células gliales de la retina se describen como retinopatía hepática. Este test disminuyó significativamente en paralelo con la severidad de la EH. La prueba se realiza colocando un dispositivo portátil en los ojos, durante la prueba, a los sujetos se les administran impulsos de luz con una frecuencia decreciente (de ≤ 60 Hz a 25 Hz) y se les pide que presionen un interruptor tan pronto como la sensación de una luz fundida cambie a una luz parpadeante [25].

Test del Tiempo de Reacción Continuo:

Este se basa en el registro repetido del tiempo motor de reacción a los estímulos auditivos a través de auriculares presionando un botón. El resultado más importante de la prueba es el índice de tiempo de reacción continuo, que mide la estabilidad de los tiempos de reacción. El resultado de la prueba puede distinguir entre, deterioro orgánico cerebral y metabólico y no está influido por la edad o el sexo del paciente, y no hay aprendizaje o efecto de agotamiento. El software y hardware necesario son simples [7].

Prueba de control inhibitorio:

Es una prueba computarizada que mide la atención y respuesta, el paciente tiene que mirar hacia una pantalla, en la cual aparecen letras parpadeantes de manera aleatoria. La prueba requiere concentrarse únicamente en las letras 'X' y 'Y' para oprimir un botón cuando alguna de las letras es precedida de la otra. La inhibición consiste en no oprimir el botón en presencia de los distractores 'X-X', 'Y-Y'. El programa calcula la precisión, con un resultado anormal inferior a 87%. La prueba debe ser aplicada únicamente a pacientes de alto funcionamiento [11].

Prueba de Stroop:

Evalúa la velocidad de respuesta frente a un estímulo que precipita un evento motor; sin embargo, evidencia la interferencia que se produce en el paciente cuando debe indicar el color de la tinta con la que está escrita una palabra que no coincide con su significado, en este caso el nombre de un color. Actualmente existe una versión de la prueba disponible para teléfonos inteligentes; se considera un método válido y útil para el cribado de la EHM. El Test de Colores y Palabras STROOP es una prueba de aplicación individual cuya duración es de aproximadamente 5 minutos, se puede aplicar a sujetos desde los 7 hasta los 80 años [1].

Consta de tres subpruebas: Lectura de palabras (Stroop-P) esta prueba consiste en la lectura durante 45 segundos de una lista de palabras formadas por los nombres

de los colores ('verde', 'azul', 'rojo'...) escritos en color negro. Denominación de colores (Stroop-C): esta segunda prueba consiste en la 'lectura' de colores: se le pide al sujeto que durante otros 45 segundos diga qué color tienen varias 'X' que se le presentan impresas en diferentes colores. Prueba de Color-Palabra (Stroop-PC):Esta última prueba es una prueba de interferencia, en la que aparecen las palabras 'rojo', 'verde' y 'azul', impresas con un color distinto al que le corresponde. Y lo que se le pide al sujeto es que diga durante 45 segundos el color de la tinta en que está impresa cada palabra.

Test Scan:

Es un examen computarizado que mide la velocidad y precisión para realizar una tarea de memoria de reconocimiento de dígitos de complejidad creciente. La prueba de exploración ha demostrado tener valor pronóstico [1].

Objetivo general

Determinar la prevalencia de encefalopatía hepática mínima en pacientes con enfermedad hepática crónica que acudieron a la consulta de hepatología del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo” durante el periodo junio-noviembre 2017.

Objetivos específicos

1. Determinar la frecuencia de encefalopatía hepática mínima en pacientes con enfermedad hepática crónica que acudieron a la consulta de hepatología del Hospital Militar Dr. “Carlos Arvelo”.
2. Describir los parámetros de laboratorio, hallazgos clínicos y enfermedades intercurrentes en los pacientes con encefalopatía hepática mínima de la consulta de hepatología del Hospital Militar Dr. “Carlos Arvelo”.
3. Identificar la etiología de la enfermedad hepática crónica en los pacientes que acudieron a la consulta de hepatología del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”.

4. Categorizar el grado de severidad de la enfermedad hepática crónica en los pacientes que acudieron a la consulta de hepatología del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”, a través de la Escala Child-Turcotte- Pugh.
5. Establecer la frecuencia de pacientes de la consulta de hepatología del Hospital Militar Dr. “Carlos Arvelo” con encefalopatía hepática mínima que desarrolla encefalopatía hepática manifiesta durante el periodo de estudio.

Aspectos éticos

Es imprescindible citar y analizar lo dispuesto en la legislación venezolana en lo referente al ejercicio de la medicina, lo que va a permitir, en definitiva, profundizar el tema legal que entra en congruencia con el contenido de la presente investigación. De hecho, en el sistema de leyes venezolanas se pueden encontrar una serie de artículos referidos al área de la salud, entre las que destacan: la Constitución Bolivariana de Venezuela, la Ley Orgánica del Sistema de Seguridad Social, la Ley del Ejercicio de la Medicina y el Código de Deontología Médica, los cuales sirven de marco referencial al estudio propuesto.

En este sentido, la Constitución de la República Bolivariana de Venezuela [(26)], en el Capítulo V, de los Derechos Sociales y de las Familias, en su artículo 83 contempla que “La salud es un derecho social fundamental”, por lo que todas las personas tienen derecho a su protección, haciendo énfasis sobre el rol del Estado en la promoción y desarrollo de políticas orientadas a elevar la calidad de vida, el bienestar colectivo y el acceso a los servicios. De igual manera, el artículo 84, garantiza el derecho a la salud a través de la creación de un sistema público nacional de salud, gratuito, universal, integro, equitativo y solidario que da prioridad a la promoción de la salud y a la prevención de las enfermedades. Asimismo, se plantea en el artículo 110 de la Ley del Ejercicio de la Medicina [(27)], se mantendrá el respeto y la integridad física, psíquica y moral de la paciente, considerando la libre decisión

de participar en el proyecto, y la posibilidad de retirarse en cualquier momento en que este lo solicite.

