

T.D.  
ROMERO



**ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA SUBCLÍNICA: VALORACIÓN  
DE DIFERENTES MÉTODOS DIAGNÓSTICOS Y SU  
RELACIÓN CON LA FISIOPATOLOGÍA.**

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
SECRETARÍA GENERAL

Queda registrada esta Tesis Doctoral  
al folio...208...número...242...del libro  
correspondiente. 21 DIC. 1995  
Sevilla, \_\_\_\_\_

El Jefe del Negociado de Tesis.

*Alena Caffi*

**Manuel Romero Gómez**

Sevilla, Noviembre 1995.

PROF. DR. JOSE AGUILAR REINA, Jefe de Sección de Hepatología del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen del Rocío y Profesor Asociado del DEPARTAMENTO DE MEDICINA de la UNIVERSIDAD DE SEVILLA.

CERTIFICO:

Que el trabajo de investigación "ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA SUBCLÍNICA: VALORACIÓN DE DIFERENTES MÉTODOS DIAGNÓSTICOS Y RELACIÓN CON LA FISIOPATOLOGÍA", ha sido realizado bajo mi dirección por el Licenciado D. MANUEL ROMERO GÓMEZ, reuniendo las condiciones para ser leída y defendida como tesis para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía, el cual ha sido revisado y estando conforme con su presentación para ser juzgada.

Sevilla, 1 de Noviembre de 1995.

Fdo. Prof Dr J. Aguilar Reina

DIRECTOR



Fdo: M. Romero Gómez.

DOCTORANDO



UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA SUBCLÍNICA: VALORACIÓN  
DE DIFERENTES MÉTODOS DIAGNÓSTICOS Y SU  
RELACIÓN CON LA FISIOPATOLOGÍA.

MEMORIA  
QUE PARA OPTAR AL GRADO DE  
DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGIA  
PRESENTA

MANUEL ROMERO GÓMEZ

Sevilla, Noviembre 1995

A mi Padre,

con quien tanto quería.

Mi más sincero agradecimiento al  
Dr D. José Aguilar Reina,  
director de esta tesis, por  
brindarme la oportunidad de  
realizarla, por su idea, su  
ayuda y por todo el trabajo  
realizado en común.

## AGRADECIMIENTOS

Al Dr F. Boza por su tesón e inestimable labor en el estudio neurofisiológico.

A La Dra M.S. García-Valdecasas, Dr L. Jimenez, Dr F. Galloso, Dr F. Vaquero y la Dra M.D. Fernandez Vega por su enorme labor en las determinaciones bioquímicas realizadas.

A todo el personal del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen del Rocio de Sevilla, que de una manera u otra han colaborado en la ejecución de esta tesis.

## **INDICE**

	Pag
Introducción .....	1
- Concepto e importancia del reconocimiento de la encefalopatía hepática subclínica.....	7
- Métodos diagnósticos .....	8
- Test Psicométricos .....	9
- Estudios Neurofisiológicos .....	21
- Resonancia Magnética.....	39
- Resonancia magnética Espectroscópica .....	45
- SPECT .....	50
- Valoración de la Función hepática...	52
- Fisiopatología de la encefalopatía hepática subclínica .....	57
- Tratamiento de la encefalopatía hepática subclínica .....	75
HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS .....	80
MATERIAL Y MÉTODOS .....	83
RESULTADOS .....	98
- Tablas de resultados .....	117
- Figuras de resultados .....	140
DISCUSION Y COMENTARIOS .....	174
CONCLUSIONES .....	204
RESUMEN .....	207
BIBLIOGRAFIA .....	210



## **INTRODUCCIÓN**

La encefalopatía hepática es un complejo síndrome neuropsiquiátrico que aparece como complicación de la cirrosis hepática avanzada o de la insuficiencia hepática aguda grave.

Alrededor del 98% de los episodios de encefalopatía hepática ocurren en pacientes con cirrosis hepática<sup>1</sup>. El 2% restante aparece en el contexto de un fallo hepático fulminante.

La aparición de un episodio de encefalopatía hepática depende principalmente de dos factores:

- 1.- El grado de reserva funcional del hígado.
- 2.- La existencia de comunicaciones portosistémicas.

El hígado es un órgano primordial en el metabolismo de los principios inmediatos. Ante su disfunción severa, las sustancias que han de ser sintetizadas disminuyen y las que han de ser catabolizadas aumentan, permitiendo que se acumulen y dañen la función cerebral mediante diferentes mecanismos patogénicos.

Las manifestaciones clínicas de la encefalopatía hepática son inespecíficas y muy variadas, incluyendo un amplio espectro de síntomas neuropsiquiátricos, que van desde mínimos signos que pueden pasar desapercibidos para el médico e incluso para el paciente hasta signos y síntomas neurológicos y psiquiátricos muy evidentes. Estos consisten en trastornos de la conducta y el carácter, en alteraciones de la función neuromuscular, como la asterixis, y en deterioro del nivel de conciencia, pudiendo llegar al coma.

La encefalopatía hepática acontece en tres tipos de pacientes bien diferenciados:

A) Pacientes con cirrosis hepática:

Se han descrito dos formas de encefalopatía

hepática en pacientes con cirrosis hepática:

1.- Encefalopatía hepática aguda.-

Puede instaurarse de forma brusca un cuadro de encefalopatía hepática sin encontrarse un factor desencadenante y siendo responsable de ella una insuficiencia hepática muy severa, es la encefalopatía hepática espontánea.

2.- Encefalopatía hepática crónica.-

Se han descrito dos tipos, dependiendo de su evolución:

2.1.- De curso crónico recurrente, en el cual los pacientes muestran una gran tendencia a desarrollar episodios de encefalopatía hepática, en la mayoría de las ocasiones desencadenadas por factores bien conocidos como el estreñimiento, la hemorragia digestiva alta, los diuréticos, sedantes benzodiazepínicos, infecciones del líquido ascítico e intervenciones quirúrgicas, y que suelen mantenerse libres de cualquier dato de enfermedad entre episodios.

2.2.- De curso crónico permanente, donde los episodios se suceden uno tras otro sin encontrar períodos libres de enfermedad. Suele conducir a un deterioro cerebral irrecuperable. Este tipo es más frecuentes en pacientes que presentan grandes comunicaciones portosistémicas.

B) En pacientes sometidos a derivaciones portosistémicas por hipertensión portal aún en presencia de una función hepática conservada, acontecen episodios de encefalopatía hepática muy similares a los observados en pacientes con cirrosis hepática, siendo esta entidad sensible a los mismos recursos terapéuticos.

C) Pacientes sin hepatopatía previa:

Los pacientes con fallo hepático fulminante, desarrollan un cuadro de encefalopatía hepática debido a un

deterioro rápido y severo de la función hepática<sup>3</sup>. El hígado es incapaz de metabolizar las sustancias derivadas de la luz intestinal que se acumulan en sangre periférica afectando a la función cerebral.

La encefalopatía hepática se ha estadiado en cuatro grados según la clasificación de Parson-Smith<sup>2</sup> y la posterior modificación de Lieberthal y Conn<sup>1</sup>, valorando las características clínicas del estado mental del individuo:

ESTADIO            ESTADO MENTAL

Estadio 0 ... Normal.

Estadio I ... Confusión leve, euforia o depresión.

Disminución de la atención.

Lentitud para realizar tareas mentales.

Irritabilidad.

Trastorno del patrón de sueño.

Estadio II... Somnolencia, letargo.

Alteraciones evidentes de la personalidad.

Comportamiento inapropiado.

Desorientación intermitente en el tiempo.

Estadio III.. Estupor.

Incapacidad para realizar tareas mentales.

Desorientación en el tiempo y el espacio.

Confusión. Amnesia.

Habla incomprensible.

Estadio IV... Coma.

En los estadios III y IV resulta muy útil utilizar la escala de coma de Glasgow como parámetro clínico adicional.

Dada la subjetividad que conlleva la gradación de la encefalopatía hepática desde el punto de vista clínico exclusivamente, se intentó crear un índice de encefalopatía portosistémica que pudiese ser más objetivo al tener en cuenta diferentes parámetros que se habían visto alterados de una forma casi constante en este tipo de pacientes. Conn<sup>4</sup> utilizó en 1977 cinco parámetros para calcular el índice de encefalopatía portosistémica; además de la valoración del estado mental, estudió la asterixis, el electroencefalograma, la amoniemia arterial y el test de conexión numérica; cada componente es valorado de cero a cuatro puntos (p) según los resultados obtenidos:

1.- Estudio cuantitativo de la asterixis.

Se miden el número de sacudidas (sac) con las manos en hiperextensión en un minuto:

Cero sacudidas .....	0 puntos.
De 1 a 5 sac.....	1 p.
De 6 a 10 sac.....	2 p.
De 11 a 20 sac.....	3 p.
Más de 20 sac.....	4 p.

2.- Alteraciones electroencefalográficas.

Se mide la frecuencia en ciclos por segundos (cps):

Ritmo alfa normal .....	0 p.
De 7 a 8 cps .....	1 p.
De 5 a 6 cps .....	2 p.
De 3 a 4 cps .....	3 p.
Menos de 3 cps.....	4 p.

### 3.- Test de conexión numérica.

Se mide el tiempo de ejecución del test en segundos:

Menos de 31 seg ..... 0 p.

De 31 a 50 seg ..... 1 p.

De 51 a 80 seg ..... 2 p.

De 81 a 120 seg ..... 3 p.

Más de 120 seg ..... 4 p.

### 4.- Nivel de amoníaco en sangre arterial en ayunas.

Menos de 130 microg/dl .... 0 p.

De 131 a 180 microg/dl .... 1 p.

De 181 a 230 microg/dl .... 2 p.

De 231 a 280 microg/dl .... 3 p.

Más de 280 microg/dl ..... 4 p.

Este índice alcanza su mayor utilidad al ser analizado de forma seriada para valorar la evolución del síndrome. Por tanto, es muy adecuado para controlar los efectos terapéuticos de las diferentes sustancias empleadas en el tratamiento de la encefalopatía hepática, como la lactulosa, el lactitol, los aminoácidos ramificados, los antagonistas de las benzodiacepinas, el zinc u otros.

La conjunción de estos cinco parámetros permite conocer el estado del metabolismo del amonio, la actividad neuromuscular, el grado de atención y de habilidad psicomotora, así como las alteraciones electroencefalográficas y el estado mental.

La aplicación de este índice tiene la ventaja de poder reconocer alteraciones neuropsicológicas que no se manifestaban en la clínica.

## CONCEPTO E IMPORTANCIA DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA SUBCLÍNICA.

Los pacientes con cirrosis hepática presentan con gran frecuencia alteraciones latentes, que pasan desapercibidas para el propio paciente y para el médico explorador si no utiliza técnicas encaminadas exclusivamente para su detección. Los pacientes no muestran ningún dato clínico de encefalopatía hepática y por tanto, clásicamente, pertenecen al grado 0 de Parson-Smith. Como consecuencia, el espectro de la encefalopatía hepática se ha ampliado con la aparición de una nueva forma de encefalopatía, LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA SUBCLÍNICA, que puede definirse como<sup>5,6</sup>:

Una condición en la cuál los pacientes con cirrosis hepática compensada o sometidos a derivación portosistémica sin cirrosis, muestran un número cuantificable de defectos neuropsicológicos, a pesar de poseer un estado neurológico normal en la exploración neurológica rutinaria.

La importancia del reconocimiento de esta entidad se basa en dos factores; el primero es que puede ser la antesala de un episodio de encefalopatía hepática clínica, por lo que su reconocimiento precoz puede permitir la instauración de un tratamiento profiláctico. En segundo lugar, los pacientes con cirrosis hepática, independientemente de la etiología, muestran de forma significativa una incapacidad para superar las pruebas de aptitud para la conducción de automóviles. Los pacientes con encefalopatía hepática subclínica pueden ser un peligro para ellos y para la sociedad cuando conducen o realizan tareas laborales de riesgo como la mecánica o la construcción.

Utilizando estudios psicométricos, la frecuencia de encefalopatía hepática subclínica oscila entre un 10% y un 85%.

## MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA SUBCLÍNICA.

Se han empleado diferentes métodos en el diagnóstico de la encefalopatía hepática subclínica:

### I.- Test psicométricos:

Los más utilizados son:

- A) Test de conexión numérica.
- B) Escala de inteligencia del adulto de Wechsler.
- C) Otros.

### II.- Estudios neurofisiológicos:

- A) Electroencefalograma
- B) Potenciales evocados visuales:

B.1.- Patrón de Flash.

B.2.- Patrón de cambio inverso o reversible.

B.3.- Onda PFP300.

- C) Potenciales evocados auditivos.

C.1.- Potenciales evocados auditivos de tronco cerebral.

C.2.- Onda P300.

- D) Potenciales evocados somatosensoriales.

### III.- Resonancia magnética (RM).

### IV.- Resonancia magnética con espectroscopia (H-MR).

### V.- Tomografía por emisión de fotones únicos (SPECT).





## I.- TEST PSICOMÉTRICOS.

Los test psicométricos han sido con mucho el método diagnóstico más usado en la detección de la encefalopatía hepática subclínica.

### A) TEST DE CONEXIÓN NUMÉRICA.

Este test se ha usado desde hace al menos 40 años bajo diferentes nombres y formas. El prototipo fue conocido como la serie de números de Taylor, posteriormente fue rebautizado como test de atención distribuida por Partington en 1938 y más tarde como Partington test. Se incluyó en la batería de test individuales de aptitud de la armada de los Estados Unidos y se le denominó por primera vez Trailmaking test. Partington y Leiter se referían al test como escala de rendimiento del adulto. Por último Reitan en 1955 retomó el nombre de Trailmaking test y lo utilizó ampliamente como índice de daño cerebral.

Harold O. Conn<sup>4</sup> diseñó un nuevo modelo de test que denominó test de conexión numérica, creando también cuatro versiones que consistían en rotaciones de noventa grados del primero. La única diferencia de este test con el trailmaking test radica en que en el primero las líneas que unen los números han de cruzarse, quedando el número catorce siempre encerrado entre las líneas que unen los números 1 - 2 y 2 - 3. Este test demostró ser de idéntica dificultad en cada una de sus versiones obviando por tanto la necesidad de usar un factor de corrección para comparar el tiempo empleado en cada una de las diferentes versiones.

Existen dos tipos de test:

- El trailmaking test A (TMT A), que consiste en una serie de 25 círculos numerados del 1 al 25, distribuidos en una página.
- El Trailmaking test B, en la que en los 25 círculos

alternan los 13 primeros números con las 12 primeras letras del abecedario.

La ejecución del test consiste en una explicación detallada al paciente del fundamento del mismo, y posteriormente, tras una demostración en la cual se comentan todas las dudas, se invita al paciente a comenzar la realización. Una vez encontrado el número 1, señalado con la palabra principio, el paciente debe unir con un trazo todos los números de forma consecutiva, poniéndose en marcha el cronómetro, que no se parará hasta la conclusión de la prueba. En caso de que el paciente cometa algún error, no se detendrá el reloj, corrigiendo el médico todos los fallos durante la ejecución.

El uso de esta prueba en la práctica clínica diaria presenta dos problemas principales que hay que resolver:

1.- El fenómeno de aprendizaje.- La realización seriada del test de conexión numérica lleva implícito un adiestramiento y aprendizaje en su ejecución, consiguiendo el paciente en varias sesiones mejorar el tiempo de ejecución e independizarlo de la verdadera evolución de su disfunción cerebral. Ante la necesidad de usar de forma seriada el trailmaking test A, se ideó una solución para evitar el fenómeno aprendizaje. Se construyeron cinco versiones diferentes del test que minimizaban el fenómeno de aprendizaje. Al aplicar estos test en la población sana se comprobó que la dificultad de cada una de las cinco versiones, independientemente de la posición en que se administrase al paciente, eran diferentes. Por ello, para que todas las versiones fuesen comparativas, hacía falta un factor que corrigiese la mayor dificultad de cada una de ellas. El test de conexión numérica aporta, además de diferentes versiones, un grado de dificultad similar, por lo que el tiempo de ejecución es

comparable entre ellas sin tener en cuenta el número de versión que ocupa en el test.

2.- Variación con la edad y el nivel de instrucción.-  
Una vez superado el problema del fenómeno de aprendizaje, el tiempo de ejecución del test presenta una gran variabilidad dependiendo de la edad y del nivel educacional de los pacientes. Zeneroli<sup>7</sup> estudia el test de conexión numérica en un grupo de 210 controles sanos, de edades entre 15 y 89 años y dos niveles de instrucción: educación de menos y más de 8 años de escolarización. Los pacientes se dividen en grupos de edades de menos de 35 años, de 36 a 50 años, de 51 a 60 años, de 61 a 70 años y de más de 70 años, y a su vez, cada grupo se dividió en dos dependiendo del nivel de educación, inferior o superior a ocho años de escolarización. Los resultados indican que las diferencias en el tiempo de realización del test de conexión numérica entre cada uno de los grupos creados son amplias y se requiere un factor de corrección para cada grupo que los haga comparativos. Los controles sanos de más de 70 años con nivel educacional bajo emplean un tiempo superior en más de cinco veces al de los pacientes menores de 35 años con nivel educacional alto, por lo que este test pierde sensibilidad y especificidad en estos grupos de población.

Ha sido muy difícil estimar la frecuencia de desarrollo de encefalopatía hepática en paciente sometidos a descompresión portosistémica, debido a los diferentes criterios usados en su diagnóstico. El estado mental es una medida muy subjetiva, gestáltica y poco precisa de la situación de un paciente, detectando sin dificultad los puntos extremos del espectro sintomático de la encefalopatía hepática, sobre todo el coma,

pero es muy poco fiable para valorar los puntos intermedios y totalmente ineficaz para detectar formas subclínicas. Se estima que la frecuencia de encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis hepática sometidos a descompresión portosistémica está entre un 12% y un 50%. En 733 pacientes seguidos durante años se detectó al menos un episodio de encefalopatía hepática en el 19% de los casos.

Actualmente las indicaciones de cirugía derivativa en pacientes con cirrosis e hipertensión portal han disminuido desde el advenimiento de los TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt). Estas prótesis metálicas autoexpandibles se colocan uniendo la circulación portal con la suprahepática y cava a través del hígado como forma de tratamiento de la hemorragia digestiva por varices esofágicas o la ascitis refractaria. El diámetro de la prótesis es uno de los factores que determinaran la aparición de encefalopatía hepática después de la colocación del TIPS que se sitúa entre el 9,5% y el 27% según las series<sup>8,9,10</sup>.

El test de conexión numérica ha sido usado ampliamente en el estudio de la encefalopatía hepática subclínica:

A.1.- Pacientes con cirrosis hepática y derivación quirúrgicas portosistémicas.

En 1970 Zeegen<sup>11</sup> comunicó que el tiempo de ejecución del trailmaking test se encontraba alargado en un grupo de pacientes con cirrosis hepática sometidos a descompresión portosistémica. En su estudio, 13 de 34 pacientes (38%), presentaban un estado mental y una exploración neurológica completamente normal y en cambio mostraban alargamiento en la realización del test. El 90% de los pacientes con grado I o II de encefalopatía hepática en

la exploración clínica, presentaban un alargamiento en el tiempo de ejecución de la prueba. Por tanto era la primera comunicación en la cual quedaba demostrada la capacidad del trailmaking test para poner de manifiesto la presencia de disfunción cerebral en los pacientes con cirrosis hepática, sometidos a derivación portosistémica, sin que presentasen datos clínicos de encefalopatía hepática. En un grupo de estos pacientes se realizó tratamiento con lactulosa, demostrándose la utilidad de esta prueba en el seguimiento de los pacientes, ya que el rendimiento en la prueba corría de forma paralela con la mejora clínica del paciente.

En un estudio posterior<sup>12</sup>, la prevalencia de encefalopatía hepática subclínica en pacientes con cirrosis hepática sometidos a derivación portosistémica se sitúa en torno al 60% en un grupo de 30 pacientes, encontrando que tanto el trailmaking test A (53%) como B (60%) fueron los más sensibles en detectar anomalías de toda una batería de test psicométricos que exploraban la capacidad verbal (WAIS V), la habilidad de rendimiento motor (WAIS P), la memoria visual y el tiempo de reacción a la luz y al sonido, así como al electroencefalograma convencional.

A.2.- Pacientes con cirrosis hepática que no han sido sometidos a cirugía:

Marchesini en 1981 utilizó<sup>13</sup> el trailmaking test A para detectar déficit neuropsicológicos en 18 de 54 pacientes (33%) con cirrosis hepática compensada que mostraban una exploración neurológica normal. Estos superaban la media más dos desviaciones típicas de un grupo control randomizados por la edad y el nivel de estudios y posición laboral.

Gitlin<sup>14</sup>, en 37 pacientes con cirrosis hepática compensada y sin cirugía derivativa, encontró alterado el trailmaking test tipo B, la clave de número y el diseño de cubos en el 70% de los mismos, concluyendo que la utilización de estos test era suficiente para valorar la existencia o no de encefalopatía hepática subclínica, sin necesidad de realizar toda la gama de test del WAIS.

Sood<sup>15</sup>, en un grupo de 20 cirróticos no alcohólicos detectó alteración del TCN tipo A en el 65%, siendo este el test más sensible y específico.

Loguercio<sup>16</sup> encontró alteraciones en el 40% de sus pacientes con enfermedad hepática compensada sobre un total de 45 casos.

Yen<sup>17</sup> estudió 44 pacientes ingresados que mostraban alguna descompensación de su hepatopatía, detectando alteraciones en el 64%. El 70% de estos pacientes desarrollaron una encefalopatía hepática en el transcurso de seis meses de seguimiento.

Otros estudios como los de Weissenborn<sup>18</sup>, Davies<sup>19</sup> y Kugler<sup>20</sup> encuentran alteraciones en el 7%, 19% y 37% respectivamente, estudiando 47, 21 y 35 pacientes en cada grupo de estudio.

Shiota<sup>21</sup>, detectó que el test de conexión numérica era la prueba más sensible para detectar EHS de un grupo de seis; el trailmaking A, el trailmaking B, el tiempo de reacción simple a la luz, el tiempo de reacción simple al sonido, el tiempo de reacción selectivo a la luz y el tiempo de reacción selectivo al sonido.

No existe una regla de oro para definir la encefalopatía hepática subclínica. Los pacientes que han padecido un episodio de encefalopatía hepática clínica o los que la desarrollan durante un período de seguimiento se han clasificado como pacientes con encefalopatía hepática subclínica y se han usado

como referencia para comparar los resultados obtenidos por otras técnicas diagnósticas como los test psicométricos.

En un grupo de pacientes con cirrosis hepática de diferentes etiologías, se encuentra una sensibilidad diagnóstica del trailmaking test A del 80%<sup>21</sup>. En otro estudio, la sensibilidad del TCN es del 73% (De un grupo de 44 pacientes, 22 desarrollan encefalopatía y de estos, 16 mostraban alterado el tiempo de ejecución del TCN comparado con un grupo control corregido por edad<sup>17</sup>).

En un grupo de 42 pacientes con cirrosis hepática alcohólica compensada<sup>22</sup>, el TMT A se ha encontrado alterado en el 31% de los casos.

Shomerus<sup>23</sup> ha desarrollado un trabajo de campo estudiando un número muy elevado de pacientes no seleccionados y realizando el test de conexión numérica como prueba diagnóstica de encefalopatía hepática subclínica. El 71,5% de 771 pacientes superaron el tiempo medio de ejecución más dos desviaciones estándar de un grupo control.

Los pacientes con TCN alterado realizaron tratamiento con lactulosa durante dos meses, mejorando el rendimiento en la prueba en el 88% de los casos. Al final del estudio el porcentaje de pacientes cirróticos que mantenían un resultado en el test de conexión numérica patológico era tan sólo el 30%.

En otros estudios<sup>24,25</sup>, el TMT corregido por edad y nivel de estudios no se mostró útil para detectar diferencias entre un grupo de alcohólicos no cirróticos y otro de cirróticos alcohólicos, y en cambio sí las detectaron otras pruebas, como los subtest del WAIS que exploran la habilidad motora (el test de diseño de cubos y la clave de números).

A.3.- Pacientes sometidos a derivación portosistémica sin cirrosis hepática.

En pacientes con fibrosis hepática congénita sometidos a derivación portosistémica, se ha comunicado<sup>26</sup> la detección de alteraciones neuropsicológicas. Estos pacientes muestran una función hepática conservada. La prevalencia de alteraciones en este grupo de 29 pacientes es del 38% (11 casos), poniendo de manifiesto que aunque la función hepática es un elemento importante en el desarrollo de encefalopatía hepática subclínica, esta también puede aparecer en pacientes con grandes comunicaciones portosistémicas e indemnidad de la función hepática.

El test de conexión numérica ha demostrado ser útil para expresar una serie de deficiencias neuropsicológicas en los pacientes con cirrosis hepática, que pasaban desapercibidas en la exploración clínica rutinaria<sup>27</sup>. La prevalencia de encefalopatía hepática subclínica detectada mediante test de conexión numérica oscila entre un 0% y un 71,5%, con una media de 37,3%. En total, se han estudiado 1223 pacientes, mostrando alteraciones 701, un 57,3%.

La asociación de otros test psicométricos, tanto de la escala de habilidad motora del WAIS como otros, puede mejorar la rentabilidad diagnóstica de esta prueba. No obstante, el test de conexión numérica posee una serie de ventajas difíciles de superar, ya que es una prueba muy fácil, barata, rápida, sensible y específica.

La muestra de pacientes estudiados mediante test de conexión numérica es muy heterogénea, con diferentes grados de función hepática, etiología, comunicaciones porto-sistémicas y niveles



de instrucción (no todos los estudios han corregido el grupo control por edad y nivel de instrucción, aunque sí la mayoría), y además, hay un estudio masivo con pacientes no seleccionados que aumenta la tendencia. La prevalencia media de alteración del TCN en pacientes con cirrosis hepática no sometidos a derivación quirúrgica portosistémica se sitúa en torno al 36.5%.

#### B) ESCALA DE INTELIGENCIA DEL ADULTO DE WECHSLER.

Aunque es una batería de test de inteligencia no diseñada para la evaluación neuropsicológica, su uso en la clínica es muy frecuente.

Consta de once subtests organizados en dos escalas, la verbal y la psicomotora:

##### B.1.- Escala de habilidad verbal:

La habilidad verbal se explora mediante la aplicación de seis subtests:

a) Información: 29 ítemes de información general valoran el estado de conocimiento de cada individuo. Evalúan la inteligencia individual y minimizan el efecto del nivel educacional, socio-económico y cultural. Están distribuidos en una escala de dificultad creciente.

b) Comprensión: Consiste en 14 ítemes que valoran el sentido común. Plantea dificultades practicas para usar un razonamiento lógico (abstracción sobre refranes populares).

c) Aritmética: Se plantean 14 problemas matemáticos que han de ser calculados y razonados mentalmente. Hay limitación de tiempo y se premia la rapidez en la respuesta.

d) Semejanzas: Este test consta de 13 ítemes, en los que se establecen semejanzas entre pares de palabras. Implica una formación de conceptos en el momento, pues no se resuelve

empleando automatismos y requiere capacidad de abstracción.

e) Dígitos: Consiste en dictar al paciente una serie de números de 2 a 9 cifras, para que los evoque de memoria posteriormente en el mismo orden. Explora la memoria inmediata. Luego se han de reproducir las series invertidas, lo que ya no es sólo una medida de memoria, sino también de planificación.

f) Vocabulario: Consiste en presentar de forma oral y por escrito 40 palabras de dificultad creciente que el paciente ha de definir. Está muy influido por el nivel cultural.

#### B.2.- Escala de rendimiento psicomotor:

a) Clave de números: El paciente debe asociar cada dígito a un símbolo, de la manera más rápida posible, obedeciendo a una clave. Mide la velocidad y seguridad psicomotora, así como la atención visuográfica y la coordinación visuomotriz.

b) Figuras incompletas: Consiste en adivinar el elemento que no aparece en cada una de las 21 figuras para que estas adquieran su completo sentido. Valora la habilidad conceptual y perceptiva.

c) Diseño de cubos: Consiste en cubos pequeños, de una pulgada de arista, con dos caras rojas, dos blancas y dos mitad roja mitad blanca de forma diagonal. El paciente debe crear una serie de 10 diseños geométricos a partir de modelos abstractos. Es una medida de praxis constructiva y de funciones visuoespaciales.

d) Historietas: Una serie de viñetas, han de ser ordenadas para crear una historia. Mide el razonamiento lógico secuencial.

e) Rompecabezas: El paciente ha de ensamblar cuatro objetos de uso cotidiano. Se mide el número de aciertos

y el tiempo empleado.

Este tipo de pruebas cuentan con varias desventajas frente al test de conexión numérica, ya que requieren:

- \* Un gran esfuerzo por parte del paciente.

- \* Experiencia previa por parte del examinador para su correcta valoración.

- \* Varias horas para su realización, lo que impide su uso en la consulta a diario.

Se han realizado estudios para intentar valorar los test más sensibles y específicos en la detección de la encefalopatía hepática subclínica y de esta manera evitar usar el WAIS completo, ya que en la práctica clínica diaria es imposible.

En un estudio<sup>14</sup> de 37 cirróticos aparentemente sanos, no sometidos a derivación portosistémica, se detectó que los subtest de habilidad verbal no mostraban ninguna diferencia entre los pacientes con cirrosis hepática y los controles sanos. De los subtests del WAIS englobados en la escala de rendimiento psicomotor, el diseño de cubos y el de clave de números eran los más sensibles y estas dos pruebas junto al test de conexión numérica detectaba un 70% de casos de pacientes con deterioro neuropsicológico, diagnosticándolos de encefalopatía hepática subclínica.

En 20 pacientes no alcohólicos<sup>15</sup> se encontraron alteraciones en varios subtests de la escala de rendimiento psicomotor, como el diseño de cubos, que estaba alterado en el 55% de los pacientes, el test de figuras incompletas en un 50%, el test de clave de números en un 30% y el rompecabezas en un 40%. No obstante, el test de conexión numérica por sí solo demostró

déficit neuropsicológicos en el 65% de los casos, haciéndolo aún más útil en el diagnóstico de este síndrome, ya que esta prueba se puede realizar en cualquier consulta ambulatoria sin que suponga ningún tipo de demora en la asistencia.

Comparando pacientes alcohólicos no cirróticos con pacientes con cirrosis hepática se detecta un mayor índice de errores en el grupo de cirróticos al evaluar la escala de habilidad motora del WAIS. En la escala verbal y en el test de Reitan no se encuentran diferencias significativas<sup>24</sup>.

La aplicación de todos estos test y sus alteraciones en pacientes cirróticos, indican que aquellas tareas que requieren una capacidad perceptiva motora eficaz están alteradas, mientras que las restantes funciones como la inteligencia y la memoria están conservadas.

En 1981, Shomerus<sup>27</sup> evaluó mediante un extenso programa de pruebas psicométricas, utilizadas en los exámenes de aptitud de la conducción de automóviles, a un grupo de 40 pacientes con cirrosis hepática sin datos de encefalopatía hepática. Realizó estudio electroencefalográfico, detectando alteraciones leves en 10 casos (25%) y normalidad en 30, de los cuales 15 eran alcohólicos y 15 no. No se consideraron aptos para conducir el 25% (3/12) de los pacientes con pancreatitis crónica sin datos de cirrosis. Del grupo de cirróticos, los de etiología alcohólica no fueron aptos para conducir en un 80% (12/15) y los no alcohólicos en un 60% (9/15). La cirrosis hepática *per se* es responsable de la aparición de alteraciones neuropsicológicas latentes, independientemente de la etiología.

## II.- ESTUDIOS ELECTROFISIOLOGICOS.

### A) ELECTROENCEFALOGRAMA.

Desde la comunicación de Parson-Smith en 1957, que demostraba la existencia de diferentes grados de encefalopatía hepática, en función de las alteraciones que aparecían en los registros electroencefalográficos de pacientes con cirrosis hepática, esta técnica se ha utilizado para valorar el grado de encefalopatía.

Las alteraciones del trazado electroencefalográfico que se observan en la encefalopatía hepática se dividen en seis grados<sup>2</sup>:

- \* Grado 0: Normal. Ritmo alfa.
- \* Grado A: Supresión generalizada de la actividad alfa, que es sustituida por potenciales rápidos en todas las direcciones. El trazado es generalmente plano y monótono.
- \* Grado B: El ritmo alfa es muy inestable y aparecen ondas de 5-7 ciclos por segundo al azar en ambos hemisferios. Subyace una actividad rápida.
- \* Grado C: Aparecen ondas lentas a 5-6 ciclos por segundo.
- \* Grado D: Se observan ondas a 5-6 ciclos por segundo que reemplazan la actividad cortical normal.
- \* Grado E: Ritmo sincrónico, de predominio frontal bilateral a 2 ciclos por segundo. Se observan descargas diencefálicas.

Por lo tanto, en el análisis de los registros se tiene en cuenta el tanto por ciento de actividad de tipo theta dominante.

La primera técnica neurofisiológica que se comenzó a usar en la detección de la encefalopatía hepática subclínica fue el registro encefalográfico convencional. Posteriormente modificado por Van der Rijt<sup>28</sup>, surge el análisis espectral del EEG. Ninguna de las dos técnicas mostraron sensibilidad ni especificidad en la detección de esta situación, sobre todo comparado con los resultados obtenidos mediante test psicométricos<sup>2,12,14,27,28</sup>.

Utilizando el tanto por ciento de actividad "tetha" en el electroencefalograma la prevalencia de alteraciones oscila entre un 0% y un 28% en los diferentes trabajos. Las alteraciones son poco consistentes y difíciles de valorar por su escasa relevancia dentro del trazado.

#### B) POTENCIALES EVOCADOS.

Un potencial evocado es una manifestación eléctrica del cerebro en respuesta a un estímulo externo. El potencial evocado debe ser extraído de la actividad eléctrica de fondo, mediante una técnica de señal promedio computarizada. El potencial evocado mantiene siempre un intervalo constante de tiempo entre el estímulo externo y la aparición de la onda. En cambio, otras actividades eléctricas no están aclopadas con el estímulo, por lo que pueden ser eliminadas al valorar únicamente la señal promedio recogida después de la emisión de estímulos externos repetidos; de esta manera se pueden eliminar fácilmente los patrones electroencefalográficos aparecidos al azar y los artefactos.

Después de la emisión de un estímulo externo aparecen diferentes ondas, generadas en cada una de las estructuras anatómicas que intervienen en la vía sensorial explorada, lo que permite su estudio y la localización de la lesión<sup>29,30</sup>.

La interpretación clínica de los potenciales evocados se

basa en la presencia o ausencia de ondas y las latencias entre las diferentes ondas constantes. Su utilidad radica en la capacidad de demostrar funciones sensoriales alteradas cuando la exploración neurológica es normal o dudosa. Puede revelar la existencia de lesiones insospechadas. Además, puede aportar una definición anatómica de la lesión. Su utilidad es aún mayor cuando el paciente no puede ser explorado de forma exhaustiva por encontrarse inconsciente, ya sea por la presencia de un estado de coma o por estar bajo los efectos de la anestesia en el postoperatorio inmediato.

Los resultados recogidos son numéricos y están sujetos a la interpretación del explorador que es quién decide el punto de medida en función de la morfología de la onda. En controles sanos presentan una distribución normal.

El límite superior de la normalidad debe ser la media más 2.5 ó 3 desviaciones estándar, lo que permite una posibilidad de error menor de 0,001. Todos los laboratorios deben tener su propio grupo control ya que los resultados de normalidad varían de unos laboratorios a otros.

Un resultado alterado en el estudio de un potencial evocado tiene grandes visos de indicar la existencia de una lesión a nivel de sistema nervioso central<sup>31</sup>.

#### B.1.- POTENCIALES EVOCADOS VISUALES.

Los potenciales evocados visuales se estudian con el paciente sentado cómodamente en una silla, delante de la fuente de estímulos visuales (luz de estroboscopio o televisión con tablero de ajedrez), en una habitación en penumbra. Se colocan electrodos encargados de recoger la actividad eléctrica a lo largo de la línea media y estos se conectan a un computador que recogerá todas las señales, apareciendo una onda promedio de

toda la actividad eléctrica cerebral.

Existen dos formas de estudiar los potenciales evocados visuales:

B.1.1.- Patrón de Flash.

En su estudio se emplea la luz de un estroboscopio, en forma de destellos. Se usa la intensidad máxima de luz y los estímulos aparecen con una frecuencia de 1,5 por segundo, con una duración de 50 milisegundos. Estos estímulos provocan la aparición de ondas generadas en las diferentes estructuras de la vía óptica, siendo las más constantes y por tanto utilizadas en la interpretación clínica las ondas III y IV, que son la segunda deflexión negativa y positiva respectivamente. Se obtiene un registro de cada ojo, mientras el otro permanece cerrado. Esta forma de registro presenta cambios en la luminosidad global. Sus resultados son muy variables, presentando las latencias de estas ondas una variabilidad superior al 6% e incluso su no aparición en controles sanos, lo que hace muy difícil su interpretación clínica.

B.1.2.- Patrón de cambio reversible.

Esta técnica emplea como estímulo un televisor en el cual aparece un tablero de ajedrez, donde los cuadros blancos y negros cambian constantemente entre sí, emitiendo 100 estímulos cada segundo. El computador registra la señal promedio cada 500 milisegundos. La onda más importante en la interpretación clínica es la P100, que es una onda positiva que aparece aproximadamente a los 100 milisegundos, de ahí su nombre y que alcanza la mayor amplitud en el registro en la línea media, cerca del inion. Se mide la latencia de la segunda onda positiva, P100, y la diferencia de esta latencia entre cada ojo.



Existen una serie de factores que influyen en la latencia de esta onda:

1.- Agudeza visual.

Existe una estrecha correlación entre la amplitud de la onda p100 y la nitidez de la imagen. Esta debe ser siempre corregida mediante lentes de contactos o gafas. En pacientes con una agudeza visual inferior al 20%, la amplitud de la onda varía y puede hacerlo también la latencia.

2.- Sexo.

Las mujeres presentan de forma estadísticamente significativa una latencia de la onda P100 acortada con respecto a los varones de su misma edad y agudeza visual. Esto parece ser debido al menor tamaño de perímetro craneal y por tanto a la menor distancia que ha de recorrer la actividad eléctrica neuronal desde la retina hasta el córtex estriado, lugar donde se genera la onda P100.

3.- Edad.

Por encima de siete años, la latencia se mantiene constante hasta los 50-55 años, produciéndose a partir de ahí un alargamiento de aproximadamente 2 milisegundos por década, debido a la desmielinización que se produce con el aumento de la edad.

4.- Temperatura corporal.

Las modificaciones de la temperatura corporal ejerce escasa influencia sobre la latencia de la onda P100, incluso en pacientes con esclerosis múltiple.

B.2.- ONDA P300 DE LOS POTENCIALES EVOCADOS VISUALES.

La onda P300 de los potenciales evocados visuales se estudia estando el paciente sentado a un metro de la pantalla de televisión desde donde se emitirán los estímulos. En la pantalla, donde aparece un tablero de ajedrez, se emiten dos

tipos diferentes de estímulos (Estímulo A: Tablero de 16 x 16 cuadros y Estímulo B: Tablero de 64 x 64 cuadros). La frecuencia de aparición de cada tipo de estímulo es de A/B= 80/20. El paciente debe retener el número de estímulos "extraños" o menos frecuentes pulsando un botón. Después de cada sesión el paciente debe decir al investigador el número de estímulos infrecuentes que ha contado. El registro neurofisiológico de la prueba se realiza analizando por separado las ondas generadas por cada tipo de estímulo, existiendo un registro A y otro registro B. El complejo PFP300 aparece dentro de las ondas tardías, después de una onda negativa de gran amplitud que aparece a los 250 milisegundos, siendo la P300 una onda positiva. El complejo PFP300 se relaciona directamente con el grado de atención visual. Este tipo de estudios, además de poner de manifiesto el estado de la neurotransmisión córtico-subcortical, evalúa el grado de atención del paciente y requiere su constante colaboración, elemento que también se valorará en los resultados finales de la prueba. Hasta la fecha actual se ha realizado un único estudio que ha aportado resultados muy prometedores, que deberán ser validados por estudios posteriores.

### B.3.- POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS.

El paciente se coloca en decúbito supino, en una cama situada en una habitación sin ruidos y en penumbra. Un breve estímulo sonoro en un oído produce una activación secuencial del aparato auditivo periférico (VIII par craneal), seguido de la activación de las restantes estructuras anatómicas relacionadas con la vía auditiva.

El estímulo consiste en la emisión repetida de un clic sonoro, con una frecuencia de 10 Hz durante 100 milisegundos, lo que genera una serie de ondas. La estimulación ha de ser

monoaural, mientras en el otro oído se debe realizar un fenómeno de rarefacción o condensación para evitar los artefactos que aparecen cuando este está libre de estímulo. La intensidad del sonido está ajustada a 65-70 Db. Un descenso en la intensidad del estímulo, ya sea por una pérdida de audición o por alteración de los auriculares, produce un alargamiento en el tiempo de aparición de las ondas. La interpretación clínica se basa en el estudio de las latencias entre ondas, lo que refleja las propiedades de conducción del tracto auditivo cerebral. Las latencias entre ondas no se alteran ni por trastornos en el aparato auditivo periférico ni por la pérdida de intensidad del estímulo, pues lo que se mide es la distancia en tiempo entre una onda y otra y el retraso de aparición de la primera onda no implica que el tiempo de latencia con la tercera se vea afectado.

En la interpretación clínica se emplean:

a) Las latencias: I-III, III-V y I-V. Los límites de normalidad de estas latencias suelen ser bastante constantes entre los diferentes laboratorios:

Latencia I-III:  $2,1 \pm 0,15$  mseg.

Latencia III-V:  $1,9 \pm 0,18$  mseg.

Latencia I-V:  $4,0 \pm ,23$  mseg.

b) La diferencia de las latencias entre cada oído, sirviendo el paciente como su propio control.

c) La amplitud no se evalúa por su gran variabilidad y su escaso rendimiento diagnóstico.

d) Las ondas VI y VII no son evaluables por presentar un gran variabilidad intra e interindividual y por ello tampoco lo son sus latencias con respecto a las otras ondas.

Los factores que influyen en el resultado de los potenciales evocados auditivos son:

1.- Sexo.

Al igual que ocurre en los potenciales evocados visuales, la latencia entre las ondas está acortada en las mujeres, probablemente por la menor dimensión cefálica.

2.- Dimensión cefálica.

Los potenciales evocados auditivos se relacionan directamente con la dimensión craneal, debido a una mayor longitud de las vías y al mayor grosor de las estructuras óseas.

3.- La temperatura corporal.

El descenso de la temperatura corporal produce un acortamiento entre las ondas y por tanto de las latencias estudiadas. Esto tiene especial interés en los estudios de sueño, donde se produce una hipotermia fisiológica que altera los registros.

3.- La capacidad auditiva.

No altera las latencias entre ondas.

4.- la edad.

La latencia I-V es completamente independiente de la edad en la vida adulta. No influye en los resultados, que suelen ser constantes hasta los 70-75 años.

B.4.- ONDA P300 DE LOS POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS.

Mientras las ondas de los potenciales evocados auditivos, desde la onda I a la onda VII, están directamente relacionadas con el estímulo externo sonoro, existe otra onda, dentro del grupo de ondas de latencias tardías, que puede ser provocada bajo condiciones experimentales, mediante la emisión de estímulos de características particulares. Estas ondas están

íntimamente ligadas a la participación y cooperación del paciente y son independientes del tipo y morfología del estímulo, perteneciendo por tanto al grupo de registros endógenos. Las ondas de latencias precoces o cortas (de onda I a onda VII) tienen gran interés en la localización de lesiones neurológicas, en cambio la onda P300 se ha usado en psiquiatría y neuropsicología.

En una habitación vacía, en penumbra, sin objetos que puedan distraer al paciente y colocando en decúbito supino, se administran estímulos sonoros de dos frecuencias diferentes (de 1,000 Hz y 2,000 Hz), debiendo el paciente contar el número de sonidos de mayor frecuencia pulsando un botón. El número de estímulos de alta frecuencia suelen ser aproximadamente un 20% del total. Cuando se administra sólo el estímulo de alta frecuencia se observa en el registro la aparición de una onda entre los 200 y 700 milisegundos, de polaridad positiva y una amplitud entre 5 y 15 microvoltios. La onda P300 aporta una buena medida del tiempo de procesamiento del estímulo dentro del sistema nervioso central independiente del tiempo requerido para la selección y ejecución de la respuesta.

#### B.5.- POTENCIALES EVOCADOS SOMATOSENSORIALES.

Los potenciales evocados somatosensoriales (SSEP) son registrados después de la estimulación de nervios sensitivos periféricos. Son funcionalmente muy similares a los potenciales evocados auditivos, ya que presentan una estrecha relación entre las formas de las ondas y la anatomía de los tractos sensoriales, permitiendo una localización de la lesión de forma precisa. No explora las vías sensitivas del dolor ni de la temperatura.

La realización del estudio de potenciales evocados somatosensoriales requiere una serie de condiciones para que los datos puedan ser interpretados correctamente.

1.- Habitación en penumbra, tranquila y a una temperatura de 22 grados.

2.- El paciente ha de estar relajado; para ello deberá vaciar su vejiga urinaria antes de la exploración y se administraran analgésicos si existe algún foco de dolor que puede interferir el registro.

Una vez preparado el paciente se administrará un estímulo sobre el trayecto nervioso a explorar, que puede ser el nervio mediano (el más usado habitualmente), el crural o el V par craneal (el nervio trigémino). Se detecta el punto de aplicación de estímulos en la muñeca al observar una fasciculación al tiempo que el paciente refiere sentir de forma intensa el estímulo. Los estímulos siempre se aplican de forma unilateral y suelen tener una frecuencia de 3 a 5 por segundo, con una intensidad unas tres veces superior al umbral sensitivo del paciente y una duración de unos 0.1 a 0.2 milisegundos.

La aplicación del estímulo genera la aparición de ondas que se detectan en el punto de Erb, localizado por encima de la clavícula y un centímetro lateral al músculo esternocleidomastoideo (plexo braquial), en la séptima vértebra cervical, en la segunda vértebra cervical (médula espinal) y por fin a nivel de la calota craneal en el inion y en la región temporal contralateral (corteza). En el estudio de los potenciales somatosensoriales utilizando como vía de estímulo el nervio mediano, las ondas se generan en las siguientes estructuras anatómicas nerviosas centrales: Fascículo y Núcleo gracilis, Lemnisco medial, Núcleo talámico ventrobasal, Tracto talamocortical y en la corteza sensorial primaria.

Las ondas generadas tras la estimulación del nervio mediano pueden ser registradas en diferentes localizaciones:

A) Plexo braquial (punto de Erb). Se registran tres componentes : Una primera onda negativa de alto voltaje, que dependiendo de la longitud del brazo oscila entre 10 y 14 milisegundos, seguida de dos ondas positivas de menor voltaje que aparecen a los 20 y 25 milisegundos respectivamente.

B) Médula espinal. Se originan tres ondas: una primera positiva a los 12 milisegundos , seguida de una negativa a los 14 milisegundos que se genera en la médula espinal, por lo que su aparición implica que la médula está indemne. Por último puede aparecer una onda positiva a los 19 milisegundos de corta amplitud.

C) Corteza cerebral: Tras la estimulación del nervio mediano se produce una serie de ondas en la corteza postrolándica contralateral que se pueden registrar. Los potenciales evocados registrados se dividen en potenciales somatosensoriales de corta latencia y de latencia tardía, según aparezcan antes o después de los 30-40 milisegundos. Las ondas usadas en el estudio de la encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis hepática se realizan tras la estimulación del nervio mediano, y se analizan los potenciales somatosensoriales de latencias cortas, que recogen las respuestas corticales y subcorticales.

Ondas: P15: Originada en el tálamo.

N20: Área 1 del córtex sensorial.

P25: Área 3 del córtex sensitivo.

La edad y el sexo no interfieren las latencias entre ondas P15-N20.

## ESTUDIOS ELECTROFISIOLÓGICOS EN LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA SUBCLÍNICA.

### A.- ELECTROENCEFALOGRAMA.

Desde el trabajo clásico de Parson-Smith, el registro electroencefalográfico se ha usado para estadiar la encefalopatía hepática clínica. Ha sido poca la aportación de esta técnica en el diagnóstico y seguimiento de la encefalopatía hepática subclínica, dada su incapacidad para detectar pequeños cambios, así como las mínimas alteraciones electroencefalográficas que inducen los cambios subclínicos de la habilidad motora de los pacientes con cirrosis hepática. En la primera comunicación se observó como un subgrupo de pacientes sin alteraciones neuropsiquiátricas valorables mostraban registros de electroencefalograma con alteración del ritmo y del tipo de ondas; 17 de 56 pacientes (30%) presentaban alteraciones grado B y 7 (12%) grado C.