Por otra parte, esta investigación se llevó a cabo bajo la supervisión y coordinación de personal especialista en el área de gastroenterología, tal como se describe en el artículo 104 de la Ley de Ejercicio de la Medicina [27], “la investigación científica sólo es permisible si la misma es realizada y supervisada por personas científicamente calificadas”.

Por tal razón la realización del estudio fue efectuado en todo momento de acuerdo a las normas de buena práctica clínica con plena aceptación de las normas éticas vigentes como la declaración de Helsinki [28], donde se mantendrá la confidencialidad de los datos según lo establece dicha declaración. Asimismo, el protocolo fue revisado, aprobado y supervisado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”. Por lo tanto, el investigador obtuvo de cada paciente un informe de consentimiento para este estudio fechado y firmado antes de la inclusión en el estudio.

Por último, como lo menciona el Código de Deontología Médica [29] en el artículo 69: el paciente tiene derecho a ser informado de la naturaleza de su padecimiento, de los riesgos inherentes a la aplicación de los procedimientos diagnósticos o terapéuticos necesarios para establecer el diagnóstico definitivo.

MÉTODOS

Tipo de estudio

El estudio fue de tipo descriptivo, prospectivo y de corte transversal.

Población y muestra

La población estuvo conformada por pacientes con diagnóstico de enfermedad hepática crónica avanzada que asistieron a la consulta de hepatología del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo” en el período junio-noviembre 2017. Sin embargo, la muestra fue no probabilística intencional y estuvo constituida por 76 pacientes. Cumplieron con los siguientes criterios:

Criterios de Inclusión:

Paciente entre 18 y 80 años, ambos sexos y con diagnóstico de enfermedad hepática crónica avanzada.

Criterios de exclusión:

Pacientes que presentan factores de confusión, como trastornos neuropsiquiátricos, psicofármacos, o el consumo actual de alcohol, derivación portosistémica transyugular intrahepática (TIPS) o cirugías de derivación y patologías como enfermedad renal crónica, presencia en las últimas seis semanas de peritonitis bacteriana espontanea, hemorragia digestiva, encefalopatía hepática manifiesta, encefalopatía metabólica, cardiopatías.

Procedimiento

Para llevar a cabo esta investigación se realizó una revisión bibliográfica, contemplando todos los aspectos o fundamentos teóricos pertinentes al tema en estudio. Por otro lado, se solicitó la autorización del Jefe del Servicio de Gastroenterología, con la finalidad de plantear los objetivos del estudio. Luego, se

seleccionaron de la morbilidad los pacientes que acudieron a la Consulta de Hepatología en el lapso mencionado y que presentaron diagnóstico de enfermedad hepática crónica avanzada, ya seleccionados se abordaron para la firma del consentimiento informado una vez que se brindó la información referente al objetivo del estudio; además, se les garantizó la privacidad de la información y se les dio la garantía de respetar su decisión de retirarse y no continuar brindando información cuando lo considere conveniente, elementos que quedaron claros en el consentimiento informado (Anexo 1).

Seguidamente, se inició el siguiente procedimiento:

1. Se realizó visita a la Consulta de Hepatología a fin de exponer al personal los objetivos del estudio, y establecer día y hora para la revisión de los casos de enfermedad hepatopatía crónica avanzada.
2. Posteriormente, se procedió a interrogar a cada paciente sobre los antecedentes personales patológicos, sintomatología, y se revisó en la historia clínica los datos de laboratorio que fueron transcritos a una ficha de recolección de datos y luego se aplicaron las pruebas psicométricas y computarizadas a dichos pacientes.
3. Seguidamente, se procesaron los datos a través del paquete estadístico Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versión 18.0.
4. Finalmente, se procedió a redactar los resultados y discusión con los hallazgos obtenidos.

Técnica e Instrumento de Recolección de Datos

Se utilizó un instrumento, el cual consta de seis partes, a saber (Anexo 2)

I: Datos de Identificación: Nombre y Apellidos, edad, sexo, procedencia, estado civil, ocupación, años de estudio.

II: Enfermedades intercurrentes.

III: Manifestaciones clínicas.

IV: Exámenes de laboratorio: TGO, TGP, GGT, serología de hepatitis B y C, glicemia, bilirrubina total y fraccionada, urea, creatinina, proteínas totales y fraccionadas, hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas, INR.

V: Etiología de la hepatopatía crónica

VI: Pruebas psicométricas y resultado de la prueba de Stroop. Para dicha prueba se utilizó el EncephalApp, en el cual se empleó la formula período de apagado más encendido por la constante 1.08 x edad más 5.54 si es género masculino menos la constante 2.17 por los años de educación del paciente. Un resultado menor a 0 es considerado como positivo para EHM.

RESULTADOS

Durante el lapso junio-noviembre 2017 se registraron un total de 76 pacientes con enfermedad hepática crónica, siendo los más afectados el grupo de edad entre 51-60 años con 46,05%, seguidos del rango menor de 50 años con 22,37% y de 61-70 años con 21,05%; no obstante, el promedio fue de 57,23 ± 10,99 años (rango: 25-80 años) (Cuadro 1). Se observó un ligero predominio del sexo femenino (52,63%) (Cuadro 2).

Por otra parte, 65,78% proceden del Distrito Capital y 17,10% del estado Miranda (Cuadro 3). Asimismo, 59,21% eran soltero/as y 27,63% casado/as (Cuadro 4) y las principales ocupaciones fueron oficios del hogar (43,42%) y obrero (19,74%) (Cuadro 5). Como dato importante se determinó los años de escolaridad resultando que 38,16% tenían entre 10-12 años, 34,21% contaban con menos de 6 años y 18,42% entre 7-9 años, con un promedio de 9,09 ± 3,01 años (rango: 4-19 años) (Cuadro 6).

Entre las enfermedades intercurrentes se mencionan en primer lugar hipertensión portal (59,21%), en segundo lo ocupa varices esofágicas grandes por Clasificación de Baveno (50%), y en tercer lugar con 38,16% hipertensión arterial; 26,32% refirieron hemorragia digestiva superior variceal y 21,05% Diabetes mellitus tipo 2 (Cuadro 7).

En relación a las características clínicas solo se reportó astenia (32,89%) e ictericia (13,16%), el resto no manifestó sintomatología (56,58%) (Cuadro 8). Igualmente, se registraron los parámetros de laboratorio más alterados

correspondiendo a la gamma glutamiltranspeptidasa (GGT) con 82,89%, trombocitopenia 73,68%, bilirrubina indirecta 63,84%; y con 59,21% las proteínas Totales y transaminasa glutámico pirúvica (TGP), respectivamente (Cuadro 9).

Con referencia a la etiología de la enfermedad hepática crónica se encontró 35,53% de los pacientes refirieron cirrosis alcohólica, seguido de hepatitis autoinmune, esteatohepatitis no alcohólica y hepatitis C con 18,42%, 17,11% y 13,16%, cada una (Cuadro 10).

En relación a los grados de severidad según la escala de Child-Turcotte-Pugh se obtuvo que 63,16% se catalogaron como clase B, 25% clase A y 11,84% clase C (Cuadro 11). De igual manera, se muestran los resultados de la batería de pruebas psicométricas PHES para el diagnóstico de la EHM como son Prueba de conexión numérica A y B, examen de clave de números, prueba de serie de puntos y de línea quebrada, reflejando que 71,05% de los pacientes fueron clasificados como EHM, con un puntaje de PHES promedio de -8,29±2,46 (rango: -5 a -13) y el grupo sin EHM el promedio fue de 1,68±1,46 (rango -4-0) (*t*: 11.759 p<0,0001). (Cuadro 12).

Por último, se evaluó la velocidad de respuesta frente a un estímulo que precipita un evento motor mediante la prueba de Stroop, obteniendo que 71,05% fueron positivos y 28,95% negativos (Cuadro 13). Es importante señalar, que 13,16% de los pacientes desarrolló encefalopatía hepática manifiesta durante el estudio (Cuadro 14), de los cuales 40% eran grado II y IV, respectivamente y 20% eran grado III.

DISCUSIÓN

La EHM constituye el estadio subclínico previo al desarrollo de encefalopatía hepática clínica en el paciente con enfermedad hepática crónica, además de asociarse a un deterioro de la calidad de vida de estos pacientes y a un riesgo incrementado de accidentes laborales e incapacidad de conducción de vehículos [30]. Aunque la mayoría de los clínicos están de acuerdo que la EHM es un problema significativo que requiere un diagnóstico ambulatorio, existen muchos factores que obstaculizan la aplicación de test psicométrico para EH de forma rutinaria, como son: tiempo de aplicación, ausencia de parámetros de normalidad poblacionales para referencia, interpretación de los resultados, así como el costo de su aplicación [20].

En este sentido, se realizó un estudio descriptivo con el objetivo de determinar la prevalencia de EHM en pacientes con enfermedad hepática crónica que acudieron a la consulta de hepatología del Hospital Militar Dr. “Carlos Arvelo” durante el periodo Junio-Noviembre 2017. Para ello, se seleccionó una serie de 76 pacientes con EH, los cuales se caracterizaron por un promedio de edad de 57,23 ± 10,99 años (rango: 25-80 años), siendo el grupo más afectado entre 51-60 años (46,05%), con ligero predominio del sexo femenino (52,63%); 65,78% residen en Distrito Capital; 59,21% eran soltero/as, con ocupación oficios del hogar (43,42%) y 38,16% tenían entre 10-12 años de escolaridad, con un promedio de 9,09 ± 3,01 años.

Estos resultados son comparables con los reportados por Padilla [20] donde la edad y el nivel educacional de los 520 voluntarios fue de 46,83 ± 16,1 (rango 18-73) y 11,2 ± 3,9 (rango 6-17) años respectivamente y 53,9% fueron mujeres. También, Badea *et al* [16] informan que la edad del grupo estudiado fue en promedio de 57,7 ± 8,5 años, y el promedio de años de educación de 11,2 ± 2,7 años. Por su parte, Sharma y Sharma [13] muestran una media de edad de 41,6 ± 11,7 años, con una relación M:F de 159:41, aunque 9 pacientes eran analfabetos, 124 pacientes eran estudiantes universitarios (≤12 años de educación formal) y 37 pacientes eran graduados (titulares de una licenciatura con 15 años de educación formal).

La EHM se define como una alteración neuropsiquiátrica relacionada con hipertensión portal [12]. Otros factores que se asocian a la presencia de EHM son:

una edad superior a 60 años, consumo crónico de alcohol, colocación de un TIPS, cirugía de derivación portosistémica, antecedente previo de encefalopatía hepática clínica y la presencia de varices esofágicas [32]. Al respecto, en el presente estudio, se identificaron como enfermedades intercurrentes la hipertensión portal (59,21%), varices esofágicas grandes según clasificación de Baveno (50%) e hipertensión arterial (38,16%).

Diversos estudios han documentado el impacto de la EHM en distintos aspectos de la calidad de vida, interacciones sociales, actividades laborales y como un factor general de mal pronóstico en el paciente con enfermedad hepática crónica [13,14]. Algunas series reportan mayor prevalencia en pacientes de sexo masculino, con cirrosis de origen alcohólica y que son portadores de várices esofágicas [33].