Van der Rijt utilizó el análisis espectral del electroencefalograma para intentar mejorar su sensibilidad y especificidad.

En un grupo de 40 pacientes con cirrosis hepática de los que el 85% mostraban datos de encefalopatía hepática subclínica mediante estudio psicométrico<sup>27</sup>, el EEG sólo detectó alteraciones en el 25% de estos. En pacientes con cirrosis y derivación portosistémica quirúrgica detectó alteraciones grado A o B de Parson-Smith en el 33% de 30 pacientes<sup>12</sup>, mientras el TMT estaba alterado en el 65%. Por último en un estudio de 25 pacientes que habían sido diagnosticados de encefalopatía hepática subclínica<sup>14</sup>, sólo detectó anomalías en un 12%.

El % de actividad "tetha" en el EEG en pacientes con



cirrosis hepática sin datos de encefalopatía hepática ha sido el elemento diagnóstico más usado y detecta alteraciones entre un 0% y un 28% en los diferentes trabajos. Las alteraciones son poco consistentes y difíciles de valorar por su escasa relevancia dentro del trazado.

#### B.- POTENCIALES EVOCADOS.

En 1984 se publicó un estudio de encefalopatía hepática en personas utilizando los potenciales evocados visuales<sup>32</sup>, demostrando que mediante la estimulación con flash eran útiles en la detección de alteraciones neurofisiológicas en pacientes con cirrosis hepática sin datos clínicos ni electroencefalográficos de encefalopatía.

Se han realizado varios estudios usando criterios diferentes, tanto en la elección de la muestra de pacientes como en la metodología de la realización de los estudios electrofisiológicos y en la determinación de los umbrales de normalidad a partir de los grupos control.

Los estudios realizados hasta ahora aportan los siguientes resultados tras homogeneizar la muestra y estudiar sólo los pacientes diagnosticados de cirrosis hepática, incluidos en el grado 0 de encefalopatía hepática de la clasificación de Parson-Smith, independientemente de su etiología y del grado de función hepática en el momento del estudio.

##### B.1.- Potenciales evocados visuales:

B.1.1.- Estudios de potenciales evocados visuales usando el sistema de estimulación con flash. Se valoró el alargamiento de las latencias N1, P1, N2, P2, N3 y P3.

Zeneroli<sup>32</sup>..... 10 / 16 (68%)

Casellas<sup>33</sup>..... 4 / 10 (40%)



Levy <sup>25</sup> .....	31 / 51 (60%)
Johansson <sup>34</sup> ...	6 / 25 (24%)
Davies <sup>19</sup> .....	6 / 21 (28%)

En total se han estudiado un total de 123 pacientes, de los cuales 57 (46%) presentaban alargamiento de las latencias entre ondas.

B.1.2.- Estudios de potenciales evocados visuales usando el método de patrón reversible. Valorando el alargamiento de la onda P100, se han realizado estos estudios que aportan los siguientes datos:

Pirelli <sup>35</sup> .....	4 / 10 (40%)
Weissenborn <sup>18</sup> ..	7 / 47 (15%)
Mehndiratta <sup>36</sup> ...	0 / 22 (0%)
Kugler <sup>20</sup> .....	5 / 37 (13%)
Myslobodsky <sup>37</sup> ...	0 / 15 (0%)

En total 131 pacientes, de los cuales 16 (12,2%) presentaban alargamiento de la onda p100.

B.2.- Estudios de onda P300 de potenciales evocados visuales:

El único estudio realizado hasta la fecha es :

Kugler<sup>20</sup>..... 29 / 37 (78%)

El 78% de los pacientes con cirrosis hepática sin datos de encefalopatía, presentaban alargamiento de la onda P300 en el estudio.

B.3.- Estudios de potenciales evocados auditivos:

Se valora el alargamiento de las latencias entre las ondas I, III y V (latencias I-III, III-V y I-V):

Pirelli<sup>35</sup> ..... 1 / 10(%)

Mehndiratta<sup>36</sup>.. 9 / 22 (41%)

En total se han estudiado 32 pacientes en los cuales 10 (31,2%) presentaban alargamiento de las latencias I-III, III-V o I-V. Los dos estudios presentan una muestra homogénea, con diferentes grados de función hepática, y de etiología no alcohólica, con grupos sanos controlados por la edad y el sexo, por lo que la interpretación de estos resultados dispares sólo se puede enfrentar desde la óptica de la diferencia de resultados de los distintos laboratorios y la escasez de elementos en cada estudio. Se consideró anormal la media más tres desviaciones estándar en ambos estudios.

B.4.- Estudios de la onda P300 de los potenciales evocados auditivos.

Weissenborn<sup>18</sup> ... 9 / 47 (19,1%)

Davies<sup>25</sup>..... 3 / 21 (14,4%)

En total 68 pacientes estudiados, de los cuales, 12 (18%) presentaban una P300 auditiva alargada. Los resultados obtenidos son muy similares, al igual que la metodología usada en ambos trabajos.

B.5.- Estudios de potenciales evocados somatosensoriales:

Se han realizado dos estudios con el fin de demostrar la existencia de alteraciones subclínicas en pacientes con cirrosis hepática sin datos clínicos de encefalopatía:

Yen<sup>17</sup> ..... 15 / 44 (34%)

Mehndiratta<sup>36</sup>... 1 / 22 (4,3%)

En total 66 pacientes estudiados de los cuales 16 (24,2%) presentaban alargamientos de las latencias. La gran diferencia entre los resultados de estos dos estudios puede radicar en el grado de insuficiencia hepática de los pacientes, ya que en el estudio de Yen, todos los pacientes presentaban una cirrosis descompensada en el momento del estudio, mientras que en el estudio de Mehndiratta la muestra era más heterogénea, con 11 pacientes en estadio A de Child-pugh, 6 en estadio B y sólo 5 en estadio C.

Los potenciales evocados utilizados en el estudio de la encefalopatía hepática subclínica han puesto de manifiesto resultados muy dispares, la frecuencia de esta entidad, diagnosticada mediante métodos electrofisiológicos es la que sigue:

- Potenciales evocados visuales (Patrón de flash)..... 50,4%
- Potenciales evocados visuales (Patrón inverso)..... 10%
- Onda P300 de los potenciales evocados visuales..... 78%
- Potenciales evocados auditivos..... 31,2%
- Onda P300 de los potenciales evocados auditivos..... 18%
- Potenciales evocados somatosensoriales..... 24,2%

Todos los estudios se han realizado comparando los pacientes con cirrosis hepática sin datos clínicos de encefalopatía hepática con un grupo control de cada laboratorio de investigación.

Las dos técnicas que aportan mejores resultados en la detección de alteraciones neurofisiológicas subclínicas (potenciales evocados visuales usando el estímulo de flash y la onda P300 de los potenciales evocados visuales) han aceptado como umbral de alteración la latencia media de cada onda más dos desviaciones estándar, lo que se contradice con las indicaciones de la sociedad americana de neurofisiología que aconseja el uso de 2.5 ó 3 desviaciones estándar sobre la media para considerar un registro como anormal, de ahí que sus resultados no sean comparables con los obtenidos por los otros métodos.

Por otra parte, los potenciales evocados visuales estudiados por estímulo de flash presentan una gran variabilidad intra e interindividual. Han sido tres los trabajos que no han podido valorar sus registros, de ahí que los resultados expuestos sean muy difíciles de comparar con otras técnicas.

El estudio de potenciales evocados visuales por patrón reversible y de la onda P300 de los potenciales evocados auditivos y visuales, requieren, a diferencia de las demás pruebas, la participación activa de los pacientes, por lo que son los métodos más adecuados para el estudio de pacientes que sufriendo una cirrosis hepática no muestran ninguna alteración neurológica en la exploración clínica rutinaria y por ello, suficientemente capacitados para la realización de estas pruebas.

Los estudios de potenciales evocados usando como estímulo un damero sobre una pantalla de televisión, muestran una gran

diversidad de resultados. En tres trabajos se observa una diferencia estadísticamente significativa entre su grupo control sano y el grupo de pacientes con cirrosis hepática compensada sin datos de encefalopatía clínica<sup>18,35,38</sup> y en cambio otros cuatro no han encontrado diferencia alguna entre ambos grupos<sup>20,36,37,39</sup>. En dos estudios de cada grupo se usó como medida de anormalidad la media más tres desviaciones estándar y en uno de cada grupo sólo dos desviaciones estándar sobre la media.

Estos resultados contradictorios pueden basarse en que en los pacientes con cirrosis hepática pueden aparecer una serie de alteraciones, en relación o no con la hepatopatía, pero sin tener nada que ver con la existencia de encefalopatía hepática subclínica, que pueden poner de manifiesto las alteraciones observadas por otros grupos en el registro de potenciales evocados visuales. Estas alteraciones son debidas a déficit de vitaminas A o E, diabetes mellitus, alteraciones de la neurotransmisión a nivel prequiasmático por la acumulación de falsos neurotransmisores o por la incapacidad de un gran grupo de estos pacientes para mantener un grado de atención al estímulo suficiente para ser valorado adecuadamente el registro.

Los potenciales evocados se han utilizado para valorar el grado de encefalopatía hepática, encontrándose correlación con el alargamiento de las ondas o la desaparición de las más tardías en los potenciales evocados visuales utilizando el patrón de flash y en los potenciales somatosensoriales, pero no en los potenciales evocados visuales usando la estimulación por patrón inverso y los potenciales evocados auditivos.

### III.- RESONANCIA MAGNÉTICA.

La resonancia nuclear magnética (RM) y la resonancia magnética espectroscópica son dos técnicas no invasivas que pueden ser usadas para localizar lesiones estructurales cerebrales u obtener información bioquímico-metabólica in vivo.

Su aplicación en el estudio de la encefalopatía hepática puede aportar importantes datos sobre la patogenia de este síndrome. Los estudios que se han realizado hasta la fecha, sobre todo en grupos de pacientes con cirrosis hepática candidatos a trasplante hepático, no aportan datos explícitos sobre el grado de encefalopatía hepática ni sobre el estado de la función hepática en el momento del estudio.

El estudio mediante RM en pacientes con cirrosis hepática sin datos clínicos de encefalopatía hepática o estadios muy incipientes de la misma, ha aportado dos datos radiológicos de gran interés:

1.- La existencia de atrofia cortical global y la atrofia ventricular, como ya había quedado de manifiesto mediante los estudios previos realizados con tomografía axial computarizada.

Este dato pone de manifiesto una pérdida de masa cerebral, que se manifiesta radiológicamente por una prominencia de los surcos cerebrales, sobre todo a nivel frontal y parietal. También se ha observado atrofia cerebelosa de hasta un 20% del volumen del cerebelo en pacientes con excesivo consumo de alcohol. En un estudio realizado<sup>40</sup> en 29 pacientes con cirrosis hepática con diferentes tipos y grados de encefalopatía, la RM demostró ausencia de atrofia cortical en 10 pacientes con cirrosis sin ningún dato de encefalopatía hepática. En cambio, el 70% de los que presentaban encefalopatía hepática recurrente y el 78% de los

que presentaban encefalopatía hepática crónica persistente mostraban atrofia córtico-subcortical.

En otro estudio<sup>41</sup> se observó una presencia de atrofia en el 45% de los candidatos a trasplante hepático (19/42).

Estos resultados confirman los ya obtenidos mediante TAC cerebral.

2.- Una señal de hiperintensidad en la fase T1 localizada de forma simétrica en el globus palidus, que desaparece en la fase T2 y no se modifica por la inyección intravenosa de Gadolinio.

La prevalencia de esta señal en pacientes con enfermedad hepática avanzada y candidatos a trasplante hepático se sitúa entorno al 70%.

En pacientes cirróticos sin alteración en los estudios neurofisiológicos la prevalencia de la lesión fue del 0%, alcanzando al 100% de los casos con encefalopatía hepática crónica persistente.

Se han apreciado también hiperintensidad en la fase T1 en otras estructuras<sup>41</sup> como el putamen, mesencéfalo, tubérculos cuadrigéminos e incluso en la pituitaria anterior. En otras ocasiones también se aprecia hiperintensidad en la cápsula interna o el tálamo, pero siempre acompañando a la lesión hiperintensa en T1 en el globus palidus.

La intensidad de la señal se puede cuantificar mediante un índice de comparación con estructuras vecinas, que no se afectan por la enfermedad hepática subyacente. Por su localización en cortes coronales basales, la intensidad en la fase T1 de la amígdala suele ser el elemento escogido:



$$\text{índice} = \frac{\text{Señal en GP} - \text{Señal en A}}{\text{Señal en GP} + \text{Señal en A}}$$

GP: Globus Palidus. A: Amígdala. Unidad de señal: Gray.

La lesión del globus palidus en pacientes con cirrosis hepática candidatos a trasplante hepático no ha mostrado una correspondencia clara con la función hepática ni con el grado de encefalopatía<sup>41,43,47</sup>, aunque estudios puntuales han encontrado relación con la existencia de comunicaciones portosistémicas<sup>46</sup> e incluso con el diámetro de estas. En otros dos estudios si se ha encontrado relación entre la aparición de la lesión y el grado de encefalopatía<sup>40,48</sup>.

La hiperintensidad de la señal en T1 se ha puesto en relación con:

a.- La existencia de hipertensión portal<sup>46</sup>:

En las comunicaciones portosistémicas, se relaciona la intensidad de la señal con el diámetro de los vasos colaterales medidos mediante angiografía. Existe una agregación muy fuerte cuando el diámetro de los vasos es superior a un centímetro de diámetro.

Los pacientes que han sido sometidos a derivación portosistémica quirúrgica presentan una hiperintensidad más prominente que los que presentan comunicaciones portosistémicas espontáneas. Así mismo, los que han sufrido un episodio de hemorragia digestiva por rotura de varices esofágicas, también presentan un aumento de señal del globus palidus en la fase T1 con respecto a los que no presentan varices esofágicas o estas aún no han presentado complicaciones hemorrágicas.

b.- El grado de función hepática.

Se ha relacionado la detección de hiperintensidad en T1 en el globus palidus con los parámetros de función hepática.

c.- Datos de encefalopatía hepática<sup>42</sup>:

La presencia de asterixis en la exploración neurológica se relaciona también con el aumento de la intensidad en el globus palidus.

Existe, así mismo, una relación muy estrecha entre la elevación de los niveles plasmáticos de amonio y la intensidad de señal, siendo esta correlación estadísticamente significativa.

En cuanto a los test psicométricos, el tiempo de reacción a la luz alargado y el bajo número de aciertos en el test purdue pegboard se relacionan con la intensidad de señal, no así el trailmaking test parte A, el test de símbolos y números del WAIS ni el test de aprendizaje verbal de Rey.

Por otra parte, episodios previos de encefalopatía hepática clínica, se relacionan con la aparición de la lesión.

d.- El trasplante hepático consigue eliminar la existencia de la señal en el globus palidus, lo que pone de manifiesto la relación entre la función hepática y la hipertensión portal con las alteraciones aparecidas en la resonancia nuclear magnética.

La naturaleza de la lesión hiperintensa en globus palidus permanece oculta, surgiendo hasta el momento varias hipótesis:

1.- Desde el punto de vista radiológico, la intensidad que presenta es muy similar al acumulo de una sustancia lipídica. Sin embargo, plantear la naturaleza grasa de esta lesión presenta dos problemas:

1.1.- Los hallazgos histológicos obtenidos en el material de necropsias de pacientes con cirrosis hepática y señal hiperintensa en T1, no han descubierto acúmulos de grasa en el globus palidus.

1.2.- Los estados de colestasis favorecen los depósitos de lípidos en el organismo, por lo que el acúmulo se podría ver favorecido por los estados colestáticos tan frecuentes en las enfermedades hepáticas avanzadas. En cambio, tras el trasplante hepático desaparecen las lesiones de los ganglios basales, a pesar de que algunos pacientes desarrollen un rechazo hepático crónico, que se manifiesta por un intenso cuadro de colestasis. Así mismo, tampoco se ha detectado más prevalencia de la lesión en el grupo de enfermedades hepáticas colestáticas que en el resto.

2.- El acúmulo de una sustancia paramagnética como la metahemoglobina, la melanina o el magnesio, se ha esbozado también como elemento responsable de la imagen radiológica.

La mayor relevancia de la lesión en pacientes que tienen shunt portosistémico quirúrgico o espontáneo que en los que no lo tienen, permite plantear una hipótesis basada en que esta sustancia con propiedades paramagnéticas podría acumularse en el globus palidus favorecida por la llegada de amonio al cerebro, evitando el paso hepático. La hiperamonemia induciría el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, lo que permitiría el paso a su través de moléculas que habitualmente están excluidas del circuito del líquido cefalorraquídeo y que, acumuladas de forma bilateral en el globus palidus, darían lugar a aparición de estas características lesiones.

3.- La imagen podría relacionarse<sup>49</sup> con la aparición de astrocitos protoplásmicos de Alzheimer tipo II, sobre todo en los

lugares relacionados con el metabolismo del amonio. Estas células muestran un gran núcleo pálido con un nucléolo prominente y la cromatina rechazada. El citoplasma está distendido conteniendo organelas que ocupan tres o cuatro veces su volumen normal, sobre todo las mitocondrias, el retículo endoplásmico rugoso y los lisosomas. Esta proliferación intracelular por incremento del contenido de membranas internas, promueve la relajación y emisión de protones por el agua intracelular, lo que podría producir la señal hiperintensa en T1. En contra de esta posibilidad se sitúa el hecho de que los astrocitos protoplásmicos se ubican principalmente en la corteza, sin que en esta última localización se haya observado este tipo de lesiones. Además, en los estudios postmortem no se ha apreciado estos cambios en los astrocitos de los ganglios basales.

#### IV.- RESONANCIA MAGNÉTICA ESPECTROSCÓPICA.

La resonancia magnética espectroscópica se ha establecido como una técnica útil, dinámica y no invasiva para determinar las concentraciones intracelulares de metabolitos.

Se usan núcleos que poseen un número de protones y neutrones sobrantes como el Hidrógeno-1( $^1\text{H}$ ), el Fósforo-31( $^{31}\text{P}$ ), el Carbono-13( $^{13}\text{C}$ ) o el Nitrógeno-15( $^{15}\text{N}$ ), sometidos a un campo magnético estable.

A.- El espectro  $^{31}\text{P}$ -MRS del cerebro humano presenta una serie de resonancias o picos de captación:

1.- Tres son asignadas a las moléculas de ATP alfa, beta y gamma.

2.- Fosfato inorgánico (Pi).

3.- Fosfocreatina (PCr).

Estos tres compuestos juegan un importante papel en la regulación del metabolismo energético cerebral.

4.- Fosfomonoéster (PME). Este pico incluye la captación de fosforiletanolamina y de fosforilcolina, que son metabolitos intermediarios en la síntesis de los fosfolípidos de membrana, así como las moléculas de ADP y los azúcares-fosfatos.

5.- El fosfodiéster (PDE), este pico incluye moléculas de glicerol-fosforil-colina y de glicerol-fosforil-etanol-amina, intermediarios en el ensamblaje de los fosfolípidos de membrana. El pH intracelular se mide de forma indirecta a partir de la concentración de fósforo inorgánico.

B.- El espectro típico de  $^1\text{H}$ -MRS en el cerebro humano, encuentra resonancias asignables a:

1.- N-acetilaspártato, un derivado aminoacídico localizado en la neurona.

2.- Creatina y fosfocreatina, moléculas importantes en la regulación del metabolismo energético cerebral.

3.- Colina, amina cuaternaria que participa en la síntesis e hidrólisis de las membranas.

4.- Glutamato, importante neurotransmisor excitatorio.

5.- Glutamina, aminoácido sintetizado por la aminación del glutamato y muy estrechamente relacionado con el metabolismo cerebral del amoníaco.

6.- Mioinositol, hexol de función incierta, que puede jugar un importante papel en el control de la osmolaridad cerebral.

7.- Lactato, producto del metabolismo anaeróbico de la glucosa.

La señal del amonio no puede ser captada ya que cambia su protón muy rápidamente con el agua.

Los estudios realizados en pacientes con cirrosis hepática son muy pocos, con criterios de inclusión dispares y valorando de forma desigual variables como la etiología de la cirrosis, el grado de función hepática o el estado mental del paciente.

En pacientes con encefalopatía hepática subclínica, determinada por técnicas psicométricas y neurofisiológicas, sólo se ha realizado un estudio en 22 pacientes<sup>50</sup>. En otros trabajos se aportan datos sobre pacientes con hepatopatía crónica sin datos de encefalopatía hepática aguda, etiquetados como encefalopatía hepática grado 0.

Se han realizado dos tipos de estudios, según los dos diferentes núcleos emisores de protones empleados, el Fósforo-31

y el Hidrógeno-1.

Mediante  $^{31}\text{P}$ -MRS cerebral se ha observado que la resonancia de elementos como el fósforo inorgánico está elevada y la de fosfocreatina descendida en estos pacientes como marcadores del trastorno del metabolismo cerebral subyacente<sup>51</sup>; además, estos pacientes suelen presentar un descenso del ADP calculado que indica un incremento relativo en la velocidad de síntesis de ATP, lo que se correlaciona con un descenso de la actividad fosforilativa potencial. En los pacientes sin datos de afección encefalopática se han obtenidos hallazgos muy similares pero menos marcados<sup>52,57</sup>. En cambio, otro autor<sup>53</sup> fue incapaz de comprobar estas alteraciones en tres pacientes con encefalopatía hepática crónica.

Es evidente que los resultados son preliminares y que se requiere un mejor conocimiento de la verdadera composición de las resonancias obtenidas y su relación con los trastornos del metabolismo cerebral observado en este tipo de pacientes y con otras técnicas como el SPECT, que pone de manifiesto una alteración en el consumo neuronal de glucosa y oxígeno y por tanto, del flujo cerebral. Las concentraciones de fosfocreatina y de ATP descienden en el sistema reticular ascendente durante la intoxicación por amonio en animales de experimentación.

La  $^1\text{H}$ -MRS cerebral en pacientes con encefalopatía hepática crónica presenta un pico de resonancia elevado del cociente entre Glutamina y Glutamato. La relación de este cociente con el nivel de Creatina fue de hasta cuatro veces mayor en los pacientes que en los controles. El pico de Glutamina/Glutamato se relaciona con el grado de función hepática y con el estadio de la encefalopatía. La prevalencia de estos datos en pacientes con cirrosis hepática con encefalopatía grado 0 es baja, entorno al

13%. En un estudio<sup>50</sup> sobre pacientes con encefalopatía hepática subclínica detectada por test psicométricos, se apreciaron alteraciones en la sustancia gris en el 66% de los casos, al mismo tiempo que la presencia de cantidades de Glutamina comparables con los valores de referencia del glutamato y descenso del Mioinositol.

En otros estudios se ha apreciado un descenso de la concentración intracelular de la Colina con respecto a los niveles de creatina, y estos datos se han correlacionado favorablemente con la función hepática y el grado de encefalopatía<sup>54,55,56</sup>.

Se han encontrado alteraciones aisladas de otros metabolitos como:

- \* Elevación de la concentración de lactato<sup>53</sup>, lo que refleja un aumento del metabolismo anaeróbico de la glucosa.

- \* Reducción del índice N-acetilaspártato / fosfocreatina<sup>55</sup>.

Todos estos resultados se basan en estudios iniciales y no han sido contrastados, observándose contradicciones entre los resultados emitidos por los diferentes autores. No obstante, a pesar de las discrepancias, los hallazgos de estos estudios parecen consensuar que la presencia de encefalopatía hepática se acompaña de una serie de alteraciones en las concentraciones intracelulares de diferentes metabolitos, secundarios al trastorno metabólico cerebral, y que estas pueden ser cuantificadas *in vivo*. Estas alteraciones son:

- \* Incremento de la concentración de Glutamina. Este resultado era esperado, ya que es una fuente metabólica para la eliminación del amonio cerebral y ya se había encontrado elevado en estudios anatomopatológicos de corteza cerebral de pacientes con cirrosis hepática que fallecían en coma hepático y en



concentraciones en líquido cefalorraquídeo de pacientes con encefalopatía hepática.

\* Descenso de la concentración de Mioinositol y de Colina. Estos hallazgos permanecen sin resolverse desde el punto de vista fisiopatológico de la encefalopatía hepática.

Estas alteraciones desaparecen tras el trasplante hepático<sup>55</sup>.

## V.- TOMOGRAFIA POR EMISIÓN DE FOTONES ÚNICOS (SPECT o SPET).

El SPECT consiste en administrar al paciente una dosis intravenosa de 250 MBq de Exametacina marcada con Tecnecio-99 y posteriormente captar la radioactividad cerebral emitida.

La Exametacina mide el flujo lipofílico cerebral, ya que atraviesa la barrera hematoencefálica y se deposita en las células cerebrales conjugada con el glutatión en 3 ó 4 minutos. La captación de Exametacina-Tc<sup>99</sup> se relaciona con el flujo cerebral regional, y este depende de la demanda local de glucosa de las neuronas.

Por tanto, el SPECT es un buen método para medir el flujo sanguíneo a nivel de las diferentes áreas cerebrales.

Las alteraciones encontradas en los diferentes test psicométricos ponen de manifiesto la afectación específica de ciertas zonas del sistema nervioso central, con indemnidad de otras. Se han realizado estudios de imagen como la Tomografía axial computarizada y la resonancia nuclear magnética intentando observar anomalías anatómicas en áreas cerebrales concretas, aportando los datos referidos en el apartado anterior. El SPECT intenta poner de manifiesto las posibles alteraciones del flujo sanguíneo regional cerebral en pacientes con encefalopatía hepática subclínica.

Son muy pocos los estudios realizados hasta la fecha utilizando esta técnica, debido sobre todo a su escasa accesibilidad y alto costo.

Se ha comunicado la existencia de alteraciones en la captación de Exametacina-Tc<sup>99</sup> en pacientes con cirrosis hepática y datos de encefalopatía hepática subclínica, comparado con controles sanos corregidos por edad y sexo.

Los ganglios basales de forma bilateral y simétrica, sobre

todo en su parte posterior y la corteza occipital inferior derecha, presentan un aumento de la captación del radiotrazador, y en cambio, en la cíngula anterior derecha existía una disminución de la captación<sup>58</sup>. Encontrando correlación entre los niveles de captación de Exametacina-Tc<sup>99</sup> y el tiempo empleado por los pacientes en la realización de una serie de test psicométricos como el test de clave de números del WAIS, el trailmaking test A y B, es el trailmaking test tipo A el que mejor se correlaciona con la captación de radioactividad en las diferentes áreas alteradas, los ganglios basales y la cíngula.

## VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA.

La mayoría de los elementos implicados en la patogenia de la encefalopatía hepática, se relacionan de una manera u otra con el grado de reserva funcional hepática. Cabe destacar que la amoniemia se encuentra más elevada en los pacientes con función deteriorada, así como el balance entre aminoácidos ramificados y aromáticos se encuentra también descendido. Esta relación entre la función hepática y los elementos patogénicos involucrados en la encefalopatía hepática es el motivo de esta reseña sobre los métodos de medición de la función hepática en la práctica clínica diaria.

Existen gran cantidad de factores pronósticos en la evolución natural de la cirrosis hepática. Se han realizado varios estudios<sup>59,60,61</sup> donde se analizan diferentes parámetros de anamnesis, bioquímicos, endoscópicos e incluso histológicos que pueden poner de manifiesto la verdadera situación de la función hepática en cada paciente y por ende sus posibilidades pronósticas. De estos estudios se extrajeron múltiples fórmulas para calcular la función hepática, siendo todos muy difíciles y engorrosos para su aplicación en la práctica clínica rutinaria.

El índice más aceptado por su sencillez, facilidad de manejo y su gran valor predictivo es la clasificación de Child con la posterior modificación de Pugh. Esta clasificación separa a los pacientes en tres estadios A, B y C.

Una vez clasificados los pacientes, se deben utilizar otros parámetros de función hepática que puedan poner de manifiesto pequeños cambios en cortos períodos de tiempo, lo que tiene especial interés en los candidatos a trasplante hepático.

Los métodos de valoración de la función hepática en la práctica clínica diaria:

- A) ESTADIO DE CHILD-PUGH.
- B) TEST DE LA LIDOCAINA.
- C) NIVELES DE PREALBÚMINA.
- D) LA ACTIVIDAD COLINESTERASA PLASMÁTICA

A) CLASIFICACIÓN DE CHILD-PUGH:

El índice pronóstico y de valoración de la función hepática más acreditado es la estadio de Child-Pugh<sup>62</sup>.

En cada paciente se han de estudiar los cinco parámetros, dando la puntuación correspondiente que oscilará entre 5 y 15 puntos. Según los puntos obtenidos se clasifican en tres estadios distintos:

- Estadio A: 5-6 puntos.
- Estadio B: 7-9 puntos.
- Estadio C: 10-15 puntos.

Parámetro	Un Punto	Dos puntos	Tres puntos
ALBÚMINA gr/l.....	>3.5	3.5 - 2.8	< 2.8
Act PROTROMBINA %..	> 50%	50% - 30%	< 30%
BILIRRUBINA TOTAL..	< 2	2 - 3	> 3
ASCITIS.....	NO	Tratable	Refractaria
E.H.....	NO	Grado I-II	Grado III-IV
E.H.: Encefalopatía hepática.			

## B) TEST DE LA LIDOCAINA.

La lidocaina es un fármaco antiarrítmico que posee una biodisponibilidad reducida debido a un elevado efecto de primer paso hepático. La lidocaina administrada por vía intravenosa es metabolizada y sufre el primer paso hepático. La N-desetilación oxidativa hepática por la vía del citocromo P-450 degrada la lidocaina a 3-hidroxilidocaina, 4-hidroxilidocaina, monoetilglicinxilidido (MEGX) y glicinxilidido (GX)<sup>63</sup>.

La vida media del MEGX es de aproximadamente 150 minutos después de la administración intravenosa. Agentes como el fenobarbital pueden inducir el sistema oxidativo múltiple y aumentar el metabolismo de la lidocaina. El alcohol no induce la vía de la lidocaina. El metabolismo de la lidocaina se ve afectado por otros fármacos que utilizan la misma vía metabólica, como la noradrenalina, glucagón, isoproterenol, fenobarbital y fenitoína. Existen dos interacciones especialmente importantes en pacientes con cirrosis hepática donde se utiliza este test para valorar la función hepática: Los betabloqueantes (Propranolol y Metoprolol) y la cimetidina. La cimetidina induce cambios en la actividad de la oxidasa. Los betabloqueantes pueden disminuir el aclaramiento de lidocaina del 47% al 31%.

El MEGX se puede medir<sup>64</sup> en plasma mediante la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o la cromatografía líquido-gas (GLC). En suero se realiza una extracción inicial mediante un alcalinización de la muestra y posteriormente con disolventes orgánicos se extrae la lidocaina y sus metabolitos. La fase acuosa es descartada y la fase orgánica es evaporada a sequedad, reconstituida con tampón ácido de fosfato e inyectada en el sistema cromatográfico. Se emplean columnas de fase inversa de

C18 y un sistema de detección ultravioleta fijado a 310 nm en la HPLC. En la GLC se ha utilizado la fotometría de llama, detectores de nitrógeno-fósforo y combinaciones de ambos.

El sistema TDx es un nuevo inmunoensayo de polarización fluorescente<sup>64</sup>, donde las reacciones cruzadas son inferiores al 1%. En los adultos sanos la media es de 70 ng/ml con un rango de 25 a 130 ng/ml.

El test de la lidocaina se ha utilizado principalmente para valorar el grado de función del hígado, inicialmente del donante y posteriormente también en el paciente cirrótico<sup>65,66</sup>. La determinación seriada de los niveles de MEGX tras la administración de lidocaina pone de manifiesto la evolución de la función hepática. Estos niveles se correlacionan bien con los niveles de albúmina, la bilirrubina y la actividad de protrombina. Valores de MEGX inferiores a 10 ng/ml se correlacionan con un mal pronóstico a corto plazo.

#### C) NIVELES DE PREALBÚMINA.

La prealbúmina es una molécula tetramérica de 55.000 daltons y cada subunidad está constituida de 127 aminoácidos. La prealbúmina es sintetizada exclusivamente en el hígado y está condicionada por el grado de función hepática y la disponibilidad de triptófano. Tiene una vida media de 1,9 días.

Las proteínas séricas de síntesis hepática como la colinesterasa, la albúmina o los factores de coagulación son un buen marcador de la función hepática<sup>67</sup>. Las dos primeras tienen una vida media larga, por lo que difícilmente reflejaran cambios bruscos de la función hepática. Los factores de coagulación, aunque mucho más sensibles, también pueden verse afectados por fenómenos extrahepáticos como el déficit de vitamina K.

Los niveles séricos bajos de prealbúmina se relacionan con las situaciones de disfunción hepática marcada. Se relaciona linealmente con la colinesterasa, albúmina y tiempo de protrombina.

#### D) ACTIVIDAD COLINESTERASA PLASMÁTICA.

La colinesterasa hidroliza los ésteres de colina. Es una enzima de síntesis hepática y disminuye al unísono con el deterioro de la función hepática, al igual que otras proteínas de síntesis hepática, sobre todo la albúmina. Niveles bajos de colinesterasa se han observado en pacientes con polimorfismo genético o durante el tratamiento con gran cantidad de fármacos<sup>68</sup>. El descenso brusco de los niveles de colinesterasa indica situación hepática de mal pronóstico.



## FISIOPATOLOGÍA DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA SUBCLÍNICA.

En la patogenia de la encefalopatía hepática se han involucrado una serie de sustancias que podrían actuar solas o de forma sinérgica causando disfunción cerebral y alteraciones estructurales o metabólicas que modifican la función neurotransmisora.

La toxina más importante es el amonio, actuado sola o de forma sinérgica con otros compuestos como los mercaptanos, los ácidos grasos de cadena corta o los fenoles. Más recientemente se ha observado un aumento en sangre de sustancias benzodiazepin-like, activas farmacológicamente, que alteran el equilibrio entre sustancias inhibitoras y excitadoras en el sistema nervioso central, aumentando el tono del complejo receptor GABA-A, potente neurotransmisor inhibitor.

Dada la existencia de dificultades para definir la encefalopatía hepática subclínica, son pocos los estudios encaminados a descubrir su fisiopatología.

Inicialmente, al ser un estadio de encefalopatía diferente al grado cero y uno de Parson-Smith, los elementos fisiopatológicos implicados en su desarrollo son los que previamente se han estudiado en la encefalopatía hepática clínica, aguda o crónica. El papel del amonio y del desbalance entre aminoácidos aromáticos y ramificados, han sido los elementos estudiados y en múltiples ocasiones como objetivos secundarios, que no primarios, de los trabajos. Por esto desglosamos las posibilidades fisiopatológicas de estos parámetros en la encefalopatía hepática subclínica, dejando de un lado aquellas que no se han estudiado previamente, ya que no han sido consolidadas en el campo de la encefalopatía hepática clínica.

## Papel del metabolismo del amonio.

El amonio es la toxina mejor caracterizada de las que pueden producir encefalopatía hepática<sup>69</sup>. Hace más de 50 años se comprobó como la administración de sales amónicas a pacientes con cirrosis hepática producía alteraciones neurológicas.

El tracto gastrointestinal es el lugar de mayor producción de amonio. Este es formado en la luz intestinal a partir de la urea obtenida de la degradación de amins, aminoácidos y purinas. En condiciones normales, es conducido hacia el hígado y metabolizado en el ciclo de la urea. Por otro lado, existe una síntesis importante de amonio en el intestino a partir de la degradación de la glutamina por la glutaminasa del enterocito.

En los pacientes con cirrosis hepática existen grandes colaterales portosistémicas que permiten que la sangre procedente del área esplácnica, rica en amonio, pase a la circulación sistémica evitando el metabolismo hepático. El deterioro de la función hepática conlleva una incapacidad de detoxificar el amonio a través del ciclo de la urea o a través de la síntesis de glutamina por acción de la glutamina sintetasa.

El amonio alcanza en grandes concentraciones la barrera hematoencefálica y produce daño cerebral por diferentes mecanismos:

- 1.- Interfiere el metabolismo energético cerebral.

El amonio cerebral estimula la glucolisis, inhibe el ciclo de los ácidos tricarbónicos y la ruta malato-aspartato. El ácido alfa-cetoglutarico es metabolizado hacia ácido glutámico y por acción de la glutamina sintetasa incorpora una molécula de amonio, se produce glutamina y queda interrumpido el ciclo aeróbico.

2.- Altera el transporte de aminoácidos a través de la barrera hematoencefálica.

El amonio intracerebral es detoxificado sintetizando glutamina a partir de glutamato. La concentración de glutamina aumenta en el líquido cefalorraquídeo. Un mecanismo de eliminación de la glutamina intracerebral es su intercambio activo con aminoácidos neutros (leucina, isoleucina, valina, tirosina, fenilalanina y triptófano) a través de la barrera hematoencefálica, lo que conlleva un aumento de aminoácidos neutros intracerebrales, así como un aumento del transporte de triptófano hacia el cerebro<sup>70</sup>.

El glutamato es un aminoácido con una actividad neuroexcitadora muy potente que sólo es metabólicamente activo cuando se encuentra dentro de las neuronas. En las células gliales o astrocitos, se utiliza para la síntesis de glutamina y por tanto para la detoxificación del amonio; la hiperamoniemia conlleva una deplección del glutamato metabólicamente activo o neuronal<sup>71</sup>.

3.- El amonio puede per se modificar la neurotransmisión inhibiendo la formación del potencial de acción excitador y del potencial postsináptico inhibitor<sup>72</sup>.

La teoría de la neurotoxicidad del amonio tiene diferentes elementos a favor:

a) El 90% de los pacientes con encefalopatía hepática presentan niveles altos de amonio en sangre.

b) La hiperamoniemia origina disfunción cerebral tanto en animales de experimentación como en personas con alteraciones del ciclo de la urea.

c) En líquido cefalorraquídeo se encuentran cifras altas de

glutamina, ruta de detoxificación cerebral del amonio. Los niveles de glutamina en líquido cefalorraquídeo se correlaciona con el grado de encefalopatía.

d) Situaciones que aumentan la producción de amonio intestinal (Dieta rica en carnes, hemorragia digestiva, estreñimiento, etc.) son factores desencadenantes de la encefalopatía hepática.

e) Los tratamientos encaminados a descender los niveles de amonio en sangre son efectivos en el tratamiento de la encefalopatía hepática. Sustancias inhibidoras de la actividad ureasa como el ácido nicotínico-hidroxiámico, también mejoran los síntomas de la encefalopatía, bloqueando únicamente la producción de amonio.

Y en contra:

a) El 10% de los pacientes con encefalopatía hepática no muestran niveles elevados de amonio en sangre, así como muchos pacientes que presentan niveles altos de amonio en sangre no tienen datos de encefalopatía hepática.

b) Los niveles de amonio no se correlacionan con el grado de encefalopatía. En animales de experimentación, las dosis requeridas para producir encefalopatía son muy superiores a las determinaciones encontradas en pacientes con hepatopatía y encefalopatía hepática.

Los estudios del papel del amonio en la encefalopatía hepática subclínica son escasos y la mayoría de ellos únicamente determinan si existe o no correlación lineal de Pearson entre los niveles de amoniemia venosa en ayunas y los resultados obtenidos mediante los diferentes métodos psicométricos o técnicas neurofisiológicas en el diagnóstico de la EHS.

La relación entre los niveles de amonio y el test de

conexión numérica es diferente según diversos estudios. Zeegen<sup>11</sup> en su estudio inicial en pacientes con cirrosis hepática sometidos a derivación portosistémica, no encontró relación entre los niveles de amonio y el tiempo empleado en la ejecución del trailmaking test tipo A.

En cambio Rikkers<sup>12</sup>, estudió el estado del metabolismo nitrogenado en pacientes con cirrosis hepática sometidos a derivación portosistémica y estudiados para detectar EHS. Se realizó una batería de test psicométricos y se determinó la amoniemia, la capacidad máxima de síntesis de urea y un test de tolerancia al amonio, detectando relación entre el test de Williams, el TMT B y el tiempo de reacción a la luz y al sonido con los niveles de amonio en plasma. La capacidad máxima de síntesis de urea se relacionó con otros cinco test (Test cancelling A, la clave de números, y el tiempo de reacción a la luz y al sonido). El test de tolerancia al amonio no se relacionó con ninguno de los test psicométricos utilizados en el diagnóstico de la encefalopatía hepática subclínica.

#### **Papel de las neurotoxinas sinérgicas.**

Los ácidos grasos de cadena corta, los fenoles y los mercaptanos son sustancias que se acumulan en sangre y mantienen una actividad sinérgica con el amonio en el desarrollo de la encefalopatía hepática<sup>73</sup>.

El metanetiol, etanetiol y dimetilsulfuro, los mercaptanos, son derivados sulfurados del metabolismo de la metionina que pueden ser medidos en el aliento y a los que se les ha responsabilizado del fetor hepático. Son sustancias muy difíciles de cuantificar en plasma.

Los mercaptanos se han encontrado elevados en pacientes con

encefalopatía hepática y pueden potenciar la inhibición de la actividad ATPasa y la detoxificación del amonio inhibiendo el ciclo de la urea.

Los ácidos grasos de cadena corta administrados junto con mercaptanos y amonio producen en ratas normales un patrón de potenciales evocados visuales idénticos a los registrados en ratas con encefalopatía.

Los radicales fenólicos libres son compuestos lipofílicos neurotóxicos derivados de los aminoácidos aromáticos y se encuentran también elevados en sangre y líquido cefalorraquídeo de los pacientes con encefalopatía hepática. La neurotoxicidad de estos agentes es debida a su capacidad de inhibir la cadena respiratorias mitocondrial interfiriendo la actividad de varias enzimas.

No se ha estudiado el papel de estas sustancias en la patogenia de la encefalopatía hepática subclínica.

#### **Papel de los falsos neurotransmisores.**

Se ha postulado que en pacientes con disfunción hepática existe una deplección en la concentración cerebral de neurotransmisores verdaderos como la dopamina y la noradrenalina y un aumento de los falsos neurotransmisores como la octopamina, y feniletanolamina. Estas alteraciones conllevan un aumento de la inhibición neuronal y un descenso de la excitabilidad.

En situaciones de hiperamoniemia la síntesis cerebral de glutamina está aumentada. El transporte de glutamina a través de la barrera hematoencefálica hacia el exterior del cerebro conlleva un intercambio con aminoácidos neutros. La concentración en plasma de los aminoácidos aromáticos como el triptófano, la tirosina y la fenilalanina es mayor que la de los

aminoácidos aromáticos (valina, isoleucina y leucina) debido a un aumento del catabolismo muscular y/o a un defecto de desaminación hepática<sup>74</sup>. El transporte de los aminoácidos aromáticos a través de la barrera hematoencefálica y su concentración intracerebral están aumentados, por lo que se pueden sintetizar falsos neurotransmisores como la octopamina y la feniletanolamina, que compiten con las catecolaminas y la dopamina, neurotransmisores habituales<sup>75</sup>.

Estos fenómenos se correlacionan más con el grado de función del hígado que con la existencia o no de encefalopatía hepática<sup>76</sup>. Un elemento en contra de esta teoría patogénica se basa en que la octopamina inyectada en el cerebro de animales de experimentación no produce encefalopatía hepática, a dosis habituales.

Se ha postulado también que la neurotransmisión dopaminérgica se encuentra alterada. En cambio, los ensayos terapéuticos controlados con agonistas como la L-dopa o la bromocriptina no han conseguido resultados positivos<sup>77</sup>.

El aumento del flujo de triptófano hacia el cerebro puede originar un exceso de serotonina, un neurotransmisor inhibitorio. La serotonina regula en la sustancia reticular la reacción del despertar cortical, por lo que puede ser importante en el mantenimiento de la conciencia y en la regulación del ritmo vigilia-sueño. El ácido 5-hidroxi-indolacético, metabolito de la serotonina, se encuentra elevado de 3-4 veces en el cerebro de pacientes con encefalopatía hepática. Estudios recientes en animales de experimentación con encefalopatía hepática a los que se les han administrado agonistas o antagonistas de la serotonina, ponen de manifiesto que el papel del tono serotoninérgico es de escasa relevancia en la patogenia de la

encefalopatía hepática inducida por fallo hepático fulminante en ratas tras la administración de tioacetamida.

El balance entre aminoácidos ramificados y aromáticos (AAR/AAA) suele estar descendido en los pacientes con disfunción hepática. En un grupo de pacientes con cirrosis hepática no sometidos a derivación portosistémica<sup>13</sup>, se encontraron alteraciones en el patrón de aminoácidos plasmáticos:

- \* El 79% presentaban descenso de los aminoácidos ramificados.

- \* El 98% mostraban disminución del cociente AAR/AAA.

- \* El 37% tenían el triptófano plasmático elevado.

- \* El cociente entre triptófano y aminoácidos neutros (TRP/AAN) se encontraba elevado en el 22% de los pacientes.

Se observó correlación entre el trailmaking test y el índice TRP/AAN y con los niveles de triptófano libre, pero no se correlacionó con el balance AAR/AAA.

Shiota<sup>21</sup> estudió pacientes con cirrosis hepática, distribuyéndolos en tres grupos: pacientes sin EHS, pacientes con EHS y TMT normal y pacientes con EHS y TMT alterado (definió EHS como aquellos pacientes que habían padecido algún episodio de encefalopatía hepática antes del estudio), y encontró niveles descendidos de AAR/AAA en todos los grupos, aunque en orden decreciente. Los pacientes con AAR/AAA más bajo tendían a mostrar un mayor alargamiento del TCN, aunque no de forma significativa.



## Papel de la carnitina en la encefalopatía hepática subclínica.

La carnitina es un amonio cuaternario (alfa-trimetilamino beta-hidroxibutirato). Existen dos formas de Carnitina: la levógira L-Carnitina, que es la única activa al tener afinidad por los receptores enzimáticos carnitin-dependientes presentes en la membrana interna de las mitocondrias, y La forma dextrógira D-Carnitina, que no tiene afinidad por estos receptores debido a la posición isomérica de los radicales (OH y H) del carbono asimétrico. La forma racémica (D-L-Carnitina) tiene una afinidad mucho menor por los receptores mitocondriales, ya que al ser solamente activa la forma L de la molécula D-L-Carnitina, la afinidad por los receptores queda interferida por la forma dextrógira. Administrada individualmente, es de utilidad práctica para la formación de los sistemas carnitin aciltransferasas y carnitin aciltranslocasa.

En plasma, la carnitina se encuentra de forma libre (sin grupo acilo) o esterificada. De acuerdo con la solubilidad ácida, las acilcarnitinas se dividen en acilcarnitinas de cadena corta (si los átomos de carbono son inferiores a diez) y acilcarnitinas de cadena larga si son más de 10. La relación entre las dos formas de carnitinas en plasma reflejan la actividad aciladora hepática del Coenzima A.

En el hombre, la última enzima encargada de la síntesis de la carnitina es la Gammabutirobetaina-hidroxilasa, que se encuentra presente en el riñón, el hígado y en pequeños acúmulos en el cerebro; por ende, es en estos órganos donde se produce la síntesis endógena de carnitina, siendo de los tres el hígado el más importante. La biosíntesis de la carnitina depende en última



carnitina en diferentes grupos de enfermos mostraban niveles muy diferentes. Entre ellos estudió únicamente a 7 pacientes con cirrosis hepática, que mostraron unos niveles dentro de la normalidad. Una disminución de los niveles plasmáticos de carnitina se observó en pacientes con diversas patologías como la miotonía congénita, desnutrición ( Anorexia, algún caso de malabsorción, Enfermedad de Crohn) y en pacientes con insuficiencia renal terminal en hemodiálisis, sobre todo durante ella. En cambio, encontró niveles normales en pacientes con colitis ulcerosa, cirrosis hepática, cardiomiopatías y Diabetes Mellitus. Fijó en 43,1 micromoles por mililitro el límite inferior de la normalidad.

Rudman<sup>79</sup> comunicó la detección de hipocarnitinemia en 14 de 36 pacientes con cirrosis hepática alcohólica, siendo normal en los restantes 22 pacientes. Los principales factores involucrados en el descenso de los niveles de carnitina son:

1.- La anorexia que acompaña a toda hepatopatía evolucionada. Esta condiciona una disminución de la ingesta, tanto de carnitina exógena como de los precursores aminoacídicos de esta, la lisina y la metionina. Esto se agrava tras la imposición de una dieta pobre en proteínas como profilaxis de la encefalopatía hepática.