La relevancia de la EHM se ha reconocido sólo recientemente, con estudios que han mostrado su alta prevalencia entre los pacientes cirróticos y una trascendencia clínica significativa, asociándose a una pobre calidad de vida, riesgos de accidentalidad vial, predisposición a desarrollo de EH evidente y mayor mortalidad [7,11]. A pesar de lo anterior, una de las limitantes para su pesquisa rutinaria es la falta de un método diagnóstico simple y objetivo, ya que la EHM no es detectable mediante una evaluación médica convencional y sólo se diagnostica a través de pruebas especializadas que evalúan distintos dominios cognitivos [33].

Con referencia a lo anterior, los pacientes valorados refirieron como principales características clínicas astenia (32,89%) e ictericia (13,16%); aunque, más de la mitad de los pacientes no manifestó sintomatología (56,58%). Sin embargo, reportaron alteraciones en los siguientes parámetros de laboratorio: gamma glutamiltranspeptidasa (82,89%), trombocitopenia (73,68%), bilirrubina Indirecta (63,84%), proteínas totales (59,21%) y transaminasa glutámico pirúvica (59,21%).

Como ya se ha mencionado, el término mínimo se refiere esencialmente a la ausencia de signos clínicos o cognitivos francos, definidos dentro de los criterios para EH. De hecho, 30%-45% de los pacientes con enfermedad hepática crónica desarrolla un conjunto de anormalidades neurocognitivas, potencialmente reversibles, que se incluyen dentro del espectro de la EH [31]. Además, la EHM

representa la etapa preclínica de la enfermedad y está presente en aproximadamente 80% de los cirróticos [13].

En este contexto, es importante mencionar las principales causas o etiología registradas entre las que se destacan la cirrosis alcohólica (35,53%), hepatitis autoinmune (18,42%), esteatohepatitis no alcohólica (17,11%) y hepatitis C (13,16%). De manera similar, Sharma y Sharma [13] reportan en orden de frecuencia cirrosis alcohólica, hepatitis B crónica, hepatitis C crónica, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria y cirrosis criptogénica. Mientras, Badea *et al* [16] informa cirrosis alcohólica (38,8%), infección por virus de la hepatitis C (36,3%) y la infección por virus de la hepatitis B (21,3%).

Siguiendo este orden de ideas, el diagnóstico de EH es fundamentalmente clínico, mientras que para la EHM no se ha establecido de manera definitiva una prueba estándar. La presencia de cualquier alteración relacionada con el comportamiento, la actividad motora o la conciencia debe hacer sospechar el comienzo de EH en pacientes previamente diagnosticados con enfermedad hepática crónica [1,2]. Es por ello, que se precisa de la realización de pruebas neuropsicométricas o neurofisiológicas apropiadas, así como de la exclusión de otras enfermedades que pudieran ocasionar dicho trastorno cognitivo [30]. Se estima que la prevalencia de la EHM es especialmente elevada entre los pacientes con hepatopatía avanzada (Child-Turcotte-Pugh B-C), pudiendo oscilar entre 22% y 74% en función de los test y los puntos de corte utilizados [30,34]. En el presente estudio, se evidencia que 63,16% se clasificaron como clase B según la escala de Child-Turcotte-Pugh, 25% fueron clase A y 11,84% clase C.

En otro estudio, Li *et al* [14] encuentran entre los pacientes con cirrosis hepática 45,3%, 41,5% y 13,2% tenían grados A, B y C de Child-Pugh, Luego, Coskun *et al* [22] de los 60 pacientes cirróticos 31,6% fueron diagnosticados con EHM. Entre los pacientes con EHM, 24,4% tenían clasificación Child-Pugh A y 53,3% tenían B. Por su parte, Zuberi *et al* [19] muestran presencia significativa de EHM en pacientes con cirrosis compensada de 70%.

Es reconocido que una batería de pruebas que explore múltiples dominios cognitivos es preferible a una sola prueba [1]. Hasta el momento los métodos

diagnósticos más utilizados por su accesibilidad, reproductibilidad, sensibilidad y especificidad han sido las pruebas psicométricas [16,22,30]. Es así como se aplicó la PHES que incluye test de conexión numérica A y B, test de clave de números, test de serie de puntos y test de línea quebrada, expresando que 71,05% de los pacientes fueron clasificados como EHM. Al mismo tiempo, se obtuvo el puntaje de la PHES promedio de los pacientes con EHM el cual fue de -8,29±2,46 y el grupo sin EHM el promedio fue de 1,68±1,46 ($p<0,0001$).

Los resultados de las cinco pruebas neuropsicológicas de la PHES están influenciados por la edad y el estado educativo, varios autores [15,16, 22] señalan que el rendimiento se ve influido por la edad, el nivel de estudios y la existencia de una variación geográfica. Sin embargo, en el presente estudio se demuestra que no se encontraron diferencias en cuanto a la edad y años de educación entre los grupos con EHM y sin EHM ($p>0.05$).

Otro resultado del estudio fue el obtenido por la Prueba de Stroop, el cual mide funciones ejecutivas, atención selectiva, capacidad de cambio de una estrategia inhibiendo una respuesta, encontrando que 71,05% fueron positivos a dicha prueba. De allí, que Bajaj *et al* [17] consideran que un método válido y útil para el cribado de la EHM.

Es importante señalar, que 13,16% de los pacientes desarrolló encefalopatía hepática manifiesta durante el estudio. A su vez, fueron clasificadas según los criterios de West Haven, obteniendo 40% fueron grado II y IV, respectivamente y 20% correspondieron a grado III. Este resultado, confirma lo expresado por Padilla y Fernández [11] quienes asocian al detrimento de la calidad de vida, afectación laboral y social, mayor progresión a complicaciones, mortalidad y costos de los servicios de salud, en estos pacientes. El diagnóstico precoz de la EHM y su tratamiento, así como el establecimiento de estrategias de pesquisaje como las pruebas psicométricas y seguimiento de esta condición, constituyen una necesidad y al mismo tiempo un reto a enfrentar por parte del equipo de salud.

Se puede concluir que a través del test psicométrico para el diagnóstico de EHM mediante las pruebas de conexión numérica A y B, test de clave de números, test de serie de puntos y test de línea quebrada, y la aplicación de la prueba de Stroop, se pudo determinar que la prevalencia de EHM en los pacientes con Enfermedad Hepática Crónica que acudieron a la consulta de Hepatología en el período Junio – Noviembre 2017, fue de 71,05%. Lo cual demuestra la gran utilidad y eficacia de estas pruebas para el diagnóstico de EHM en los pacientes que acuden diariamente a la consulta, permitiendo su diagnóstico precoz, tratamiento y el establecimiento de estrategias de pesquisa como las pruebas psicométricas y seguimiento de esta condición, constituyendo una necesidad y al mismo tiempo un reto a enfrentar por parte del equipo de salud.

REFERENCIAS

1. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen K, Weissenborn K, Wong P. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. Hepatology. 2014; 60(2): 715-735.

2. Wijdicks E. Hepatic Encephalopathy. N Engl J Med. 2016; 375(17):1660-1670.

3. Rahimi R y Rockey D. Hepatic Encephalopathy: Pharmacological Therapies Targeting Ammonia. Semin Liver Dis. 2016; 36(1): 48-55.

4. Parvez M y Ashwini M. Hepatic Encephalopathy. The Liver Institute, Methodist Dallas Medical Center, USA. Encephalopathy: 3-76. Disponible en: www.avidscience.com/wp-content/uploads/2016/05/ECP-16-01.pdf. (Consulta: 2017, marzo 29).

5. Suraweera D, Sundaram V, Saab S. Evaluation and Management of Hepatic Encephalopathy: Current Status and Future Directions. Gut Liver. 2016; 10(4): 509-519.

6. Leise M, Poterucha J, Kamath P, Kim W. Management of Hepatic Encephalopathy in the Hospital. Mayo Clin Proc. 2014; 89(2): 241-253.

7. Gómez C, Restrepo J. Encefalopatía hepática mínima. Rev. Col. Gastroenterol. 2016; 31(2): 154-160.

8. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. J Hepatol. 2014. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042 (Consulta: 2017, marzo 29).

9. Córdoba J. *Hepatic Encephalopathy: From the Pathogenesis to the New Treatments.* ISRN Hepatol. 2015. Article ID 236268. 16 pages.

10. Tranah T, Paolino A, Shawcross D. Pathophysiological Mechanisms of Hepatic Encephalopathy. Clinical Liver Disease. 2015; 5(3): 59-63.

11. Padilla M y Fernández A. Encefalopatía hepática mínima. Implicaciones clínicas, diagnóstico y manejo. Medicentro Electrónica. 2013; 143-150.

12. Nabi E, Bajaj J. Useful tests for Hepatic Encefalopathy in clinical practice. Curr Gastroenterol Rep. 2014; 16(1): 362.

13. Sharma P y Sharma B. Predictors of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. Saudi J Gastroenterol. 2010; 16(3): 181-187.

14. Li S, Wang K, Yu Y, Wang H, Li Y, Xu J. Psychometric hepatic encephalopathy score for diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in China. World J Gastroenterol. 2013; 19(46): 8745–8751.

15. Bajaj J, Thacker L, Heuman D. The Stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy. Hepatology. 2013. 58(3):1122-32.

16. Badea M., Prelipcean C., Mihai C., Popa L., Drug V. Psychometric hepatic encephalopathy score for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in Romanian cirrhotic patients, partial results. Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. 2015; 119(2):362-73.

17. Bajaj J, Heuman D, Sterling R, Sanyal A, Siddiqui M, Matherly S, *et al.* Validation of EncephalApp, Smartphone-based Stroop Test, for the Diagnosis of Covert Hepatic Encephalopathy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015; 13(10): 1828-1835.

18. Zamprogno K., Zago-Gomes K. Frontal assesment battery: A tool for screening minimal hepatic encephalopathy?. World J Hepatol. 2016; 8(30): 1262–1268.

19. Zuberi B, Alvi H, Zuberi F, Rasheed T, Nawaz Z, Zohra F. Frequency of minimal hepatic encephalopathy in illiterate patients with compensated cirrhosis. Pak J Med Sci. 2016; 32(3): 595-598.

20. Padilla M. Tablas de normalidad de la población de Cuba para las pruebas psicométricas utilizadas en el diagnóstico de Encefalopatía hepática mínima. Rev. Gatroenterol. de Perú. 2016; 36(1):29-34.

21. Allampati S, Duarte A, Thacker L, Patidar K, White M, Klair J, John B, *et al.* Diagnosis of minimal hepatic encephalopathy using Stroop EcephalApp: A multicenter US- Based norm-based study. Am J Gastroenterol. 2016; 111 (1): 78-86.

22. Coskun B, Ozen M, Ozbakir O, Poyrazoglu O, Baskol M, Sezgin G, Yucesoy M. Normalization of the psychometric hepatic encephalopathy score for diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in Turkey. Niger J Clin Pract. 2017; 20(4):421-426.

23. Weissenborn K, Ennen J, Schomerus H, Ruckert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. J Hepatol. 2001; 34(5): 768–773.

24. Kircheis G, Wettstein M, Dahl S, Haussinger D. Clinical efficacy of L-ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis. 2002; 17: 453-462.