2.- Se ha demostrado un déficit de utilización de los precursores de la carnitina por parte de los pacientes con hepatopatía avanzada, por disminución de la actividad de la enzima gammabutirobetaina hidroxilasa hepática, que mantiene una actividad cercana al 10% de los controles sanos.

Por otro lado, Fuller y Hoppel<sup>80</sup> estudiaron 20 pacientes con cirrosis hepática alcohólica y 30 controles sanos. Encontraron 11 pacientes con niveles normales, 8 con hipercarnitinemia y 1

con descenso de los niveles de carnitina. Los pacientes con cirrosis hepática alcohólica tienden a tener niveles de carnitina normales o elevados.

Comparando los resultados entre pacientes con cirrosis hepática alcohólica y controles:

	CIRROSIS ALCOHOL(n=20)	CONTROLES SANOS (n=30)
CARNITINA TOTAL.....	73.1	46.1
CARNITINA LIBRE.....	47.0	36.7
ACILCARNITINA C. CORTA..	17.9	5.7
ACILCARNITINA C. LARGA...	8.2	3.7

UNIDAD: Micromoles/L.

Por lo que se aprecia que la cirrosis hepática alcohólica es una situación de hipercarnitinemia, no relacionándose con el estado nutricional.

Alonso de la Peña<sup>81</sup>, en 16 pacientes con cirrosis hepática diagnosticada por biopsia y en 31 diagnosticados de forma clínico-biológica, encuentra elevación de los niveles de carnitina plasmática en 31 (65,9%), normales en 12 (25,5%) y descendidos en 4 (8,5%). Además, la carnitina está mucho más elevada en los cirróticos que en casos de hepatopatía alcohólica no cirrótica. El método espectrofotométrico de detección de la carnitina utilizado por Alonso de la Peña y Rudman son similares, a diferencia del usado por Fuller y Cooper que es un radioinmunoensayo, no obstante los resultados son bien dispares independientemente del método de detección usado. Los altos niveles de carnitina en sangre no se explican de una forma clara habiéndose implicado en ellos:

- 1.- Disminución del aclaramiento renal de carnitina.

2.- Liberación de carnitina al torrente sanguíneo desde los tejidos patológicos afectados.

3.- Existe una similitud metabólica entre la cirrosis hepática y el ayuno prolongado, con elevación de los niveles de glucagón y aumento de la cetogénesis a expensas del aumento de la betaoxidación de los ácidos grasos como fuente de energía sustituidora de la glucosa. Para ello, se requieren niveles mayores de carnitina, cofactor necesario en el transporte de los ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana interna de la mitocondria hacia la matriz, donde tendrá lugar la betaoxidación. Sin embargo, los niveles de insulina en los pacientes con cirrosis, a diferencia del ayuno, se encuentran normales o elevados, lo que antagonizaría la capacidad del glucagón de disminuir los niveles de carnitina plasmática libre.

Amodio<sup>82</sup> estudió la carnitina total, libre y sus ésteres en 41 pacientes con cirrosis hepática y en 16 controles sanos, comunicando:

a) Los pacientes con cirrosis hepática presentan niveles más altos de carnitina total, carnitina esterificada, acilcarnitina de cadena larga y acetilcarnitina.

b) No se relaciona con el estado nutricional de los pacientes, a excepción de una correlación directa entre los niveles de acilcarnitina de cadena larga y el pliegue tricípital. Los niveles de albúmina se relaciona inversamente con los de acetilcarnitina.

c) Los niveles de carnitina y sus fracciones son independientes de la etiología de la cirrosis y del consumo de alcohol.

d) No se relacionan los niveles de carnitina con el grado de Child-Pugh.

e) Los niveles de gammaglutamiltransferasa se correlacionan directamente con la acetilcarnitina, así como la fosfatasa alcalina con la carnitina total esterificada.

f) No se ha observado relación entre la carnitina y la función renal.

La carnitina no difiere entre grupos de cirróticos y grupos controles sanos. No interviene en el mecanismo de producción de la esteatosis hepática<sup>83</sup>.

#### Metabolismo de la carnitina e hiperamonemia.

Los niveles elevados de amonio en sangre y cerebro se asocian con la aparición de alteraciones neurológicas. Los mecanismos por los cuales el amonio altera la función cerebral no están claramente establecidos, habiéndose barajado como posibles:

1.- Alteración del metabolismo energético cerebral.

2.- Alteración de la neurotransmisión mediante la disminución de la concentración intracerebral de glutamato, aminoácido excitador neurotransmisor.

3.- Efecto tóxico directo sobre el impulso eléctrico, inhibiendo la generación tanto del potencial excitador como del potencial postsináptico inhibitorio.

La administración de carnitina previene la toxicidad del amonio, favorece su eliminación como urea y glutamina, y también disminuye la peroxidación de los lípidos.

En los pacientes con hepatopatía crónica se han observado algunas alteraciones morfológicas celulares que habían sido descritas en otros síndromes hiperamoniémicos<sup>1</sup>: aparición de astrocitos de Alzheimer tipo II, de mayor tamaño por acumulación de lípidos y glucógeno, y cambios degenerativos en neuronas y fibras de mielina en la cortical, núcleo lenticular, cerebelo,

putamen y globus palidus<sup>84</sup>.

En experimentos animales se ha observado que la administración intraperitoneal de carnitina previa a una dosis letal de acetato amónico, disminuye la mortalidad y la intensidad de los síntomas derivados de la toxicidad del amonio.

Los mecanismos de acción de la carnitina en este sentido son:

1.- Rápida estabilización de los niveles de amonio en sangre y cerebro, debido inicialmente a un aumento de la síntesis de glutamato y glutamina en el músculo, y más tarde, a un incremento de la síntesis de urea (como mecanismo de eliminación del amonio).

2.- Mejorando el potencial redox en la mitocondria cerebral. Teóricamente, esto puede conseguirse introduciendo sustratos reducidos a través de una vía diferente a la malato-aspartato; para ello, los mejores candidatos son los ácidos grasos que después de su betaoxidación, paso metabólico dependiente de carnitina, producen radicales reducidos, acetil-Coenzima A y finalmente ATP. Al mantener los niveles de glutamato, no se produce el descenso de los equivalentes reducidos en el interior de la mitocondria.

3.- Manteniendo un adecuado nivel del metabolismo energético cerebral, en base al aumento de la síntesis de glutamato y de glutamina por una vía no ATPdependiente.

Estudios realizados en situación de hiperamoniemia mantenida han demostrado alteraciones en el metabolismo de la carnitina, con marcado descenso del nivel de carnitina libre, acetilcarnitina y acilcarnitina en hígado y músculo e incremento de acetilcarnitina en cerebro. Ello se traduce en una acumulación de lípidos y aumento de la peroxidación de los

mismos, debido a la interacción con radicales libres producidos por la propia célula incluso en condiciones normales. Los productos de la peroxidación producen efectos citotóxicos bien conocidos<sup>85</sup>. Por otro lado el glutatión intracelular juega un papel muy importante en la eliminación de los radicales libres peróxidos. En los estados hiperamoniémicos también se ha observado un descenso de los niveles de glutatión, lo que favorecería la acumulación de radicales. Los radicales peróxidos podrían ser los responsables del daño funcional y estructural observado en los orgánulos citoplásmicos celulares en estas condiciones, así como del descenso del potencial de membrana mitocondrial.

#### **Papel del zinc en la encefalopatía hepática subclínica.**

El zinc es un cofactor necesario de múltiples enzimas e interviene en la síntesis de proteínas y de ADN<sup>86</sup>. Los pacientes con cirrosis hepática muestran niveles descendidos de zinc en plasma, suero, leucocitos y en hígado, debido básicamente al aumento de la excreción urinaria<sup>87</sup>. Este aumento de la excreción urinaria se debe a un aumento del flujo glomerular y a un desbalance aminoacídico, que hace que aumenten las concentraciones plasmáticas de aminoácidos que captan zinc. El hígado es el órgano encargado de metabolizar el Zinc; al existir cortocircuitos portosistémicos, el metal elude el metabolismo hepático y es excretado por la orina. El deterioro funcional de los hepatocitos conlleva pues una disminución de la capacidad de captar el zinc.

En los pacientes con enfermedad hepática avanzada, el déficit de este metal se ha relacionado con la pérdida de vello corporal, hipogonadismo y disminución de la agudeza del olfato.



El zinc se ha relacionado con la encefalopatía hepática en base a una serie de datos:

A) En un grupo de 28 pacientes con encefalopatía se encontró relación entre sus niveles y el % de actividad theta en el EEG.

B) La deficiencia de zinc produce alteraciones neurológicas similares a la encefalopatía y los suplementos en la dieta mejoran los síntomas de encefalopatía hepática. En cambio, otros estudios no han relacionado el déficit de zinc con los datos de encefalopatía<sup>88</sup>.

C) En 109 pacientes con encefalopatía hepática<sup>89</sup>, los que mostraban un estadio de coma presentaban cifras inferiores de zinc.

Los mecanismos fisiopatológicos por los que se involucra el zinc en el desarrollo de la encefalopatía hepática son principalmente dos:

1) El amonio captado por el hígado es metabolizado por una enzima dependiente del zinc, la ornitin-transcarbamilasa, en el ciclo de la urea. Por ello, su déficit aumenta los niveles circulantes de amonio. Los niveles del metal suelen ser inversamente proporcionales a los de amonio plasmático; así mismo, la aportación de suplementos de zinc aumenta la eliminación de amonio de la circulación<sup>90</sup>.

2) El zinc *per se* puede interferir la neurotransmisión<sup>91,92</sup> a tres niveles:

2.1.- A nivel celular, es un oligoelemento importante para la síntesis de proteínas y del ADN.

2.2.- La conductancia electrofisiológica de la membrana celular depende de las concentraciones de zinc.

2.3.- El zinc intracerebral se localiza en los botones

axonales de algunos subgrupos de neuronas que se concentran en el neocórtex y en el hipocampo. Protagoniza un antagonismo postsináptico de la neurotransmisión gabaérgica y glutamatérgica. Este efecto puede ser especialmente importante al ser el zinc un oligoelemento capaz de bloquear la muerte celular inducida por el aumento de la concentración de glutamato. Durante la despolarización, en estudios *in vitro*, se aprecia captación y liberación del zinc.

## TRATAMIENTO DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA SUBCLÍNICA

El diagnóstico y reconocimiento de esta entidad aún no están consensuado. Los ensayos terapéuticos son muy escasos, habiéndose utilizado algunas de las sustancias o regímenes usados habitualmente en el tratamiento de la encefalopatía hepática establecida, como la restricción de ingesta proteínica en la dieta, los aportes de aminoácidos ramificados o el tratamiento con disacaridos no absorbibles como la lactulosa o el lactitol. En todos los estudios se ha valorado el efecto del tratamiento sobre los métodos (test psicométricos) utilizados en el diagnóstico de esta entidad, sin valorar su efecto sobre los principales problemas que plantea la encefalopatía hepática subclínica, como el aumento del riesgo de accidentes de circulación y en tareas laborales peligrosas, o la aparición de episodios de encefalopatía hepática aguda.

Un grupo de 8 pacientes<sup>93</sup> con EHS, tras ser sometidos a una derivación portosistémica, fueron tratados con idéntica cantidad de proteínas vegetales o animales en un estudio cruzado durante cinco períodos de una semana. Los diferentes períodos de dieta no se asociaron con cambios en el estado mental, trailmaking test, salvo por la aparición de un cierto efecto aprendizaje. La frecuencia de ondas en el EEG computarizado fue mayor durante el tratamiento con proteínas vegetales que con proteínas animales, de forma significativa; no se detectaron modificaciones en el metabolismo nitrogenado (aminoácidos, amonio, etc). Rikkers<sup>12</sup> trató a cinco pacientes con alteración del metabolismo del amonio mediante restricción proteínica y encontró reducción de las concentraciones de amonio.

Egberts<sup>94</sup> realizó un estudio en 22 pacientes a doble ciego, aleatorizado y cruzado, a los que administró aminoácidos

ramificados por vía oral o un placebo de caseína durante una semana. Encontró que el amonio plasmático desciende durante el tratamiento con AAR, así como una mejoría en el tiempo de ejecución del TCN y en el rendimiento en otros test psicométricos como la clave de números, la línea quebrada o el tiempo de reacción al ruido.

Un grupo de 32 pacientes<sup>95</sup>, sin datos de encefalopatía hepática, fueron estudiados mediante test psicométricos para detectar encefalopatía hepática subclínica y posteriormente se dividieron en dos grupos para recibir tratamiento con lactulosa o sucrosa. La lactulosa consiguió mejorar el rendimiento (entre un 11% y un 20%) en los cinco test usados en el diagnóstico (test de Reitan A, Reitan B, Test de velocidad de escribir palabras, test de velocidad de escribir números y la clave de números), sin que se apreciaran cambios en el grupo tratado con sucrosa. En cambio, no se encontró respuesta en la conducta social de los individuos y aparecieron efectos indeseables como flatulencia, diarreas, dolor abdominal.

Dados los efectos indeseables de la lactulosa, se ensayó el tratamiento con otro disacárido no absorbible, el lactitol.

En cuarenta y cuatro pacientes<sup>96</sup>, tratados de forma cruzada con lactitol y lactulosa, se valoró la respuesta mediante test psicométricos "manuales", test psicométricos computarizados y EEG. El registro de EEG no se modificó con ninguna de las terapias. Los test psicométricos mejoraron de forma evidente en los dos grupos. Los pacientes no manifestaron preferencia por un disacárido u otro.

Shomerus<sup>23</sup> realizó TCN y test de la línea en 771 pacientes, detectando EHS en el 71,5% (551). Todos ellos recibieron durante dos meses tratamiento convencional con lactulosa, mejorando el

resultado en los test psicométricos un 88% de los pacientes. Al final del estudio, sólo el 30% de todos los cirróticos mostraban ejecuciones de las pruebas psicométricas compatibles con EHS. En ningún momento se controló el efecto aprendizaje.

**HIPÓTESIS DE TRABAJO  
Y OBJETIVOS**

El reconocimiento de la encefalopatía hepática subclínica es de gran importancia, debido a su frecuencia y morbilidad. Su diagnóstico se ha realiza habitualmente mediante test psicométricos, a los que se han añadido, no sin cierta controversia, los potenciales evocados. La importancia de su detección radica en que estas alteraciones pueden aumentar el riesgo de sufrir accidentes mientras se conducen automóviles o se realizan tareas peligrosas, así como en el hecho de que podría constituir una etapa previa en el desarrollo de episodios de encefalopatía hepática clínica.

Nuestra hipótesis consiste en demostrar que las alteraciones de los potenciales evocados y del test de conexión numérica detectadas en los pacientes con cirrosis hepática, ponen de manifiesto la existencia de una encefalopatía hepática subclínica, que estas alteraciones han de ser interpretadas como complementarias, así como si suponen un riesgo de desarrollo de encefalopatía hepática clínica. Los estudios publicados al respecto muestran resultados discordantes y difíciles de analizar por ser dispares en los planteamientos metodológicos (selección de pacientes y grupo control, fijación del dintel de normalidad en X+2ds ó X+2,5ds ó X+3ds), como en la interpretación de los resultados, ya que comparan los resultados obtenidas por las diferentes técnicas de forma excluyente y no complementarias. Además, no se han realizado estudios con seguimiento de los pacientes a medio o largo plazo, para valorar la aparición de episodios de encefalopatía hepática, el seguimiento máximo se sitúa entre 6 meses y un año.

Para ello, los pacientes que desarrollen encefalopatía hepática durante el seguimiento, serán considerados como portadores de una encefalopatía hepática subclínica previa. Al

mismo tiempo, pretendemos relacionar estas alteraciones con los elementos fisiopatológicos involucrados en la encefalopatía hepática, lo que validaría su significado patológico y apoyaría la necesidad de instaurar un tratamiento preventivo. La encefalopatía hepática espontánea es una indicación de trasplante hepático aceptada por todos. Por tanto, estas técnicas diagnósticas permitirían estratificar a los pacientes en distintos lugares respecto al riesgo de desarrollar encefalopatía hepática clínica y por ende de la necesidad de un trasplante hepático ulterior. Igualmente, intentamos definir un parámetro o conjunto de ellos, que conformen el criterio diagnóstico de encefalopatía hepática subclínica, que hasta ahora no ha sido definido por la disparidad de los métodos y resultados de los estudios realizados. Así mismo, analizaremos la relación existente entre la alteración de los parámetros diagnósticos de encefalopatía hepática subclínica y los elementos fisiopatológicos conocidos y la función hepática.

Los objetivos de este trabajo son:

1.- Estudiar el tiempo de ejecución del test de conexión numérica y los potenciales evocados auditivos y visuales en un grupo control sano, para comparar con los pacientes con cirrosis hepática.

2.- Valorar la frecuencia de alteraciones en los test psicométricos y estudios neurofisiológicos en pacientes con cirrosis hepática compensada y sin datos clínicos de encefalopatía hepática.



3.- Analizar la influencia de la etiología alcohólica de la cirrosis y de la existencia de varices esofágicas en la aparición de los trastornos neuropsicológicos observados en la encefalopatía hepática subclínica.

4.- Relación del grado de función hepática medido mediante estadio de Child-Pugh, colinesterasa, test de la lidocaina y niveles de prealbumina en las alteraciones encontradas en el TCN, PEA y PEV.

5.- Realizar un seguimiento prolongado de los casos, analizar la frecuencia de aparición de encefalopatía hepática y valorar la sensibilidad y especificidad de las alteraciones de cada una de las pruebas.

6.- Definir los parámetros o conjunto de ellos que configuran el criterio diagnóstico de la encefalopatía hepática subclínica.

7.- Establecer la relación de los parámetros fisiopatológicos de la encefalopatía hepática con:

7.1.- Alteración de las técnicas diagnósticas (TCN, PEV y PEA).

7.2.- Aparición de encefalopatía hepática en el seguimiento.

7.3.- Criterios diagnósticos de encefalopatía hepática subclínica.

Los elementos estudiados son:

a) Metabolismo del amoníaco, mediante la medición de la amoniemia, carnitina, zinc, glutamina, glutámico y asparagina y ácido láctico.

b) Falsos neurotransmisores: balance AAR/AAA; niveles de triptófano; adrenalina, dopamina y noradrenalina; taurina, glicina, treonina, serina, hidroxiprolina, prolina, ornitina, lisina, alanina, histidina, arginina, metionina y cistina.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

## PACIENTES:

### A) CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Se estudian 63 pacientes consecutivos diagnosticados en nuestro servicio de cirrosis hepática.

Se excluyen todos aquellos pacientes que presenten cualquiera de los siguientes datos:

- 1.- Cualquier dato de encefalopatía hepática clínica.
- 2.- Alteración en la exploración neurológica.
- 3.- Enfermedades sistémicas tales como Diabetes Mellitus, insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal.
- 4.- Consumo previo de benzodiazepinas.
- 5.- Datos de alcoholismo activo.
- 6.- Pacientes sometidos a derivación portosistémica, tanto cirróticos como aquellos con hipertensión portal de etiología no cirrótica.

Todos los pacientes fueron diagnosticados de cirrosis hepática por criterios clínico-biológicos y/o Laparoscopia-biopsia. Los pacientes que presentan defectos de refracción han de corregir su agudeza visual mediante lentes. En caso de estar realizando tratamiento con lactulosa o lactitol este fue interrumpido durante un mes, tratando el estreñimiento con parafina oral. Ningún paciente realizaba tratamiento con betabloqueantes como terapia de la hipertensión portal.

### B) DATOS DE ANAMNESIS:

A cada paciente se le realiza anamnesis completa, incluyendo la valoración del nivel de estudios que dependerá de los años de escolarización, o en su defecto, del tipo de tarea laboral que realice (manual o intelectual):

\* Nivel I: menos de ocho años de estudios.

\* Nivel II: más de ocho años de estudios o menos de ellos pero con trabajo intelectual (auxiliar de oficina, cajero, etc).

Se investiga el consumo diario de alcohol en gramos y los años de duración del hábito.

Se recoge de forma minuciosa la existencia de antecedentes de algún episodio de encefalopatía hepática, sus probables factores desencadenantes y el tratamiento realizado.

#### C) EXPLORACIÓN CLÍNICA:

Se realiza a todos los pacientes una exploración clínica general y una exploración neurológica minuciosa.

#### D) PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

Mediante endoscopia oral se identifica la existencia o no de varices esófago-gástricas. Estas se detectaron en 30/63 pacientes (47%). En 15/63 pacientes (23.8%) se había realizado esclerosis de varices esofágicas de forma reglada por episodio de hemorragia por varices esofágicas. En todos ellos se consiguió la erradicación de estas.

Se realiza ecografía abdominal para despistaje de hepatocarcinoma y valorar la existencia o no de pequeñas cantidades de ascitis libre.

## E) MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA SUBCLÍNICA.

### PACIENTES:

Durante la entrevista se realiza un test de conexión numérica (Editado por laboratorios Duphar, ltd.), y en período no superior a 10 días se le practica estudio de potenciales evocados auditivos y visuales.

#### Test de conexión numérica:

Cada paciente es sometido a esta prueba, con una primera demostración donde se le explica al paciente el proceso a seguir sobre un test diseñado a tal efecto. Consta de 25 círculos numerados distribuidos al azar en una hoja de papel que el paciente debe unir correlativamente con un lápiz sin cometer errores en el menor tiempo posible. Después de aclaradas las dudas, se comienza con el primer test, poniendo en marcha el cronómetro y midiendo el tiempo en segundos. En todo momento se vigila la correcta actuación del paciente, controlando y rectificando los errores al instante, sin parar el cronómetro.

Se contabiliza el tiempo medio empleado en completar los cuatro test de los que consta la prueba.

Los pacientes se dividen en grupos según la edad (mayor o menor de 50 años) y el nivel de instrucción, creándose cuatro diferentes.

En el grupo de personas sanas control se han realizado las mismas divisiones, con el objeto de encontrar el valor de referencia del test de conexión numérica para cada grupo, teniendo en cuenta todas las variables detalladas en la literatura y en nuestras experiencias previas.

Se considera diagnóstico de encefalopatía hepática subclínica un test de conexión numérica superior a dos desviaciones estándar del tiempo medio empleado por su grupo

control corregido por la edad y el nivel de instrucción.

#### Potenciales evocados visuales:

En una habitación silenciosa y en penumbra, con el paciente sentado a un metro y cincuenta centímetros de una pantalla de monitor, se realiza primero el potencial evocado visual de ambos ojos y posteriormente, ocluyendo alternativamente cada ojo, se recoge la respuesta monocular. La estimulación se realiza mediante un aparato de televisión, en cuya pantalla se imprime un tablero de damas blanco y negro reversible, con cuadros de 1,5 por 1,5 grados. El ángulo visual es de 15 por 20 grados y el contraste constante del 98%. El número de estímulos es de 100 con una frecuencia de 1,9 Hz por segundo. El tiempo de análisis es de 300 milisegundos. La ganancia de 10 microvoltios y los filtros están situados entre 1 y 125 Hz. La recepción se realiza por medio de electrodos cutáneos, situados a nivel del scalp (modelo C E-1-315) con un diámetro de 0.3 mm y una longitud de 15 mm y unida a un cable de un metro de longitud por medio de un racord rígido conectado al aparato mediante una clavija. La resistencia del aparato se sitúa por debajo de 5 Khom. Los electrodos se sitúan en la región occipital en la línea media a nivel de Oz y la referencia en la porción frontal media Fz, según el sistema internacional 10-20 de electroencefalografía.

En cada paciente se obtienen tres registros en torno a los 100 milisegundos, el registro del ojo derecho, el del ojo izquierdo y el de ambos ojos.

No encontramos diferencias significativas entre ambos ojos, por lo que optamos por utilizar como onda p100 de cada paciente la más retrasada de estas tres, así como en los controles.

Se considera alterada la latencia de la onda cuando supera

en 3 desviaciones estándar el registro del grupo control sano, corregido por la edad.

#### Potenciales evocados auditivos:

Se medirán con el paciente en decúbito supino, en la misma habitación, con los ojos cerrados, estimulando ambos oídos alternativamente y enmascarando el oído no estimulado con un ruido de 65 Db nhl. La recepción se realiza mediante un electrodo situado en el vértex, con referencia a los lóbulos de la oreja A1-A2.

Se analizan las latencias I-III, I-V y III-V de los potenciales evocados auditivos.

Todos los pacientes presentan dos registros de cada onda y por tanto dos latencias entre ondas, las del oído derecho y las del izquierdo. También en este caso se ha utilizado para valorar la existencia de encefalopatía hepática subclínica la latencia entre ondas más larga, tanto en pacientes como en controles.

Realizamos el estudio considerando como datos patológicos aquellos valores que superen la media de los controles más 3 desviaciones estándar.

#### GRUPO CONTROL:

Un grupo de 140 personas sin antecedentes personales de interés y sin ningún dato de hepatopatía ni otra patología sistémica se utilizan como grupo control sano.

En el mismo laboratorio de neurofisiología, realizados por el mismo explorador, estudiamos los potenciales evocados auditivos en 46 personas sanas y los registros de potenciales evocados visuales en 51 personas.

Realizamos 86 test de conexión numérica en personas sanas de ambos sexos, diferentes edades y nivel de instrucción. Los



controles que realizan el test de conexión numérica se dividen en cuatro subgrupos, en función de la edad -menor o mayor de 50 años- y del nivel de instrucción -nivel I o nivel II- según los años de estudios.

Denominamos a los diferentes subgrupos con la combinación de los signos:

"A": Edad menor de 51 años.

"B": Edad mayor de 50 años.

"1": Nivel de instrucción I.

"2": Nivel de instrucción II.

Grupo A1: Edad menor de 51 años y nivel I. N=23

Grupo A2: Edad menor de 51 años y nivel II. N=24

Grupo B1: Edad mayor de 50 años y nivel I. N=28

Grupo B2: Edad mayor de 50 años y nivel II. N=11

Cada persona realiza de forma consecutiva los cuatro subtipos del test de conexión numérica I, II, III y IV, utilizándose como tiempo de realización de la prueba la media aritmética de los tiempos empleados en cada test.

Los restantes estudios aplicados no requirieron grupo control por ser estudios de rutina en nuestro laboratorio, contando con el rango de normalidad de cada parámetro.

#### E) DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS.

El día siguiente a la entrevista, tras 12 horas de ayuno y en estado de reposo de 60 minutos, se realizan las extracciones de sangre venosa periférica, preferentemente en la vena antecubital y de forma no traumática para estudiar:

- a) Hemograma: Hemoglobina, plaquetas.
- b) Glucemia para descartar diabetes mellitus.
- c) Urea, creatinina, sodio y potasio para valorar la función renal.
- d) Pruebas de función hepática: GOT, GPT, fosfatasa alcalina, GGT, colinesterasa, bilirrubina total y directa.
- e) Estudio de coagulación: Tiempo de protrombina.
- f) Electroforesis de proteínas séricas para determinar albúmina y gammaglobulinas.

#### F) VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA.

Para valorar la función hepática hemos utilizado cuatro técnicas: el grado de Child-pugh como básica y de referencia, los niveles de colinesterasa plasmática, el test de la lidocaína y los niveles de prealbúmina.

##### F.1.- CLASIFICACIÓN DE CHILD-PUGH:

Los pacientes se estadifican según los niveles de albúmina, bilirrubina total y actividad de protrombina, así como por la existencia o no de ascitis y de encefalopatía hepática. Usando la puntuación de Child-Pugh descrita en la introducción, los pacientes con 5-6 puntos pertenecen estadio A, entre 7 y 9 puntos al estadio B y entre 10 y 15 puntos al estadio C de Child-Pugh.

Todos nuestros pacientes pertenecen a los estadios A o B de Child-Pugh, en un 81% y 19% respectivamente.

## F.2.- TEST DE LA LIDOCAÍNA.

Previamente a la infusión de la lidocaína se toma una muestra de sangre del paciente (tiempo 0). Posteriormente y tras pesar al paciente, se administra una cantidad subterapéutica de 1 mg/Kg de peso por vía intravenosa durante un minuto y se obtienen muestras de suero exactamente a los 15 minutos. Se dejan coagular las muestras y se separa el suero mediante centrifugación. Ambas muestras son analizadas con los reactivos de MEGX utilizando el sistema Tdx.

La curva de calibración tiene un rango de 0 a 250 ng/ml, que es el rango óptimo para la dosis de lidocaína empleada en el test.

El resultado será la diferencia entre el MEGX a los 15 minutos y en tiempo 0, y se expresará en ng/ml.

Los pacientes se clasificaran según el resultado en un grupo con función hepática deteriorada, manifestada por un nivel de MEGX inferior a 10 ng/ml, y otro con función hepática aceptable si los niveles son superiores a 10 ng/ml.

## F.3.- NIVELES DE PREALBUMINA.

Los niveles séricos de prealbúmina se determinan mediante un método de nefelometría. Se toma la muestra de plasma del paciente y se le administra un preparado de anticuerpos antiprealbúmina, lo que formará complejos antígeno-anticuerpo medibles mediante un autoanalizador de proteínas Array-Protein-System de Beeckman.

Los niveles de normalidad en sujetos sanos oscilan entre 23 y 33 mg/dl en ayunas.

## F.4.- NIVELES DE COLINESTERASA.

Se determinan los niveles en sangre mediante espectrofotometría cinética, utilizando como substrato el

butiril-tio-colina.

El rango de normalidad se ubica entre 3.600 y 9000 U/l.

G) DETERMINACIÓN PARÁMETROS RELACIONADOS CON LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA:

a) AMONIEMIA:

Para determinar los niveles plasmáticos de amonio se utiliza el AMMONIA TEST KIT II. Este sistema genera un resultado rápido, fiable y seguro en muy corto espacio de tiempo.

Cuando una muestra de sangre se aplica sobre la capa de difusión, el tampón alcalino (borato) impregnado en dicha capa se disuelve. El ión amonio ( $\text{NH}_4^+$ ) se gasifica en medio alcalino y pasa a través de los poros de una membrana semipermeable, alcanzando la capa indicadora donde se localiza el verde de bromocresol, causando un cambio de color. El grado de color desarrollado es proporcional a la concentración del gas amonio producido; el amonio en sangre se determina cuantitativamente midiendo el color con el aparato AMMONIA CHECKER II.

La capa de difusión contiene 42,6 mg de ácido bórico y 18,7 mg de hidróxido de sodio. La capa indicadora de color contiene 4,0 mg de verde de bromocresol.

Los resultados se consideran normales por debajo de 75 micromoles/litro.

b) LACTACIDEMIA.

El ácido láctico es medido en plasma mediante un método enzimático UV de Boehringer Mannheim, tras extracción sin compresor sobre fluoruro de EDTA<sup>97</sup>.

Los valores normales están entre 0,60 y 2,44 mmol/l.

### c) CARNITINEMIA.

La carnitina libre se mide mediante un método enzimático UV de Boehringer Mannheim.

La L-carnitina es acetilada a acetyl CoA en presencia de la enzima carnitina acetyl transferasa (CAT). El CoA resultante es acetilado de nuevo a acetyl CoA en presencia de ATP y acetato, catalizado por la enzima acetyl CoA sintetasa. El resultado es la formación de AMP y pirofosfato inorgánico. Un ATP con la ayuda de la mioquinasa y una molécula de AMP forman dos moléculas de ADP. Estas dos moléculas junto a otras dos de fosfoeneolpirúvico, sirven de sustrato a la piruvato quinasa para la síntesis de dos piruvatos y dos moléculas de ATP. El piruvato es reducido a lactato por medio de la NADH en presencia de LDH. El acúmulo de NADH consumido durante la reacción es la mitad de la concentración de carnitina; conociendo la concentración de NADH podemos calcular fácilmente la concentración de L-carnitina, lo que constituye el fundamento de la técnica.

Los niveles normales se consideran  $43,1 \pm 8,9$  micromoles/l.

d) CATECOLAMINAS: NORADRENALINA, ADRENALINA Y DOPAMINA.

Se realiza un aislamiento previo mediante cromatografía de adsorción en columnas de alumina. Una vez aisladas, se utiliza un equipo de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) Kontron con detector electroquímico para medir las concentraciones plasmáticas<sup>98</sup>.

Los valores normales son:

Norepinefrina entre 100 y 600 pg/ml.

Adrenalina 10-80 pg/ml.

Dopamina de 10-150 pg/ml.

e) PATRÓN DE AMINOÁCIDOS PLASMÁTICOS (AMINOACIDEMIA).

Se utiliza un autoanalizador BECKMAN (sistema 6300), provisto de una columna de 0.4 x 10 cms de resina de intercambio iónico y una serie de tres tampones de citrato de Litio a pH creciente de 3.0, 3.6 y 4.0. La temperatura oscila entre 37°C y 78°C durante los 120 minutos que dura el análisis. El tiempo total de realización del proceso es de 135 minutos, constando de los períodos de elusión, regeneración y lavado de la columna. El autoanalizador separa los aminoácidos mediante un fotómetro automático de lectura a dos longitudes de ondas diferentes de 570 y 440 nm.

Toda la información es enviada a un ordenador que, mediante el programa "System Gold", registra los tiempos de elusión y las áreas de los picos, calculando las concentraciones de los diferentes aminoácidos analizados.

Los niveles normales de aminoácidos en plasma en nuestro laboratorio son en mg/dl:

TAURINA	0.34-2.10	ASPARTATO	0.10-0.40
OH-PROLINA	0.00-0.55	TREONINA	0.77-2.20
SERINA	0.68-2.03	ASPARAGINA	0.40-0.91
GLUTÁMICO	0.21-2.82	GLUTAMINA	5.78-10.38
PROLINA	1.17-3.86	GLICINA	0.90-4016
ALANINA	1.87-5.88	VALINA	1.87-5.88
CISTINA	0.40-1.40	METIONINA	0.09-0.60
ISOLEUCINA	0.48-1.28	LEUCINA	0.98-2.29
TIROSINA	0.40-1.57	FENILALANINA	0.61-1.45
TRIPTÓFANO	0.51 1.49	ORNITINA	0.40-1.40
LISINA	1.21-3.47	HISTIDINA	0.50-1.66
ARGININA	0.37-2.40		

f) DETERMINACIÓN DE ZINC EN SANGRE.-

La espectrofotometría de llama se utiliza para reducir los iones metálicos a átomos metálicos libres. Algunos átomos absorben energía de la llama, son excitados y al volver a su estado natural emiten una radiación. La longitud de onda de esta radiación es constante para cada metal y la intensidad de la emisión de la longitud de onda se correlaciona con la concentración del metal en la muestra.

La determinación se realiza usando un espectrofotómetro de llama PERKIN ELMER 1100B. Este espectrofotómetro utiliza como patrón una solución de 500 mg de zinc diluidos en CLH a la proporción 1:1. Diluyendo esta solución con agua destilada se consiguen los límites de la curva de calibración: límite inferior 100,0 microgr/ml y límite superior 200,0 microgr/ml. La longitud de onda de la lámpara de zinc es de 213,9 nm. La llama usa aire-acetileno-óxido nitroso. Las muestras son diluidas en agua deionizada en una proporción 1:5. El análisis se realiza con preparados estándar de glicerol que muestran una viscosidad similar a la de la dilución<sup>99</sup>.

Los niveles normales oscilan entre 50 y 120 microgr/ml.

## MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Los datos se incluyeron en un archivo del programa DbaseIV.

El programa RSIGMA se utilizó para calcular la recta de regresión de Pearson, test de t-student, test de Mann-Whitney, cálculo del error estándar y del intervalo de confianza de cada parámetro y estudio de Kolmogorov-Smirnov para distribución normal. Para el estudio de Chi-cuadrado o exacto de Fisher se utilizó el programa EPINFO versión 5.0.

Las técnicas diagnósticas de EHS (TCN, PEA y PEV), estudiadas en controles y pacientes, se relacionan con la edad mediante coeficiente de regresión de Pearson, y mediante el test de la t-student, según la distribución normal de la muestra, con las variables cualitativas sexo y nivel de estudios.

Comparamos los resultados obtenidos en cada prueba diagnóstica en el grupo control y de pacientes mediante test de la t-student.

Valoramos el papel de la etiología de la cirrosis, los datos de hipertensión portal y la función hepática según la clasificación de Child-Pugh, en el resultado obtenido por cada una de las pruebas diagnósticas, utilizando a su vez el test de la t-student. Los niveles de colinesterasa, MEGX y prealbúmina se compararon mediante la recta de regresión de Pearson.

Utilizando como regla de oro en el diagnóstico de encefalopatía hepática subclínica la aparición de un episodio de encefalopatía hepática aguda durante el seguimiento, hemos calculado la curva de rendimiento diagnóstico de cada una de las técnicas diagnósticas empleadas, y de sus posibles combinaciones, en tres puntos de cortes diferentes ( $X+2DS$ ;  $X+2.5 DS$  y  $X+3 DS$ ), así como la combinación del  $TCN+2DS$  con los



PEV+3DS o los PEA+3DS. Esta curva de rendimiento diagnóstico representa en el eje de ordenadas la sensibilidad de cada una de las combinaciones diagnósticas, y en el abscisas uno menos la especificidad. Al unir los puntos de cada una de las combinaciones aparecerá una curva; ésta debe situarse por encima y a la izquierda de la bisectriz para superar el rendimiento del azar. El punto más próximo al ángulo superior izquierdo (sensibilidad y especificidad igual a 1), será el criterio diagnóstico óptimo entre los comparados.

Mediante test de la Chi-cuadrado o el exacto de Fisher comparamos las variables cualitativas (Estadio de Child-Pugh, alteración o no del TCN, PEA, PEV, alcoholismo, hipertensión portal) con la aparición o no de encefalopatía hepática durante el seguimiento.

Usamos t-student o test de Mann-Whitney, según distribución normal o no de las variables cuantitativas (amonio, carnitina, láctico, patrón de aminoácidos plasmáticos, dopamina, adrenalina y noradrenalina), para compararlas con la alteración del TCN, PEV y PEA, la aparición de encefalopatía hepática en el seguimiento y con los pacientes que presentan criterio diagnóstico de encefalopatía hepática subclínica.

Consideramos que existen diferencias estadísticamente significativas cuando la probabilidad es inferior a 0.05.

Las variables cuantitativas con distribución normal se representan como la media  $\pm$  el intervalo de confianza al 95%. En caso de distribución no normal se representará la mediana, el percentil 25 y percentil 75.

## **RESULTADOS**

El grupo control se compone de 86 personas sanas a las que se les realiza el modelo de test de conexión numérica (TCN) diseñado por Conn y editado por Duphar ltd. De ellas tienen nivel de instrucción I: 51 personas y nivel de instrucción II: 35 personas. Hombres: 46 y Mujeres: 40. Menores de 50 años: 47 personas y mayores de 50 años: 39 personas.

La edad media  $\pm$  desviación estándar ( $X \pm DS$ ) es de  $47.5 \pm 11.05$  años, entre 23 y 71 años con un rango de 48 y un intervalo de confianza (IC) al 95% entre 45,2 y 49,8.

El tiempo medio empleado en nuestro grupo control para la realización del test de conexión numérica es de  $46.70 \pm 23.94$  segundos, rango de 110, entre 14 y 124 segundos y con un intervalo de confianza al 95% de 41.64 a 51.76 segundos.

El tiempo de ejecución del test de conexión numérica aumenta con la edad. En la Figura 1 se observa una nube de puntos, según edad y tiempo empleado en la realización del TCN y la recta de regresión lineal resultante. La tendencia es significativa ( $p < 0.01$ ), explicando el 37% de los sucesos, con un coeficiente de correlación de  $r = 0.61$ .

La recta aproximada se ajusta a la siguiente fórmula:

$$\text{TCN (seg)} = 1.325 * \text{EDAD} - 16.25$$

Por grupos de edad el tiempo de ejecución del TCN se eleva entre cada grupo y el siguiente, como se refleja en la figura 2.

El coeficiente de correlación varía entre los diferentes intervalos de edad, de forma que en los dos grupos inferiores a 55 años oscila entre  $r=0.58$  y  $r=0.56$  y en el grupo de más de 55 años, desciende de forma manifiesta hasta  $r=0.36$ , como podemos observar en la Tabla I.

El tiempo de realización de la prueba muestra diferencias significativas entre ambos sexos:

- Mujeres:  $56.32 \pm 26.03$  seg (intervalo de confianza 48.25 - 64.4 seg)

- Hombres:  $38.34 \pm 18.48$  seg (intervalo de confianza 32.9 - 43.7 seg).

El análisis estratificado entre el test de conexión numérica, el sexo, la edad y el nivel de instrucción, demuestra que las diferencias por sexos desaparecen, manteniéndose las ligadas al nivel de instrucción y a los grupos de edad. Al dividir nuestros pacientes por grupos de edad, las diferencias por sexos persisten en los controles menores de 50 años y desaparecen en los mayores de 50 años. Al desglosar el grupo de pacientes menores de 50 años en los dos diferentes niveles de instrucción las diferencias por sexos pierden significación estadística como se aprecia en la tabla II.

El grupo control con nivel de instrucción I, muestra un alargamiento significativo del TCN respecto al nivel de instrucción II. Las diferencias por nivel de estudios se mantienen al comparar los grupos divididos por edad o por sexo. (grupo control en la figura 6)

En la figura 2 se representa el TCN en ordenadas y los diferentes grupos de edad y nivel de instrucción en abscisa, apreciándose diferencias significativas en el tiempo de ejecución del TCN entre ellos.

Dividimos los controles en cuatro grupos según la edad y el nivel de instrucción:

A1: EDAD<51 NIVEL I.      A2: EDAD<51 NIVEL II  
B1: EDAD>50 NIVEL II.      B2: EDAD>50 NIVEL II

La tabla III representa el tiempo medio de ejecución del test en cada grupo, su desviación estándar y el intervalo de confianza al 95%, así como el número de personas integrantes de cada grupo.

Para comparar el TCN entre nuestros pacientes, debemos corregirlo por edad y nivel de instrucción. Se calcula un factor de corrección entre los subgrupos controles, asignando la unidad al subgrupo A2, que realizó la prueba en menor tiempo : 51.8 seg (Tiempo medio más 2 desviaciones estándar ( $X \pm 2DS$ )) y lo dividimos por  $X \pm 2DS$  de cada subgrupo. El factor de corrección de cada grupo se expone en la tabla III. El tiempo máximo considerado normal para cada grupo de edad y nivel de instrucción es el siguiente: A1: 79.2 seg; A2: 51.2 seg; B1: 117.1 seg; B2: 65.7 seg.

El registro de la onda p100 de los potenciales evocados visuales (PEV) se obtuvo en 51 controles sanos, con edades comprendidas entre los 22 y los 68 años. Edad media de 42.84 años

con una desviación estándar (DS) de 12.43 años, rango de 35 años. Intervalo de confianza de 39.43 a 46.25 años.

La latencia media de la onda p100 en los controles es de  $101.45 \pm 7.40$  mseg con un intervalo de confianza al 95% de 99.42 a 103.49 mseg.

Los controles divididos en dos grupos de edad (mayores y menores de 50 años) muestran diferencias significativas ( $p < 0.005$ ) con un intervalo de confianza al 95%: 97.29 - 101.76 mseg para los menores de 50 años y 104.2 - 110.06 mseg para los mayores de 50 años. La figura 3 representa el tiempo medio y el intervalo de confianza de la onda p100 en los controles por grupos de edad.

La recta de regresión lineal entre la edad y la onda p100 aporta un coeficiente de correlación de  $r = 0.42$  ( $p < 0.05$ ) y un coeficiente de determinación de  $r^2 = 0.17$  por lo que no existe un buen ajuste entre ambos parámetros.

La latencia de la onda p100 se mantiene estable hasta los 55 años, en torno a los 100 milisegundos, y a partir de esta edad comienza a alargarse lentamente, como se puede observar en la figura 3.

La onda p100 no muestra diferencias significativas entre sexos, la latencia es mayor en los varones, aproximadamente unos 3 mseg de media, como se observa en la tabla IV, donde se muestra la media, desviación estándar e intervalo de confianza de la onda p100 en cada grupo de sexo.

La media más 3 desviaciones estándar de cada uno de los grupos de edad creados se considera como el dintel de alargamiento de la onda p100 por encima del cual el registro es patológico.

En los controles menores de 50 años el nivel máximo de normalidad se sitúa en 120.6 mseg y en los mayores de 50 años en 123.5 mseg.

Los potenciales evocados auditivos (PEA) se estudiaron en un grupo control de 46 personas sanas con una edad media de 47.87 años de 31 a 68 años, rango de 37 años y un intervalo de confianza al 95% de 43.58 a 52.17 años.

Las latencias I-III, III-V y I-V no difieren entre sexos ni entre grupos de edad como se observa en las tablas V, VI y VII. La figura 4 demuestra la escasa variación de las latencias con el paso de los años, conformando una recta paralela al eje de abscisas, siendo muy similar en la tercera y sexta décadas de la vida. Las tablas expresan la latencia media, la desviación estándar y el intervalo de confianza de cada grupo de edad y sexo.

Por ello el grupo control no ha de ser corregido por ninguna variable.

En la Tabla VIII se describe el tiempo medio de cada latencia de los PEA, su desviación estándar, el intervalo de confianza y el límite máximo de normalidad ( $X \pm 3DS$ ) de cada una de las latencias.

La edad media de nuestros pacientes es de 52,9 años, con una desviación estándar de 10.9 años y un intervalo de confianza al 95% de 50.19 a 55.6 años. Mujeres son 21 (33,3%) y 42 varones (66,6%). Muestran un nivel de estudios I: 34 pacientes (53,9%) y Nivel II: 29 casos (46,03%).

El test de conexión numérica se encuentra alargado en los pacientes respecto al grupo control. Los controles realizaron la prueba en 45,4 seg con una desviación estándar de 24.01 seg y los pacientes emplearon 69.35 seg con una desviación estándar de 33.23 seg ( $p < 0.001$ ).

La influencia de la edad en el rendimiento en la realización del TCN es menor en el grupo de pacientes que en los controles, en la recta de regresión del grupo de pacientes TCN/edad se obtiene una  $r=0.33$  y en el grupo control una  $r=0.61$ .

La figura 5 muestra el resultado del TCN en cirróticos según la edad, el sexo y el nivel de instrucción. Los pacientes con cirrosis hepática no muestran diferencias significativas en el tiempo de ejecución del TCN al dividirlos en grupos de edad ni por sexo. En cambio si mantienen diferencias significativas, al igual que los controles, entre los dos niveles de instrucción.

La Figura 6 representa la media y el intervalo de confianza al 95% del tiempo de realización del TCN en los distintos grupos de edad y estudios tanto en controles como en pacientes. El test de conexión numérica se encuentra alargado en los pacientes en todos los grupos respecto a los controles, excepto en el de



mayores de 50 años y nivel de estudios II, no obstante, este subgrupo (B2) tiene muy pocos elementos (13 pacientes y 12 controles) y las diferencias absolutas son amplias.

La onda p100 está alargada de forma significativa en los pacientes respecto al grupo control ( $p < 0.001$ ), tanto en los pacientes menores de 50 años como en los mayores, figura 7.

Los pacientes cirróticos no muestran diferencias en la latencia de la onda p100 entre los grupos de edad ni de sexo.

La figura 8 representa la  $X \pm 3DS$  de las latencias I-III, III-V y I-V en controles y pacientes, muestra un alargamiento significativo de las tres latencias en el grupo de pacientes con respecto a los controles.

El test de conexión numérica se encuentra alterado en el 27% de nuestros pacientes (17 casos). Los potenciales evocados visuales en un 23% (15 casos) y los potenciales evocados auditivos en un 31.7% (20 casos).

Los pacientes que tienen alterados los potenciales evocados auditivos: 17 tienen alargada la latencia I-V (9 casos la latencia I-V exclusivamente, 5 casos las latencias III-V y I-V y 3 casos las I-III y I-V), 7 la latencia I-III y 4 la latencia III-V. La latencia I-III sola en 1 caso y la III-V en 2.

Las alteraciones se distribuyen:

En 23 pacientes (36.5%) todas las pruebas son normales.

El 63.5% de los pacientes (40 casos) muestran alguna prueba alterada. En 30 pacientes (47,6%) se aprecia una única prueba alterada. 8 pacientes (12.7%) tienen alterados dos test de forma conjunta. En 2 pacientes (3%) las tres pruebas aparecen alteradas al mismo tiempo.

En la figura 9 se aprecia detalladamente las alteraciones de las diferentes pruebas.

Las tablas IX y X recogen los datos de función hepática de los pacientes (transaminasas, GGT, albúmina, bilirrubina total y actividad de protrombina, colinesterasa, test de la lidocaina y prealbúmina). La función hepática media se encuentra claramente conservada. Se muestra el resultado medio, la desviación estándar y el intervalo de confianza.