25. Reau N, Brown R, Flamm S, Poordad F. A Step-by-Step Approach to the Diagnosis and Management of Hepatic Encephalopathy in the United States. Gastroenterology & Hepatology. 2016; 2(12). Supplement 5.

26. Constitución de la República Bolivariana de Venezuela. Asamblea Nacional Constituyente Caracas, Venezuela. 2000. Disponible en: http://www.tsj.gov.ve /legislación / enmienda2009.pdf. (Consulta: 2017, abril 02).

27. Ley del Ejercicio de la Medicina. (Reformada 2011, Diciembre).Gaceta Oficial N°. 39823. República Bolivariana de Venezuela.

28. Mazzanti M. Declaración de Helsinki, principios y valores bioéticos en juego en la investigación médica con seres humanos. Rev. Colombiana de Bioética. 2011; 6(1): 125-144. Universidad El Bosque, Colombia.

29. Código de Deontología Médica. LXXVI Reunión Extraordinaria de la Asamblea de la Federación Médica Venezolana. 2003. Caracas, Venezuela.

30. Romero M, Córdoba J, Jover R, del Olmo JA, Ramirez M, Rey R, *et al*. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. Hepatology. 2007; 45(4):879-85.

31. Montgomery J, Bajaj J. Advances in the Evaluation and Management of Minimal Hepatic Encephalopathy. Curr Gastroenterol Rep. 2011; 13: 26-33.

32. Simón M, Ventura M, Córdoba J. Encefalopatía hepática mínima: diagnóstico y tratamiento. Gastroenterol Hepatol. 2012; 35 (Espec Congr 1):46-51.

33. Rey P, Arrese M. Encefalopatía hepática mínima: conceptos actuales sobre una entidad emergente. Gastroenterol. Latinoam 2013; 24(4): 191-197.

34. Dhiman R. Minimal hepatic encephalopathy: consensus statement of a working party of the Indian National Association for Study of the Liver. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25:1029-41.

ANEXOS

Anexo 1

República Bolivariana de Venezuela
Ministerio del Poder Popular para la Defensa
Dirección General de Salud
Hospital Militar Dr. "Carlos Arvelo"
Departamento de Gastroenterologia

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por favor, compruebe que entiende todos los puntos de este documento y confirme con el médico que le propone participar en este estudio toda la información que precise. Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no entrar a formar parte de este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos todas las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además puede consultar a las personas que considere oportuno.

El objetivo de este estudio es determinar la prevalencia de encefalopatía hepática mínima a través de pruebas psicométricas y computarizadas y predictores para encefalopatía hepática manifiesta en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada que acuden a la consulta de hepatología del Hospital Militar Dr. "Carlos Arvelo". Para ello, es necesario obtener datos sobre pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada. Asimismo, dentro de la práctica clínica asistencial habitual, se ha creado un registro de datos independiente de la historia clínica.

¿Por qué se le propone participar en este estudio? Se le pide participar porque usted será evaluado y seguirá en control por la consulta de Hepatología, para continuar con su tratamiento.

¿Tengo que participar en el estudio? Debe saber que su participación es voluntaria, y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

De acuerdo a lo que establece la legislación venezolana, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al médico responsable del estudio. Los datos recogidos serán identificados mediante un código y solo el médico encargado del registro y sus colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.

En todo momento, la información que se recoja se mantendrá anónima para las personas que realicen los análisis de los datos, o que escriban informes o artículos científicos. Este estudio se utilizará única y exclusivamente con fines de investigación científica.

Los resultados de los estudios llevados a cabo pueden ser publicados en revistas científicas o congresos médicos, sin que ello suponga la revelación de ningún dato personal que pueda llegar a identificarle. Por favor, no dude en preguntar acerca de cualquier duda que tenga o si desea tener mayor información, a sus médicos Dra. Marielvis Dávila y Dra. Jessica Irausquin residentes de Gastroenterología.

Yo, _____

- He leído y comprendido la información que se me ha dado sobre el.

- He podido hacer las preguntas sobre el estudio.

- He recibido suficiente información sobre el estudio.

- He hablado con las residentes Dra. Marielvis Dávila y Dra. Jessica Irausquin.

Por la presente consiento a participar en el mencionado registro.

Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puede retirarme del estudio: - Voluntariamente

- Sin tener que dar explicaciones

- Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos

Firma del paciente: _____

Firma del responsable del estudio: _____

Anexo 2

Instrumento de recolección de información

Nº de Caso_____

Nº de Historia_____

Parte I: Datos de Identificación:

Iniciales de Nombre y Apellidos: _____

Edad _____ Años. Sexo: M____ F____ Estado_____

Estado Civil: _____ Ocupación: _____ Años de Estudio: _____

Parte II. Enfermedades Intercurrentes:

_____

_____

Parte III. Manifestaciones Clínicas

_____

_____

Parte IV: Resultados de Laboratorio:

TGO-TGP: Normal___ Elevado___ Disminuido____

GGT: Normal___ Elevado___ Disminuido___

Marcadores Virales: Hepatitis B: Positivo___ Negativo___ Hepatitis C: Positivo___ Negativo___

Glicemia: Normal___ Elevado___ Disminuido___

Bilirrubina Total y Fraccionada: Normal___ Elevada___ Disminuida___

Urea-Creatinina: Normal___ Elevado___ Disminuido___

Proteínas Total y Albúmina: Normal___ Disminuida___ Elevada___

HGB-HTC-Leucocitos-Plaquetas: Normal___ Elevado___ Disminuido___ INR: ____

Otros: _____

Parte V: Etiología:

Viral:_____ Autoinmune:_____ Drogas:_____

Alcohólica:_____ Esteatohepatitis no alcohólica:_____ Otras:_____

Parte VI: Resultado de Pruebas Psicométricas y Stroop

PHES	RESULTADOS	STROOP	RESULTADOS
Puntos seriados		Tiempo apagado (OFF)	
Clave de números		Tiempo encendido (ON)	
TCN A		Tiempo OFF + ON	
TCN B		N° rondas con stroop OFF	
Línea quebrada		N° rondas con stropp ON	

Interpretación:

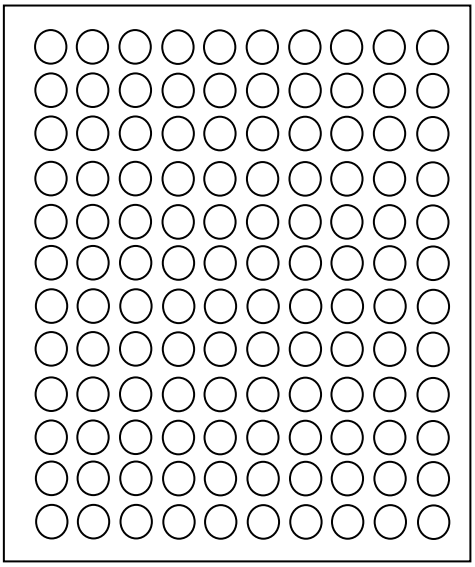
PHES: Con EHM: _____ Sin EHM: _____

STROOP: Positivo: _____ Negativo: _____

Encefalopatía hepática manifiesta durante el estudio: Si: ____ No: ____

Grado de Severidad: I: ___ II: ____ III: ____ IV: _____

PUNTOS SERIADOS



CLAVE DE NÚMEROS

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Δ	Σ	L	/	⊥	+	=	>	O

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

1	2	3	4	5	6	7	8	9

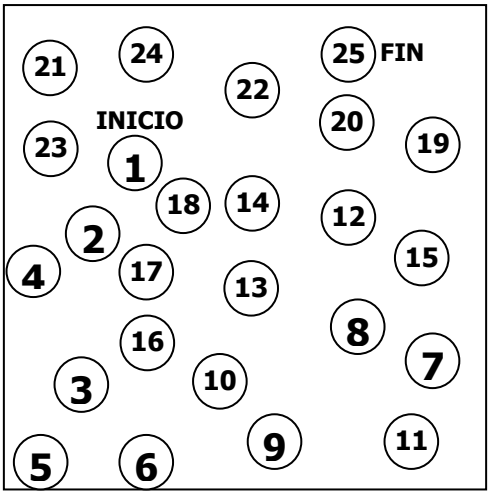
2	1	3	1	2	1	3	1	4	2	4	2	5	1	4	3	5	3	6	2

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

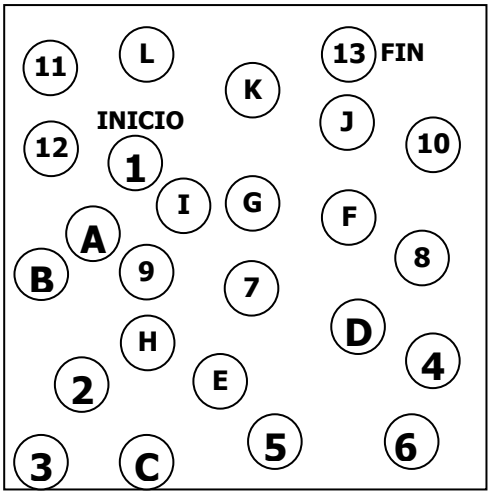
0	2	7	6	3	6	0	3	6	6	4	6	7	1	8	6	3	6	0	2

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

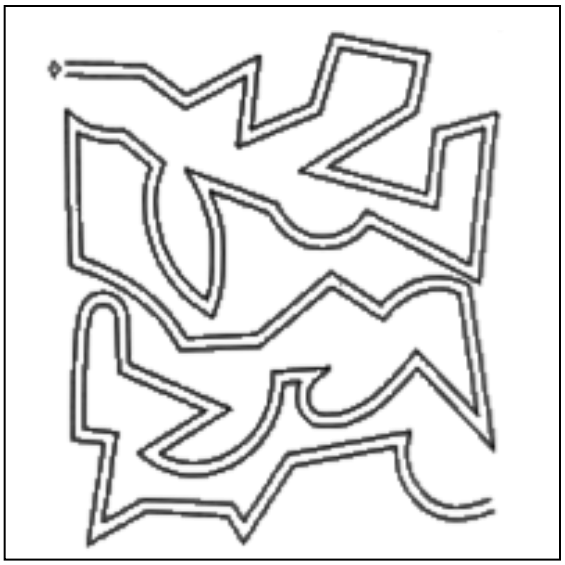
TCN A



TCN B



LÍNEA QUEBRADA



Anexo 3

Cuadro 1

Distribución de pacientes con Enfermedad Hepática Crónica según grupos de edad

Grupos de Edad	Nº	%
≤50	17	22,37
51-60	35	46,05
61-70	16	21,05
71-80	8	10,53
Total	**76**	**100,0**

Cuadro 2

Distribución de pacientes con Enfermedad Hepática Crónica según sexo

Sexo	Nº	%
Masculino	36	47,37
Femenino	40	52,63
Total	**76**	**100,0**

Cuadro 3

Distribución de pacientes con Enfermedad Hepática Crónica según Procedencia por Estado

Procedencia por Estado	Nº	%
Aragua	4	5,26
Carabobo	1	1,32
Distrito Capital	50	65,78
Guárico	1	1,32
Miranda	13	17,10
Monagas	2	2,63
Portuguesa	1	1,32
Sucre	3	3,95
Vargas	1	1,32
Total	**76**	**100,0**