Los pacientes en estadio A de Child-Pugh son el 81% del total y el 69% de estos aportan cinco puntos.

La tabla XI muestra los datos de función renal, glucemia basal y recuento de plaquetas y hemoglobina de nuestros pacientes.

La tabla XII y XIII representa los niveles medios, la desviación estándar y el intervalo de confianza al 95% de los aminoácidos plasmáticos, aminoácidos neutros, triptófano, cociente triptófano aminoácidos neutros y balance aminoácidos ramificados / aromáticos.

La tabla XIV expone los resultados de la carnitinemia, amoniemia, lactacidemia y niveles plasmáticos de zinc en los pacientes con cirrosis hepática, así como su desviación estándar e intervalo de confianza al 95%.

La tabla XV muestra las determinaciones de dopamina, adrenalina y noradrenalina en plasma, desviación estándar e intervalo de confianza al 95%.

En la tabla XVI se expresa el tanto por ciento de pacientes que han mostrado alterado (descendido o elevado) o normal cada una de las determinaciones realizadas. Del nivel de aminoácidos aromáticos y ramificados destaca que el 68% de los pacientes presentan niveles de tirosina elevados y el 49% muestran niveles bajos de valina.

La distribución etiológica de la cirrosis hepática de los pacientes queda representada en la figura 10.

Los pacientes con cirrosis alcohólica presentan un retraso significativo en las latencias III-V y I-V de los potenciales evocados auditivos, tanto respecto a los cirróticos no alcohólicos como a los controles sanos, como se observa en la figura 11, donde se representa la latencia media y el intervalo de confianza al 95% de cada una de las latencias en controles y en pacientes con o sin cirrosis alcohólica.

La tabla XVII muestra la relación de cada prueba diagnóstica y la etiología alcohólica o no de la cirrosis; la mayoría de los

pacientes con alteración en los PEA (70%) tienen una cirrosis alcohólica y sólo el 30% de los que tienen los PEA normales son alcohólicos. Odds ratio: 5.21. Intervalo de confianza de Cornfield al 95% entre 1.42 y 19.97. En cambio no se encuentra relación entre la alteración del TCN y PEV y la etiología alcohólica, tabla XVIII.

El 47% de los cirróticos tienen varices esofágicas (30/63).

No encontramos diferencias significativas en el TCN, PEA ni en los PEV entre pacientes con y sin datos de hipertensión portal y comunicaciones portosistémicas, valoradas mediante la existencia o no de varices esofágicas, tabla XIX.

La correlación que existe entre los métodos de valoración de la función hepática (colinesterasa, prealbúmina y test de la lidocaina (MEGX)) es excelente, muestra un coeficiente de correlación de 0.84, con un coeficiente de determinación de  $r^2=0.72$ , acercándose a la siguiente recta de regresión:

$$\text{PREALBUMINA} = 4.06 + 0.16 \times \text{MEGX} + 0.00106 \times \text{COLINESTERASA}$$

En la Tabla XX se observa la diferencia que existe en el tiempo de realización del TCN entre los pacientes en los estadios A o B de Child-pugh. No alcanza significación estadística aunque la probabilidad es menor de 0.1, en cambio los potenciales evocados auditivos y visuales no muestran diferencias en sus latencias según el estadio de Child-Pugh, ni con ninguno de los otros parámetros de función hepática empleados.

En la figura 12 se muestra la recta de regresión entre los niveles de prealbúmina y el tiempo de ejecución del TCN de cada paciente, encontrando una tendencia significativa ( $r=0,40$ ;  $p<0,05$ ), a pesar de la escasez de datos.

La correlación del TCN con el test de la lidocaina ( $r=-0.26$ ) y la colinesterasa plasmática ( $r=-0.21$ ) no muestran significación estadística, aunque alcanzan una probabilidad inferior a 0.1.

El grupo de pacientes con alteración del TCN no muestra diferencias significativas en la edad, ni sexo ni el nivel de estudios con los que aportan una prueba normal. La edad media del grupo de pacientes con TCN normal es de 52.8 años con un intervalo de confianza al 95% de 49.8 a 55.8 años y en el grupo alterado de 53.1 años y un intervalo de confianza de 47.5 a 58.5 años. Diez de 42 varones muestran alteración en el tiempo de ejecución del TCN, así como 7 de 21 mujeres. En el nivel de estudios I, 9 de 34 pacientes tienen alterado el TCN y 8 de 29 pacientes con nivel de estudios II.

Los niveles plasmáticos de amonio están elevados en los pacientes con TCN alterado, aunque no de forma significativa, también se detectan cifras descendidas de zinc en los pacientes con el tiempo de ejecución del TCN alargado, como se aprecia en la tabla XXI.

No encontramos diferencias entre el balance plasmático de aminoácidos aromáticos y ramificados y el tiempo empleado en el TCN. Los datos aparecen reflejados en la tabla XXII, mostrando

los niveles medios, la desviación estándar y el intervalo de confianza al 95%.

Los niveles plasmáticos de valina son más bajos, con significación estadística, en los pacientes que muestran alterado el test de conexión numérica, figura 13.

En los pacientes con TCN alterado los niveles de glutamina se encuentran descendidos, figura 14.

No hay diferencias en los niveles de la dopamina, adrenalina y noradrenalina y la alteración o no del TCN.

Los niveles de carnitina plasmática están descendidos, de forma significativa en los pacientes con TCN alterado, figura 15.

La alteración de los potenciales evocados visuales no se correlacionan con ninguno de los parámetros analizados, la amoniemia plasmática, carnitinemia, lactacidemia, aminos, zinc ni patrón de aminoácidos plasmáticos.

Los potenciales evocados auditivos tampoco se correlacionan con ningún parámetro analizado.

El tiempo medio de seguimiento ha sido de 2.44 años con un intervalo de confianza de la media entre 2.22 y 2.66 años. El rango es de 3.17, oscilando entre 1.3 y 4.47 años.

En la figura 16 se representa una curva actuarial de aparición de la encefalopatía hepática durante el seguimiento. Al final del estudio el 17,6% (11 de 63) de los pacientes había presentado un episodio de encefalopatía hepática en el seguimiento y un 30.9% (19 de 63) durante todo el estudio (8 únicamente antes del estudio, 4 antes y durante el estudio y 7 presentaron su primer episodio durante el seguimiento). La aparición de encefalopatía hepática clínica se debió a sobredosificación de diuréticos en un caso, estreñimiento en 3 casos, peritonitis bacteriana espontánea en tres casos, hemorragia digestiva por varices esofágicas en dos casos y aparición de forma espontánea en dos casos.

El tiempo medio de aparición de encefalopatía es de 14 meses, entre 4 y 41 meses. El episodio de encefalopatía hepática aconteció en los seis primeros meses de seguimiento en 1 paciente, entre seis y doce meses en 6 pacientes, entre uno y dos años de seguimiento en 2 pacientes, entre dos y tres años en 1 caso y más allá de los tres años en 1 caso.

En la figura 17 se ha diseñado una curva de rendimiento diagnóstico, representando la sensibilidad en ordenadas y 1-especificidad en abscisa de cada uno de los procedimientos diagnósticos: TCN, PEV y PEA, así como sus cuatro posibles combinaciones; TCN + PEA; TCN + PEV; PEA + PEV y TCN + PEV +PEA, en tres puntos de corte diferentes; la media más 2, más 2.5 y más 3 desviaciones estándar.

Del grupo de pacientes se excluyen aquellos que habían padecido un episodio de encefalopatía hepática antes de iniciar

el estudio y no durante el seguimiento posterior, con el fin de evitar el efecto de confusión que podrían tener los registros de estos pacientes. De esta forma se analizan los resultados de un grupo de 55 pacientes; 44 casos que no ha padecido encefalopatía hepática en ningún momento con otro grupo de 11 pacientes que han sufrido un episodio de encefalopatía hepática aguda en el seguimiento de nuestro trabajo.

Para calcular la especificidad y la sensibilidad diagnóstica de cada prueba o combinación, hemos utilizado como regla de oro de criterio diagnóstico de encefalopatía hepática la existencia de al menos un episodio de encefalopatía hepática clínica durante el seguimiento.

La técnica diagnóstica que obtiene el mejor resultado (punto más próximo al ángulo superior izquierdo) es la combinación del TCN + 2 DS con los PEA + 3 DS que alcanzan una sensibilidad del 73% y una especificidad del 65%. La combinación de las tres pruebas utilizadas TCN, PEA y PEV más 3 DS alcanza también una buena sensibilidad y especificidad, del 73% y 58% respectivamente.

El rendimiento diagnóstico de las técnicas por separado es pobre como se observa en la tabla XXIII.

El TCN se encuentra alargado en los pacientes que desarrollan encefalopatía hepática en el seguimiento, aunque no de forma significativa como se aprecia en la figura 18. Los PEA y PEV no presentan cambios entre los dos grupos de pacientes con y sin encefalopatía hepática en el seguimiento, figuras 19 y 20.

La tabla XXIV muestra la relación entre la existencia o no



de alteración en TCN, PEA o PEV y la aparición de encefalopatía hepática en el seguimiento.

Los niveles plasmáticos de glutamina están descendidos, de forma significativa, en los pacientes que desarrollan encefalopatía hepática durante el estudio, figura 21.

El balance de aminoácidos ramificados y aromáticos está también descendido significativamente en los pacientes que sufren un episodio de encefalopatía en el seguimiento, figura 22.

La amoniemia venosa plasmática en ayunas se encuentra muy elevada en los casos que presentan encefalopatía hepática durante el seguimiento, alcanzando significación estadística a pesar de la gran dispersión de los datos, figura 23.

El zinc está depleccionado en los pacientes que desarrollan encefalopatía, alcanzando significación estadística a pesar de ser una muestra de reducido tamaño (27 pacientes sin E.H y 5 con E.H.), figura 24.

Los pacientes con cirrosis alcohólica no tienen más posibilidades de desarrollar encefalopatía que los de otra etiología. El 10% (3/30) de los pacientes con cirrosis no alcohólica frente al 32% de los alcohólicos. Chi cuadrado corregida de Yates = 3.04 ( $p=NS(<0.1)$ ), tabla XXV.

Los pacientes con datos de hipertensión portal no presentan mayor frecuencia de encefalopatía durante el estudio, tabla XXVI.

Existe una fuerte relación entre el estadio de Child-Pugh y la aparición de encefalopatía hepática en el seguimiento; mostrando una Odds ratio de 12.00. El 12.5% de los pacientes en estadio A de Child-Pugh tienen un episodio de encefalopatía hepática clínica durante el estudio, mientras que esto ocurre en el 60% de los que están en estadio B. Al desglosar el estadio de Child-Pugh en puntos encontramos que en los pacientes con 5 puntos aparece encefalopatía en el 6.6%, en los que tienen 6 puntos en el 30%, en los que tienen 7 puntos en el 50% y en los de 8 puntos en un 62.5%, figura 25.

Los niveles de MEGX y de colinesterasa plasmática están también descendidos, como datos de disfunción hepática, en los pacientes que desarrollan encefalopatía en el seguimiento, expuesto en las figuras 26 y 27.

La tabla XXVII pone de manifiesto la relación entre la posibilidad de desarrollar encefalopatía hepática y la trombopenia, como marcador de enfermedad hepática avanzada.

En la tabla XXVIII se aprecian los niveles de carnitina, láctico y amonio en los dos grupos de pacientes. La amoniemia plasmática está elevada de forma significativa en los pacientes que desarrollan encefalopatía hepática en el seguimiento.

La tabla XXIX expone los resultados de las determinaciones de aminos en plasma en ambos grupos de pacientes. No se encuentran diferencias significativas entre ellos.

En la tabla XXX se observa que los niveles de triptófano y glutámico están descendidos en los pacientes que presentan encefalopatía, aunque no alcanzan significación estadística. El cociente entre triptófano y aminoácidos neutros no muestra diferencias.

La tabla XXXI recoge los resultados de los aminoácidos ramificados (AAR), aromáticos (AAA) y de su cociente AAR/AAA, mostrando éste último diferencias significativas, al estar francamente descendido en los pacientes que desarrollan encefalopatía hepática.

Existe relación entre los parámetros de función hepática y los elementos fisiopatológicos analizados, de manera que tanto el balance de aminoácidos aromáticos-ramificados como el zinc se relacionan estrechamente con el estadio de Child-pugh, figuras 28 y 29.

La correlación entre el balance de AAR/AAA y la prealbúmina es muy buena, con un coeficiente de correlación de Pearson de  $r=0.85$ , coeficiente de determinación  $r^2=0.75$ , figura 30.

El zinc y los niveles de colinesterasa muestran también una excelente correlación:  $r=0.85$  y  $r^2=0.75$ , figura 31.

La amoniemia y los niveles de glutamina no se relacionan con ninguno de los elementos medidores de la función hepática, como se ve en la tabla XXXII. Existe una correlación significativa e inversa entre los niveles de amonio plasmático y de glutamina,

como se observa en la figura 33.

La tabla XXXIII recoge por último el coeficiente de correlación entre los parámetros de función hepática y los elementos fisiopatológicos alterados en la encefalopatía hepática subclínica.

Los pacientes con encefalopatía hepática subclínica, aquellos que muestran alterado los potenciales evocados auditivos y/o el test de conexión numérica, presentan niveles de glutamina descendidos de forma significativa, siendo éste el único parámetro que se relaciona con esta asociación de alteraciones, se representa en la figura 32.

## **TABLAS**

Tabla I. Variación del TCN en grupos de edad.

EDAD (años)	C.R.	TCN+DS (Seg)	I.C. 95%
25-40 n=25	r=0.58	30.56±12.66	25.59-35.52
41-54 n=32	r=0.56	47.12±21.20	39.78-54.47
55-71 n=29	r=0.36	60.17±26.15	50.65-69.69

C.R.: Coeficiente de correlación.

DS: Desviación estándar.

I.C.: Intervalo de confianza.

Tabla II. Variación del TCN con el sexo, según grupo de edad y de nivel de instrucción.

GRUPOS EDAD	VARONES TCN ± DS (seg)	MUJERES TCN ± DS (seg)	p
≥ 50 años	53 ± 25.9	65 ± 21.5	p=NS
< 50 años	30.5 ± 10.4	44.6 ± 21.7	p<0.01
N.I.			
<50 NIVEL I	36.6 ± 9.6	53.1 ± 23.7	p=NS
<50 NIVEL II	25.2 ± 8.1	35.1 ± 15.3	p=NS

N.I.: Nivel de instrucción.

Tabla III. Resultados del TCN por grupos de edad y estudios.

GRUPO	(n)	TCN±DS(Seg)	I.C. 95%	F.C.
A1	n=23	43.0±18.1	35.6-50.4	0.65
A2	n=24	28.5±11.7	3.82-33.1	1
B1	n=28	67.1±24.9	57.8-76.3	0.44
B2	n=11	42.1±11.8	35.2-49.1	0.79

n = NO de pacientes.

I.C.: Intervalo de confianza.

D.S.: Desviación estándar.

F.C.: Factor de corrección.

Tabla IV. Variación de la latencia de la onda p100 con el sexo.

SEXO	n	TCN + DS	I.C. 95%	p
MUJERES	N=12	100.66±7.31	98.2 a 103.15	
VARONES	N=27	103.03±7.43	99.55 a 106.5	p=NS

n = NO de pacientes.

I.C.: Intervalo de confianza.

D.S.: Desviación estándar.

Tabla V. Variación de la latencia I-III con el sexo y la edad.

SEXO	n	I-III±DS	I.C. 95%	p
MUJERES	n=30	2.08±0.11	1.88 - 2.15	
HOMBRES	n=15	2.09±0.33	1.92 - 2.26	p=NS

EDAD

> 50	n= 13	2.05±0.33	1.87 - 2.23	
< 50	n= 32	2.10±0.13	1.90 - 2.17	p=NS

n = Nº de pacientes.

I.C.: Intervalo de confianza.

DS: Desviación estándar.

Tabla VI. Variación de la latencia III-V con el sexo y la edad.

SEXO	III-V±DS	I.C. 95%	p
MUJERES	1.88±0.24	1.84 - 1.91	
HOMBRES	1.87±0.11	1.74 - 2.03	p=NS

EDAD

> 50 años	1.88±0.09	1.82 - 1.93	
< 50 años	1.89±0.17	1.80 - 1.97	p=NS

n = Nº de pacientes.

I.C.: Intervalo de confianza.

DS: Desviación estándar.



Tabla VII. Variación de la latencia I-V con el sexo y la edad.

SEXO	I-V±DS	I.C. 95%	p
MUJERES	3.96±0.17	3.89 - 4.03	
HOMBRES	3.96±0.15	3.85 - 4.06	p=NS

EDAD

> 50	4.02±0.17	3.92 - 4.11	
< 50	3.93±0.15	3.85 - 4.00	p=NS

I.C.: Intervalo de confianza.

DS: Desviación estándar.

Tabla VIII. Nivel máximo de normalidad de cada latencia.

LATENCIA	Lat(mseg)± DS	Lat + 3DS	I.C. 95%
Lat I-III	2.08±0.21	2.71 mseg	2.02 - 2.15
Lat III-V	1.88±0.16	2.36 mseg	1.84 - 1.93
Lat I-V	3.98±0.16	4.46 mseg	3.93 - 4.03

Lat: Latencia.

DS: Desviación estándar.

I.C.: Intervalo de confianza.

Tabla IX. Resultados de la valoración de la función hepática.

PARÁMETRO	MEDIA ± DS	I.C. 95%
GOT / AST	65.9 ± 46.9	54.3 - 77.5
GPT / ALT	56.3 ± 52.6	43.3 - 69.3
FOSFATASA ALCALINA	267.2 ± 106.9	240.8 - 293.6
GammaGT	80.5 ± 77.4	61.4 - 99.6
ALBÚMINA	3.93 ± 0.61	3.78 - 4.08
% ACT PROTROMBINA	76.9 ± 20.6	71.8 - 81.9
BILIRRUBINA TOTAL	1.82 ± 1.39	1.47 - 2.16
COLINESTERASA	5306.6 ± 3153.7	4527 - 6085
MEGX	20.4 ± 15.54	15.7 - 25.2
PREALBUMINA	13.84 ± 6.74	11.19 - 16.48

DS: desviación estándar.

I.C.: Intervalo de confianza.

Tabla X. Estadio de Child-Pugh.

ESTADIO A: .... n=51	5 Puntos ..... n=35
	6 Puntos ..... n=16
ESTADIO B: .... n=12	7 Puntos ..... n=3
	8 Puntos ..... n=9

Tabla XI. Resultados de la función renal, metabolismo hidrocarbonado, serie roja y recuento de plaquetas.

PARÁMETRO	MEDIA ± DS	I.C. 95%
UREA	31.09 ± 14.4	27.52 - 34.66
CREATININA	0.90 ± 0.2	0.85 - 0.95
SODIO PLASMÁTICO	139.7 ± 2.72	139.1 - 140.4
GLUCEMIA	96.9 ± 30.5	89.4 - 104.5
HEMOGLOBINA	13.05 ± 1.95	12.57 - 13.53
PLAQUETAS (miles)	103.0 ± 52.6	90.08 - 116.07

DS: Desviación estándar. I.C.: Intervalo de confianza.

Tabla XII. Patrón de aminoácidos plasmáticos. Triptófano, suma de aminoácidos neutros, aminoácidos ramificados / aromáticos y triptófano / suma de aminoácidos neutros.

PARÁMETRO	MEDIA ± DS	I.C. 95%
TRIPTÓFANO	0.56 ± 0.48	0.44 - 0.68
AAN VAL + LEU + ISO + TIR + PHE	8.12 ± 5.07	6.86 - 9.37
AAR (VAL+LEU+ISO) / AAA (TIR+PHE)	1.35 ± 0.79	1.15 - 1.54
TRIPTÓFANO / AAN	0.06 ± 0.03	0.060 - 0.079

AAR: Aminoácidos ramificados. AAA: Aminoácidos aromáticos.

AAN: Aminoácidos neutros(AAA+AAR).

I.C.: Intervalo de confianza. DS: Desviación estándar.

Tabla XIII. Niveles de aminoácidos plasmáticos.

AMINOÁCIDO	MEDIA ± DS	Intervalo confianza
ORNITINA	1.41 ± 0.59	1.26 - 1.56
GLUTÁMICO	1.09 ± 1.34	0.74 - 1.44
VALINA	2.08 ± 1.71	1.66 - 2.50
LEUCINA	1.57 ± 1.30	1.28 - 1.89
ISOLEUCINA	0.65 ± 0.27	0.58 - 0.72
TIROSINA	2.35 ± 1.42	2.00 - 2.70
FENILALANINA	1.45 ± 1.00	1.20 - 1.70
GLUTAMINA	6.11 ± 2.15	5.52 - 6.71
ASPARAGINA	0.63 ± 0.42	0.51 - 0.75
TAURINA	1.02 ± 0.47	0.87 - 1.15
ALANINA	3.22 ± 1.22	2.92 - 3.52
SERINA	1.51 ± 0.67	1.34 - 1.68
TREONINA	1.83 ± 0.94	1.60 - 2.07
PROLINA	2.39 ± 1.18	2.10 - 2.68
HIDROXIPROLINA	0.29 ± 0.22	0.22 - 0.35
GLICINA	1.83 ± 0.66	1.67 - 2.00
CISTINA	1.41 ± 0.68	1.25 - 1.58
METIONINA	0.65 ± 0.39	0.55 - 0.75
LISINA	2.93 ± 1.38	2.59 - 3.27
HISTIDINA	1.80 ± 0.88	1.56 - 2.04
ARGININA	1.95 ± 0.96	1.68 - 2.21

Tabla XIV. Resultado de carnitina plasmática total, amoniemia venosa, niveles de ácido láctico y Zinc.

PARÁMETRO	MEDIA ± DS	Intervalo confianza
CARNITINEMIA	49.04 ± 13.6	45.68 - 52.41
AMONIEMIA	65.53 ± 65.94	48.9 - 82.08
LÁCTICO	3.21 ± 1.36	2.87 - 3.56
ZINC	87.28 ± 23.65	79.08 - 95.47

DS: Desviación estándar.

Tabla XV. Determinación de dopamina, adrenalina y noradrenalina en los pacientes con cirrosis hepática.

PARÁMETRO	MEDIA ± DS	Intervalo confianza
DOPAMINA	61.6 ± 22.4	55.9 - 67.3
ADRENALINA	73.21 ± 20.09	68.13 - 78.3
NORADRENALINA	539.8 ± 165.4	497.9 - 581.6

DS: Desviación estándar.



Tabla XVI. Porcentaje de pacientes con alteración de cada uno de los parámetros analizados.

PARÁMETROS	DESCENDIDO	NORMAL	AUMENTADO
HEMOGLOBINA	12/63 (19.1%)	51/63 (80.9%)	-
PLAQUETAS	49/63 (77.8%)	14/63 (22.2%)	-
UREA	-	54/63 (85.7%)	9/63 (14.2%)
CREATININA	-	62/63 (98.4%)	1/63 (1.6%)
GLUCEMIA	-	61/63 (96.8%)	2/63 (3.1%)
GOT	-	25/63 (39.7%)	38/63 (60.3)
GPT	-	34/63 (53.9%)	29/63 (46.1%)
GGT	-	30/63 (47.6)	33/63 (52.4%)
COLINESTERASA	25/63 (39.6%)	38/63 (60.3%)	-
NORADRENALINA	0/60 (0%)	38/60 (63.3%)	23/60 (38.3%)
ADRENALINA	0/60 (0%)	42/60 (70%)	18/60 (30%)
DOPAMINA	0/60 (0%)	59/60 (98%)	1/60 (2%)
CARNITINA	5/63 (8%)	39/63 (62%)	19/63 (30%)
LÁCTICO	0/61 (0%)	16/61 (26%)	45/61 (74%)
AMONIEMIA	-	44/61 (72%)	17/61 (28%)
MEGX	13/41 (32%)	28/41 (68%)	-
PREALBUMINA	23/25 (92%)	2/25 (8%)	-

Tabla XVI Cont. Porcentaje de pacientes con alteración de los aminoácidos plasmáticos.

	DESCENDIDO	NORMAL	AUMENTADO
TAURINA	3/62 (5%)	57/62 (92%)	2/62 (3%)
HIDROXIPROL	0/44 (0%)	36/44 (82%)	8/44 (18%)
SERINA	4/62 (6%)	49/62 (79%)	9/62 (15%)
TREONINA	3/62 (5%)	44/62 (71%)	15/62 (24%)
PROLINA	5/63 (8%)	52/63 (82%)	6/63 (10%)
GLICINA	5/62 (8%)	57/62 (92%)	0/62 (0%)
CISTINA	3/63 (5%)	29/63 (46%)	31/63 (49%)
METIONINA	0/63 (0%)	37/63 (59%)	26/63 (41%)
LISINA	3/63 (5%)	44/63 (70%)	16/63 (25%)
ARGININA	0/52 (0%)	37/52 (71%)	15/52 (29%)
HISTIDINA	2/53 (4%)	27/53 (51%)	24/53 (45%)
ORNITINA	1/63 (2%)	32/63 (51%)	30/63 (47%)

Tabla XVI (cont). Porcentaje de pacientes con alteración de los aminoácidos plasmáticos.

	DESCENDIDO	NORMAL	AUMENTADO
GLUTÁMICO	8/58 (14%)	45/58 (78%)	5/58 (8%)
ALANINA	8/63 (13%)	54/63 (85%)	1/63 (2%)
TRIPTÓFANO	35/62 (56%)	25/62 (41%)	2/62 (3%)
ASPARAGINA	14/46 (30%)	23/46 (50%)	9/46 (20%)
GLUTAMINA	27/50 (54%)	21/50 (42%)	2/50 (4%)
VALINA	31/63 (49%)	31/63 (49%)	1/63 (2%)
LEUCINA	12/63 (19%)	47/63 (75%)	4/63 (6%)
ISOLEUCINA	16/63 (26%)	45/63 (71%)	2/63 (3%)
FENILALANINA	4/63 (6%)	39/63 (72%)	20/63 (32%)
TIROSINA	1/63 (2%)	19/63 (30%)	43/63 (68%)



Tabla XVII. Relación entre alteración de pruebas y etiología de la cirrosis.

	CH NO ALC	CH ALC	O.R. / p
TCN Normal	24	13	O.R.:0.6
TCN Alterado	11	6	p=NS
P100 Normal	27	18	O.R.:1.6
P100 Alterada	8	9	p=NS
PEA Normal	29	13	O.R.:5.21
PEA Alterado	6	14	p<0.01

CH NO ALC: Cirrosis hepática no alcohólica.

CH ALC: Cirrosis hepática alcohólica.

O.R.: Odds ratio.

Tabla XVIII. TCN y PEV en cirróticos alcohólicos.

	CH ALCOHÓLICA	CH NO ALCOHÓLICA
TCN X±DS.....	71.5±32.0 (Seg)	67.7±34.5 (Seg)
Interv confianza..	59.6 - 83.3	56.2 - 79.1
Significación.....		p=NS
P100 X±DS.....	116.8±9.13 (mseg)	114.6±6.97 (mseg)
Interv Confianza..	113.4 - 120.3	111.1 - 118.1
Significación.....		p=NS

CH: Cirrosis hepática

Tabla XIX. Relación entre TCN, PEV y PEA con la hipertensión portal.

PRUEBAS	CH SIN V-E	CH CON V-E
TCN X ± DS (n) Interv conf 95%	73.8 ± 35.6 (n=33) 61.6 - 86.0	64.4 ± 30.1 (n=30) 53.6 - 75.2
p100 X ± DS (n) Interv conf 95%	114.4 ± 6.9 (n=33) 112.0 - 116.7	117.0 ± 8.9 (n=29) 113.7 - 120.3
Lat I-III X±DS (n) Interv conf 95%	2.14 ± 0.32 (n=32) 2.01 - 2.26	2.13 ± 0.22 (n=30) 2.05 - 2.20
Lat III-V X±DS Interv conf 95%	2.24 ± 0.37 2.12 - 2.36	2.29 ± 0.34 2.17 - 2.41
Lat I-V X±DS Interv conf 95%	4.25 ± 0.36 4.12 - 4.37	4.36 ± 0.36 4.23 - 4.48

p=NS en todos los grupos comparados.

CH: Cirrosis hepática.

V-E: Varices esofágicas.

Tabla XX. Relación del TCN, PEV y PEA con el estadio de Child-pugh.

	ESTADIO A	ESTADIO B
TCN X±DS (Seg)	66.3 ± 31.3	82.1 ± 39.2
IC 95%	57.7 - 74.8	59.8 - 104.2
p100 X±DS (mseg)	115.9 ± 7.25	114.09 ± 10.7
IC 95%	113.9 - 117.8	107.9 - 120.1
Lat I-III ± DS	2.25 ± 0.38	2.32 ± 0.15
IC 95% (mseg)	2.14 - 2.35	2.26 - 2.43
Lat III-V ± DS	2.14 ± 0.27	2.09 ± 0.28
IC 95% (mseg)	2.06 - 2.21	1.92 - 2.25
Lat I-V ± DS	4.31 ± 0.38	4.27 ± 0.27
IC 95% (mseg)	4.20 - 4.41	4.11 - 4.42

D.S.: Desviación estándar. IC: Intervalo de confianza.

p=NS en todos los grupos comparados.

Tabla XXI. Niveles de amonio plasmático y cinc en pacientes con y sin alteración del TCN.

	TCN normal	TCN alterado	p
AMONIO ± DS	60.6 ± 63.3	78.2 ± 72.8	
IC 95%	41.9 - 79.4	43.6 - 112.8	p=NS(<0.1)
ZINC ± DS	91.14 ± 22.26	79.9 ± 25.5	
IC 95%	81.6 - 100.6	64.8 - 94.9	p=NS(<0.1)

D.S.: Desviación estándar. IC: Intervalo de confianza.

Tabla XXII. Relación entre los niveles plasmáticos de los aminoácidos aromáticos y ramificados en pacientes con y sin alteración del TCN.

AMINOÁCIDO	TCN Normal	TCN Alterado	p
VALINA ± DS IC 95%	2.27 ± 1.90 1.71 - 2.81	1.59 ± 0.91 1.15 - 2.02	p<0.05
ISOLEUCINA±DS IC 95%	0.67 ± 0.22 0.60 - 0.73	0.59 ± 0.39 0.40 - 0.78	p=NS
LEUCINA ± DS IC 95%	1.68 ± 1.46 1.25 - 2.10	1.25 ± 0.64 0.94 - 1.55	p=NS
TIROSINA ± DS IC 95%	2.38 ± 1.48 1.96 - 2.79	2.27 ± 1.29 1.65 - 2.88	p=NS
PHE ± DS IC 95%	1.52 ± 1.10 1.20 - 1.83	1.27 ± 0.65 0.95 - 1.58	p=NS
AAR/AAA ± DS IC 95%	1.38 ± 0.75 1.16 - 1.59	1.27 ± 0.90 0.84 - 1.70	p=NS

PHE: Fenilalanina DS: Desviación estándar.

I.C.: Intervalo de confianza.

Tabla XXIII. Rendimiento diagnóstico de TCN, PEV, PEA y sus combinaciones TCN+PEA, TCN+PEV, PEV+PEA y TCN+PEV+PEA.

PRUEBA	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
TCN + 2 DS	36%	79%
TCN + 2,5 DS	28%	88%
TCN + 3 DS	21%	89%
P100 + 2 DS	20%	43%
P100 + 2,5DS	10%	65%
P100 + 3 DS	10%	76%
PEA + 2 DS	57%	69%
PEA + 2,5 DS	52%	78%
PEA + 3 DS	52%	52%
TCN+PEA+2DS	78%	48%
TCN+PEA+2,5DS	73%	65%
TCN+PEA+3 DS	73%	65%
TCN+PEV + 2DS	47%	39%
TCN+PEV+2,5DS	36%	55%
TCN+PEV + 3DS	31%	61%
PEV+PEA+2 DS	57%	54%
PEV+PEA+2,5DS	57%	54%
PEV+PEA+3 DS	57%	65%
TCN+PEV+PEA + 2 DS	84%	29%
TCN+PEV+PEA + 2,5 DS	73%	47%
TCN+PEV+PEA + 3 DS	73%	58%

Tabla XXIV. Relación de la alteración del TCN, PEA y PEV con la aparición de encefalopatía hepática.

ENCEFALOPATIA HEPÁTICA EN EL SEGUIMIENTO

PRUEBA	SI	NO	O.R / p
TCN Alterado	5	10	n=55
TCN Normal	6	34	2.83 / p=NS
PEA Alterado	4	10	n=54
PEA Normal	7	33	1.89 / p=NS
PEV Alterado	2	15	n=54
PEV Normal	9	28	0.41 / p=NS

O.R.: Odds ratio.

Tabla XXV. Relación de la etiología alcohólica con la aparición de encefalopatía hepática en el seguimiento.

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA EN SEGUIMIENTO

ETIOLOGÍA	NO	SI	SIGNIFICACIÓN
CH ALC	17	8	O.R:4.24
CH NO ALC	27	3	p=NS(<0.1)

O.R.: Odds ratio.

Tabla XXVI.- Relación de la existencia de hipertensión portal (HTP) con la aparición de encefalopatía en el seguimiento.

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA EN SEGUIMIENTO			
HTP	NO	SI	SIGNIFICACIÓN
SI HTP	17	7	O.R:2.78
NO HTP	27	4	p=NS

O.R: Odds ratio.

Tabla XXVII.- Niveles de plaquetas, hemoglobina y urea en pacientes con y sin encefalopatía hepática en el seguimiento.

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA EN SEGUIMIENTO			
PARÁMETRO	NO	SI	p
PLAQUETAS±DS	113.5±56.7	78.9±25.3	p<0.01
IC 95%	130.2-96.7	93.8-63.9	
HEMOGLOBIN±DS	13.3±1.82	12.1±1.6	p=NS
IC 95%	13.8-12.7	13.1-11.1	
UREA±DS	32.2±15.8	26.9±10.0	p=NS
IC 95%	36.8-27.5	32.8-21.0	

D.S.: Desviación estándar. IC: Intervalo de confianza.

Tabla XXVIII.- Niveles de carnitina, láctico y amonio en pacientes con y sin encefalopatía hepática en el seguimiento.

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA EN SEGUIMIENTO

PARÁMETRO	NO	SI	p
CARNITINA±DS IC 95%	50.08±14.9 54.5-45.7	47.5±7.8 52.1-42.8	p=NS
LÁCTICO±DS IC 95%	3.26±1.52 3.7-2.8	3.21±1.07 3.9-2.5	p=NS
AMONIEMIA±DS IC 95%	51.6±50 66.3-36.8	84.9±52.5 117.4-52.3	p<0.01

DS: Desviación estándar. IC: Intervalo de confianza.

Tabla XXIX. Relación entre dopamina, adrenalina y noradrenalina y el desarrollo de encefalopatía hepática en el seguimiento.

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA SEGUIMIENTO

AMINA	NO	SI	p
DOPAMINA ± DS IC 95%	62.5 ± 23.8 69.8-55.1	60.7 ± 18.8 71.8-49.6	p=NS
ADRENALINA±DS IC 95%	70.98 ± 12.3 74.7-67.1	82.4 ± 37.9 104.8-59.9	p=NS
NORADREN ± DS IC 95%	527 ± 153 573.8-480.1	599 ± 185 708.5-489.9	p=NS

D.S.: Desviación estándar. IC: Intervalo de confianza.



Tabla XXX.- Niveles de triptófano, glutámico, aminoácidos neutros y cociente entre triptófano y AAN en los en pacientes con episodios de encefalopatía hepática en el seguimiento.

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA EN SEGUIMIENTO

PARÁMETRO	NO	SI	p
TRIPTOFANO±DS IC 95%	0.62±0.54 0.77-0.46	0.4±0.25 0.53-0.26	p=NS
AAN±DS IC 95%	8.29±5.6 9.95-6.62	7.94±4.3 10.5-5.39	p=NS
TRP/AAN±DS IC 95%	0.07±0.03 0.08-0.06	0.05±0.04 0.07-0.03	p=NS
GLUTÁMICO±DS IC 95%	0.88±1.14 1.23-0.52	1.71±1.91 2.84-0.57	p=NS

AAN: Aminoácidos neutros. TRP: Triptófano.

DS: Desviación estándar. I.C.: Intervalo de confianza.

Tabla XXXI. Niveles de amonio y glutamina según los estadios de Child-Pugh.

ESTADIO	AMONIO ± DS	GLUTAMINA ± DS
	IC 95%	IC 95%
CHILD-PUGH A	50.17 ± 38.06	6.31 ± 2.16
	38.9 - 61.4	5.60 - 7.02
CHILD-PUGH B	91.35 ± 85.19	4.87 ± 1.96
	38.54 - 144.15	3.50 - 6.23

D.S.: Desviación estándar. IC: Intervalo de confianza.

p=NS en todos los grupos comparados.

Tabla XXXII.- Balance aminoácidos ramificados y aromáticos en pacientes con y sin encefalopatía hepática en el seguimiento.

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA EN SEGUIMIENTO

PARÁMETRO	NO	SI	p
VAL ± DS IC 95%	2.21 ± 1.93 2.77-1.64	1.69 ± 1.23 2.41-0.96	p=NS
LEU ± DS IC 95%	1.63 ± 1.49 2.06-1.19	1.46 ± 0.87 1.96-0.95	p=NS
ISO ± DS IC 95%	0.64 ± 0.22 0.69-0.58	0.70 ± 0.49 0.97-0.42	p=NS
TIR + DS IC 95%	2.34 ± 1.49 2.77-1.91	2.57 ± 1.58 3.42-1.64	p=NS
PHE + DS IC 95%	1.45 ± 1.14 1.78-1.11	1.50 ± 0.71 1.91-1.08	p=NS
AAR/AAA + DS IC 95%	1.43 ± 0.80 1.66-1.19	1.06 ± 0.84 1.55-0.57	p<0.05

D.S.: Desviación estándar. IC: Intervalo de confianza.

AAR/AAA: Cociente entre aminoácidos ramificados y aromáticos.

Tabla XXXIII. Correlación entre los parámetros de función hepática y los elementos involucrados en la fisiopatología de la encefalopatía hepática subclínica.

PARÁMETROS	SUJETOS	CORRELACIÓN
AAR/AAR - CHO	n=55	r=0.51
AAR/AAA - PA	n=21	r=0.85
AAR/AAA - MEGX	n=35	r=0.73
ZINC - CHO	n=28	r=0.85
ZINC - PA	n=19	r=0.75
ZINC - MEGX	n=21	r=0.75
AMONIO - CHO	n=54	r=-0.31
AMONIO - PA	n=21	r=-0.26
AMONIO - MEGX	n=34	r=-0.18
GLUTAMINA - CHO	n=44	r=0.15
GLUTAMINA - PA	n=18	r=0.05
GLUTAMINA - MEGX	n=28	r=0.08

CHO: Colinesterasa.

PA: Prealbúmina.

DS: Desviación estándar.

AAR/AAA: Cociente entre aminoácidos ramificados y aromáticos.

## **FIGURAS**

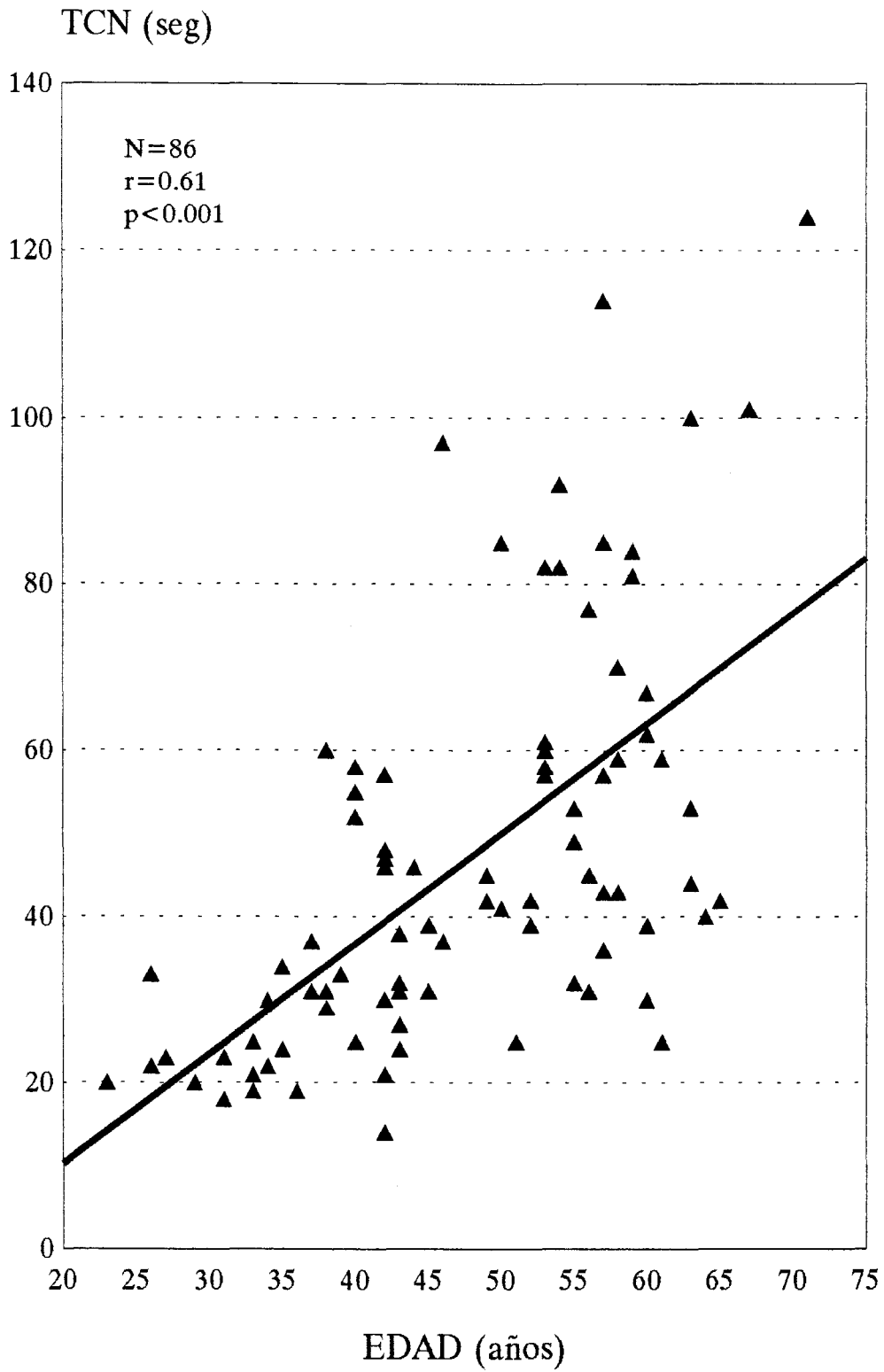


Figura 1. Correlación entre TCN y edad en el grupo control.

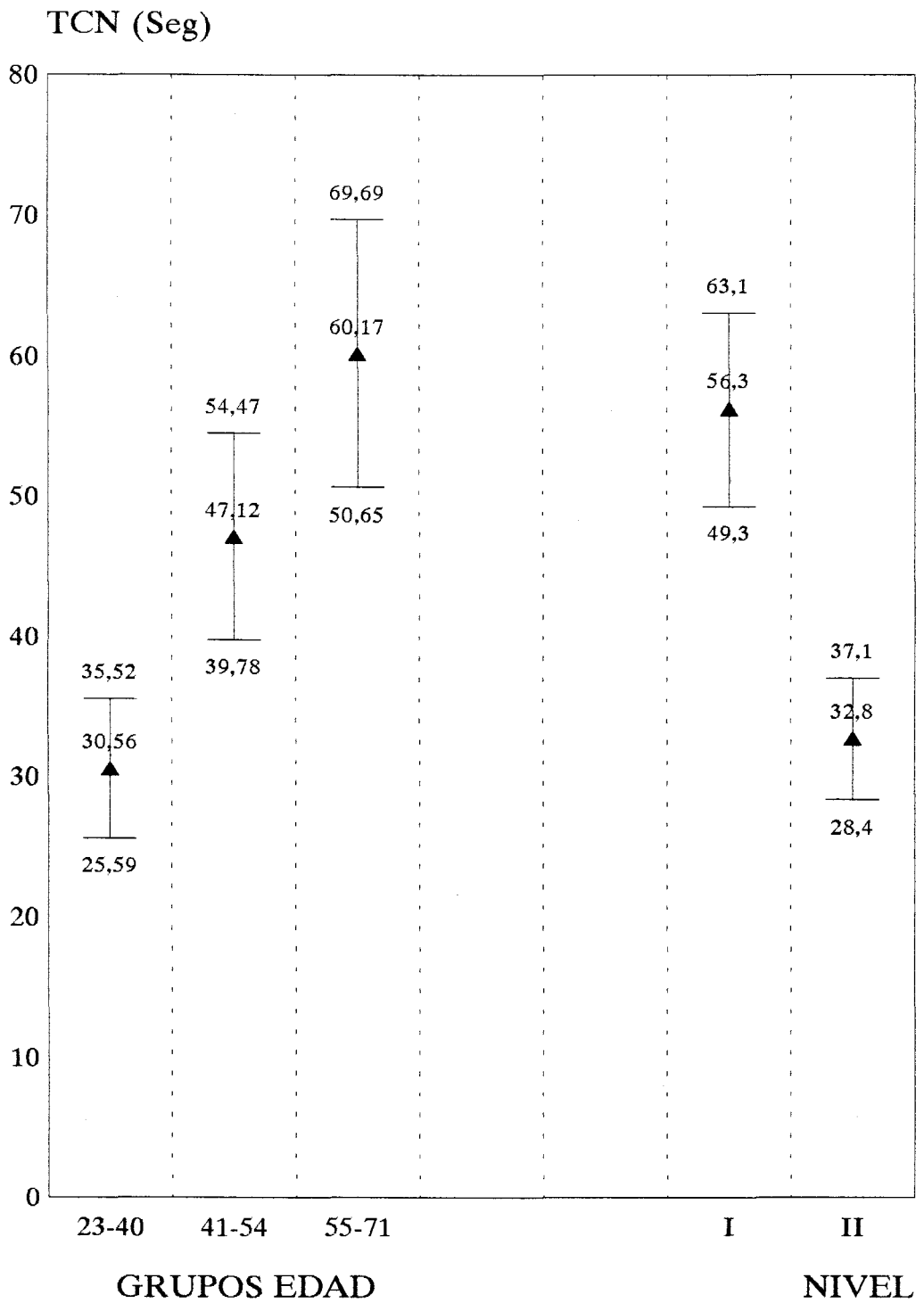


Figura 2. Grupo control. TCN±IC de cada grupo de edad y de nivel de estudios.

IC: Intervalo de confianza al 95%..

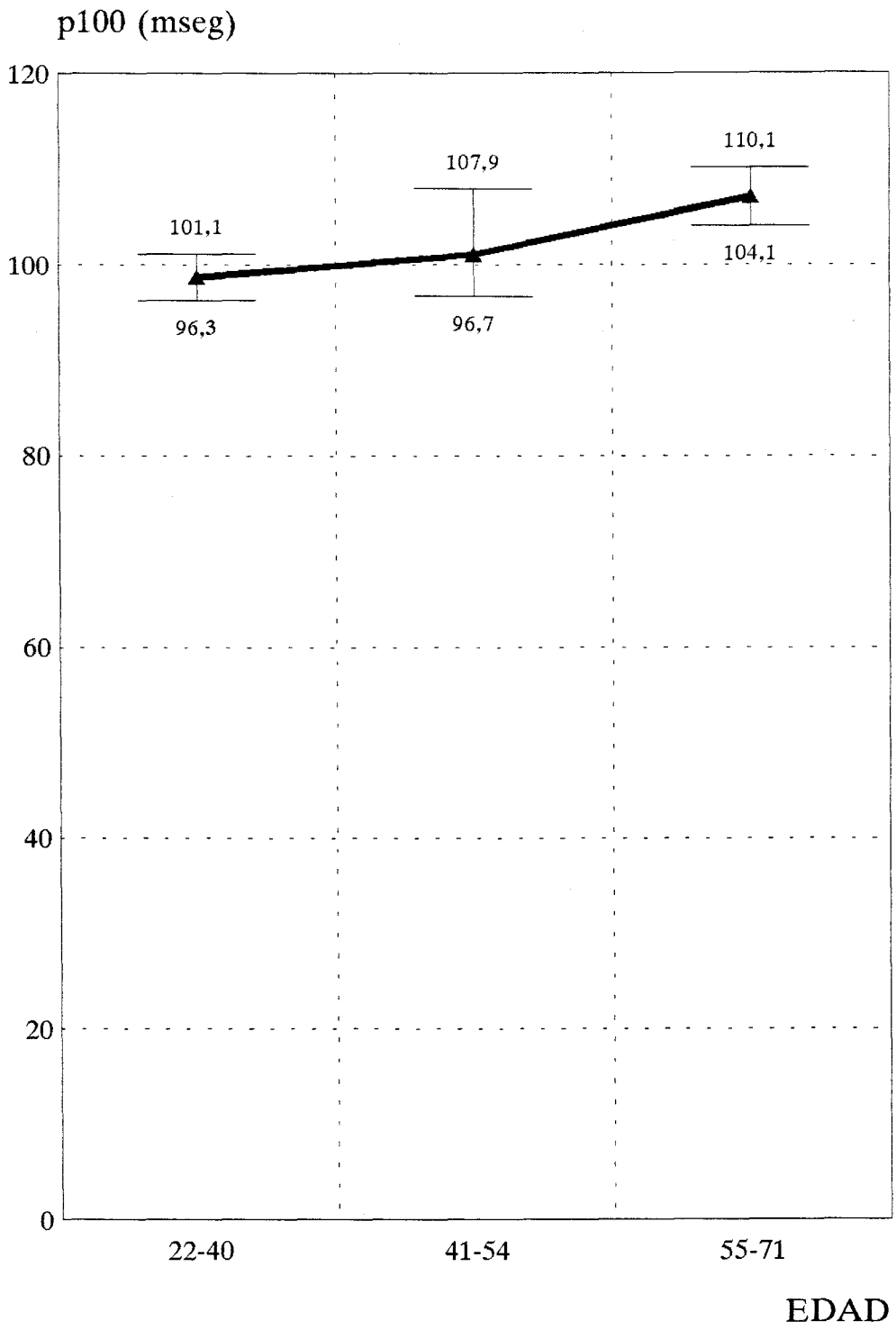


Figura 3. Grupo control. P100±IC de cada grupo de edad.  
 IC: Intervalo de confianza al 95%.

Latencias (mseg)

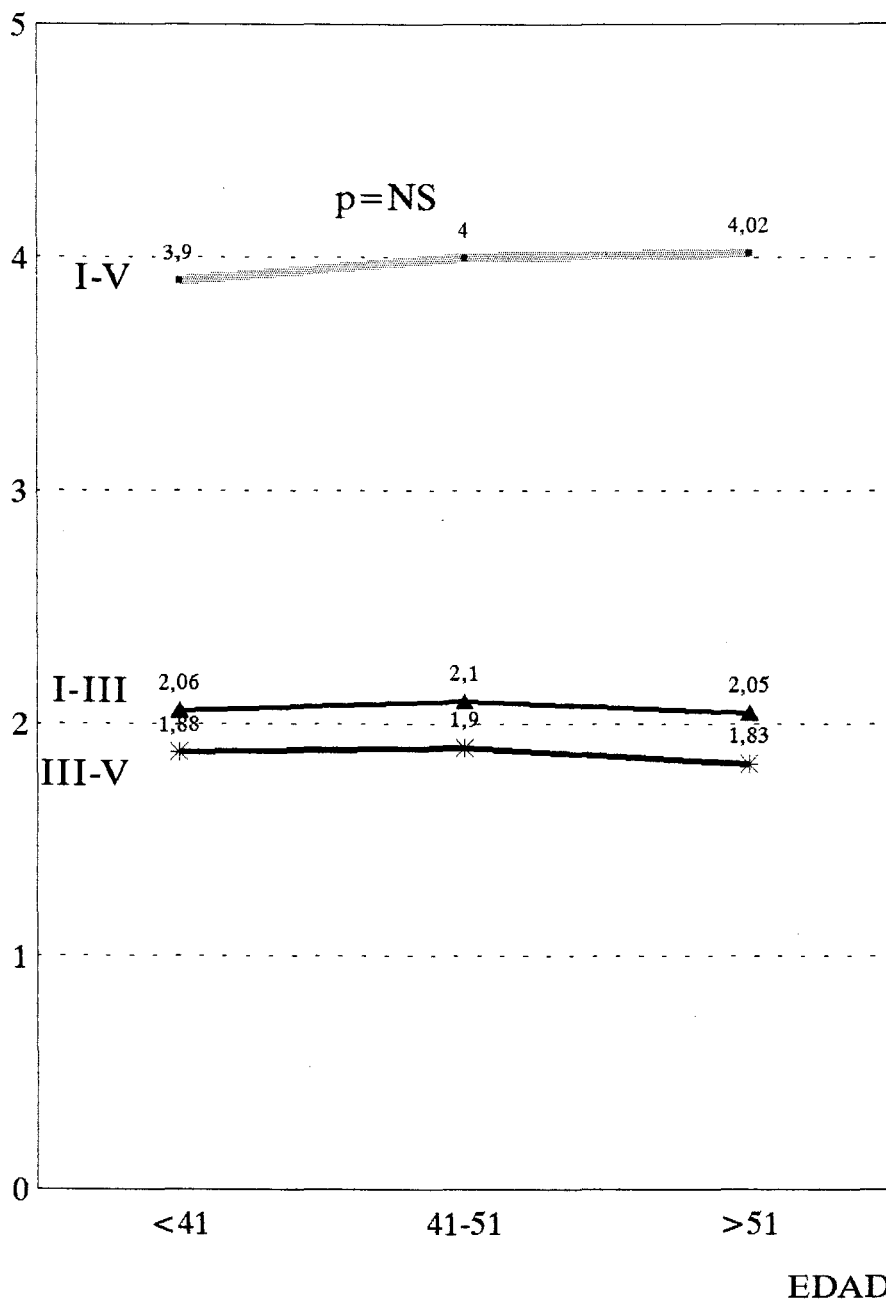


Figura 4. Variación de los potenciales evocados auditivos con la edad.



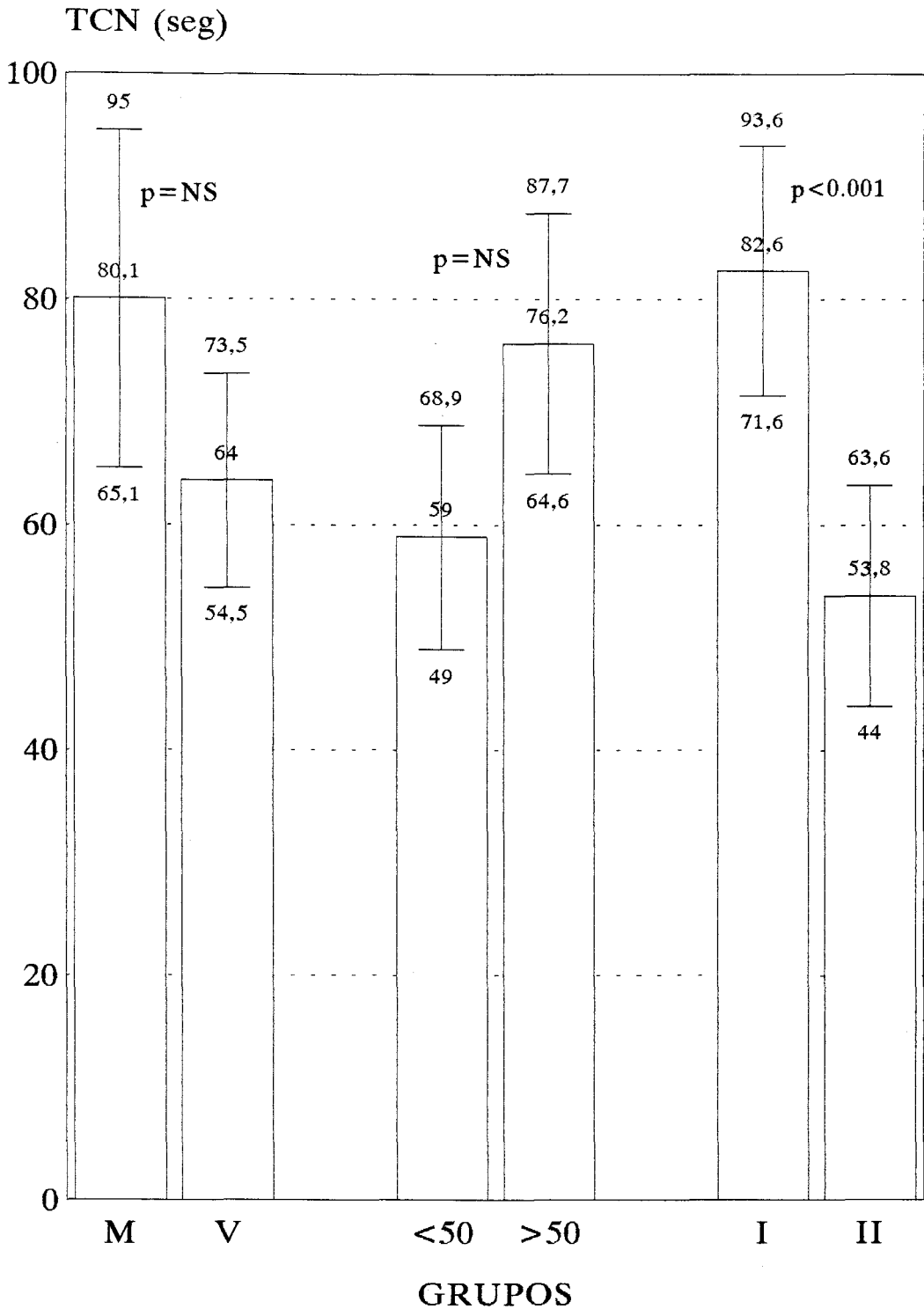


Figura 5. Relación entre el sexo, la edad y el nivel de instrucción y el TCN en los cirróticos.

Se representa la media  $\pm$  intervalo de confianza al 95%.

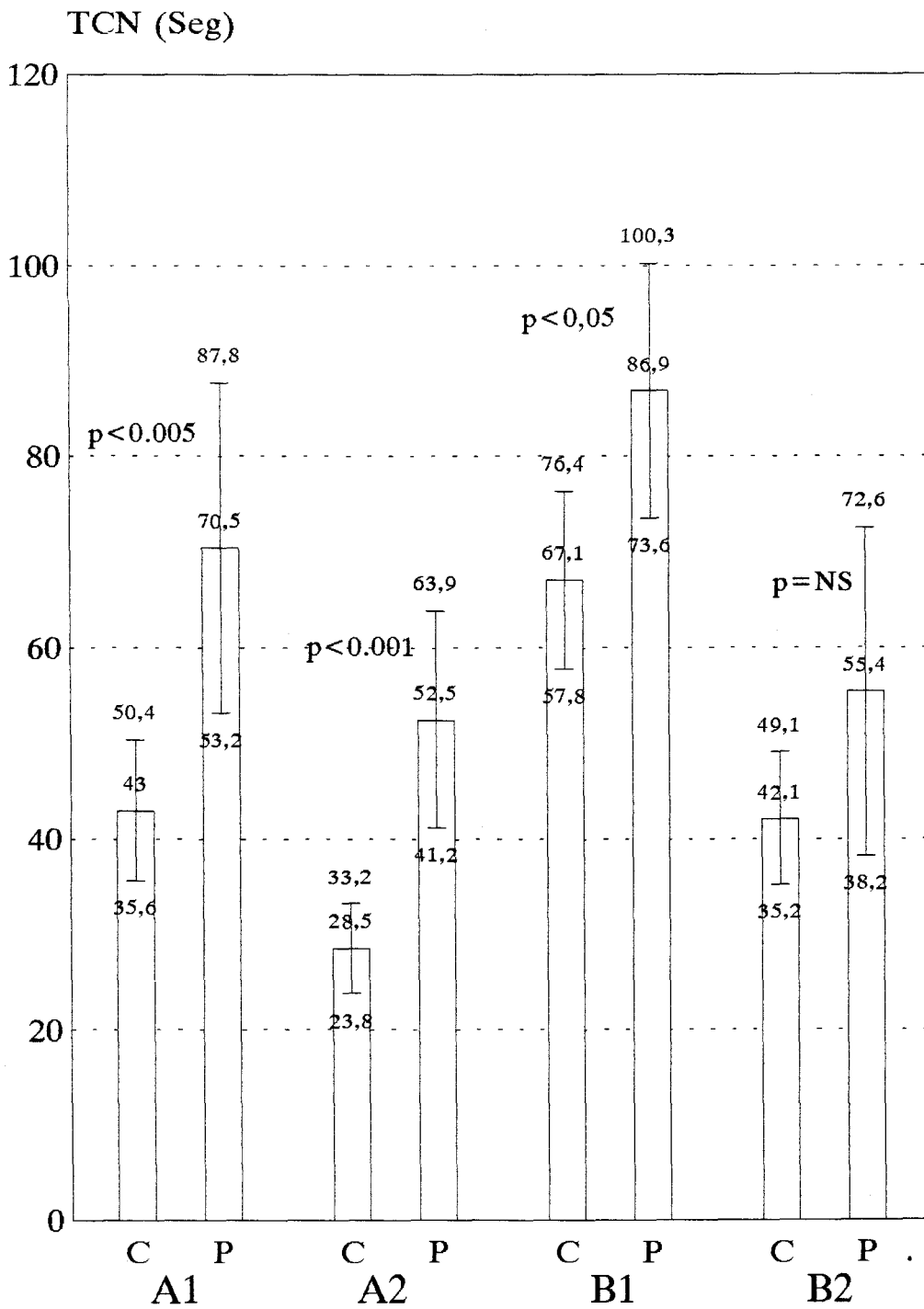


Figura 6. TCN en cirróticos y controles según grupos de edad y estudios. Se representa media  $\pm$  intervalo de confianza al 95%.

C: Controles. P: Pacientes.

A1: <50 a-Nivel I. A2: <50 a-Nivel II. B1: >50 a-Nivel I. B2: >50 a-Nivel II.

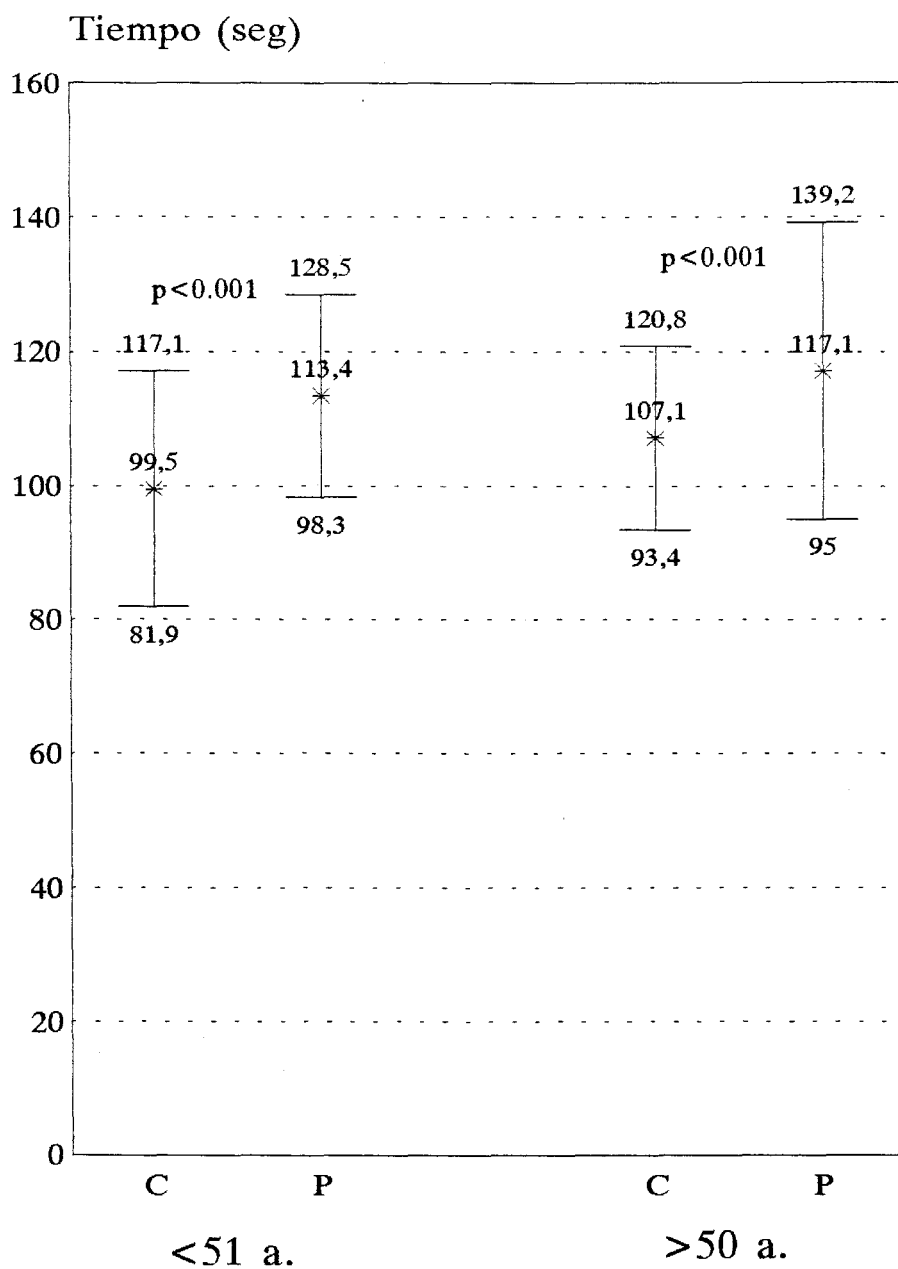


Figura 7. Onda p100 en pacientes y controles según grupos de edad mayores o menores de 50 años.

C: Controles.

P: Pacientes

# Latencias (mseg)

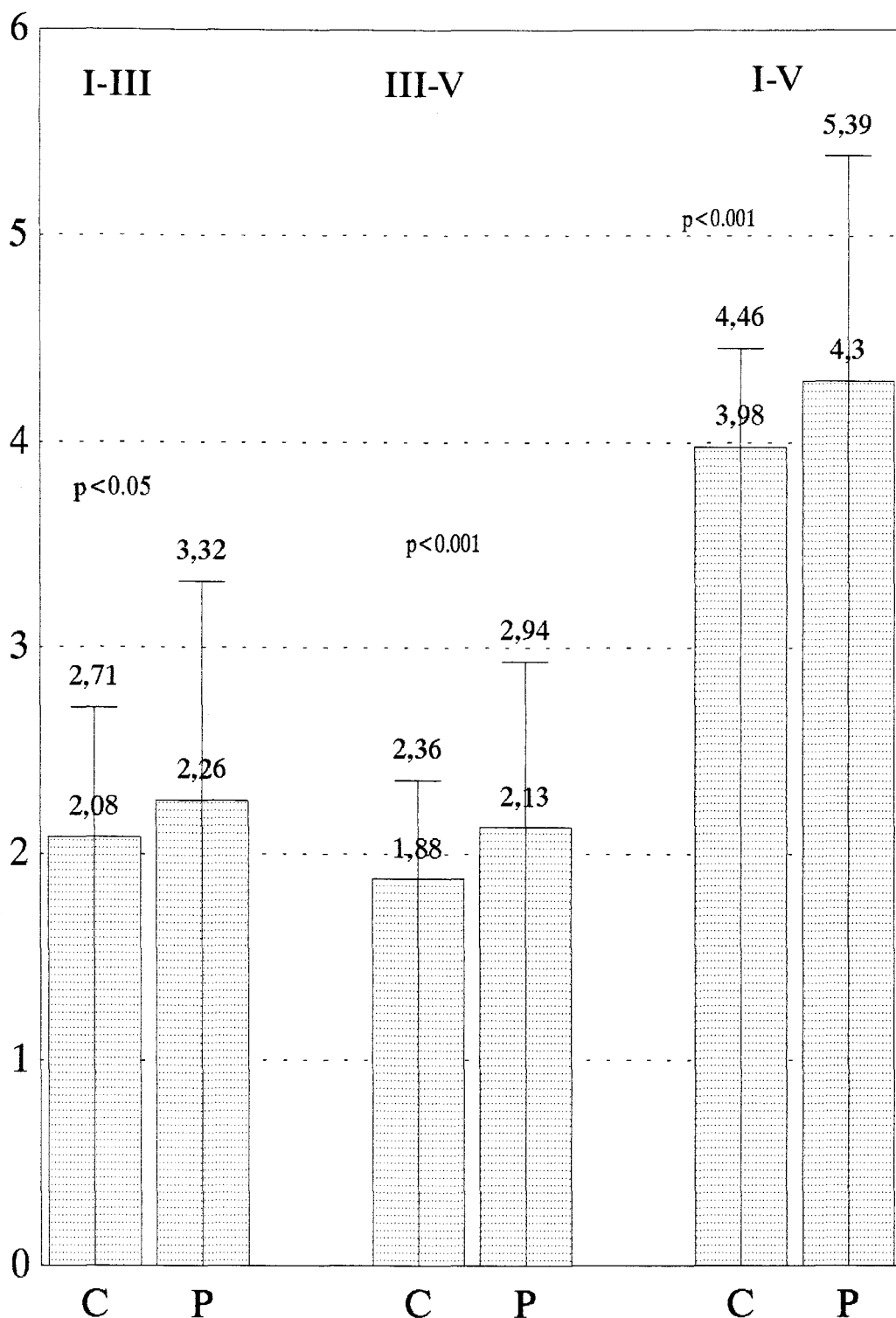


Figura 8. Latencias I-III, III-V y I-V en controles y pacientes.  
 C: Controles. P: Pacientes.  
 Se representa la media + tres desviaciones estándar.

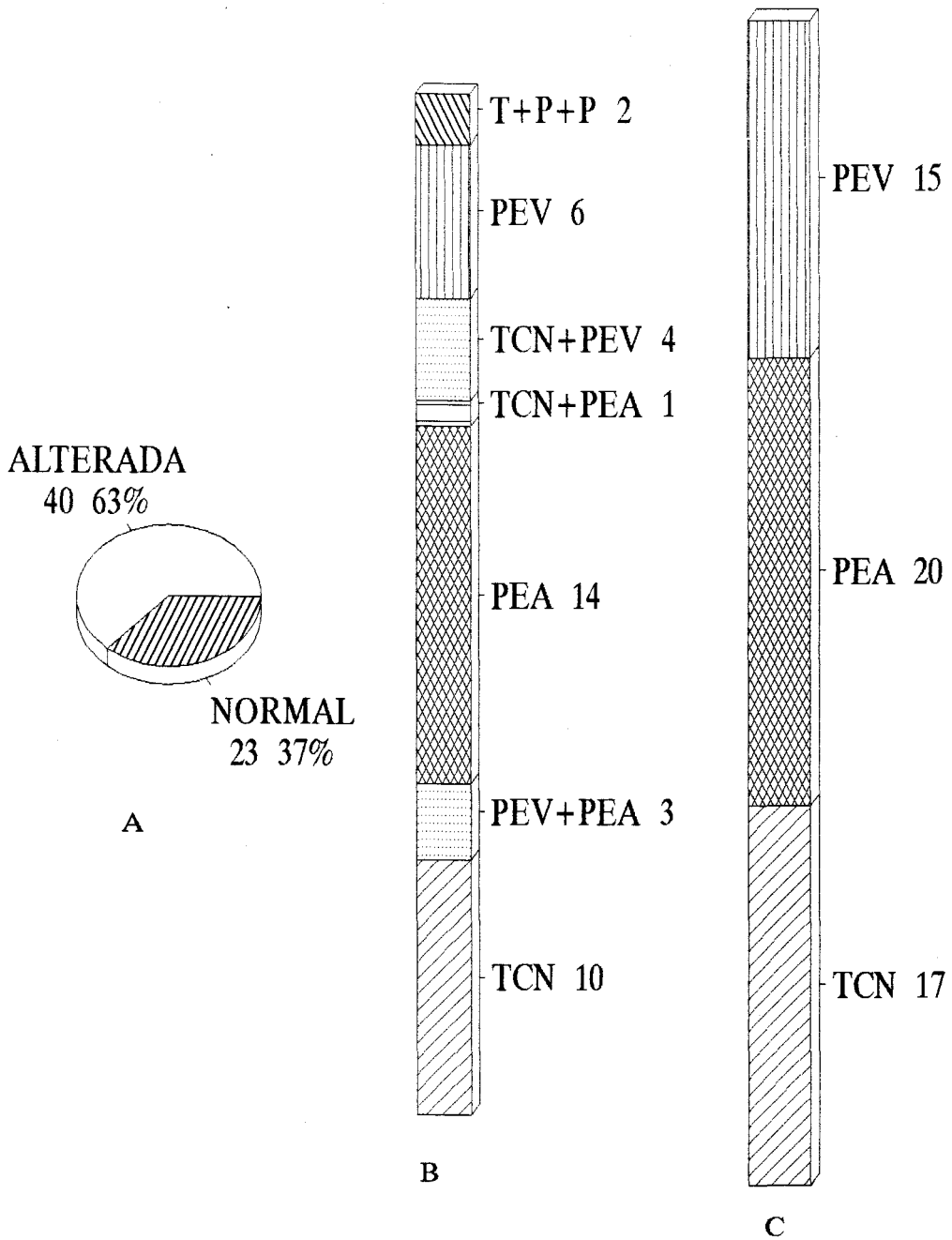


Figura 9. Distribución de pruebas alteradas en nuestros pacientes.

A: Pacientes con al menos una prueba alterada.

B: Distribución de la combinación de alteraciones de las tres pruebas.

C: Pacientes con alteración en cada prueba.

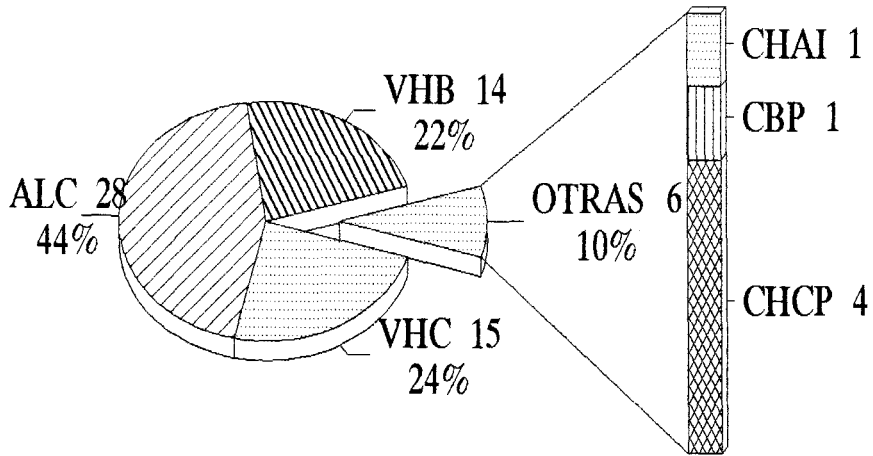
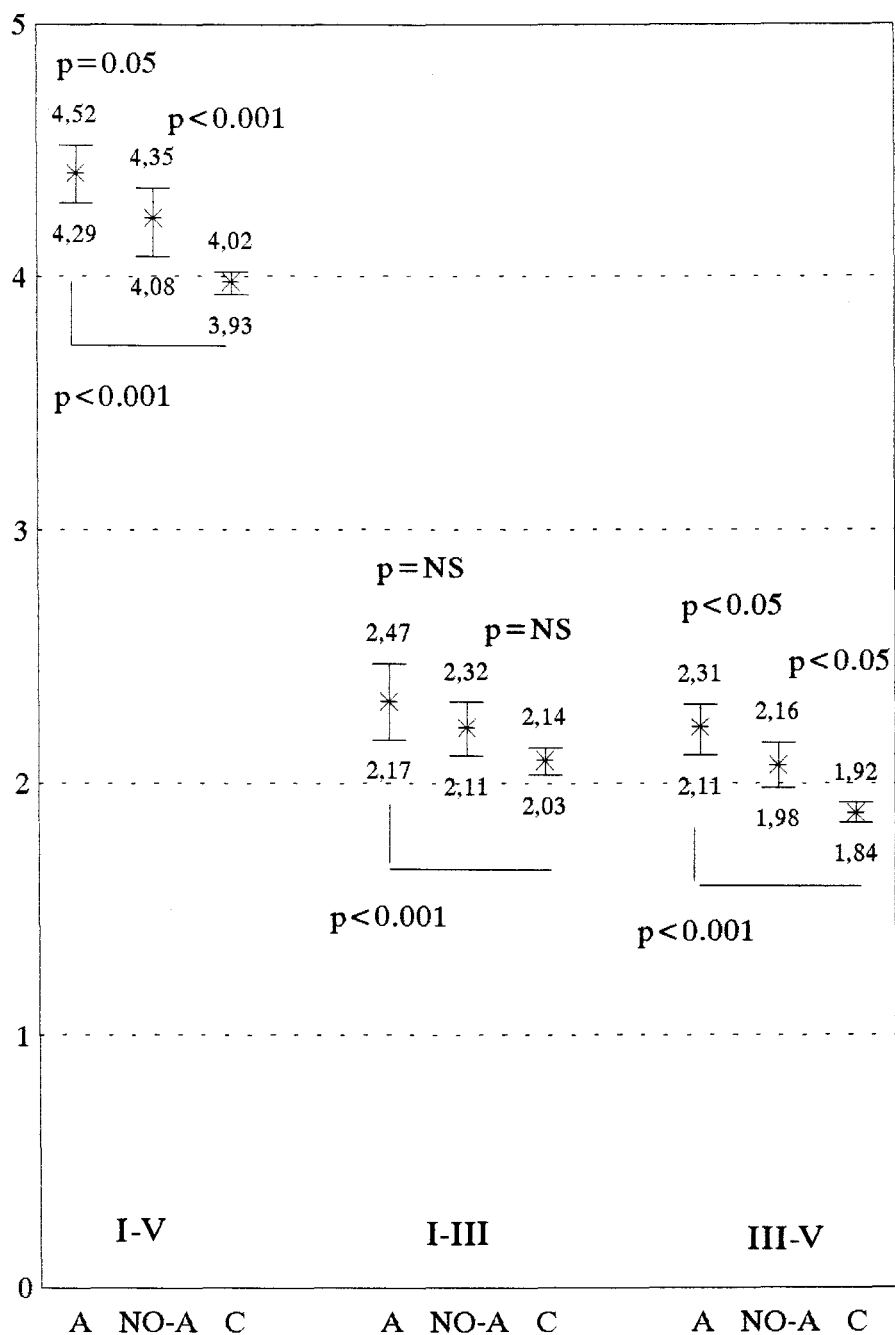


Figura 10. Etiología de la cirrosis hepática (CH) en los pacientes.  
 ALC: CH ALCOHOLICA.  
 VHC: CH VIRUS C.  
 VHB: CH VIRUS B.  
 CHAI: CH AUTOINMUNE.  
 CBP: CIRROSIS BILIAR PRIMARIA.  
 CHCP: CH CRIPTOGENÉTICA.

Latencia (mseg)



MEDIA *	A	NO-A	C		A	NO-A	C		A	NO-A	C
	4,41	4,23	3,98		2,32	2,22	2,09		2,22	2,07	1,88

Figura 11. Latencias I-III, III-V y I-V en controles y pacientes con y sin cirrosis hepática alcohólica.

A: CIRROSIS ALCOHÓLICA.

NO-A: CIRROSIS NO ALCOHÓLICA.

C: CONTROLES

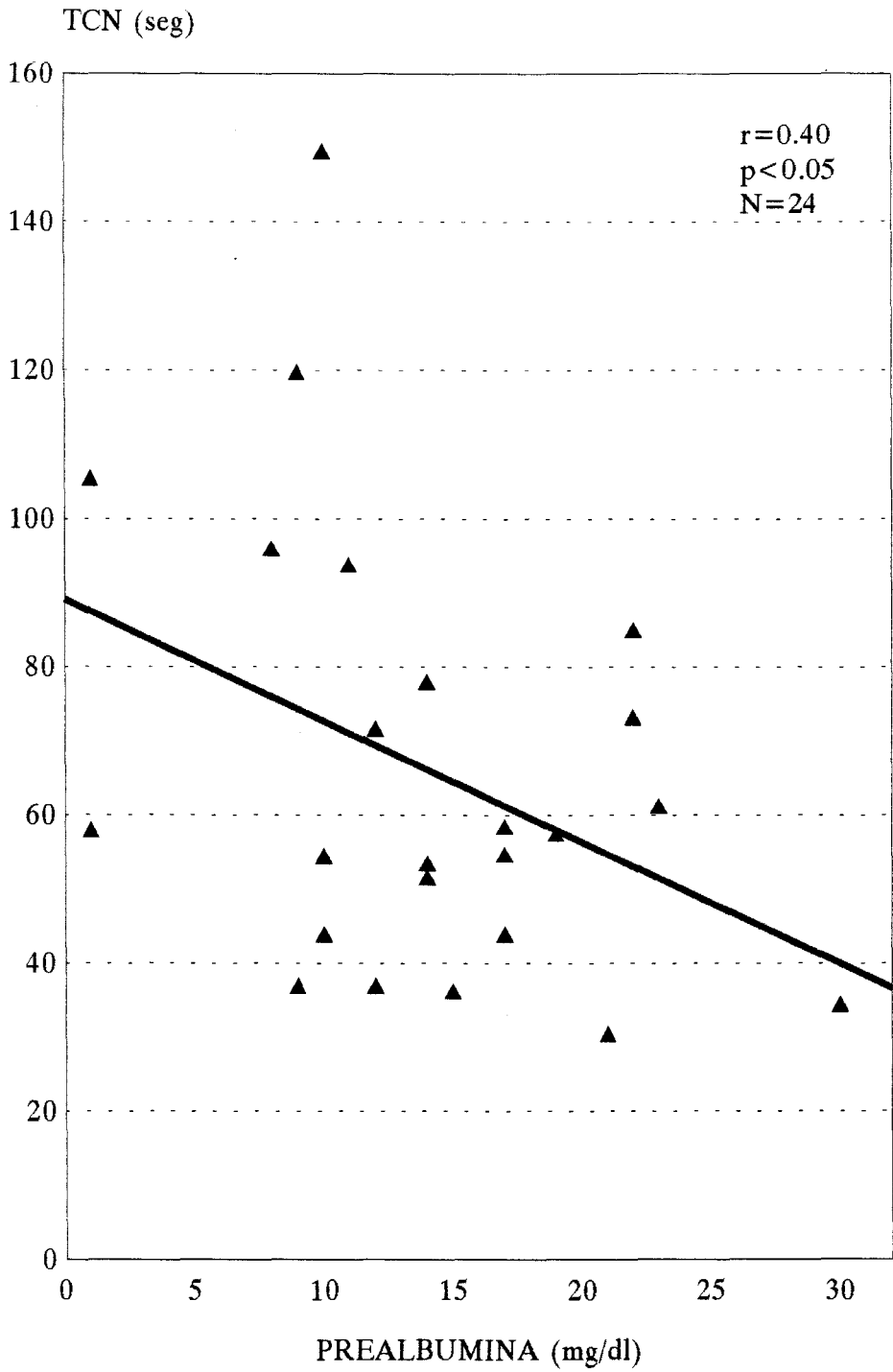


Figura 12. Recta de regresión entre los niveles de prealbúmina y el test de conexión numérica.



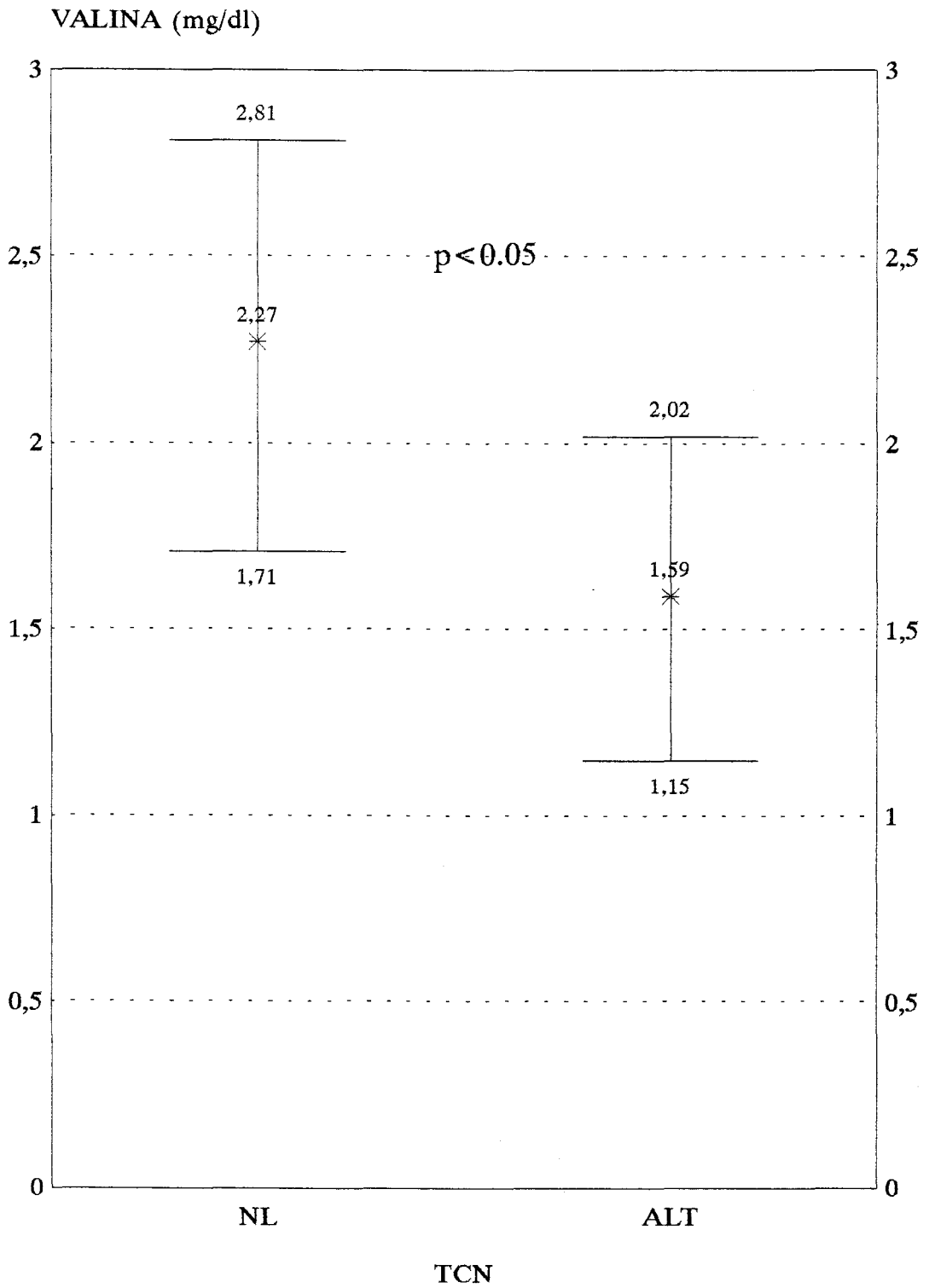


Figura 13. Relación de los niveles plasmáticos de VALINA con la alteración del TCN.

NL: TCN NORMAL. ALT: TCN ALTERADO.

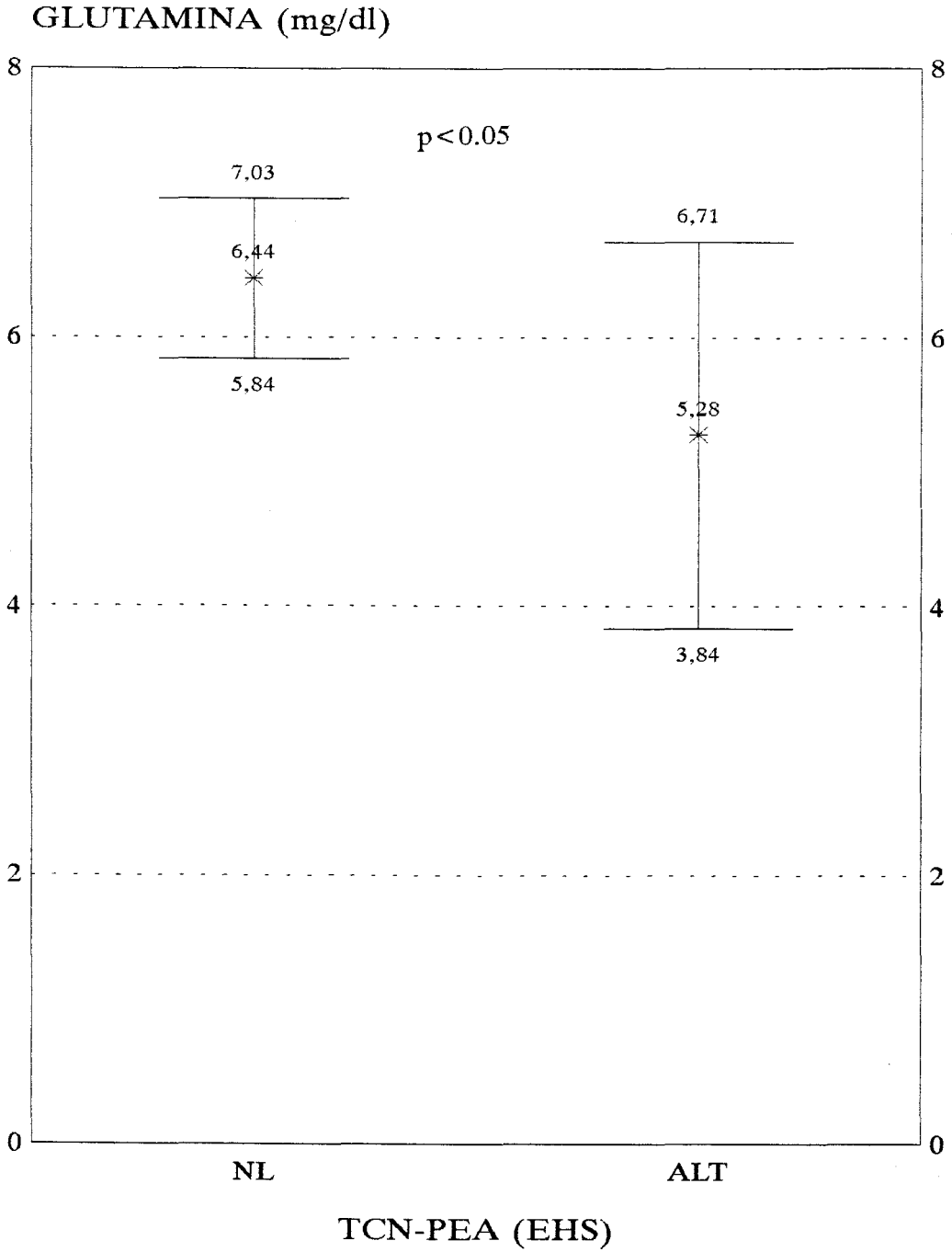


Figura 14. Relación de los niveles de glutamina con la existencia de alteración en el TCN.  
 NL: TCN NORMAL.  
 ALT: TCN ALTERADO.

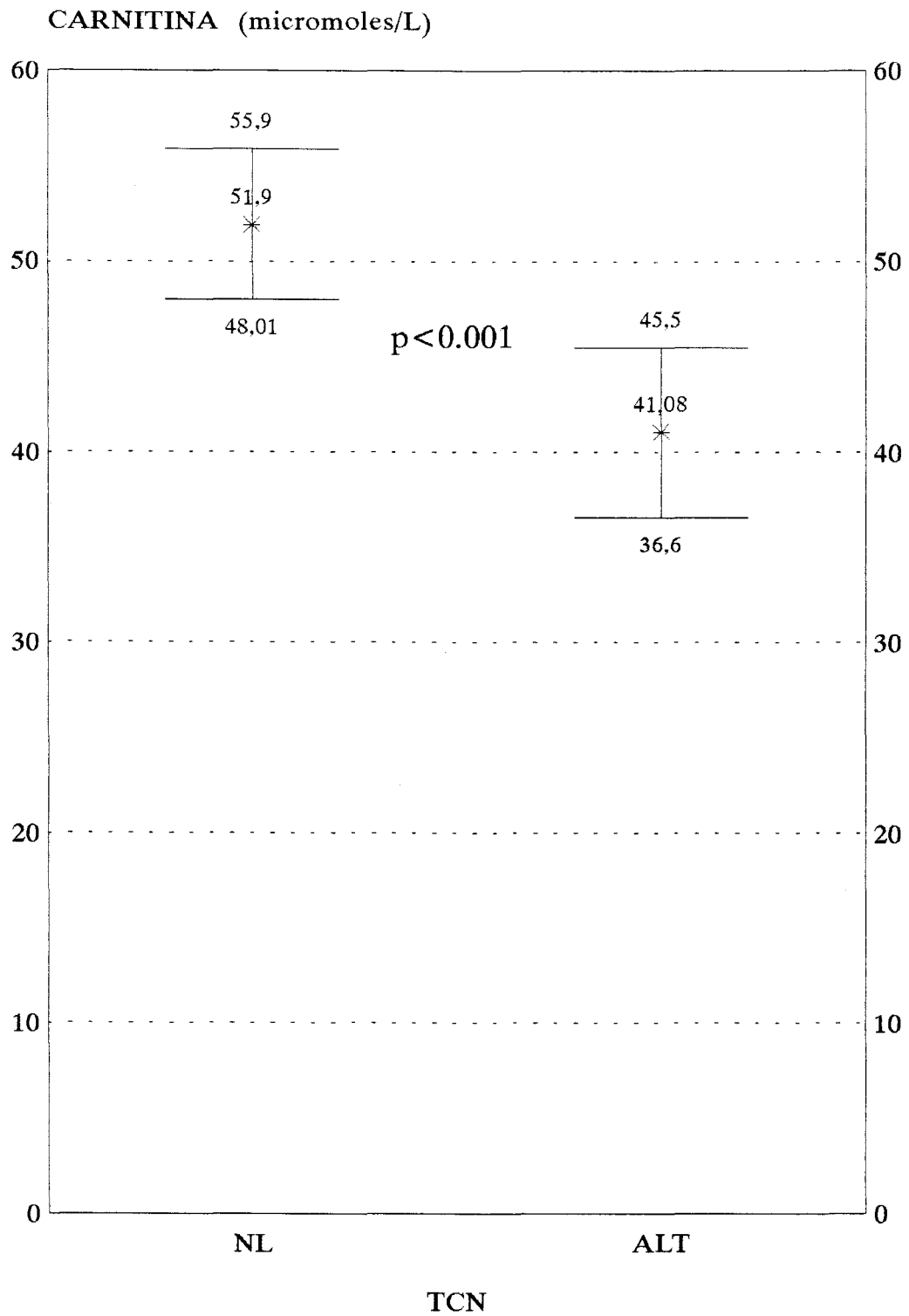


Figura 15. Relación entre los niveles de carnitina plasmática total y alteración del test de conexión numérica (TCN).

NL: TCN Normal.

ALT: TCN Alterado.