Cuadro 4

Distribución de pacientes con Enfermedad Hepática Crónica según Estado Civil

Estado Civil	Nº	%
Soltero/a	45	59,21
Casado/a	21	27,63
Unido/a	5	6,58
Divorciado/a	2	2,63
Viudo/a	3	3,95
Total	**76**	**100,0**

Cuadro 5

Distribución de pacientes con Enfermedad Hepática Crónica según Ocupación

Ocupación	Nº	%
Oficios del Hogar	33	43,42
Obrero	15	19,74
Comerciante	6	7,89
Oficinistas/Secretaria	4	5,26
Mecánico	3	3,95
Albañil	2	2,63
Chofer	2	2,63
Militar	2	2,63
Otros	9	11,84
Total	**76**	**100,0**

Cuadro 6

Distribución de pacientes con Enfermedad Hepática Crónica según Escolaridad por años

Años de Escolaridad	Nº	%
≤6 años	26	34,21
7-9 años	14	18,42
10-12 años	29	38,16
>12 años	7	9,21
Total	**76**	**100,0**

Cuadro 7

Distribución de pacientes con Enfermedad Hepática Crónica Enfermedades Intercurrentes

Enfermedades Intercurrentes	Nº	%
Hipertensión Arterial	29	38,16
Diabetes Mellitus tipo 2	16	21,05
Asma	7	9,21
Hipertensión Portal	45	59,21
Varices Esofágicas Grandes	38	50,00
Varices Esofágicas Pequeñas	3	3,95
Hemorragia Digestiva Superior Variceal	20	26,32
Peritonitis Bacteriana Espontánea	4	5,26
Encefalopatía Hepática Manifiesta Grado I	2	2,63
Encefalopatía Hepática Manifiesta Grado II	4	5,26
Dislipidemia	7	9,21
Sobrepeso/Obesidad	5	6,58
Hipotiroidismo	4	5,26
Otras	12	15,79
	n=76	

Cuadro 8

Manifestaciones Clínicas de pacientes con Enfermedad Hepática Crónica

Manifestaciones Clínicas	Nº	%
Astenia	25	32,89
Ictericia	10	13,16
Ninguna	43	56,58
	n=76	

Cuadro 9

Parámetros alterados de Laboratorio de los pacientes con Enfermedad Hepática Crónica

Parámetros de Laboratorio	**Nº**	**%**
Transaminasa Glutámico Oxalacético	40	52,63
Transaminasa Glutámico Pirúvica	45	59,21
Gamma Glutamiltranspeptidasa	63	82,89
Hepatitis B positiva	2	2,63
Hepatitis C positiva	11	14,47
Glucemia	18	23,68
Bilirrubina Total	32	42,11
Bilirrubina Indirecta	28	63,84
Bilirrubina Directa	26	34,21
Urea	5	6,58
Creatinina	5	6,58
Proteínas Totales	45	59,21
Hemoglobina	33	43,42
Hematocrito	33	43,42
Leucocitos disminuidos	42	55,26
Leucocitos aumentados	2	2,63
Plaquetas disminuidas	56	73,68
	n=76	

Cuadro 10

Etiología de la Enfermedad Hepática Crónica en pacientes estudiados

Etiología	Nº	%
Virus Hepatitis B	4	5,26
Virus Hepatitis C	10	13,16
Hepatitis Autoinmune	14	18,42
Hepatitis Criptogénica	2	2,63
Cirrosis Biliar Primaria	4	5,26
Cirrosis Biliar Secundaria	2	2,63
Cirrosis Alcohólica	27	35,53
Esteatohepatitis no Alcohólica	13	17,11
Total	**76**	**100,0**

Cuadro 11

Grado de Severidad según escala de Child-Pugh en pacientes con Enfermedad Hepática Crónica

Clasificación CHILD-TURCOTTE-PUGH	**Nº**	**%**
Clase A	19	25,00
Clase B	48	63,16
Clase C	9	11,84
Total	**76**	**100,0**

Cuadro 12

Resultado de Pruebas Psicométricas PHES en pacientes con Enfermedad Hepática Crónica

Pruebas Psicométricas PHES	**Nº**	**%**
Con EHM	54	71,05
Sin EHM	22	28,95
Total	**76**	**100,0**

Cuadro 13

Resultado de la Prueba de Stroop en pacientes con Enfermedad Hepática Crónica.

Prueba de Stroop	**Nº**	**%**
Positivo	54	71,05
Negativo	22	28,95
Total	**76**	**100,0**

Cuadro 14

Frecuencia de Encefalopatía hepática manifiesta durante el periodo de estudio.

Encefalopatía Hepática Manifiesta	Nº	%
Si	10	13,16
No	66	86,84
Total	**76**	**100,0**

Cuadro 15

Encefalopatía Hepática Manifiesta y Resultado de Pruebas Psicométricas PHES en pacientes con Enfermedad Hepática Crónica

Pruebas Psicométricas PHES	Con EH Mínima		Sin EH Mínima		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Con EH Manifiesta	7	70,0	3	30,0	10	100,0
Sin EH Manifiesta	47	71,2	19	28,8	66	100,0
Total	**54**	**71,1**	**22**	**28,9**	**76**	**100,0**

Test de Fischer: 0,09 p: 0,7677

Cuadro 16

Encefalopatía Hepática Manifiesta y Resultado de Pruebas de Stroop en pacientes con Enfermedad Hepática Crónica

Prueba de Stroop	Con EH Mínima		Sin EH Mínima		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Con EH Manifiesta	7	70,0	3	30,0	10	100,0
Sin EH Manifiesta	47	71,2	19	28,8	66	100,0
Total	**54**	**71,1**	**22**	**28,9**	**76**	**100,0**

Test de Fischer: 0,09 p: 0,7677