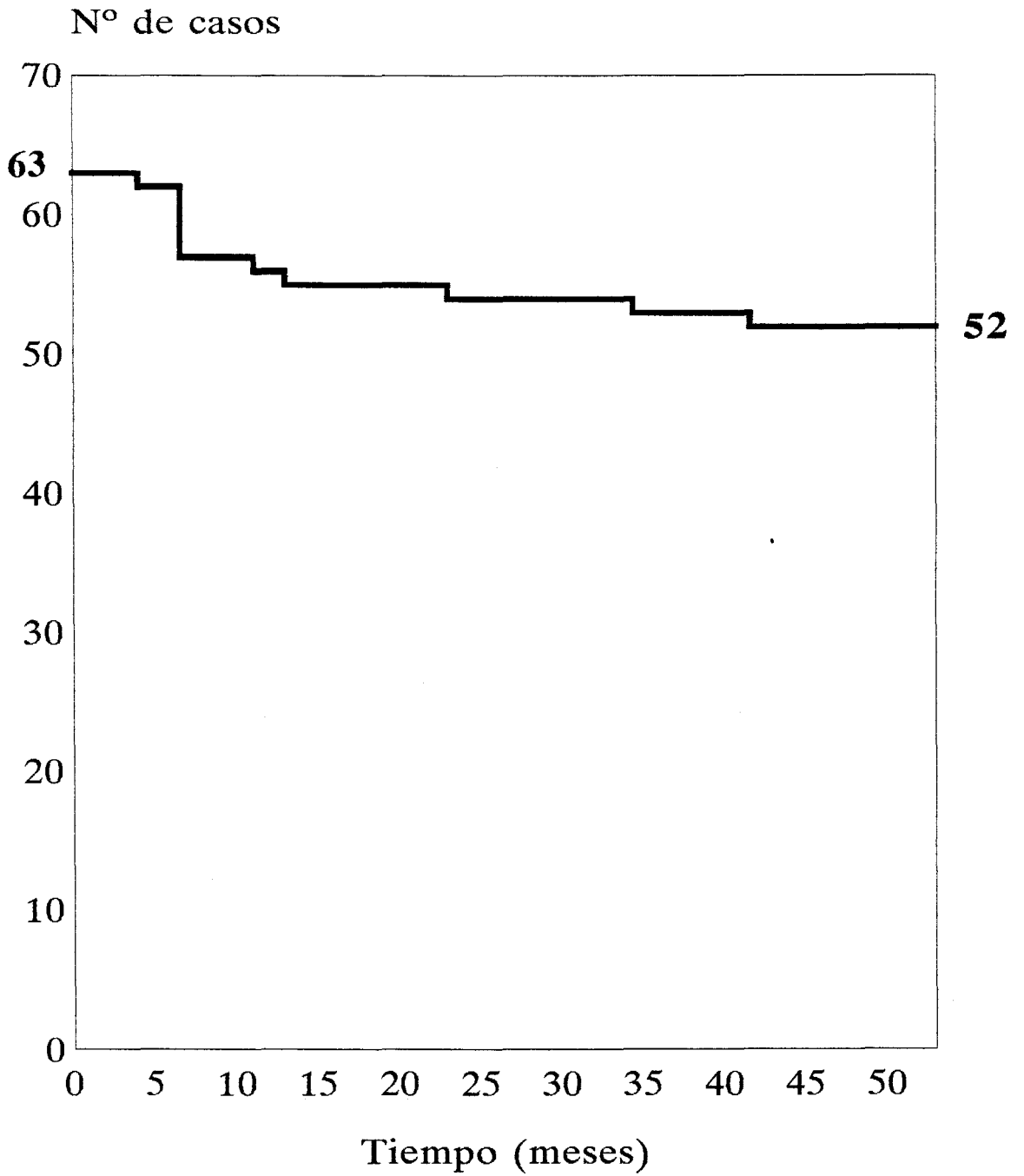


Figura 16. Curva actuarial de aparición de encefalopatía hepática.

# SENSIBILIDAD

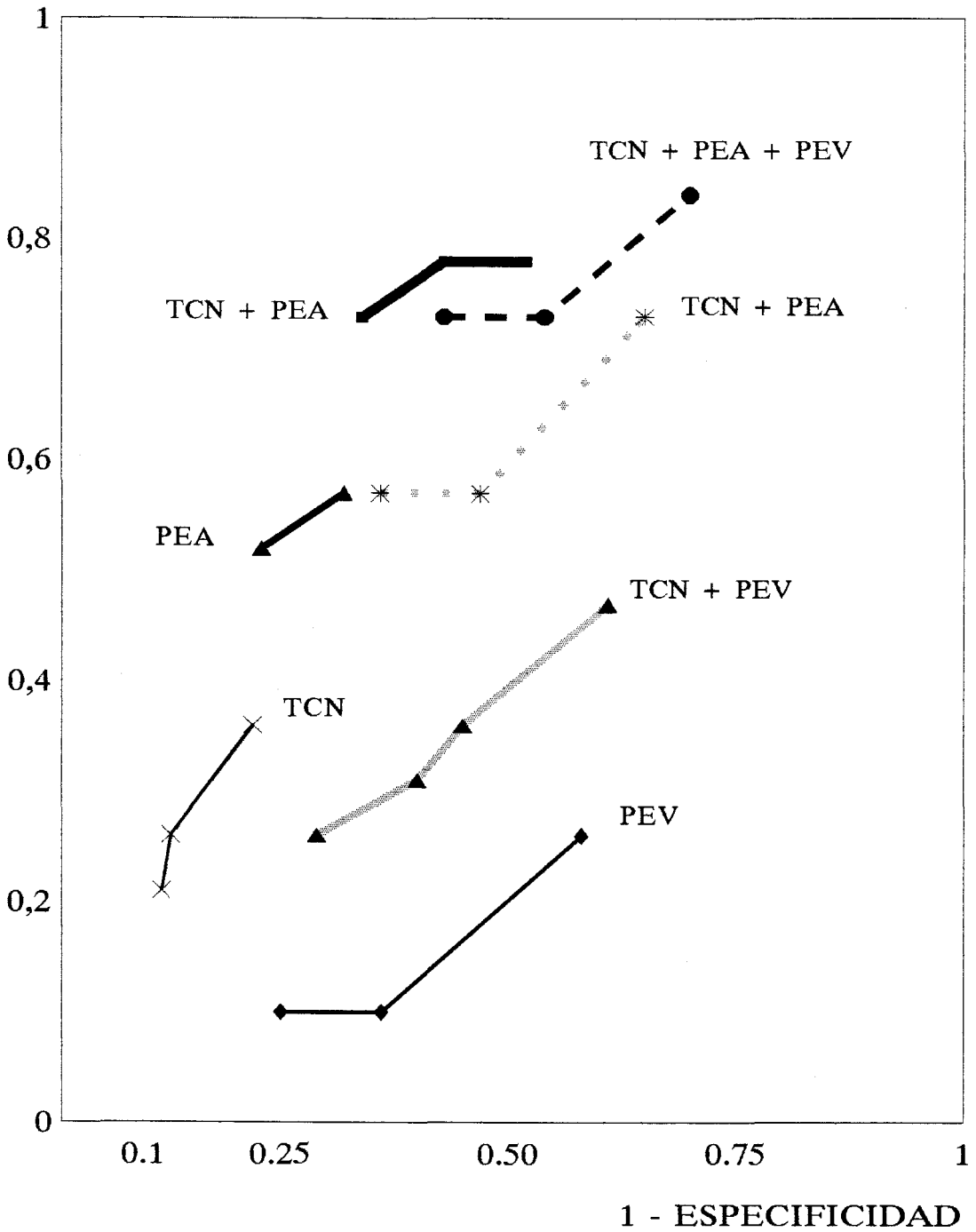


Figura 17. Curva de rendimiento diagnóstico de TCN, PEA, PEV y sus posibles combinaciones en la detección de pacientes con encefalopatía hepática en el seguimiento.

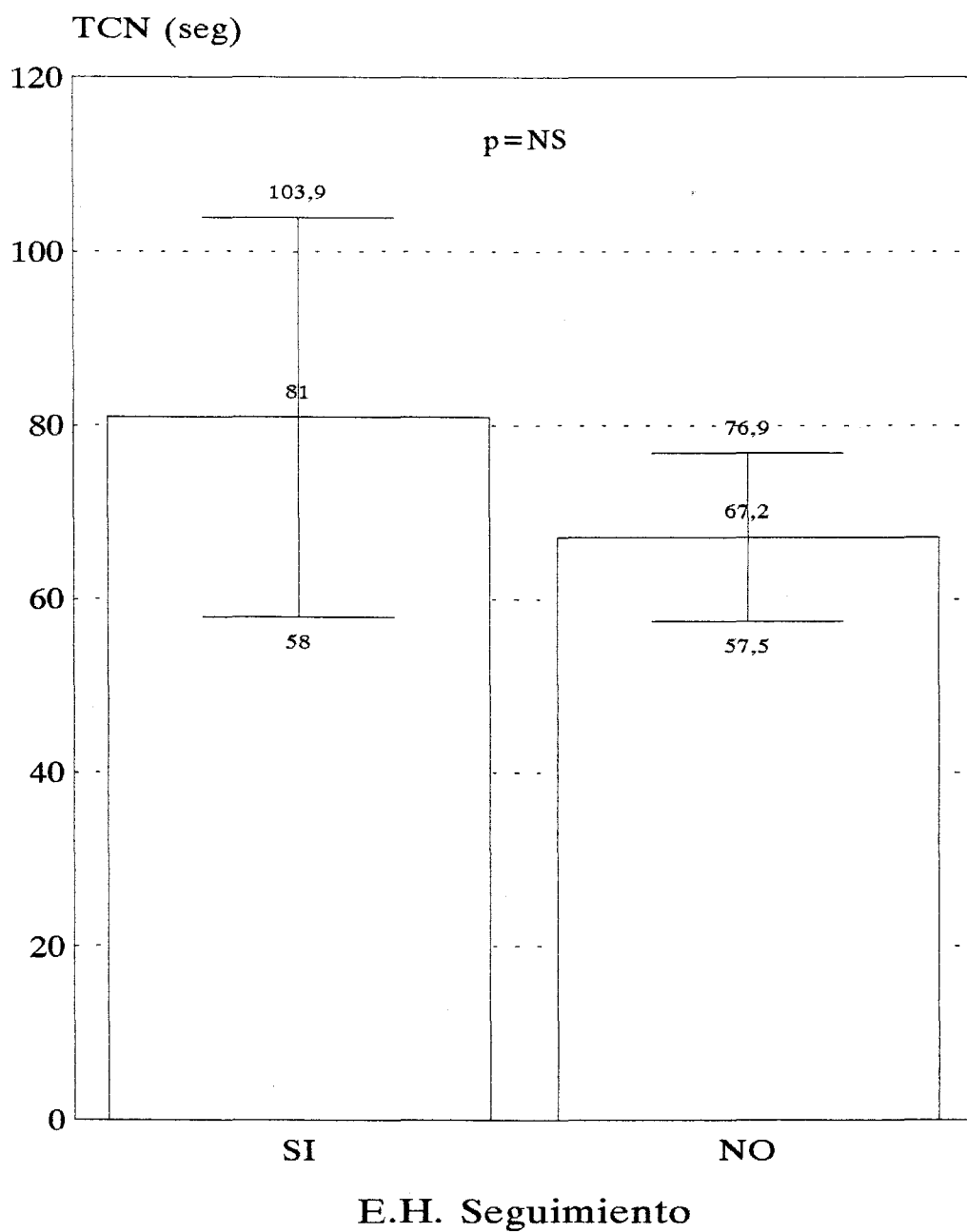
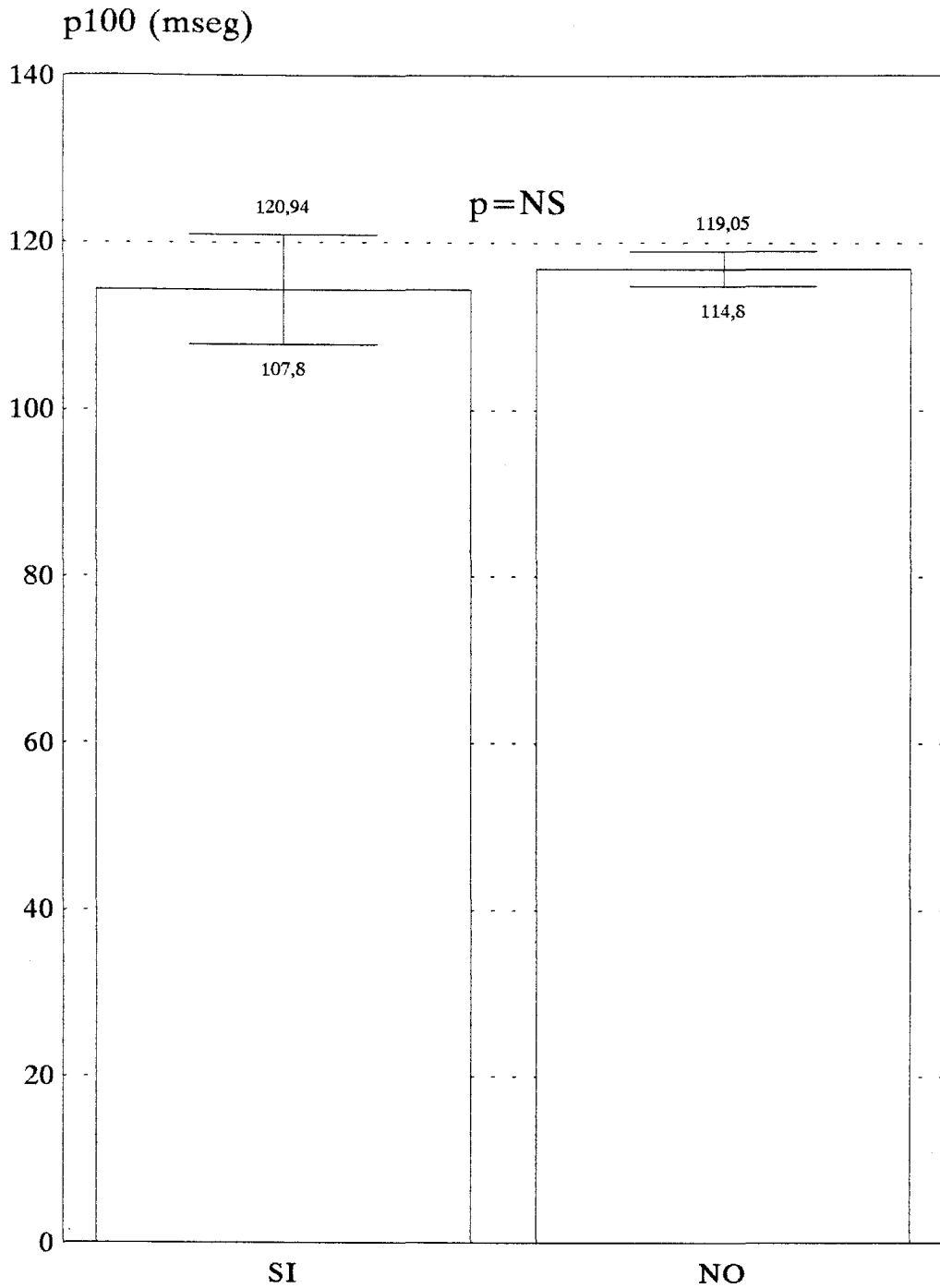


Figura 18.  $X \pm IC$  del TCN en pacientes con y sin encefalopatía hepática en el seguimiento.

$X \pm IC$ : TCN medio  $\pm$  Intervalo de confianza al 95%.



E.H. Seguimiento.

Figura 19. Latencia media de la onda p100  $\pm$  Intervalo de confianza en pacientes con y sin encefalopatía hepática en el seguimiento.

Latencias (mseg)

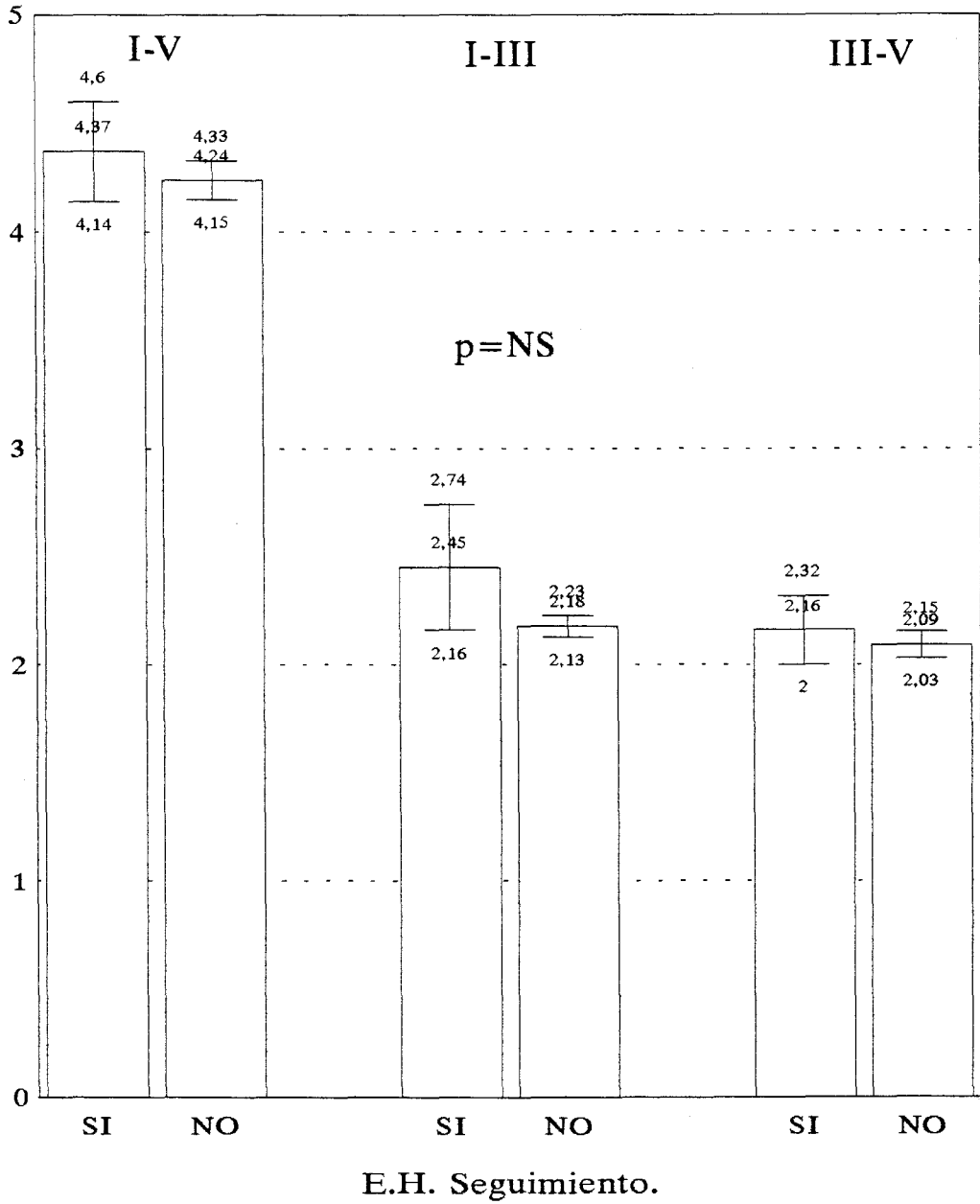
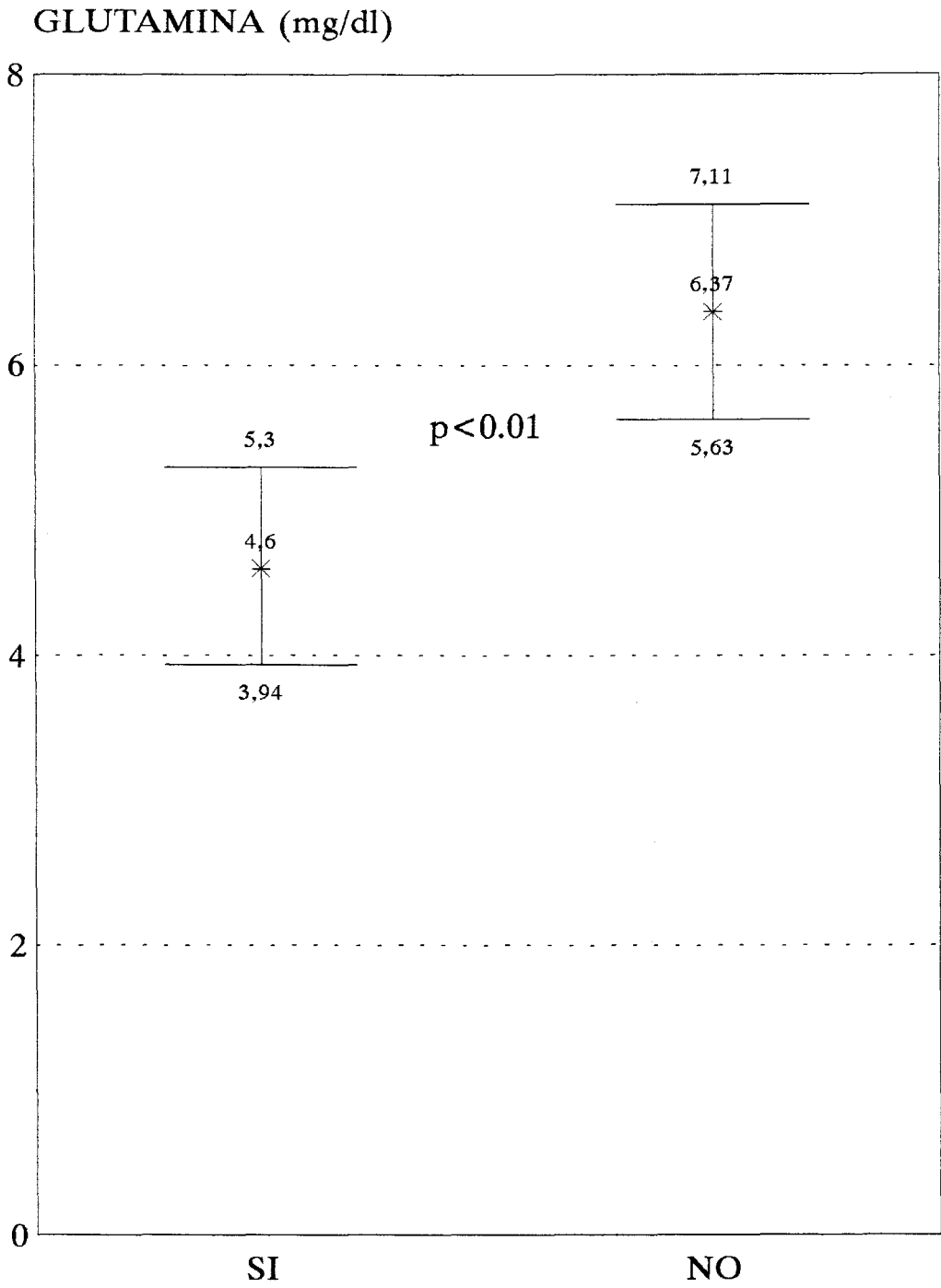


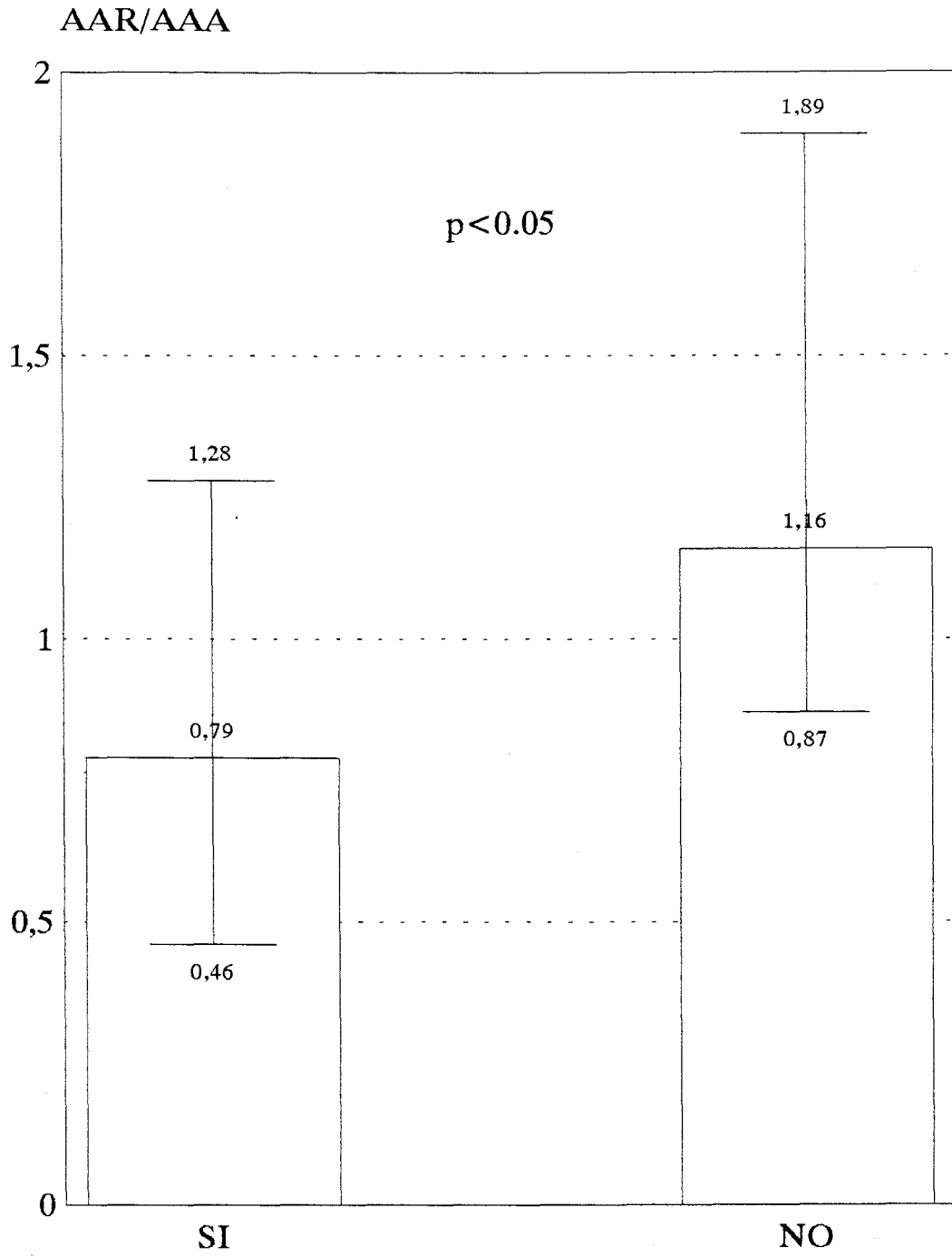
Figura 20. Latencias I-III, III-V y I-V  $\pm$  Intervalo de confianza al 95% de los PEA en pacientes con y sin encefalopatía hepática en el seguimiento.





E.H. Seguimiento.

Figura 21. Niveles de glutamina  $\pm$  Intervalo de confianza de pacientes con y sin encefalopatía hepática en el seguimiento.

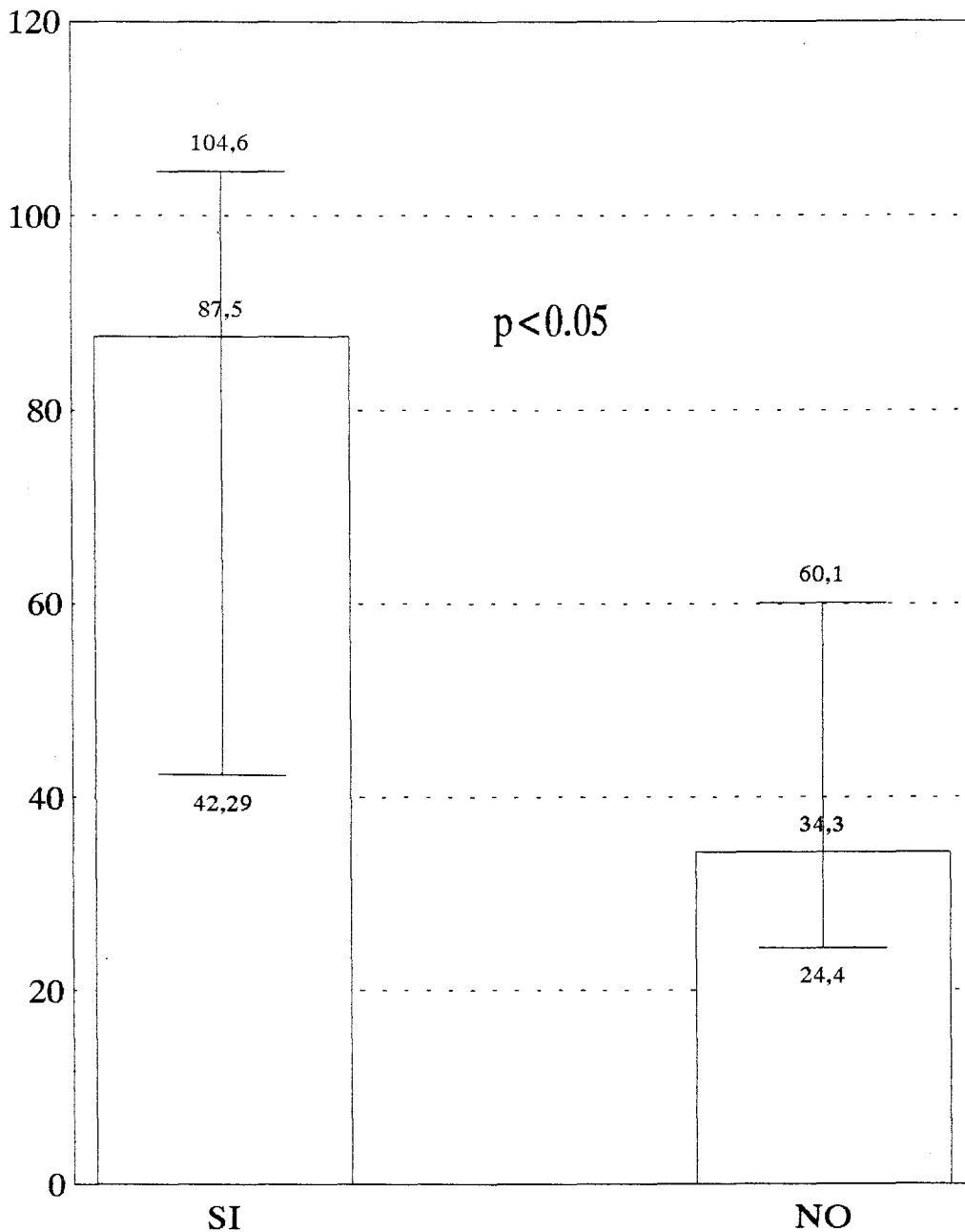


E.H.Seguimiento.

Figura 22. Mediana del cociente AAR/AAA, Percentil 25 y 75 de pacientes con y sin encefalopatía hepática en el seguimiento.

Test de Mann-Whitney.

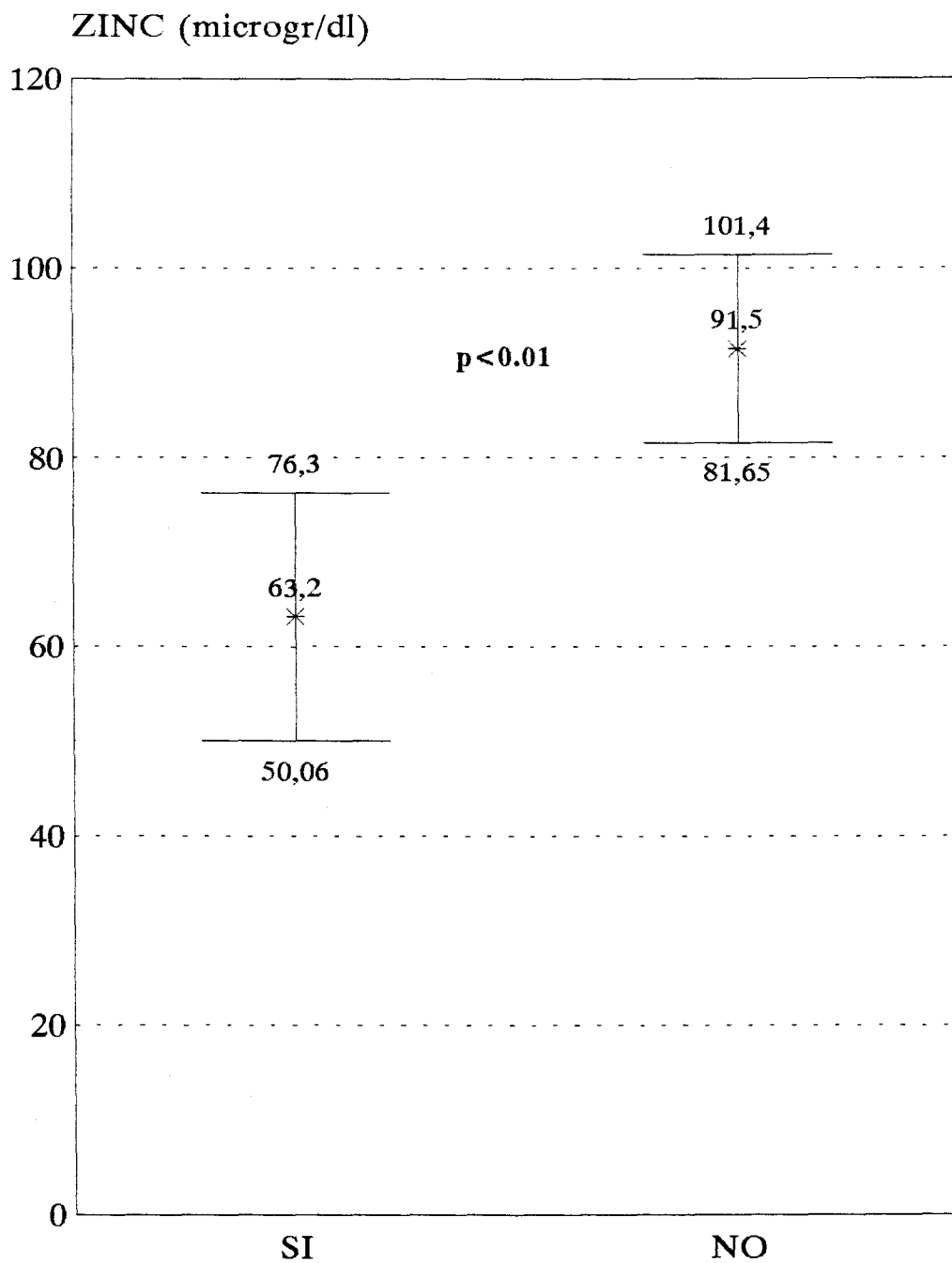
### AMONIEMIA (micromoles/L)



E.H. Seguimiento.

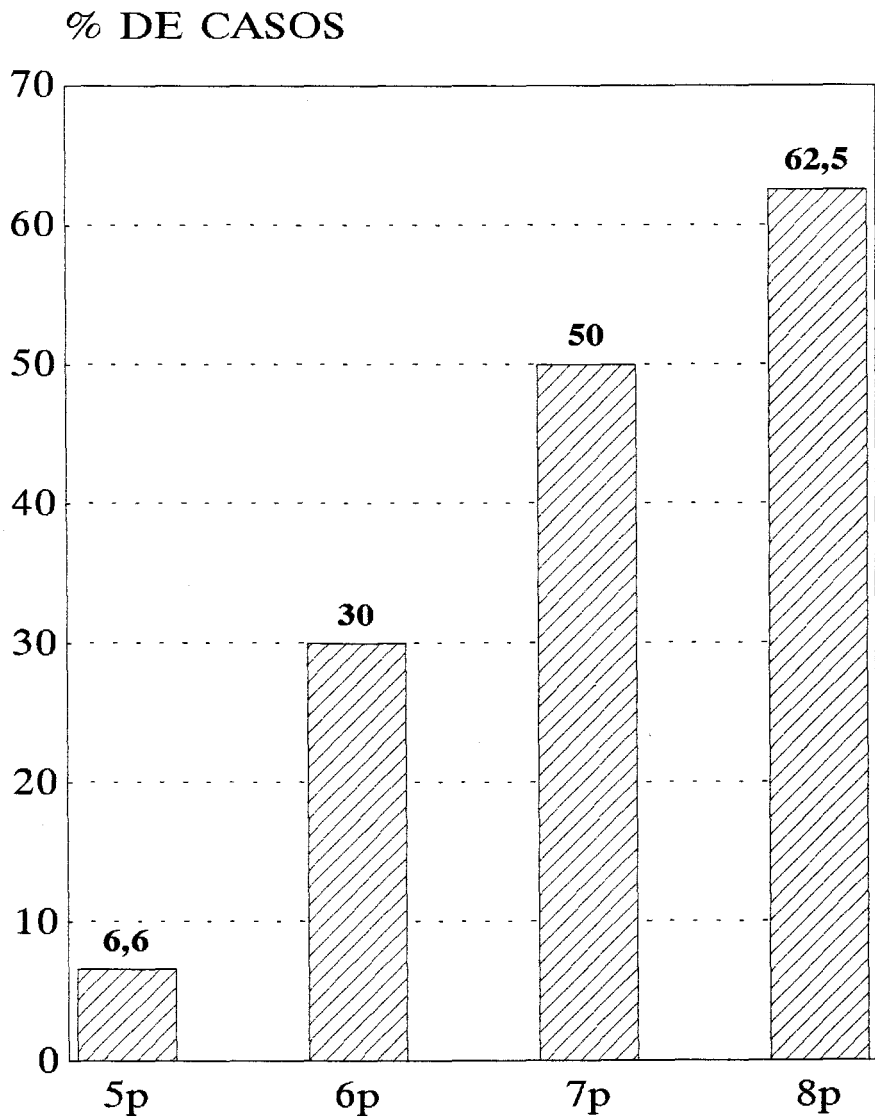
Figura 23. Mediana de los niveles de amonio en sangre venosa, percentil 25 y 75. en pacientes con y sin encefalopatía hepática en el seguimiento.

Test de Mann-Whitney.



E.H. Seguimiento.

Figura 24. Niveles de zinc en los pacientes con y sin encefalopatía hepática en el seguimiento. Se representa el  $X \pm IC$ : Niveles medios  $\pm$  intervalo de confianza al 95%. Test t-Student.

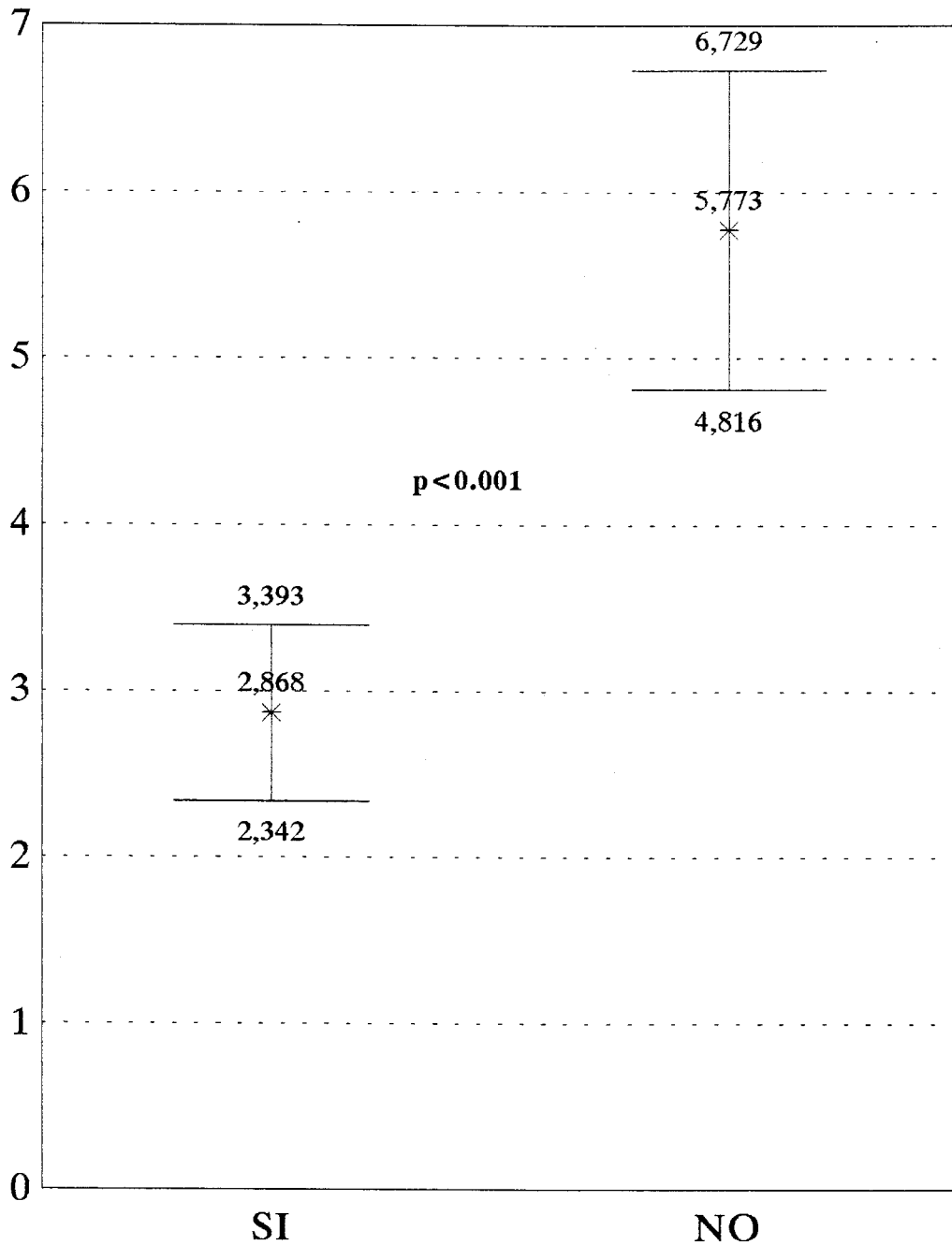


<b>TOTAL</b>	30		10		1		3
<b>EH</b>	2		3		1		5

**PUNTUACION CHILD-PUGH**

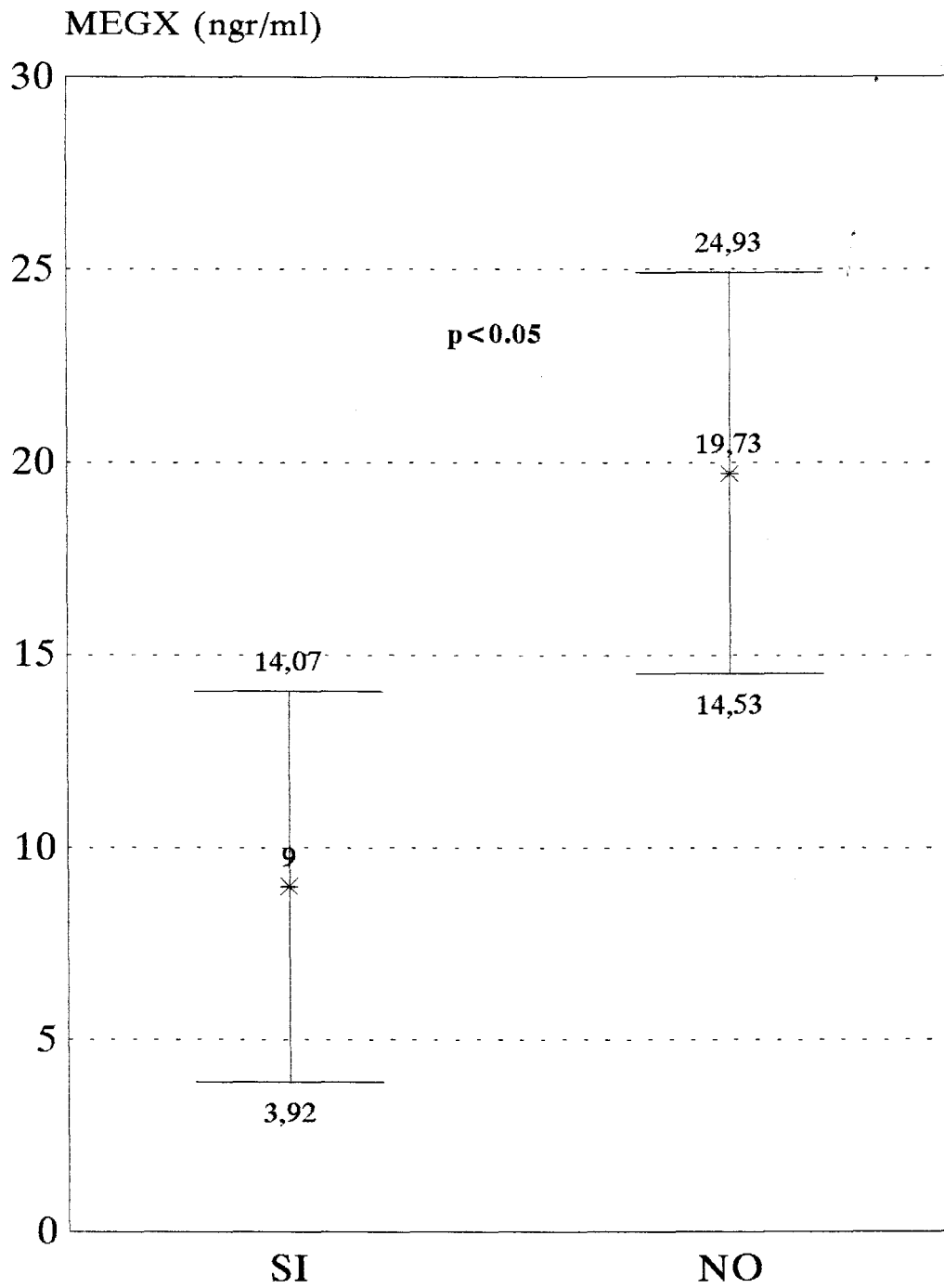
Figura 25. Aparición de la E.H. según la puntuación de Child-Pugh.

COLINESTERASA (Miles U/l)



E.H. Seguimiento.

Figura 26. Colinesterasa plasmática en los pacientes que desarrollan encefalopatía en el seguimiento.



E.H. Seguimiento.

Figura 27. Test de la lidocaina en los pacientes que presentan encefalopatía en el seguimiento.

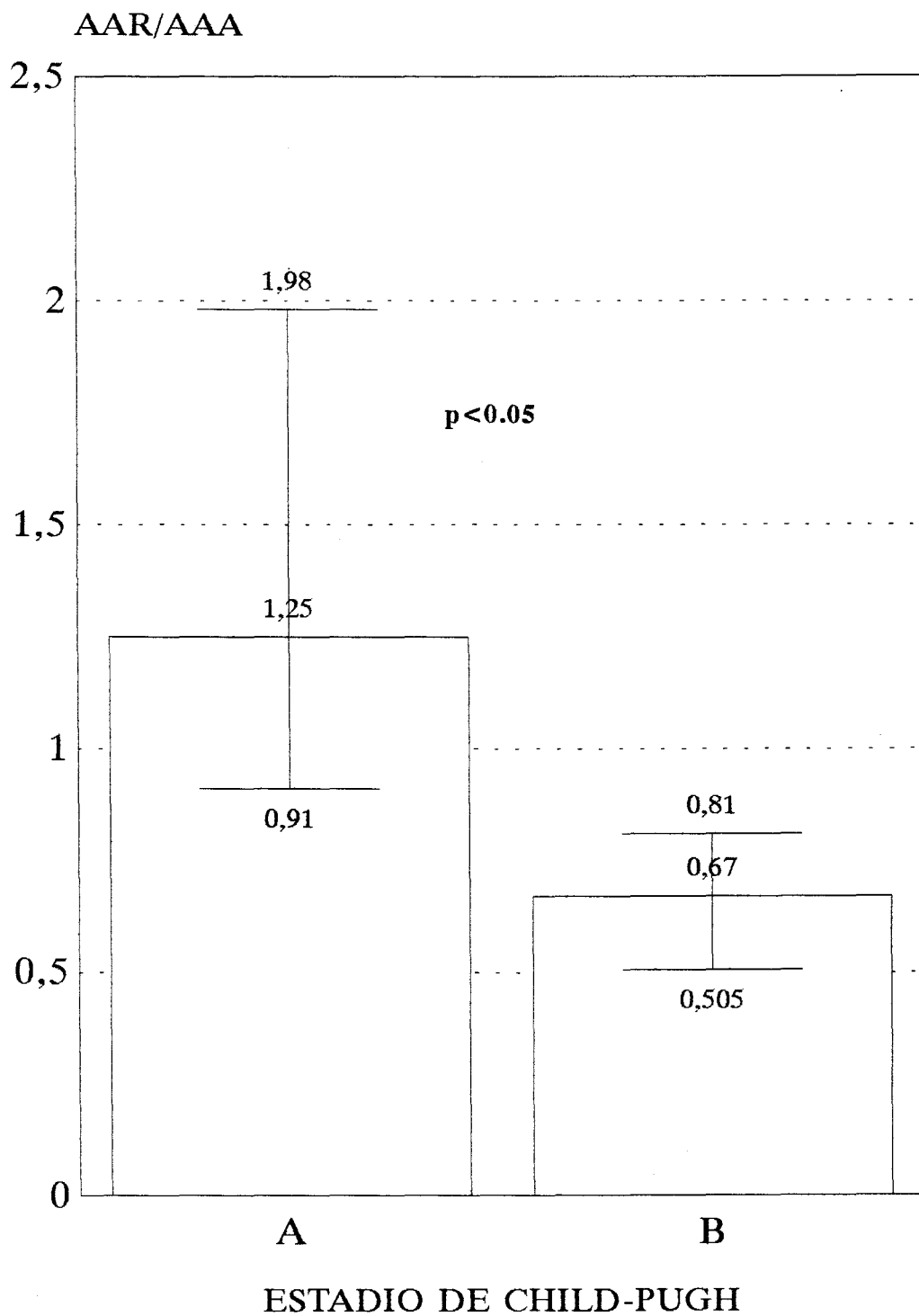


Figura 28. Relación entre el cociente AAR/AAA y el estadio de Child-Pugh.

AAR/AAA: Aminoácidos ramificados / aromáticos.

Se representa la mediana, percentil 75 y percentil 25.





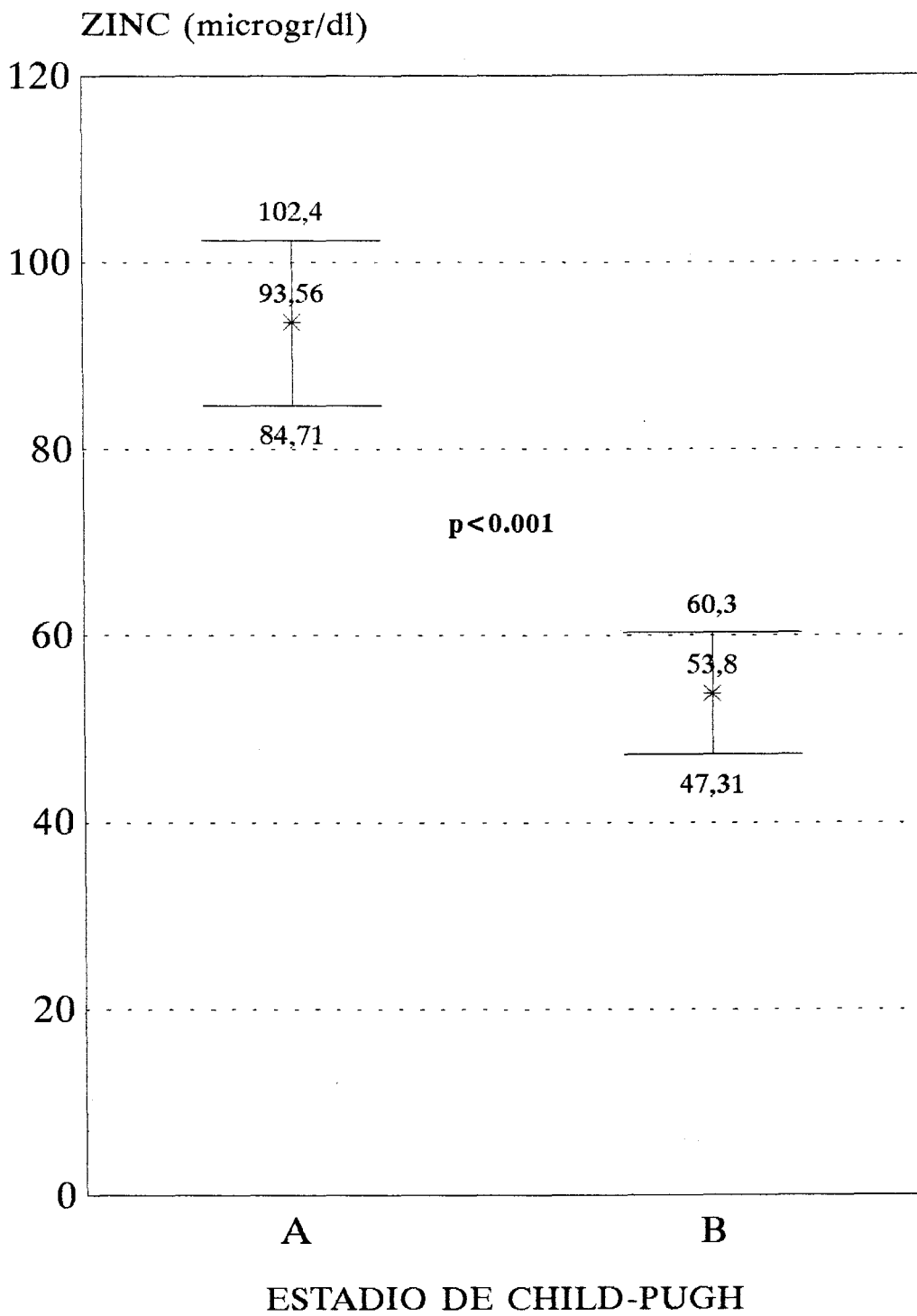


Figura 29. Relación entre los niveles de zinc y el estadio de Child-Pugh.

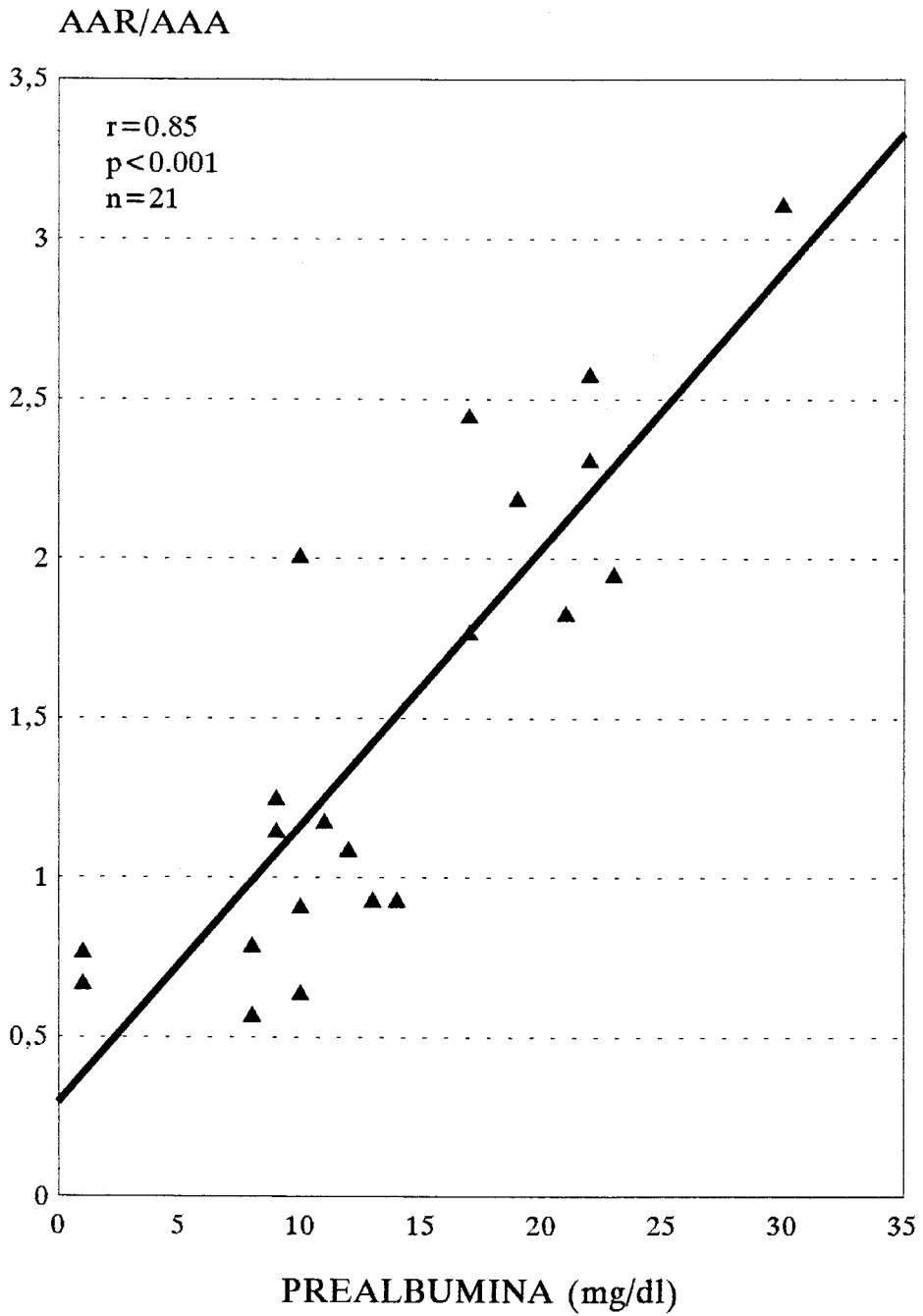


Figura 30. Recta de regresión entre los niveles de prealbúmina y el cociente AAR/AAA.

AAR/AAA: Aminoácidos ramificados / aromáticos.

COLINESTERASA (Miles U/L)

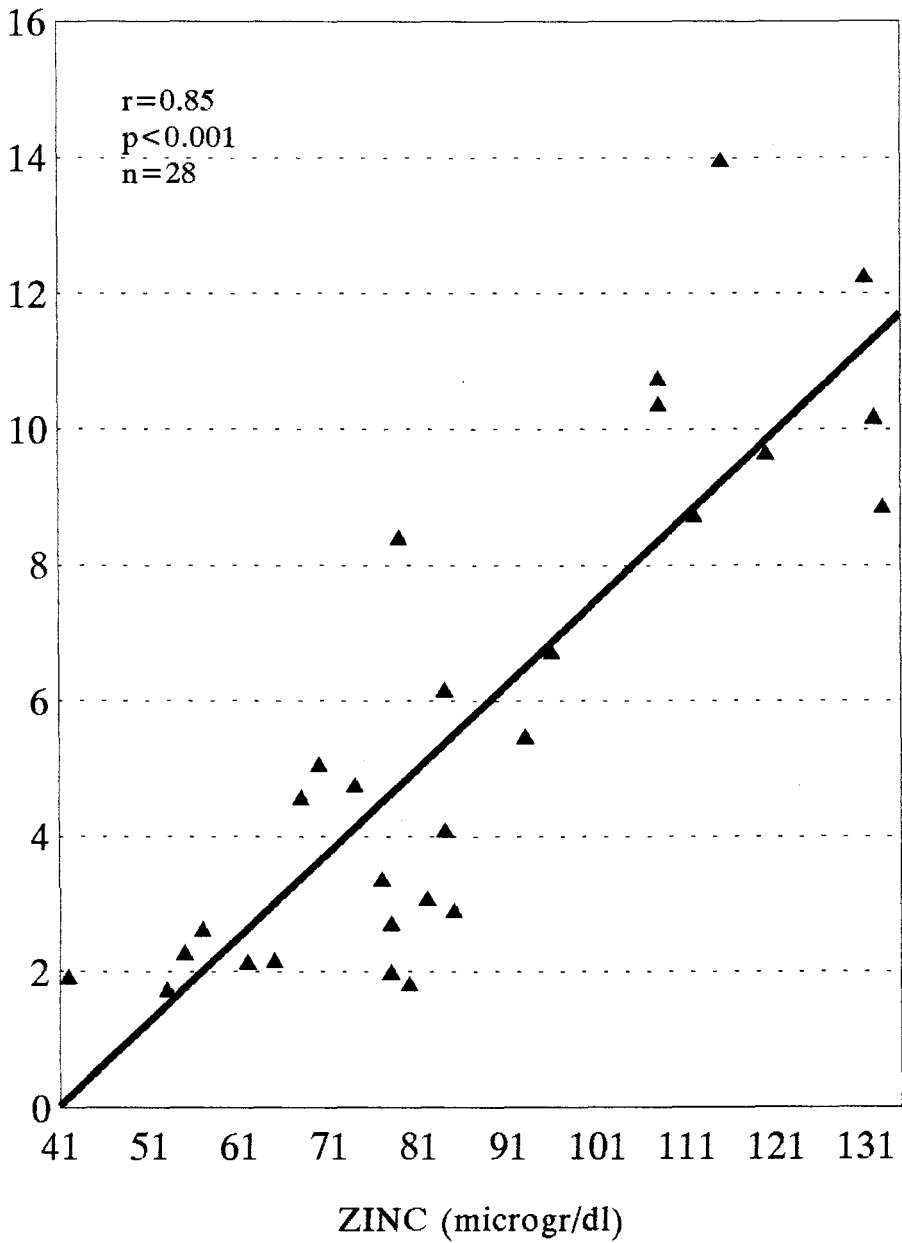


Figura 31. Recta de regresión entre los niveles plasmáticos de zinc y la colinesterasa.

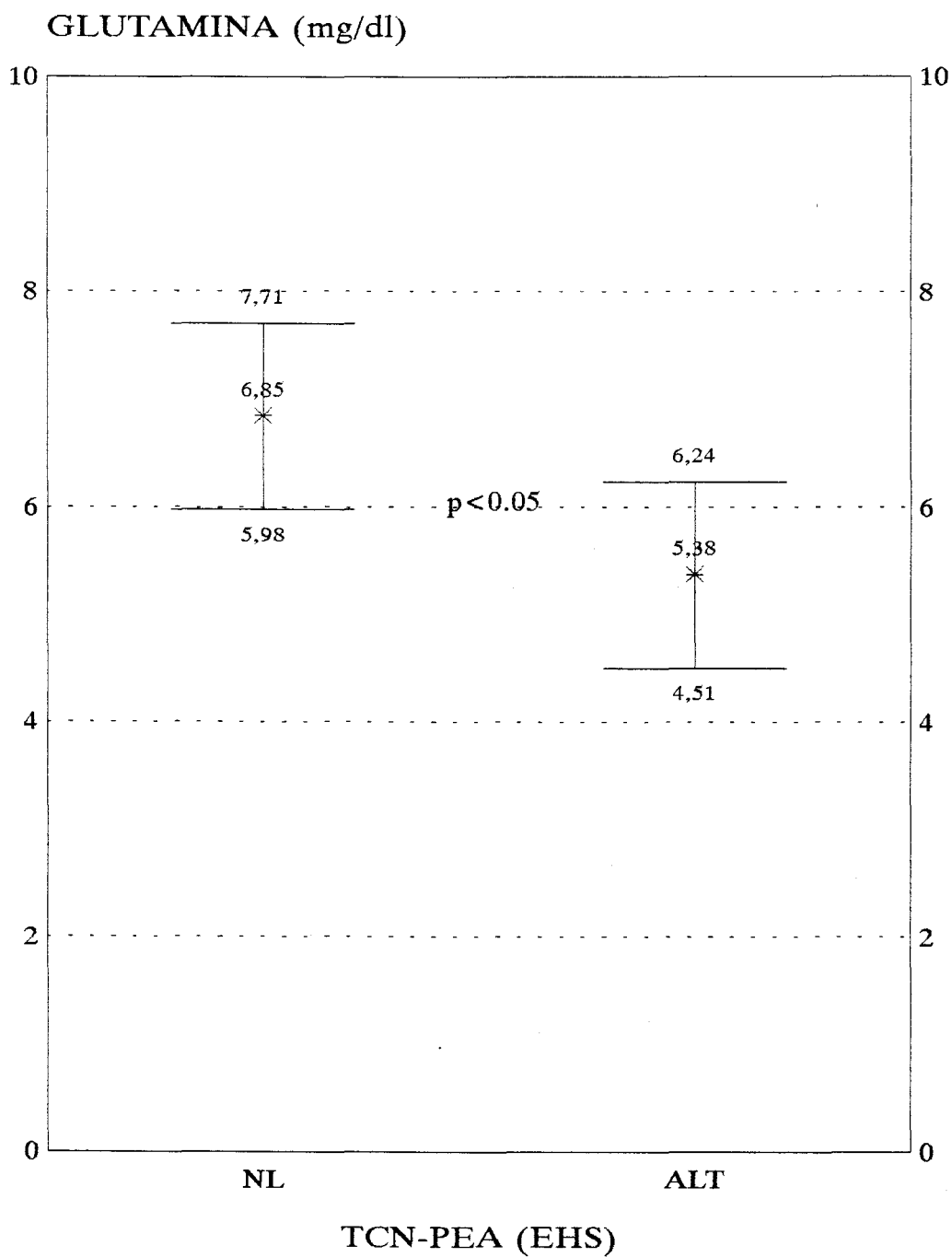


Figura 32. Relación de los niveles de glutamina con la existencia de alteración en el TCN y/o en los PEA.

NL: TCN-PEA NORMAL.

ALT: TCN-PEA ALTERADO.

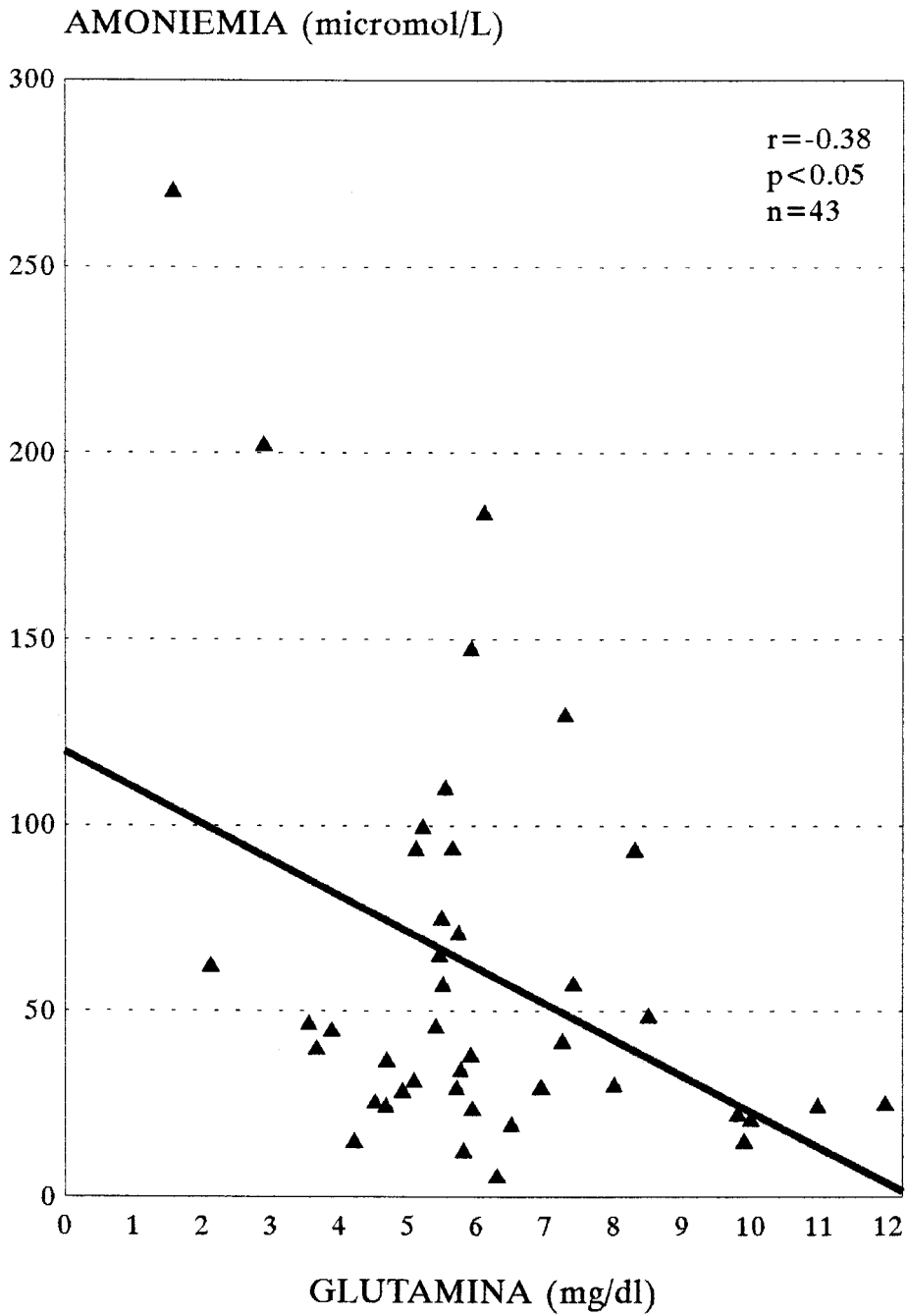


Figura 33. Recta de regresión entre los niveles de glutamina y amoniemia.

## **DISCUSIÓN Y COMENTARIOS**

## TEST DE CONEXIÓN NUMÉRICA EN CONTROLES

El test de conexión numérica es una prueba psicométrica utilizada ampliamente en el diagnóstico de disfunción cerebral desde que fuera propuesto por Reitan<sup>100</sup> en 1957.

En nuestro grupo control el resultado del test de conexión numérica depende de la edad y del nivel de instrucción.

El tiempo medio empleado por los controles con nivel de estudios I es 1,52 veces mayor que el empleado por los controles de nivel de estudios II. El tiempo de realización del test de conexión numérica aumenta con la edad, como se observa en la figura 1. Se han comunicado varios estudios que no encuentran aumento en el TCN con la edad<sup>16,25</sup>. Esta discordancia de resultados entre los diferentes trabajos, puede estar influida por el número de sujetos estudiados, 34 y 35 casos en los estudios con resultados negativos y 210 sujetos del estudio de Zeneroli<sup>7</sup> o los 86 del presente estudio. El mayor número de sujetos permite una mejor estratificación por grupos de edad y una mayor dispersión de edades.

La aparente variación del TCN con el sexo en nuestro trabajo no coincide con otras publicaciones<sup>7</sup>. Al estudiar la influencia de la edad, nivel de estudios y sexo en el tiempo de ejecución del TCN, el efecto del sexo desaparece.

Los estudios iniciales utilizaron como dintel de normalidad del TCN los resultados publicados por Conn<sup>4</sup>, es decir considerar patológico el empleo de más de 30 segundos en la realización del test, sin corregirlo por la edad ni el nivel de estudios<sup>11,26,100-102</sup>. Los resultados obtenidos en estos trabajos son de escaso valor e imposibles de comparar con los obtenidos por otros autores que utilizan una metodología más adecuada. En otros trabajos se

corrigió el grupo control sólo por la edad<sup>14,25</sup>, ante estas deficiencias metodológicas, los resultados obtenidos por estos autores hay que analizarlos con precaución. En estudios posteriores los controles fueron estratificados por edad y nivel de instrucción<sup>12,13</sup>. Dos estudios<sup>7,103</sup>, diseñados para valorar la influencia del nivel de instrucción y la edad en el rendimiento en el TCN, demuestran que el resultado del TCN depende de la edad y del nivel de instrucción. En ningún estudio publicado aparecen diferencias por sexo, como cabría esperar.

#### POTENCIALES EVOCADOS EN CONTROLES

Los potenciales evocados visuales no muestran diferencias significativas en cuanto al sexo, tabla IV.

Varios estudios<sup>104-106</sup> encuentran diferencias significativas por sexo. En 406 controles sanos<sup>107</sup>, se encontró un alargamiento de la onda p100 en varones de aproximadamente 3 mseg, lo que, dado el gran número de controles estudiados, aporta significación estadística. Nuestros controles varones tiene una latencia media de 2,9 mseg superior a las mujeres, lo que coincide con los resultados expuestos, pero al tratarse de una muestra más pequeña no encontramos significación estadística en las diferencias. De todas formas, las diferencias son muy cortas y no tienen valor desde el punto de vista clínico.

No está claro el mecanismo fisiopatológico por el cual las mujeres muestran latencias más cortas; un elemento esgrimido ha sido la diferencia entre los tamaños craneales y por ende, de la longitud de la vía óptica, que al ser mayor en el varón genera latencias más retrasadas<sup>105</sup>. En un estudio de 16 casos se detectó que el diámetro craneal tiene más valor predictivo de



acortamiento de la latencia de la onda p100 que el sexo<sup>106</sup>.

Otros elementos diferenciadores entre ambos sexos, como los niveles de catecolaminas, se ha comprobado que no influyen en estas diferencias<sup>113</sup>.

La regresión lineal entre la edad y la onda p100 aporta una  $r=0.42$ , significativa. Este dato coincide con el extenso trabajo de Emmerson-Hanover<sup>107</sup>, que aprecia una tendencia entre la edad y la onda p100 entre los 20 y los 80 años de  $r=0.32$  para los varones y de  $0.27$  para las mujeres, alcanzando significación estadística, pero muestran un ajuste muy pobre, explicando sólo el 17.5% de los sucesos. La latencia se mantiene estable hasta los 50-55 años y a partir de ahí asciende lentamente.

Un parámetro a tener presente al estudiar la variación del la onda p100 con la edad es el tamaño de los cuadros en el damero de la pantalla; de manera que los cuadros más pequeños generan mayores diferencias entre los grupos de edad que los grandes, lo que pone de manifiesto la influencia de la edad en los diferentes canales de frecuencia del sistema visual espacial.

Por tanto los potenciales evocados visuales requieren grupos control corregidos por la edad y realizados en el mismo laboratorio de neurofisiología.

Las latencias I-III, III-V y I-V de los potenciales evocados auditivos de nuestro grupo control no muestran diferencias según grupos de edad, ni por sexo, tablas V, VI y VII. Esto coincide con los datos obtenidos por la mayoría de los autores. La recta de regresión así mismo es paralela al eje de abscisas  $r=-0.01$ . Algunos estudios han comunicado diferencias por sexos poco relevantes y con escaso efecto sobre la latencia I-V. En general

se acepta que los hombres muestran un ligero retraso en la aparición de las ondas<sup>108</sup>, tanto porque sus vías neuronales son más largas, al tener una dimensión cefálica mayor, como por la estructura ósea craneal, que puede interferir en la conducción eléctrica del registro.

Las latencias I-III, III-V y I-V muestran escasas diferencias entre los diversos laboratorios, a pesar de la distancia y la disparidad de las muestras estudiadas. Tomando los datos de Chiappa<sup>29</sup>, Yang<sup>109</sup> y en un trabajo previo de nuestro grupo<sup>110</sup>, apreciamos que las latencias se mantienen prácticamente constantes:

Latencia	Chiappa <sup>29</sup>	Yang <sup>109</sup>	Aguilar Reina <sup>110</sup>
I-III	2.1±0.15	2.13±0.15	2.08±0.21
III-V	1.9±0.18	1.9±0.17	1.88±0.16
I-V	4.0±0.23	4.05±0.18	3.98±0.16

Por tanto el grupo control de los potenciales evocados auditivos no requiere ser corregido por la edad ni el sexo.

#### TEST DE CONEXIÓN NUMÉRICA EN PACIENTES:

Los pacientes de nuestra serie presentan un alargamiento significativo en la realización del test de conexión numérica con respecto al grupo control. Como se puede observar en la figura 6, estas diferencias se mantienen al dividirlos por edad y por nivel de estudios, salvo en el grupo de personas mayores de 50 años y nivel de estudios II, donde las diferencias, a pesar ser amplias, no muestran significación estadística por estar conformado por pocos miembros (13 pacientes).

El test de conexión numérica se encuentra alterado en 17

pacientes (27%). En otros estudios, la frecuencia de alteración del TCN oscila entre 0% y 71,5%, encontrándose en la mayoría de los trabajos entre el 30% y 60%<sup>13-27</sup>. Estas diferencias dependen del grado de función hepática de los pacientes estudiados, la existencia de descompensación, ingresados o externos, de la selección de controles, su estratificación por edad y nivel de instrucción, y del dintel de normalidad fijado en X+2ds, X+2'5ds o X+3ds. La mayoría de los estudios publicados<sup>13,21,22,26</sup> detectan diferencias en el TCN entre controles sanos y cirróticos.

En otros estudios no se han apreciado diferencias significativas<sup>14,24</sup> entre cirróticos y controles pero hay que tener en cuenta que el grupo control, en estos estudios, está compuesto por pacientes alcohólicos severos y no personas sanas, siendo además escaso el número de controles incluidos, 19 y 32 casos respectivamente. En otro estudio<sup>25</sup>, el grupo control de 34 personas sanas realizó el TCN en un tiempo similar a los cirróticos, lo que se podría explicar por la escasa presencia de pacientes con alteraciones en la muestra seleccionada.

El ascenso del TCN con la edad es mucho más marcado en los controles que en los cirróticos,  $r=0.33$  en pacientes y  $r=0.61$  en controles. El TCN no muestra diferencias significativas entre los pacientes mayores y menores de 50 años, figura 5. Esto puede ser debido a que la disfunción cerebral inducida por la propia hepatopatía alcanza mayor relieve que la edad. En cambio, las diferencias por nivel de estudios se mantienen, lo que indica la fuerte dependencia del resultado de este test con respecto al nivel de instrucción, ya que situaciones como la cirrosis no consiguen eliminar su efecto, aunque lo mitigan, figura 5.

## POTENCIALES EVOCADOS EN LOS PACIENTES:

En nuestro estudio los pacientes muestran un retraso significativo en la aparición de la onda p100 con respecto al grupo control, como se observa en la figura 7; 15 pacientes (23.5%) mostraron alterado el registro de la onda p100 (X+3ds), figura 9. Los estudios realizados aportan resultados muy dispares. En tres trabajos<sup>18,35,38</sup> se detectan diferencias entre los pacientes con cirrosis hepática compensada y los controles sanos (manifestadas por alargamiento de la onda p100), y en cambio en otros cuatro<sup>20,36,37,39</sup> no encuentran diferencias. La metodología utilizada es similar en todos los estudios. El nivel máximo de normalidad se fijó en 2 desviaciones estándar en dos estudios<sup>18,20</sup>, uno de cada tipo de resultado. En los otros la normalidad se consideró hasta 3 desviaciones estándar sobre la media. Los controles son más numerosos en los estudios que encuentran diferencias que en los que no (106 contra 54 controles). Excepto el trabajo de Menhdiratta<sup>36</sup>, que presenta una latencia p100 muy corta tanto en controles como en pacientes, en los estudios que no encuentran diferencias la onda p100 está más alargada que en los controles de los otros trabajos (100 - 108 msec frente a 111 - 114 msec). Estos resultados contradictorios entre los diversos laboratorios, aunque con las diferencias señaladas, no permiten dar una explicación razonable a esta situación. Myslobodsky<sup>37</sup> pone de manifiesto que estas alteraciones se pueden deber a alteraciones secundarias a la hepatopatía y sin relación con datos de encefalopatía hepática subclínica, como son los déficit vitamínicos A o E, la diabetes mellitus o alteraciones en la neurotransmisión a nivel prequiasmático por la acumulación de falsos neurotransmisores, o incluso por la incapacidad de estos

pacientes de mantener el suficiente grado de atención durante el estudio. De los argumentos esgrimidos se puede descartar el papel de la diabetes mellitus, ya que en varios estudios como el nuestro se utilizó como criterio de exclusión. La inatención tampoco puede mantenerse ya que en nuestro trabajo todos los pacientes mostraban un estado mental rigurosamente normal. Las alteraciones prequiasmáticas rigurosamente asintomáticas, no permitirían explicar las alteraciones de la conducción de la vía óptica detectada en estudios de latencias tardías como la onda PFP300<sup>20</sup> y con onda p100 normal. Por último, no se ha estudiado el papel de los déficit vitamínicos en las alteraciones neurofisiológicas de los pacientes con cirrosis hepática.

En los estudios comentados previamente, la frecuencia de alteraciones en cirróticos sin datos clínicos de encefalopatía oscila entre un 0% y un 40%. Los que no mostraron diferencias entre controles y pacientes tampoco encontraron pacientes con alteración de la onda p100. En los tres estudios que demostraron diferencias en los registros entre controles y pacientes, la frecuencia de alteraciones osciló entre el 13% (5/37 casos)<sup>20</sup>, 15% (7/45 casos)<sup>18</sup> y 40% (4/10 casos)<sup>35</sup>. En nuestro trabajo, las diferencias entre controles y cirróticos son patentes ( $X \pm ds$ :  $101 \pm 7.4$  /  $115.61 \pm 7.99$  msec), lo que pone de relieve la existencia en un retraso en la neurotransmisión en la vía óptica.

Las latencias I-III, III-V y I-V de los potenciales evocados auditivos están retrasadas de forma significativa en los pacientes con cirrosis hepática con respecto al grupo control, encontrándose en 20 de los 63 pacientes (31.7%).

Yang<sup>109</sup> no encontró diferencias entre un grupo control de 20

personas sanas y pacientes con insuficiencia hepática de etiología viral sin datos de encefalopatía en ninguna de las latencias entre ondas. Más tarde Chu y Yang<sup>111</sup> comunicaron la existencia de diferencias entre controles y cirróticos compensados en la latencia I-V. Pirelli<sup>35</sup> detectó diferencias significativas en las latencias III-V y I-V entre controles y pacientes sin encefalopatía, aunque sólo 1 paciente (10%) superó la media más 3 desviaciones estándar del grupo control. Por último, Menhdiratta<sup>36</sup>, encontró diferencias entre un grupo control de 22 personas y un grupo de 22 pacientes cirróticos con diferentes grados de función hepática y sin datos clínicos de encefalopatía, encontrando alterada la latencia I-III en 3 casos, la III-V en 6 y la I-V en 7 pacientes; en global el 41% (9/22) de los pacientes presentaron alterado el estudio de potenciales evocados auditivos.

En los dos trabajos se obtienen latencias entre ondas muy similares y utilizan la media más tres desviaciones estándar para calcular el nivel máximo de normalidad. Los resultados, aunque dispares, no son contradictorios, ya que Pirelli sólo estudió 10 pacientes, lo que permite una gran variabilidad en el rendimiento de la prueba. En nuestro estudio y en el de Menhdiratta los resultados son superponibles. La frecuencia de alteraciones es mayor en su grupo, como también lo es el grado de disfunción hepática de sus pacientes. Los potenciales evocados auditivos se encuentran alterados en pacientes con cirrosis hepática sin datos clínicos de encefalopatía en un 30-40% de los casos. Este enlentecimiento de los potenciales evocados auditivos pone de manifiesto la alteración de la neurotransmisión subcortical<sup>111</sup>. En la enfermedad de Wilson se han observado alteraciones

similares en los potenciales evocados auditivos y somestésicos<sup>112</sup>, sobre todo la latencia III-V, e incluso se ha relacionado con las alteraciones morfológicas encontradas en la resonancia magnética (lesiones simétricas en el núcleo estriado y tronco cerebral).

#### FRECUENCIA DE ALTERACIONES EN LOS PACIENTES.

En dos tercios de los pacientes se aprecia alguna prueba alterada; en cambio, la simultaneidad es muy baja, pues sólo el 3% de ellos muestran los tres métodos diagnósticos alterados. Estos resultados son lógicos, ya que cada prueba explora funciones superiores distintas: mientras los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral exploran la indemnidad de la neurotransmisión desde el nervio auditivo hasta el tronco diencefálico, sin explorar la corteza, el test de conexión numérica explora la atención y capacidad psicomotora del individuo, funciones evidentemente corticales, y por último, los potenciales evocados visuales analizan la indemnidad de la vía óptica desde la retina hasta la neurotransmisión de la corteza occipital. Los resultados obtenidos deben ser sumatorios y no excluyentes.

#### PAPEL DEL ALCOHOL EN LA PRESENCIA DE ALTERACIONES.

La etiología de la cirrosis hepática se puede dividir en dos grupos: alcohólicos (44%) y no alcohólicos (56%). Esto nos permite estudiar el papel del alcohol en la aparición de alteraciones de los métodos diagnósticos.

El test de conexión numérica y los potenciales evocados visuales no presentan diferencias entre nuestros pacientes alcohólicos o no, como se aprecia en la tabla XVIII. En varios estudios se ha analizado el papel del alcohol en las alteraciones neuropsicológicas de los pacientes con cirrosis<sup>27,114</sup>. Para ello, compararon pacientes alcohólicos sin cirrosis y cirróticos alcohólicos, encontrando alteraciones importantes en los cirróticos alcohólicos que no aparecían en los alcohólicos severos. Shomerus<sup>27</sup> realizó un complejo estudio, utilizando una serie de test aplicados en su país para valorar la aptitud en la conducción de automóviles. Demostró que el 60% de los cirróticos no superaron el examen de aptitud para conducir, el 25% quedaron en el límite. En cambio, sólo el 25% de los alcohólicos severos no consiguieron superar la prueba. En estudios donde se incluyeron pacientes con cirrosis hepática alcohólica y no alcohólica no se encontraron diferencias entre ambos grupos<sup>5,21,22,25</sup>. Por último, los resultados obtenidos con estos métodos diagnósticos en cirróticos no alcohólicos por un lado y en cirróticos sin diferenciar la etiología por otro, son superponibles<sup>15,16,17,36,115</sup>.

Díaz<sup>116</sup> encontró alargadas las latencias III-V y I-V en 15 pacientes alcohólicos crónicos después de un mes de abstinencia comparados con un grupo de 15 personas sanas. Esto pone de manifiesto el daño orgánico o metabólico que induce el consumo mantenido de alcohol en la disfunción de la neurotransmisión de la vía auditiva en el tronco cerebral. La causa de este retraso no es conocida, aunque se ha especulado con la posibilidad de que existan pequeñas áreas de desmielinización que pasen desapercibidas para las técnicas de imagen<sup>117</sup>. El alcohol es una



toxina cerebral que induce lesiones estructurales como la atrofia córtico-subcortical, con disminución de la sustancia blanca y aumento del espacio pericerebral de hasta un 70% con respecto a controles. En el lóbulo frontal se observa una reducción neuronal de hasta el 22%, pero no se han detectado lesiones estructurales a nivel del tronco en los estudios anatomopatológicos.

En la figura 11 se representan las diferencias en las latencias de los PEA entre los pacientes alcohólicos, no alcohólicos y los controles sanos. Los cirróticos alcohólicos muestran un alargamiento de las tres latencias respecto a los cirróticos no alcohólicos y los controles. Las diferencias entre los dos grupos de pacientes son significativas para la latencia III-V. Los pacientes no alcohólicos también muestran diferencias significativas respecto a los controles sanos. Estos resultados no pueden ser contrastados porque el grupo de cirróticos estudiados por Pirelli<sup>35</sup> y Menhdiratta<sup>36</sup> no incluyen pacientes alcohólicos, mientras tanto, las diferencias entre controles y cirróticos no alcohólicos, sí coincide con estos estudios. Los pacientes con cirrosis hepática alcohólica tienen 5 veces más posibilidades de tener alterados los PEA que los no alcohólicos (p=NS).

#### HIPERTENSIÓN PORTAL EN LA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA SUBCLÍNICA.

Los datos de hipertensión portal, valorada mediante la detección de varices esofágicas por endoscopia oral, o mediante angiografía, se han relacionado con la existencia de encefalopatía hepática subclínica. La aparición de imágenes hiperintensas bilaterales en globus palidus en fase T1 en la

resonancia magnética, se ha relacionado con la existencia de hipertensión portal, e incluso con el diámetro de las colaterales<sup>46</sup>. En nuestro estudio no se relaciona la presencia de varices con los resultados del TCN, PEA o PEV, lo que coincide con los datos comunicados por Gitlin<sup>5</sup>. La valoración de la existencia de varices es un método muy grosero para medir el shunt portosistémico, de ahí que este dato no pueda analizarse de forma estricta. En cambio, la cifra de plaquetas en sangre periférica se encuentra descendida en los pacientes con datos de encefalopatía hepática, lo que sí apoyaría la tesis de Inoué<sup>46</sup>. El hiperesplenismo, como consecuencia de la existencia de hipertensión portal, es el elemento más importante en el desarrollo de trombopenia en pacientes abstemios con cirrosis hepática compensada.

#### PAPEL DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA EN LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA SUBCLÍNICA.

El TCN tiende a alargarse cuando empeora la función hepática, aunque no alcanza significación ( $p < 0.1$ ). Los potenciales evocados visuales y auditivos no varían con la función hepática, como se aprecia en la tabla XX. Los niveles de prealbúmina se correlacionan significativamente con el TCN, figura 12. La prealbúmina es un parámetro analítico indicador de función hepática y de estado nutricional; por su síntesis exclusiva en el hígado y su vida media corta, recoge todos los cambios en la disponibilidad funcional del órgano de una forma más sensible que otras técnicas como la albúmina o la colinesterasa. Esto pone de manifiesto la influencia, aunque débil, de la función hepática en la ejecución del TCN.

En estudios previos<sup>5,15,21</sup>, no encontraron ninguna relación entre los resultados obtenidos por los test psicométricos y la función hepática. En cambio, otros<sup>22,24,27</sup> sí detectaron relación entre la puntuación de Child-Pugh y la albúmina y los test psicométricos<sup>22,24</sup>, pero de forma aislada y escasa potencia estadística. La bilirrubina total y gammaglobulinas se relacionaron con el diseño de cubos del WAIS y el TMT<sup>27</sup>. El papel de la función hepática en la realización de los test psicométricos diagnósticos de encefalopatía hepática subclínica es variable y difícil de poner de manifiesto ante los resultados obtenidos, ya que la mayoría de los datos estadísticos son de escasa potencia, ya que se trata de rectas de regresión, con coeficiente de correlación significativo pero coeficientes de determinación bajos. Además, es importante que la relación se detecta entre diferentes test y parámetros de función, sin encontrar reproducibilidad entre los diferentes estudios.

Los potenciales evocados auditivos y visuales no varían con la función hepática. En un trabajo en pacientes con encefalopatía hepática la latencia de la onda p100 no se modificó con los diferentes estadios de Child-Pugh<sup>118</sup>.

RELACIÓN DE LA ALTERACIÓN DEL TEST DE CONEXIÓN NUMÉRICA CON EL METABOLISMO DEL AMONIO (amoniemia, carnitinemia, zinc y niveles de glutamina, asparagina y glutamato) Y LOS FALSOS NEUROTRANSMISORES (triptófano, AAN, balance AAR/AAA, dopamina, noradrenalina)

En nuestro estudio las alteraciones del test de conexión numérica se relacionan de forma significativa con los niveles

plasmáticos de glutamina, valina y carnitina total. En otros elementos relacionados con el metabolismo nitrogenado como el amonio o el zinc se aprecia cierta tendencia a mostrar cifras alteradas (elevadas para el amonio y descendidas para el zinc), aunque no de forma significativa. En cambio, no se relaciona con los niveles de AAR/AAA, triptófano ni aminoácidos neutros (AAN), así como tampoco las aminos con el resultado en el test de conexión numérica.

Los niveles de valina se encuentran descendidos en los pacientes con alteración del test de conexión numérica. La valina es un aminoácido ramificado y se ha encontrado descendida junto a la leucina y la isoleucina tanto en pacientes con hepatopatías evolucionadas como en los pacientes con encefalopatía hepática<sup>143</sup>. Este descenso se incluye dentro de la hipótesis de los falsos neurotransmisores, en la cuál el descenso de aminoácidos plasmáticos como la valina, favorece un mayor intercambio de glutamina con los aminoácidos aromáticos, lo que favorecería la síntesis de falsos neurotransmisores que competirían con los verdaderos, la dopamina y noradrenalina.

Por último, el test de conexión numérica alterado se relaciona con la carnitinemia plasmática descendida, como se aprecia en la figura 15. La carnitina es un amonio cuaternario que está relacionado con el metabolismo de los ácidos grasos dentro de la mitocondria<sup>125</sup>. Los niveles de carnitina en cirróticos se encuentran aumentados o disminuidos, en mayor o menor proporción según los estudios publicados<sup>78-83</sup>, no se han relacionado con la función hepática ni renal. En animales de experimentación, la administración de carnitina intraperitoneal una hora antes de una inyección de acetato amónico a dosis letal,

consigue la estabilización de los niveles de amonio y el descenso de los síntomas inducidos por la hiperamoniemia (convulsiones) en varios estudios<sup>119-121</sup>; en cambio, otro autor encuentra un resultado contrario<sup>122</sup>, por último, se ha comunicado que no hay diferencias entre el efecto protector inducido por la administración intraperitoneal de carnitina y el conseguido por la inyección de suero salino<sup>123</sup>. En el mecanismo de acción de la carnitina en el control de los niveles de amonio y sus efectos se han considerado: a) la inducción de la síntesis de glutamina a partir de glutamato y  $\text{NH}_3$  a nivel del músculo y más tarde, incrementando la síntesis de urea en el hígado, lo que disminuye los niveles de amonio. b) La carnitina mejora el potencial redox de la mitocondria, manteniendo los niveles de radicales reducidos en su interior. c) La carnitina optimiza el metabolismo energético cerebral, induciendo la síntesis de glutamina y glutamato por vías alternativas sin necesidad de consumir ATP. d) La peroxidación de los lípidos, inducida por la hiperamoniemia, es también controlada por la carnitina<sup>124,125</sup>, lo que evita el efecto tóxico de los radicales peróxidos.

En humanos se ha realizado sólo un estudio para valorar el papel protector de la administración de L-carnitina previa a un test de tolerancia al amonio por vía rectal<sup>126</sup>. Se estudiaron 80 pacientes, 40 tratados con placebo y 40 tratados con carnitina. Los niveles de amonio plasmático no variaron entre los dos grupos. Al analizar únicamente los pacientes con deterioro severo de la función hepática, se descubrió que los niveles de amonio y el tiempo de realización del TCN eran significativamente más bajos en los pacientes tratados con carnitina que en el grupo tratado con placebo. Así pues el papel de la carnitina en el

control de la hiperamonemia es más importante cuanto más comprometida está la función hepática.

El descenso de carnitina en los pacientes con test de conexión numérica alterado pone de manifiesto una alteración de otro brazo del metabolismo nitrogenado. La hipocarnitinemia se asocia, al igual que la hiperamonemia, a acúmulos lipídicos en el citoplasma celular. Estas alteraciones producidas en los astrocitos inducen la aparición de la única lesión estructural encontrada en la encefalopatía hepática, la hiperplasia de los astrocitos alzheimer tipo II. En la RM se han encontrado lesiones hiperintensas en globus palidus de forma bilateral, con un comportamiento magnético similar a los acúmulos grasos o de sustancias paramagnéticas<sup>43</sup>. La hipocarnitinemia permitiría el acúmulo de grasa por déficit de betaoxidación, estos acúmulos podría localizarse en los ganglios basales y darían la imagen radiológica característica. No obstante, en el único estudio realizado para valorar los niveles plasmáticos de carnitina y la existencia de lesiones en la resonancia magnética, no ha encontrado relación alguna, aunque la muestra es pequeña<sup>127</sup>. Surgen elementos contradictorios, ya que en primer lugar, los estudios anatomopatológicos del globus palidus postmortem no presentan acúmulos grasos. Son necesarios más trabajos para obtener conclusiones definitivas.

La glutamina es un aminoácido amida sintetizado en el proceso de detoxificación del amonio generado en el intestino. Este amonio procedente de la circulación portal es metabolizado en el hígado. En los hepatocitos periportales es incorporado al ciclo de la urea, donde se sintetiza esta molécula que posee dos

iones amonio, uno procedente del amonio y otro del aspartato. El amonio que escapa al ciclo de la urea puede ser detoxificado mediante la síntesis de glutamina por acción de la glutamina sintetasa, incorporando el amoniaco al ácido glutámico formado a partir de la aminación del ácido alfa-cetoglutarato (metabolito intermedio del ciclo de los ácidos tricarbónicos). Este mecanismo de detoxificación explica el descenso del metabolismo energético cerebral y la deplección de glutamato en situaciones de hiperamoniemia<sup>141</sup>.

Los niveles de glutamina en plasma suelen ser normales en los pacientes con encefalopatía hepática, a pesar de que los niveles en líquido cefalorraquídeo se encuentran muy elevados<sup>128-130</sup> y se correlacionan estrechamente con el grado de coma. Tribble<sup>131</sup> encontró niveles de glutamina descendidos en plasma de pacientes con cirrosis hepática respecto a un grupo control sano, aunque sin alcanzar significación estadística. Egberts<sup>94</sup> detectó glutamina descendida en plasma de los pacientes con cirrosis hepática; que aumentaban al instaurar tratamiento con aminoácidos ramificados al tiempo que mejoraba el metabolismo del amonio y el rendimiento en los test psicométricos. Seegmiller<sup>132</sup> estudió los niveles plasmáticos de glutamina en cuatro grupos de pacientes: controles, cirróticos compensados, cirróticos en estado de precoma y en coma hepático, encontrando en los grupos de cirróticos sin encefalopatía niveles de glutamina inferiores a los del grupo control sano; en cambio, en el grupo de pacientes en coma hepático, cuatro presentaban niveles altos y ocho niveles normales o bajos. Walker<sup>133</sup> encontró niveles de glutamina en plasma elevados en un grupo de 12 pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática que no se modificaron tras el tratamiento

con aminoácidos ramificados. Los niveles plasmáticos de glutamina no se han podido relacionar con el grado de encefalopatía hepática. En cambio, se encuentran niveles elevados de glutamina en corteza cerebral frontal de pacientes que fallecieron en coma hepático<sup>134</sup> y en líquido cefalorraquídeo, mostrando una correlación excelente entre sus niveles y el grado de coma, y discriminando entre las posibles etiologías del coma en los pacientes con cirrosis hepática<sup>135</sup>. Una vez sintetizada la glutamina, tanto en hígado como en el cerebro, pasa al torrente circulatorio, donde es captada por el enterocito y por acción de la glutaminasa, enzima encargada de desdoblar la glutamina en amonio y glutamato, aumentan de nuevo las concentraciones de amonio en la circulación portal. En modelos animales, con ratas derivadas y sometidas ligadura de la vía biliar, se han encontrado niveles arteriales altos de glutamina tras la intervención, pero en cambio, no se ha aumentado la captación de glutamina por el enterocito, siendo el amonio el responsable directo del daño cerebral<sup>136</sup>.

Los niveles plasmáticos venosos en ayunas descendidos, figura 14, podrían poner de manifiesto, por un lado, la incapacidad de los pacientes con encefalopatía hepática subclínica de utilizar la síntesis de glutamina como una vía de detoxificación del amonio, ya que se ha comunicado el descenso de la capacidad de síntesis de urea así como de la actividad glutamina sintetasa<sup>140,141</sup>, permitiendo que se mantenga la hiperamoniemia o, por otro lado, que exista una actividad glutaminasa elevada y la glutamina acumulada en plasma sea captada por el enterocito y transformada a glutamato y amonio en el territorio portal, lo que favorecería el efecto patogenético del amonio y la reducción de los niveles plasmáticos.



La captación de glutamina por las células intestinales ha sido objeto de controversia. Windmueller<sup>142</sup> comunicó que la captación intestinal de glutamina dependía de la concentración arterial del aminoácido. En cambio, Dejong<sup>136</sup>, no detectó diferencias en la captación de glutamina entre ratas controles y ratas sometidas a estados hiperamoniémicos (mediante derivación portocava y ligadura de la vía biliar), a pesar de que se encontraban elevaciones francas de glutamina en sangre arterial; en cambio, sí mostraban diferencias en las concentraciones de amonio. Ellos concluyen que la teoría de que la elevación de la glutaminemia arterial induce mayor captación de glutamina por el enterocito, mayor actividad glutaminasa y por ende mayor concentración de amonio en el territorio portal, no se demostraba en este tipo de modelo experimental.

En la figura 14 se observa que los niveles de glutamina de los pacientes cirróticos sin encefalopatía hepática subclínica se encuentran dentro de la normalidad, coincidiendo con otros estudios previos<sup>138,139</sup>.

La relación entre la glutamina y el amonio es evidente, aunque existen varios elementos no aclarados en su metabolismo. Nuestros pacientes con cifras bajas de glutamina y sin relación con la función hepática, desarrollaron encefalopatía hepática durante el seguimiento; al mismo tiempo, mostraban concentraciones plasmáticas de amonio elevadas, los niveles de amonio plasmático se correlacionan de forma significativa e inversamente con los niveles plasmáticos de glutamina (figura 33), lo que pone de manifiesto la existencia de una alteración del metabolismo del amonio en la EHS.

## ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA EN EL SEGUIMIENTO:

El seguimiento de los pacientes se realizó valorando detenidamente la aparición de datos de encefalopatía hepática clínica, que ocurrió en el 17.5% de los casos.

La sensibilidad y especificidad diagnóstica de los potenciales evocados auditivos, visuales y test de conexión numérica en la encefalopatía hepática subclínica se estudia mediante una curva de rendimiento diagnóstico (ROC). La combinación de pruebas que alcanza mayor sensibilidad y especificidad consiste en utilizar el TCN±2DS y PEA±3DS, lo que genera una sensibilidad del 78% y una especificidad del 65%. La sensibilidad y especificidad de las pruebas por separado es muy escasa. Esto pone de relieve la complementariedad de estas pruebas en el estudio de las alteraciones subclínicas inducidas por la encefalopatía, de forma que para conocer los pacientes que desarrollarán encefalopatía en el seguimiento clínico diario, se obtienen los mejores resultados al combinar la alteración del test de conexión numérica y los potenciales evocados auditivos. Los potenciales evocados visuales quedan relegados a un segundo plano, debido a que su inclusión disminuye el rendimiento diagnóstico. Nuestros resultados coinciden con los de Yen<sup>17</sup>, que realizó un estudio en pacientes con cirrosis descompensada y encontró un 50% de casos de encefalopatía en 6 meses de seguimiento. La sensibilidad del TCN fue del 72% y la especificidad del 68% y al asociar este con los potenciales somatosensoriales la sensibilidad alcanzó el 82% y la especificidad el 68%. En otro estudio<sup>21</sup> se utilizó como criterio diagnóstico de encefalopatía hepática subclínica el haber

padecido algún episodio previo, sin análisis prospectivo y detectó una sensibilidad del 80% para el TCN, aunque no se utilizó ningún tipo de estudio neurofisiológico.

Zeneroli<sup>7</sup> describió la aparición de encefalopatía hepática en 2 pacientes de un grupo de 16, que mostraban alteraciones en el registro de los potenciales evocados visuales, en el curso de dos semanas posteriores al estudio.

Rikkers<sup>12</sup>, detectó encefalopatía hepática clínica en el 30% de sus pacientes con alteración en el trailmaking test, en un año de seguimiento.

Los pacientes con encefalopatía hepática en el seguimiento muestran un alargamiento en el tiempo de realización del TCN y de las latencias de las ondas de los potenciales evocados auditivos, aunque estas diferencias no son significativas (figuras 18 y 20). En cambio, la onda p100 no muestra diferencia alguna, figura 19.

El papel de los potenciales evocados visuales en la detección de la encefalopatía hepática subclínica es controvertido, ya que aunque la latencia se encuentra claramente alargada en este grupo de pacientes, esta alteración no se relaciona con ninguno de los parámetros fisiopatológicos analizados, no muestra diferencias entre ojos, y sobre todo no es diferente entre pacientes con y sin encefalopatía en el seguimiento. Por ello, podríamos estar ante una alteración en la exploración neurofisiológica sin relación con la encefalopatía hepática y debida a otros fenómenos que ocurren en las

hepatopatías como defienden Mylosbodsky y Sandford<sup>37,39</sup>.

## FALSOS NEUROTRANSMISORES

El balance entre aminoácidos ramificados y aromáticos se encuentra descendido en los pacientes que desarrollan encefalopatía en el seguimiento, figura 22. La hipótesis de los falsos neurotransmisores se basa en el papel de los AAR/AAA en la patogenia de la encefalopatía hepática. En el plasma de pacientes con cirrosis hepática con o sin encefalopatía los AAR se encuentran descendidos. La causa de este descenso no se conoce con exactitud, aunque se han involucrado dos mecanismos principales<sup>74</sup>: por un lado, el hiperinsulinismo, que aumentaría la captación muscular de AAR, coincidiendo con las observaciones que demuestran un aumento de AAR en plasma durante el tratamiento con somatostatina que disminuye los niveles de insulina. No obstante, en pacientes con cirrosis hepática se ha descrito la existencia de un estado de resistencia periférica a la insulina, lo que provocaría la intolerancia a los hidratos de carbono y podría disminuir la captación muscular de AAR. Por otra lado, la hiperamoniemia requiere el consumo de AAR para su detoxificación por la vía de glutamina sintetasa, lo que también favorecería el descenso de las concentraciones plasmáticas.

La hiperamoniemia produce un exceso de glutamina en el cerebro y esta, en su salida a través de la barrera hematoencefálica, se intercambia con aminoácidos neutros (Valina, leucina, isoleucina, tirosina, fenilalanina y triptófano). Al encontrarse en mayor proporción los AAA, son estos los que entran en el cerebro en grandes cantidades, y tras saturar la actividad

de la enzima tirosina deshidroxilasa, son metabolizados hacia otras vías como sustratos para la síntesis de falsos neurotransmisores, como la octopamina, la tiramina y la feniletanolamina, que sustituirían a la dopamina y noradrenalina, los neurotransmisores verdaderos. Se produce una alteración de la neurotransmisión al bloquear la sinapsis e interferir en la acción de la dopamina y noradrenalina, induciendo el estado de inhibición típico de los pacientes con encefalopatía hepática.

La hipótesis de los falsos neurotransmisores presenta varios problemas: 1) Los niveles plasmáticos de aminoácidos muestran una buena correlación con el grado de función hepática y no con el grado de encefalopatía; 2) Las concentraciones cerebrales de noradrenalina y dopamina no están descendidas en pacientes con encefalopatía hepática y los falsos neurotransmisores, como la octopamina, muestran niveles más bajos en cirróticos que en pacientes sin enfermedad hepática; 3) La infusión intraventricular de octopamina no influye en el estado de alerta de las ratas, usando concentraciones mucho más elevadas de las que se podrían encontrar in vivo.

En nuestro estudio, este cociente AAR/AAA se relaciona muy bien con los parámetros de función hepática como la prealbúmina ( $r=0,85$ ), figura 30, el MEGX ( $r=0.73$ ) y la colinesterasa ( $r=0.51$ ) y muestra diferencias muy significativas entre el estadio A y B de Child-Pugh. La excelente correlación entre la prealbúmina y el cociente de AAR/AAA pone de manifiesto la estrecha relación entre este cociente y la función hepática, así como, con el estado nutricional, lo que coincide con las comunicaciones anteriores<sup>76,143</sup>. El grupo de pacientes que presentó encefalopatía

hepática en el seguimiento, muestra descendido de forma significativa el cociente entre aminoácidos ramificados y aromáticos, figura 22.

El papel del balance de aminoácidos plasmáticos en la encefalopatía hepática subclínica ha sido poco estudiado. En pacientes con cirrosis hepática, no sometidos a derivación portosistémica, el cociente AAR/AAA está descendido en la mayoría de los casos<sup>13,21</sup>, así como los AAR. El trailmaking test tipo A se correlaciona con los niveles de triptófano libre y con el cociente entre triptófano libre y aminoácidos neutros, pero no con el cociente AAR/AAA<sup>13</sup>. Los pacientes con AAR/AAA descendido mostraban un retraso en la ejecución del trailmaking test, aunque no de forma significativa<sup>21</sup>. El tratamiento con AAR oral en pacientes con encefalopatía hepática subclínica produce un mejor rendimiento psicomotor, atención, concentración y tiempo de reacción y mejora el balance AAR/AAA<sup>94</sup>. Estos datos no coinciden con los obtenidos por marchesini<sup>13</sup>, que no encontró estas diferencias. Los resultados son confusos, como se ha expuesto, la hipótesis de los falsos neurotransmisores no está aceptada. En nuestro estudio se relaciona el descenso del cociente con la aparición de encefalopatía hepática durante el seguimiento, al mismo tiempo que con el grado de función hepática.

#### METABOLISMO DEL AMONIO

La amoniemia plasmática venosa en ayunas se encuentra elevada en pacientes que mostraron encefalopatía hepática en el seguimiento, figura 23. Los niveles de amonio no se relacionan con la función hepática.

La hipótesis del amonio es la única aceptada actualmente por todos los autores en la patogenia de la encefalopatía hepática. Sin embargo, esta hipótesis cuenta con varias dificultades: por un lado, los pacientes con cirrosis hepática sin datos de encefalopatía pueden mostrar cifras elevadas, y por otro, en un 10% de los casos de encefalopatía no se aprecian elevaciones. La respuesta a la segunda cuestión podría ser que la existencia de toxinas sinérgicas como los mercaptanos, los fenoles o los ácidos grasos libres, que provocarían encefalopatía aún con concentraciones bajas de amonio o que existe un subgrupo de casos de encefalopatía desencadenadas por sedantes benzodiacepínicos, analgésicos no esteroideos o alcohol, que no alteran el metabolismo del amonio como causa fundamental de desarrollo del síndrome. Respecto a la primera dificultad, las cifras elevadas en plasma se encuentran en una proporción importante de pacientes con cirrosis hepática sin datos de encefalopatía. En nuestro trabajo, encontramos una alta prevalencia de encefalopatía hepática subclínica en los pacientes con niveles elevados de amonio, y además, estos se correlacionan estrechamente con los niveles de glutamina, figura 33. La hiperamoniemia y la hipoglutaminemia ponen en evidencia la alteración del metabolismo del amoníaco en los pacientes que desarrollan encefalopatía hepática en el seguimiento. Estos datos permiten explicar el gran porcentaje de pacientes con cirrosis hepática que muestran una exploración neurológica aparentemente normal y cifras elevadas de amonio, en estos casos se debe realizar un estudio de encefalopatía hepática subclínica para identificarlos.

En la encefalopatía hepática subclínica sólo se ha realizado un estudio sobre el metabolismo nitrogenado<sup>12</sup>, midiendo la

amoniemia arterial en ayunas, la capacidad máxima de síntesis de urea y realizando un test de tolerancia al amonio tras la administración de enemas de acetato amónico. Estos parámetros se relacionaron con la función hepática y con los resultados obtenidos en una batería de test empleados en el diagnóstico de la encefalopatía hepática subclínica. Se encontraron relaciones ocasionales con escaso ajuste entre el test de reacción a la luz y al sonido, el test de Williams y el trailmaking test tipo B y los niveles de amonio arterial. La capacidad máxima de síntesis de urea se relacionó con otros cuatro test, y la tolerancia al amonio no se correlacionó con ninguno de ellos.

En otros trabajos se encontró una correlación lineal entre el amonio venoso y el rendimiento de los test psicométricos del WAIS como el diseño de cubos<sup>24</sup>. Por último otro estudio demostró una excelente correlación entre el trailmaking test tipo A y los niveles de amonio en sangre en un subgrupo de pacientes con encefalopatía hepática subclínica<sup>21</sup>, con alteración del test psicométrico.

Los niveles de amoniemia venosa no se correlacionan con los test psicométricos en los estudios de Marchesini<sup>13</sup>, Gitlin<sup>5</sup> y Zeegen<sup>11</sup> aunque este último no utilizó niveles de amonio en ayunas. Posteriormente estudió a un grupo de 7 pacientes y detectó relación entre la amoniemia arterial en ayunas y el rendimiento en el trailmaking test.

En nuestro estudio, los niveles de glutamina se encuentran descendidos en los pacientes que desarrollaron encefalopatía hepática en el seguimiento. Este dato no es comparable ya que los estudios de seguimiento de pacientes con encefalopatía hepática subclínica son muy pocos y no hemos encontrado ninguno que



estudie los niveles plasmáticos de glutamina. Los mecanismos fisiopatológicos en los que participa la glutamina se han discutido previamente (véase páginas 189-192).

Los niveles de zinc en plasma se encuentran descendidos en los pacientes con encefalopatía hepática subclínica, respecto al grupo de cirróticos sin alteraciones neurofisiológicas, figura 24. El zinc se ha involucrado en la patogenia de la encefalopatía hepática por varios motivos. La ornitín-transcarbamilasa es una metaloenzima que requiere zinc, de ahí que un déficit en la concentración de dicho metal, puede disminuir la capacidad de detoxificar amonio por el ciclo de la urea. El zinc puede interferir la neurotransmisión por intervenir en la conductancia de la membrana celular, la síntesis de proteínas o incluso antagonizando la neurotransmisión glutamaérgica.

En nuestro estudio encontramos una fuerte relación entre los niveles de zinc y los parámetros de función hepática como la prealbúmina, test de la lidocaina o colinesterasa, figura 31, (coeficiente de correlación entre 0.75 y 0.85). Los pacientes en estadio B de Child-Pugh muestran cifras de zinc plasmático muy descendidas y claramente significativas respecto al estadio A. No se ha comunicado una relación tan estrecha entre los niveles de zinc y la función hepática.

#### FUNCIÓN HEPÁTICA

Los pacientes con encefalopatía hepática en el seguimiento muestran una función hepática alterada. Los niveles de colinesterasa están descendidos (figura 26), la capacidad de

síntesis de MEGX (figura 27) y la puntuación de Child-Pugh elevada. Esta relación es muy patente con el estadio y puntuación del Child-Pugh, figura 25.

Encontramos relaciones muy estrechas entre dos grupos de pruebas, las de función hepática y las de estudio fisiopatológico de la encefalopatía hepática. De estos últimos, la amoniemia plasmática elevada y el descenso de las cifras de glutamina no se relacionan con ningún parámetro de función hepática, tabla XXXI, poniendo de manifiesto la alteración del metabolismo del amonio en los pacientes con encefalopatía hepática subclínica. En cambio los niveles plasmáticos de zinc y el cociente entre AAR/AAA se relacionan muy estrechamente con la aparición de encefalopatía hepática y con el grado de deterioro de la funcionalidad hepática, figuras 28, 29, 30 y 31.

#### ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA SUBCLÍNICA

Los pacientes con alteración del TCN y de los PEA, son el grupo considerado como pacientes con encefalopatía hepática subclínica, ya que demuestran la existencia de alteraciones neurofisiológicas y, además, alcanzan una sensibilidad y especificidad aceptable para predecir el desarrollo de un episodio de encefalopatía hepática.

Los pacientes con alteración de ambos métodos diagnósticos muestran descendidos los niveles de glutamina en plasma (figura 32; en cambio, no hemos encontrado relación con ningún otro parámetro fisiopatológico.

A pesar de la influencia del alcohol en el alargamiento de las latencias de los potenciales evocados auditivos, este

alargamiento existe también en los pacientes no alcohólicos, como se ha demostrado en otros trabajos como el de Menhdiratta<sup>23</sup>, donde un grupo de pacientes cirróticos no alcohólicos mostraban alterados los potenciales evocados auditivos.

## **CONCLUSIONES**

1.- El tiempo de ejecución del test de conexión numérica varía con la edad y el nivel de instrucción; los potenciales evocados visuales se alargan con la edad y los auditivos se mantienen estables.

2.- Los pacientes con cirrosis hepática muestran alteradas las tres pruebas respecto al grupo control.

3.- Los potenciales evocados auditivos se alteran más frecuentemente en pacientes con cirrosis hepática alcohólica, y a su vez, se encuentran alargados respecto a cirróticos no alcohólicos y a los controles.

4.- Las alteraciones de los potenciales evocados y del test de conexión numérica son complementarias y no simultáneas.

5.- La alteración del test de conexión numérica se relaciona con la presencia de niveles descendidos de glutamina, valina y carnitina, como datos de alteración del metabolismo nitrogenado y del amonio.

6.- El 17.5% de los pacientes desarrollan encefalopatía hepática clínica durante el seguimiento entre 1 y 4 años.

7.- El rendimiento diagnóstico óptimo de encefalopatía hepática subclínica se obtiene al sumar los pacientes con alteración del test de conexión numérica y de los potenciales evocados auditivos. Los niveles descendidos de glutamina es el único

parámetro fisiopatológico relacionado con este criterio diagnóstico.

8.- Los pacientes con encefalopatía hepática en el seguimiento muestran de forma significativa alteración del metabolismo nitrogenado: niveles descendidos de glutamina y zinc y elevados de amoníaco; del cociente de aminoácidos ramificados y aromáticos y de la función hepática.

9.- El cociente aminoácidos ramificados y aromáticos y el zinc se relacionan estrechamente con el grado de función hepática; en cambio, la amoniemia y los niveles de glutamina no varían según la función hepática.

## **RESUMEN**

La encefalopatía hepática subclínica (EHS) es una nueva forma de encefalopatía hepática, diferente del grado cero de Parson-Smith. En los últimos años se le presta una atención creciente por su frecuencia y su posible relación con la aparición de episodios de encefalopatía o de accidentes laborales o de conducción, debido a las alteraciones neuropsicológicas latentes que muestran estos pacientes.

El diagnóstico se ha realizado habitualmente mediante test psicométricos (especialmente el test de conexión numérica (TCN)), pero hay grupos de pacientes que no pueden ser valorados (analfabetismo, aprendizaje) y se han encontrado alteraciones en la neurotransmisión que han de ser detectadas por otros métodos. Se han utilizado los potenciales evocados auditivos (PEA) y visuales (PEV) en una serie de estudios, utilizando una metodología heterogénea y obteniendo conclusiones contradictorias.

En nuestro estudio valoramos la capacidad diagnóstica de encefalopatía hepática subclínica del TCN, PEA y PEV, de forma basal, comparando con un grupo control sano y realizamos seguimiento para controlar la aparición de encefalopatía hepática clínica. Pretendemos valorar la relación del metabolismo del amonio y de los elementos implicados en la teoría de los falsos neurotransmisores.

Para ello estudiamos 63 pacientes con cirrosis hepática compensada de diversas etiologías. Dos tercios de ellos presentan encefalopatía hepática subclínica de forma basal. Durante el seguimiento, entre 1 y 4 años; el 17.5% desarrolló encefalopatía clínica. La alteración del TCN y de los PEA de forma conjunta,



son el mejor criterio diagnóstico de encefalopatía hepática subclínica que aparece en el 53% de los pacientes. Los niveles elevados de amonio y descendidos de glutamina y zinc se relacionan con la aparición de encefalopatía hepática en el seguimiento; así como, con el cociente AAA/AAR. Los pacientes con alteración del TCN muestran hipocarnitinemia. Los niveles descendidos de glutamina se mantienen en los pacientes con criterio de EHS.

Concluimos que el mejor método diagnóstico de encefalopatía hepática subclínica es la combinación del TCN y los PEA. Existen datos a favor de la existencia de alteraciones del metabolismo nitrogenado que condicionan la aparición de EHS. El deterioro de la función hepática es un elemento fundamental en el desarrollo de la EHS.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1.- Conn HO, Lieberthal MM. The hepatic coma syndromes and lactulose. Baltimore: Williams & Wilkins, 1979.
- 2.- Parson-Smith BG, summerskill WHJ, Dawson AM, et al. The electroencephalograph in liver disease. Lancet 1957;2;867-871.
- 3.- Hoofnagle JH, Carithers R L, Shapiro C, Ascher N. Fulminant Hepatic Failure: Summary of a Workshop. Hepatology 1995;21(1):240-252.
- 4.- Conn H.O. Trailmaking and number-Connection tests in the Assessment of Mental State in Portal Systemic Encephalopathy. Digestive Diseases 1977;22 (6):541-550.
- 5.- Gitlin N. Subclinical portal-systemic encephalopathy. Am J Gastroenterol 1988;83;8-11.
- 6.- Messner M. The importance of recognizing subclinical hepatic encephalopathy. In therapy in the liver diseases 1992. Ed. DOYMA. 331-335.
- 7.- Zeneroli M.L. Interindividual variability of the number connection test. J.Hepatol 1993:263-4.
- 8.- Rössle M, Haag K, Ochs A et al. The Transjugular Intrahepatic Portosystemic Stent-Shunt Procedure for Variceal Bleeding. N Engl J Med 1994;330:165-171.

- 9.- Perarnau JM. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Technique and preliminary results. Gastroenterol Clin Biol 1993;17:T22-27.
- 10.- Theilmann L, Sauer P. Transjugular intrtrahepatic portosystemic stent shunt: Results and complications. Radiology 1994;34:174-177.
- 11.- Zeegen R, Drinkwater JE, Dawson AM. Method for Measuring Cerebral Dysfunction with Liver Disease. Br M J 1970;2:633-636.
- 12.- Rikkers L, Jenko P, Rudman D et al. Subclinical Hepatic Encephalopathy: Detection, Prevalence and Relationship to Nitrogen Metabolism. Gastroenterology 1978;75(3):462-469.
- 13.- Marchesini G, Zoli M, Dondi C et al. Prevalence of Subclinical Hepatic Encephalopathy in Cirrhotics and Relationship to Plasma Amino Acid Imbalance. Digestive Diseases and Science 1980;25 (10):763-768.
- 14.- Gitlin N, Lewis DC, Hinkley L. The diagnosis and prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in apparently healthy, ambulant, non shunted patients with cirrhosis. J Hepatol 1986;3;75-82.
- 15.- Sood Gk, Sarin Sk, Mahaptra J, et al. Comparative efficacy of psycometric test in detection of subclinical hepatic encephalopathy in nonalcoholic cirrhotics: Search for a rational

approach. Am J Gastroenterol 1989;84;156-159.

16.- Loguercio C, Vechio-Blanco del C, Coltorti M. Psychometric Tests and Latent Portal-systemic Encephalopathy. British Journal of Clinical Practice. 1984;Nov-Dec:4047-411.

17.- Yen CL. Somatosensory evoked potentials and number connection test in detection of subclinical hepatic encephalopathy. Hepatogastroenterol 1990;37;332-334.

18.- Weissenborn K, Scholz M, et al. Neurophysiological assesment of early hepatic encephalopathy. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1990;75;289-295.

19.- Davies MG, Rowan J, MacMathuna P et all. The auditory P300 Event-related Potential: An objetive marker of the Encephalopathy of Chronic Liver Disease. Hepatology 1990;12(4):688-694.

20.- Kugler CFA, Lotterer E, Petter J et all. Visual Event-Related P300 Potentials in Early Portosystemic Encephalopathy. Gastroenterology 1992;103:302-310.

21.- Shiota T. Quantitative Psychometric Testing and Subclinical Hepatic Encephalopathy -Comparative Study Between Encephalopathic and Non-Encephalopathic Patients With Liver Cirrhosis-. Acta Med Akayama 1984;38 (2):193-205.

- 22.- Pomier-Layrargues G, Huu Nguyen N, Faucher C et al. Subclinical Hepatic Encephalopathy in Cirrhotic Patients: Prevalence and Relationship to Liver Function. Can J Gastroenterol 1991;5(4):121-125.
- 23.- Schomerus H, Schreiegg J. Prevalence of Latent Portasystemic Encephalopathy in an unselected population of patients with liver cirrhosis in general practice. Z Gastroenterol 1993;31:231-234.
- 24.- Gilberstad Sj, Gilberstad H, Zieve L, et al. Psycomotor performance defects in cirrhotic patients without overt encephalopathy. Arch Intern Med 1980;140:519-521.
- 25.- Levy Lj, Bolton RP, Losowsky MS. The use of the visual evoked potential (VEP) in delineating a state of subclinical encephalopathy. J Hepatol 1987;5:211-217.
- 26.- Sarin SK, Nundy S. Subclinical Encephalopathy after Portosystemic Shunts in patients with non-cirrhotic portal fibrosis. Liver 1985;5:142-146.
- 27.- Shomerus H, Hamster W, Blunck H, et al. Latent portasystemic encephalopathy. I. Nature of cerebral functional defects and their effect on fitness to drive. Dig Dis Sci 1981;26:622-630.
- 28.- Van der Rijt C., Solko W.S. Quantitative EEG analysis and evoked potentials to measure (latent) hepatic encephalopathy. Journal of Hepatology 1992;14:141-142.

- 29.- Chiappa K.H., Ropper A.H. Evoked potentials in clinical practice (First of two Parts). NEJM 1982;306(20):1140-1150.
- 30.- Chiappa HA, Popper AH. Evoked potentials in clinical medicine (Second of Two Parts). NEJM 1982;306;1205-1211.
- 31.- Maurer K., Lowitzsch K., Stöhr M. Evoked potentials. B.C. Decker Inc 1989:1-177.
- 32.- Zeneroli ML, Pinelli G, Gollini G, et al. Visual evoked potential: A diagnostic tool for the assesment of hepatic encephalopathy. Gut 1984;25;291-299.
- 33.- Casellas F, Sagales T, De la Calzada M.D. et all. Potenciales evocados visuales en la encefalopatía hepática. Med Clin (Barc) 1985;85:139-142.
- 34.- Johansson U, Andersson T, Persson A and Eriksson LS. Visual evoked potentials - a tool in the diagnosis of hepatic encephalopathy ?. Journal of Hepatology 1989;9:227-233.
- 35.-Pierelli F, Pozzessere L, et al. Electrophysiological study in patients whit cronic hepatic insufficiency. Acta Neurol Belg 1985;85;284-291.
- 36.- Menhdiratta MM, Sood GK, Sarin SK, et al. Comparative evaluation of visual, somatosensory and auditory evoked potentials in the detection of subclinical hepatic encephalopathy in patients with nonalcoholic cirrhosis. Am J Gastroenterol

1990;85;799-803.

37.- Myslobodsky M.S, Sharon D, Novis BH. Pattern-Reversal Visual Evoked Potentials in Hepatic Cirrhosis. Hepato-gastroenterol 1986;33:145-147.

38.- Sandford NL, Saul RE. Assesment of hepatic encephalopathy with visual evoked potentials compared with conventional methods. Hepatology 1988;8;1094-1098.

39.- Bomberdieri G, Ggli GL, Bernardi L, et all. Visual evoked potential recordings in hepatic encephalopathy and their variations during branched chain amino-acid treatment. Hepato-gastroenterol 1985;32:3-7.

40.- Zeneroli ML, Cioni G, Crisi G, et al. Globus palidus alterations and brain atrophy in liver cirrhosis patients with encephalopathy: an MR imaging study. Magn Reson Imaging 1991;9:295-302.

41.- Brunberg JA, Kanal E, Hirsch W, Van Thield DH. Chronic acquired hepatic failure: MR imaging of the brain at 1.5t. AJNR 1991;12:909-914.

42.- Pujol A, Pujol J, Graus F, et all. Hyperintense globus pallidus on T<sub>1</sub>-weighted MRI in cirrhotic patient is associated with severity of liver failure. Neurology 1993;43:65-69.

43.- Kulisevsky J, Pujol J, Junqué C, et all. MRI pallidal



hyperintensity and brain atrophy in cirrhotic patients: Two different MRI patterns of clinical deterioration?. Neurology 1993;43:2570-2573.

44.- Pujol A, Graus F, Peri J, et all. Hyperintensity in the globus pallidus on T1-weighted and inversion-recovery MRI: A possible marker of advanced liver disease. Neurology 1991;41:1526-7.

45.- Kulisevsky J, Pujol J, Balanzó J, et all. Pallidal Hyperintensity on Magnetic Resonance Imaging in Cirrhotic patients: Clinical correlations. Hepatology 1992;16:1382-1388.

46.- Inoue E, Hori S, Narumi Y, et all. Portal-Systemic Encephalopathy: Presence of basal ganglia lesions with High signal Intensity on MR Images. Radiology 1991;179:551-555.

47.- Levy LM, Yang A, Kumar AJ, et al. The brain and hepatic failure: MR abnormalities. AJNR 1989;10:904(Abstr).

48.- Chamuleau R, Bosman DK, Bovee WMMJ, et al. Chronic hepatic encephalopathy studied by NMR spectroscopy and MRI in man. J Hepatol 1991;13(Suppl 2):S19(Abstr).

49.- Morgan MY. Cerebral Magnetic Resonance imaging and spectroscopy in the study of hepatic encephalopathy. In Hepatic encephalopathy syndromes and therapies. H.O.Conn and J. Bircher. Medi-ed press 1994:101-131.

50.- Bruhn H, Merboldt KD, Michaelis T, et al. Proton MRS of metabolic disturbances in the brain of patients with liver cirrhosis and subclinical hepatic encephalopathy. Proc 10th Annual Meet Soc Magn Reson Med 1991;400(unpublished abstrac).

51.- Ross BD, Morgan MY, Cox IJ, et al. Continuing defect in cerebral energy metabolism in patients with persistent encephalopathy (PHE):monitoring with  $^{31}\text{P}$  MRS. Clin Sci 1987; 72 (Suppl 16):26P.

52.- Barbiroli B, Lodi R, Sama C, et al. Abnormal brain energy metabolism detected by  $^{31}\text{P}$  MRS in patients with chronic liver disease. Proc 11th Annu Meet Soc Magn Reson Med 1992;1919.

53.- Luyten PR, den Hollander JA, Bovée WMMJ, et al.  $^{31}\text{P}$  and  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy of the human brain in chronic hepatic encephalopathy. Proc 8th Annu Meet Soc Magn Reson Med 1989;375.

54.- Chamuleau RAFM, Bosman DK, Bovée WMMJ, et al. What clinician can learn from MR glutamine/glutamate assays. NMR in Biomed 1991;4:103-108.

55.- Haseler LJ, Agarwal V, Sibbitt WL, et al. Crhonic hepatic encephalopathy: reversal of  $^1\text{H}$ -MR spectra following liver transplantation. Proc 11th Annu Meet Soc Magn Reson Med 1992;1014.

56.- Kreis R, Ross BD, Farrow NA, Ackerman Z. Metabolic disorders of the brain in chronic hepatic encephalopathy detected with H-1

MR spectroscopy. Radiology 1992;182:19-27.

57.- Taylor-Robinson SD, Sargentoni J, Mallalieu RJ, et al. Cerebral Phosphorus-31 Magnetic Resonance Spectroscopy in Patients with Chronic Hepatic Encephalopathy. Hepatology 1994;20:1173-1178.

58.- O'Carroll RE, Hayes PC, Ebmeier KP, et al. Regional cerebral blood flow cognitive function in patients with chronic liver disease. Lancet 1991;337(25):1250-1253.

59.- Ginés P, Quintero E y Arroyo V et al. Compensated cirrhosis: Natural history and prognostic factors. Hepatology 1987;7:122-128.

60.- D'amico G, Morabito A, Pagliaro L, et al. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. Dig Dis Sci 1986;31:468-475.

61.- Tanaka R, Itoshima T, Nagashima H, et al. Follow-up study of 582 liver cirrhosis patients for 26 years in Japan. Liver 1987;7:316-324.

62.- Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC and Williams R. Transsection of the oesofagus for bleeding oesofageal varices. Br J Surg 1973;60:646-9.

63.- Pieper, J.A, Rodman, JH. Lidocaine in Evans, Ed. Applied

Pharmacokinetics, Macmillan, Spokane WA 1986, pp 630-681.

64.- Littlefield M, Kolaczowski L, Wang P, Shroeder TJ. Monoethylglycinexylidide determined by fluorescence polarization immunoassay as a liver function test. Clin Chem 1988;34:1159.

65.- Oellerich M, Burdelski M, Lautz H, et al. Prognostic values of the MEGX liver function test in trasplant candidates. Clin Chem 1989;35:1135.

66.- Schroeder TJ, Gremmse DA, Mansour M.E, et al. Lidocaine metabolism as an index of liver function in hepatic transplant donors and recipients. Trasplant proc.1989;21:2299-2301.

67.- Cavanna A, Giovine G, Tappero R, et al. Utilidad diagnóstica de la prealbúmina y de la proteína A ligada a retinol en hepatopatías agudas y crónicas. La Ricerca Clin. Lab. 1985; 17 (71):1-12.

68.- Brown SS, Kalow W, Pilz W, et al. The plasma cholinesterases: a new perspective. Advances in Clinical Chemistry 1981;22:1-123.

69.- Ferenci P. Pathophysiology of hepatic encephalopathy. Hepatogastroenterol 1991;38;371-376.

70.- Grippon P, Le Poncin-Laffite M, Boschat M, et al. Evidence for the role of ammonia in the intracerebral transfer and metabolism of tryptophan. Hepatology 1986;6:682-686.

- 71.- Hindfelt B, Plum F, Duffy TE. Effect of acute ammonia intoxication on cerebral metabolism in rats with portocaval Shunts. J Clin Invest 1977;59:386-396.
- 72.- Raabe W. Neuronal effects of ammonia. In Soeters PD, Wilson JHP, Meijer AF, Holm, eds. Advances in ammonia metabolism and hepatic encephalopathy. Amsterdam: Elsevier 1988:349-355.
- 73.- Zieve L, Doizaki WM, Zieve FJ. Synergism between mercaptanes and ammonia and fatty acids in the production of coma: a possible role for mercaptanes in the pathogenesis of hepatic coma. J Lab Clin Med 1974;83:16-28.
- 74.- Morgan MY, Milson JP, Sherlock S. Plasma ratio of valine, leucine and isoleucine to phenilalanine and tyrosine in liver disease. Gut 1978;19:1068-1075.
- 75.- James JH, Zipparo V, Jeppson B, et al. Hyperammonemia, plasma amino acid imbalance and blood-brain aminoacid transport: a unified theory of portalsystemic encephalopathy. Lancet 1979;2:772-775.
- 76.- Ferenci P. Critical evaluation of the role of branched chain amino acids in liver disease. In thomas JC, Jones EA, eds. Recent advances in hepatology. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1986:137-154.
- 77.- Uribe M, Farca A, Marquez MA, Garcia Ramos G and Guevara L. Treatment of Chronic portalsystemic encephalopathy with

Bromocriptine. *Gastroenterology* 1979;76:1347-1351.

78.- Bohmer T, Rydning A, Solberg HE. Carnitine levels in human serum in health and disease. *Clin Chim Acta* 1974;57:55-61.

79.- Rudman D, Sewell CW, Ansley JD. Deficiency of carnitine in cachectic cirrhotic patients. *J Clin Invest* 1977;60:716-723.

80.- Fuller RK, Hoppel CL. Elevated plasma carnitine in hepatic cirrhosis. *Hepatology* 1983;3:554-558.

81.- Alonso de la Peña C, Rozas I, Alvarez-Prechous A, Pardiñas MC, Paz JM and Rodriguez-Segade S. Free carnitine and acylcarnitine Levels in sera of Alcoholics. *Biochemical Medicine And Metabolic biology* 1990;44:77-83.

82.- Amodio P, Angeli P, Meckel C, Menon F and Gatta A. Plasma carnitine levels in liver cirrhosis: Relationship with nutritional status and liver damage. *J Clin. Chem. Clin. Biochem* 1990;28:619-626.

83.- De Sousa C, Leung NWY, Chalmers RA and Peters TJ. Free and total carnitine and acylcarnitine content of plasma, urine, liver and muscle of alcoholics. *Clinical Science* 1988;75:437-440.

84.- Campbell AGM, Rosenberg LE, Snodgrass PJ and Nuzum CT. Ornithine transcarbamylase deficiency: a cause of lethal neonatal hyperammonemia in males. *NEJM*. 288: 1-6, 1973.

- 85.- Recknagel OR. Carbon tetrachloride hepatotoxicity. Pharmacol.Rev 1967;19:145-208.
- 86.- Prasad AS. Clinical, biochemical and pharmacological role of zinc. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1979;20:293-426.
- 87.- Keeling PWN, Jones BB, Hilton PJ, Thompson RPH. Reduced leucocyte zinc in liver disease. Gut 1980;21:561-564.
- 88.- Schölmerich J, Becher MS, Kottgen E, et al. The influence of portosystemic shunting on zinc and vitamin A metabolism in liver cirrhosis. Hepatogastroenterology 1983;30:143-147.
- 89.- Grüngreiff K, Abicht K, Kluge M, et al. Clinical studies on zinc in chronic liver disease. Z Gastroenterologie 1988;26:409-415.
- 90.- Reding P, Duchateau J and Bataille C. Oral zinc supplementation improves hepatic encephalopathy. Results of a randomised controlled trial. Lancet 1984;2:493-495.
- 91.- Assaf SY, Chung SH. Release of endogenous zinc from brain tissue during activity. Nature 1984;308:737-736.
- 92.- Peters S, Koh J, Chol DW. Zinc selectively blocks action of N-methyl-D-aspartate on cortical neurons. Science 1987;236:589-593.
- 93.- De Brujin KM, Blendis LM, Zilm DH, et al. Effect of dietary

protein manipulations in subclinical portalsystemic encephalopathy. Gut 1983;24:53-60.

94.- Egberts EH, Shomerus H, Hamster W, et al. Branched chain amino acids in the treatment of latent portosystemic encephalopathy. A double-blind-placebo-controlled crossover study. Gastroenterology 1985;88:887-895.

95.- Mc Clain CJ, Potter TJ, Kromhout JP. The effect of lactulose on psychomotor performance test in alcoholic cirrhosis without overt hepatic encephalopathy. J Clin Gastroenterol 1984;6:325-329.

96.- Morgan MJ, Alonso M, Stanger LC. Lactitol and lactulose for the treatment of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis patients. J Hepatol 1989;8:208-217.

97.- Noll F. LDH Determination with LDH, GPT and NAD in methods of enzymatic analysis (1974) 2<sup>a</sup> Ed. 1975. Academic Press Inc. New York.

98.- Allenmark, S. Analysis of catecholamines by HPLC. Journal of liquid chromatography. 1982; 5(1):1-41.

99.- Butrimovitz GP and Purdy WC. The determination of Zinc in blood plasma By Atomic Absorption Spectrometry. Anal. Chim. Acta 1977;94:63-70.

100.- Reitan AM. The relation of the trailmaking test to organic brain damage. J consult Psychol 1955;19:393-405.



101.- Christensen SE, Elsass P and Vilstrup H. Number connection test and Continous Reaction Times in Non-encephalopathic Patients: A comparative study. Journal of Applied Toxicology 1981;1(5):262-263.

102.- Elsass P, Christensen SE, Jorgensen F, Mortensen EL and Vilstrup H. Number Connection Test and Continous Reaction Times in Assesment of organic and Metabolic Encephalopathy: A comparative Study. Acta Pharmacol et Toxicol 1984;54:115-119.

103.- Finlayson MAJ, Johnson KA, Reitan RM. Relationship of level of education to neuropsychological measures in brain-damaged and non-brain-damaged adults. J Consult Clin Psychol 1977;45:536-542.

104.- Verma NP and Kooi KA. Gender factor in longer p100 latency of elderly persons. Electroenceph Clin Neurophysiol 1984;59:361-365.

105.- Stockard JJ, Hughes JF and Sharbrough FW. Visually evoked potentials to elctronic pattern reversal: latency variations with gender, age and technical factors. Am J. EEF Technol 1979;19:171-204.

106.- Guthkelch AN, Bursik D and Sclabassi RJ. The relationship of the latency of the visual p100 wave to gender and head size. Electroenceph Clin Neurophysiol 1987;68:219-222.

107.- Emmerson-Hanover R, Shearer DE, Creel DJ and Dustman RE. Pattern reversal evoked potentials: gender differences and age-

related changes in amplitude and latency. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*,92(1994)93-101.

108.- Beagley HA, Sheldrake JB. Differences in brainstem response latency with age and sex. *Br J Audiol* 1978;12:69-77.

109.- Yang SS, Chu NS, Liaw YF. Somatosensory evoked potentials in hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 1985;89:625-630.

110.- J. Aguilar Reina, F. Boza, J.M. Jimenez and M. Romero Gómez. Prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhotics of grade A of Child-Pugh. Relationship to age, etiology and educational level. *Hepatology* 1995;Oct;386A:1117.

111.- Chu N-S, Yang S-S. Portal-systemic encephalopathy: alterations in somatosensory and brainstem auditory evoked potentials. *Journal of the Neurological Sciences* 1988;84:41-50.

112.- Chu N-S. Sensory evoked potentials in Wilson's disease. *Brain* 1986;109:491-507.

113.- Selwa LM, Vanderzant CW, Brunberg JA, Brewer GJ, Drury I and Beydoun A. Correlation of evoked potential and MRI findings in Wilson's disease. *Neurology* 1993;43:2059-2064.

114.- Rehnstrom S, Simert G, Hansson JA, et al. Chronic hepatic encephalopathy. A psychometrical study. *Scan J Gastroenterol* 1977;12:305-311.

115.- Tarter RE, Hegedus AM, Van Thiel DH, et al. Nonalcoholic cirrhosis associated with neuropsychological dysfunction in the absence of overt evidence of hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 1984;86:1421-1427.

116.- Diaz F, Cadaveira F and Grau C. Short- and middle latency auditory evoked potentials in abstinent chronic alcoholics: preliminary findings. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1990;145-150.

117.- Medrano Albeniz J, Sadaba Garay F y Marot Perello M. Fundamentos lesionales y clínicos del daño cerebral alcohólico. *Arch de Neurobiol* 1992;55(5):147-155.

118.- De la Torre Gutierrez SV, Garcia de León Alvarez M, Gonzalez Sanz L y cols. Evaluación de la encefalopatía hepática con técnicas de potenciales evocados. *Rev. Esp. Enf. Ap. Digest* 1988;73(6):649-54.

119.- Tremblay GC and Bradley TM. L-Carnitine protects fish against acute ammonia toxicity. *Comp Biochem Physiol* 1992;101(2):349-351.

120.- O'connor JE, Costell M and Grisolia S. Protective effect of L-carnitine on hyperammonemia. *FEBS lett* 1984;166(2):331-334.

121.- Matsuoka M, Igisu H, Kohriyama K and Inoue N. Suppression of neurotoxicity of ammonia by L-Carnitine. *Brain Research* 1991;567:328-331.

122.- Hearn TJ, Coleman AE, Lai JCK, Griffith OW and Cooper AJL. Effect of orally administered L-carnitine on blood ammonia and L-carnitine concentrations in portocaval-shunted rats. *Hepatology* 1989;10(5):822-828.

123.-Deshmukh DR, Singh KR, Meert K and Deshmukh GD. Failure of L-carnitine to protect mice against hyperammonemia induced by ammonium acetate or urease injection. *Pediatric Research* 1990;28(3):256-260.

124.- Costell M, Míguez MP, O'connor JE and Grisolia S. Effect of hyperammonemia on levels of carnitine in mice. *Neurology* 1987;37:804-808.

125.- O'connor JE and Costell M. New roles of carnitine metabolism in ammonia cytotoxicity. In *Cirrhosis, hepatic encephalopathy and ammonium toxicity*. Edited by Grisolia S, Felipe V and Miñana MD. Plenum Press, New York, 1990:183-195.

126.- Del Olmo JA, Castillo M, Rodrigo JM, et al. Effect of L-Carnitine upon ammonia tolerance test in cirrhotic patients. In *Cirrhosis, hepatic encephalopathy and ammonium toxicity*. Edited by Grisolia S, Felipe V and Miñana MD. Plenum Press, New York, 1990:197-208.

127.- Romero Gómez M, Boza F, Otero S, García-Valdecasas MS y Aguilar Reina J. Métodos diagnósticos en la encefalopatía hepática subclínica. *Revista Andaluza de Patología Digestiva* 1995;18:43s:A8.

- 128.- Caesar J. Levels of glutamine and ammonia and the pH of cerebrospinal fluid and plasma in patients with liver disease. Clin Sci 1962;22:33-41.
- 129.- Brandstaetter S, and Barzilai D. Glutamine estimation in CSF in liver disease. Am J Dig Dis 1960;5:945.
- 130.- Gilon E, Szeinberg A, Tauman G, and Bodonyi E. Glutamine estimation in cerebrospinal fluid in cases of liver cirrhosis and hepatic coma. J Lab Clin Med 1959;53:714.
- 131.- Tribble DL, Jones DP, Ardehali A, Feeley RM, and Rudman D. Hypercysteinemia and delayed sulfur excretion in cirrhotics after oral cysteine loads. Am J Clin Nutr 1989;50:1401-1406.
- 132.-Seegmiller JE, Schwartz R, and Davidson C. The plasma ammonia and glutamine content in patients with hepatic coma. J Clin Invest 1954;33:984-988.
- 133.- Walker S, Götz R, Czygan P, et al. Oral ketoanalogs of branched-chain amino acids in hyperammonemia in patients with cirrhosis of the liver. Digestion 1982;24:105-111.
- 134.- Record CO, Buxton B, Chase RA, Curzon G, Murray Lyon I and Williams R. Plasma and brain amino acids in fulminant hepatic failure and their relationship to hepatic encephalopathy. Eur J Clin Invest 1976;6:387-394.
- 135.- Hourani BT, Hamlin EM, TReynolds TB. Cerebrospinal fluid

glutamine as a measure of hepatic encephalopathy. Arch Intern Med 1971;127:1033-1036.

136.- Dejong CHC, Deutz NEP and Soeters PB. Intestinal glutamine and ammonia metabolism during chronic hyperammonaemia induced by liver insufficiency. Gut 1993;34:1112-1119.

137.- Vilstrup H, Bucher D, Krog B and Damgard SE. Elimination of infused amino acids from plasma of control subjects and of patients with cirrhosis of the liver. European Journal of Clinical Investigation 1982;12:197-202.

138.- Marchessini G, Bianchi G, Zoli M, et al. Plasma amino acids response to protein ingestion in patients with liver cirrhosis. Gastroenterology 1983;85:283-290.

139.- Dejong CHC, Deutz NEP and Soeters PB. Cerebral cortex ammonia and glutamine metabolism in two rat models of chronic liver insufficiency-induced hyperammonemia: Influence of pair-feeding. J Neurochem 1993;60:1047-1057.

140.- Meijer AJ, Lamers WH and Chamuleau RAFM. Nitrogen metabolism and ornithine cycle function. Physiol Rev 1990;70:701-748.

141.- Kaiser S, Gerok W, Haüssinger D. Ammonia and glutamine metabolism in human liver slices; new aspects on the pathogenesis of hyperammonaemia in chronic liver disease. Eur J Clin Invest 1988;18:535-542.

142.- Windmueller HG, Spaeth AE. Intestinal metabolism of glutamine and glutamate from the lumen as compared to glutamine from blood. Arch Biochem Biophys 1975;71:662-672.

143.- Morgan MY. Branched chain amino acids in the management of chronic liver disease. Facts and fantasies. J Hepatol 1990;11:133-141.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes  
en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de  
D. MANUEL TOMERO GOMEZ  
titulada ENCEFALOPATIA HEPATICA SUBCLINICA:  
VALORACION DE DIFERENTES METODOS DIAGNOSTICOS  
Y SU RELACION CON LA FIBROPATOLOGIA  
acordó otorgarle la calificación de APTO CON LAUDE POR  
UNANIMIDAD

Sevilla, 5 de Junio 1996

El Vocal,

El Vocal,

El Vocal,

El Presidente

El Secretario,

El Doctorado,

